

The Japanese Journal of Nephrology

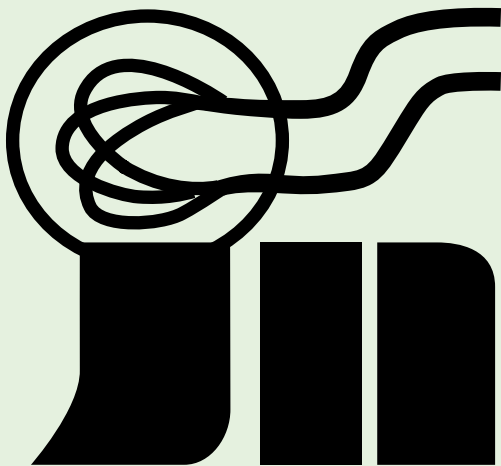
日本腎臓学会誌

ISSN 0385-2385

日腎会誌 Jpn J Nephrol

The 62nd Annual Meeting Japanese Society of Nephrology

Vol.61 No.3 (123-464), 2019



第62回(令和元年度)日本腎臓学会学術総会

総会長 湯澤由紀夫 藤田医科大学医学部腎臓内科学 教授

会場 名古屋国際会議場

会期 令和元年6月21日(金)~23日(日)

令和元年 5 月

正 会 員 各 位

一般社団法人日本腎臓学会 公印
理事長 柏原 直樹 省略

令和元年度 一般社団法人日本腎臓学会 定例総会開催について(ご案内)

標記の件につきまして、定款第 16 条に基づき下記の通り定例総会を開催いたしますので、ご案内申し上げます。
是非ご出席下さいますようお願い申し上げます。

記

日時：令和元年 6 月 21 日 (金) 8:00~9:00

場所：名古屋国際会議場 1 号館 2 階 センチュリーホール

〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町 1-1

議題：議事録署名人選出の件

1. 新規・更新評議員候補者承認の件
2. 名誉会員候補者承認の件
3. 国際名誉会員候補者承認の件
4. 平成 30 年度決算報告承認
5. 平成 30 年度業務・会計監査報告
6. 平成 30 年度事業報告
7. その他報告事項
 - ・令和元年度事業計画
 - ・令和元年度収支予算
 - ・学術総会長，学術大会長の件
 - ・上田賞ほか授与の件 他

— ご出欠の葉書ご返送のお願い —

総会の決議は 2 分の 1 以上の出席（委任状含む）が必要です。速やかに、ご返送をお願いいたします。

記名・押印し 6 月 10 日（月）までに必ずご返送ください。

なお、承認事項の詳細につきましては、ホームページに掲載しております。

年会費納入のお願い

令和元年度年会費は下記の通りです。振込用紙は個別にお送りいたしますので、到着後お振込み下さいますようお願い申し上げます。

一般会員，功労会員及び評議員　年額一律 13,000 円

2年度にわたり会費が未納の場合は，会員名簿から削除され，退会となりますのでご了承ください。

また，ご都合により退会希望の方は，事務局まで書面でご通知下さい。

第 62 回日本腎臓学会学術総会案内

総会長：藤田医科大学医学部腎臓内科学

教授 湯澤 由紀夫

会 場：名古屋国際会議場

〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1番1号

<http://www.nagoya-congress-center.jp/access/>

受付

6月21日（金）～6月23日（日） 名古屋国際会議場 1号館1階 アトリウム

PC データ受付

6月21日（金）～6月23日（日） 名古屋国際会議場 1号館2階

センチュリーホール前ホワイエ

第1会場	名古屋国際会議場	1号館2階	センチュリーホール
第2会場	名古屋国際会議場	4号館1階	白鳥ホール（北）
第3会場	名古屋国際会議場	4号館1階	白鳥ホール（南）
第4会場	名古屋国際会議場	2号館1階	展示室211
第5会場	名古屋国際会議場	2号館1階	展示室212
第6会場	名古屋国際会議場	2号館2階	会議室224
第7会場	名古屋国際会議場	2号館2階	会議室222+223
第8会場	名古屋国際会議場	2号館3階	会議室234
第9会場	名古屋国際会議場	2号館3階	会議室232+233
第10会場	名古屋国際会議場	3号館3階	国際会議室
第11会場	名古屋国際会議場	1号館4階	会議室141+142
ポスター会場	名古屋国際会議場	1号館1階	イベントホール

会期中の学術総会事務局：名古屋国際会議場 1号館3階 131+132

jsn62@umin.ac.jp

学術総会参加者へのお知らせとお願い

1. 参加受付

学術総会に参加される方は、受付で参加費をお支払いの上、参加証をお受取りください。

※クレジットカードは使用できません。

参加受付場所

1号館1階 アトリウム

【1日目】6月21日(金) 7:30~17:30

【2日目】6月22日(土) 7:45~17:30

【3日目】6月23日(日) 7:45~14:30

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) : 16,200 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) : 8,640 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。

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

会員懇親会

日 時 : 6月22日(土) 19:00~21:00

会 場 : 名古屋国際会議場 1号館4階 レセプションホール

参加費 : 3,000 円

懇親会参加費は、受付または懇親会会場前の懇親会受付(受付開始時刻 18:30 予定)にてお支払いください。

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 (1号館1階 アトリウム)

日 時 : 6月21日(金)・22日(土) 9:00~16:00

6月23日(日) 9:00~14:00

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 (1号館1階 アトリウム)

日 時：6月21日（金）・22日（土）9：00～16：00

6月23日（日）9：00～12：00

4. 抄録集

日本腎臓学会会員に配布しております。この抄録集を当日ご持参ください。会期中にも販売いたしますが、部数に限りがあります（抄録集一部5,400円）。

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

日 時：6月21日（金）8：00～9：00

会 場：第1会場（1号館2階 センチュリーホール）

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

1号館1階 アトリウムにて下記の時間に行います。

6月21日（金）7：30～19：10

6月22日（土）7：45～20：50

6月23日（日）7：45～16：00

9. 書籍展示

1号館2階 センチュリーホール前ホワイエと1号館1階 イベントホールにて下記の時間に行います。

6月21日（金）9：00～17：00

6月22日（土）9：00～17：00

6月23日（日）9：00～14：30

10. 併設展示

1号館1階 イベントホールにて下記の時間に行います。

6月21日（金）9：00～17：00

6月22日（土）9：00～17：00

6月23日（日）9：00～14：30

11. 男女共同参画委員会展示ブース/相談コーナー（日本腎臓学会男女共同参画委員会企画）

会期中に男女共同参画委員会の展示ブースを開設いたします。資料の展示や配布、意見交換の場として、男女問わず皆様のご来訪をお待ちしております。

また、男女共同参画委員会委員による個別相談コーナーも別室にて開設いたします。今後の進路や腎臓医としてのキャリアでの悩みについての相談を個別に伺います。

個人情報厳守いたします。ご希望の方は、会期中に男女共同参画委員会展示ブースでお申し出ください。

・開設日時：6月21日（金）10：00～16：00

6月22日（土）10：00～16：00

6月23日（日）10：00～15：00

・場 所：1号館1階 イベントホール

12. 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)

13. 託児所

会期中に名古屋国際会議場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。

14. 会長賞・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、さらにその中から会長賞を選定いたしました。会長賞は学術総会の会員懇親会(6月22日)にて表彰をいたします。

15. 奨励賞

6月21日・22日のEnglish Sessionにおいて、当日の発表を聴いた上で、各セッションから優秀な演題を奨励賞として選出いたします。受賞者の発表および表彰は学術総会の会員懇親会(6月22日)にて行います。

16. ランチョンセミナー入場整理券について

ランチョンセミナーの入場整理券の配布はいたしません。直接会場へお越しください。

イブニングセミナー、モーニングセミナーも同様です。

17. 他学会単位について

シンポジウム14「Contribution of nephrologist to high risk transplantation」(6月22日(土) 15:40~17:40)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。

18. 市民公開講座

日 時：2019年6月23日(日)(学術総会3日目) 14:00~16:00

会 場：第1会場(1号館2階 センチュリーホール)

19. サテライトシンポジウム

開催日：2019年8月4日(日) 10:00~17:30(予定)

会 場：バルクラシック甲府

〒400-0031 山梨県甲府市丸の内1-1-17

テーマ：腎臓学の頂きをめざして

事務局：北村健一郎(山梨大学医学部内科学講座第3教室)

・サテライトシンポジウム参加費：5,000円

学部学生・大学院生および初期研修医：無料

・単位について：サテライトシンポジウム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(5単位)が取得できます。

※なお、第62回日本腎臓学会学術総会(6月21日~23日開催)の参加証をお持ちいただけ

れば、無料にてご参加いただけます。但し、重複して単位を取得することはできません。

20. プログラム・抄録アプリのご案内

スマートフォンやタブレット端末でプログラム・抄録検索ができるアプリケーションをご利用いただけます。

演題やセッションの閲覧や検索のほか、ブックマークやメモ機能、ご自身の参加プログラムをスケジュールとして登録することができます。

詳細については学術総会ホームページをご覧ください。

※プログラム・抄録アプリの公開は6月中旬を予定しております。

※閲覧にはパスワードの入力が必要です。【パスワード：jsn62】

21. 研究倫理・医療倫理に関する研修会について

日 時：6月21日（金）10：10～11：10

会 場：第11会場（1号館4階 会議室141+142）

セッション：教育講演2「医療安全と研究倫理」

※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。）

なお、6月22日（土）17：50より第2会場にて本講演を収録した映像を上映いたします。こちらでも参加証の配布を行います。

22. 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

学会主導企画6「腎臓病療養指導士への期待」

日 時：6月22日（土）16：40～18：40

会 場：第3会場（4号館1階 白鳥ホール（南））

※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://j-ka.or.jp/educator/>) でご確認ください。

23. オンデマンド配信について

よくわかるシリーズ1～13と教育講演2「医療安全と研究倫理」は、学術総会終了後、日本腎臓学会ホームページの会員専用ページにてオンデマンド配信いたします。

配信期間は、学術総会終了後ホームページに掲載いたします。

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ご着席ください。

一般演題 (English Session, 口演) は、1 演題 12 分 (発表 8 分, 討論 4 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。

2. ポスター発表の司会者へのお願い

発表時間は 1 演題 6 分 (発表 4 分, 討論 2 分) で進行してください。

ポスター発表日時: 6 月 21 日 (金) 11:00~12:15

6 月 22 日 (土) 11:00~12:15

6 月 23 日 (日) 11:00~12:15

担当セッション開始 15 分前までにポスター受付 (1 号館 1 階 イベントホール前) にて指示棒, リボン, オーディオレシーバーをお受け取りの上, 担当セッションのポスター前で待機してください。時間厳守をお願いいたします。

3. 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

1. 発表時間

一般演題は発表 8 分, 討論 4 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いたします。

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: 1 号館 2 階 センチュリーホール前ホワイエ

受付時間: 6 月 21 日 (金) 7:30~17:30

6 月 22 日 (土) 7:45~18:00

6 月 23 日 (日) 7:45~15:00

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。

21 日, 22 日は翌日の発表データも受け付けいたします。

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 2010/2013/2016

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 62 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

ポスター発表について

ポスター受付は、1号館1階 イベントホールにて行います。受付後、所定の掲示時間までにポスター掲示を終了してください。

掲示時間、閲覧時間、発表・討論時間およびポスター撤去の時間は以下のとおりです。

発表時間は発表4分、討論2分です。セッション開始5分前までにご自身のポスターパネル前に待機してください。

	6月21日(金)	6月22日(土)	6月23日(日)
掲示時間	8:30~10:00	8:30~10:00	8:30~10:00
閲覧時間	10:00~11:00 12:15~17:30	10:00~11:00 12:15~18:00	10:00~11:00 12:15~15:40
発表・討論時間	11:00~12:15	11:00~12:15	11:00~12:15
撤去時間	17:30~18:30	18:00~19:00	15:40~16:40

【ポスターパネルについて】

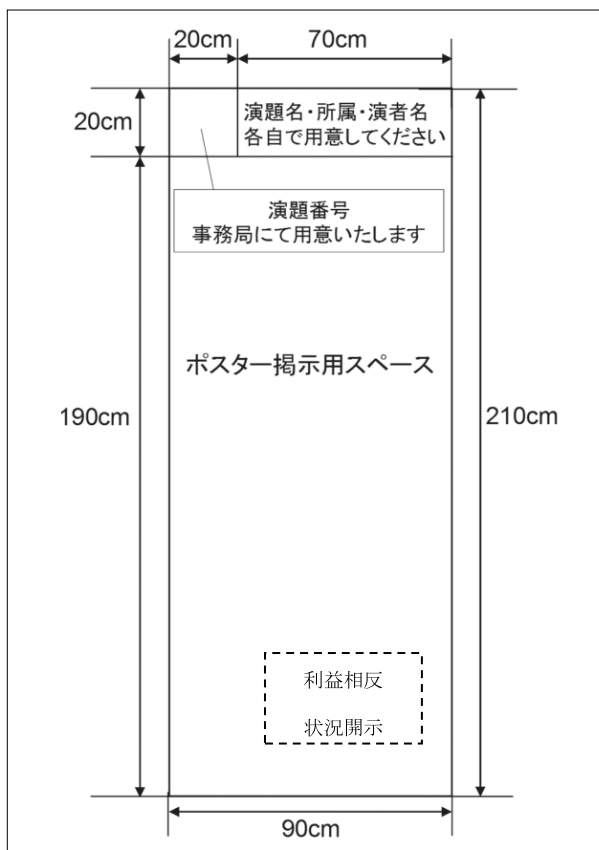
- ・パネルの大きさは縦210cm×幅90cmです。
- ・演題番号(20cm×20cm)と画鋲は事務局で用意いたします。
- ・本文は縦190cm×幅90cmに収まるようにしてください。
- ・本文とは別に、縦20cm×幅70cmに収まるように演題名・演者名・所属を記入したタイトルをご用意ください。

※撤去時間を過ぎても引き取りの無いポスターは、学術総会事務局で撤去し、プログラム終了時に廃棄いたしますのでご了承ください。

※掲示するポスター内に、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。

詳細は学会ホームページの「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>

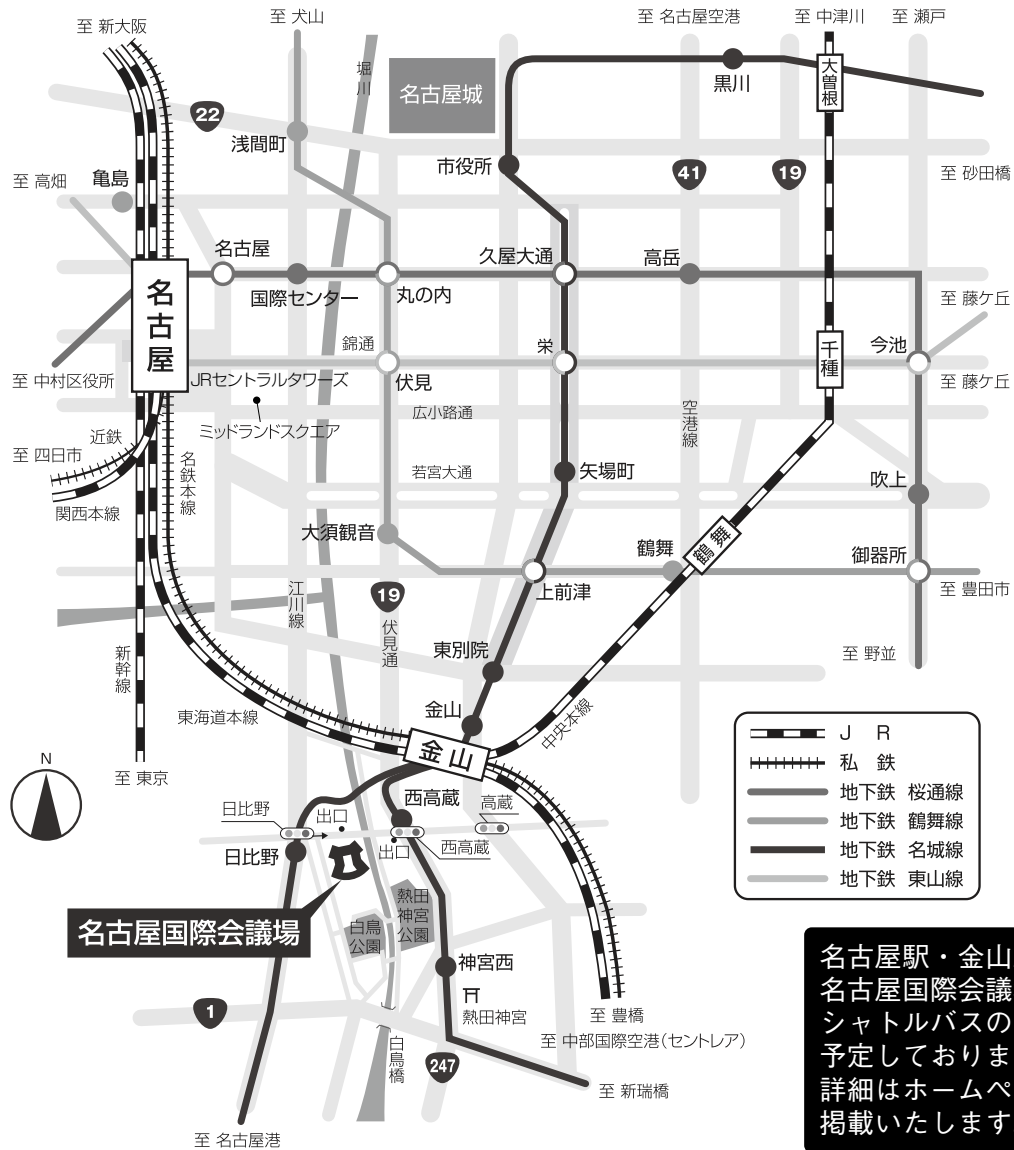
※掲示するポスターおよび発表内容に個人が特定できるような表現（イニシャル等）が無いようにご注意ください。

※第 62 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。

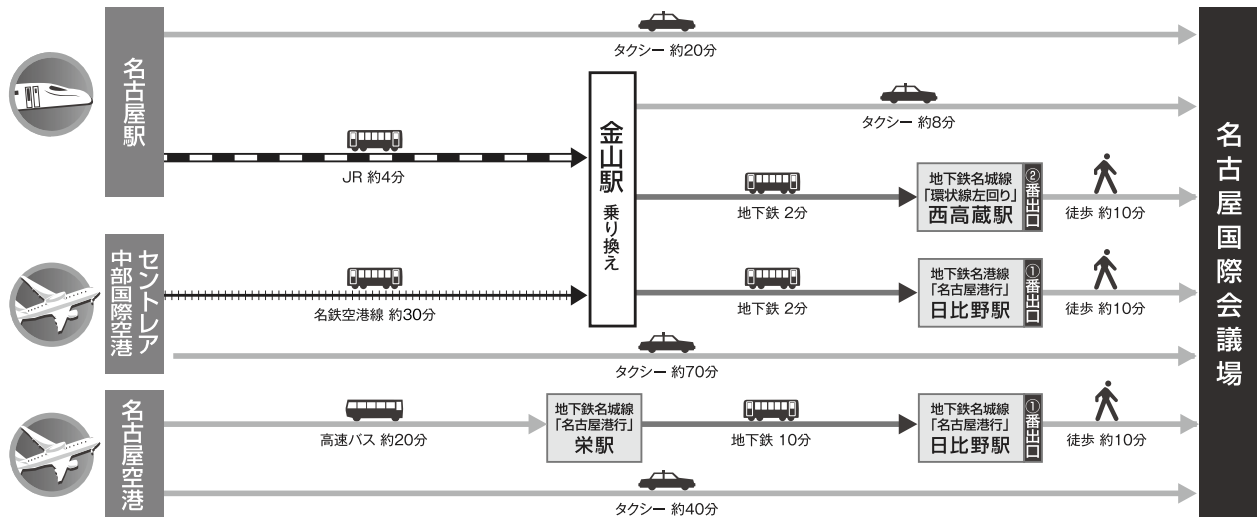
URL : https://www.jsn.or.jp/about/regulations/saisoku_2579.php

本学術総会ではポスター発表時にオーディオレシーバーを使用いたします。演者がマイク（発信機）を使用して発表を行い、参加者はオーディオレシーバー（受信機）を使用して発表を聴講します。ポスター受付にてオーディオレシーバーを配布いたしますので、お受取の上、会場にお入りください。なお、レシーバーには数に限りがございます。

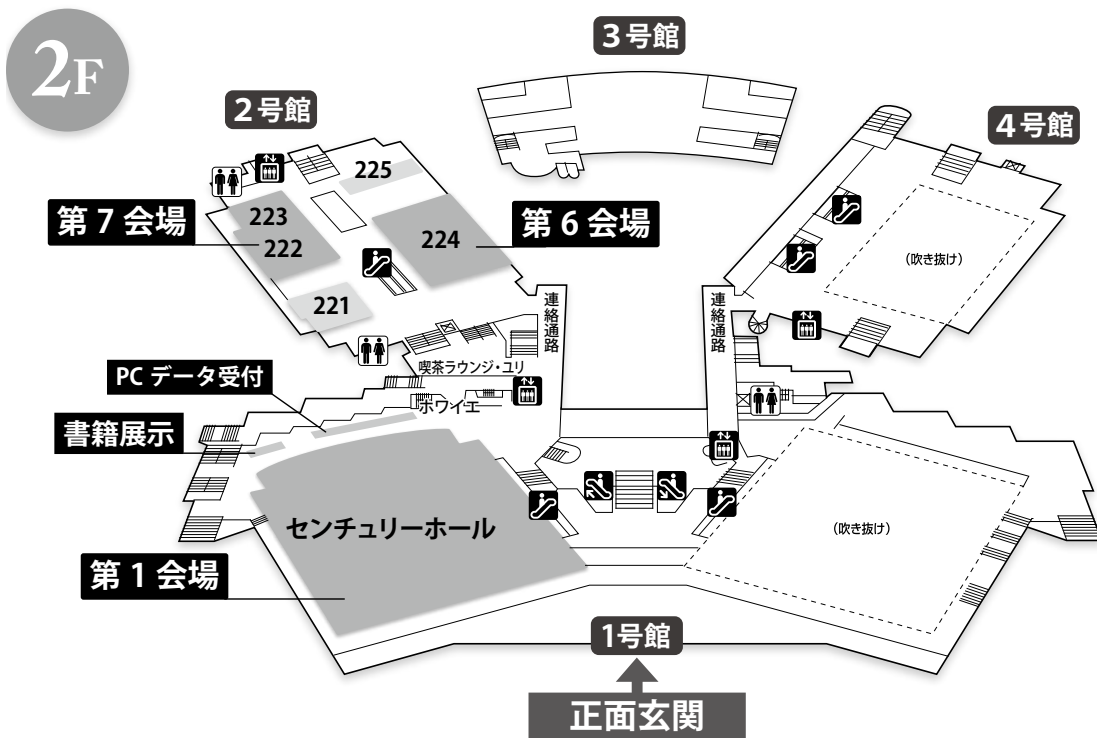
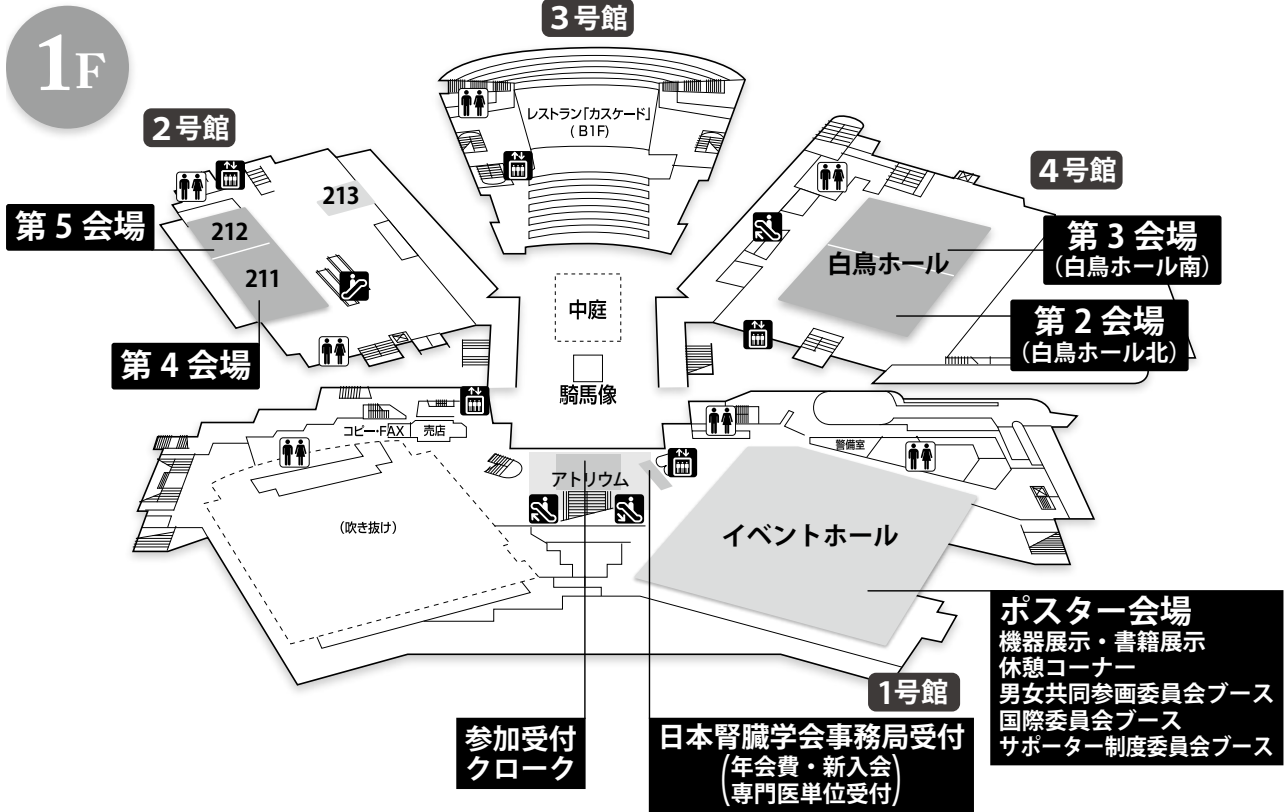
交通のご案内



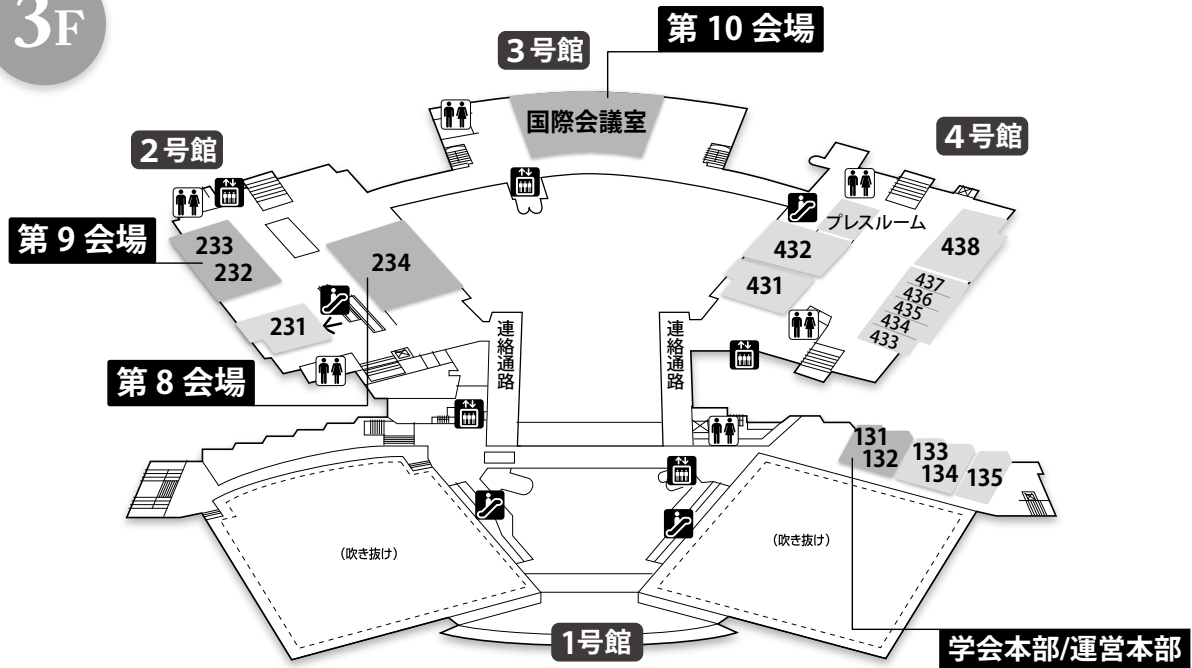
名古屋駅・金山駅から名古屋国際会議場までのシャトルバスの運行を予定しております。詳細はホームページに掲載いたします。



名古屋国際会議場



3F



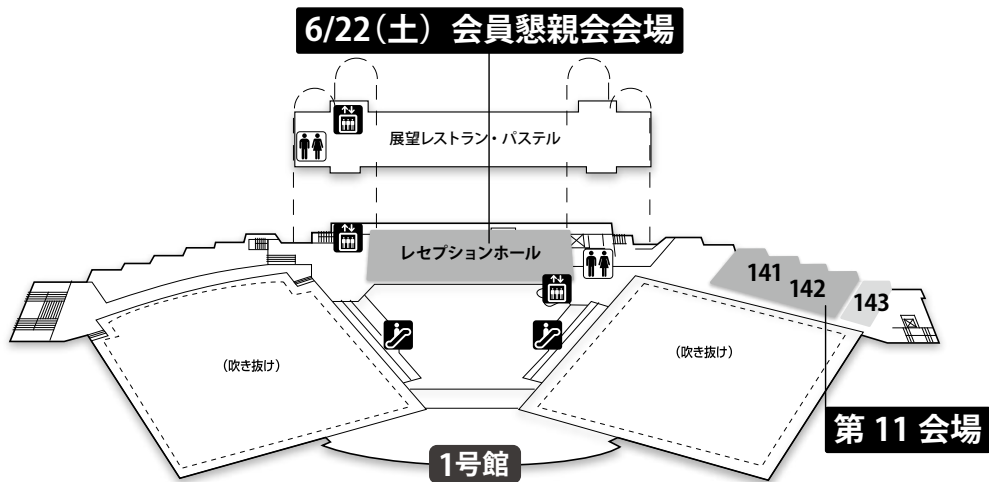
第10会場（3号館）へは、2号館・4号館の3階から行き来できます

部屋名は、号館・階数・部屋番号を表しています。

【例】第4会場（会議室211）

<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
号館	階数	番

4F



日本腎臓学会誌

Vol. 61 No. 3 2019 学術総会号

目次

■プログラム

第 62 回日本腎臓学会学術総会：会場ならびに会期中総会本部.....	iii
プログラム委員・演題選定委員.....	124
学術総会日程表.....	130
第 1 日 6 月 21 日 (金) プログラム.....	139
第 2 日 6 月 22 日 (土) プログラム.....	159
第 3 日 6 月 23 日 (日) プログラム.....	180
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.....	198
CME 実践 電解質道場—緊急性のある酸塩基・電解質異常—.....	204
委員会企画 5「CME 若手のための症例を通して学ぶ腎病理の基本」.....	206
特別企画 NEPH Champions League Nagoya 2019.....	207
JSN/ASN Joint Symposium.....	208
JSN/ERA-EDTA Joint Symposium.....	210
JSN/KDIGO Joint Symposium.....	212

■抄録

会長講演 デジタルサイエンス時代の腎臓学.....	湯澤由紀夫 216
招請講演 1 IgA Nephropathy: A Global Perspective.....	Daniel Cattran 217
招請講演 2 Proteogenomics-The Path to Precision Medicine.....	Henry Rodriguez 218
招請講演 3	Susan E. Quaggin 219
招請講演 4 THE TRANSPLANT THERAPEUTIC LANDSCAPE.....	Peter G. Stock 220
特別講演 1 スーパー分子をつくる：無限の可能性と異分野融合のチカラ.....	伊丹健一郎 221
特別講演 2 私と腎臓.....	黒川 清 222
大島賞受賞講演 1 Intravital imaging for unraveling pathogenesis of AKI.....	中野大介 223
大島賞受賞講演 2 The pathophysiological role of angiotensin receptor-binding protein in hypertension and kidney disease.....	涌井広道 223
Clinical Scientist Award (CSA) 受賞講演 1 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の 治療及び病態の解明.....	諏訪部達也 223
Clinical Scientist Award (CSA) 受賞講演 2 糖尿病性腎症の臨床病理学的研究.....	山内真之 223
総会長主導企画 1 腎臓病学の新しい解析アプローチ.....	柳田素子, 和田隆志 224
総会長主導企画 2 腎臓内科学への AI・ICT 技術の応用.....	猪阪善隆, 丸山彰一 225
総会長主導企画 3 Reevaluation of pathogenesis of IgA nephropathy~before and after IgA deposition~	Ichiei Narita, Yusuke Suzuki 226
学会主導企画 1 CKD 対策 今後の展開.....	山縣邦弘, 内田啓子 228
学会主導企画 2 ビッグデータを活用する CKD 診療の将来展望 (日本医療情報学会合同企画)	大江和彦, 岡田浩一 229
学会主導企画 3 糖尿病性腎臓病 (DKD) の課題 (日本糖尿病学会合同企画).....	南学正臣, 植木浩二郎 230



学会主導企画 6	腎臓病療養指導士への期待.....	要 伸也, 内田明子	232
学会主導企画 7	地域包括ケアとCKD患者管理(日本透析医学会合同企画).....	中元秀友, 柏原直樹	233
シンポジウム 1	CKD合併症最新の話.....	重松 隆, 深川雅史	234
シンポジウム 2	線維化, リモデリング機序と新規治療.....	今田恒夫, 佐藤 稔	236
シンポジウム 3	Innate immunity and kidney disorders: Future perspectives of the therapeutic strategies for renal inflammation.....	Reiko Inagi, Naotake Tsuboi	237
シンポジウム 4	慢性腎臓病と糖尿病性腎臓病; 最新の解析から見る病態と治療の可能性.....	向山政志, 北村健一郎	238
シンポジウム 5	ループス腎炎: 病態研究と臨床の最前線.....	渥美達也, 廣村桂樹	239
シンポジウム 6	がん診療における腎臓内科医と泌尿器科医の接点.....	成田一衛, 大家基嗣	240
シンポジウム 7	共生する腎臓と微生物.....	阿部高明, 金子一成	242
シンポジウム 8	血管炎に関する最新の話.....	駒形嘉紀, 杉山 斉	243
シンポジウム 9	薬物療法の実際と進歩.....	伊藤恭彦, 平田純生	245
シンポジウム 10	CKD教育をベースとした地域連携の現状と未来.....	守山敏樹, 稲熊大城	246
シンポジウム 11	アルポート症候群~新たな展開~.....	乳原善文, 中西浩一	247
シンポジウム 12	Clinical trials in nephrology.....	Masaomi Nangaku, Takayuki Hamano	248
シンポジウム 13	Ciliopathy 繊毛関連疾患のアップデート.....	土谷 健, 堀江重郎	250
シンポジウム 14	Contribution of nephrologist to high risk transplantation.....	Takashi Kenmochi, Shinichi Nishi	251
シンポジウム 15	New therapeutic targets for kidney diseases.....	Shinichi Uchida, Akira Nishiyama	253
シンポジウム 16	高血圧成因の新しい話題(RAAS, 自己免疫, 酸化ストレス, 塩分, パラクライン等).....	今井圓裕, 田村功一	254
シンポジウム 17	ゲノムから見た腎臓病.....	蘇原映誠, 野津寛大	255
シンポジウム 18	腎疾患に対するiPS細胞の実践的活用に向けた挑戦.....	西中村隆一, 横尾 隆	256
シンポジウム 19	急性腎障害における最新の知見.....	寺田典生, 土井研人	257
シンポジウム 20	小児腎疾患のEBMの進歩と移行医療.....	飯島一誠, 池住洋平	259
教育講演 1	蛋白尿の発症機序: GBM, ポドサイト.....	淺沼克彦	260
教育講演 2	医療安全と研究倫理.....	安田あゆ子, 飯田香緒里, 守山敏樹	260
教育講演 3	傾向スコア分析と操作変数法.....	康永秀生	261
教育講演 4	尿細管の機能を統合的に理解する~基礎から最新の知見まで~.....	柴田 茂	261
教育講演 5	M蛋白疾患における腎臓内科医の役割: グレーゾーンからカラフルへ.....	水野真一	261
教育講演 6	新専門医制度移行に伴う腎臓専門研修および生涯学習.....	和田健彦	262
教育講演 7	チーム医療.....	小松康宏, 赤津サトミ	262
教育講演 8	腎生検ガイドの改定.....	乳原善文	262
教育講演 9	CKD患者における身体・脳(認知)連関に迫る.....	二宮利治, 音部雄平, 土井剛彦	263
よくわかるシリーズ 1	慢性腎臓病における脂質異常症とその管理の有益性.....	庄司哲雄	263
よくわかるシリーズ 2	CKD-MBD.....	山本 卓	264
よくわかるシリーズ 3	血圧の日内変動と腎臓を含む臓器障害の知見.....	福田道雄	264
よくわかるシリーズ 4	AKI update (基礎).....	前嶋明人	264
よくわかるシリーズ 5	AKI update (臨床) 診断・治療と最近の話題.....	平和伸仁	264
よくわかるシリーズ 6	免疫病理学的視点と尿細管間質性腎炎.....	柴田孝則	265
よくわかるシリーズ 7	診療ガイドラインに強くなる ~作成方法を理解して信頼できる診療ガイドラインを活用しよう~.....	石川英二	265

よくわかるシリーズ 8	臨床医も知っておくべき基礎のテクニック.....	鈴木 仁	265
よくわかるシリーズ 9	腎疾患と妊娠—薬物療法を中心に—.....	村島温子	265
よくわかるシリーズ 10	腹膜透析療法—新ガイドラインの実践—.....	伊藤恭彦	266
よくわかるシリーズ 11	CKD 患者での鉄動態の特徴 —鉄欠乏モデルとしての血液透析患者と保存期 CKD での尿中鉄喪失—.....	稲葉雅章	266
よくわかるシリーズ 12	ネフローゼ症候群 update (MCNS, FSGS, MN の基礎と臨床課題).....	藤垣嘉秀	266
よくわかるシリーズ 13	適切な利尿法を考える.....	柴垣有吾	266
委員会企画 1	腎疾患登録・病理診断標準化委員会企画.....	佐藤 博, 清水 章	267
委員会企画 2	腎病理生涯教育コース (CME): 薬剤性腎障害の病理像と発症機序.....	北村博司, 西 慎一	269
委員会企画 4	腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー.....	益澤尚子, 山本 泉	270
Asian Session.....			271
一般演題 (English Session).....			275
一般演題 (口演).....			284
一般演題 (ポスター).....			321
索引.....			425

The Japanese Journal of Nephrology

Vol. 61 No. 3 2019

Contents

Program	139
Abstracts	
Presidential Lecture Nephrology in a new era of digital science <i>Yukio Yuzawa</i>	216
Invited Lecture 1 IgA Nephropathy : A Global Perspective <i>Daniel Cattran</i>	217
Invited Lecture 2 Proteogenomics-The Path to Precision Medicine <i>Henry Rodriguez</i>	218
Invited Lecture 3 <i>Susan E. Quaggin</i>	219
Invited Lecture 4 THE TRANSPLANT THERAPEUTIC LANDSCAPE <i>Peter G. Stock</i>	220
Special Lecture 1 <i>Kenichiro Itami</i>	221
Special Lecture 2 <i>Kiyoshi Kurokawa</i>	222
Oshima Awards 1 Intravital imaging for unraveling pathogenesis of AKI <i>Daisuke Nakano</i>	223
Oshima Awards 2 The pathophysiological role of angiotensin receptor-binding protein in hypertension and kidney disease <i>Hironichi Wakui</i>	223
Clinical Scientist Awards 1 Treatment for patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) <i>Tatsuya Suwabe</i>	223
Clinical Scientist Awards 2 Clinical and Pathological Features of Diabetic Nephropathy <i>Masayuki Yamanouchi</i>	223
President-organizing special program 1 Novel approaches for understanding kidney diseases <i>Motoko Yanagita, Takashi Wada</i>	224
President-organizing special program 2 Application of AI/ICT technology to Nephrology <i>Yoshitaka Isaka, Shoichi Maruyama</i>	225
President-organizing special program 3 Reevaluation of pathogenesis of IgA nephropathy~before and after IgA deposition~ <i>Ichiei Narita, Yusuke Suzuki</i>	226
JSN-organizing program 1 Future perspectives for CKD control and prevention <i>Kunihiro Yamagata, Keiko Uchida</i>	228
JSN-organizing program 2 Advantage of big data in CKD management for the future <i>Kazuhiko Ohe, Hirokazu Okada</i>	229
JSN-organizing program 3 Problems to be solved in DKD <i>Masaomi Nangaku, Kojiro Ueki</i>	230
JSN-organizing program 6 Mounting expectations for kidney health educators <i>Shinya Kaname, Akiko Uchida</i>	232
JSN-organizing program 7 Regional inclusive care system and management of patients with chronic kidney disease <i>Hidetomo Nakamoto, Naoki Kashiwara</i>	233
Symposium 1 Recent Advances in CKD Complications <i>Takashi Shigematsu, Masafumi Fukagawa</i>	234
Symposium 2 Renal Fibrosis and Tissue Remodeling : From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutics <i>Tsuneo Konta, Minoru Sato</i>	236
Symposium 3 Innate immunity and kidney disorders : Future perspectives of the therapeutic strategies for renal inflammation <i>Reiko Inagi, Naotake Tsuboi</i>	237
Symposium 4 CKD & DKD : New insights into molecular pathophysiology and therapeutic application <i>Masashi Mukoyama, Kenichiro Kitamura</i>	238
Symposium 5 Lupus Nephritis : Forefronts of Pathological Research and Clinical Practice <i>Tatsuya Atsumi, Keiju Hiromura</i>	239



Symposium 6	Onco-nephrology : collaboration in clinical practice by nephrologists and urologists <i>Ichiei Nariia, Mototsugu Ooya</i>	240
Symposium 7	Microbiota-Kidney Mutualism <i>Takaaki Abe, Kazunari Kaneko</i>	242
Symposium 8	Current topics in systemic vasculitis <i>Yoshinori Komagata, Hitoshi Sugiyama</i>	243
Symposium 9	Recent status and progress in pharmacotherapy <i>Yasuhiko Ito, Sumio Hirata</i>	245
Symposium 10	Current status and future in medical cooperation based on CKD education <i>Toshiki Moriyama, Daijo Inaguma</i>	246
Symposium 11	Alport syndrome~New evolutions~ <i>Yoshifumi Ubara, Koichi Nakanishi</i>	247
Symposium 12	Clinical trials in nephrology <i>Masaomi Nangaku, Takayuki Hamano</i>	248
Symposium 13	Updates of Ciliopathy cilia-related diseases <i>Ken Tsuchiya, Shigeo Horie</i>	250
Symposium 14	Contribution of nephrologist to high risk transplantation <i>Takashi Kenmochi, Shinichi Nishi</i>	251
Symposium 15	New therapeutic targets for kidney diseases <i>Shinichi Uchida, Akira Nishiyama</i>	253
Symposium 16	Up-to-date of Pathogenesis of Hypertension in Renal Disease <i>Enyu Imai, Koichi Tamura</i>	254
Symposium 17	Kidney Genetics and Genomics <i>Eisei Sohara, Kandai Nozu</i>	255
Symposium 18	The Challenge of practical use of iPS cell for kidney diseases <i>Ryuichi Nishinakamura, Takashi Yokoo</i>	256
Symposium 19	Update on acute kidney injury <i>Yoshio Terada, Kent Doi</i>	257
Symposium 20	Progress of EBM and transitional medicine in pediatric kidney diseases <i>Kazumoto Iijima, Yohei Ikezumi</i>	259
Educational Lecture 1	Pathogenesis of proteinuria : GBM, podocyte <i>Katsuhiko Asanuma</i>	260
Educational Lecture 2	Patient safety and research ethics <i>Ayuko Yasuda, Kaori Iida, Toshiki Moriyama</i>	260
Educational Lecture 3	Propensity score analysis and instrumental variable method <i>Hideo Yasunaga</i>	261
Educational Lecture 4	Electrolyte transport mechanism in the renal tubules : basics and update <i>Shigeru Shibata</i>	261
Educational Lecture 5	The new role of nephrologists in management of monoclonal gammopathy <i>Shinichi Mizuno</i>	261
Educational Lecture 6	Training for Certified Nephrologists and Continuing Medical Education under the New Board of Medical Specialties System <i>Takehiko Wada</i>	262
Educational Lecture 7	Inter-professional working in shared decision making <i>Yasuhiro Komatsu, Satomi Akatsu</i>	262
Educational Lecture 8	Renal biopsy in Japan <i>Yoshifumi Ubara</i>	262
Educational Lecture 9	Revealing Physical-Cognitive Interactions in Patients with CKD <i>Toshiharu Ninomiya, Yuhei Otobe, Takehiko Doi</i>	263
Resident Seminar 1	Dyslipidemia in chronic kidney disease : Management and benefit <i>Tetsuo Shoji</i>	263
Resident Seminar 2	CKD-MBD <i>Suguru Yamamoto</i>	264
Resident Seminar 3	The effects of circadian blood pressure rhythm on Target Organ Damages (e.g. renal end-point) <i>Michio Fukuda</i>	264
Resident Seminar 4	AKI update (basic) <i>Akito Maeshima</i>	264
Resident Seminar 5	AKI update (Clinical) The diagnosis, treatment and recent topics <i>Nobuhito Hirawa</i>	264

Resident Seminar 6	Immunopathological aspects of tubulointerstitial nephritis	
	<i>Takanori Shibata</i>	265
Resident Seminar 7	Understand clinical practice guidelines-Understand how to make and use relevant clinical practice guidelines-	
	<i>Eiji Ishikawa</i>	265
Resident Seminar 8	Recent knowledge of basic research technique for physician	
	<i>Hitoshi Suzuki</i>	265
Resident Seminar 9	Kidney disease and pregnancy	
	<i>Atsuko Murashima</i>	265
Resident Seminar 10	Peritoneal Dialysis-Usefulness of clinical practice guideline for PD-	
	<i>Yasuhiko Ito</i>	266
Resident Seminar 11	Iron kinetics in CKD patients-iron loss into dialysis circuit and urine in hemodialysis and predialysis CKD patients-	
	<i>Masaaki Inaba</i>	266
Resident Seminar 12	Nephrotic syndrome update-basic pathophysiology and clinical problems of MCNS, FSGS and MN-	
	<i>Yoshihide Fujigaki</i>	266
Resident Seminar 13	Let's consider how to make a proper diuresis!	
	<i>Yugo Shibagaki</i>	266
Committee Program 1	Japan Kidney Disease Registry (J-KDR) + Report from Committee for Standardization of Renal Histopathology	
	<i>Hiroshi Sato, Akira Shimizu</i>	267
Committee Program 2	Renal Pathology CME	
	<i>Hiroshi Kitamura, Shinichi Nishi</i>	269
Committee Program 4	Renal Biopsy Consultation and Review	
	<i>Naoko Masuzawa, Izumi Yamamoto</i>	270
Asian Session		271
English Session		275
Oral session		284
Poster Session		321
Index		425

第62回(平成31年度)日本腎臓学会学術総会 抄録集

総会長

藤田医科大学医学部腎臓内科学 教授

湯澤 由紀夫

副会長

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 教授

丸山 彰一

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 教授

伊藤 恭彦

プログラム委員

阿部 高明	飯島 一誠	猪阪 善隆	岩野 正之	内田 信一	大家 基嗣
柏原 直樹	金子 一成	河内 裕	北村健一郎	後藤 眞	佐藤 稔
清水 章	杉山 斉	鈴木 祐介	南学 正臣	西山 成	長谷川みどり
丸山 彰一	向山 政志	守山 敏樹	柳田 素子	山縣 邦弘	湯澤由紀夫
横尾 隆	和田 隆志				

演題選定委員

赤井 靖宏	浅沼 克彦	旭 浩一	阿部 高明	阿部 貴弥	阿部 雅紀
荒木 信一	有馬 秀二	安西 尚彦	安藤 康宏	飯島 一誠	池上 直慶
池住 洋平	池田 雅人	池田 裕次	石川 英二	石川 匡洋	石倉 健司
石光 俊彦	石村 栄治	石本 卓嗣	板橋美津世	市原 淳弘	伊藤 孝史
伊藤 恭彦	稲城 玲子	稲熊 大城	井上 勉	今澤 俊之	岩田 恭宜
岩谷 博次	岩野 正之	上杉 憲子	上田 誠二	上田 善彦	白井 丈一
内田 信一	乳原 善文	海老原 至	大蔵 隆文	大田 聡	大谷 方子
大西 孝宏	大野 岩男	大橋 温	岡田 晋一	緒方 浩顕	岡田 浩一
岡本 孝之	小倉 誠	尾田 高志	小畑 陽子	小原まみ子	貝森 淳哉
笠原 正登	風間順一郎	柏木 哲也	糟野 健司	片淵 律子	勝野 敬之
加藤 明彦	加藤佐和子	加藤 規利	金崎 啓造	要 伸也	金子 朋広
金子 佳賢	叶澤 孝一	上條 祐司	川口 武彦	川崎 幸彦	川田 典孝
川端 雅彦	神田英一郎	菅野 義彦	岸 誠司	北川 清樹	北村健一郎
喜多村真治	北村 博司	絹野 裕之	木村 朋由	熊谷 裕生	栞原 孝成
後藤 俊介	小西 啓夫	古波蔵健太郎	小松 弘幸	小松田 敦	駒場 大峰
古家 大祐	今田 恒夫	斎藤 知栄	佐伯 敬子	酒井 謙	櫻田 勉
佐々木 環	佐藤 滋	佐藤 祐二	真田 覚	鮫島 謙一	四方 賢一
重松 隆	柴崎 跡也	柴田 茂	柴田 孝則	嶋 英昭	島田美智子
清水 章	志水 英明	下澤 達雄	常喜 信彦	庄司 哲雄	菅 憲広
杉本 俊郎	杉山 斉	鈴木 仁	鈴木 祐介	鈴木 芳樹	諏訪部達也
瀬田 公一	相馬 淳	蘇原 映誠	祖父江 理	高橋 和男	高橋 直生
高橋 信行	滝沢 英毅	武井 卓	武田 朝美	竹田 徹朗	竹村 司
田中 哲洋	谷山 佳弘	玉垣 圭一	田村 功一	塚口 裕康	津田 昌宏
土谷 健	坪井 直毅	鶴岡 秀一	鶴屋 和彦	寺田 典生	寺脇 博之
土井 研人	土井 盛博	友 雅司	供田 文宏	鳥巢久美子	内藤省太郎
長井幸二郎	長澤 康行	中島 衡	長瀬 美樹	長田 太助	中西 浩一
中野 大介	中道 崇	中村 敏子	中屋 来哉	中山 昌明	中山 裕史
西尾 妙織	西中村隆一	西野 友哉	西山 成	二宮 利治	奴田原紀久雄
野津 寛大	橋本 幸始	橋本多恵子	長谷川 毅	長谷川 元	長谷川みどり
波多江 健	花岡 一成	花房 規男	濱田千江子	濱野 高行	浜野 有記
林 宏樹	日ノ下文彦	平松 信	平山 浩一	平和 伸仁	廣村 桂樹
深水 圭	福田 道雄	福本 真也	藤井 秀毅	藤枝 幹也	藤垣 嘉秀
藤田 直也	藤田 芳郎	藤元 昭一	古市 賢吾	古屋 文彦	星野 純一
堀江 重郎	堀越 哲	堀野 太郎	本田 一穂	牧石 徹也	政金 生人
正木 崇生	升谷 耕介	松田 昭彦	松原 雄	松村千恵子	丸山 啓輔
丸山 彰一	三浦健一郎	水井 理之	三瀬 直文	満生 浩司	宮崎 正信
宮崎真理子	宮園 素明	向山 政志	武藤 智	武藤 重明	村上 礼一
望月 俊雄	森 潔	森 典子	森川 貴	門川 俊明	八木澤 隆
安田 隆	安田日出夫	安田 宜成	柳田 素子	山口 直人	山本 勝輔
山本 卓	山本 多恵	山本 陵平	楊 國昌	横井 秀基	横尾 隆
横山啓太郎	吉田 理	吉田 英昭	頼 建光	若杉三奈子	脇野 修
和田 淳					

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905演題より評価点数に応じて English Session 35 演題, 口演 220 演題, ポスター 625 演題, Asian Session13 演題を選びました。発表時間に制約があることからセッションの構成, 発表形式が応募時のご要望に必ずしも沿っていない演題もございます。

第62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 湯澤由紀夫

優秀演題

会長賞

表彰式 2019年6月22日(土) 会員懇親会にて

会場：名古屋国際会議場 1号館4階 レセプションホール

※別途ご連絡いたしますので、会長賞受賞者は必ずご出席ください。

E-O-25

Phenotypic examination of TLA-proven mutant MUC1 transgenic mice suggested ADTKD-MUC1 as a systemic disease

Jun-Ya Kaimori (Department of Advanced Technology of Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine)

6月22日(土) 15:40~16:40 第5会場 「Genetics/Physiology/Others」

O-088

NPFS1 は小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子である

山村 智彦 (神戸大学小児科)

6月22日(土) 16:40~17:40 第4会場 「ネフローゼの分子機構」

O-144

尿中 CD11b はループス腎炎の組織学的疾患活動性と相関する

北川 章充 (愛知厚生連海南病院)

6月23日(日) 13:40~14:40 第4会場 「ループス腎炎」

O-157

ネフロン上皮のセグメント形成シグナルの制御によるヒト iPS 細胞からポドサイトへの選択的誘導法の確立

吉村 仁宏 (熊本大学発生医学研究所)

6月23日(日) 10:00~11:00 第5会場 「腎の発生・再生」

O-196

非造影 CT と腎生検標本を用いたヒト総ネフロン数の推算

佐々木 峻也 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

6月23日(日) 14:40~15:40 第9会場 「ネフロン数と GFR」

(以上、演題番号順)

優秀演題賞

※誌上発表。受賞者には別途賞状をお送りいたします。

E-O-14

Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 coordinates slit-diaphragm proteins in podocytes

Hiroyuki Yamada (Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

6月22日(土) 9:00~10:00 第5会場 「Glomerular Disease (Basic Research)」

E-O-15

Matrix metalloproteinase-10 exacerbates podocyte injury in guanylyl cyclase-A knockout mice

Keisuke Osaki (Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine)

6月22日(土) 9:00~10:00 第5会場 「Glomerular Disease (Basic Research)」

E-O-29

Mitochondrial DNA leakage causes inflammation via cGAS-STING signaling in cisplatin-induced acute kidney injury

Hiroshi Maekawa (Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine)

6月22日(土) 16:40~17:40 第5会場 「Acute Kidney Injury」

E-O-30

miR-146a Targeted to Splenic Macrophages Prevents Sepsis-induced Acute Kidney Injury

Yoshio Funahashi (Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine)

6月22日(土) 16:40~17:40 第5会場 「Acute Kidney Injury」

O-002

本邦での持続腎代替療法を要した急性腎障害の死亡率の10年間の推移

宮本 佳尚 (東京大学腎臓・内分泌内科)

6月21日(金) 9:00~10:00 第4会場 「急性腎障害1」

O-010

既存薬スクリーニングによる抗フェロトーシス薬の同定と急性腎障害保護効果の検討

三島 英換 (東北大学腎高血圧内分泌科)

6月21日(金) 10:00~11:00 第4会場 「急性腎障害2」

O-020

IgA腎症1,149例の40年予後とOxford分類MEST-Cの妥当性の検討

森山 能仁 (東京女子医科大学腎臓内科)

6月21日(金) 16:00~17:00 第4会場 「IgA腎症の臨床」

O-024

粘膜免疫応答異常と糖鎖異常IgA産生機序の解明

狩野 俊樹 (順天堂大学腎臓内科学)

6月21日(金) 17:00~18:00 第4会場 「IgA腎症の分子機構」

O-029

キサントキシダーゼ阻害薬は透析導入前CKDの心血管リスク減少と関連する

齋藤 浩孝 (福島県立医科大学腎臓高血圧内科)

6月21日(金) 9:00~10:00 第5会場 「臨床研究1」

O-049

加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明

河原崎 和歌子 (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)

6月21日(金) 10:00~11:00 第7会場 「高血圧2」

O-087

ステロイド感受性ネフローゼ症候群新規原因遺伝子*ITSN2*の同定

工藤 宏紀 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

6月22日(土) 16:40~17:40 第4会場 「ネフローゼの分子機構」

O-089

糸球体濾過による力学的負荷は障害ポドサイトを剥離に進展させる

佐賀 信之 (筑波大学腎・血管病理学)

6月22日(土) 16:40~17:40 第4会場 「ネフローゼの分子機構」

O-106

腹膜線維症における NLRP3 インフラマソームの役割

菱田 英里華 (自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門)

6月22日(土) 15:40~16:40 第7会場 「腹膜透析」

O-115

遺伝性ネフローゼ症候群における臨床的特徴の検討

長野 智那 (神戸大学小児科)

6月22日(土) 17:40~18:40 第8会場 「小児ネフローゼ」

O-140

尿中ポドサイト mRNA 排泄量は糖尿病性腎症進展のリスク予測因子である

福田 顕弘 (大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座)

6月23日(日) 10:00~11:00 第4会場 「糖尿病性腎臓病の臨床」

O-147

ANCA 関連血管炎における血清・尿中ウロモジュリンの臨床的意義

橘 翔平 (牧田総合病院腎臓内科)

6月23日(日) 14:40~15:40 第4会場 「血管炎」

O-159

間葉系幹細胞シート移植は微小血管保護を介して腎線維化を抑制する

今福 礼 (東京女子医科大学先端生命医科学研究所)

6月23日(日) 10:00~11:00 第5会場 「腎の発生・再生」

O-164

腎障害における線維化の正の側面: myofibroblast のレチノイン酸合成能獲得

中村 仁 (京都大学腎臓内科学)

6月23日(日) 13:40~14:40 第5会場 「腎線維化」

O-167

ファブリー病モデルマウス *GlatmTg (CAG-A4GALT)* の髄質ヘンレ太い上行脚 (TAL) 障害

丸山 弘樹 (新潟大学腎医学医療センター)

6月23日(日) 14:40~15:40 第5会場 「腎疾患動物モデル」

O-177

リトコール酸は高リン血症の新たな治療ターゲットである

橋本 展洋 (大阪大学腎臓内科)

6月23日(日) 10:00~11:00 第7会場 「CKD-MBD」

O-215

血清尿酸値はドナー腎における腎細動脈硝子化と関連し移植後一年の腎予後に影響を及ぼす

加納 弓月 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)

6月23日(日) 13:40~14:40 第10会場 「慢性腎臓病2」

P-118

IgA 腎症患者扁桃組織における B-cell activating factor と糖鎖不全 IgA1 の発現の検討

大越 貴絵 (山梨大学医学部第3内科)

6月21日(金) 11:00~12:15 ポスター会場 「IgA 腎症・IgA 血管炎1 ポスター」

(以上, 演題番号順)

奨励賞

6月21日・22日のEnglish Sessionにおいて、当日の発表を聴いた上で、各セッションから優秀な演題を奨励賞として選出いたします。受賞者の発表および表彰は会員懇親会にて行いますので、English Sessionの発表者をご出席ください。

第62回日本腎臓学会学術総会
総会長 湯澤由紀夫

第62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 6月21日(金)	1号館	2階	第1会場 センチュリー ホール	8:00~9:00 総会		9:00~11:00 総会長主導企画1 腎臓病学の新しい解析アプローチ 司会:柳田 素子, 和田 隆志		11:10~12:00 招請講演1 司会:伊藤 貞嘉 演者:Daniel Cattran			
		4号館		1階	第2会場 白鳥ホール (北)	9:00~11:00 学会主導企画1 CKD対策 今後の展開 司会:山縣 邦弘, 内田 啓子				11:00~11:10 国際名誉会員証授与	
	第3会場 白鳥ホール (南)		9:00~11:00 シンポジウム1 CKD合併症最新の話 司会:重松 隆, 深川 雅史								
	2号館	1階	第4会場 展示室211	9:00~10:00 急性腎障害1 司会:加藤 明彦 O-001~O-005		10:00~11:00 急性腎障害2 司会:竹内 康雄 O-006~O-010					
			第5会場 展示室212	9:00~10:00 臨床研究1 司会:山口 直人 O-026~O-030		10:00~11:00 臨床研究2 司会:叶澤 孝一 O-031~O-035					
	2号館	2階	第6会場 会議室224	9:00~11:00 委員会企画1 腎疾患登録・病理診断標準化委員会企画 司会:佐藤 博, 清水 章							
			第7会場 会議室222+223	9:00~10:00 高血圧1 司会:石光 俊彦 O-041~O-045		10:00~11:00 高血圧2 司会:市原 淳弘 O-046~O-050					
	2号館	3階	第8会場 会議室234	9:00~11:00 シンポジウム2 線維化, リモデリング機序と新規治療 司会:今田 恒夫, 佐藤 稔							
			第9会場 会議室232+233	9:00~11:00 シンポジウム3 Innate immunity and kidney disorders : Future perspectives of the therapeutic strategies for renal inflammation Chairs : Reiko Inagi, Naotake Tsuboi							
	3号館	3階	第10会場 国際会議室	9:00~10:45 Asian Session Chairs : Sydney Tang, Takashi Yokoo							
	1号館	4階	第11会場 会議室141+142	9:00~10:00 教育講演1 蛋白尿の発症機序: GBM, ポドサイト 司会:河内 裕 演者:浅沼 克彦		10:10~11:10 教育講演2 医療安全と研究倫理 司会:田村 功一, 三村維真理 演者:安田あゆ子, 飯田香緒里, 守山 敏樹					
1階		ポスター会場 イベントホール	8:30~10:00 ポスター受付・掲示		10:00~11:00 ポスター閲覧		11:00~12:15 ポスター発表		ポスター 閲覧		

会場：名古屋国際会議場

	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	
		13:30~14:00 CSA (Clinical Scientist Award) 受賞講演 司会：柏原 直樹	14:00~14:30 大島賞 受賞講演 司会：柏原 直樹	14:30~15:20 招請講演2 司会：和田 隆志 演者：Henry Rodriguez	15:30~17:30 シンポジウム4 慢性腎臓病と糖尿病性腎臓病； 最新の解析から見る病態と治療の可能性 司会：向山 政志，北村健一郎			
12:30~13:20 ランチョンセミナー 1				15:30~17:30 学会主導企画2 ビッグデータを活用するCKD診療の将来展望 (日本医療情報学会合同企画) 司会：大江 和彦，岡田 浩一				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 2				15:30~17:30 シンポジウム5 ループス腎炎：病態研究と臨床の最前線 司会：瀧美 達也，廣村 桂樹				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 3			15:00~16:00 急性腎障害3 司会：森 潔 O-011~O-015	16:00~17:00 IgA腎症の臨床 司会：片淵 律子 O-016~O-020	17:00~18:00 IgA腎症の分子機構 司会：後藤 真 O-021~O-025			
12:30~13:20 ランチョンセミナー 4			15:00~16:00 CKD1 (Clinical Research) Chair:Norio Hanafusa E-O-01~E-O-05	16:00~17:00 CKD2 (Clinical Research) Chair: Ken Sakai E-O-06~E-O-10	17:00~18:00 慢性腎臓病1 司会：有馬 秀二 O-036~O-040			
12:30~13:20 ランチョンセミナー 5				15:30~17:30 委員会企画2 腎病理生涯教育コース (CME)： 薬剤性腎障害の病理像と発症機序 司会：北村 博司，西 慎一			18:15~19:05 イブニングセミナー 1	
12:30~13:20 ランチョンセミナー 6			15:00~16:00 糖尿病性腎臓病の 分子機構1 司会：荒木 信一 O-051~O-055	16:00~17:00 糖尿病性腎臓病の 分子機構2 司会：安部 秀斉 O-056~O-060	17:00~18:00 SGLT2阻害薬 司会：菅波 孝祥 O-061~O-065		18:15~19:05 イブニングセミナー 2	
12:30~13:20 ランチョンセミナー 7			15:00~16:00 腎臓病療養指導 司会：鈴木 芳樹 O-066~O-070	16:00~17:00 教育講演3 傾向スコア分析と 操作変数法 司会：星野 純一 演者：康永 秀生	17:00~18:00 教育講演4 尿細管の機能を統合 的に理解する～基礎か ら最新の知見まで～ 司会：内田 信一 演者：柴田 茂		18:15~19:05 イブニングセミナー 3	
12:30~13:20 ランチョンセミナー 8				15:30~17:30 シンポジウム6 がん診療における腎臓内科医と 泌尿器科医の接点 司会：成田 一衛，大家 基嗣			18:15~19:05 イブニングセミナー 4	
12:30~13:20 ランチョンセミナー 9				15:30~17:30 JSN/ASN Joint Symposium Chairs: Susan E. Quaggin, Yukio Yuzawa				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 10				15:30~16:00 1 慢性腎臓病に おける脂質異 常症とその管 理の有益性	16:00~16:30 2 CKD- MBD	16:30~17:00 3 血圧の日内 変動と腎臓 を含む臓器 障害の知見	17:00~17:30 4 AKI up- date (基礎)	17:30~18:00 5 AKI update (臨床) 診断・ 治療と最近 の話題
12:15~17:30	ポスター閲覧					17:30~18:30 ポスター撤去		

第62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 6月22日(土)	1号館	2階	第1会場 センチュリー ホール			9:00~11:00 学会主導企画3 糖尿病性腎臓病 (DKD) の課題 (日本糖尿病学会合同企画) 司会:南学 正臣, 植木浩二郎		11:00~11:30 委員会企画3 男女共同 参画委員会 企画 司会: 長谷川みどり		11:30~12:20 招請講演3 司会:柏原 直樹, 南学 正臣 演者: Susan E. Quaggin	
		4号館	1階	第2会場 白鳥ホール (北)			9:00~11:00 シンポジウム7 共生する腎臓と微生物 司会:阿部 高明, 金子 一成				
	第3会場 白鳥ホール (南)			8:00~8:50 Meet the Professor Daniel Cattran Henry Rodriguez Susan E. Quaggin Peter G. Stock 会場: 4号館3階 433~436			9:00~11:00 シンポジウム8 血管炎に関する最新の話 司会:駒形 嘉紀, 杉山 齊				
	1階	第4会場 展示室211			9:00~10:00 低酸素応答 司会:脇野 修 0-071~0-075	10:00~11:00 水・電解質輸送の 分子機構 司会:安西 尚彦 0-076~0-080					
		第5会場 展示室212			9:00~10:00 Glomerular Disease (Basic Research) Chair:Tetsuro Takeda E-O-11~E-O-15	10:00~11:00 Glomerular Disease (Clinical Research) Chair: Shinji Kume E-O-16~E-O-20					
	2階	第6会場 会議室224	8:00~8:50 モーニングセミナー 1		9:00~11:00 シンポジウム9 薬物療法の実際と進歩 司会:伊藤 恭彦, 平田 純生						
		第7会場 会議室222+223	8:00~8:50 モーニングセミナー 2		9:00~10:00 腎性貧血 司会:井尾 浩章 0-096~0-100	10:00~11:00 脂質代謝 司会:塚本 達雄 0-101~0-105					
	3階	第8会場 会議室234	8:00~8:50 モーニングセミナー 3		9:00~11:00 シンポジウム10 CKD教育をベースとした地域連携の 現状と未来 司会:守山 敏樹, 稲熊 大城						
		第9会場 会議室232+233			9:00~11:00 シンポジウム11 アルポート症候群~新たな展開~ 司会:乳原 善文, 中西 浩一						
	3号館	3階	第10会場 国際会議室		9:00~11:00 JSN/ERA-EDTA Joint Symposium Chairs: Danilo Fliser, Yusuke Suzuki						
	1号館	4階	第11会場 会議室141+142		9:00~10:00 教育講演5 M蛋白疾患における腎 臓内科医の役割:グレイ ゾーンからカラフルへ 司会:小松田 敦 演者:水野 真一	10:00~11:00 教育講演6 新専門医制度移行に 伴う腎臓専門研修 および生涯学習 司会:伊藤 孝史 演者:和田 健彦					
1階		ポスター会場 イベントホール	8:30~10:00	ポスター受付・掲示	10:00~11:00	ポスター閲覧	11:00~12:15	ポスター発表		ポスター 閲覧	

会場：名古屋国際会議場

	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	
	13:20~14:00 会長講演 司会:松尾 清一 演者:湯澤由紀夫	14:00~14:50 特別講演1 司会:黒川 清 演者:伊丹健一郎	14:50~15:30 特別講演2 司会:松尾 清一 演者:黒川 清	15:40~17:40 総会長主導企画2 腎臓内科学へのAI・ICT技術の応用 司会:猪阪 善隆, 丸山 彰一	17:40~18:20 学会主導企画4 理事長講演 司会:湯澤由紀夫	18:20~18:50 学会主導企画5 看者からみた日本の腎臓病診療の課題と期待 司会:成田一衛		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 11				15:40~17:40 シンポジウム12 Clinical trials in nephrology Chairs: Masaomi Nangaku, Takayuki Hamano		17:50~18:50 教育講演2 医療安全と研究倫理 (録画放映)	19:00~	
12:30~13:20 ランチョンセミナー 12				15:40~16:40 教育講演7 チーム医療 司会:川村 哲也, 宮崎真理子 演者:小松 康宏, 赤津サトミ	16:40~18:40 学会主導企画6 腎臓病療養指導士への期待 司会:要 伸也, 内田 明子			
12:30~13:20 ランチョンセミナー 13				15:40~16:40 腎と炎症の分子機構 司会:伊與田雅之 0-081~0-085	16:40~17:40 ネフローゼの分子機構 司会:松阪 泰二 0-086~0-090	17:40~18:40 ストレス応答 司会:森 建文 0-091~0-095		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 14				15:40~16:40 Genetics/ Physiology/Others Chair:Toshiaki Nakano E-0-21~E-0-25	16:40~17:40 Acute Kidney Injury Chair:Junichi Hirahashi E-0-26~E-0-30	17:40~18:40 CKD/DKD (Basic Research) Chair:Takahiko Nakagawa E-0-31~E-0-35		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 15				15:40~17:40 委員会企画4 腎生検病理診断コンサルテーション・ アンド・レビュー 司会:益澤 尚子, 山本 泉				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 16				15:40~16:40 腹膜透析 司会:櫻田 勉 0-106~0-110		17:10~18:40 特別企画 NEPH Champions League Nagoya 2019		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 17				15:40~17:40 シンポジウム13 Ciliopathy 繊毛関連疾患のアップデート 司会:土谷 健, 堀江 重郎		17:40~18:40 小児ネフローゼ 司会:島 友子 0-111~0-115		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 18				15:40~17:40 シンポジウム14 Contribution of nephrologist to high risk transplantation Chairs: Takashi Kenmochi, Shinichi Nishi		17:40~18:40 腎移植 司会:両角 國男 0-116~0-120		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 19				15:40~17:40 JSN/KDIGO Joint Symposium Chairs: Kunitoshi Iseki, Masafumi Fukagawa		17:40~18:40 バイオマーカー 司会:上田 誠二 0-121~0-125		
12:30~13:20 ランチョンセミナー 20				15:40~16:40 腎炎・ネフローゼの 臨床 司会:小松 弘幸 0-126~0-130	16:40~17:10 6 免疫病理 学的視点と 尿細管間 質性腎炎	17:10~17:40 7 診療ガイドライン に強くなる~作 成方法を理解し て信頼できる診 療ガイドラインを 活用しよう~	17:40~18:10 8 臨床医も 知っておく べき基礎の テクニク	18:10~18:40 9 腎疾患と 妊娠~薬 物療法を 中心に~
12:15~18:00	ポスター閲覧					18:00~19:00 ポスター撤去		

会員懇親会 会場…レセプションホール(1号館4階)

第62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 6月23日(日)	1号館	2階	第1会場 センチュリー ホール		9:00~11:00 学会主導企画7 地域包括ケアとCKD患者管理 (日本透析医学会合同企画) 司会:中元 秀友, 柏原 直樹				11:00~11:50 ㊦ 招請講演4 司会:西 慎一 演者:Peter G. Stock		
		4号館	1階	第2会場 白鳥ホール (北)		9:00~11:15 総会長主導企画3 Reevaluation of pathogenesis of IgA nephropathy ~before and after IgA deposition~ Chairs: Ichiei Narita, Yusuke Suzuki				㊦	
	第3会場 白鳥ホール (南)			9:00~11:00 シンポジウム15 New therapeutic targets for kidney diseases Chairs: Shinichi Uchida, Akira Nishiyama				㊦			
	1階	第4会場 展示室211		8:00~8:50 モーニングセミナー 4	9:00~10:00 糖尿病性腎臓病の 病理 司会:北村 博司 O-131~O-135		10:00~11:00 糖尿病性腎臓病の 臨床 司会:阿部 雅紀 O-136~O-140				
		第5会場 展示室212		9:00~10:00 腎の恒常性維持と 保護 司会:草場 哲郎 O-151~O-155		10:00~11:00 腎の発生・再生 司会:人見 浩史 O-156~O-160					
	2階	第6会場 会議室224		8:00~8:50 モーニングセミナー 5	9:00~11:00 シンポジウム16 高血圧成因の新しい話題 (RAAS, 自己免疫, 酸化ストレス, 塩分, パラクライン 等) 司会:今井 圓裕, 田村 功一						
		第7会場 会議室222+223		8:00~8:50 モーニングセミナー 6	9:00~10:00 臓器連関 司会:美馬 晶 O-171~O-175		10:00~11:00 CKD-MBD 司会:小岩 文彦 O-176~O-180				
	3階	第8会場 会議室234		8:00~8:50 モーニングセミナー 7	9:00~11:00 CME 実践 電解質道場 —緊急性のある酸塩基・電解質異常— 司会:門川 俊明, 志水 英明						
		第9会場 会議室232+233		8:00~8:50 ㊦ モーニングセミナー 8	9:00~11:00 シンポジウム17 ゲノムから見た腎臓病 司会:蘇原 映誠, 野津 寛大						
	3号館	3階	第10会場 国際会議室		9:00~10:00 遺伝性腎疾患1 司会:武藤 智 O-201~O-205		10:00~11:00 遺伝性腎疾患2 司会:田中亮二郎 O-206~O-210				
	1号館	4階	第11会場 会議室141+142		9:00~10:00 教育講演8 腎生検ガイドの改定 司会:清水 章 演者:乳原 善文		10:00~11:00 教育講演9 CKD患者における身体・ 脳(認知) 連関に迫る 司会:柴垣 有吾 演者:二宮 利治, 音部 雄平, 土井 剛彦				
1階		ポスター会場 イベントホール		8:30~10:00 ポスター受付・掲示		10:00~11:00 ポスター閲覧		11:00~12:15 ポスター発表		ポスター 閲覧	

会場：名古屋国際会議場

13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00
	14:00~16:00 市民公開講座					
12:30~13:20 ランチョンセミナー 21	13:40~15:40 シンポジウム18 腎疾患に対するIPS細胞の 実践的活用に向けた挑戦 司会：西中村隆一，横尾 隆		15:40~15:50 閉会式			
12:30~13:20 E ランチョンセミナー 22	13:40~15:40 委員会企画5 CME 若手のための症例を通して学ぶ腎病理の基本 司会：門川 俊明，長田 道夫					
12:30~13:20 ランチョンセミナー 23	13:40~14:40 ループス腎炎 司会：美馬 亨 O-141~O-145	14:40~15:40 血管炎 司会：中島 衡 O-146~O-150				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 24	13:40~14:40 腎線維化 司会：長田 太助 O-161~O-165	14:40~15:40 腎疾患動物モデル 司会：長尾 静子 O-166~O-170				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 25	13:40~15:40 シンポジウム19 急性腎障害における最新の知見 司会：寺田 典生，土井 研人					
12:30~13:20 ランチョンセミナー 26	13:40~14:40 血液透析1 司会：丸山 弘樹 O-181~O-185	14:40~15:40 血液透析2 司会：角田 隆俊 O-186~O-190				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 27	13:40~15:40 シンポジウム20 小児腎疾患のEBMの進歩と移行医療 司会：飯島 一誠，池住 洋平					
12:30~13:20 ランチョンセミナー 28	13:40~14:40 腎疾患の病理・ 画像診断 司会：上田 善彦 O-191~O-195	14:40~15:40 ネフロン数とGFR 司会：堀尾 勝 O-196~O-200				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 29	13:40~14:40 慢性腎臓病2 司会：上村 治 O-211~O-215	14:40~15:40 慢性腎臓病3 司会：伊藤 修 O-216~O-220				
12:30~13:20 ランチョンセミナー 30	13:40~14:10 14:10~14:40 14:40~15:10 15:10~15:40 よくわかるシリーズ10~13					
	10 腹膜透析 療法一新 ガイドライン の実践一	11 CKD患者での鉄 動態の特徴一鉄 欠乏モデルとして の血液透析患者 と保存期CKDで の尿中鉄喪失一	12 ネフローゼ症候群 update (MCNS, FSGS, MNの基 礎と臨床課題)	13 適切な 利尿法を 考える		
12:15~15:40	ポスター閲覧		15:40~16:40	ポスター撤去		

ポスター日程表 第1日目 6月21日(金)

ポスター会場 (名古屋国際会議場 1号館 1階 イベントホール)

8:30 10:00 11:00

12:15 17:30 18:30

ポスター受付・掲示	ポスター閲覧 AS-P-1 ~13 P-001 ~208	Asian Session-Poster Masako Otani AS-P-1~AS-P-6, Kei Fukami AS-P-7~AS-P-13 ^E	ポスター閲覧	ポスター撤去
		基礎研究1 (ネフロン構成細胞) ポスター 糟野 健司 P-001~P-012		
		基礎研究2 (ネフロン構成細胞) ポスター 岸 誠司 P-013~P-024		
		基礎研究3 (炎症・再生・解析) ポスター 西 裕志 P-025~P-035		
		基礎研究4 (炎症・再生・解析) ポスター 長瀬 美樹 P-036~P-047		
		基礎研究5 (腎線維化) ポスター 喜多村真治 P-048~P-059		
		ナトリウム・カリウム調節 ポスター 長谷川 元 P-060~P-071		
		腎機能評価 ポスター 谷山 佳弘 P-072~P-082		
		ネフローゼ症候群1 (検査) ポスター 島田美智子 P-083~P-091		
		ネフローゼ症候群2 (臨床) ポスター 楊 國昌 P-092~P-103		
		ネフローゼ症候群3 (生物製剤) ポスター 勝野 敬之 P-104~P-114		
		IgA腎症・IgA血管炎1 ポスター 森山 能仁 P-115~P-126		
		IgA腎症・IgA血管炎2 ポスター 長澤 康行 P-127~P-138		
		ループス腎炎 ポスター 岩田 恭宜 P-139~P-150		
		血管炎・自己免疫疾患1 ポスター 尾田 高志 P-151~P-162		
		血管炎・自己免疫疾患2 ポスター 板橋美津世 P-163~P-174		
		遺伝性腎疾患1 ポスター 望月 俊雄 P-175~P-186		
		遺伝性腎疾患2 ポスター 花岡 一成 P-187~P-198		
		遺伝性腎疾患3 ポスター 亀井 宏一 P-199~P-208		

ポスター日程表 第2日目 6月22日(土)

ポスター会場 (名古屋国際会議場 1号館 1階 イベントホール)

8:30 10:00 11:00 12:15 18:00 19:00

ポスター受付・掲示	ポスター閲覧 P-209 ~421	English Poster Session 1-Poster E	Takuji Ishimoto	P-209~P-218	ポスター閲覧	ポスター撤去
		English Poster Session 2-Poster E	Mamiko Ohara	P-219~P-228		
		糖尿病性腎臓病 1 (基礎) ポスター	小杉 智規	P-229~P-238		
		糖尿病性腎臓病 2 (臨床) ポスター	清水 美保	P-239~P-250		
		糖尿病性腎臓病 3 (治療薬) ポスター	合田 朋仁	P-251~P-262		
		糖尿病性腎臓病 4 (治療薬) ポスター	四方 賢一	P-263~P-273		
		高血圧 1 ポスター	藤乗 嗣泰	P-274~P-285		
		高血圧 2・腎血行動態 ポスター	大蔵 隆文	P-286~P-295		
		オンコネフロジー ポスター	小山 雄太	P-296~P-307		
		心血管合併症 ポスター	常喜 信彦	P-308~P-319		
		CKD-MBD ポスター	駒場 大峰	P-320~P-331		
		血液透析 1 ポスター	戸谷 義幸	P-332~P-343		
		血液透析 2 ポスター	西野 友哉	P-344~P-355		
		血液透析 3 ポスター	友 雅司	P-356~P-366		
		腹膜透析 ポスター	寺脇 博之	P-367~P-377		
		多職種連携 1 ポスター	深津 敦司	P-378~P-389		
		多職種連携 2 ポスター	田中 章郎	P-390~P-399		
		地域連携 ポスター	八田 告	P-400~P-410		
		栄養・食事療法 ポスター	大橋 靖	P-411~P-421		

ポスター日程表 第3日目 6月23日(日)

ポスター会場(名古屋国際会議場 1号館1階 イベントホール)

8:30 10:00 11:00

12:15 15:40 16:40

ポスター受付・掲示	ポスター閲覧 P-422 ~625	腎生検・腎病理診断1 ポスター	本田 一穂 P-422~P-433	ポスター閲覧	ポスター撤去
		腎生検・腎病理診断2 ポスター	原 重雄 P-434~P-445		
		急性腎障害 ポスター	鳥巢久美子 P-446~P-457		
		バイオマーカー ポスター	加藤 規利 P-458~P-468		
		慢性腎臓病1(基礎)ポスター	内田 治仁 P-469~P-480		
		慢性腎臓病2(検査)ポスター	日高 寿美 P-481~P-491		
		慢性腎臓病3(治療薬)ポスター	笠原 正登 P-492~P-502		
		慢性腎臓病4(臨床)ポスター	白井小百合 P-503~P-513		
		慢性腎臓病5(臨床)ポスター	成瀬 友彦 P-514~P-525		
		慢性腎臓病6(その他)ポスター	旭 浩一 P-526~P-537		
		尿酸 ポスター	高市 憲明 P-538~P-547		
		内分泌・代謝 ポスター	下澤 達雄 P-548~P-559		
		感染症・サルコペニア ポスター	濱田千江子 P-560~P-571		
		臨床研究1 ポスター	猪原登志子 P-572~P-583		
		臨床研究2 ポスター	宇津 貴 P-584~P-595		
		泌尿器疾患・アクセス ポスター	八木澤 隆 P-596~P-604		
		移植1 ポスター	森 典子 P-605~P-614		
		移植2 ポスター	水口 潤 P-615~P-625		

第1日 6月21日(金) プログラム

第1会場
(1号館 2階 センチュリーホール)9:00~11:00 総会長主導企画1
腎臓病学の新しい解析アプローチ

司会 柳田 素子 (京都大学腎臓内科学)

和田 隆志 (金沢大学大学院腎臓内科学)

AM1-1 腎臓のあたらしいイメージング戦略

大阪大学腎臓内科学 松本 あゆみ

AM1-2 広域電子顕微鏡から切り拓く腎臓の再解析

京都大学大学院医学研究科腎臓内科学
小口 綾貴子

AM1-3 疾患特異的 iPS 細胞と CAGE 法による腎発生解析

金沢大学腎臓内科 山村 雄太

AM1-4 臓器透明化と酸素モニタリングを糸口とする虚
血性腎障害の病態解明

東京大学腎臓・内分泌内科 田中 哲洋

AM1-5 腎疾患解析ツールとしての腎臓オルガノイドの
利用理化学研究所生命機能科学研究センター
高里 実

11:00~11:10 国際名誉会員証授与式

11:10~12:00 招請講演1

司会 伊藤 貞嘉 (公立刈田総合病院)

招請講演1 IgA Nephropathy : A Global Perspective

University of Toronto, Canada Daniel Catran

13:30~14:00 CSA (Clinical Scientist
Award) 受賞講演

司会 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科)

CSA-1 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の治
療及び病態の解明

虎の門病院腎センター 諏訪部 達也

CSA-2 糖尿病性腎症の臨床病理学的研究

金沢大学大学院腎病態統御学・腎臓内科学
山内 真之

14:00~14:30 大島賞受賞講演

司会 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科)

大島賞-1 Intravital imaging for unraveling pathogenesis of
AKI

香川大学薬理学 中野 大介

大島賞-2 The pathophysiological role of angiotensin recep-
tor-binding protein in hypertension and kidney
disease横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学
涌井 広道

14:30~15:20 招請講演2

司会 和田 隆志 (金沢大学大学院腎臓内科学)

招請講演2 Proteogenomics—The Path to Precision Medi-
cineOffice of Cancer Clinical Proteomics Research,
National Cancer Institute, National Institutes of
Health, USA Henry Rodriguez

15:30~17:30 シンポジウム4

慢性腎臓病と糖尿病性腎臓病：最新の解析から見
る病態と治療の可能性

司会 向山 政志 (熊本大学腎臓内科学)

北村 健一郎 (山梨大学医学部内科学講座第3教
室)S4-1 慢性腎臓病に関わるエピジェネティクスと臨床
応用への展望東京大学先端科学技術研究センター臨床エピ
ジェネティクス講座 丸茂 丈史S4-2 NAD代謝・尿細管糸球体サーチュイン連関・解
糖系と糖新生の3視点で考察するDKDのEnergy
Fuel Selection の最新知見

慶應義塾大学 長谷川 一宏

S4-3 メガリンを標的としたCKD/DKDの診断と治療
新潟大学機能分子医学講座 斎藤 亮彦

S4-4 糖尿病性腎臓病/糖尿病性腎症の病理と病態
金沢大学腎臓内科学 和田 隆志

第2会場 (4号館 1階 白鳥ホール(北))

9:00~11:00 学会主導企画 1
CKD 対策 今後の展開

司会 山縣 邦弘 (筑波大学腎臓内科学)
内田 啓子 (東京女子医科大学保健管理センター)

学会主導企画 1-1 新たな CKD 対策 行政の立場から
厚生労働省健康局難病対策課/がん・疾病対策課 福田 誠一

学会主導企画 1-2 CKD 対策の新たな展開—NPO 法人日本腎臓病協会の役割—

島根大学医学部附属病院腎臓内科 伊藤 孝史

学会主導企画 1-3 CKD 対策推進における行政との連携の重要性
大阪大学キャンパスライフ健康支援センター 守山 敏樹

学会主導企画 1-4 わが国の CKD 患者数の将来予測
岩手医科大学腎・高血圧内科 旭 浩一

学会主導企画 1-5 最近の CKD 患者管理・治療のエビデンスにもとづく新規腎代替療法開始患者減少へのロードマップ
東北大学腎・高血圧・内分泌学分野 宮崎 真理子

15:30~17:30 学会主導企画 2
ビッグデータを活用する CKD 診療の将来展望
(日本医療情報学会合同企画)

司会 大江 和彦 (東京大学大学院医療情報学分野)
岡田 浩一 (埼玉医科大学腎臓内科)

学会主導企画 2-1 J-CKD-DB を CKD 診療に活かす
川崎医科大学腎臓・高血圧内科 柏原 直樹

学会主導企画 2-2 J-DREAMS にみる日本人 DKD の実態
国立国際医療研究センター研究所 植木 浩二郎

学会主導企画 2-3 NDB ビッグデータにおける CKD および腎代替療法の検討
筑波大学腎臓内科 角田 亮也

学会主導企画 2-4 PMDA における医療情報データベース MID-NET を活用した医薬品安全性の疫学的評価

医薬品医療機器総合機構医療情報活用部 石黒 智恵子

学会主導企画 2-5 リアル・ワールド・エビデンス創出のための医療情報を用いた臨床研究基盤の整備

日本医療研究開発機構臨床研究・治験基盤事業部 井本 昌克

第3会場 (4号館 1階 白鳥ホール(南))

9:00~11:00 シンポジウム 1
CKD 合併症最新の話

司会 重松 隆 (和歌山県立医科大学腎臓内科学)

深川 雅史 (東海大学腎内分泌代謝内科)

S1-1 Bone fractures in patients with CKD
新潟大学地域医療長寿学 若杉 三奈子

S1-2 Divergence between observational studies and a randomized clinical trial— From the results of LAND-MARK study

昭和大学横浜市北部病院内科腎臓 緒方 浩顕

S1-3 Desirable therapy for secondary hyperparathyroidism in pre-dialysis CKD
福岡腎臓内科クリニック 谷口 正智

S1-4 Impacts of FGF23-Klotho axis on cardiovascular diseases
大阪大学腎臓内科 松井 功

S1-5 Induction of erythropoietin and renin production in kidneys under anemic conditions to maintain oxygen homeostasis

東北大学腎・高血圧・内分泌学分野 宮内 健一郎

S1-6 Rout of Iron supplementation for anemia of CKD
聖路加国際病院腎臓内科 中山 昌明

15:30~17:30 シンポジウム5 ループス腎炎：病態研究と臨床の最前線

司会 渥美 達也 (北海道大学免疫・代謝内科学教室)

廣村 桂樹 (群馬大学腎臓・リウマチ内科)

- S5-1 SLE とループス腎炎の免疫病態
産業医科大学第一内科学講座 中山田 真吾
- S5-2 ループス腎炎の臨床病理
金沢大学附属病院腎臓内科 中川 詩織
- S5-3 SLE とループス腎炎のガイドライン
慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科 金子 祐子
- S5-4 ループス腎炎の寛解導入：わが国の全国調査も含めて
群馬大学腎臓・リウマチ内科 廣村 桂樹
- S5-5 ループス腎炎の寛解維持と補助療法
藤田医科大学腎臓内科 林 宏樹
- S5-6 SLE およびループス腎炎に対する分子標的療法の展望
北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室 奥 健志

第4会場 (2号館 1階 展示室211)

9:00~10:00 急性腎障害 1

司会 加藤 明彦 (浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部)

- O-001 透析を要した敗血症性急性腎障害 (Septic AKI) 患者の予後規定因子の検討
大阪急性期・総合医療センター 上床 隆太
- O-002 本邦での持続腎代替療法を要した急性腎障害の死亡率の10年間の推移
東京大学腎臓・内分泌内科 宮本 佳尚
- O-003 細胞周期関連蛋白 ATM の阻害はシスプラチンによる腎障害を悪化させる
京都府立医科大学腎臓内科 上原 正弘
- O-004 プロテアーゼ活性化受容体2はシスプラチン誘発性腎毒性を悪化させる
東北大院薬臨床薬学 渡辺 愛理

O-005 急性腎傷害後の尿細管上皮の細胞張力亢進が尿細管萎縮を惹起する

京都府立医科大学 山下 紀行

10:00~11:00 急性腎障害 2

司会 竹内 康雄 (北里大学腎臓内科)

- O-006 Leucine rich α -2 glycoprotein (LRG) 欠損マウスでは急性腎障害の予後が改善し、尿中LRGは新規バイオマーカーとなりうる
高知大学先端医療学推進センター 田中 香
- O-007 AKI に対するアンジオテンシン II 前投与による腎保護効果はAT1 およびMas 受容体減少の軽減と autophagy 活性化を伴う
札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 菅原 浩仁
- O-008 低容量フロセミドは敗血症性急性腎傷害による腎髄質低酸素を回復させる—羊を用いての検討—
大阪大学麻酔・集中治療医学教室 井口 直也
- O-009 急性腎障害後の迷走神経刺激による腎保護効果についての検討
東京大学腎臓・内分泌内科 宇仁 理恵
- O-010 既存薬スクリーニングによる抗フェロトキシシスの同定と急性腎障害保護効果の検討
東北大学腎臓高血圧内分泌科 三島 英換

15:00~16:00 急性腎障害 3

司会 森 潔 (静岡県立総合病院腎臓研究科/静岡県立大学薬学部)

- O-011 腎虚血再灌流障害における急性相反応物質 α_1 -酸性糖蛋白質の病態生理学的役割に関する検討
熊本大学薬学部薬剤学分野 平元 勇斗
- O-012 アルギナーゼ2はニトロ化ストレスを介した腎虚血再灌流障害を誘導する
九州大学大学院病態機能内科学 原 雅俊
- O-013 肝細胞増殖因子産生細胞シートによるラット腎虚血再灌流障害の改善
東京女子医科大学腎臓内科 宮部 陽永

O-014 糖尿病 (DM) 併発虚血性急性腎障害 (AKI) ラットの病態進展におけるインドキシル硫酸 (IS) の関与

熊本大学薬学部臨床薬物動態学分野
嶋木 隼平

O-015 腎虚血再灌流障害ラットにおける尿中細胞外小胞 miRNA プロファイリング

宮崎大学獣医薬理学 園田 絃子

16:00~17:00 IgA 腎症の臨床

司会 片瀨 律子 (豊資会加野病院)

O-016 尿中糖鎖プロファイリングによる IgA 腎症新規腎予後予測因子の探索

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
川北 智英子

O-017 IgA 腎症における軽鎖沈着の偏りに関する臨床病理学的検討

福岡東医療センター腎臓内科 片瀨 律子

O-018 紫斑病性腎炎と IgA 腎症の異同についての検討

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
杉山 元紀

O-019 IgA 腎症における臨床的予後影響因子と Oxford 分類 2016 と日本分類 2013 の関連性についての検証

秋田大学第 3 内科 佐藤 隆太

O-020 IgA 腎症 1,149 例の 40 年予後と Oxford 分類 MEST-C の妥当性の検討

東京女子医科大学腎臓内科 森山 能仁

17:00~18:00 IgA 腎症の分子機構

司会 後藤 真 (新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学分野)

O-021 IgA1 ヒンジ部 O 結合型糖鎖構造と Gd-IgA 値の患者健常者比較

藤田医科大学腎臓内科学 大山 友香子

O-022 扁桃におけるコラーゲン結合タンパク陽性 Streptococcus mutans 株は IgA 腎症の病態に関連する

防衛医科大学校腎臓内分泌内科 伊藤 誓悟

O-023 IgA 腎症患者の口蓋扁桃陰窩における IgA 結合細菌群と糖鎖不全 IgA1

新潟大学腎膠原病内科学 山口 浩毅

O-024 粘膜免疫応答異常と糖鎖異常 IgA 産生機序の解明

順天堂大学腎臓内科学 狩野 俊樹

O-025 糖鎖異常 IgA1 免疫複合体による糸球体内皮細胞障害

順天堂大学腎臓内科 牧田 侑子

第 5 会場 (2 号館 1 階 展示室 212)

9:00~10:00 臨床研究 1

司会 山口 直人 (茨城県立医療大学医科学センター)

O-026 一般地域住民における食事性酸負荷とアルブミン尿の関連

新潟大学健康増進医学講座 蒲澤 佳子

O-027 地域高齢住民におけるアルブミン尿と大脳白質病変容積の関連:久山町研究

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
山崎 景介

O-028 運動誘発性高 Ca 血症の予防;無作為化比較試験

自衛隊中央病院 千田 将光

O-029 キサンチンオキシダーゼ阻害薬は透析導入前 CKD の心血管リスク減少と関連する

福島県立医科大学腎臓高血圧内科 齋藤 浩孝

O-030 慢性腎臓病患者の血漿 PTH と心房細動・粗動有病率との関連:福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

九州大学病態機能内科学 荒瀬 北斗

10:00~11:00 臨床研究 2

司会 叶澤 孝一 (埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科)

O-031 透析導入率の経年変化:1983 年から 2016 年まで

新潟大学地域医療長寿学 若杉 三奈子

O-032 NT-proBNP と慢性腎臓病との関連性—大迫研究—

東北大学大学院医学系研究科 中山 晋吾

O-033 肝線維化の指標である FIB-4 index と eGFR の相関:福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

九州大学大学院病態機能内科学 原 雅俊

O-034 Long term eGFR plot を用いた NSAIDs, 利尿薬,
RAS 阻害薬併用者の腎機能推移の検討

市立大津市民病院 伊藤 貴優

O-035 正常範囲内においても血清アルブミン低値は腎
機能の早期低下に関連する：ゆうぼうと健診セ
ンター研究

帝京大学ちば総合医療センター腎臓内科
吉村 和修

15:00~16:00 CKD1 (Clinical Research)

Chair Norio Hanafusa (Tokyo Women's Medical University)

E-O-01 Association of CRP and cancer deaths in incident
dialysis patients

Department of Nephrology, University of Tsukuba,
Tsukuba, Japan Kei Nagai

E-O-02 The effectiveness of proactive PD + HD combination
introduction

University of Tsukuba Hospital, Hitachi Society Col-
laborative Education Research Center, Hitachi, Japan
Atsushi Ueda

E-O-03 Circulating CD34+ cells predict long-term cardio-
vascular outcomes on maintenance hemodialysis
patients

Department of Nephrology, Nagoya University
Graduate School of Medicine, Japan
Ahmad Baseer Kaihan

E-O-04 Clinicopathological analysis of acute/active anti-
body-mediated rejection in renal allografts accord-
ing to Banff 2013 classification

Department of Nephrology, Toho University Faculty
of Medicine Taichi Arai

E-O-05 A randomized controlled trial to assess the effects of
maintaining hemoglobin levels using darbepoetin
alfa on prevention of development of end-stage kid-
ney disease in non-diabetic CKD patients (PRE-
DICT Trial)

Department of Nephrology, Nagoya University
Shoichi Maruyama

16:00~17:00 CKD2 (Clinical Research)

Chair Ken Sakai (Toho University)

E-O-06 Liver Stiffness Reflecting Renal Congestion Predicts
Renal Outcome in Patients with Congestive Heart
Failure

Department of Nephrology, Osaka University Graduate
School of Medicine, Osaka, Japan Tatsufumi Oka

E-O-07 Clinical impact of body muscle mass for kidney func-
tion evaluation : new body muscle mass based eGFR
formula without age and gender

Department of Nephrology Nagoya University Grad-
uate School of Medicine Kazunori Goto

E-O-08 A cross-sectional study on the prevalence and com-
comitant progression of bone disorder and sarcope-
nia in CKD patients : Fukuoka Kidney disease Reg-
istry (FKR) Study

Department of Medicine and Clinical Science,
Kyushu University, Fukuoka, Japan
Shunsuke Yamada

E-O-09 Age Differences in Relationships between Risk Fac-
tors and Loss of Kidney Function

Division of Nephrology, Kanazawa University Hos-
pital, Kanazawa, Japan Tadashi Toyama

E-O-10 Economic Burden Associated with Chronic Kidney
Disease (CKD) Stage Progression in Japan

Healthoutcomes Department, GlaxoSmithKline,
Tokyo, Japan Taizo Matsuki

17:00~18:00 慢性腎臓病 1

司会 有馬 秀二 (近畿大学腎臓内科)

O-036 慢性腎臓病患者における亜鉛と貧血の関係

国立病院機構大阪医療センター 別所 紗妃

O-037 保存期慢性腎臓病患者における血清亜鉛濃度と
感染症の関連について

春日井市民病院 坂 洋祐

O-038 良性腎硬化症の進展機序に糸球体過剰濾過説は
あてはまらない

国立病院機構千葉東病院 李 紀廉

O-039 慢性腎臓病患者における中性脂肪蓄積心筋血管
症の頻度の検討

兵庫医科大学腎透析科 大仲 慶

O-040 間質性肺炎患者の腎機能に対するピルフェニドンの効果

公立陶生病院腎臓内科 松本 惇

第6会場 (2号館 2階 会議室 224)

9:00~11:00 委員会企画 1
腎疾患登録・病理診断標準化委員会企画

司会 佐藤 博 (JR 仙台病院)

清水 章 (日本医科大学解析人体病理学)

CP1-1 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) の2018年次報告と経過報告

岡山大学 杉山 斉

CP1-2 J-RBRの登録項目改訂と2018年登録例の解析報告

名古屋大学腎臓内科 丸山 彰一

CP1-3 バーチャルスライドの登録状況報告

新潟大学医歯学総合病院腎・膠原病内科
俣田 亮平

CP1-4 公募研究：ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査

国立謬院機構千葉東病院 今澤 俊之

CP1-5 公募研究：本邦における移植腎に発症した de novo あるいは再発性糸球体疾患の実態調査

筑波大学腎臓内科 白井 丈一

CP1-6 JRBR を利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後についての二次調査

国立病院機構千葉東病院腎臓内科 川口 武彦

CP1-7-1 病理講演 (Disease of the year)：悪性腫瘍に関連した腎障害—臨床の立場から—

京都大学腎臓内科学 松原 雄

CP1-7-2 病理講演 (Disease of the year)：悪性腫瘍に関連した腎障害の病理—paraneoplastic glomerulopathy を含めて—

日本医科大学武蔵小杉病院病理診断科
大橋 隆治

CP1-7-3 病理講演 (Disease of the year)：悪性腫瘍の治療に関連した腎障害

順天堂・医・浦安病院・病理診断科 富田 茂樹

15:30~17:30 委員会企画 2
腎病理生涯教育コース (CME)：薬剤性腎障害の病理像と発症機序

司会 北村 博司 (千葉東病院臨床病理診断部)

西 慎一 (神戸大学大学院腎臓内科)

CP2-1 分子標的薬による腎障害 (主にチロシキナーゼ阻害薬と mTOR 阻害薬について)

虎の門病院腎センター 澤 直樹

CP2-2 免疫チェックポイント阻害薬による腎障害

神戸市立医療センター中央市民病院 原 重雄

CP2-3 抗体製剤による腎障害

市立札幌病院・病理 岩崎 沙理

CP2-4 抗ウイルス薬による腎障害 (HIV, B 型肝炎治療薬など)

JR 仙台病院 佐藤 博

第7会場 (2号館 2階 会議室 222+223)

9:00~10:00 高血圧 1

司会 石光 俊彦 (獨協医科大学腎臓・高血圧内科)

O-041 正常血圧 CKD 患者の血圧日内変動と腎長期予後の関係

京都府立医科大学腎臓内科 井田 智治

O-042 医療機関の規模別にみた降圧薬の処方実態の検討

京都大学医学部附属病院医療情報企画部
平木 秀輔

O-043 高血圧症におけるビタミン D 欠乏と体液貯留との関係

福井医療大学・保険医療学部 供田 文宏

O-044 睡眠時無呼吸症候群マウスモデルにおける高血圧、心血管病発症進展に対する腎交感神経除神経の効果

順天堂大学医学部腎臓内科 大塚 智之

O-045 転写因子 TWIST1 による補体 C3 を介した高血圧・腎線維化の検討

日本大学腎臓高血圧内分泌内科 大月 伯恭

10:00~11:00 高血圧 2

司会 市原 淳弘 (東京女子医科大学高血圧・内分泌内科)

O-046 食塩感受性高血圧ラットにおける尿中アンジオテンシノーゲンと、新規非ステロイド性 MR ブロッカーの効果

香川大学医学部薬理学 西山 成

O-047 ミネラルコルチコイド過剰による食塩感受性高血圧における Pendrin 活性化機構

東京大学先端科学技術研究センター 鮎澤 信宏

O-048 TNF α は腎臓での WNK1 分解を抑制して塩分感受性を亢進させる

東京医科歯科大学腎臓内科 古荘 泰佑

O-049 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明

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 河原崎 和歌子

O-050 Dahl 食塩感受性ラットは、高食塩摂取により腎交感神経の過剰な活性化を来し、心拍数が低下しない

香川大学医学部薬理学 森澤 紀彦

15:00~16:00 糖尿病性腎臓病の分子機構 1

司会 荒木 信一 (滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科)

O-051 糖尿病ラットにおいて片腎摘が糖出納に及ぼす影響

宮崎大学腎臓内科 菊池 正雄

O-052 ROCK1/AMPK シグナルを介した脂肪酸代謝障害による糖尿病腎症進展機構

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科 永井 洋介

O-053 糖尿病性尿細管細胞障害進展における Basigin/CD147 の役割

名古屋大学 渡邊 智治

O-054 糖尿病における近位尿細管細胞の GRP78 局在変化とバスピンの受容体としての意義

岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 中司 敦子

O-055 近位尿細管上皮細胞の増殖が糖尿病性腎症の腎腫大に寄与する

京都府立医科大学腎臓内科 上原 乃梨子

16:00~17:00 糖尿病性腎臓病の分子機構 2

司会 安部 秀斉 (徳島大学腎臓内科学分野)

O-056 糖尿病性腎症マウスモデル腎におけるマクロファージ (M ϕ) の網羅的解析

防衛医科大学校腎臓内分泌内科 伊藤 誓悟

O-057 糖尿病においてボウマン嚢壁側上皮細胞は細胞周期の re-entry を介して肥大や mitotic catastrophe を起こす

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 川口 隆久

O-058 糖尿病性腎症超早期での NMN 短期大量投与は、血糖非依存の蛋白尿低下レガシー効果を示す

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 安田 格

O-059 糖尿病患者尿中脱落細胞における DNA 修復因子 KAT5/podocin の解析

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 菱川 彰人

O-060 糖尿病性腎症における Nucleobindin-2 の効果

近畿大学医学部腎臓内科 中谷 嘉寿

17:00~18:00 SGLT2 阻害薬

司会 菅波 孝祥 (名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野)

O-061 腎尿酸トランスポーターと SGLT2 阻害薬 tofogliflozin の相互作用

千葉大学薬理学 安西 尚彦

O-062 SGLT2 阻害薬とループ利尿薬の利尿作用に対する代償機構の比較検討

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 増田 貴博

O-063 糖尿病性腎臓病 (DKD) における SGLT2 阻害薬による糸球体過剰濾過・酸化ストレス抑制効果の検討

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 近藤 恵

O-064 SGLT2 阻害薬はメタボリックシンドローム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

O-065 肥満糖尿病マウスにおける KLHL3 の機能異常と SGLT2 阻害薬の効果

帝京大学医学部内科学講座 石澤 健一

第8会場 (2号館 3階 会議室 234)

9:00~11:00 シンポジウム2 線維化, リモデリング機序と新規治療

- 司会 今田 恒夫 (山形大学公衆衛生学・衛生学講座)
佐藤 稔 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科)
- S2-1 タンパク質架橋化酵素トランスグルタミナーゼの線維症に伴う活性変動と基質群の解析
名古屋大学大学院創薬科学研究科 人見 清隆
- S2-2 AKI-to-CKD transition をターゲットとした新規治療法開発
福井大学腎臓病態内科学 岩野 正之
- S2-3 AGEs-RAGE-MMP 系を介した腎線維化進展機序と治療
久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 深水 圭
- S2-4 急性腎障害における線維化, リモデリング機序と新規治療の可能性
金沢大学附属病院腎臓内科 古市 賢吾

15:00~16:00 腎臓病療養指導

- 司会 鈴木 芳樹 (新潟大学保健管理センター)
- O-066 ステージ G1-3 の糖尿病合併腎臓病患者が, 6g 減塩とRAS阻害薬による抗蛋白尿効果が最も効果的である
国際医療福祉大学三田病院診療看護師 富岡 治美
- O-067 腹部肥満者における遅い夕食習慣と蛋白尿出現との関連
金沢大学附属病院栄養管理部 徳丸 季聡
- O-068 参加型CKD 保健指導は次年度健診時の腎機能低下を抑制する~香川県国保特定健診受診勧奨/保健指導~
香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科 祖父江 理
- O-069 CKD 外来教育指導の有効性と課題
南里泌尿器科医院 南里 正之
- O-070 慢性腎臓病患者に対する教育入院の効果~塩分味覚の検討も含めて~
長崎大学病院腎臓内科 太田 祐樹

16:00~17:00 教育講演3 司会 星野 純一 (虎の門病院腎センター)

教育講演3 傾向スコア分析と操作変数法
東京大学臨床疫学・経済学 康永 秀生

17:00~18:00 教育講演4 司会 内田 信一 (東京医科歯科大学腎臓内科)

教育講演4 尿細管の機能を統合的に理解する~基礎から最新の知見まで~
帝京大学内科学講座腎臓内科 柴田 茂

第9会場 (2号館 3階 会議室 232+233)

9:00~11:00 シンポジウム3 Innate immunity and kidney disorders : Future perspectives of the therapeutic strategies for renal inflammation

- Chairs Reiko Inagi (The University of Tokyo)
Naotake Tsuboi (Fujita Health University)
- S3-1 The role of inflammasomes in the development of chronic kidney diseases
Department of Nephrology and Hypertension,
Kawasaki Medical School Hajime Nagasu
- S3-2 Basic research in immunology and its clinical applications, including our approach on immunometabolism, ANCA-associated vasculitis, and CAR-T therapy
Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine,
Osaka University Atsushi Kumanogoh
- S3-3 Roles of Neutrophil in Renal Inflammation
Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Tanya N. Mayadas
- S3-4 The complement system ; a new therapeutic target for renal diseases
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University
Shuichi Ito

15:30~17:30 シンポジウム6 がん診療における腎臓内科医と泌尿器科医の接点

司会 成田 一衛 (新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学)

大家 基嗣 (慶應義塾大学泌尿器科)

S6-1 Onconephrology: 腫瘍学と腎臓病学をつなぐ新領域

京都大学医学研究科腎臓内科学 柳田 素子

S6-2 がん治療による薬剤性腎障害—2つの関連ガイドラインをふまえて—

金沢大学附属病院腎臓内科 坂井 宣彦

S6-3 慢性腎臓病患者における癌の疫学と機序

神栖済生会総合病院 永井 恵

S6-4 腫瘍崩壊症候群の診断と対策

京都大学腎臓内科学 横井 秀基

S6-5 メガリンを介した抗癌化学療法による腎障害の対策

新潟大学病態栄養学講座 蒲澤 秀門

S6-6 分子標的薬と腎障害

慶應義塾大学医学部 水野 隆一

S6-7 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象としての腎障害

日本医科大学泌尿器科 木村 剛

第10会場 (3号館 3階 国際会議室)

9:00~10:45 Asian Session

Chairs Sydney Tang (Department of Medicine, The University of Hong Kong, China)

Takashi Yokoo (Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine)

AS-1 Opening remarks

President of the Asian Pacific Society of Nephrology
Masaomi Nangaku

AS-2 What is the International Society of Nephrology?

President, the International Society of Nephrology
Vivekanand Jha

AS-3 Current APSN activity

President of the Asian Pacific Society of Nephrology
Masaomi Nangaku

AS-4 JSN global outreach via ISN Sister Renal Center program

Juntendo University Faculty of Medicine
Yusuke Suzuki

AS-5 Closing remarks

President of the Japanese Society of Nephrology
Naoki Kashihara

15:30~17:30 JSN/ASN Joint Symposium

Chairs Susan E. Quaggin (Northwestern University, USA)

Yukio Yuzawa (Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Japan)

JSN/ASN-1 Novel Biomarkers For phenotyping of Clinical Acute Kidney Injury

Johns Hopkins University, USA Chirag R. Parikh

JSN/ASN-2 Mucosal immune dysregulation in IgA nephropathy

Department of Nephrology, Juntendo University
Graduate School of Medicine, Japan
Yusuke Suzuki

JSN/ASN-3 Toward precision medicines for kidney diseases

Harvard Medical School, USA Anna Greka

JSN/ASN-4 WNK signaling in salt-sensitive hypertension and electrolyte disorder

Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University, Japan Eisei Sohara

第11会場 (1号館 4階 会議室 141+142)

9:00~10:00 教育講演 1

司会 河内 裕 (新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野)

教育講演 1 蛋白尿の発症機序: GBM, ポドサイト

千葉大学腎臓内科 浅沼 克彦

10:10~11:10 教育講演 2

医療安全と研究倫理

司会 田村 功一 (横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学)

三村維真理 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)

教育講演 2-1 医療における安全と質の実践に向けて

藤田医科大学医療の質・安全対策部医療の質管理室
安田 あゆ子

教育講演 2-2 利益相反の適正な管理

東京医科歯科大学統合研究機構 飯田 香緒里

教育講演 2-3 個人情報保護に関する注意点

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター
守山 敏樹

15:30~16:00 よくわかるシリーズ 1

司会 古波蔵 健太郎 (琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部)

RS1 慢性腎臓病における脂質異常症とその管理の有益性

大阪市立大学大学院医学研究科血管病態制御学
庄司 哲雄

16:00~16:30 よくわかるシリーズ 2

司会 風間 順一郎 (福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座)

RS2 CKD-MBD

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部
山本 卓

16:30~17:00 よくわかるシリーズ 3

司会 安田 日出夫 (浜松医科大学第一内科)

RS3 血圧の日内変動と腎臓を含む臓器障害の知見

名古屋市立大学心臓・腎高血圧内科学
福田 道雄

17:00~17:30 よくわかるシリーズ 4

司会 長瀬 美樹 (杏林大学解剖学)

RS4 AKI update (基礎)

自治医科大学内科学講座・腎臓内科学部門
前嶋 明人

17:30~18:00 よくわかるシリーズ 5

司会 鶴岡 秀一 (日本医科大学腎臓内科)

RS5 AKI update (臨床) 診断・治療と最近の話題

横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科
平和 伸仁

ポスター会場
(1号館 1階 イベントホール)

11:00~11:36 Asian Session-Poster

Chair Masako Otani (Division of Diagnostic Pathology, Yokohama City University Medical Center)

AS-P-1 Molecular assay to detect the pathogenicity of intronic variant in NUP93 for steroid resistant nephrotic syndrome

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan
Rini Rossanti

AS-P-2 Digital three-dimensional reconstruction of nephron during the development of the kidney

Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, Japan
Lyu Jia

AS-P-3 Primary Risk associations in PLA2R1 and HLA loci with Japanese idiopathic membranous nephropathy

Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan
Khun Zaw Latt

AS-P-4 Sucroferric Oxyhydroxide Attenuates Kidney Injury in Dahl Salt-Sensitive Rats

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
Qin Wang

AS-P-5 Clinical variability of PAX2 gene mutation

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan
Rini Rossanti

AS-P-6 Tertiary lymphoid tissues predict progressive graft dysfunction in kidney transplant recipients

Department of Nephrology, Kyoto University, Kyoto, Japan
Yu Ho Lee

11:36~12:18 Asian Session-Poster

Chair Kei Fukami (Division of Nephrology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine)

- AS-P-7 Effects of a SGLT2 inhibitor on salt-induced hypertension and sympathetic nervous activation in adenine-treated CKD rats
 Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan Ningning Wan
- AS-P-8 The potential role of SGLT2 inhibitor in the treatment of diabetic nephropathy in mice
 Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine Zi Li
- AS-P-9 Excessive salt intake increases peritoneal local production of interleukin-6 and baseline peritoneal solute transport rate in subtotal nephrectomized mice
 Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine Ting Sun
- AS-P-10 Semaphorin3A-inhibitor ameliorates podocytopathy in doxorubicin-induced renal injury
 Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan Yizhen Sang
- AS-P-11 Potential roles of urinary plasmin activation for the development of hypertension and proteinuria in Dahl salt-sensitive rats
 Department of Nephrology, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto, Japan Qinyuan Deng
- AS-P-12 Impacts of High-Fructose diet on blood pressure and renal damages in Dahl Salt-Sensitive and Salt-Resistant Rats
 Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan Lusi Xu
- AS-P-13 Induction kidney organoid from disease-specific iPS cells
 Division of Cell Transplantation and Regeneration, Department of Functional Morphology, Nihon University Lan Chen
- 11:00~12:15
基礎研究 1 (ネフロン構成細胞) ポスター
 司会 糟野 健司 (福井大学腎臓内科)
- P-001 ヒト培養糸球体内皮細胞における Toll-like receptor 3 を起点とする IL-6 の発現
 弘前大学小児科 田中 完
- P-002 遺伝的素因が疑われる巣状分節性糸球体硬化症の患者検体を用いたミトコンドリア機能解析
 東北大学腎高血圧内分泌科 小松 弘香
- P-003 vasohibin-1 はポドサイトにおける微小管 α -tubulin の脱チロシン化を制御する
 岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学 御船 朋代
- P-004 巣状分節性糸球体硬化症における尿中 podocyte サイズの検討
 東京女子医科大学腎臓小児科 白井 陽子
- P-005 障害ポドサイトにおける P2X7 の役割
 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 山本 和佳
- P-006 ビタミン A 誘導体・ATRA がポドサイトに及ぼす影響
 関西医科大学小児科学講座 赤川 友布子
- P-007 ポドサイト障害におけるボウマン嚢壁側上皮細胞の遊走メカニズム
 筑波大学腎・血管病理学 井藤 奈央子
- P-008 CD44 は老化に伴うボウマン嚢上皮細胞 (PECs) の変化に重要である
 群馬大学腎臓・リウマチ内科学 浜谷 博子
- P-009 特発性膜性腎症における病理学的及び pSTAT6 発現の検討
 近畿大学医学部腎臓内科 古林 法大
- P-010 低真空走査型電子顕微鏡 (LVSEM) による糸球体 podocyte 観察の染色法
 獨協医科大学循環器・腎臓内科 古市 将人
- P-011 二次的ポドサイト傷害を描出可能なモザイクマウスにおける ARB の劇的な腎保護
 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 山本 和佳
- P-012 男性ホルモンによる腎成熟制御機構の多層的オミックス解析
 京都大学 佐藤 有紀

11:00~12:15

基礎研究 2 (ネフロン構成細胞) ポスター

司会 岸 誠司 (川崎医科大学総合臨床医学)

- P-013 尿細管細胞の pH およびミトコンドリアの H⁺-ATPase 特異的阻害薬による変化
獨協医科大学病院循環器腎臓内科 村山 慶樹
- P-014 クロマチンリモデリング因子 INO80 は腎尿細管細胞のアポトーシスを抑制する
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 三浦 理加
- P-015 薬剤性急性腎障害における COMMD5 の尿細管保護メカニズムの検討
日本大学総合診療学分野 松田 裕之
- P-016 ラット腎尿細管細胞は太さが異なる 3 種類の filopodia を形成しうる。一歩電顕を用いた in vitro での超微形態解析—
昭和大学藤が丘病院腎臓内科 天笠 允仁
- P-017 酸素勾配を有する尿細管細胞培養系の確立と特徴的な HIF1 α の分布
東京大学大学院医学系研究科 本田 智子
- P-018 酸化修飾アルブミンが誘発する腎組織中脂肪酸組成の変動と尿細管障害の分子機構
熊本大学薬学部薬剤学分野 今福 匡司
- P-019 副甲状腺ホルモンは PKC/FOXO1 を介して近位尿細管糖新生を亢進させる
東京大学腎臓・内分泌内科 塚田 弘之
- P-020 急性腎障害における COMMD5 のオートファジー制御を介した尿細管保護作用の検討
日本大学総合診療学分野 小笠原 茉衣子
- P-021 インドキシル硫酸は COS-7 細胞においてミネラルコルチコイド受容体の蛋白レベル上昇を介し転写活性化をきたす
大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 工藤 明子
- P-022 腎尿細管 NFAT5 の尿濃縮における役割の検討
熊本大学腎臓内科学 平松 晶子
- P-023 糖尿病における NKCC2 の活性化とバソプレシンシグナルの関与
帝京大学医学部内科学講座 酒井 一広

P-024 腎性尿崩症様病態を示す新規トランスジェニックラット

藤田医科大疾患モデル 吉村 文

11:00~12:15

基礎研究 3 (炎症・再生・解析) ポスター

司会 西 裕志 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)

- P-025 マウス胸腺細胞における不変ナチュラルキラー T 細胞活性化を介した前駆制御性 T 細胞の誘導
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 勝俣 陽貴
- P-026 腎における Progranulin の役割の検討
順天堂大学腎臓内科 村越 真紀
- P-027 AGE-凝集アルブミンによるメサングウム細胞における炎症性サイトカインの発現へのミトコンドリアの関与
名城大学薬学科 越野 僚太
- P-028 腹膜慢性炎症・線維化進展におけるインフラマソーム活性化の関与
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 角谷 裕之
- P-029 ケモカインレセプター CCR10 阻害薬による腎不全抑制効果の検討
東北大学 一條 真梨子
- P-030 ROCK2 は血管内皮において単球の遊走と接着を制御する
東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科 竹田 裕介
- P-031 死細胞センサー Mincle を介する腎障害の慢性化機構
名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野/免疫代謝学 坂 (田中) まりえ
- P-032 ポリリン酸はマクロファージの LPS に対する炎症反応を増幅する
新潟大学腎研究センター腎膠原病内科 伊藤 徹
- P-033 腎不全患者単球における炎症性 mRNA 制御因子の検討
東海大学腎内分泌代謝内科 金井 巖太

P-034 慢性糸球体腎炎治療におけるミゾリピンのM2型活性化マクロファージ制御機序の検討

藤田医科大学小児科 池住 洋平

P-035 ヒト培養糸球体内皮細胞における Toll-like receptor 3 を起点とする CX3CL1 の発現

弘前大学小児科 弘野 浩司

11:00~12:15

基礎研究 4 (炎症・再生・解析) ポスター

司会 長瀬 美樹 (杏林大学解剖学)

P-036 発熱が MPO への自己免疫応答に与える影響の検討

筑波大学医学医療系腎臓内科学 永井 恵

P-037 ノイロトロピンの抗酸化作用の解析

崇城大学薬学部 内田 朱美

P-038 ANCA 関連腎炎に対する脱分化脂肪細胞 (DFAT) 治療の開発

日本大学腎臓高血圧内分泌内科 宇都宮 慧

P-039 SCG/Kj マウスにおける ANCA 産生・腎炎素因遺伝子の解析: 多面的解析による知見

順天堂大学病理・腫瘍学 濱野 慶朋

P-040 遺伝子組み換えトロンボモジュリンのラット抗 GBM 抗体腎炎における腎不全進行抑制効果と機序の検討

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
金澤 伸洋

P-041 LPS 誘導糸球体腎炎における糸球体常在 CD206 CD140 共陽性マクロファージの役割

東京女子医科大学腎臓内科 唐澤 一徳

P-042 腎前駆細胞によるネフロン再生の最適な細胞構成の探索

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科
齊藤 弥積

P-043 IFN γ 添加培地で培養した間葉系幹細胞による腎障害の抑制効果

広島大学病院腎臓内科 金井 亮

P-044 レーザーマイクロダイセクションと質量分析による腎生検組織の蛋白解析法の腎疾患診断や病態評価への応用

昭和大学藤が丘病院腎臓内科 川田 尚人

P-045 腎糸球体におけるタクロリムス, シクロスポリン A の結合蛋白質の発現解析

新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野
安田 英紀

P-046 尿上清に含まれるリピドームの半自動解析技術の構築

藤田医科大学学術研究支援 中嶋 和紀

P-047 マウス骨格筋管細胞にインドキシル硫酸が与える変化と β 2 刺激薬の薬理効果

東京大学医学部付属病院腎臓・内分泌内科
東原 崇明

11:00~12:15

基礎研究 5 (腎線維化) ポスター

司会 喜多村 真治 (岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科)

P-048 fibulin-7 の腎線維化モデルにおける役割

埼玉県済生会栗橋病院腎臓内科 杉浦 秀和

P-049 実験者の手技や環境に左右されない抗線維化薬開発実験のためのモデルマウス

香川大学薬理学 中野 大介

P-050 急性期における尿細管の細胞周期停止が線維化へ及ぼす影響

重井医学研究所 古家野 孝行

P-051 合成レチノイン酸タミバロテンによる腎線維化抑制作用

熊本大学大学院薬学教育部薬剤学分野
中村 遼太

P-052 片側尿管結紮腎障害モデルにおける尿細管細胞内 NFAT5 の役割の検討

熊本大学腎臓内科 小野 真

P-053 CD11c 陽性細胞に特異的な Shp-1 の欠損は腎単核食細胞を活性化し腎の線維化を促進する

群馬大学腎臓・リウマチ内科学 渡辺 光治

P-054 Dahl 食塩感受性ラットの腎間質線維化における CD47-SIRP α 系の関与

長崎大学病院腎臓内科 井上 大

P-055 ラット線維芽細胞における epimorphin の線維化保護作用

東京医科大学八王子医療センター腎臓病センター腎臓内科・血液浄化療法室 山田 宗治

- P-056 Klotho 過剰発現は、マウス腎における線維化、細胞周期の停止、酸化ストレス蓄積といった老化性変化を抑制する
広島大学腎臓内科 大石 展盟
- P-057 放射線誘導による細胞老化と腎臓病変の関わり—モデルラットを用いた検証—
日本医科大学腎臓内科 荒谷 紗絵
- P-058 腎線維化において架橋修飾される新規基質タンパク質の同定と解析
名古屋大学創薬科学研究科 辰川 英樹
- P-059 培養細胞における CTGF と VEGF-C との関連の検討
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 鬼無 洋

11:00~12:15

ナトリウム・カリウム調節 ポスター

司会 長谷川 元 (埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科学)

- P-060 脳水代謝における水チャネルの役割: 低 Na, 高 Na 血マウスにおける発現動態の解析
明治薬科大学薬学科 小池 伸
- P-061 慢性の高度低 Na 血症における過補正についての検討
川崎市立多摩病院腎臓・高血圧内科 角 浩史
- P-062 低ナトリウム血症による入院の季節変動に関する検討
労働者健康安全健康機構関西労災病院腎臓内科 松下 泰祐
- P-063 聖路加国際病院における高 Na 血症に対しての緩徐補正アプローチの成績
聖路加国際病院腎臓内科 種本 史明
- P-064 Na 濃度異常を伴う血液浄化療法患者の Na 濃度変化予測式の検討
北海道大学病院内科 II 近藤 桂一
- P-065 慢性腎臓病患者における低ナトリウム血症の頻度と関連因子に関する検討: 福岡腎臓病データベース (FKR) 研究
福岡赤十字病院腎臓内科 井上 めぐみ
- P-066 高 K 血症にて救急受診した患者における加療と腎予後の検討
熊本赤十字病院総合内科 緒方 聖友
- P-067 RAS 系阻害薬は高カリウム血症の遷延に寄与する
大阪労災病院 川西 早秀
- P-068 日本人補正期用量反応試験におけるジルコニウムシクロケイ酸水素ナトリウム (SZC) の有効性の部分集団解析
川崎医科大学 柏原 直樹
- P-069 HARMONIZE Global Study—日本人におけるジルコニウムシクロケイ酸水素ナトリウム (SZC) の有用性—
AstraZeneca K.K. 皿井 伸明
- P-070 低 K 血症の補正が尿細管マーカーに及ぼす影響の検討
国立病院機構大阪医療センター 野津 翔輝
- P-071 救急外来患者における低 K 血症の診断フローチャートアルゴリズムの有用性
東京都立多摩総合医療センター 吉田 駿

11:00~12:15 腎機能評価 ポスター

司会 谷山 佳弘 (近畿大学腎臓内科)

- P-072 一般地域住民における血清クレアチニンによる推定糸球体濾過量 (eGFR) の季節差
東北大学腎・高血圧・内分泌内科 良知 弘務
- P-073 腹直筋を用いた Inulin clearance の有効性の検討
佐賀大学医学部内科学講座腎臓内科 福田 誠
- P-074 当院の腎生検患者における eGFR slope の検討
春日井市民病院 丹羽 俊輔
- P-075 ネフローゼ症候群を合併する糖尿病性腎症の GFR trajectory
中山寺いまいクリニック 今井 圓裕
- P-076 Fontan 循環を持つ患者の腎機能評価
高知大学小児思春期医学 石原 正行
- P-077 潜在性甲状腺機能低下症を合併した慢性腎臓病患者の腎機能の推移
山梨大学医学部第 3 内科 諏訪 博史

P-078 超音波検査を用いた腎皮質計測による腎不全進行予測の縦断的検討

鳥取大学機能病態内科学 寶意 翔太郎

P-079 慢性腎臓病患者における腎機能低下予測因子としての血漿バソプレシン濃度の意義

富山大学第二内科 掛下 幸太

P-080 進行期腎障害患者における“1年以内透析導入予測スコアリングモデル”の開発

聖路加国際病院腎臓内科 瀧 史香

P-081 出生時における腎機能評価としての血清シスタチンCの検討

倉敷中央病院小児科 澤田 真理子

P-082 低出生体重かつ早産で出生した児の学童期腎機能とその推移

嬉野医療センター小児科 岡 政史

11:00~12:15

ネフローゼ症候群1 (検査) ポスター

司会 島田 美智子 (弘前大学医学部附属病院腎臓内科)

P-083 ネフローゼ症候群におけるコレステロール, コリンエステラーゼの変化と臨床的特徴

神戸大学腎臓内科, 腎・血液浄化センター
後藤 公彦

P-084 統一した監査基準によるネフローゼ症候群の診療記録の改善

広瀬クリニック 廣瀬 弥幸

P-085 治療反応予測因子としての Selectivity Index の有用性

順天堂大学腎臓内科 中山 麻衣子

P-086 ネフローゼ症候群における性, 年齢, 腎機能別の尿蛋白選択性と寛解との関連性についての検討

岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野
田中文隆

P-087 当科における特発性膜性腎症患者とブシラミン関連膜性腎症の HLA-DQ の解析.

秋田大学医学研究科 小松田 敦

P-088 尿沈渣の卵円形脂肪体は小児特発性ネフローゼ症候群の簡便な予後予測マーカーになり得る

大阪医科大学小児科 松村 英樹

P-089 腎疾患における尿中 D ダイマ分子種の解析

JCHO 仙台病院 北本 康則

P-090 急性間質性腎炎を合併したネフローゼ症候群の尿中ポドサイトによるステロイド感受性予測

獨協医科大学循環器・腎臓内科 横山 翔平

P-091 腎生検患者の尿中ポドサイト排泄と治療反応性

獨協医科大学循環器・腎臓内科 海賀 安希子

11:00~12:15

ネフローゼ症候群2 (臨床) ポスター

司会 楊 國昌 (杏林大学小児科)

P-092 当院における高齢発症微小変化型ネフローゼ症候群の臨床的検討

大阪市立大学代謝内分泌病態内科学
西出 孝蔵

P-093 微小変化型ネフローゼ症候群におけるステロイド投与方法による治療効果についての検討

近畿大学病院腎臓内科 中野 志仁

P-094 小児の特発性ネフローゼ症候群における難治化予測因子の検討

関西医科大学小児科学講座 木野 仁郎

P-095 小児特発性ネフローゼ症候群における血清中 SMPDL3b

弘前大学小児科 渡邊 祥二郎

P-096 ネフローゼ症候群を伴う原発性巣状糸球体硬化症38例に対する寛解導入療法と1年間の寛解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

P-097 アフェレシス療法を施行した巣状分節性糸球体硬化症の長期予後

金沢大学附属病院腎臓内科 北島 信治

P-098 PLA2R 陽性膜性腎症は PLA2R 陰性膜性腎症に比べ尿蛋白選択性が低い

福井大学腎臓内科 高橋 直生

P-099 当院における特発性膜性腎症の血清抗 PLA2R 抗体の陽性率及び臨床的検討

山形大学第一内科 近 壮一朗

P-100 Membranous Nephropathy with TIP lesion

日本医科大学腎臓内科学 荒川 裕輔

- P-101 当院における膜性腎症の臨床的特徴と治療および予後に関する検討
福岡東医療センター 松枝 修明
- P-102 ミゾリビン先行低用量プレドニゾロン治療をおこなった膜性腎症ネフローゼ連続22症例の5年成績
静岡市立静岡病院腎臓内科 松本 芳博
- P-103 膜性腎症における短期での治療反応性因子に関する臨床解析
埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科 岩下 山連
- P-111 頻回再発型ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの治療効果についての検討
湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター 田口 慎也
- P-112 当院における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
獨協医科大学埼玉医療センター腎臓内科 長堀 克弘
- P-113 成人の頻回再発型あるいは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の有効性と安全性の検討
田附興風会医学研究所北野病院 平井 大輔
- P-114 リツキシマブ (RTX) を投与した成人発症難治性ネフローゼ症候群 (NS) 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
- 11:00~12:15
ネフローゼ症候群3 (生物製剤) ポスター
司会 勝野 敬之 (愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科)
- P-104 成人発症のステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対するリツキシマブの治療成績
地域医療機能推進機構仙台病院腎センター内科 益子 茂人
- P-105 成人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
- P-106 演題取消し
手稲溪仁会病院腎臓内科 嶋村 昌之介
- P-107 成人MCNSに対するリツキシマブ投与方法の検討
三重大学病院腎臓内科 溝口 翔子
- P-108 ステロイド依存性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治療後長期経過についての検討
東京女子医科大学病院腎臓内科 山口 恵理香
- P-109 難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性についての検討
旭川医科大学病院腎臓内科 佐久間 寛史
- P-110 ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する単回リツキシマブ治療の有用性の検討
弘前大学腎臓内科 藤田 雄
- 11:00~12:15
IgA腎症・IgA血管炎1 ポスター
司会 森山 能仁 (東京女子医科大学腎臓内科)
- P-115 IgA腎症における尿蛋白と腎内レニン・アンジオテンシン系の関連
琉球大学循環器・腎臓・神経内科学 金城 孝典
- P-116 糸球体腎炎に関わるタンパク質架橋酵素の機能解明に向けた基礎的研究
藤田医科大学医学部腎臓内科学 伊藤 辰将
- P-117 質量分析法を用いたIgA結合タンパク質のIgA腎症治療前後比較
藤田医科大学腎臓内科学 大山 友香子
- P-118 IgA腎症患者扁桃組織におけるB-cell activating factorと糖鎖不全IgA1の発現の検討
山梨大学医学部第3内科 大越 貴絵
- P-119 原発性および二次性IgA腎症の鑑別診断における糖鎖異常IgA1特異的抗体の有用性について
順天堂大学医学部附属順天堂医院腎臓内科 李明峰
- P-120 コラーゲン結合タンパク陽性Streptococcus mutans株静脈投与ラットのIgA腎症様病変の検討
聖隷浜松病院腎臓内科 三崎 太郎

- P-121 IgA 血管炎における消化管出血の腎予後への影響
手稲溪仁会病院腎臓内科 嶋村 昌之介
- P-122 ステロイド治療後も IgA 強沈着が持続する小児 IgA 腎症の検討
国立病院機構千葉東病院小児科 金本 勝義
- P-123 IgA 腎症の 20 年腎予後因子としての最大糸球体径 (Max GD) について
東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門 片岡 浩史
- P-124 IgA 腎症患者における血管病変(細動脈硝子化, 小葉間動脈内膜肥厚) の検討
東京女子医科大学第四内科 川地 慧子
- P-125 クローン病合併 IgA 腎症の臨床病理学的検討
東京山手メディカルセンター腎臓内科 秋山 美奈子
- P-126 炎症性腸疾患患者に合併した腎炎の検討
熊本赤十字病院総合内科 藤井 巳加
- P-133 IgA 腎症に対する追加ステロイドパルス治療効果の検討
東京都保健医療公社大久保病院腎内科 戸田 美波
- P-134 IgA 腎症の臨床的寛解において扁桃摘出にステロイドを併用する意義
順天堂大学腎臓内科 深尾 勇輔
- P-135 重症小児 IgA 腎症に対する早期の扁桃摘出術は 10 年後の蛋白尿を有意に減少させる
近畿大学医学部小児科学教室 塩谷 拓嗣
- P-136 IgA 腎症に対する扁桃パルス療法の有効性に関する臨床解析
埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科 山本 亮
- P-137 IgA 腎症患者の扁桃における歯周病菌の感染率の検討
兵庫医科大学腎透析科 長澤 康行
- P-138 成人 IgA 腎症における扁桃パルス前後の骨密度変化
東京都保健医療公社大久保病院腎内科 石渡 亜由美

11:00~12:15

IgA 腎症・IgA 血管炎 2 ポスター

司会 長澤 康行 (兵庫医科大学内科学腎透析科)

- P-127 IgA 腎症患者における腎機能の経時的変化の検討
獨協医科大学埼玉医療センター腎臓内科 吉野 篤範
- P-128 軽度から中等度蛋白尿を伴う IgA 腎症の自然寛解
聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科 佐藤 陽隆
- P-129 小児 IgA 腎症における蛋白尿再燃因子の検討
和歌山県立医科大学小児科 島 友子
- P-130 性差が IgA 腎症の予後・治療効果に与える影響の検討
金沢大学附属病院腎臓内科 越野 瑛久
- P-131 当院での IgA 腎症連続 101 症例の臨床像
静岡県立総合病院腎臓内科 相馬 悠
- P-132 C-grade II の IgA 腎症に対する治療法の検討
東京女子医科大学病院腎臓内科 小倉 彰太

11:00~12:15 ループス腎炎 ポスター

司会 岩田 恭宜 (金沢大学附属病院腎臓内科)

- P-139 ループス腎炎における APE1 とヒストン H3-K4 トリメチル化の役割—酸化ストレス産生との関連
旭川医科大学・循環・呼吸・神経・腎臓・病態内科 藤野 貴行
- P-140 aPL (antiphospholipid antibodies) 陽性ループス腎炎における腎予後と抗血小板療法の有効性
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 伊藤 真弓
- P-141 ループス腎炎患者に対するベリムマブの効果についての臨床的検討
弘前大学地域医療学講座 中村 典雄
- P-142 当院におけるベリムマブの使用経験について
岡崎市民病院腎臓内科 越川 佳樹
- P-143 全身性エリテマトーデス (SLE) に対する belimumab の使用経験
名古屋大学腎臓内科 尾関 晶子

- P-144 全身性エリテマトーデスに対するヒドロキシクロロキンのステロイド減量効果
山梨大学内科学講座第3教室 花井 俊一朗
- P-145 難治性ループス腎炎に対するマルチターゲット療法におけるMMFの増量効果
NTT 東日本関東病院高血圧・腎臓内科 古殿 孝高
- P-146 腎病理所見からみたループス腎炎の病態
自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 岩津 加奈
- P-147 腎疾患におけるTubuloreticular inclusionの臨床病理学的検討
自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 岩津 加奈
- P-148 当科で経験したループス腎炎の腎病理組織と臨床経過の相関
高知大学内分泌代謝・腎臓内科 堀野 太郎
- P-149 進行性ループス腎炎Ⅲ型、Ⅳ型の現状と課題
秋田大学血液腎臓膠原病内科 阿部 史人
- P-150 当院における過去7年間のループス腎炎についての検討
鹿児島大学病院腎臓・泌尿器センター腎臓内科 水間 英美子
- P-154 顕微鏡的多発血管炎の予後予測因子に関する臨床的検討
埼玉医科大学総合医療センター 羽田野 実
- P-155 当科におけるANCA関連血管炎の治療と予後の検討
福岡大学腎臓・膠原病内科 安井 裕貴
- P-156 急速進行性腎炎を呈するMPO-ANCA関連血管炎の臨床的検討
和歌山県立医科大学腎臓内科学講座 矢野 卓郎
- P-157 RPGNを呈するANCA関連血管炎のリツキシマブ治療—当院におけるリツキシマブ治療群と非リツキシマブ治療群—
杏林大学医学部付属病院第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 國沢 恭平
- P-158 腎障害を有する顕微鏡的多発血管炎の寛解導入療法におけるアザチオプリンの有効性と安全性
近畿大学医学部附属病院血液膠原病内科 芦田 千聖
- P-159 当院における高齢者のANCA関連血管炎に対する治療介入について
名古屋第二赤十字病院 伊藤 千晴
- P-160 RPGN全国アンケート調査二次研究：年齢層別の生命・腎予後の検討
筑波大学附属病院腎臓内科 高橋 真由美

11:00~12:15

血管炎・自己免疫疾患 1 ポスター

司会 尾田 高志 (東京医科大学八王子医療センター腎臓病センター腎臓内科)

- P-151 寛解導入療法を受けたANCA関連血管炎患者の感染症予測因子としての入院時general appearanceの検討
浜松医科大学第一内科 後藤 大樹
- P-152 ANCA関連血管炎における重症感染症のリスク因子に関する検討
山梨大学医学部内科学講座第3教室 小西 真樹子
- P-153 当院におけるANCA関連血管炎患者の長期予後に関する検討
北里大学メディカルセンター腎臓内科 島田 芳隆

- P-161 C3陽性ANCA関連糸球体腎炎の臨床病理学的検討
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 大庭 梨菜

- P-162 ANCA関連腎炎の組織学的重症度と血清シトルリン化ヒストンH3濃度の関連についての検討
秋田大学医学部付属病院血液腎臓膠原病内科学講座 齋藤 雅也

11:00~12:15

血管炎・自己免疫疾患 2 ポスター

司会 板橋 美津世 (東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科)

- P-163 ANCA関連血管炎におけるポドサイト足突起消失の検討
日本大学腎臓高血圧内分泌内科 福家 吉伸

- P-164 ANCA 関連腎炎の Berden 分類修正版における新半月体重型の診断ならびに治療反応性の予測への戦略
自治医科大学腎臓内科 小林 高久
- P-165 当院における半月体形成性腎炎症例の検討
東京女子医科大学腎臓内科 高部 朋
- P-166 ANCA 関連血管炎における腎組織病変とサイトカインプロファイルの相関研究—RemIT-JAV-RPGN 二次研究
田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 遠藤 知美
- P-167 ANCA 関連血管炎の病理組織学的検討
新松戸中央総合病院腎臓内科 出川 まなか
- P-168 当院における ANCA 関連血管炎の腎病理所見と臨床所見の相関について検討
高知大学内分泌代謝・腎臓内科 堀野 太郎
- P-169 ANCA 陽性で半月体形成性糸球体腎炎を呈さなかった症例の検討
京都大学医学部附属病院腎臓内科 大久保 明紘
- P-170 血漿交換を施行した小型血管炎の腎組織と腎予後に関する検討
東京通信病院腎臓内科 松村 実美子
- P-171 抗糸球体基底膜腎炎における血漿交換の有効性の検討
岩手県立中央病院腎臓リウマチ科 玉山 慶彦
- P-172 IgG4 関連疾患における肺病変の検討
虎の門病院腎センター 井熊 大輔
- P-173 セントロメア抗体陽性強皮症の腎障害の検討
高知大学附属病院内分泌代謝・腎臓内科 猪谷 哲司
- P-174 クリオグロブリン血症に対するクリオフィルトレーションの有用性の検討
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 野畑 宏信
- P-175 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタンの腎容積増大抑制効果の検討
福島県立医科大学腎臓高血圧内科 田中 健一
- P-176 多発性嚢胞腎における腎容積増大速度の新しい指標: TEMPO 3:4 Clinical Trial
杏林大学遺伝性腎疾患研究室 東原 英二
- P-177 MRI を用いた腎容積計測における嚢胞腎自動抽出ソフトウェアの有用性
倉敷中央病院放射線技術部 的場 将平
- P-178 常染色体優性多発性嚢胞腎におけるトルバプタンの長期的な効果: Resistive Index の変化とその意義
大阪市立総合医療センター 森川 貴
- P-179 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における腎機能・腎血漿流量に関する検討
筑波大学医学医療系腎臓内科学 甲斐 平康
- P-180 多発性嚢胞腎への新規バイオ医薬品としての GSK3 β 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
- P-181 多発性嚢胞腎における Activators of G protein 7 の関与
和歌山県立医科大学小児科 浜 武継
- P-182 2 種類の繊毛病モデル動物を用いた多発性嚢胞腎における代謝産物の網羅的解析
藤田医科大学疾患モデル教育研究施設 釘田 雅則
- P-183 NG2 活性化による腎髄質ペリサイト機能温存とラット PCK 多発性嚢胞腎モデルにみられる糸球体病変の軽減
藤田医科大学疾患モデル教育研究施設 熊本 海生航
- P-184 ネコ常染色体優性多発性嚢胞腎における PKD1 および PKD2 遺伝子多型解析
岩手大学共同獣医学科 小林 沙織
- P-185 家族歴の明らかでない PKD における遺伝子変異と腎予後
虎の門病院腎センター 関根 章成
- P-186 糖尿病と嚢胞腎の家族歴を同時に有する患者の遺伝子解析の検討
虎の門病院分院腎センター内科 大庭 悠貴

11:00~12:15 遺伝性腎疾患 1 ポスター

司会 望月 俊雄 (東京女子医科大学多発性嚢胞腎研究部門)

11:00~12:15 遺伝性腎疾患 2 ポスター

司会 花岡 一成 (東京慈恵会医科大学附属第三病院総合診療部・遺伝診療部)

- P-187 ADPKD 患者に対するトルバプタンの有効性と安全性 SLOW ADPKD study の中間解析結果
順天堂大学遺伝子疾患先端情報学講座 武藤 智
- P-188 当院における ADPKD 患者の動態およびトルバプタン (TVP) の治療効果
東京医科大学腎臓内科学分野 宮岡 良卓
- P-189 当院における常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン導入例の検討
名古屋第二赤十字病院 新城 響
- P-190 ADPKD に対するトルバプタンによる総腎容積変化率, 腎機能低下速度に対する効果の検証
田附興風会医学研究所北野病院 林 綾乃
- P-191 当院における常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療介入・非介入例の検討
埼玉県済生会栗橋病院 能木場 宏彦
- P-192 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタン投与前後の eGFR スロープの変化
獨協医大埼玉医療センター 竹田 徹朗
- P-193 常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン投与の長期成績
北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室 山本 準也
- P-194 ADPKD におけるトルバプタン治療反応性と臨床的特徴についての検討
徳島大学病院腎臓内科 村上 太一
- P-195 CKD G3, 4 の ADPKD 患者におけるトルバプタン長期投与の効果と安全性
武蔵野赤十字病院 久山 環
- P-196 多発性嚢胞腎の腎機能低下例に対するトルバプタン投与効果の検討
弘前大学循環器腎臓内科 成田 育代
- P-197 心不全合併の ADPKD CKDG5 期におけるトルバプタン維持症例について
大阪府済生会中津病院腎臓内科 藤原 光史

P-198 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) におけるトルバプタン (TLV) 服薬中止の影響

日本医科大学付属病院腎臓内科 下田 奈央子

11:00~12:15 遺伝性腎疾患 3 ポスター

司会 亀井 宏一 (国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科)

- P-199 常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患 (ARPKD) モデル動物における一次繊毛長と形態に治療が与える影響について
藤田医科大学疾患モデル教育研究施設 熊本 海生航
- P-200 ADPKD 患者における遺伝子変異と脳血管合併症との関連について
久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 森山 智文
- P-201 多発性嚢胞腎と RAAS の関わり 腎動脈塞栓術前後での検討
虎の門病院分院腎センター 渡邊 駿
- P-202 ADPKD における性ホルモンの影響
順天堂大学泌尿器外科学 河野 春奈
- P-203 腎生検にて NPHP-MCKD complex と診断された成人症例の遺伝的背景
東京医科歯科大学腎臓内科 藤丸 拓也
- P-204 当院における常染色体優性遺伝アルポート症候群の組織学的検討
名古屋第二赤十字病院腎臓内科 渡辺 裕
- P-205 尿中 mulberry 小体の Fabry 病における臨床的意義の検討
大阪大学腎臓内科学 余西 洋明
- P-206 当院における Fabry 腎症 5 例の経過～血管傷害と血清脂質変化を中心に～
東都三軒茶屋クリニック腎臓内科 久保田 孝雄
- P-207 Dent 病および Lowe 症候群の臨床遺伝学的検討
神戸大学小児科 榊原 菜々
- P-208 エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査
東京女子医科大学腎臓小児科 三浦 健一郎

第2日 6月22日(土) プログラム

8:00~8:50 Meet the Professor

1. Prof. Daniel Cattran (University of Toronto, Canada)
2. Prof. Henry Rodriguez (National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA)
3. Prof. Susan E. Quaggin (Northwestern University, USA)
4. Prof. Peter G. Stock (University of California, San Francisco, USA)

第1会場 (1号館 2階 センチュリーホール)

9:00~11:00 学会主導企画 3

糖尿病性腎臓病 (DKD) の課題 (日本糖尿病学会合同企画)

- 司会 南学 正臣 (東京大学腎臓・内分泌内科)
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)

学会主導企画 3-1 Diabetic Kidney Disease の Pathogenesis
秋田大学内分泌・代謝・老年内科学 藤田 浩樹

学会主導企画 3-2 diabetic kidney disease と diabetic nephropathy
東京大学腎臓・内分泌内科 南学 正臣

学会主導企画 3-3 糖尿病専門医から見た DKD
国立国際医療研究センター研究所 植木 浩二郎

学会主導企画 3-4 DKD 治療の現況とバイオマーカー
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 和田 淳

学会主導企画 3-5 DKD の病型分類に向けて: ICT を活用した糖尿病腎症重症化抑制法の構築
川崎医科大学腎臓・高血圧内科 柏原 直樹

11:00~11:30 委員会企画 3

男女共同参画委員会企画

司会 長谷川 みどり (藤田医科大学腎臓内科学)

CP3 男女共同参画委員会企画

愛知県副知事 宮本 悦子
東京女子医科大学保健管理センター 内田 啓子

11:30~12:20 招請講演 3

司会 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科)
南学 正臣 (東京大学腎臓・内分泌内科)

招請講演 3

Northwestern University, USA Susan E. Quaggin

13:20~14:00 会長講演

司会 松尾 清一 (名古屋大学総長)

会長講演 デジタルサイエンス時代の腎臓学

藤田医科大学腎臓内科学 湯澤 由紀夫

14:00~14:50 特別講演 1

司会 黒川 清 (東京大学, 政策研究大学名誉教授/
東海大学特別荣誉教授)

特別講演 1 スーパー分子をつくる: 無限の可能性と異分野融合のチカラ

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 伊丹 健一郎

14:50~15:30 特別講演 2

司会 松尾 清一 (名古屋大学総長)

特別講演 2 私と腎臓

東京大学, 政策研究大学名誉教授/
東海大学特別荣誉教授 黒川 清

15:40~17:40 総会長主導企画 2

腎臓内科学への AI・ICT 技術の応用

司会 猪阪 善隆 (大阪大学腎臓内科学)

丸山 彰一 (名古屋大学病態内科学講座腎臓内科学)

AM2-1 人工知能 (AI) を用いた腎生検画像診断~病理医と異なる AI の視点~

大阪大学腎臓内科 松井 功

AM2-2 AI を用いた疾患予測とウェアラブルセンサーを用いた介入研究

大阪大学スポーツ医学 中田 研

AM2-3 AIを用いた腎性貧血治療の適正化

金沢医科大学総合医学研究所 友杉 直久

AM2-4 人工知能で支援されたがんの臨床シークエンス研究

東大医科学研究所ヒトゲノム解析センター
宮野 悟

AM2-5

京都大学大学院医学研究科ビッグデータ医科分野
奥野 恭史

17:40~18:20 学会主導企画 4 理事長講演

司会 湯澤 由紀夫 (藤田医科大学腎臓内科学)

学会主導企画 4 腎臓病の克服を目指して

一般社団法人日本腎臓学会理事長 柏原 直樹

18:20~18:50 学会主導企画 5

患者からみた日本の腎臓病診療の課題と期待

司会 成田 一衛 (新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科)

第2会場 (4号館 1階 白鳥ホール(北))

9:00~11:00 シンポジウム 7

共生する腎臓と微生物

司会 阿部 高明 (東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科)

金子 一成 (関西医科大学小児科学講座)

S7-1 ヒトの腸内細菌叢の確立とその異常

関西医科大学小児科学講座 辻 章志

S7-2 糖尿病性腎症の新たなマーカーであり原因物質であるフェニル硫酸の意義

東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科
阿部 高明

S7-3 口腔内微生物と腎臓

新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学
後藤 眞

S7-4 細菌叢と腎臓を繋ぐD-アミノ酸

金沢大学附属病院腎臓内科 岩田 恭宜

S7-5 腸管バリアの破綻と腸腎連関

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 佐藤 稔

15:40~17:40 シンポジウム 12

Clinical trials in nephrology

Chairs Masaomi Nangaku (The University of Tokyo)

Takayuki Hamano (Osaka University)

S12-1 Overview of Clinical Trials in Glomerulonephritis

University of Toronto Daniel Cattran

S12-2 A Randomized Trial of Magnesium Oxide/Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Pre-Dialysis CKD

Department of Inter-Organ Communication Research in Kidney Disease, Osaka University

Yusuke Sakaguchi

S12-3 Clinical studies of nonsteroidal MR blockers (MRBs)

Department of Pharmacology, Kagawa University Medical School

Akira Nishiyama

S12-4 Clinical trials of PHD inhibitors

Division of Nephrology and Endocrinology, the University of Tokyo School of Medicine

Tetsuhiro Tanaka

S12-5 Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis CKD patients in Japan: the BRIGHTEN study

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Kidney Research Center, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Ichiei Narita

S12-6 Correcting Anemia and Native Vitamin D Supplementation in Kidney Transplant Recipients (CANDLE-KIT)

Department of Inter-Organ Communication Research in Kidney Disease Osaka University Graduate School of Medicine

Takayuki Hamano

第3会場 (4号館 1階 白鳥ホール(南))

9:00~11:00 シンポジウム 8

血管炎に関する最新の話

司会 駒形 嘉紀 (杏林大学第一内科学(腎臓・リウマチ膠原病内科))

杉山 斉 (岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学)

S8-1 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の概要

青梅市立総合病院リウマチ膠原病科
長坂 憲治

S8-2 各診療科からみた ANCA 関連血管炎診療ガイドラインとエビデンス・プラクティスギャップ

和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科
藤井 隆夫

S8-3 血管炎の国際共同研究

宮崎大学血液・血管先端医療学講座 藤元 昭一

S8-4 ANCA 関連腎炎のマネジメント

杏林大学第一内科学 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
要 伸也

S8-5 RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN 関連研究から得られた知見

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
佐田 憲映

S8-6 急速進行性糸球体腎炎 RPGN 診療ガイドラインと今後の課題

筑波大学腎臓内科 白井 丈一

15:40~16:40 教育講演 7 チーム医療

司会 川村 哲也 (東京慈恵会医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧内科)

宮崎 真理子 (東北大学病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野)

教育講演 7-1 チームで進める Shared Decision making

群馬大学医療の質・安全学 小松 康宏

教育講演 7-2 腎不全進展防止のための CKD チーム医療におけるメディカルスタッフとしての地域での関わり

伊那中央病院 赤津 サトミ

16:40~18:40 学会主導企画 6

腎臓病療養指導士への期待

司会 要 伸也 (杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科))

内田 明子 (聖隷横浜病院看護部)

学会主導企画 6-1 腎臓病療養指導制度について

吉祥寺あさひ病院腎臓内科 安田 隆

学会主導企画 6-2 腎臓病療養指導士に期待すること

杏林大学第一内科学 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
要 伸也

学会主導企画 6-3 腎臓病療養士への期待~看護師の立場から~

名古屋大学医学部附属病院 高井 奈美

学会主導企画 6-4 腎臓病療養指導士への期待~管理栄養士の立場から~

地域医療機能推進機構仙台病院 守屋 淑子

学会主導企画 6-5 腎臓病療養指導士としての薬剤師の取り組みと今後の期待

(株) まつもと薬局 大野 伴和

第4会場
(2号館 1階 展示室211)

9:00~10:00 低酸素応答

司会 脇野 修 (慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科)

O-071 トルバブタンは PERK のリン酸化を介して Nrf2/HO-1 を活性化する

東京医科歯科大学腎臓内科学 藤木 珠美

O-072 PHD 阻害薬による肥満・2型糖尿病マウスのアルブミン尿減少に関する分子メカニズムの検討

東京大学腎臓・内分泌内科 菅原 真衣

O-073 PHD 阻害薬はグリコーゲン貯蔵増加により腎を虚血障害から保護する

東京大学医学系研究科 伊藤 麻里江

O-074 ラット慢性腎臓病モデルにおいて PHD 阻害薬が腎臓および心血管合併症に与える影響の検討

東京大学腎臓・内分泌内科 内田 梨沙

O-075 PHD 阻害薬が骨格筋の形質や代謝に与える影響

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
竹村 浩至

10:00~11:00 水・電解質輸送の分子機構

司会 安西 尚彦 (千葉大学薬理学)

O-076 PKA 活性化薬の開発と先天性腎性尿崩症治療への応用

東京医科歯科大学腎臓内科学 安藤 史顕

O-077 NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における Moesin の役割の解明

立命館大学薬学研究科 川口 高德

O-078 ラットの腎と膀胱のアクアポリン活性に及ぼす膀胱内尿量の影響

北上中央病院/サザンナイトラボラトリー
菅谷 公男

O-079 NCX1 を介した NCC の脱リン酸化と尿中カリウム排泄機構の解明

東京医科歯科大学腎臓内科 正田 若菜

O-080 タクロリムスは NCC のリン酸化を亢進し 4 型 Bartter 症候群の症状を改善する

東京医科歯科大学腎臓内科 松浦 喜明

O-087 ステロイド感受性ネフローゼ症候群新規原因遺伝子 *ITSN2* の同定

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野
工藤 宏紀

O-088 NPHS1 は小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子である

神戸大学小児科 山村 智彦

O-089 糸球体濾過による力学的負荷は障害ポドサイトを剝離に進展させる

筑波大学腎・血管病理学 佐賀 信之

O-090 PLA2R 関連膜性腎症の免疫学的病勢モニタリングの技術的検討と有用性評価

名古屋大学大学院腎臓内科 秋山 真一

15:40~16:40 腎と炎症の分子機構

司会 伊與田 雅之 (昭和大学内科学講座腎臓内科学部門)

O-081 CCL3, 4, 5/CCR5 axis は MRL/lpr マウスにおける Neutrophil Extracellular Traps (NETs) 形成を促進する

防衛医科大学校腎臓内分泌内科 松原 秀史

O-082 TLR9-IL-17A 経路は敗血症性急性腎不全の進展に關与する

浜松医科大学第一内科 内藤 善隆

O-083 糖尿病では急性期傷害関連タンパク Histone に対する白血球の炎症免疫応答が亢進している

慶應義塾大学医学部総合診療科 平橋 淳一

O-084 腎保護作用を発揮するコリン性抗炎症経路におけるマクロファージおよび CD4 陽性 T 細胞の關連

東京大学 井上 剛

O-085 eNOS-NO 経路の破綻は NLRP3-Inflammasome 活性化を促進させ、腎障害を進展させる

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 和田 佳久

16:40~17:40 ネフローゼの分子機構

司会 松阪 泰二 (東海大学腎代謝内分泌内科)

O-086 ポドサイトにおける TRPV2

新潟大学腎研究センター腎構造病理学分野
矢尾板 永信

17:40~18:40 ストレス応答

司会 森 建文 (東北医科薬科大学腎臓内分泌内科)

O-091 腎疾患治療への応用を目指したカモスタットの抗酸化作用解析

熊本大学薬学部 樫山 真美

O-092 高血圧性腎障害の病態における小胞体ストレス誘導 Chaperone-mediated autophagy 機能・メカニズムの解明

近畿大学医学部腎臓内科 中谷 嘉寿

O-093 ジクロロ酢酸はミトコンドリア保護と caspase8 経路の抑制を介してシスプラチン腎障害を軽減する

福井大学病院検査部 上山 和子

O-094 Mint3 は尿細管細胞の NF- κ B 作用亢進による آپトosis 抑制を介して虚血再灌流傷害後の腎線維化を軽減する

東京大学腎臓・内分泌内科 那須 かほり

O-095 CKD 誘発筋萎縮病態における蛋白質過酸化 AOPPs の關与

熊本大学薬学部薬剤学分野 加藤 大雅

第 5 会場 (2 号館 1 階 展示室 212)

9:00~10:00 Glomerular Disease
(Basic Research)

Chair Tetsuro Takeda (Dokkyo Medical University)

- E-O-11 Deletion of p38 MAPK in podocytes aggravates glomerular injury in aldosterone-infused high salt-fed podocyte-specific GC-A knockout mice
Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
Sayaka Sugioka
- E-O-12 A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome
Division of nephrology Department of internal medicine Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan
Yoshinori Sato
- E-O-13 NHERF2 interacts with cytoplasmic domain of ephrin-B1 at the slit diaphragm of podocyte
Department of Cell Biology, Kidney Research Center, Niigata University, Niigata, Japan
Yoshiyasu Fukusumi
- E-O-14 Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 coordinates slit-diaphragm proteins in podocytes
Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
Hiroyuki Yamada
- E-O-15 Matrix metalloproteinase-10 exacerbates podocyte injury in guanylyl cyclase-A knockout mice
Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
Keisuke Osaki
- 10:00~11:00 Glomerular Disease (Clinical Research)
Chair Shinji Kume (Shiga University of Medical Science)
- E-O-16 Usefulness of Proteinuria and hematuria remission criteria by Japanese Society of Nephrology in IgA-nephropathy patients
Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan
Ahmad Baseer Kaihan
- E-O-17 Ischemic acute tubular necrosis with severe endotheliopathy ; Tubulointerstitial lesion of TAFRO syndrome
Nephrology Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan
Hiroki Mizuno
- E-O-18 The incidence and timing of infectious complication relating to immunosuppressive treatment among adult Japanese minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis
Department of Nephrology, Nagoya University, Nagoya, Japan
Takaya Ozeki
- E-O-19 Dapagliflozin improved urinary albumin excretion as well as home blood pressure profile in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with nephropathy : Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study)
Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan
Sho Kinguchi
- E-O-20 Altered clinical phenotype of diabetic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes
Department of Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
Katsuhito Mori
- 15:40~16:40
Genetics/Physiology/Others
Chair Toshiaki Nakano (Kyushu University)
- E-O-21 Whole-kidney three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) reveals abnormal renal sympathetic nerves after ischemia-reperfusion injury
University of Tokyo Sho Hasegawa
- E-O-22 A novel I551F mutant of Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter NBCe1 has cytosolic retention and diminishes transport activity
Department of General Medicine, Keio University of Medicine
Osamu Yamazaki
- E-O-23 Generation of human kidney tissues from metanephric nephron progenitors and ureteric bud cells separately differentiated from human iPS cells
Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto, Japan
Hiraku Tsujimoto
- E-O-24 Melanocortin 3 receptor deletion enhances glucocorticoid/urea-driven renal water conservation but induces skin-specific sodium loss and dehydration
Cardiovascular and Metabolic Disorders, Duke-NUS Medical School, Singapore
Kento Kitada

E-O-25 Phenotypic examination of TLA-proven mutant MUC1 transgenic mice suggested ADTKD-MUC1 as a systemic disease

Department of Advanced Technology of Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine
Jun-Ya Kaimori

16:40~17:40 Acute Kidney Injury

Chair Junichi Hirabayashi (Keio University)

E-O-26 Post-operative AKI in non-cardiac surgery and long-term renal outcome

Nara Medical University Miho Tagawa

E-O-27 Preoperative proteinuria as an independent predictor of postoperative acute kidney injury in non-cardiac surgery

The department of nephrology, Nara Medical University, Nara, Japan Masatoshi Nishimoto

E-O-28 Urinary thioredoxin 1 as a G2/M cell cycle arrest marker of acute kidney injury

Department of Nephrology, University of Fukui, Japan Kenji Kasuno

E-O-29 Mitochondrial DNA leakage causes inflammation via cGAS-STING signaling in cisplatin-induced acute kidney injury

Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan Hiroshi Maekawa

E-O-30 miR-146a Targeted to Splenic Macrophages Prevents Sepsis-induced Acute Kidney Injury

Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine Yoshio Funahashi

17:40~18:40 CKD/DKD (Basic Research)

Chair Takahiko Nakagawa (Rakuwakai Otowa Hospital)

E-O-31 The physiological role of CD147/Basigin in hepatorenal metabolism

Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan Akihiro Ryuge

E-O-32 Melatonin therapy protect against renal injury during and after release of bilateral ureteral obstruction in rats

Medical Research Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China
Zhenzhen Li

E-O-33 Investigation of the hypoxia regulation mechanisms of renal anemia using kidney-originated erythropoietin producing cells

Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan Takehiro Suzuki

E-O-34 Sirt6 knockdown elevates LTBP2 (latent transforming growth factor β 1 binding protein 2), stimulating TGF β 1 secretion through ERK forming a vicious loop

Keio University Kazuhiro Hasegawa

E-O-35 Proximal tubular NMN elevation in Namp1 Tg Mice Protects against Albuminuria and Diabetic Tubulopathy by maintaining Megalin expression

Keio University Kazuhiro Hasegawa

第6会場 (2号館 2階 会議室224)

9:00~11:00 シンポジウム9 薬物療法の実際と進歩

司会 伊藤 恭彦 (愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科)

平田 純生 (熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野)

S9-1 糖尿病性腎臓病治療薬の実際と進歩—SGLT2 阻害薬と新規ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー—

香川大学医学部薬理学 西山 成

S9-2 aHUS, C3 腎症治療の実際と進歩~病態から抗補体薬まで~

名古屋大学腎不全システム治療学 水野 正司

S9-3 膠原病疾患治療薬の実際と進歩 免疫抑制薬から生物学的製剤まで

聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center
岡田 正人

S9-4 腎機能低下患者への薬剤投与時のピットフォール

熊本大学臨床薬理学分野 平田 純生

15:40~17:40 委員会企画 4
腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー

司会 益澤 尚子 (市立大津市民病院病理診断科)

山本 泉 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

CP4-1 抗腫瘍薬に伴う腎障害

がん・感染症センター都立駒込病院病理科
外岡 暁子

CP4-2 卵巣癌術後化学療法中にネフローゼ症候群を呈し、著明な内皮下沈着物を認めた一症例

堺市立総合医療センター腎代謝免疫内科
森本 まどか

CP4-2-病理コメンテーター

獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科
小野 祐子

CP4-3 ゲフィチニブで治療中に急速進行性糸球体腎炎の経過を辿った肺がん患者の1例

香川大学循環器腎臓脳卒中内科 大西 啓右

CP4-3-病理コメンテーター

兵庫県立加古川医療センター病理診断科
兵頭 俊紀

第7会場
(2号館 2階 会議室 222+223)

9:00~10:00 腎性貧血

司会 井尾 浩章 (順天堂大学医学部附属病院練馬病院
腎・高血圧内科)

O-096 外来CKD患者における貧血の有病率・QI遵守率に関する解析：J-CKD データベース研究一次解析

香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科 祖父江 理

O-097 慢性維持血液透析患者における赤血球容積粒度分布幅 (RDW) を踏まえた腎性貧血治療の検討

聖路加国際病院腎臓内科 伊藤 雄伍

O-098 血液透析患者における抗エリスロポエチン受容体抗体と赤血球造血刺激因子製剤に対する反応性との関連

金沢大学附属病院腎臓内科 原 章規

O-099 保存期CKDのESA低反応性腎性貧血患者に対する異なる目標Hb値による腎予後の評価—RADIANCE-CKD Study—

RADIANCE-CKD Study Group 平和 伸仁

O-100 保存期慢性腎臓病患者におけるESA低反応の予測因子の検討—RADIANCE-CKD Study—

RADIANCE-CKD Study Group 山縣 邦弘

10:00~11:00 脂質代謝

司会 塚本 達雄 (田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科)

O-101 酸化LDL代謝産物 azPC は PPAR γ /ERK を介し近位尿細管 Na 輸送を亢進させる

東京大学腎臓・内分泌内科 水野 智仁

O-102 HDL (high density lipoprotein) 機能は慢性腎臓病 (CKD) 進行とともに低下する

北野病院腎臓内科 鈴木 洋行

O-103 血液透析患者におけるアディポネクチンの臨床規定因子の解析—HDL動態への影響も含めて—

福井大学病院検査部 木戸口 周平

O-104 CKD ステージと脂質異常症の関係：福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

九州大学大学院病態機能内科学 中野 敏昭

O-105 透析患者における腹部脂肪の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

15:40~16:40 腹膜透析

司会 櫻田 勉 (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科)

O-106 腹膜線維症におけるNLRP3インフラマソームの役割

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門
菱田 英里華

O-107 腹膜透析患者における血清Na値と感染症死の関連の検討

九州大学病態機能内科学 辻川 浩明

O-108 腹膜透析 (PD) 患者における低亜鉛 (Zn) 血症の規定因子およびESA反応性への影響について

富山市立富山市民病院内科 大田 聡

O-109 腹膜透析患者の体液貯留におけるバンプレッションの関与

産業医科大学循環器内科・腎臓内科 眞田 賢哉

O-110 腹膜透析 (PD) 患者の下肢末梢動脈疾患 (PAD) 新規発症の関連因子についての検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
石岡 邦啓

17:10~18:40 特別企画

NEPH Champions League Nagoya 2019

第1部 腎臓クイズ

全国選抜若手医師チームの対戦

司会：森 龍彦 (大阪医科大学腎臓内科)

長洲 一 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科)

第2部 若手向け特別レクチャー

「稀な症例を発表するだけで満足するな！」

司会：志水 英明 (大同病院腎臓内科)

演者：濱野 高行 (大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学)

第8会場 (2号館 3階 会議室234)

9:00~11:00 シンポジウム10

CKD教育をベースとした地域連携の現状と未来

司会 守山 敏樹 (大阪大学キャンパスライフ健康支援センター)

稲熊 大城 (藤田医科大学腎臓内科学)

S10-1 CKD教育と地域連携オーバービュー

山梨大学医学部内科学講座第3教室
北村 健一郎

S10-2 CKD教育と地域連携の課題と展望

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
斎藤 知栄

S10-3 CKD教育と地域連携の現場から

千葉東病院腎臓内科 川口 武彦

S10-4 CKD教育と地域連携の現場～看護師の立場から～

池田バスキュラーアクセス・透析・内科
水内 恵子

S10-5 CKDの栄養・食事教育における地域連携の可能性

虎の門病院 土井 悦子

15:40~17:40 シンポジウム13
Ciliopathy 繊毛関連疾患のアップデート

司会 土谷 健 (東京女子医科大学血液浄化療法科)

堀江 重郎 (順天堂大学泌尿器外科学)

S13-1 ADPKD: 嚢胞形成機序と Cilia

北海道大学病院内科 II 西尾 妙織

S13-2 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)

琉球大学小児科 中西 浩一

S13-3 ネフロン癆関連シリオパチーの原因遺伝子と臨床症状

兵庫県立こども病院臨床遺伝科 森貞 直哉

S13-4 一次繊毛の生理的機能と嚢胞性腎疾患

東京医科歯科大学腎臓内科学 蘇原 映誠

S13-5 再生腎細胞を用いた ciliopathy の病態解析

京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門
長船 健二

17:40~18:40 小児ネフローゼ

司会 島 友子 (和歌山県立医科大学小児科)

O-111 小児の頻回再発型特発性ネフローゼ症候群における制御性T細胞の関与

関西医科大学小児科学講座 辻 章志

O-112 リツキシマブ単回投与後B細胞枯渇中に再発した難治性ネフローゼ症候群患者の臨床的特徴

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

O-113 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係

東京都立小児総合医療センター腎臓内科
濱田 陸

O-114 小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査 (JP-SHINE study) : インフルエンザウイルスワクチンによる再発減少効果

高槻病院小児科 石森 真吾

O-115 遺伝性ネフローゼ症候群における臨床的特徴の検討

神戸大学小児科 長野 智那

S14-1 Kidney transplantation for patients with cardiovascular disease

Department of CardioRenal and Cerebrovascular Medicine, Kagawa University Tadashi Sofue

S14-2 Kidney transplantation in diabetic patients with ESRD

St. Luke's International Hospital Masahiko Nagahama

S14-3 Pre- and post-transplant management of stroke in kidney transplant recipients

Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

Kosuke Masutani

S14-4 Preemptive kidney transplantation and kidney transplantation with long-term dialysis

Department of Kidney transplantation, Masuko Memorial Hospital Makoto Tsujita

S14-5 ABO-incompatible living kidney transplantations in children

The Japan Pediatric Kidney Transplant Study Group, Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

Motoshi Hattori

S14-6 Pancreas and kidney transplantation for type 1 diabetic patients with end-stage renal disease

Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University, School of Medicine Takashi Kenmochi

第9会場 (2号館 3階 会議室 232+233)

9:00~11:00 シンポジウム 11
アルポート症候群～新たな展開～

司会 乳原 善文 (虎の門病院分院腎センター内科)

中西 浩一 (琉球大学小児科)

S11-1 アルポート症候群総論

琉球大学小児科 中西 浩一

S11-2 成人領域とアルポート症候群～ガイドラインを中心に～

藤田医科大学腎臓内科 林 宏樹

S11-3 成人領域のアルポート症候群～診断のコツ (病理)～

名古屋第二赤十字病院腎臓内科 武田 朝美

S11-4 成人領域のアルポート症候群～診断のコツ (臨床)～

虎の門病院腎センター 今福 礼

S11-5 アルポート症候群の治療～現状と今後～

神戸大学医学部小児科 野津 寛大

S11-6 アルポート症候群と Bardoxolone Methyl

佐賀大学小児科 大塚 泰史

15:40~17:40 シンポジウム 14
Contribution of nephrologist to high risk transplantation

Chairs Takashi Kenmochi (Fujita Health University)

Shinichi Nishi (Kobe University)

Commentator Peter G. Stock (University of California, San Francisco)

17:40~18:40 腎移植

司会 両角 國男 (衆済会増子記念病院)

O-116 BKウイルス腎症における large-T 抗原と VP1 染色の比較検討

福岡大学腎臓・膠原病内科学 升谷 耕介

O-117 網羅的データ (臨床・病理・遺伝子情報) に基づいた腎移植後 FSGS 患者の病因分類と再発リスク評価

東京女子医科大学腎臓小児科 金子 直人

O-118 小児腎移植後再発性巣状分節性糸球体硬化症に対する血漿交換療法の検討

東京女子医科大学腎臓小児科 伴 英樹

O-119 腎移植患者において iPTH 濃度と腎予後との関連は血清リン濃度により異なる

大阪大学腎臓内科学 土井 洋平

O-120 腎移植患者における心血管病発症予測モデルの作成と妥当性の検討

九州大学病態機能内科学 植木 研次

第 10 会場 (3 号館 3 階 国際会議室)

9:00~11:00

JSN/ERA-EDTA Joint Symposium

Chairs Danilo Fliser (Saarland University Medical Centre, Department of Internal Medicine IV, Germany)

Yusuke Suzuki (Department of Nephrology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan)

JSN/ERA-EDTA-1 How to detect progressive CKD : a journey from bedside to bench and back

Saarland University Medical Centre, Department of Internal Medicine IV, Germany Danilo Fliser

JSN/ERA-EDTA-2 Underlying mechanisms and therapeutic strategy for CKD/DKD : focusing on oxidative stress and hemodynamic alterations

Department of Nephrology/Hypertension, Kawasaki Medical School, Japan Naoki Kashihara

JSN/ERA-EDTA-3 Regulated necrosis pathways in kidney injury : potential clinical impact

IIS-Fundacion Jimenez Diaz, Spain Alberto Ortiz

JSN/ERA-EDTA-4 The molecular mechanisms of kidney fibrosis in diabetes : alteration in glucose metabolism

Kanazawa Medical University, Department of Diabetology & Endocrinology, Japan Keizo Kanasaki

15:40~17:40 JSN/KDIGO Joint Symposium
Onco-nephrology

Chairs Kunitoshi Iseki (Clinical Research Support Center, Nakamura Clinic, Japan)

Masafumi Fukagawa (Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine, Japan)

JSN/KDIGO-1 Onconephrology a challenging cooperation between two specialities

Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Warsaw Medical University, Poland
Jolanta Malyszko

JSN/KDIGO-2 KDIGO Controversies Conference on Onco-Nephrology : What's new for us?

Clinical Research Support Center, Nakamura Clinic, Japan
Kunitoshi Iseki

JSN/KDIGO-3 Cancer diagnosis and Treatment in Japanese hemodialysis patients : lessons from multi center surveillance study

Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan
Takeshi Matsubara

JSN/KDIGO-4 Kidney and Hematology, Partial View

NCGM/NCBM, Japan Eisei Noiri

17:40~18:40 バイオマーカー

司会 上田 誠二 (順天堂大学腎臓内科)

O-121 小児 IgA 腎症および紫斑病性腎炎における腎炎活動性指標としての Apoptosis inhibitor of macrophage の臨床的有用性

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科
清水 正樹

O-122 慢性腎臓病 (CKD) の尿 NGAL の臨床的検討

NTT 東日本関東病院 並河 明雄

O-123 D-セリンの慢性腎臓病診療における有用性の検討

医薬基盤・健康・栄養研究所 KAGAMI プロジェクト
部坂 篤

O-124 血中ウロモジュリンの臨床的意義に関する研究

東京女子医大八千代医療センター腎臓内科
白井 亮介

- O-125 血液透析患者における血清 MRP8/14 の意義
熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学
神吉 智子

第 11 会場
(1 号館 4 階 会議室 141+142)

- 9:00~10:00 教育講演 5
司会 小松田 敦 (秋田大学血液・腎臓・膠原病内科分野)
教育講演 5 M 蛋白疾患における腎臓内科医の役割：グレーゾーンからカラフルへ
JCHO 仙台病院腎臓疾患臨床研究センター
水野 真一

- 10:00~11:00 教育講演 6
司会 伊藤 孝史 (島根大学医学部附属病院腎臓内科)
教育講演 6 新専門医制度移行に伴う腎臓専門研修および生涯学習
東海大学腎内分泌代謝内科 和田 健彦

- 15:40~16:40 腎炎・ネフローゼの臨床
司会 小松 弘幸 (宮崎大学医療人育成支援センター)
O-126 総ネフロン数は微小変化型ネフローゼ症候群のステロイド治療反応性に影響する
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
佐々木 峻也

- O-127 IgA 腎症患者は妊娠前に治療し血圧正常化を目指すべき：IgA 腎症合併妊娠の産科合併症リスクの検討
東北大学腎・高血圧・内分泌学分野 熊倉 慧

- O-128 最大糸球体径の IgA 腎症腎予後に与える影響の検討
東京女子医科大学第四内科 眞部 俊

- O-129 NAP1r 陽性腎炎の最終診断名および臨床・組織学的特徴
東京医科大学八王子医療センター腎臓内科
尾田 高志

- O-130 THSD7A 関連膜性腎症の臨床的特徴
亀田総合病院腎臓高血圧内科 鈴木 智

- 16:40~17:10 よくわかるシリーズ 6
司会 栗原 孝成 (熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学)

- RS6 免疫病理学的視点と尿細管間質性腎炎
昭和大学腎臓内科 柴田 孝則

- 17:10~17:40 よくわかるシリーズ 7
司会 横山 啓太郎 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

- RS7 診療ガイドラインに強くなる～作成方法を理解して信頼できる診療ガイドラインを活用しよう～
三重大学病院血液浄化療法部・腎臓内科
石川 英二

- 17:40~18:10 よくわかるシリーズ 8
司会 横山 仁 (金沢医科大学医学部腎臓内科学)
RS8 臨床医も知っておくべき基礎のテクニック
順天堂大学腎臓内科 鈴木 仁

- 18:10~18:40 よくわかるシリーズ 9
司会 秋岡 祐子 (埼玉医科大学小児科)
RS9 腎疾患と妊娠—薬物療法を中心に—
国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
村島 温子

ポスター会場
(1 号館 1 階 イベントホール)

- 11:00~12:15 English Poster Session 1 -Poster

- Chair Takuji Ishimoto (Nagoya University)

- P-209 Brown adipocytes contribute to the prevention of kidney stones via expression of uncoupling protein 1

- Department of Nephro-urology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan
Teruaki Sugino

- P-210 Moringa Seeds Extract (*Moringa oleifera*, Lam.) inhibits the progression of renal dysfunction through increasing renal Superoxide Dismutase (SOD) expression and lowering renal biomarkers level in metabolic syndrome White Rats (*Rattus norvegicus*) model
Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia Indah S. Putri
- P-211 Why current Deep Learning can't diagnose the glomerular images correctly?—From perspective of characteristics of glomerular images—
Department of Biomedical Informatics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo Ryohei Yamaguchi
- P-212 The levels of plasma suPAR may discriminate the patients with focal segmental glomerulosclerosis from those with minimal change disease but not the patients with poor therapeutic reactivity
Department of Nephrology, Nagoya University, Nagoya, Japan Takaya Ozeki
- P-213 Therapeutic efficacy of human adipose-derived stem cells for anti-GBM nephritis
Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine Yuko Shimamura
- P-214 Nephrolithiasis is frequently observed in anorexia nervosa patients with chronic kidney disease
Department of Nephrology, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan Erina Ono
- P-215 Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase-creatinine ratio is associated with future risk of age-related impairment in the elderly
The Department of Internal Medicine, Toyooka Hospital Hidaka Medical Center, Hyogo, Japan Shin-ichiro Tanaka
- P-216 The influence of microvascular disease on cardiorenal events in type 2 diabetes : A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME
Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelhem Co., Ltd. Seiichiroh Nishimura
- P-217 Empagliflozin and progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes complicated by nephrotic-range proteinuria : insights from the EMPA-REG OUTCOME trial
Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelhem Co., Ltd. Seiichiroh Nishimura
- P-218 Effects of empagliflozin versus placebo on cardiorenal outcomes in people with type 2 diabetes and proteinuric diabetic kidney disease : Insights from EMPA-REG OUTCOME
Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelhem Co., Ltd. Seiichiroh Nishimura
- 11:00~12:15 English Poster Session 2 -Poster
Chair Mamiko Ohara (Kameda Medical Center)
- P-219 Diabetes : Knowledge, attitude, and Treatment practices amongst Wd al Haddad Rural Population in Sudan in 2017
Department of Community medicine, University of Khartoum, Khartoum, Sudan Amel A. Ibrahim
- P-220 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT along with urinary copper are potential biomarkers for restless leg syndrome in end-stage renal disease patients
Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan Yi-Chou Hou
- P-221 Beta-blocker dialyzability and mortality in patients undergoing hemodialysis
Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan Yi-Ting Lin
- P-222 Association between control of uric acid and prognosis of end-stage kidney disease patients on hemodialysis
Nephrology Department of Fujita Health University Eri Koshi
- P-223 Associations of fetuin-A and calcification propensity with mortality in hemodialysis patients : The DREAM cohort study
Department of Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan Katsuhito Mori

- P-224 Comparative analysis of the iron-based phosphate binders in hemodialysis
Yokohama Daiichi Hospital Takeo Ishii
- P-225 Efficacy and Safety of Vadadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, Being Evaluated for the Treatment of Anemia Due to Chronic Kidney Disease (CKD) in Japanese Subjects : Results from Phase 2 Studies
Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan Yasuhiro Komatsu
- P-226 Longer treatment hours on extended-hours hemodialysis can be effective in improving mortality on elderly dialysis patients
Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan Masaki Okazaki
- P-227 The prevalence of frailty and its associated factors in kidney transplant recipients : a cross-sectional study
Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan. Akihiro Kosoku
- P-228 Socioeconomic status and age at initiation of dialysis : A single-center analysis in Japan
Division of Nephrology and Dialysis, Saiseikai Shiga Hospital, Shiga, Japan Tetsuya Makiishi
- 11:00~12:15 糖尿病性腎臓病 1 (基礎) ポスター**
司会 小杉 智規 (名古屋大学腎臓内科学)
- P-229 新規血管新生因子 LRG1 の 2 型糖尿病性腎症における意義の検討
横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学 白 善雅
- P-230 糖尿病腎症モデル NSY マウスへの桑の葉投与は腎臓障害を進行させる
山梨大学生命環境学専攻 松浦 弘貴
- P-231 糖尿病性腎症に対する新規バイオ医薬 USF1 PI ポリアミドの開発
日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科 岡村 真喜誉
- P-232 Smad1 と Smad3 の新規相互リン酸化制御機構による糖尿病性腎症の病態解析
徳島大学腎臓内科 小野 広幸
- P-233 2 型糖尿病性腎症モデルラットにおける腎組織中キノリン酸の分布解析
藤田医大腎内 松下 祥子
- P-234 SDT-fatty rat における Empagliflozin ・ Linagliptin 併用による腎保護効果
久留米大学病院 児玉 豪
- P-235 糖尿病性腎症における糸球体血管内皮障害に対するポドサイトオートファジーの役割
滋賀医科大学 吉林 護
- P-236 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悪化させる
熊本大学腎臓内科 藤本 大介
- P-237 糖尿病性腎症における、血管内皮 NO とポドサイト NFAT2/HPSE のクロストーク
国立国際医療研究センター 片桐 大輔
- P-238 糖尿病性腎症における糸球体ポドサイトのミトコンドリア超微形態観察
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 佐々木 環
- 11:00~12:15 糖尿病性腎臓病 2 (臨床) ポスター**
司会 清水 美保 (金沢大学附属病院腎臓内科)
- P-239 糖尿病性腎臓病患者の空腹時 C ペプチド規定因子
西奈良中央病院腎臓・糖尿病内科血液浄化センター 原田 幸児
- P-240 糖尿病患者における慢性腎臓病ステージ分類にみる GA/HbA1c 比の変化
津田沼中央総合病院 渡辺 英綱
- P-241 高度蛋白尿を伴う糖尿病性腎臓病に対する LDL コレステロール厳格管理
信州大学医学部附属病院腎臓内科 山口 晃典
- P-242 蛋白尿を呈する糖尿病性腎症に対する Low density lipoprotein apheresis の腎障害進展抑制効果とその機序に関する検討
北野病院腎臓内科 垣田 浩子
- P-243 糖尿病性腎臓病患者における腎予後と尿蛋白の関連について
福島県立医科大学腎臓高血圧内科 岩崎 剛史

- P-244 糖尿病性網膜症と腎予後との関連についての検討
虎の門病院腎センター内科 山内 真之
- P-245 GFR が低下しているにも関わらずアルブミン尿を伴わない 2 型糖尿病の臨床像と予後
江戸川病院糖尿病・代謝・腎臓内科 安徳 進一
- P-246 血糖変動は糖尿病性腎臓病 (DKD) の発症、進展に関与する可能性がある
松山赤十字病院腎臓内科 上村 太郎
- P-247 血中 HDL アポ蛋白 ApoL1 はインスリンシグナルに制御され 2 型糖尿病における糸球体濾過量と相関する
徳島大学腎臓内科 西村 賢二
- P-248 糖尿病性腎症における血糖管理が推定糸球体濾過量に与える影響の検討
諏訪中央病院 荒木 真
- P-249 糖尿病専門医不在の当院における糖尿病のコントロール状況と腎機能低下速度
三原赤十字病院内科 田中 宏志
- P-250 糖尿病性腎症症例の病理組織学的検討
新松戸中央総合病院腎臓内科 佐藤 英一
- 11:00~12:15 糖尿病性腎臓病 3 (治療薬) ポスター
司会 合田 朋仁 (順天堂大学腎臓内科)
- P-251 糖尿病モデルマウスにおける SGLT2 阻害薬の腎マクロファージに対する直接的な効果の検討
防衛医科大学校腎臓内分泌内科 山形 瑛
- P-252 SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン) の抗蛋白尿効果についての検討
日高病院腎臓病治療センター 野原 惇
- P-253 併用薬の影響からみた SGLT2 阻害薬の腎血行動態作用
東京ベイ浦安市川医療センター腎臓・内分泌・糖尿病内科 北村 浩一
- P-254 糖尿病性腎臓病患者の血圧の食塩感受性亢進に対するエンパグリフロジンの効果
大阪市立総合医療センター 一居 充
- P-255 SGLT2 阻害薬の長期的腎保護作用の検討
JA とりで総合医療センター腎臓内科 前田 益孝
- P-256 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 SAPPHERE 中間報告第 2 報～
田辺三菱製薬株式会社育薬本部 馬場 園絵
- P-257 アルブミン尿陰性糖尿病患者の尿細管間質障害に対する SGLT2 阻害薬の効果について
東京医科大学茨城医療センター 下畑 誉
- P-258 顕著な尿蛋白を有した糖尿病モデルにおける SGLT2 阻害薬の腎保護効果：アデノシンシグナルの意義
金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学 島田 圭司
- P-259 慢性腎臓病合併 2 型糖尿病症例における SGLT2 阻害薬長期投与の影響
神奈川県内科医学会高血圧・腎疾患対策委員会 小林 一雄
- P-260 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
平塚市民病院内科 鳥光 拓人
- P-261 糖尿病性腎症における SGLT2 阻害薬の腎機能および貧血に対する効果
日本大学腎臓高血圧内分泌内科 高島 弘至
- P-262 中等-重度腎機能障害 (RD) を有する 2 型糖尿病 (T2DM) に対する SGLT2 阻害薬 (SGLT2i) の腎保護効果に関する後方視的検討
埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科 叶澤 孝一
- 11:00~12:15 糖尿病性腎臓病 4 (治療薬) ポスター
司会 四方 賢一 (岡山大学病院新医療研究開発センター)
- P-263 腎機能障害を合併した RA 系阻害薬投与中の 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬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腎臓内科 金子 昌平
- P-264 糖尿病性腎臓病 (DKD) に対する ipragliflozin の腎保護効果に対する検討
埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科 佐藤 紗映子

- P-265 SGLT2 阻害剤の長期投与と腎機能推移に関する検討
虎の門病院内分泌代謝科 池田 更
- P-266 SGLT2 阻害薬の長期投与による体液貯留改善効果の検討
自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 大原 健
- P-267 糖尿病腎症患者における SGLT-2 阻害薬服用における身体組成の変化
川崎医療福祉大学医療技術学部臨床栄養学科 市川 和子
- P-268 Na-グルコース共輸送体阻害薬は腎機能低下した糖尿病患者でも体液量を減少させる可能性がある
田附興風会医学研究所北野病院 森田 元
- P-269 腎機能低下 2 型糖尿病患者におけるテネリグリプチンの安全性及び有効性～特定使用成績調査 RUBY～
田辺三菱製薬株式会社育薬本部 佐々木 一代
- P-270 シタグリプチン長期併用中の 2 型糖尿病患者における腎機能の推移
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 大野 敦
- P-271 GLP-1 受容体作動薬による腎保護治療中に認められた夜間無自覚遷延性低血糖とその解決
千葉県循環器病センター看護局 須藤 富子
- P-272 GLP-1 受容体作動薬が糖尿病性腎臓病に及ぼす影響の検討
国立病院機構大阪医療センター 東 優希
- P-273 リラグルチドの腎機能保護効果について
愛知県厚生連江南厚生病院腎臓内科 平松 武幸
- 11:00～12:15 高血圧 1 ポスター
司会 藤乗 嗣泰 (獨協医科大学病院腎臓・高血圧内科, 血液浄化センター)
- P-274 エクソン4欠失(プロ)レニン受容体のV-ATPase機能に与える影響
東北医科薬科大学医学部内科学第三(腎臓内分泌内科) 廣瀬 卓男
- P-275 腎うっ血における(プロ)レニン受容体の発現
東北大学小児科 松木 琢磨
- P-276 DOCA/食塩高血圧ラットにおける腎障害に対するフィンゴリモドの短期投与の効果
自治医科大学臨床検査医学講座 岩津 好隆
- P-277 食塩感受性高血圧においてプラスミンは糸球体傷害を誘導する
熊本大学腎臓内科 岩田 康伸
- P-278 メカノセンサー分子 Piezo1, Piezo2 の腎臓における発現解析と, 圧負荷による影響
杏林大学解剖学 長瀬 美樹
- P-279 脈拍の増加は慢性腎臓病患者の腎臓内 renin-angiotensin system 活性亢進と関係する
浜松医科大学第一内科 大橋 温
- P-280 CKD における尿中アンジオテンシノーゲン排泄量と腎機能低下の関係
浜松医科大学附属病院血液浄化療法部 石垣 さやか
- P-281 非ネフローゼ性慢性腎臓病における腎内レニンアンジオテンシン系に関連する因子
琉球大学大学院循環器・腎臓・神経内科 平良 浩菜
- P-282 RAS 抑制薬の朝食後から夕食後内服への変更は, 腎臓内 RAS 活性抑制により尿中アルブミン排泄を減少させる
浜松医科大学第一内科 青木 太郎
- P-283 原発性アルドステロン症患者の食塩摂取量は相当多く, MR 拮抗薬治療後も継続した減塩指導が必要
国際医療福祉大学医学部腎臓内科, 国際医療福祉大学三田病院腎臓高血圧内科 佐藤 大晟
- P-284 原発性アルドステロン症に対する MR 拮抗薬を中心とした内科的治療時のレニン, アルドステロンの推移と意義
国際医療福祉大学三田病院腎臓高血圧内科 石黒 喜美子
- P-285 若年高血圧を契機に診断されたグルココルチコイド奏功性アルドステロン症の遺伝的解析
山梨大学附属病院第3内科 山口 安乃

11:00~12:15

高血圧2・腎血行動態 ポスター

司会 大蔵 隆文 (愛媛大学大学院地域救急医療学講座)

- P-286 2型糖尿病, 肥満合併高血圧患者における直接的レニン阻害薬 (DRI) 単独治療による腎保護効果
東京女子医科大学高血圧・内分泌内科 森本 聡
- P-287 八味丸による中年期以降の冷え・痛みの治療に伴う降圧薬の緩やかな減量効果
尼崎永仁会クリニック腎臓内科 小野 孝彦
- P-288 血液透析患者におけるエネルギー摂取不足起因性高血圧: 新規概念
腎臓・代謝病治療機構 中尾 俊之
- P-289 内因性抗凝固因子: スルファチド代謝に与える高血圧の影響について
信州大学腎臓内科 上條 祐司
- P-290 本態性高血圧患者における血清 Growth differentiation factor-15 と腎 RI・尿中アルブミンの関係
愛媛大学循環器・呼吸器・腎高血圧内科学 七條 聖
- P-291 CKDにおいて血圧が Resistive index (RI) の経時的上昇へ与える影響の検討
大手前病院腎臓内科 山口 嘉土
- P-292 腎障害を伴う悪性高血圧 15 例の臨床的検討
日本医科大学付属病院 中里 玲
- P-293 腎動脈狭窄の治療と腎予後の検討
富山県立中央病院内科 小林 拓
- P-294 腎うっ血評価としての腎内静脈波形パターンと下大静脈径の検討
倉敷中央病院腎臓内科 島田 典明
- P-295 潜在性甲状腺機能低下症における甲状腺刺激ホルモンと腎血行動態の関連性
大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 津田 昌宏

11:00~12:15 オンコネフロロジー ポスター

司会 小山 雄太 (吉祥寺あさひ病院内科)

- P-296 Carfilzomib を投与した多発性骨髄腫患者における腎障害の検討
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター腎臓内科 中土井 崇人

P-297 多発性骨髄腫による腎障害により, 透析導入に至った5例の検討

大分県立病院腎臓内科・膠原病内科 竹野 貴志

P-298 AL アミロイドーシス症例の心エコー所見と腎機能・高血圧との関連

神戸大学大学院腎臓内科 西 慎一

P-299 アミロイドーシスのスピクラについて—LVSEMによる観察

松本大学・大学院健康科学研究科 江原 孝史

P-300 骨髄異形成症候群における腎障害 [第一報:—DNA メチル化阻害剤投与前状態からの考察—]

順天堂・医・浦安病院・病理診断科 富田 茂樹

P-301 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5例の検討

名古屋第一赤十字病院腎臓内科 田中 友規

P-302 レンバチニブの血圧への影響とその臨床的特徴
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 齊藤 慶

P-303 TKI 使用 CML 95 例での腎負荷の検討

由利組合総合病院内科 澤村 昌人

P-304 抗 VEGF 抗体による薬剤性 TMA の臨床病理学的検討

秋田大学第3内科 小澤 政豊

P-305 再発性直腸癌に対し Ramucirumab 治療中にネフローゼ症候群を発症した3例の臨床病理学的検討

都立駒込病院 川副 健太郎

P-306 抗癌剤使用後に腎障害を呈した5症例の臨床病理学的検討

虎の門病院腎センター内科 平松 里佳子

P-307 腎生検施行を契機として悪性腫瘍の診断に至った症例の検討

公益財団法人天理よろづ相談所病院病理診断部 藤田 久美

11:00~12:15 心血管合併症 ポスター

司会 常喜 信彦 (東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科)

P-308 保存期 CKD stage 4-5 患者の開心術における術中透析の有用性

亀田総合病院腎臓高血圧内科 井上 貴博

- | | |
|--|---|
| <p>P-309 腎機能障害と左室拡張能低下との関連
金沢大学附属病院検査部 宮嶋 良康</p> <p>P-310 慢性腎臓病の転帰における末期慢性心不全の影響
順天堂大学医学部附属順天堂医院 城谷 優花</p> <p>P-311 慢性腎臓病患者の透析導入時心電図における左室肥大 (LVH) 所見と予後に関する検討
大阪急性期・総合医療センター 高塚 泰輔</p> <p>P-312 HD 導入時における C3 値と心血管イベント (CVE) 発症リスクとの関連
JCHO 大阪病院 松井 翔</p> <p>P-313 血液透析患者における心肥大, 心機能と FGF23 値の関連性について
川島病院 田代 学</p> <p>P-314 酸塩基平衡が心不全入院患者の生命予後に及ぼす影響
大阪労災病院腎臓内科 増山 慧</p> <p>P-315 当院における心房細動を合併した維持透析症例に対するカテーテル・アブレーション治療とその検討
大阪府済生会泉尾病院腎臓内科 萩野 朋子</p> <p>P-316 維持透析患者における透析後カリウム値と心血管死
東京女子医科大学東医療センター内科
大前 清嗣</p> <p>P-317 外来維持透析患者の大動脈弁狭窄症の実態: 多施設共同観察研究
藤田医科大学 笹川 祐司</p> <p>P-318 維持透析患者における僧帽弁輪石灰化 (MAC) の頻度とその予測因子について
中濃厚生病院内科 小田 寛</p> <p>P-319 保存期 CKD 患者の冠動脈石灰化に対する酸化マグネシウム及び球形吸着炭の効果—ランダム化比較試験
大阪大学腎疾患臓器連関制御学 坂口 悠介</p> | <p>P-321 透析患者でのエテルカルセチドの効果
名古屋共立病院腎臓内科 春日 弘毅</p> <p>P-322 シナカルセトからエテルカルセチドへ変更後 18 ヶ月間の CKD-MBD 関連薬の医療費の推移
東京女子医科大学血液浄化療法科 亀井 大悟</p> <p>P-323 エテルカルセチド投与下, 当院透析患者の CKD-MDB 管理と栄養状態の検討
久里浜クリニック 中西 太一</p> <p>P-324 腎不全ラットの骨髄由来間葉系幹細胞におけるリン負荷の影響
昭和大学横浜市北部病院内科 加藤 憲</p> <p>P-325 保存期腎不全における尿中 P 測定の意義
白鷺病院 庄司 繁市</p> <p>P-326 リン吸着薬の血清リン値低下効果に対する胃酸分泌抑制薬の影響
慶應義塾大学血液浄化・透析センター 水口 斉</p> <p>P-327 保存期 CKD-MBD 患者におけるクエン酸第二鉄水和物の FGF23 に対する効果
自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科
宮澤 晴久</p> <p>P-328 クエン酸第二鉄水和物錠 (リオナ) 投与による血液透析患者に対する貧血および高リン血症の改善効果
済生会熊本病院腎臓科 井上 浩伸</p> <p>P-329 腎不全環境, 高リン環境が副甲状腺細胞周期に与える影響の検討
東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科
内山 威人</p> <p>P-330 軽度鉄濃度低下環境での FGF23 産生
大分県立看護科学大学 岩崎 香子</p> <p>P-331 Fetuin-A-containing calciprotein particles (CPP) による fetuin-A 翻訳後修飾について
大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学
上殿 英記</p> |
|--|---|
- 11:00~12:15 CKD-MBD ポスター
司会 駒場 大峰 (東海大学腎内分泌代謝内科)
- | | |
|--|--|
| <p>P-320 シナカルセト 1 日 25 mg で管理できている症例におけるエボカルセト切り替えの検討
(医) 一陽会横川クリニック 内藤 隆之</p> | <p>11:00~12:15 血液透析 1 ポスター
司会 戸谷 義幸 (横浜市立大学附属病院血液浄化センター)</p> <p>P-332 血液透析患者の生命予後と透析導入前の各因子との検討
高知高須病院 池辺 弥夏</p> |
|--|--|

- P-333 慢性腎臓病患者の透析導入時血清カリウム値と生命予後・心血管イベント・感染症イベントとの関連について
春日井市民病院 野田 悠平
- P-334 糖尿病透析患者のHbA1cは透析導入後早期に上昇する
福満会ふくみつクリニック 尾上 友朗
- P-335 透析導入時の血清HDLコレステロール値は透析導入後の心血管イベントと関連する
藤田医科大学 小島 昌泰
- P-336 75歳以上の新規透析導入例の生命予後と導入前血清アルブミン・尿素窒素値の変動に関する検討
埼玉医科大学 小野 淳
- P-337 高齢透析導入患者における透析導入時のアニオンギャップと透析導入後早期死亡との関連性
国立国際医療研究センター (NCGM) 坂本 絵美
- P-338 本邦における導入時透析原疾患の経年的推移—80歳以上の高齢透析患者に注目して—
こね森内科医院 小根森 元
- P-339 新規透析導入患者における初年度心胸比の改善は良好な生命予後に関与する：日本人前向きコホート研究
名古屋大学腎臓内科 加藤 佐和子
- P-340 維持透析患者におけるp50の臨床的意義の探索
淀川キリスト教病院 宮川 博光
- P-341 透析患者におけるトランスフェリン飽和率(TSAT)と予後の関連
東京女子医科大学病院第四内科 鈴木 俊嗣
- P-342 維持血液透析患者におけるNT-proBNP値の予後予測能に関する検討
東広島医療センター 佐藤 彩加
- P-343 血液透析患者の胸部大動脈石灰化スコアと予後との関連
三井記念病院内科 羽柴 豊大
- P-344 血液透析患者のCTによる大動脈石灰化の評価と石灰化に関与する因子の検討
日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科 丸山 範晃
- P-345 透析患者の血管石灰化における終末糖化産物(AGEs)、慢性炎症の役割の解明
順天堂大学医学部腎臓内科 長澤 肇
- P-346 血液透析患者でのマトリック Gla 蛋白の一塩基多型の大腿骨骨密度への影響
兵庫医科大学病院 深尾 亘
- P-347 血液透析患者におけるカルニチン補充療法による除脂肪体重と身体機能の維持効果
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
- P-348 透析患者におけるカルニチン欠乏症の頻度とカルニチン除去率の検討
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
- P-349 透析患者におけるカルニチン欠乏症に対する治療効果についての検討
峰毅会吉田病院泌尿器科 田代 孝一郎
- P-350 慢性透析患者の内分泌疾患について
総星会五井クリニック 堀川 哲彦
- P-351 低T3症候群は血液透析患者でどのような病態を反映しているか
朝日大学病院腎臓内科 大橋 宏重
- P-352 2型糖尿病を合併した維持血液透析患者におけるグルカゴン測定法の検討
新潟大学機能分子医学講座 吉澤 優太
- P-353 血液透析患者における血清炭酸ガス濃度と重炭酸イオン濃度の関連性の検討
自治医科大学附属さいたま医療センター 平井 啓之
- P-354 維持HD患者の低マグネシウム血症と体組成
一陽会原田病院腎臓内科 水入 苑生
- P-355 透析症例における亜鉛値と補充療法
洛和会二条駅前クリニック 西銘 圭蔵

11:00~12:15 血液透析2 ポスター

司会 西野 友哉 (長崎大学病院腎臓内科)

11:00~12:15 血液透析3 ポスター

司会 友 雅司 (大分大学医学部附属臨床医工学センター)

- P-356 日本人透析患者における性差と予後についての検討
名古屋大学腎臓内科 小崎 陽平
- P-357 当院における高齢透析導入患者の認知機能とフレイル状態
東北大学病院血液浄化療法部 藤倉 恵美
- P-358 脳 MRS による血液透析患者の認知機能評価
あさおクリニック 大和田 滋
- P-359 血液透析 (HD) 患者における海馬傍回・海馬鉤の虚血領域の1年変化についての検討
東京西徳洲会病院 真栄里 恭子
- P-360 透析患者の至適血圧の評価
JCHO 相模野病院 宮坂 竜馬
- P-361 電解水透析では呼気水素が増え, 1回の透析で血糖が低下し LDL-C が増加する
国立病院機構大阪医療センター腎臓内科 岩谷 博次
- P-362 血圧解析プログラムで評価したオンライン HDF の血圧に対する効果について
横須賀クリニック 小澤 潔
- P-363 透析モードによる透析中血漿量減少への予防効果の検討
新久喜総合病院腎臓内科/透析科 種本 雅之
- P-364 透析におけるルビプロストンの尿毒素に対する効果
岩切病院 尾形 佳昭
- P-365 透析患者の母乳哺育の可能性—母乳内尿毒素と栄養素の解析—
田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 遠藤 知美
- P-366 当施設における透析患者の restless legs syndrome の臨床的特徴の検討
秋田赤十字病院腎臓内科 齋藤 綾乃
- P-368 腹膜機能における mini-PET および排液中線維化関連因子の意義
金沢大学附属病院腎臓内科 堀越 慶輔
- P-369 糖尿病の有無と腹膜透析導入早期の腹膜機能との関係について
小張総合病院腎臓内科 渡辺 修一
- P-370 後期高齢者は PD 腹膜炎発症が少ない
国立病院機構呉医療センター腎臓内科 高橋 俊介
- P-371 PD 関連腹膜炎と心臓の形態学的特徴の関連についての検討
大阪急性期・総合医療センター 飯尾 麗
- P-372 真菌性腹膜炎とヒト腹膜組織における補体制御因子発現の関連
名古屋大学腎臓内科 福井 聡介
- P-373 腹膜透析患者における脳内局所酸素飽和度の検討
自治医科大学附属さいたま医療センター 北野 泰佑
- P-374 腹膜透析患者における皮膚掻痒症と関連する因子の検討
自治医科大学附属さいたま医療センター 湊 さおり
- P-375 慢性 C 型肝炎合併腹膜透析患者への経口抗ウイルス薬使用についての検討
鶴見病院腎臓内科 有馬 誠
- P-376 腹膜透析患者の長期予後と CAPD と APD の予後比較
南長野医療センター篠ノ井総合病院 中村 裕紀
- P-377 腹膜透析患者のカルニチン欠乏症の実態とレボカルニチン内服が心機能と貧血へ与える影響
岡崎市民病院 志貴 知彦
- 11:00~12:15 腹膜透析 ポスター
司会 寺脇 博之 (帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座)
- P-378 相模原市における CKD シールに関する患者アンケート調査
相模原市内科医会 小林 一雄
- P-367 中性透析液による長期腹膜透析の腹膜組織への影響
光寿会春日井病院 多和田 光洋

- P-379 当院 CKD 患者指導におけるチーム医療の現状と課題
高松赤十字病院腎臓病総合医療センター看護部 筒井 幸枝
- P-380 慢性腎臓病患者の意思決定支援プログラムの腎機能・血圧への効果の検証
東京医科歯科大学 小坂 志保
- P-381 当院における CKD 診療の実際
佐賀県医療センター好生館腎臓内科 松本 圭一郎
- P-382 多職種協働による地域包括ケアと CKD 患者管理
医療法人清清会清田クリニック 清田 敦彦
- P-383 当館における CKD 教育入院の実際
佐賀県医療センター好生館 中村 恵
- P-384 当院での慢性腎臓病教育入院患者の実態の検討
京都大学医学部附属病院腎臓内科 谷垣 克哉
- P-385 慢性腎臓病教育入院は Stage G5 の透析導入までの期間を延長させる
聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科 韓 蔚
- P-386 講演会参加者を通じた CKD 疾患啓発の試み
名大 CKD・腎内 西川 千寛
- P-387 腎臓病教室参加からみた透析導入時の入院日数とカテーテル導入率の検討
春日井市民病院 加藤 彰寿
- P-388 当院の糖尿病性腎臓病 (DKD) の重症化予防の取り組み：高度腎機能障害患者指導加算のツールとワークフロー
千葉県循環器病センター内科 平井 愛山
- P-389 糖尿病透析予防指導の効果についての検討
順天堂大学附属練馬病院腎・高血圧内科 石坂 匡則
- P-391 ポリファーマシーと CKD 患者の予後との関連
福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座 小田 朗
- P-392 腎臓病治療に対する先駆的な薬剤師業務の実践と薬業連携による治療体制の構築
金城学院大薬 等 浩太郎
- P-393 一般住民におけるポリファーマシーと慢性腎臓病との関連についての検討
弘前大学腎臓内科 島田 美智子
- P-394 NDB オープンデータを用いた慢性腎臓病関連薬処方量の都道府県差に関する検討
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 井上 玲子
- P-395 薬剤師は透析予防指導において重要な役割を担う
京都桂病院薬剤科 溝手 彩
- P-396 体液管理が血圧管理と降圧薬ポリファーマシーに及ぼす影響
淀川キリスト教病院 富田 弘道
- P-397 GLP-1 受容体作動薬の長期投与による“インスリンボール”形成の早期診断と注射部位の適正化
千葉県循環器病センター看護局 西原 晴美
- P-398 地域診療連携における CKD 患者の高尿酸血症管理の検討
自治医科大学附属さいたま医療センター 矢内 克典
- P-399 地域診療連携における CKD 患者の高血圧症管理の検討
自治医科大学附属さいたま医療センター 松山 桃子

11:00~12:15 多職種連携 2 ポスター

- 司会 田中 章郎 (社会医療法人宏潤会大同病院薬剤部)
- P-390 マニュアル配布と薬剤師参加型 CKD 病診連携“ふじえだ CKD ネット”第 2 報, CKD 診療と市民健康管理の改善
藤枝市立総合病院腎臓内科 山本 龍夫
- 11:00~12:15 地域連携 ポスター
- 司会 八田 告 (八田内科医院/近江八幡市立総合医療センター)
- P-400 糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおける個別相談および市民講座の成果—ふじみ野市の取り組み—
埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科 叶澤 孝一

- P-401 大分県臼杵市における『糖尿病性腎症重症化予防プログラム』の実践とその成果
臼杵市医師会立コスモス病院内科 近藤 誠哉
- P-402 高齢 CKD 患者 (75 歳以上) の地域診療連携における処方降圧薬の検討
自治医科大学附属さいたま医療センター
松山 桃子
- P-403 高齢化医療過疎地域における CKD フォロアアップ事業 5 年目の成果
岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科 竹内 英実
- P-404 岡山市国保健診フォローアップ事業開始後 5 年間の新規透析患者数の推移
岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
岡本 修吾
- P-405 新潟県魚沼地域における腎疾患重症化予防の取組
新潟大学地域医療教育センター 飯野 則昭
- P-406 熊本市 CKD 病診連携システムの実態調査
熊本市健康づくり推進課 中尾 紗綾
- P-407 岡山市 CKD ネットワーク (OCKD-NET) における CKD 病診連携 8 年後の追跡調査
岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科 大西 康博
- P-408 重度発達障害・自閉症患者の腎疾患に関わる地域医療連携
愛知県心身障害者コロニー中央病院 吉田 太
- P-409 行政と医師会の協働による腎臓病重症化予防のためのシステム構築
長崎大学病院腎臓内科 小畑 陽子
- P-410 過疎地の公立病院における CKD 透析予防活動
宇陀市立病院内科 丸山 直樹
- P-412 CKD 患者に対する低たんぱく食事療法における栄養状態の評価
東京家政学院大学 金澤 良枝
- P-413 CKD 食事療法が及ぼす腎機能抑制効果に対する多施設研究～第 2 報～
東京医療保健大学医療栄養学科 北島 幸枝
- P-414 CKD 患者における 24 時間蓄尿検査による食事療法評価
名大 CKD・腎内 柴田 典子
- P-415 血液透析患者における栄養状態の指標と各種パラメータの関連についての検討
関東労災病院腎臓内科 濱田 透眞
- P-416 保存期 CKD 患者の筋肉量・筋力に及ぼすたんぱく質摂取量と運動習慣の影響
博文会紀泉 KD クリニック 大谷 晴久
- P-417 透析中腎不全用アミノ酸製剤の経静脈投与下におけるアミノ酸動態
帝京大学ちば総合医療センター, 腎センター
藤原 正子
- P-418 CKD 患者における塩味の感じ方と食事指導方法の検討
名古屋大学医学部附属病院栄養管理部
金子 奈央
- P-419 塩分交換表を用いた院外調剤薬局での減塩指導
日本慢性疾患重症化予防学会 高橋 友美
- P-420 CKD 患者の食塩摂取量 (Si) —24 時間蓄尿 (24h-UC) による調査—
椎貝クリニック 椎貝 達夫
- P-421 シリアル食品 (フルグラ) の減塩効果の検証—維持血液透析患者における予備的検討
順天堂大学医学部腎臓内科 長澤 肇

11:00~12:15 栄養・食事療法 ポスター

司会 大橋 靖 (東邦大学医療センター佐倉病院)

- P-411 職域健診者のプレ CKD における食品性酸負荷の評価
畿央大学健康栄養学科 金内 雅夫

第3日 6月23日(日) プログラム

第1会場 (1号館 2階 センチュリーホール)

9:00~11:00 学会主導企画 7
地域包括ケアとCKD患者管理(日本透析医学会合同企画)

司会 中元 秀友(埼玉医科大学総合診療内科)

柏原 直樹(川崎医科大学腎臓・高血圧内科)

学会主導企画 7-1 腎臓病対策検討会報告書と日本腎臓病協会のミッション

埼玉医科大学腎臓内科 岡田 浩一

学会主導企画 7-2 CKDと透析患者の栄養管理

川崎医科大学 神田 英一郎

学会主導企画 7-3 腎臓病重症化予防への腎臓リハビリテーションの有用性

東北大学内部障害学 上月 正博

学会主導企画 7-4 地域包括ケアと血液透析患者重症化予防への取り組み

東京女子医科大学腎臓内科 新田 孝作

学会主導企画 7-5 地域包括ケアと腹膜透析患者の管理

小倉記念病院腎臓内科 金井 英俊

11:00~11:50 招請講演 4

司会 西 慎一(神戸大学大学院腎臓内科)

招請講演 4 THE TRANSPLANT THERAPEUTIC LANDSCAPE

University of California, San Francisco, USA
Peter G. Stock

第2会場 (4号館 1階 白鳥ホール(北))

9:00~11:15 総会長主導企画 3
Reevaluation of pathogenesis of IgA nephropathy
~before and after IgA deposition~

Chairs Ichiei Narita (Niigata University)

Yusuke Suzuki (Juntendo University)

AM3-1 Summary of pathogenesis of IgA nephropathy : Before IgA deposition

University of Alabama at Birmingham Jan Novak

AM3-2 Molecular Characterization of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy

Department of Nephrology, Fujita Health University
Kazuo Takahashi

AM3-3 Characteristics of naive B cells in murine IgA Nephropathy : Reconsideration of mesangial IgA

Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine
Yoshihito Nihei

AM3-4 Summary of pathogenesis of IgA nephropathy : After IgA deposition

University of Leicester Jonathan Barratt

AM3-5 Exome Sequence Analysis in Familial IgA Nephropathy-Role of Rare Complement Factor Variant as a Disease Modifier

Nephrology, Kansai Medical University Hospital
Hiroyasu Tsukaguchi

AM3-6 AIM/CD5L Regulates Phlogogenisity in IgA Nephropathy

Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine
Akiko Takahata

AM3-7 In vivo evidence of mTORC1-S6 kinase pathway involvement in mesangial expansion in IgA nephropathy

Department of Nephrology, Tokushima University Graduate School
Kojiro Nagai

13:40~15:40 シンポジウム 18
腎疾患に対する iPS 細胞の実践的活用に向けた挑戦

司会 西中村 隆一 (熊本大学発生医学研究所腎臓発生分野)

横尾 隆 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

S18-1 臨床応用に向けたヒト iPS 細胞から腎細胞と腎組織の作製

京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門 長船 健二

S18-2 腎臓再生における血液透析患者由来 iPS 細胞の有用性の検証

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科 田尻 進

S18-3 患者由来 iPS 細胞による先天性ネフローゼ症候群の病態再現

熊本大学発生医学研究所腎臓発生分野 谷川 俊祐

S18-4 理研細胞バンクに寄託された疾患特異的 iPS 細胞の利活用

理化学研究所 林 洋平

S18-5 再生医療等安全性確保法の現状と今後

順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 飛田 護邦

S15-4 The involvement of cytoskeleton-dependent signaling pathway mediated by bioactive substances in the pathogenesis of organ fibrosis

Division of Blood Purification and Nephrology, Kanazawa University Hospital Norihiko Sakai

13:40~15:40 委員会企画 5
CME 若手のための症例を通して学ぶ腎病理の基本

司会 門川 俊明 (慶應義塾大学医学教育統轄センター)
長田 道夫 (筑波大学腎・血管病理学)

CP5-1

聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科 渡邊 詩香

CP5-1 コメンテーター

聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科 市川 大介

CP5-2

名古屋大学腎臓内科 尾関 貴哉

CP5-2 コメンテーター

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 勝野 敬之

CP5-3

千葉東病院腎臓内科 岡田 絵里

CP5-3 コメンテーター

千葉東病院腎臓内科 川口 武彦

第3会場
(4号館 1階 白鳥ホール (南))

9:00~11:00 シンポジウム 15
New therapeutic targets for kidney diseases

Chairs Shinichi Uchida (Tokyo Medical and Dental University)

Akira Nishiyama (Kagawa University)

S15-1 Autophagy and kidney diseases

Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine Yoshitaka Isaka

S15-2 Treatment targeting hypoxia and oxidative stress

Division of Nephrology and Endocrinology, the University of Tokyo Masaomi Nangaku

S15-3 Treatment targeting hypoxia and oxidative stress

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

第4会場
(2号館 1階 展示室 211)

9:00~10:00 糖尿病性腎臓病の病理

司会 北村 博司 (国立病院機構千葉東病院臨床病理診断部)

O-131 糖尿病性腎臓病の腎生検組織の検討

高知大学内分泌代謝・腎臓内科 堀野 太郎

O-132 当院における糖尿病性腎症の病理学的所見と腎予後の検討

京都大学腎臓内科 河合 悠里子

O-133 腎生検を行った糖尿病合併 CKD の特徴について

朝日大学病院腎臓内科 操 佑樹

O-134 糖尿病性腎症の腎病理所見と GFR/蛋白尿区分変化ならびに腎予後との関連

金沢大学附属病院腎臓内科 舟本 智章

O-135 糖尿病性腎症において糸球体障害と間質障害は相乗的に尿蛋白量に影響し、腎予後にも影響する

奈良県立医科大学腎臓内科学 江里口 雅裕

O-143 ループス腎炎 ISN/RPS 2018 年改定分類案における modified NIH Activity/Chronicity Index (A.I./C.I.) の有用性

藤田医科大学病院腎臓内科 梅田 良祐

O-144 尿中 CD11b はループス腎炎の組織学的疾患活動性と相関する

愛知厚生連海南病院 北川 章充

O-145 J-RBR ループス腎炎二次研究：治療後尿蛋白量による長期腎予後の予測

群馬大学腎臓・リウマチ内科学 池内 秀和

10:00~11:00 糖尿病性腎臓病の臨床

司会 阿部 雅紀 (日本大学内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野)

O-136 進行期 CKD 患者における糖尿病性腎臓病の実態～REACH-J-CKD コホート研究より～

京都府立医科大学腎臓内科 三原 悠

O-137 電解水素水飲用は糖尿病性腎臓病患者の eGFR を上昇させる

東北大学病院腎・高血圧・内分泌科 小川 晋

O-138 糖尿病性腎症の腎・心血管予後に高血圧と細動脈内膜肥厚が及ぼす影響

金沢大学附属病院腎臓内科 清水 美保

O-139 導入期腎不全患者における糖化反応中間体の影響

東北大学腎・高血圧・内分泌科 山本 多恵

O-140 尿中ポドサイト mRNA 排泄量は糖尿病性腎症進展のリスク予測因子である

大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
福田 顕弘

13:40~14:40 ループス腎炎

司会 美馬 亨 (和歌山県立医科大学腎臓内科学)

O-141 全身性エリテマトーデスの病態形成における免疫細胞内脂質代謝の意義

名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野免疫代謝学
小林 アズサ

O-142 ISN/RPS2018 年改訂分類による増殖性ループス腎炎の予後の検討

名古屋大学腎臓内科 蜂矢 朝香

14:40~15:40 血管炎

司会 中島 衡 (福岡大学腎臓・膠原病内科)

O-146 ANCA 関連血管炎において、口腔カンジダ症はその後の重症感染症発生の予測因子となり得る

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
山口 真

O-147 ANCA 関連血管炎における血清・尿中ウロモジュリンの臨床的意義

牧田総合病院腎臓内科 橋 翔平

O-148 尿中細胞外小胞体含有 FSP1 は尿中可溶性 CD163 に比べ細胞性半月体形成性糸球体腎炎を反映する

福井大学腎臓内科 森川 幸恵

O-149 当院における過去 35 年間の RPGN を呈した ANCA 関連血管炎の臨床像の検討

杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
川嶋 聡子

O-150 顕微鏡的多発血管炎高齢患者の寛解導入におけるシクロホスファミド併用の有効性と安全性の検討

田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
櫻木 実

第 5 会場 (2 号館 1 階 展示室 212)

9:00~10:00 腎の恒常性維持と保護

司会 草場 哲郎 (京都府立医科大学腎臓病態制御学)

- O-151 A2b 受容体活性化を介した高濃度アデノシンの腎血流維持による腎保護効果の解析
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 藤井 健太郎
- O-152 近位尿細管の恒常性維持におけるユビキチン・プロテアソーム系の機能解析
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 比良野 圭太
- O-153 核小体蛋白によるアルブミンエンドサイトーシス制御機構
東京大学小児科 浦江 聖也
- O-154 β-ヒドロキシ酪酸による腎保護作用の解明
慶應義塾大学病院腎臓内分泌代謝内科 田島 敬也
- O-155 低タンパク食は AMPK の AMP/ATP 比感知障害改善を介して腎保護効果を発揮する
東京医科歯科大学 菊池 寛昭

10:00~11:00 腎の発生・再生

- 司会 人見 浩史 (関西医科大学 iPS・幹細胞再生医学講座)
- O-156 転写因子 MafB はネフロン分化に重要である
筑波大学腎臓内科 森戸 直記
- O-157 ネフロン上皮のセグメント形成シグナルの制御によるヒト iPS 細胞からポドサイトへの選択的誘導法の確立
熊本大学発生医学研究所 吉村 仁宏
- O-158 腎の機能成熟と障害抵抗性のパラドックス
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 北井 悠一郎
- O-159 間葉系幹細胞シート移植は微小血管保護を介して腎線維化を抑制する
東京女子医科大学先端生命医科学研究所 今福 礼
- O-160 重度障害では, RUNX1 エンハンサー eR1 が活性化した近位尿細管上皮細胞が強く増殖し, 近位尿細管を修復する
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 北井 悠一郎

13:40~14:40 腎線維化

司会 長田 太助 (自治医科大学腎臓内科)

- O-161 腎線維化機序における myocardin-related transcription factor の意義
金沢大学附属病院腎臓内科 城座 美夏
- O-162 ヒトにおける Myeloid-derived fibrosis-inducing cells の同定と慢性腎不全における末梢血での増加
金沢大学附属病院腎臓内科 相良 明宏
- O-163 CCN2 module 4 は FAK のリン酸化を介して腎線維化を促進する
埼玉医科大学腎臓内科 天野 博明
- O-164 腎障害における線維化の正の側面: myofibroblast のレチノイン酸合成能獲得
京都大学腎臓内科学 中村 仁
- O-165 骨由来分泌因子 Osteocrin が腎障害進展に果たす役割の検討
熊本大学腎臓内科学 西口 佳彦

14:40~15:40 腎疾患動物モデル

- 司会 長尾 静子 (藤田医科大学研究支援推進本部疾患モデル教育研究サポートセンター)
- O-166 抗 IL-34 抗体によるマウス Cisplatin 腎症進展抑制効果
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 和田 幸寛
- O-167 ファブリー病モデルマウス *GlatmTg (CAG-A4GALT)* の髄質ヘンレ太い上行脚 (TAL) 障害
新潟大学腎医学医療センター 丸山 弘樹
- O-168 演題取消し
麻布大学獣医学部 山口 和花
- O-169 腎炎進展に果たす MRP8 を介した骨髄由来細胞の役割の検討
熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学 秦 雄介
- O-170 メサングウム増殖性腎炎における Th17 細胞の関与について
新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野 渡辺 秀平

第3日 6月23日(日)
プログラム

第6会場 (2号館 2階 会議室 224)

9:00~11:00 シンポジウム 16

高血圧成因の新しい話題 (RAAS, 自己免疫, 酸化ストレス, 塩分, パラクライン等)

司会 今井 圓裕 (中山寺いまいクリニック)

田村 功一 (横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学)

S16-1 Rethinking the relationship between body fluid and pressure

Duke-NUS Medical School Jens Marc Titze

S16-2 高血圧・腎臓病の病態と臓器連関

熊本大学腎臓内科学 向山 政志

S16-3 慢性炎症/酸化ストレスと高血圧・腎臓病

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 佐藤 稔

S16-4 翻訳後修飾による血圧制御と高血圧

帝京大学内科学講座腎臓内科 柴田 茂

S16-5 受容体結合性機能制御因子と高血圧・腎臓病

横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学
田村 功一

13:40~15:40 シンポジウム 19

急性腎障害における最新の知見

司会 寺田 典生 (高知大学内分泌代謝・腎臓内科学)

土井 研人 (東京大学救急科学)

S19-1 急性腎障害における脳腎連関

東京大学慢性腎臓病病態生理学 井上 剛

S19-2 急性腎障害から慢性腎臓病移行へのメカニズム

京都大学医学研究科腎臓内科学 柳田 素子

S19-3 Big data を用いた急性腎障害の疫学的検討

高知大学内分泌代謝・腎臓内科 堀野 太郎

S19-4 ICUにおける急性腎障害の疫学: 臨床データベース JAKID より

モナシユ大学オーストラリアニュージーランド
集中治療リサーチセンター 藤井 智子

S19-5 造影剤腎症ガイドライン

大阪大学腎臓内科学 猪阪 善隆

第7会場 (2号館 2階 会議室 222+223)

9:00~10:00 臓器連関

司会 美馬 晶 (大阪医科大学腎臓内科)

O-171 腸内細菌由来 D-セリンを介した腎腸連関機序の解明

金沢大学附属病院腎病態統御学 中出 祐介

O-172 腸内細菌由来のフェニル硫酸は糖尿病性腎臓病でのアルブミン尿増悪の原因物質かつ予測マーカーである

東北大学 菊地 晃一

O-173 グアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬リナクロチドは慢性腎不全に伴う心血管疾患のリスクを緩和する

東北大学腎高内 原 (南都) 文香

O-174 ジカルボニルストレスが及ぼす筋細胞への影響

東北大薬臨床薬学 佐藤 恵美子

O-175 両側腎臓摘出ラットの食欲低下における脳内摂食関連ペプチドの関与

産業医科大学医学部第2内科学 中園 和利

10:00~11:00 CKD-MBD

司会 小岩 文彦 (昭和大学藤が丘病院腎臓内科)

O-176 CRISPR-Cas9 法で作出した Cyp27b1 ノックアウト腎細胞を用いた 25 (OH) D3 の生理活性の評価

帝京大学医学部内科学講座 菊山 崇浩

O-177 リトコール酸は高リン血症の新たな治療ターゲットである

大阪大学腎臓内科 橋本 展洋

O-178 蛋白カゼインはリン腎毒性を軽減する

大阪大学医学部医学系研究科腎臓内科
島田 果林

O-179 血漿 Calciprotein particle 値から慢性腎臓病の高リン血症を再考する

自治医科大学臨床検査医学講座 岩津 好隆

O-180 CKD 患者において CPP (calciprotein particle) は FGF-23 より血管石灰化を予測しうるより鋭敏なマーカーである

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
守矢 英和

13:40~14:40 血液透析 1

司会 丸山 弘樹 (新潟大学腎医学医療センター)

O-181 透析導入時の臨床パラメータを用いた予後予測モデル

大阪市立大学 森井 大智

O-182 血液透析導入期 ApoB/ApoA1 比と導入後心血管イベントとの関連

JCHO 大阪病院内科 森岡 史行

O-183 血液透析導入期の睡眠呼吸障害と心血管イベント発症に関する検討

JCHO 大阪病院 岩橋 恵理子

O-184 血液透析患者の皮膚灌流圧は、心血管系イベントと死亡のリスクを予測する

刈谷豊田総合病院 平塚 真紀

O-185 血液透析患者における大動脈弁狭窄症のステージ毎の生命予後との関連：後ろ向きコホート研究

名古屋大学腎臓内科 倉沢 史門

14:40~15:40 血液透析 2

司会 角田 隆俊 (東海大学医学部付属八王子病院腎内分泌代謝内科)

O-186 尿酸動態モデルと生体インピーダンス分析による細胞内液量の相関

藤田医科大学臨床工学科 中井 滋

O-187 高効率透析中のインスリン動態と代謝

帝京大学ちば総合医療センター, 腎センター
安藤 一郎

O-188 透析患者における感染巣不明の菌血症の起因菌はグラム陰性菌が多い傾向にある

JCHO 大阪病院 釘宮 愛子

O-189 骨折部位と死亡率の関連は透析患者と一般集団で異なる

東京医科歯科大学腎臓内科 萬代 新太郎

O-190 高齢慢性腎不全患者の透析導入時のせん妄発症は、導入後の早期死亡のリスク因子となる

国立国際医療研究センター病院腎臓内科
塩路 慎吾

第8会場
(2号館 3階 会議室 234)

9:00~11:00 CME

実践 電解質道場—緊急性のある酸塩基・電解質異常—

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)

1. 低 Na 血症

慶應義塾大学医学教育統轄センター
門川 俊明

2. 乳酸アシドーシス

大同病院腎臓内科 志水 英明

3. Ca 異常

東海大学医学部腎内分泌代謝内科 駒場 大峰

4. 急性中毒による電解質異常

東京大学救急科学 土井 研人

13:40~15:40 シンポジウム 20
小児腎疾患の EBM の進歩と移行医療

司会 飯島 一誠 (神戸大学内科系講座小児科学分野)

池住 洋平 (藤田医科大学小児科)

S20-1 小児 IgA 腎症の EBM

和歌山県立医科大学小児科 島 友子

S20-2 小児特発性ネフローゼ症候群の EBM

滋賀医科大学小児科 坂井 智行

S20-3 遺伝性尿細管機能異常症の EBM

神戸大学小児科 山村 智彦

S20-4 EBM に即した小児慢性腎臓病の管理

東京都立小児総合医療センター 原田 涼子

S20-5 腎疾患における移行医療

国立成育医療研究センター臨床試験推進室
佐古 まゆみ

第3日 6月23日(日)
プログラム

第9会場 (2号館 3階 会議室 232+233)

9:00~11:00 シンポジウム 17 ゲノムから見た腎臓病

司会 蘇原 映誠 (東京医科歯科大学腎臓内科)

野津 寛大 (神戸大学内科系講座小児科学分野
こども急性疾患学部門)

S17-1 Genome-wide association study から見えてくる腎
疾患と遺伝子

国立国際医療研究センター中央バイオバンク
野入 英世

S17-2 同胞発症症例を用いたステロイド依存性ネフ
ローゼ症候群感受性遺伝子の同定

東北大学小児病態学分野 呉 繁夫

S17-3 次世代シーケンサーによる腎臓病網羅的遺伝
子診断パネルの構築—網羅的遺伝子解析の重要
性—

東京医科歯科大学腎臓内科 森 崇寧

S17-4 症例から全身症状を考えた, 新しい遺伝性糸球
体疾患像

大阪大学医学部先端移植基盤医療学
貝森 淳哉

S17-5 症例から考える遺伝性尿細管疾患

神戸大学医学部小児科 野津 寛大

13:40~14:40 腎疾患の病理・画像診断

司会 上田 善彦 (獨協医科大学埼玉医療センター病理
診断科)

O-191 腎疾患モデル動物における腎臓ミトコンドリア
PET イメージング

協和発酵キリン株式会社・腎研究所 佐伯 智

O-192 腎スライス培養を用いた ATP イメージング系の
樹立と各ネフロンセグメントにおける ATP 産生
機構の検討

京都大学腎臓内科学 山本 恵則

O-193 AI 画像診断に向けた, 糸球体 PAS 染色画像の医
師間所見一致度の評価

東京大学大学院医学系研究科医療情報学分野
山口 亮平

O-194 尿異常を認めない高齢者剖検腎の病理学的特徴

東京都健康長寿医療センター腎臓内科
山口 靖子

O-195 人工知能 (AI) は腎生検画像診断に有用である

大阪大学腎臓内科学 松本 あゆみ

14:40~15:40 ネフロン数と GFR

司会 堀尾 勝 (関西メディカル病院腎臓内科)

O-196 非造影 CT と腎生検標本を用いたヒト総ネフ
ロン数の推算

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
佐々木 峻也

O-197 日本人ネフロン数の特徴と人種間比較

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 神崎 剛

O-198 低出生時体重は男女とも青年期における腎機能
低下に関与する

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 神田 武志

O-199 健常者における塩分-タンパク質摂取量と単一
ネフロン糸球体濾過値

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
大庭 梨菜

O-200 肥満関連糸球体症における単一ネフロン動態

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
岡林 佑典

第10会場 (3号館 3階 国際会議室)

9:00~10:00 遺伝性腎疾患 1

司会 武藤 智 (順天堂大学泌尿器科)

O-201 ADTKD-MUC1/UMOD の抗体診断法確立へ向
けた検討

NHO 千葉東病院腎臓内科 岡田 絵里

O-202 腎腫大を伴い急速進行性に腎不全に至る高齢孤
発の髓質嚢胞性疾患 (MCKD) は新たな亜型か

獨協医大埼玉医療センター腎臓内科
川本 進也

O-203 ADPKD 患者におけるトルパプタン積算投与量
と両側総腎容積変化率および腎機能変化量との
関係について

東京女子医科大学病院腎臓内科 秋久 太良

O-204 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直後のイヌリンクリアランスの変化

東北医科薬科大学腎臓内分泌内科 室谷 嘉一

O-205 ADPKD 患者における貧血は腎予後不良因子の可能性はある

東京女子医科大学腎臓内科 潮 雄介

O-214 慢性腎臓病合併心不全患者における長期トルバプタン投与は透析導入までの期間を延長する

名古屋第二赤十字病院 田中 章仁

O-215 血清尿酸値はドナー腎における腎細動脈硝子化と関連し移植後一年の腎予後に影響を及ぼす

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
加納 弓月

10:00~11:00 遺伝性腎疾患 2

司会 田中 亮二郎 (兵庫県立こども病院腎臓内科)

O-206 尿中落下細胞を使用した ADPKD 発症に関連する分子機構の多様性の検討

京都府立医科大学腎臓内科 池田 葵尚

O-207 rGONAD 法を用いたアルポート症候群モデルラットの作製とその機能解析

重井医学研究所・分子遺伝部門 松山 誠

O-208 常染色体劣性 Alport 症候群 39 家系 46 人の臨床遺伝学的検討

神戸大学内科系講座小児科学分野
堀之内 智子

O-209 成人発症のアルポート症候群, 基底膜菲薄化病ならびに非定型の基底膜菲薄化病における 5 年腎予後の検討

東京女子医科大学第四内科 佐藤 尚代

O-210 ネフロン癆 5 例の臨床病理学的検討

大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科
藤丸 季可

13:40~14:40 慢性腎臓病 2

司会 上村 治 (杏嶺会一宮医療療育センター)

O-211 CKD 教育入院における GFR 改善予測: 腎超音波ドブラ検査の応用

大手前病院腎臓内科 杉浦 寿央

O-212 CKD 教育前後の eGFR slope と腎イベントの関連性

奈良県総合医療センター 國分 麻依子

O-213 腎イベントに対する最適な eGFR slope の 2 点の間隔

奈良県総合医療センター腎臓内科 松井 勝

14:40~15:40 慢性腎臓病 3

司会 伊藤 修 (東北医科薬科大学リハビリテーション学)

O-216 CKD における GNRI と eGFR, 蛋白尿との関連: 福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

田川市立病院腎臓内科 大仲 正太郎

O-217 サルコペニア診断におけるシスタチン C による eGFR (eGFRcys) 測定の有用性の検討

兵庫医科大学内科学総合診療科 楠 博

O-218 75 歳以上の患者を対象とした透析導入前のフレイルの有病率と関連因子の検討

三思会東邦病院腎臓透析センター 吉田 真貴

O-219 血液透析 (HD) 患者の軽度認知機能障害 (MCI) はサルコペニアと関連する

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
日高 寿美

O-220 透析患者のサルコペニア肥満における糖尿病の関連についての検討

仁真会白鷺病院 奥野 仙二

第 11 会場

(1 号館 4 階 会議室 141+142)

9:00~10:00 教育講演 8

司会 清水 章 (日本医科大学解析人体病理学)

教育講演 8 腎生検ガイドの改定

虎の門病院腎センター 乳原 善文

10:00~11:00 教育講演 9

CKD 患者における身体・脳 (認知) 連関に迫る

司会 柴垣 有吾 (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科)

教育講演 9-1 地域住民における慢性腎臓病と認知症発症の関係：久山町研究

九州大学衛生・公衆衛生学分野 二宮 利治

教育講演 9-2 高齢保存期 CKD 患者における身体・認知機能低下予防と運動療法

川崎市立多摩病院（指定管理者：聖マリアンナ医科大学）リハビリテーション科 音部 雄平

教育講演 9-3 身体活動による認知症予防

国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究センター予防老年学研究部健康増進研究室 土井 剛彦

13:40~14:10 よくわかるシリーズ 10

司会 小出 滋久（藤田医科大学腎臓内科学）

RS10 腹膜透析療法—新ガイドラインの実践—

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 伊藤 恭彦

14:10~14:40 よくわかるシリーズ 11

司会 正木 崇生（広島大学病院腎臓内科）

RS11 CKD 患者での鉄動態の特徴—鉄欠乏モデルとしての血液透析患者と保存期 CKD での尿中鉄喪失—

大阪市立大学腎臓病態内科学・代謝内分泌病態内科学 稲葉 雅章

14:40~15:10 よくわかるシリーズ 12

司会 上條 祐司（信州大学腎臓内科）

RS12 ネフローゼ症候群 update (MCNS, FSGS, MN) の基礎と臨床課題)

帝京大学医学部内科学講座 藤垣 嘉秀

15:10~15:40 よくわかるシリーズ 13

司会 阿部 雅紀（日本大学腎臓高血圧内分泌内科学分野）

RS13 適切な利尿法を考える

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 柴垣 有吾

ポスター会場 (1号館 1階 イベントホール)

11:00~12:15 腎生検・腎病理診断 1 ポスター

司会 本田 一穂（昭和大学解剖学講座顕微解剖学部門）

P-422 2018年腎生検二次アンケート調査結果（小児）

東京女子医科大学腎臓小児科 三浦 健一郎

P-423 当院の75歳以上後期高齢者腎生検の検討

名古屋記念病院腎臓内科 立松 美穂

P-424 腎生検を行った75歳以上の高齢者の腎疾患の特徴について

朝日大学病院腎臓内科 大野 道也

P-425 高齢者に対する腎生検の有用性に関する検討

大阪労災病院腎臓内科 森 大輔

P-426 BMI 30以上 腎生検例の検討

大分県厚生連鶴見病院腎臓内科 安森 亮吉

P-427 腎生検後にTAEとなった患者背景についての検討

東北大学腎臓・高血圧・内分泌科 長澤 将

P-428 2018年腎生検二次アンケート調査結果（腎生検リスク要因：成人）

三重大学腎臓内科 石川 英二

P-429 腎生検による検体採取数と合併症の関連：コホート研究

佐久総合病院 大沢 紘介

P-430 腎生検時に行っているOGTTは臨床的に有用か？

三重大学医学部附属病院 村田 智博

P-431 18G針による腎生検についての検討

春日井市民病院 峠田 直人

P-432 腎生検病理診断に必要な臨床情報

筑波大学腎・血管病理学 佐賀 信之

P-433 腎生検検体に対する顕微鏡観察の有用性の検討

信州大学医学部附属病院腎臓内科 園田 光佑

11:00~12:15 腎生検・腎病理診断 2 ポスター

司会 原 重雄（神戸市立医療センター中央市民病院）

- P-434 抗H因子抗体に起因するC3腎症の3症例
滋賀医科大学小児科 澤井 俊宏
- P-435 移植腎における2次性巣状糸球体硬化病変が移植腎予後に与える影響の検討
兵庫県立西宮病院泌尿器科 山中 和明
- P-436 移植腎生検にみられる二次性FSGS
自治医科大学附属病院腎臓外科 新里 高広
- P-437 障害糸球体上皮細胞の形態学的変化：低真空走査型電子顕微鏡による検討
鳥取大学周産期・小児医学分野 岡田 晋一
- P-438 腎生検標本におけるFGF23と間質線維化(IF)の関連について
国立病院機構九州医療センター腎臓内科 片瀨 瑛介
- P-439 成人発症紫斑病性腎炎における腎予後及び組織学的予後因子の検討
大阪労災病院 芳賀 亮太
- P-440 成人発症紫斑病性腎炎における臨床病理学的特徴と予後の検討
岩手県立中央病院 諸岡 瑞穂
- P-441 IgA血管炎に伴う腎炎において、糸球体係蹄におけるIgAとC3の沈着は尿蛋白量及び半月体形成と関連する
東京女子医科大学病院腎臓内科 許田 瑞樹
- P-442 当院におけるIgA血管炎の臨床病理学的検討
近畿大学病院腎臓内科 山本 祥代
- P-443 IgA腎症のOxford分類と日本分類(組織学的重症度分類)の腎機能予後予測に関する比較
東北大病理診断学分野 城 謙輔
- P-444 IgA腎症のOxford C病変は免疫抑制治療による蛋白尿寛解効果はあるものの、腎予後はT病変に依存する
聖隷佐倉市民病院腎臓内科 藤井 隆之
- P-445 IgA腎症の生検時の臨床データと病理所見の関連性
日本医科大学解析人体病理学 鎌野 千佐子
- P-446 β ヒドロキシ酪酸はエビジェネティック制御を介してシスプラチン誘導性腎尿細管細胞アポトーシスを抑制する
福井大学医学部附属病院腎臓内科 小林 麻美子
- P-447 虚血性急性腎障害におけるHiCEPを用いた遺伝子解析
株式会社日本バイオリサーチセンター 杉浦 孝宏
- P-448 自然発症2型糖尿病ラットにおける急性腎障害による炎症進展の検討
東北医科薬科大学腎臓内分泌内科 室谷 嘉一
- P-449 LPSは近位尿細管から間質への尿漏出を引き起こし、急性腎障害における乏尿・輸液不感受性を引き起こす
香川大学薬理学 中野 大介
- P-450 敗血症性急性腎障害(AKI)動物モデルの腎組織における血管生理活性物質の発現と尿細管組織変化
茨城県立医療大学 山口 直人
- P-451 マクロファージ除去による敗血症性急性腎障害への効果について
近畿大学血液膠原病内科 李 進海
- P-452 急性腎障害における予後不良因子の検討
金沢大学附属病院腎臓内科 迫 恵輔
- P-453 熱中症によりAKIを発症した患者の背景因子についての検討
湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター 松井 賢治
- P-454 ビタミンD製剤による高カルシウム血症で腎障害をきたした21例の検討
NTT東日本関東病院 川村 万里子
- P-455 ビタミンD製剤による高カルシウム血症性腎障害の検討～富士市CKDネットワークの実績より～
富士市立中央病院腎臓高血圧内科 高橋 康人
- P-456 Septic AKI症例における敗血症発症前腎機能は短期死亡率に影響する
久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 福田 理史

11:00~12:15 急性腎障害 ポスター

司会 鳥巢 久美子 (九州大学包括的腎不全治療学)

P-457 敗血症性急性腎障害の病態別クリニカルコースの検討

浜松医科大学第一内科 田代 傑

11:00~12:15 バイオマーカー ポスター

司会 加藤 規利 (名古屋大学医学部附属病院腎臓内科)

P-458 尿中ポドシン:ネフリン mRNA 比は半月体形成性壊死性糸球体腎炎の活動性を反映する

宮崎大学腎臓内科 皆川 明大

P-459 糸球体腎炎の活動性マーカーとしての尿中可溶性 CD163 の臨床的意義

富山大学第二内科 山崎 秀憲

P-460 糖尿病性腎臓病における血中・尿中 KIM-1 と腎機能との関連性

順天堂大学腎臓内科 合田 朋仁

P-461 腎疾患における各種尿バイオマーカーの比較検討

国立病院機構新潟病院臨床研究部 藤中 秀彦

P-462 メタボリックシンドロームと尿バイオマーカーの関連について

新潟大学健康増進医学講座 蒲澤 佳子

P-463 末期腎不全における血清レジスチン様分子 β は、消化管合併症発症の有用な新規マーカーである

東久留米駅前クリニック 田中 健太郎

P-464 維持血液透析患者における血清可溶性(プロ)レニン受容体値と予後との関連

守口敬仁会病院 甘利 佳史

P-465 血液透析患者における血中可溶性 CD40 リガンド (sCD40L) 濃度の影響

杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 軽部 美穂

P-466 慢性血液透析患者において血中 ANGPTL2 濃度は動脈硬化関連マーカーとなる:横断研究

熊本大学腎臓内科学 深水 大天

P-467 血液透析患者における心血管合併症および予後予測因子としてのインドキシル硫酸の有用性検証

熊本大学臨床薬物動態学分野 松下 馨介

P-468 尿中 procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP) におけるステロイド治療の影響

JCHO 大阪病院内科 前田 志穂美

11:00~12:15 慢性腎臓病 1 (基礎) ポスター

司会 内田 治仁 (岡山大学CKD・CVD地域連携包括医療学)

P-469 トロンボモデュリン α の抗酸化の解析と尿毒症物質に対する保護効果の検討

崇城大学薬学部 馬場 汐里

P-470 低リン食誘発アルカリ尿は、集合管 IC-B 管腔膜 Pendrin からの HCO_3^- 過剰分泌が原因である

北里大・医・生理 安岡 有紀子

P-471 Txn1 遺伝子ミスセンス変異をもつ新規 CKD モデルラット

岡山大学大特別支援教育学 大守 伊織

P-472 *Euglena gracilis* Z 由来 β -1,3-D-グルカン (パラミロン) は、慢性腎不全ラットにおいて腎障害を保護する

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科 永山 嘉恭

P-473 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットの心レニン-アンジオテンシン系への長期的運動の効果

獨協医科大学日光医療センターリハビリテーション部 山越 聖子

P-474 5/6 腎摘ラットを用いたノイロトロピンの腎保護効果の検討

熊本大学薬学部 福永 雅樹

P-475 心腎関連病態モデルマウスの確立と解析

筑波大学腎臓内科 野口 和之

P-476 動脈硬化進展における Fc α 受容体の関与

順天堂大学腎臓内科 出崎 雄也

P-477 腎不全患者血清, 及び腎線維芽細胞由来エクソソームによる動脈硬化促進因子発現の検討

津島市民病院腎臓内科 西尾 文利

P-478 頻尿モデルに対する α_1 受容体遮断薬シロドシンまたは PDE5 阻害薬タダラフィルの効果

高知大学小児思春期医学講座 長尾 佳樹

- P-479 CKDにおける dysbiosis は腸管 tight junction の発現低下及び尿毒素蓄積からインスリン抵抗性とサルコペニアを惹起する
慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 内山 清貴
- P-480 胎児期低栄養での幹細胞異常による成人期腎障害および高血圧発症機序の検討
日本大学小児科学 清水 翔一
- 11:00~12:15 慢性腎臓病 2 (検査) ポスター
司会 日高 寿美 (湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター)
- P-481 CKD 患者における血清インドキシル硫酸 (IS) の解析
名大CKD・腎内 今井 順子
- P-482 慢性腎臓病患者の血液レオロジー
湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター 持田 泰寛
- P-483 生体電気インピーダンス (BIA) 法による CKD ステージ G5D と非 CKD 患者の浮腫値と年齢変化の検討
自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 村上 琢哉
- P-484 低真空走査型電子顕微鏡 (LVSEM) による尿沈渣の観察の有用性
獨協医科大学病院循環器・腎臓内科 阿部 誠
- P-485 腎疾患の血小板活性化への影響
焼津市立病院内科 池谷 直樹
- P-486 電解水透析長期実施患者のアルブミン酸化還元状態—通常血液透析患者との比較
砂田橋クリニック 小澤 裕子
- P-487 糖尿病や高血圧を有さない集団において、正常高値アルブミン尿は eGFR よりも慢性腎臓病の発症と強く関連する
広島大学病院腎臓内科 大久保 愛子
- P-488 生活習慣病, 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 荻 真
- P-489 小学生学校検尿の残余検体を用いた尿試験紙蛋白 Cr 比の尿蛋白検出力の評価
滋賀医科大学小児科 坂井 智行
- P-490 尿蛋白 (mg/dL) × 1000 = 尿中 β2 mg (μg/L) の場合, 尿蛋白は尿細管性蛋白であることを示唆する
東北大学小児病態学分野 熊谷 直憲
- P-491 CKD の末期腎不全への進展阻止のための蓄尿検査併用診療について
湘南東部総合病院腎臓内科 守尾 一昭
- 11:00~12:15 慢性腎臓病 3 (治療薬) ポスター
司会 笠原 正登 (奈良県立医科大学附属病院臨床研究センター)
- P-492 CKD 患者の血清アルブミン低値はトルバプタン反応性の予測因子として有用である
自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 増田 貴博
- P-493 ネフローゼ症候群や末期腎不全に対するトルバプタンの有用性に関する検討
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 勝野 敬之
- P-494 CKD 症例の浮腫に対するトルバプタンの効果についての検討
杏林大学医学部付属病院腎臓・リウマチ膠原病内科 福岡 利仁
- P-495 胆汁酸トランスポーター阻害薬エロビキシバットによる腎保護作用の検討
東北大学 秋山 由雅子
- P-496 透析患者の骨粗鬆症に対するイバンドロネート経口製剤の効果
高岡市民病院内科 平田 昌義
- P-497 ピペラシリン・タゾバクタム使用中の腎機能障害頻度の臨床的検討
公立陶生病院 安田 和史
- P-498 プロトンポンプ阻害薬と H2 受容体拮抗薬の長期使用による腎機能に対する影響の比
高知大学附属病院内分泌代謝・腎臓内科 松本 竜季
- P-499 ラクツロースの腸内環境および腎不全に対する効果
熊本大学薬学部 末吉 美優

- P-500 慢性腎臓病患者のセフトリアキソンによる偽胆石症リスク
埼玉草加病院 生方 政光
- P-501 良性腎硬化症におけるイコサペント酸エチル (EPA) 投与による腎障害と動脈硬化の進展抑制効果の検討
昭和大学藤が丘病院腎臓内科 井上 嘉彦
- P-502 漢方薬「六君子湯」による腎保護効果の検討
横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学 畝田 一司
- 11:00~12:15 慢性腎臓病 4 (臨床) ポスター
司会 白井 小百合 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院腎臓・高血圧内科)
- P-503 腎臓病の原疾患鑑別における血清クレアチニン/シスタチン C 比の有用性の検討
佐賀大学医学部附属病院腎臓内科 力武 修一
- P-504 保存期慢性腎臓病患者におけるピキサロマーのアシデミア改善効果
埼玉石心会病院腎臓内科 元 志宏
- P-505 CKD 患者では腎機能増悪因子の保有数が多いほどリスクは高い
近江八幡市立総合医療センター腎臓内科 門 浩志
- P-506 高齢の進行した慢性腎不全患者の予後の検討
公立陶生病院腎臓内科 春原 啓佑
- P-507 後期高齢慢性腎臓病患者における腎死のリスク因子の検討
福岡東医療センター腎臓内科 永江 洋
- P-508 高齢者における慢性腎臓病重症度分類と腎死リスクについて
東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科 板橋 美津世
- P-509 Proton pump inhibitors (PPI) 内服と CKD 患者の腎予後との関連
福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座 小田 朗
- P-510 地域在宅高齢者の慢性腎臓病と認知機能障害の関連性
東京都健康長寿医療センター 武井 卓
- P-511 CKD 教育入院における CKD 患者の血中亜鉛濃度とその関連因子の検討
松下記念病院腎不全科 安田 考志
- P-512 非糖尿病性 CKD の長期腎予後における arterial stiffness の意義 [第 2 報]
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 清水 昭博
- P-513 CKD 患者における血管障害発症・進展のリスク因子解析
名大 CKD 腎臓内科 丹羽 操
- 11:00~12:15 慢性腎臓病 5 (臨床) ポスター
司会 成瀬 友彦 (春日井市民病院腎臓内科)
- P-514 保存期慢性腎不全患者での正球性貧血に対する大球性貧血の特徴
大阪労災病院 野見 洋基
- P-515 慢性腎臓病 (CKD) 患者における尿中アンモニウムイオン (NH_4^+) 測定
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 畑中 彩恵子
- P-516 早朝尿 pH と随時尿 pH の違いに見た経口アルカリ性化剤による腎保護効果
東北大学病院 阿部 倫明
- P-517 慢性腎臓病における貧血管理 ~Kakusyo 3C Study からの検討
岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学 松岡 奈津実
- P-518 BRIGHTEN 試験に登録された患者の経過についての検討
岡崎市民病院 柴田 克晃
- P-519 腎性貧血患者における血清フェリチン値相関因子の検討
順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科 細谷 玲奈
- P-520 腎代替療法導入時 Hb と予後の検討
大阪急性期・総合医療センター 奥嶋 拓樹
- P-521 当院における慢性腎臓病合併妊娠例の長期腎予後検討
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

- P-522 当院における腎疾患合併妊娠の現状
大分県立病院腎臓内科 丸尾 美咲
- P-523 慢性腎臓病 (CKD) 患者に対するクレメジンの動脈硬化進展抑制効果の検討—微小循環改善の可能性
湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
大竹 剛靖
- P-524 CKD 患者における PTH と胸腺萎縮の関係
大阪南医療センター腎臓内科 飯尾 健一郎
- P-525 尿蛋白が少ない糖尿病合併透析導入患者は動脈硬化性心血管病が多い
大阪大学腎臓内科学 山口 慧
- 11:00~12:15 慢性腎臓病 6(その他)ポスター
司会 旭 浩一 (岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野)
- P-526 腎機能低下率が与える入院率および入院医療費への影響
筑波大学腎臓内科学 永井 恵
- P-527 腎臓内科病棟入院患者の退院後 7 日以内の予定外再入院に関する検討
湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
大竹 剛靖
- P-528 瞑想: Conservative Kidney Management, (CKM) に加えられた新しい治療法—5 年間の試行錯誤—
椎貝クリニック 椎貝 達夫
- P-529 Conservative Kidney Management (CKM) に瞑想を加えることで, eGFR<15 でも長期間 eGFR ≥6 を保つことができる
椎貝クリニック 椎貝 達夫
- P-530 西日本豪雨災害が CKD 患者に及ぼした影響
国立病院機構呉医療センター 京田 尚子
- P-531 新ガイド前の CKD 初診患者の現状
大分赤十字病院腎臓内科 金田 幸司
- P-532 慢性腎臓病診療における早期の腎臓専門医への紹介の重要性と課題
順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科
井尾 浩章
- P-533 大阪府立学校腎検診における要精検者基準変更の影響
大阪府立学校腎検診判定審査会 芦田 明
- P-534 DKD の腎臓専門医紹介時病態と予後について
大阪急性期・総合医療センター 岩田 幸真
- P-535 CKD-G5 で初めて腎臓専門医に紹介された患者の RRT 導入への予後因子
奈良県西和医療センター 田崎 光
- P-536 DST (Dialysis Support Team) による Daily スクリーニング調査
国立病院機構京都医療センター 辻 誠士郎
- P-537 遺族による腎臓内科入院患者に対する終末期ケアの質の評価
聖路加国際病院腎臓内科 孫 楽
- 11:00~12:15 尿酸 ポスター
司会 高市 憲明 (虎の門病院腎センター)
- P-538 高尿酸血症合併 CKD モデルにおけるフェブキソスタットの心腎保護効果
帝京大学医学部内科学講座 大溝 啓揮
- P-539 HPRT 高活性ウリカーゼノックアウトマウスにおける尿中オキシプリン排泄量低下
帝京大学薬学部人体機能形態学 細山田 真
- P-540 高尿酸血症モデルラットにおけるメリンジョのアルブミン尿減少効果
帝京大学医学部内科学講座 田村 好古
- P-541 高尿酸血症も血管年齢高値も全身肥満より腹部肥満と関連する—職域集団における検討
九州産業大学人間科学部スポーツ健康科学科
村谷 博美
- P-542 血清尿酸レベル低値は女性の CKD 発症と関連する
札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科
森 和真
- P-543 慢性腎臓病の有無における心血管リスクとしての血清尿酸値
岩手医科大学 松浦 佑樹
- P-544 一般住民健診者における高尿酸血症と血圧, 蛋白尿の関連
友愛会南部病院 幸地 政子

- P-545 血液透析患者における血清尿酸値の臨床的意義
和歌山県立医科大学腎臓内科学講座
大矢 昌樹
- P-546 維持血液透析患者における低尿酸血症と死亡の
関連性
(医) 一陽会原田病院腎臓内科 西澤 欣子
- P-547 慢性腎臓病患者における血清尿酸値と心血管病
の関係：福岡腎臓病データベース (FKR) 研究
福岡赤十字病院腎臓内科 高江 啓太

11:00~12:15 内分泌・代謝 ポスター

- 司会 下澤 達雄 (国際医療福祉大学臨床検査医学)
- P-548 クロト蛋白補充は db/db マウスにおいて血圧と
腎肥大を改善する。
国際医療福祉大学 竹中 恒夫
- P-549 アスパラギン酸補充が糖尿病性腎臓病進展予防
に与える影響
順天堂大学腎臓内科 市川 沙紀
- P-551 アルコール代謝遺伝子 ALDH2 と飲酒習慣が腎
機能に及ぼす影響についての研究
名古屋大学大学院医学系研究科 板野 祐也
- P-552 慢性エタノール摂取マウスにおける腎の形態的
変化～1 か月摂取での検討～
日本医科大学法医学 勝山 碧
- P-553 尿蛋白と甲状腺機能低下症の関連性
東邦大学腎臓学講座 湯浅 玲奈
- P-554 ペマフィブラートは PPAR α 活性化を介した脂
質代謝改善および尿蛋白減少効果を発揮する
信州大学医学部附属病院腎臓内科 青村 大輝
- P-555 ω 3 系脂肪酸合成酵素 *fat-1* トランスジェニック
マウスは薬剤性 CKD モデルに抵抗性である
東京医科歯科大学腎臓内科学 高橋 直宏
- P-556 健常男性において LDL コレステロール値と
HDL コレステロール値は eGFR の経年変化に関
連する
札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科
長南 新太
- P-557 健常人において LDL コレステロール値は CKD
新規発症に関連する
札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科
長南 新太

- P-558 保存期 CKD 患者における EPA/AA 比および
DHA/AA 比
市立福知山市民病院 金森 弘志
- P-559 マウスにおける慢性腎機能障害が血清スルファ
チドとその代謝経路に与える影響
信州大学医学部附属病院腎臓内科 山田 洋輔

11:00~12:15 感染症・サルコペニア ポスター

- 司会 濱田 千江子 (順天堂大学健康総合科学先端研究
機構)
- P-560 CKD 患者における化膿性脊椎炎発症の臨床的
検討
湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
大木 里花子
- P-561 CKD stage 5/5D 期患者における A-DROP に変わ
る肺炎院内死亡予測モデルの作成と検証
京都大学大学院医学研究科医療経済学分野
高田 大輔
- P-562 当院の血液透析患者における入院を要した感染
症症例の検討
杏林大学病院 小林 知志
- P-563 末期腎不全患者 (ESRD) 血清中の B 細胞 Klotho
発現の抑制物質は、ESRD の易感染性を説明で
きる可能性がある
和歌山県立医科大学腎臓内科 美馬 亨
- P-564 急性巣状細菌性腎炎の本邦報告症例の解析
JCHO 東京新宿メディカルセンター 大瀬 貴元
- P-565 急性巣状細菌性腎炎 7 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
- P-566 血液透析患者における菌血症の臨床像と死亡危
険因子の検討
(社医) 川島会川島病院 島 久登
- P-567 CKD 合併心不全症例の筋消耗評価法：血清クレ
アチニン・シスタチン C 比と最大下退周囲長の
比較
札幌医科大学循環器腎臓代謝内分泌内科学講座
安部 功記
- P-568 糖尿病性腎臓病患者の転倒リスク評価と対策
大館市立総合病院 池島 進

P-569 地域高齢者における腎機能とサルコペニアの関連性

東京都健康長寿医療センター 山中 法子

P-570 フレイルに対する漢方治療が維持透析患者の生活機能に及ぼす効果

日本鋼管福山病院内科 和田 健太郎

P-571 サルコペニア肥満2型糖尿病における尿細管間質障害とサルコペニアの一関連性

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 田邊 淳

11:00~12:15 臨床研究1 ポスター

司会 猪原 登志子 (京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター)

P-572 人工知能 (Artificial Intelligence) による慢性腎臓病 (CKD) 進行予測

聖路加国際病院腎臓内科 孫 楽

P-573 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腎障害発現因子に関する探索

長崎大学病院腎臓内科 小畑 陽子

P-574 ベイズモデルと AI を用いた早期 CKD の重症度進行関連因子の探索と進行予測の研究

川崎医科大学 神田 英一郎

P-575 ビッグデータを活用した日野方式・微量アルブミン (Alb) 尿検診: 糖尿病性腎臓病 (DKD) 重症化予防事業

佐野厚生総合病院腎臓内科 村上 円人

P-576 J-RBR ループス腎炎二次研究: 死亡と合併症に関する解析

群馬大学腎臓・リウマチ内科学 池内 秀和

P-577 J-RBR ループス腎炎二次研究: 腎生検時データによる腎予後不良のリスク因子の解析

群馬大学腎臓・リウマチ内科学 池内 秀和

P-578 特定健診受診者の予後とメタボリックシンドロームの関連

名嘉村クリニック 井関 邦敏

P-579 高齢日本人集団におけるアディポネクチン受容体の一塩基多型と血清アディポネクチン、及び腎機能との関係

日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野 宇都宮 慧

P-580 日本の一般住民における慢性腎臓病及び貧血の未診断割合

アステラス製薬株式会社 野崎 一敏

P-581 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

福岡大学腎臓・膠原病内科 伊藤 建二

P-582 健康診断における尿所見の年次推移と尿所見異常の関連についての検討

京都大学環境安全保健機構健康科学センター 松崎 慶一

P-583 多施設共同後ろ向き観察研究によるCKD予後の実態調査

信州大学腎臓内科 上條 祐司

11:00~12:15 臨床研究2 ポスター

司会 宇津 貴 (日本生命済生会日本生命病院腎臓内科、血液浄化センター)

P-584 糖尿病性腎臓病患者におけるCKDステージ毎の心血管合併症及び治療管理状況: 福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

九州大学病態機能内科学 冷牟田 浩人

P-585 2型糖尿病における糖尿病性腎臓病患者の臨床背景と病態の変遷: 滋賀医科大学糖尿病経過観察研究 (1996-2014)

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科 山原 真子

P-586 慢性腎臓病 (CKD) 患者における白血球数 (WBC) とうつ病との関連: 福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

国立病院機構九州医療センター腎臓内科 吉富 亮太

P-587 慢性腎臓病の大規模コホートにおける調査開始時患者特性と腎機能の関連: 福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

九州大学病態機能内科学 田中 茂

P-588 CKD 患者における微量アルブミン尿と血圧レベルの関連：福岡腎臓病データベース研究

小倉記念病院 原田 健司

P-589 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 2 年後の中間解析

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学 大高 望

P-590 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 2 年後の CKD 管理状況

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
西脇 麻里子

P-591 外来 CKD 患者の実態調査：我が国における慢性腎臓病データベース（J-CKD-DB）一次解析

旭川医科大学循環呼吸神経病態内科
中川 直樹

P-592 外来 CKD 患者における高尿酸血症・電解質異常の有病率・QI 遵守率に関する解析：J-CKD データベース研究一次解析

香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科 祖父江 理

P-593 進行期 CKD 患者における社会経済的地位と腎機能低下速度に関する検討～REACH-J-CKD コホート研究より～

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 板野 精之

P-594 生活習慣病リスク増加は腎臓の線維化と老化を加速する

徳島大学腎臓内科 西村 賢二

P-595 慢性腎臓病患者における内臓脂肪面積と腎イベントの関連における年齢の影響

聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科
大迫 希代美

11:00～12:15 泌尿器疾患・アクセス ポスター

司会 八木澤 隆（自治医科大学腎泌尿器外科学講座腎臓外科学部門）

P-596 集学的治療を要した小児腎腫瘍患者の腎予後とその関連因子の検討

兵庫県立こども病院腎臓内科 稲熊 洋祐

P-597 未成年者の特発性腎出血に対する尿管鏡手術
すずかけセントラル病院腎・泌尿器内視鏡治療センター
麦谷 莊一

P-598 尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の臨床的検討

三樹会病院泌尿器科 内田 耕介

P-599 初発尿路感染症小児での各ガイドラインの画像検索適応と VUR 検出に関して～当科の bottom-up 症例を用いての検討

国立病院機構北海道医療センター小児腎臓病センター
河口 亜津彩

P-600 血液透析患者における内シャント血流増加が心拍出量に与える影響

東京都立多摩総合医療センター 飯田 禎人

P-601 Ankle-brachial index (ABI) はシャント開存率の予測因子である

大阪労災病院腎臓内科 徳山 敦之

P-602 貧血は新規作製バスキュラーアクセス不全のリスク因子である

東京透析フロンティア池袋駅北口クリニック腎臓内科／埼玉草加病院腎臓内科 原 正樹

P-603 慢性腎臓病患者における亜鉛欠乏とバスキュラーアクセス不全の検討

兵庫医科大学 木村 稚葉

P-604 経皮的腹膜透析カテーテル留置術を施行した 19 症例の後方視的検討

市立島田市民病院腎臓内科 野垣 文昭

11:00～12:15 移植 1 ポスター

司会 森 典子（静岡県立総合病院腎臓内科）

P-605 腎移植片 IgA 沈着症における Gd-IgA1 の染色性の検証

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター
畔柳 裕紀

P-606 移植後 IgA 腎症の状況

戸田中央総合病院腎臓内科 笠間 江莉

P-607 IgA 腎症の腎移植に対する扁桃摘出術の有用性

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター
大塚 康洋

P-608 腎移植患者と血液透析患者における腹部大動脈石灰化進展速度の比較

神戸大学腎臓内科 河野 圭志

P-609 腎移植患者において血清 CTRP9 濃度は血管石灰化抑制と関連する

金沢医科大学腎臓内科学 宮竹 敦彦

- P-610 レニン・アンジオテンシン系阻害薬による腎移植レシピエントの心血管病発症の抑制効果
九州大学病態機能内科学 土本 晃裕
- P-611 小児腎移植の長期成績；単一施設における 30 年間の検討
東京都立小児総合医療センター泌尿器科 青木 裕次郎
- P-612 小児腎移植患者における免疫抑制剤の血中濃度に関する臨床的評価
あいち小児保健医療総合センター腎臓科 田中 一樹
- P-613 腎移植患者においてアディポネクチンは骨格筋量に影響する
金沢医科大学医学部腎臓内科 足立 浩樹
- P-614 腎移植後レシピエントにおけるカルシウム測定値の乖離
岩手県立中央病院腎臓リウマチ科 中村 祐貴
- P-618 レシピエントの腎移植前貧血と腎移植後早期感染症発症との関連についての検討
大阪急性期・総合医療センター腎臓高血圧内科 川村 知央
- P-619 Rituximab を使用した血液型マイナーミスマッチ生体腎移植における溶血性貧血の発症の検討
東邦大学腎臓学講座 須藤 友紀
- P-620 当院における維持透析患者と腎移植患者の QOL の評価
京都桂病院 長濱 寛二
- P-621 当院における生体腎移植 1 時間腎生検とドナーの背景因子についての検討
神戸大学腎臓内科 後藤 俊介
- P-622 腎提供前に減量を必要とした生体腎移植ドナーの短期予後の検討
山形大学医学部腎泌尿器外科学講座 西田 隼人
- P-623 2017 年 Banff 分類における慢性活動性 T 細胞関連拒絶の意義：1 年プロトコル生検の検討
九州大学病態機能内科学 中川 兼康
- P-624 移植内科との医療連携による変化の検討と提案
春日井市民病院腎臓内科 三村 哲史
- P-625 沖永良部島における 10 年間の移植医療連携について
大阪医科大学附属病院血液浄化センター 平野 一
- 11:00~12:15 移植 2 ポスター
司会 水口 潤 (川島会川島病院)
- P-615 当院の生体肝移植 1 年後の eGFR の変化と免疫抑制薬の関連についての検討
長崎大学病院腎臓内科 牟田 久美子
- P-616 当院での生体腎移植後のレシピエント eGFR 変化の検討
社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 吉水 秋子
- P-617 生体肝移植症例における術前の腎機能とグラフト喪失に関する検討
長崎大学病院腎臓内科 北村 峰昭

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

- ランチョンセミナー 1: LS1** 第1日目 6月21日(金) 第2会場 12:30~13:20
 司会: 美馬 亨 (和歌山県立医科大学腎臓内科)
「SLEの最新治療戦略」
 岡田 正人 (聖路加国際病院リウマチ膠原病センター)
- ランチョンセミナー 2: LS2** 第1日目 6月21日(金) 第3会場 12:30~13:20
 司会: 南学 正臣 (東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科)
「2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む~腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈~」
 門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・生活習慣病予防講座/帝京大学医学部附属
 溝口病院病態栄養学講座)
- ランチョンセミナー 3: LS3** 第1日目 6月21日(金) 第4会場 12:30~13:20
 司会: 内田 俊也 (帝京平成大学・国際交流センター)
「改訂ガイドラインが示す、腎障害をもつ高尿酸血症患者の治療」
 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)
- ランチョンセミナー 4: LS4** 第1日目 6月21日(金) 第5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)
「CKD患者の予後改善—透析導入患者数の減少を目指して」
 花房 規男 (東京女子医科大学血液浄化療法科)
- ランチョンセミナー 5: LS5** 第1日目 6月21日(金) 第6会場 12:30~13:20
 司会: 西 慎一 (神戸大学大学院腎臓・免疫内科分野腎臓内科学部門)
「日本人CKD患者における適切な栄養管理」
 神田 英一郎 (川崎医科大学医学部)
- ランチョンセミナー 6: LS6** 第1日目 6月21日(金) 第7会場 12:30~13:20
 司会: 未定
「腎臓内科疾患に合併する慢性便秘症へのアプローチ」
 二神 生爾 (日本医科大学消化器内科学/日本医科大学武蔵小杉病院消化器内科)
- ランチョンセミナー 7: LS7** 第1日目 6月21日(金) 第8会場 12:30~13:20
 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~患者さんの早期診断のために今できることとは?~」
 1. 「ファブリー病 いつ疑うのか? 診断から治療開始後まで」
 森 龍彦 (大阪医科大学腎臓内科)
 2. 「ファブリー病の早期診断」
 奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部・ライソゾーム病センター)
- ランチョンセミナー 8: LS8** 第1日目 6月21日(金) 第9会場 12:30~13:20
 司会: 要 伸也 (杏林大学医学部第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科))
「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 9 : LS9** 第1日目 6月21日(金) 第10会場 12:30~13:20
 司会: 森 典子 (静岡県立総合病院腎臓内科)
 丸井 祐二 (聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科)
「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. 「感染症の視点でとらえ直す腎移植」
 伊藤 健太 (静岡県立総合病院腎臓内科)
 2. 「生体を生きたまま観察する live imaging でとらえ直す腎移植」
 貝森 淳哉 (大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学/腎臓内科学)
- ランチョンセミナー 10 : LS10** 第1日目 6月21日(金) 第11会場 12:30~13:20
 司会: 鶴屋 和彦 (奈良県立医科大学腎臓内科学)
「糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病と臓器対話」
 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 11 : LS11** 第2日目 6月22日(土) 第2会場 12:30~13:20
 司会: 古家 大祐 (金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学)
「DKDの進展を考慮した糖尿病治療戦略」
 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 12 : LS12** 第2日目 6月22日(土) 第3会場 12:30~13:20
 司会: 岡田 浩一 (埼玉医科大学腎臓内科)
「慢性腎臓病治療に MR 拮抗薬をどう活用するか」
 佐藤 敦久 (国際医療福祉大学医学部腎臓内科学)
- ランチョンセミナー 13 : LS13** 第2日目 6月22日(土) 第4会場 12:30~13:20
 司会: 秋澤 忠男 (昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門)
「腎性貧血治療の臨床的意義を再考する」
 倉賀野 隆裕 (兵庫医科大学腎・透析科)
- ランチョンセミナー 14 : LS14** 第2日目 6月22日(土) 第5会場 12:30~13:20
 司会: 守山 敏樹 (大阪大学キャンパスライフ健康支援センター)
「尿酸は心血管・腎障害のリスクか? ~高尿酸血症合併高血圧の治療戦略~」
 久留 一郎 (鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学分野)
- ランチョンセミナー 15 : LS15** 第2日目 6月22日(土) 第6会場 12:30~13:20
 司会: 川村 哲也 (東京慈恵会医科大学臨床研修センター)
「Current understanding of pathogenesis of IgA nephropathy : New opportunities for therapeutic interventions」
 Jan Novak (Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Alabama at Birmingham, USA)
- ランチョンセミナー 16 : LS16** 第2日目 6月22日(土) 第7会場 12:30~13:20
 司会: 横山 啓太郎 (東京慈恵会医科大学/慈恵医大晴海トリトニック)
「保存期から透析期 CKD の合併症治療を再考する」
 1. 「透析期における心血管疾患を考慮した CKD-MBD 治療」
 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)
 2. 「保存期慢性腎臓病における貧血治療の意義と展望」
 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 17 : LS17 第2日目 6月22日(土) 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)
 1. 「腎病態における EPO 産生細胞「REP 細胞」の関与」
 鈴木 教郎 (東北大学大学院医学系研究科酸素医学分野)
 2. 「実臨床における CKD 患者の腎性貧血治療」
 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)
- ランチョンセミナー 18 : LS18 第2日目 6月22日(土) 第9会場 12:30~13:20
 司会: 羽田 勝計 (旭川医科大学/医療法人社団共創会)
 「最新の2型糖尿病治療について」
 1. 「糖尿病合併 CKD 患者の個別化治療」
 古波蔵 健太郎 (琉球大学血液浄化療法部)
 2. 「2型糖尿病治療の課題と今後の展望~DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬に期待される役割~」
 小田原 雅人 (東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科)
- ランチョンセミナー 19 : LS19 第2日目 6月22日(土) 第10会場 12:30~13:20
 司会: 中元 秀友 (埼玉医科大学病院総合診療内科)
 正木 崇生 (広島大学病院腎臓内科)
 「Up to Date—PD ガイドライン—~現在から未来へ~」
 1. 伊藤 恭彦 (愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科)
 2. 横井 秀基 (京都大学大学院医学研究科腎臓内科学)
- ランチョンセミナー 20 : LS20 第2日目 6月22日(土) 第11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)
 「高齢 CKD 患者の身体・認知機能を考える: 腎性貧血治療も含めて」
 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 21 : LS21 第3日目 6月23日(日) 第2会場 12:30~13:20
 司会: 寺田 典生 (高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学)
 「心腎連関~循環器専門医と腎臓専門医それぞれの立場から~」
 1. 「CKD はなぜ CVD ハイリスクなのか?」
 安田 宜成 (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付講座)
 2. 「多面的にとらえる心不全管理~高血圧, 心疾患, そして腎機能~」
 猪又 孝元 (北里大学北里研究所病院循環器内科)
- ランチョンセミナー 22 : LS22 第3日目 6月23日(日) 第3会場 12:30~13:20
 司会: 和田 隆志 (金沢大学大学院腎臓内科学)
 「Canagliflozin in diabetes with kidney disease—beyond the CREDENCE trial—」
 Vlado Perkovic (Faculty of Medicine, UNSW Sydney/Sydney Medical School/Royal North Shore Hospital/The George Institute Australia)
- ランチョンセミナー 23 : LS23 第3日目 6月23日(日) 第4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)
 「世界初の ADPKD 治療から5年—エビデンスと経験に基づいた治療戦略—」
 西尾 妙織 (北海道大学病院内科II)

- ランチョンセミナー 24 : LS24 第3日目 6月23日(日) 第5会場 12:30~13:20
 司会: 横尾 隆 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)
 「リアルワールドデータが切り拓く未来~経験知を可視化するために必要なこと~」
 徳増 裕宣 (大原記念倉敷中央医療機構臨床医学研究所臨床研究支援センター/
 リアルワールドデータ株式会社)
- ランチョンセミナー 25 : LS25 第3日目 6月23日(日) 第6会場 12:30~13:20
 司会: 四方 賢一 (岡山大学病院新医療研究開発センター)
 「埼玉県における糖尿病重症化予防の取り組みと DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の併用の意義」
 片山 茂裕 (埼玉医科大学/埼玉医科大学かわごえクリニック)
- ランチョンセミナー 26 : LS26 第3日目 6月23日(日) 第7会場 12:30~13:20
 司会: 稲葉 雅章 (大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学)
 「保存期からの CKD-MBD 治療を考える」
 谷口 正智 (福岡腎臓内科クリニック)
- ランチョンセミナー 27 : LS27 第3日目 6月23日(日) 第8会場 12:30~13:20
 司会: 深水 圭 (久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門)
 「ファブリー病の早期診断・早期治療の意義」
 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 28 : LS28 第3日目 6月23日(日) 第9会場 12:30~13:20
 司会: 高市 憲明 (虎の門病院)
 「高尿酸血症と CKD : 久山町研究の成績から考える」
 二宮 利治 (九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野)
- ランチョンセミナー 29 : LS29 第3日目 6月23日(日) 第10会場 12:30~13:20
 司会: 内田 信一 (東京医科歯科大学腎臓内科学)
 「腸と腎から読み解く慢性便秘症」
 1. 「腸腎連関と慢性腎臓病」
 阿部 高明 (東北大学大学院医学系研究科・医工学研究科)
 2. 「最新の慢性便秘症診療」
 福土 審 (東北大学大学院医学系研究科行動医学分野)
- ランチョンセミナー 30 : LS30 第3日目 6月23日(日) 第11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)
 「日本人における CKD 治療の現状と課題~腎性貧血治療を中心に~」
 田中 哲洋 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)
- イブニングセミナー 1 : ES1 第1日目 6月21日(金) 第6会場 18:15~19:05
 司会: 奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部・ライソゾーム病センター)
 「ファブリー病の早期発見と診断・治療」
 中元 秀友 (埼玉医科大学総合診療内科)
- イブニングセミナー 2 : ES2 第1日目 6月21日(金) 第7会場 18:15~19:05
 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)
 「尿毒素対策を中心とした CKD 治療戦略」
 長田 太助 (自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門)

- イブニングセミナー 3 : ES3** 第1日目 6月21日(金) 第8会場 18:15~19:05
 司会: 山縣 邦弘 (筑波大学医学医療系腎臓内科学)
「CKD 患者における腎代替療法 update」
 1. 「腎臓内科医としてより良い腎代替療法を提案するために」
 長浜 正彦 (聖路加国際病院腎臓内科)
 2. 「超長期透析患者に対する腎移植」
 鳴海 俊治 (名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター移植外科)
- イブニングセミナー 4 : ES4** 第1日目 6月21日(金) 第9会場 18:15~19:05
 司会: 南学 正臣 (東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科)
「慢性腎臓病診療の Tune up—亜鉛を管理する—」
 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)
- モーニングセミナー 1 : MS1** 第2日目 6月22日(土) 第6会場 8:00~8:50
 司会: 横山 仁 (金沢医科大学腎臓内科学)
「長寿社会を見据えた DKD の集学的治療を考える」
 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)
- モーニングセミナー 2 : MS2** 第2日目 6月22日(土) 第7会場 8:00~8:50
 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)
「新ガイドラインから見た SLE・ループス腎炎の治療について」
 奥 健志 (北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室)
- モーニングセミナー 3 : MS3** 第2日目 6月22日(土) 第8会場 8:00~8:50
 司会: 西山 成 (香川大学医学部薬理学)
「CKD 患者の効果的な降圧を目指す生活変容について」
 草場 哲郎 (京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・腎臓内科学)
- モーニングセミナー 4 : MS4** 第3日目 6月23日(日) 第4会場 8:00~8:50
 司会: 福本 誠二 (徳島大学藤井節郎記念医科学センター)
「CKD の大腿骨頸部骨折を防ぐためのテノスマブの適正使用」
 稲葉 雅章 (大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学)
- モーニングセミナー 5 : MS5** 第3日目 6月23日(日) 第6会場 8:00~8:50
 司会: 中元 秀友 (埼玉医科大学病院総合診療内科)
「CKD と心血管疾患」
 1. 「慢性腎臓病と非虚血性・非弁膜症性心筋症」
 常喜 信彦 (東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科)
 2. 「心臓弁の石灰化について考える」
 高橋 延行 (関西医科大学香里病院腎臓病センター)
- モーニングセミナー 6 : MS6** 第3日目 6月23日(日) 第7会場 8:00~8:50
 司会: 寺脇 博之 (帝京大学ちば総合医療センター第三内科 (腎臓内科))
「腎臓内科医として考えるインターベンショナルネフロロジーの必要性」
 1. 「腹膜透析カテーテル挿入術のポイントと重要性」
 小出 滋久 (藤田医科大学病院腎臓内科)
 2. 「腎臓内科医としてインターベンショナルネフロロジーを定着させるために」
 櫻田 勉 (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科)

モーニングセミナー 7 : MS7 第3日目 6月23日(日) 第8会場 8:00~8:50

司会: 濱野 高行 (大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学)

「ファブリー病治療の新たな選択肢: 経口薬理的シャペロン療法」

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)

モーニングセミナー 8 : MS8 第3日目 6月23日(日) 第9会場 8:00~8:50

司会: 廣村 桂樹 (群馬大学大学院医学系研究科臨床医学領域内科学講座腎臓・リウマチ内科学)

「ループス腎炎の基礎と臨床」

1. 金子 祐子 (慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科)

2. Tanya N. Mayadas (Center for Excellence in Vascular Biology Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital & Harvard Medical School)

CME

実践 電解質道場—緊急性のある酸塩基・電解質異常—

日時：6月23日（日）9：00～11：00

会場：第8会場（2号館3階 会議室234）

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）

目的：腎臓内科医が電解質・酸塩基異常で役立つ知識を習得。電解質・酸塩基平衡異常に興味を持つ。

方法：講義形式，事前登録不要

対象：腎臓内科専門医，腎臓内科医，電解質異常に興味のある研修医・学生・メディカルスタッフ

酸塩基・電解質異常では「緊急性のある酸塩基・電解質異常」である場合多く迅速な診断と対応が求められる。今回は「緊急性のある状況」での酸塩基・電解質異常について症例ベースの実践的なアプローチから理解を深めたい。腎臓内科医を主な対象としているが電解質異常に興味のある研修医も是非参加して頂きたい。

1. 低 Na 血症

門川 俊明（慶應義塾大学医学教育統轄センター）

低 Na 血症は、もっとも頻度が多い電解質異常である。医原性のものも多く、診断は一筋縄ではいかないことが多い。特に、体液量の評価は必ずしも正確にはおこなえず、体液量正常の低 Na 血症の原因診断は難しい。治療においては、緊急症では高張食塩液の使用が必要になるが、浸透圧性脱髄症候群の発症を予防しなければならない。現在、日本ではトルバプタンの利用は保険上制約があるが、低 Na 血症に対するトルバプタンの使用については、欧州と米国ではかなり状況が異なっている。2014年に低 Na 血症の欧州ガイドラインが発表された。低 Na 血症のガイドラインはエビデンスレベルの高いガイドラインをつくることは難しいが、診断と治療についての一定の見解を示している。今回は欧州ガイドラインを批判的に読み込み、低 Na 血症の診断と治療について解説する。

2. 乳酸アシドーシス

志水 英明（大同病院腎臓内科）

乳酸値は血液ガス機器で容易に測定でき救急診療においてはルチン検査の一つとなりつつある。乳酸アシドーシスは緊急度の高い病態である事が多く、乳酸アシドーシスをみたときにまず鑑別すべき病態として敗血症、虚血、薬物・毒物、ビタミン B1 欠乏がある。また救急外来や病棟において乳酸値が上昇する病態は数多く存在し、緊急度の高くない場合もあれば、軽度の上昇でも緊急度の高い場合もあり解釈に迷う事も多い。本セッションでは具体的な症例を提示し乳酸アシドーシスの鑑別・治療・ピットホールについて解説を行う。

3. Ca 異常

駒場 大峰（東海大学医学部腎内分泌代謝内科）

血清 Ca 濃度の著しい上昇は意識障害や急性腎障害の原因となり、特に腎機能の低下は高 Ca 血症のさらなる悪化につながる。一方、血清 Ca 濃度の低下は痙攣発作やテタニーの原因となる。このような症候性の Ca 代謝異常を認める場合は、原因検索とともに緊急的な対症療法を行うことが必要となる。その際、最適な治療を選択するためには、その時点で入手可能な情報を元に、可能な限り病態を推測することが重要なポイントとなる。本講演では、Ca 代謝異常に対する緊急対応に関して、病態に応じた実際的なアプローチを概説する。

4. 急性中毒による電解質異常

土井 研人 (東京大学救急科学)

中毒で起こり得る症状は多彩であり、確定診断が困難な場合も多いため、救急診療においては常に中毒の可能性を念頭に置く必要がある。また、腎機能低下合併症例では通常量の薬剤投与でも中毒症状を呈することがあるため注意を要する。薬剤投与に伴う電解質異常の中でも比較的使用頻度の高い薬剤によって引き起こされる緊急性の高い中毒として、高マグネシウム血症と高リチウム血症があげられる。これらは適切に対応することで致命的な状況を回避できるため、診断にいたるアプローチと緊急治療についての知識が求められる。

委員会企画 5

CME 若手のための症例を通して学ぶ腎病理の基本

日時：6月23日(日) 13:40~15:40

会場：第3会場(4号館1階 白鳥ホール(南))

司会：門川 俊明(慶應義塾大学医学教育統轄センター)

長田 道夫(筑波大学医学医療系腎・血管病理学)

演者：

1. 渡邊 詩香(聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科)
コメント：市川 大介(聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科)
2. 尾関 貴哉(名古屋大学腎臓内科)
コメント：勝野 敬之(愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科)
3. 岡田 絵里(千葉東病院腎臓内科)
コメント：川口 武彦(千葉東病院腎臓内科)

【企画趣旨】

少数の症例をバーチャルスライドを使ってじっくりと解説し、病変の読み方と鑑別診断といった基本的な腎病理を読む力を身につけることを目的とする。

CME 腎病理や腎病理コンサルテーションは、診断困難例などを扱いかかりレベルが高いので、その入門編に位置付けるものであり、普段、腎病理を読む機会の少ない若手医師でも十分ついていけるようなレベル設定でおこなう。「なぜパターン認識だけで腎病理は読めないのか？」(医学書院)の演習にあたる部分をおこなうと考えてもらおうとわかりやすい。

特別企画

NEPH Champions League NAGOYA 2019

日時：6月22日（土）17：10～18：40
会場：第7会場（2号館2階 会議室222+223）

目的：腎臓病の基本的な考え方を学ぶ，腎臓が好きになる。

対象：研修医・指導医・専門医

内容：2部構成

第1部 腎臓病クイズ

全国センバツ若手医師チームの対戦

司会：森 龍彦（大阪医科大学腎臓内科）

長洲 一（川崎医科大学腎臓・高血圧内科）

腎臓病診療においてはその病態を把握し原因を改善することが重要である。

本セッションでは公募により選出された若手医師チームがクイズ形式でケーススタディーや豆知識を競い合う形式で行う。会場の聴衆と一緒に腎臓病診療を楽しく学べることを目的としセッションを通じ会場の聴衆も含めた指導医からの「腎臓病診療」の魅力を共有したい。

第2部 若手向け特別レクチャー

「稀な症例を発表するだけで満足するな！」

司会：志水 英明（大同病院腎臓内科）

演者：濱野 高行（大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学）

若手医師の学会デビューは、自分が経験した稀な症例のことが多い。私自身もそうであった。初心者にはいたって勉強になるが、ただいつまでもこれを続けていたなら芸がない。珍しい症例というのは、頻度の低い疾患や病態のこともあるし、経過が非特異的な場合もある。しかし、その珍しさの本質は一般化できたり、学んだことを抽象化できたり、普遍化できることも往々にしてある。それをしないならば、単に珍しい昆虫を見つけて新種発見！と騒いでいるのと変わりなく、偶然に感謝することで終わる。また偶然故に、偶然事象はどの医師にも一定の確率で起こる。臨床は「海」であり、こんなことをしていてもキリがない。一例一例は稀であろうが実は「何か」の具体例に過ぎず、その後ろにある一般性を見つけ、普遍化できるか否かを考えたい。このような試みをCKD-MBD領域で講演者は七転八倒して続けてきたが、未来を担う若い腎臓内科医に紹介してみたい。

実行委員：

榎原 孝成（熊本大学腎臓内科）

志水 英明（大同病院腎臓内科）

祖父江 理（香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科）

長洲 一（川崎医科大学腎臓・高血圧内科）

中山 陽介（久留米大学腎臓内科）

富永 直人（聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科）

森 龍彦（大阪医科大学腎臓内科）

スーパーバイザー：

西山 成（香川大学医学部薬理学講座）

オーガナイザー：

湯澤由紀夫（藤田医科大学腎臓内科学）

JSN/ASN Joint Symposium

日時：6月21日（金）15：30～17：30

会場：第10会場（3号館3階 国際会議室）

Chairs：Susan E. Quaggin

(Northwestern University, USA)

Yukio Yuzawa

(Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Japan)

Speakers：

1. Novel Biomarkers For phenotyping of Clinical Acute Kidney Injury

Chirag R. Parikh (Johns Hopkins University, USA)

2. Mucosal immune dysregulation in IgA nephropathy

Yusuke Suzuki (Department of Nephrology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan)

3. Toward precision medicines for kidney diseases

Anna Greka (Harvard Medical School, USA)

4. WNK signaling in salt-sensitive hypertension and electrolyte disorder

Eisei Sohara (Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University, Japan)

Organizar : Masaomi Nangaku

(Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Japan)

日本腎臓学会とアメリカ腎臓学会の提携による研究推進事業の一環として恒例となりました日本腎臓学会・アメリカ腎臓学会合同 science symposium (第6回)を開催いたします。今年も世界的に注目される研究課題を厳選し、学会会員の皆様に基礎的、臨床的に有益な最先端の情報を提供いたします。今回はアメリカ腎臓学会からの推薦演者として二人の若き top scientist, Harvard 大学の Anna Greka 先生と Johns Hopkins 大学の Chirag Parikh 先生をお招きしました。Anna Greka 先生は precision medicine を中心に、Chirag Parikh 先生は biomarker を中心に世界をリードする研究をされています。日本腎臓学会からは、これらの研究課題をより興味を持って理解していただくために鈴木祐介先生および蘇原映誠先生にご登壇頂き、session の議論を深めていただきます。是非とも多くの学会会員の皆様に両学会のリーダーたちによる豪華な競演を楽しんでいただき、日々の研究に対する高いモチベーションと新たなヒントを見いだして頂ければ幸いです。

Please enjoy exciting lectures by Dr. Anna Greka at Harvard Medical School and Dr. Chirag Parikh at the Johns Hopkins University, the representatives from the American Society of Nephrology.

JSN/ERA-EDTA Joint Symposium

日時：6月22日(土) 9:00~11:00

会場：第10会場(3号館3階 国際会議室)

Chairs：Danilo Fliser

(Saarland University Medical Centre, Department of Internal Medicine IV, Germany)

Yusuke Suzuki

(Department of Nephrology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan)

Speakers：

1. How to detect progressive CKD : a journey from bedside to bench and back

Danilo Fliser

(Saarland University Medical Centre, Department of Internal Medicine IV, Germany)

2. Underlying mechanisms and therapeutic strategy for CKD/DKD : focusing on oxidative stress and hemodynamic alterations

Naoki Kashihara

(Department of Nephrology/Hypertension, Kawasaki Medical School, Japan)

3. Regulated necrosis pathways in kidney injury : potential clinical impact

Alberto Ortiz

(IIS-Fundacion Jimenez Diaz, Spain)

4. The molecular mechanisms of kidney fibrosis in deabetes : alteration in glucose metabolism

Keizo Kanasaki

(Kanazawa Medical University, Department of Diabetology & Endocrinology, Japan)

Organizer : Motoko Yanagita

(Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan)

2015年、日本腎臓学会とERA-EDTAは両学会の連携を強化し、日本とヨーロッパの腎臓病学の強いきずなを築くことを目的として、連携協定を締結しました。以来、両学会ではJSN/ERA-EDTA Joint symposiumを開催していますが、今年も名古屋で開催します。

ERA-EDTAからの招聘演者はERA-EDTAのRenal Science Chairであり慢性腎臓病進展メカニズム研究のトップリーダーであるDr. Danilo Fliserと、細胞死とバイオマーカー研究のトップリサーチャーであるDr. Alberto Ortizです。日本からは柏原直樹理事長と金崎啓造先生にご講演いただきます。このセッションはDr. Danilo FliserとJSNの国際委員会副委員長である鈴木祐介先生が座長をつとめます。ぜひご参集ください。

In 2015, JSN and the ERA-EDTA signed a collaboration agreement in order to further consolidate the cooperation of both societies and, thus, to build a stronger bond between Japanese and European Nephrology. Since then, JSN/ERA-EDTA joint symposia took place at each society congresses and this year, we hold the joint symposium in Nagoya again.

Invited speakers from ERA-EDTA are Danilo Fliser, ERA-EDTA Renal Science Chair and the top researcher of the mechanism of CKD progression, and Alberto Ortiz, top researcher of cell death and biomarkers. From JSN, President Naoki Kashihara gives a talk along with Keizo Kanasaki. This session is chaired by Danilo Fliser and Yusuke Suzuki, vice chair of International Committee of JSN. Please come and join us.

JSN/KDIGO Joint Symposium —Onco-nephrology—

日時：6月22日(土) 15:40~17:40

会場：第10会場(3号館3階 国際会議室)

Chairs：Kunitoshi Iseki

(Clinical Research Support Center, Nakamura Clinic, Japan)

Masafumi Fukagawa

(Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine, Japan)

Speakers：

1. Onconephrology a challenging cooperation between two specialities

Jolanta Malyszko

(Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Warsaw Medical University, Poland)

2. KDIGO Controversies Conference on OncoNephrology : What's new for us?

Kunitoshi Iseki

(Clinical Research Support Center, Nakamura Clinic, Japan)

3. Cancer diagnosis and Treatment in Japanese hemodialysis patients ; lessons from multi center surveillance study

Takeshi Matsubara

(Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan)

4. Kidney and Hematology, Partial View

Eisei Noiri

(NCGM/NCBM, Japan)

Chairs : Kunitoshi Iseki

(Clinical Research Support Center, Nakamura Clinic, Japan)

Masafumi Fukagawa

(Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine, Japan)

KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) は治療ガイドライン (CPG) 作成・普及を通じて腎臓病患者の予後改善を使命としている。各テーマ別に専門家による Controversy Conference (CC) および CPG 普及のための会議 (Implementation Summit) などを実施している。昨年末までに 11 の CPG を発表し、CKD-MBD の Update CPG を始め、改定作業が進められている。また、他職種との連携がテーマとなっており循環器内科、糖尿病・代謝内科、腫瘍内科などからの議論参加が増えている。懸案の透析療法に関する CPG は昨年より 2 回 CC が開催されており、残りの 2 回の CC を経て完成の予定である。

Onco-Nephrology の CC は昨年 12 月ミラノで開催され、わが国からも 4 名 (井関, 柳田, 松原, 野入) が議論に加わった。腎臓分野は CPG 作成の基礎となるエビデンス (randomized control study, RCT) が内科の他分野に比し少なく、観察研究や専門家の意見を参考にせざるをえない。とくに悪性腫瘍の薬物療法は急速に進歩しており、RCT が実施困難であると同時に目の前の患者に対して決断を迫られる状況にある。2018 年度には 32 種類の新薬が FDA に承認されている。

悪性腫瘍患者の長期生存例が増加するにつれて患者の QOL を阻害する要因として腎障害 (AKI, CKD, ESRD) も問題となっている。とくに高齢者や栄養状態不良な悪性腫瘍患者での薬物動態や投与量を決定・変更する際の GFR の推定など、我々の出番が求められている。

今回、Co-Chair を務めたポーランドの Dr. Jolanta Malyszko に CC の概要について講演をお願いした。彼女は 20 数年前に浜松医科大学に留学の経験もあり、再来日を快諾していただいた。

学術講演抄録

会長講演(216)
招請講演	1~4(217)
特別講演	1~2.....(221)
大島賞受賞講演 (大島賞)	1~2(223)
CSA 受賞講演 (CSA)	1~2(223)
総会長主導企画 (AM)	1~3(224)
学会主導企画	1~4, 6, 7(228)
シンポジウム (S)	1~20(234)
教育講演	1~9(260)
よくわかるシリーズ (RS)	1~13(263)
委員会企画 1 腎疾患登録・病理診断標準化委員会企画 (CP1)	1~7(267)
委員会企画 2 腎病理生涯教育コース (CME) (CP2)	1~4(269)
委員会企画 4 腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・ レビュー (CP4)	1~3(270)
Asian Session (口演 : AS)	2~4(271)
Asian Session (ポスター : AS-P)	1~13(272)

一般演題抄録

English Session (口演 : E-O)	001~35(275)
一般演題 (口演 : O)	001~220(284)
一般演題 (ポスター : P)	001~625(321)

会長講演

デジタルサイエンス時代の腎臓学

藤田医科大学腎臓内科学 湯澤 由紀夫

あらゆる情報がデジタル化され、ビッグデータから新しい価値を生み出すデータサイエンス全盛の時代を迎え、医療界でも AI ホスピタルの実現に向けた取り組みが活性化している。腎臓学の分野もデジタル医療時代における腎臓学-AI・IoT がもたらす大変革による新たな時代へ突入している。

ゲノム研究をはじめとする研究手法の変革に伴い、医科学研究の手法の主体は多量サンプル・臨床情報を網羅的に解析することで得られるビックデータ情報がその基盤として必須となってきた。基礎研究から臨床関連情報まで大量に蓄積されてきたビックデータを活用し、病因解明から診断・治療へと導くための有効な「知識」へと導く。実臨床情報・生体試料データや各種データベースを学習することにより難治性疾患関連情報を大量に整理・分類・蓄積した AI にマルチオミックス情報を付与し、腎臓・代謝疾患に注目した病態解析システムの構築することが重要である。

既に腎臓学会では、理事長の強力なリーダーシップのもと、これらの基盤構成に関するさまざまな取り組みが進んでいる。腎臓学会の J-KDR, J-RBR というデータベースシステムが構築されて久しいが、既にデータ収集の効率化や予後追跡の可能性、生体試料との連結も含めた次世代型のものに進化している。しかし、AI を活用した難治性疾患克服戦略においては、これらの学会の all Japan 体制のプラットフォーム・National Data Base・外部データベースと密接に連携できる、各研究施設独自のそれぞれの特性を生かしたクリニカル AI プラットフォームの確立・充実が同時に重要となる。

質の高い臨床データベースの構築には、臨床の質の充実は必要不可欠であり、腎臓学会をあげて、世界水準の腎臓専門医・clinical scientist を多く養成することもますます求められている。

本講演により、会員の皆様が腎臓学会の理念や目的を共有して、一層素晴らしい活動が展開できる一助になれば幸いである。

招請講演 1

IgA Nephropathy : A Global Perspective

University of Toronto, Canada Daniel Cattran

IgA nephropathy is a global health problem, particularly common in the Asian population. This disease process remains one of the most common glomerular diseases resulting in end-stage kidney disease. The course of the disease is protean and can vary from spontaneous remission to rapid progression to renal failure within months.

Treatment beyond the universal application of RAS blockade has been limited and currently there is none with definitive evidence of value. The most common additional treatments have been with immunosuppressive agents, all with significant side effects including death. Predicting outcome at an individual patient level at baseline is therefore a critical element in the management of these patients. Multiple models using clinical features have been advocated for decades but validation of them, across the spectrum of disease, is lacking. Recently the additional value of a specific pathology scoring system (MEST-C score) and the impact of ethnicity has further compounded/confounded our risk prediction capacity. We therefore organized a team of international experts to examine a database of patients from across the world that included all potential known factors that could impact outcome. The final study population consisted of 3927 individuals with patient level data that covered all risk categories of biopsy-proven IgA N. Individual patient data points were confirmed by the participating centers' principal investigators prior to final data analysis. Patients from across South and North America, Europe, China and Japan were included, and the mean follow-up was 5.3 years. A derivation and a validation model evolved from these data that accurately predicted a 50% decline in GFR or end-stage renal disease. We will discuss in detail the model development including the application of modern statistical prediction tools (the model has subsequently been converted to a user-friendly mobile app and web-based prediction tool). Both models (one with and one without ethnicity) significantly improved risk prediction compared to previous models. The relevance of this tool on clinical trial design and its potential to be used to validate new biomarkers will be discussed.

招請講演 2

Proteogenomics—The Path to Precision Medicine

Office of Cancer Clinical Proteomics Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA

Henry Rodriguez

Despite significant progress in understanding cancer through massively parallel sequencing genome programs, the complexity that comprises its diseases remains a daunting barrier. Today we know that molecular drivers of cancer are derived not just from DNA alterations alone, but from protein expression and activity at the cellular pathway level – proteomics. Key issues such as therapeutic resistance and the metastatic process fail to give single gene/mutation explanations. The new field of proteogenomics, where research pioneered recently from CPTAC using mass spectrometry demonstrated that the integration of proteomic profiles with genomic information, reveals new molecular subtypes of cancers that are inaccessible by NGS. The new field of proteogenomics provides an opportunity to generate new insights by melding the complexity of cancer genomics with cancer proteomics to more completely understand how somatic genomes activate aberrant signal transduction events that drive cancer pathogenesis. As such, a multi-omics (genomics, proteomics, even metabolomics) approach in clinical studies stands to fast become an essential part of laboratory medicine due to its tremendous potential to be a powerful clinical tool, allowing us to traverse the large knowledge gap between cancer genomics and clinical action. This seminar will discuss how genomics, transcriptomics, and proteomics are being combined in the quest to understand the etiology of cancer – in basic clinical sample studies and translational research (clinical trials).

招請講演 3

Northwestern University, USA Susan E. Quaggin

抄録なし

招請講演 4

THE TRANSPLANT THERAPEUTIC LANDSCAPE

University of California, San Francisco Peter G. Stock

The therapeutic landscape for the management of the kidney transplant recipient is evolving at a brisk rate. This overview will discuss : 1. Current trials in the management of delayed graft function (Eculizumab, Infliximab, HGF, si RNA targeting p53) ; 2. Strategies for desensitization and treatment of antibody mediated rejection (IdeS, Obinutuzumab, Belimumab (anti-Blys), C1 esterase inhibitor) ; 3. Induction and novel maintenance immunosuppression trials (co-stimulation blockade with CTLA4Ig, nonagonistic anti-CD28, anti-CD40, anti-CD40 L, IL-6 inhibition (Tocilizumab)) ; 4. Tolerance induction regimens (mixed chimerism) ; 5. Cellular therapy (T-regulatory lymphocyte) for treatment of sub-clinical inflammation following kidney transplantation ; 6. Strategies for transplanting the highly sensitized recipient using the precision virtual crossmatch ; and 7. Beta cell replacement for the treatment of diabetes mellitus in patient requiring a kidney transplant.

UCSF strategy for transplanting the highly sensitized recipient – the precision virtual crossmatch : Although several centers have focused on desensitization protocols to find compatible deceased donors for highly sensitized patients, our strategy at UCSF has capitalized on broader sharing in the new US allocation system. This system permits national sharing to facilitate the identification of a compatible deceased donor kidney for highly sensitized patients with cPRA (calculated per cent reactive antibody) of >98%. Using the precision virtual crossmatch to identify compatible donors from the national donor pool, we were able to identify compatible kidneys for 109 patients with a cPRA of 100% and another 29 patients with a cPRA of 99% (12/2014-09/2017). This unprecedented high rate of transplantation for highly sensitized recipients required broader sharing of deceased donor kidneys, which was made possible by the precision virtual crossmatch.

Beta cell replacement for the treatment of diabetes mellitus : Over 40% of patients listed for kidney transplantation have diabetes mellitus, and a major focus at UCSF has been strategies for beta cell replacement for the treatment of diabetes mellitus. Insulin independence rates following either solid organ pancreas or cellular pancreatic islet transplantation continue to improve at a rapid rate. Patients with diabetes mellitus undergoing simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) have 5-year rates of insulin independence approaching 80%. Success rates for intraportal infusion of pancreatic islets have insulin independence rates of >50% at 5 years for highly selected recipients. Based on these results, we recommend beta cell replacement for all recipients who require immunosuppression for a kidney transplant. If the cardiovascular system is robust, solid organ pancreas transplantation remains the gold standard. However, for patients with weaker cardiovascular status, islet transplantation is a safer, simpler procedure that is applicable to a broader range of people affected by diabetes mellitus. Unfortunately, a new source for beta cell replacement will be necessary, as the number of deceased donor pancreases available for either solid organ or islet transplantation will serve <1% of recipients with Type 1 diabetes in the US. The UCSF transplantation laboratory is currently focused on the development of an accessible extrahepatic site (muscle of forearm) to permit clinical translation for transplantation of stem cell derived beta cells.

特別講演 1

スーパー分子をつくる：無限の可能性と異分野融合のチカラ

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) 伊丹 健一郎

私は、分子のチカラを信じています。この地球上には実に多くの「問題」があります。エネルギー問題、食糧問題、環境問題、医療問題などなどです。私が信じているのは、それらの問題の多くに対して「分子で答えを出す」ことができるということです。私の研究のゴールは、問題を解決するような画期的な機能をもつ分子や構造的に美しい分子（美しい分子には機能が宿る！）を開発し、世に送り出すことです。また、これは一つの研究分野にとどまっていたのでは決して実現できるものではなく、異分野融合が鍵となります。本講演では、名大 ITbM や ERATO を舞台にした異分野融合から出てきたスーパー分子について紹介します。特に最近のトピックスとして、カーボンナノベルトやワープロド・ナノグラフェンといった新しい炭素のカタチの世界初の合成や、ITbM で展開している合成化学と植物科学や時間生物学（体内時計）の融合研究について紹介したいと思います。Be unique! Go crazy!

特別講演 2

私と腎臓

東京大学、政策研究大学名誉教授/東海大学特別荣誉教授 黒川 清

この機会に私の履歷的なお話を腎臓学会の方たちと共有しておくのは、年かきのいった大学人としての責任かとも思い、この機会のテーマと抄録とします。これは東京大学名誉教授、三谷太一郎さんの「日本の近代は何だったのか」を読んで考えたことです。つまり人生の後半、特に最終ステージの学者の務めとは何なのかということです。

多くの方にとって、私のような日本の常識から「極めて外れたキャリア」の人間は、私たちとその次あたりまでの世代にはまだまだ少ないのですが、かなり年配の方は別としても、これからの日本と世界のあり方を考えると、私のしてきたこと、考え行動したことは、会員の方たちにもいくばくかの参考になることは多いと思います。

時間が十分にあるわけではないのでいろいろと話を短く切り分けますが、主要な点を多くは事例などでその時々のお考え、背景、行動などを示して、皆さんのキャリアの何かの参考になれば、と思います。

大島賞-1

Intravital imaging for unraveling pathogenesis of AKI

香川大学薬理学

中野 大介

Optical imaging technology developed rapidly over a past few decades and has become a powerful tool in life science. Multi-photon microscopy is now widely used to observe the pathophysiology of small animals and has the potential to elucidate the yet unknown mechanisms of renal disease. I have served for renal physiology/nephrology research for 12 years and have a keen interest in using multi-photon microscopy to unveil what is behind our knowledge of the role of kidney in the latter half of my career. Glomerular sieving coefficient, tubular flow rate, peritubular capillary flow and mitochondrial membrane potential are amongst the targets that we have been analyzing for this purpose. In particular, the intravital imaging by using multiphoton microscopy shows high performance on acute kidney injury (AKI) research. Visualization of plasma/filtrate by an injection of fluorophore-conjugated inulin provides inflow rate of filtration to the earliest segments of proximal tubules, which reflects GFR, and the flow rate through proximal tubules to distal nephrons. It taught us that oliguria could occur while GFR is maintained at normal level and that lipopolysaccharide (LPS) directly bound to TLR4 in the proximal tubules, induced filtrate leakage through paracellular pathway and reduced tubular flow rate there, resulting in reduced urine output. Further studies explored that the leakage of filtrate from proximal tubules played a detrimental role on the sensitivity to fluid resuscitation during AKI; less increase in urine output even if the fluid gained GFR. Atrial natriuretic peptide (ANP), when initiated in an early phase with oliguria and without shock, binds to its receptor GCA in the vascular endothelium and proximal tubules; this alleviates the reduced GFR and tubular flow rate during sepsis, respectively. As partially noted here, observing dynamic responses in vivo enables us to figure out what are behind our current understandings for development of disease; noted that most of our study did not use fancy fluorescent protein-transfected mice.

大島賞-2

The pathophysiological role of angiotensin receptor-binding protein in hypertension and kidney disease

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

涌井 広道

Angiotensin II (Ang II) type 1 receptor (AT1R)-associated protein (ATRAP) was identified as a molecule that binds to AT1R. We have shown that ATRAP promotes constitutive internalization of AT1R so as to suppress AT1R hyper-activation at local tissue sites. Endogenous ATRAP is most abundantly expressed in the kidney, where it is highly expressed in epithelial cells along the renal tubules. Chronic Ang II infusion in mice decreases ATRAP expression in the kidney and heart and accelerated the progression of hypertension and cardiac hypertrophy. In addition, systemic ATRAP knockout (ATRAP-KO) mice exhibit exacerbation of Ang II-induced hypertension, concomitant with increased sodium retention in an aldosterone-independent manner. Alternatively, ATRAP transgenic mice dominantly overexpressing ATRAP in renal tubules exhibit suppression of Ang II-induced hypertension, concomitant with a decrease in sodium retention. 129/Sv mice are considered to have a hypertension-susceptible strain background in the remnant kidney chronic kidney disease (CKD) model, whereas C57BL/6 mice have a hypertension-resistant strain background in the CKD state. 5/6 nephrectomy (Nx) similarly decreases renal function and AT1R expression in both 129/Sv and C57BL/6 mice. However, 5/6 Nx-induced changes in renal ATRAP expression are in opposition in 129/Sv and C57BL/6 mice. In C57BL/6 mice, ATRAP shows antagonistic increases, which contributes to suppression of blood pressure elevation. ATRAP-KO mice on the hypertension-resistant C57BL/6 background that underwent 5/6 Nx show hypertension with increased sodium retention. In addition, ATRAP plays an important role in inhibiting kidney aging, possibly through a sirtuin1-mediated mechanism independent of blocking Ang II-AT1R signaling. ATRAP KO mice show more advanced age-associated mitochondrial abnormalities and subsequently increased reactive oxygen species production in proximal tubules of the kidney, as well as exacerbated age-associated tubulointerstitial fibrosis. Collectively, ATRAP functions as an endogenous blood pressure regulation system by modulating sodium handling. ATRAP further inhibits kidney aging and fibrosis, which protects normal life span.

CSA-1

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の治療及び病態の解明

虎の門病院腎センター

諏訪部 達也

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、最多の遺伝性腎疾患である。両側の腎臓に多数の嚢胞が出現し加齢とともに増大、それに伴い腎機能が徐々に低下し、最終的に末期腎不全に至る。腹部膨満症状が強く食事が十分に摂れなくなり、るい瘦が目立つ患者がしばしば見られる。当院では1997年より、ADPKD患者の腫大嚢胞腎に対して腎動脈塞栓術 (TAE) を開始し、2017年までに1000人以上の患者に対してこの治療を施行した。腎TAEにより、多くのADPKD患者でQOLや腹部膨満症状、食欲、胸やけ等の症状が改善された。また我々は、若年で透析歴が短く、血圧が高い患者ほど、腎TAEによる腎縮小効果が高いことを報告した。そして、腎または肝嚢胞の嚢胞感染症が、ADPKD患者に高頻度に見られ、時に致死的になるほど難治化することが判明した。我々は、MRIを用いた簡便な感染性嚢胞の同定方法を提唱し、この診断基準の有用性を検証した。また、この診断基準を用いて、嚢胞感染症の起病因菌を血液培養、嚢胞液培養の両面から比較検討した研究を行い、ガイドラインで推奨されているニューキノロン系抗菌薬が常に有用な訳ではないことを報告した。さらに、難治性嚢胞感染症等の治療のために、当院では2018年までに1000人以上のADPKD患者に対して嚢胞ドレナージ術を行った。当院でのこれらの治療経験から、進化したADPKDの病態に対する治療法について解説する。最後に、ADPKDの診療は近年、大きく変化している。遺伝的素因が今までの予想以上に多彩であり、ADPKDの人口比率も予想以上に多いことが報告されている。そして、環境因子の影響も予想以上に大きい可能性があり、若年からADPKDに対して積極的な治療が行われるようになってきている。このように、ADPKDの診療は変革期を迎えており、学会全体で考えていかなければならない問題である。今後のADPKD診療の課題についても解説する。

CSA-2

糖尿病性腎症の臨床病理学的研究

金沢大学大学院腎病態統御学・腎臓内科学

山内 真之

糖尿病の慢性合併症は大血管障害と細小血管障害に大きく分けられる。細小血管障害の一つとして知られる糖尿病性腎症は、日本だけでなく世界的にも今や末期腎不全の最大の原因疾患となっている。この原因として糖尿病性腎症には根本的な治療法が確立していないことに加え、糖尿病性腎症は高血糖だけでなく高血圧、脂質異常、肥満など生活習慣病もその成因に関与しているためその病態が多様化していることも一因であると考えられる。主に1型糖尿病患者の研究結果から、糖尿病性腎症の進展様式は、微量アルブミン尿を経て顕性蛋白尿へと進展するのに伴い糸球体濾過率が低下していき、腎組織所見では結節性病変やびまん性病変に代表される糸球体病変が見られると長年考えられてきた。しかしながら、近年2型糖尿病患者では顕性蛋白尿に進展せずに進行性腎機能低下を来す一群 (non-proteinuric diabetic nephropathy) の存在が明らかになってきた。このように2型糖尿病患者の糖尿病性腎症の臨床像・進展様式は多彩であり、病態把握や治療を困難なものにしてきた。そこでこれらの課題に対して、我々は日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班「糖尿病性腎症の進展予防に向けた病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発 (和田隆志班長)」の National cohort をもとに糖尿病性腎症の病態解明の研究を進めてきた。ここでは糖尿病性腎症の病理所見と腎予後との関連、non-proteinuric diabetic nephropathyの臨床病理像や腎・生命予後などが明らかになった。また、糖尿病性腎症にしばしば合併する高血圧、脂質異常、肥満を原因とする腎硬化症についての知見も得られた。本講演ではこれまで我々が臨床・病理・バイオマーカーを用いた手法により明らかにした糖尿病性腎症の臨床病理像について発表するとともに多様化する糖尿病性腎症を今後どう捉えていけば良いかを考察する。

AM1-1

NOVEL IMAGING STRATEGIES for KIDNEY DISEASE

大阪大学腎臓内科学

松本 あゆみ, 松井 功, 坂口 悠介, 井上 和則, 濱野 高行, 猪阪 善隆

Imaging technologies provide us important information on damaged organs. In the field of kidney disease, light microscopy, electron microscopy, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and renogram are currently available for clinical diagnoses. Because advances in imaging technologies have drastically improved our diagnostic procedures, we tried to develop novel microscopic and macroscopic imaging strategies for kidney diseases. Changes in microstructures of renal cells, such as foot process effacement in podocytes and mitochondrial fission in tubular cells, are tightly correlated with the development and the progression of kidney disease. Because the sizes of these microstructures are less than the diffraction limit of visible light, electron microscopy, which requires laborious sample preparation, is generally used for analyses. Super-resolution microscopy (SRM) is also available for the same purpose, but the common technique for SRM requires time-consuming immunofluorescent staining for specific molecules. To visualize more easily, we analyzed paraffin-embedded human and animal kidney sections stained with Elastica-Masson trichrome (EMT), HE, PAS, or PAM using SRM. We found that paraffin-embedded kidney sections stained with EMT were useful for the visualization of foot process and mitochondria in the kidney. These microstructures could be quantified using Fourier transform. We also developed novel macroscopic imaging strategy for non-invasive quantification of tubulointerstitial injuries in mice. We found that injured tubular cells emit autofluorescence whose excitation/emission spectra were around the near-infrared range. Levels of the autofluorescence positively correlated with the progression of tubulointerstitial injury. Accumulation of porphyrin metabolite in the tubular cells caused the autofluorescence. Because near-infrared ray can penetrate organisms, levels of tubulointerstitial injuries could be quantitatively visualized non-invasively. Injured human kidney samples also showed similar autofluorescence properties. In this session, we will present the details of these novel imaging strategies and discuss the advantages of them.

AM1-2

The true value of the large-scale electron microscopy in renal pathology

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²理研-JEOL 連携センター, ³理化学研究所バイオリソース研究センター小口 綾貴子¹, 前田 光代², 須賀 三雄², 田村 勝³, 片岡 洋祐², 柳田 素子¹

The kidney has an extremely fine and complicated morphology, and the use of an electron microscopy is indispensable for observing the subtle morphological changes in kidney diseases. Nevertheless, because the area that can be analyzed by the conventional electron microscopy is very small, ultrastructural diagnosis by electron microscopy has been regarded as auxiliary diagnosis. However, is the electron microscopy really just supplementary to light microscopy and immunofluorescence method? Owing to rapid technological innovation in recent years, a new technology "large-scale electron microscopy imaging", which is capable of imaging a wide area of several millimeters is becoming possible. By obtaining a wide-view electron microscopic images of actual patient specimens, we have discovered various ultrastructural abnormalities. We are also working on the development of new technologies to observe the ultra-wide area of centimeters by the electron microscopy. In addition, we are developing "micro-morphomics analysis" to quantitatively and comprehensively acquire the whole image of pathological tissue and analyze it as "imaging big data". Now it is time to think again about the true value of the electron microscopy in renal pathology. In this presentation, we will introduce emerging electron microscopy technologies and discuss the new horizons of renal pathology that has been made possible by new imaging techniques.

AM1-3

The investigation of kidney development with disease specific induced pluripotent stem cells and cap analysis of gene expression

金沢大学腎臓内科

山村 雄太, 古市 賢吾, 和田 隆志

The research of kidney development had been conducted mainly using mouse model. However, it was reported that mouse kidney development is different from human kidney development. It was difficult to use human embryonic kidney samples for the investigation of kidney development research because it is difficult to obtain. Since Yamanaka reported induced pluripotent stem cells (iPSc), various cells have been induced from human iPSc and used for the investigation of development, disease modeling and drug screening. On the other hands, it was difficult to induce kidney from iPSc because kidney structure is very complexity. Over the last 5 years, several groups have published stepwise protocols, all based on kidney development during embryogenesis, resulting in generation of kidney tissue in vitro. The ability to grow kidney organoids from patient-derived tissue offers unprecedented opportunities for the investigation of human kidney development, homeostasis, and disease. Comprehensive gene expression analysis, including CAGE is one of the ways to investigate the induced cells. CAGE is based on preparation and sequencing of concatamers of DNA tags deriving from the initial 20 nucleotides from 5' end mRNAs. CAGE allows high throughout gene expression analysis and the profiling of transcriptional start sites (TSS), including promoter and enhancer usage analysis. CAGE can analyze the activity of each promoter in a gene and enhancer analysis. So, we can detect the key promoter for kidney development directly. In FANTOM projects, comprehensive analysis was performed in various tissues and cells. We can get time course expression data of mouse kidney development from embryonic day 14 to neonatal day 30. This database is useful for the investigation of kidney development. We review the usefulness of disease specific iPSc in the study of human organ development and also review the limitation of the study. We also review the usefulness of comprehensive gene expression analysis and the limitation of the analysis. Future direction of these studies and analyses would be discussed.

AM1-4

Novel tissue clearing techniques and oxygen monitoring methods in studies of ischemic renal disease

東京大学腎臓・内分泌内科

田中 哲洋

Tubulointerstitial hypoxia is generally regarded as a final common pathway in progressive kidney disease. However, lack of knowledge on the anatomical characteristics hampers interpretation on the pathogenic roles of hypoxia. Macroscopically, hypoxic areas extend from the outer medulla and medullary rays to the superficial cortex as the disease progresses, which is extensively studied in both animal and human CKD, whereas it remains elusive whether the hypoxic areas extend uniformly reflecting the diffusing nature of oxygen, or there exists oxygen gradient within the cortex and the pathology occurs in close vicinity to hypoxic tubules. To test this, phosphorescence lifetime imaging microscopy (PLIM), which allows to spatially resolve oxygen tension in the superficial cortex, was applied. Using PLIM, the intracellular PO₂ was variable across tubules: 20% higher in the S1 versus the S2 segment, which may be accounted for by the uneven oxygen delivery and consumption. The spatial relationship between vasculature and neighboring tissues was further studied using the whole organ three-dimensional imaging, in combination with a newly developed tissue clearing technique, CUBIC (Clear Unobstructed Brain-Body Imaging Cocktails and Computational analysis). Using this method, a dramatic drop in the nervous system was observed in close parallel with arteries, which became apparent shortly after the ischemia-reperfusion injury and persisted until the transition phase to CKD. Application of novel techniques allows us to further characterize the pathogenic roles of hypoxia and may ultimately offer novel therapeutic opportunities.

AM1-5

Utilizing kidney organoids as a platform to analyze renal diseases

理化学研究所生命機能科学研究センター
高里 実

我々は自己組織化と呼ばれる細胞の天性の力を利用した自律的な3次元組織構築法を用いることで、ヒトiPS細胞から腎臓オルガノイド(ミニ腎臓)を作成した(Takasato et al., *Nature* 2015)。腎臓オルガノイドは主要な腎臓組織(糸球体, 近位尿細管, 遠位尿細管, 集合管, 腎間質細胞, 血管)を内包するだけでなく, 再吸収機能など一部の腎臓機能も備えていた。更に, シスプラチンなど腎毒性薬剤の添加により, 腎臓オルガノイドが腎毒性検査用途として, ある程度有用なプラットフォームになる可能性を示している。また, 先天性腎臓病患者由来のiPS細胞を用いることで, 遺伝子異常を持った腎臓オルガノイドを作製することも可能である。この技術的ブレイクスルーは, 腎臓病に対して, 腎臓オルガノイドが新しい解析ツールとなりえる大きな一歩であるが, 克服すべき問題点も明らかになってきた。病態を再現するという目的に照らすと, 腎臓オルガノイドは本物の腎臓とは形も大きさも成熟度も異なる未熟な組織であり, ヒト腎臓の病態を再現できる程には本当の腎臓形成を模倣しているとは言えない点である。本講演では, 腎臓オルガノイドの持つ腎臓病の解析ツールとしての特徴と, 腎臓病の解析をするために克服しなければならない課題について紹介し, 腎臓再生医療の未来を展望する。

AM2-1

人工知能(AI)を用いた腎生検画像診断~病理医と異なるAIの視点~

大阪大学腎臓内科

松井 功, 松本 あゆみ, 島田 果林, 橋本 展洋, 井上 和則, 猪阪 善隆

過去に我々が経験した産業革命—第一次産業革命(蒸気機関による「機械化」), 第二次産業革命(電力を用いた「大量生産」), 第三次産業革命(コンピューター導入による「自動化」)—は, 人類の社会構造にドラスティックな変化をもたらした。そして, 深層学習(deep learning)に代表される人工知能(artificial intelligence(AI))の進歩は, 第四次産業革命として, 今まさに社会のあらゆる分野において革新的な変化をもたらしつつある。第四次産業革命が過去の産業革命と根本的に異なる点は「自律化」にあり, AIはデータに含まれる特徴量, すなわち問題解決に必要な本質的な変数であったり概念を特徴づける変数を自律的に抽出する。機械学習の一分野に過ぎなかったdeep learningが近年注目を浴びているのは, 2011年ごろから画像認識率コンテスト等で同手法が相次ぎ圧勝したためであり, AIの医療分野への応用も次々と試みられている。我々は, AIを用いた腎生検画像診断システム開発に取り組んでおり, (1)AIを用いた腎病理画像識別により高精度な腎疾患診断が可能であることを明らかにするとともに, (2)AIは腎病理医とは異なった視点で腎病理画像を識別する事を明らかにした。本講演では, 我々が開発中のシステムの概略を紹介するとともに, 腎疾患診断におけるAIの可能性・発展性について探りたい。

AM2-2

ヒト動作の動的バランス新規評価法とP/U分類によるAIスポーツ外傷予測の検証

¹大阪大学大学院医学系研究科スポーツ医学, ²大阪大学大学院医学系研究科運動制御学, ³大阪大学大学院基礎工学研究科
中田 研¹, 小笠原 一生², 寺田 吉彦³, 横山 光樹¹, 金本 隆司¹

スポーツ外傷で頻度が高い足関節捻挫や重症の膝靭帯損傷などはスポーツ活動中の着地動作や方向転換, 急停止などで発症するが, そのスポーツ外傷の発症には個人の下肢筋力や関節動揺性, 関節構造, 下肢アライメントなど身体的要因を含む性別, 過去の既往など様々な内的要因(Intrinsic factors)と動作中の衝突や地面との摩擦など多くの外的因子(Extrinsic factors)が複合的に関与していると考えられている。我々は, スポーツ外傷予防に向けた研究として, スポーツ外傷高リスクの選手群の検出のため動作解析からビッグデータ収集と機械学習, AIを用いた解析を行っている。片脚で20cmの高さから床に着地して静止する運動課題にて, 着地の瞬間から5秒間の床からの反力(GRF: Grand reaction force)と足圧中心位置(COP: Center of Pressure)の軌跡を計測することによる動作解析テスト(SDLテスト)を新規開発し, 着地時の動的バランス系計測からスポーツ外傷を予測しようかどうかを前向き研究, 機械学習にて検証した。下肢に疾患既往のない大学選手23名女子(年齢19.1±1.6)にSDLテスト実施し, その後2年間に非接触型膝前十字靭帯(ACL)損傷を受傷した7名から2名をPositive群とし, その他をUnlabel群とするPU分類にて関数データ解析の機械学習からACL損傷リスク判別した。その結果, Unlabel群中2名がハイリスクとして判別され, うち1名はACL損傷者であった。SDLテストは, 機械学習, AI解析によるACL損傷高い精度で予測できる可能性が示された。



AM2-3

AIを用いた腎性貧血治療の適正化

金沢医科大学総合医学研究所
友杉 直久

近年脚光を浴びているAIは, 主にパターン認識システムでの機械学習(ML)に基づき, 大規模データでのディープラーニング(DL)を応用し, 自動的にアルゴリズムを構築し答えを提示するが, その過程はブラックボックスのため内容の説明はできない。しかし, 臨床の現場では個々の症例の病態を説明することが必須条件である。そのためには, 特徴抽出プログラムをAIに実装させることが必要であるが, その研究は緒に就いたばかりである。我々は, 透析診療の現場に, どのような専門性を持つ同僚を必要としているか, それがAIであることはできないか, という観点から, 腎性貧血治療のAI開発に入った。個々の医療に対応できるAIには, 専門医並みの推論能力を特徴抽出プログラムとして実装し, 過去のデータから病態を推測し, 将来の最適な治療法を提案する能力をもつことが期待される。そのためには, まず, 専門医の理解を具体的に可視化して, 医学的知見と経験に基づいた教師アルゴリズム(TA)を構築することが必要であった。造血は, a. 骨髄での赤血球の産生からマクロファージでの死滅の過程と, b. 赤血球Hbとして利用された鉄をマクロファージで回収し, 改めて血中に鉄を供給する鉄の回転再利用の過程, から構築される2つのクロストーク系と理解され, まずaを主体としてTAを構築した。これに対して, bや鉄の備蓄, ESA・鉄の投与, 炎症, 透析量, 栄養状況など, aに影響を与えると予測される不確定外部因子を用いてML・DLを行うことにより, 全体のブラックボックス化を防ぎ, 説明責任を果たすことのできるAIの開発が可能になった。将来, 共通の定型的方式で記録したデータをcloud computing systemで統合し, 個々の過去のデータをML・DLさせることにより, 個々の生体反応を正確に把握し, 今後の治療法を提案するAIを, 透析医療現場に投入できるものと確信している。

AM2-4

人工知能で支援されたがんの臨床シークエンス研究
東大医科学研究所ヒトゲノム解析センター
宮野 悟

Society 5.0 という言葉が広がり始めている。サイバー空間と現実空間が融合したシステムにより人間中心の未来社会を目指すものである。医療もその重要な部分を占める。なかでもがんと直面する人は高齢化とともに増える。がんは生命のプログラムであるゲノムに変異が入ってシステム異常を起こした極めて複雑な細胞集団である。正常細胞と連携して時空間で進化する。現在、数百ドルで個人のがんの全ゲノムシークエンス情報を得ることができるようになり深い知見が得られ、がんの理解もこれから変わると考えられている。がんの医療や研究はデータとの格闘技であり、スパコンやビッグデータを扱う人工知能が未来を決すると考えていた。東大医科研は2015年7月からIBM Watson for Genomicsを導入し血液腫瘍や消化器がんなどのゲノム医療研究を支援してきた。患者さんのがんの全ゲノム解析に基づき4日で診断を返すこともできるようになった。このWatson for Genomicsに未来はあるのか、経験を述べる。人工知能の医療分野への応用については世界各国で法整備がすでに行われ、米国や韓国をはじめ未来が国民に示されている。日本も2018年12月に通知がでた。その内容は「人工知能(AI)を用いた診断・治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法(昭和23年法律第201号)第17条の医業として行われるものである。十分ご留意をいただきたい」というもので今後の発展が期待される。そして、これから5年程の間には、計算資源はクラウドが中心になり、人工知能応用もインターネットと同様社会インフラになるだろう。

AM2-5

京都大学大学院医学研究科ビッグデータ医科分野
奥野 恭史

抄録なし

AM3-1

Summary of pathogenesis of IgA nephropathy : Before IgA deposition
University of Alabama at Birmingham
Jan Novak

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in the world. The diagnosis is based on evaluation of renal biopsy, with characteristic predominant or co-dominant glomerular deposition of IgA usually with complement C3 and variable amounts of IgG and/or IgM. IgA in the glomerular immunodeposits is exclusively of IgA1 subclass. Clinical and pathologic features of IgA nephropathy are heterogeneous with variable disease progression, although only a minority of patients has sustained clinical remission. In the absence of disease-specific treatment, many patients with IgA nephropathy progress to end-stage renal disease. Moreover, the disease recurs in >50% of patients by 5 years after kidney transplantation. Clinical and laboratory data have suggested that the kidneys in patients with IgA nephropathy are injured as innocent bystanders by deposition of pathogenic IgA1-containing immune complexes from the circulation. These immune complexes are formed from IgA1 molecules with some hinge-region O-glycans deficient in galactose (galactose-deficient IgA1; Gd-IgA1) that are recognized by autoantibodies specific for Gd-IgA1. These autoantibodies are predominantly of IgG isotype. A multi-hit hypothesis of pathogenesis of IgA nephropathy was proposed to explain these autoimmune features of IgA nephropathy, postulating that the pathogenic Gd-IgA1-containing immune complexes deposit in the glomeruli and incite renal injury. These conclusions have been supported by the findings that in patients with IgA nephropathy IgA1 glomerular immunodeposits are enriched for Gd-IgA1 as well as for IgG autoantibodies specific for Gd-IgA1, serum levels of Gd-IgA1 and the corresponding autoantibodies each correlate with disease severity and progression, and serum levels of Gd-IgA1 correlate with the levels of corresponding IgG autoantibodies. Detailed characterization of the origin and molecular features of autoantigens and autoantibodies in IgA nephropathy will provide a better understanding of the disease pathogenesis. It is hoped that this knowledge will enable development of future disease-specific therapeutic approaches that will improve outcome for patients with IgA nephropathy.

AM3-2

Molecular Characterization of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy
藤田医科大学腎臓内科学
高橋 和男

IgA nephropathy (IgAN) is characterized by mesangial deposits mainly consisting of IgA1, and not IgA2. The serum level of abnormally glycosylated IgA1 is generally elevated in patients with IgAN. This aberrantly glycosylated IgA1 is recognized by anti-glycan antibodies, resulting in the formation of IgA1-containing circulating immune complexes. Human serum IgA1 possesses a 19-amino acid hinge region (HR) with nine potential O-glycosylation sites, 3-6 of which are usually occupied by O-glycans. Some of the 3-6 O-glycans present in the HR of IgA1 lack galactose (Gal), known as Gal-deficient IgA1 (Gd-IgA1), thus leaving the terminal N-acetylgalactosamine (GalNAc) exposed. *Helix aspersa* agglutinin (HAA), a terminal GalNAc-specific lectin, and, more recently, monoclonal antibodies against synthetic glycopeptides are currently applied for the detection of Gd-IgA1. Although monoclonal antibodies showed improved sensitivity for the diagnosis for IgAN, it remains unknown whether these antibodies can effectively detect IgA1 with Gal-deficient O-glycans, which is unique to serum IgA1 in patients with IgAN. Therefore, to characterize the dominant structure that uniquely increases in IgAN, the O-glycan micro-heterogeneity should be analyzed. To identify potentially disease-specific IgA1 HR O-glycoforms, we profiled serum IgA1 HR glycopeptides from Japanese IgAN patients and healthy controls (HC) of different races by using high-resolution mass spectrometry (MS). MS analysis revealed that the total profile of serum IgA1 HR O-glycoform shows no significant difference between patients and HC. This indicates that ratio of IgA1 with Gal-deficient O-glycans per total serum IgA1 is not different between patients and HC. The amount of IgA1 with one Gal-deficient O-glycan was notably increased in patients with IgAN compared to HC, and showed the strongest correlation with serum level of Gd-IgA1 defined by anti-glycan antibody. Future analysis of IgA1 HR O-glycoforms in the glomerular immunodeposits will allow comparison with nephritogenic Gd-IgA1 glycoforms in sera of IgAN patients. We developed a new MS-based method to delineate the structure of Gd-IgA1 at the molecular level, with the goal of identifying new biomarkers and targets for intervention.

AM3-3

Characteristics of naive B cells in murine IgA Nephropathy :
Reconsideration of mesangial IgA

¹順天堂大学腎臓内科, ²東京理科大学生命医科学研究所分子生物学部門北村研究室
二瓶 義人¹, 羽生田 圭², 鈴木 仁¹, 北村 大介², 鈴木 祐介¹

Progression of IgAN has been shown to be associated with the increased serum level of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1). However the serum Gd-IgA1 can also be detected in healthy control at high levels and a causal relationship between the Gd-IgA1 and glomerular IgA deposition remains unclear. Moreover, the characteristics of B cells that are responsible for production of nephritogenic IgA have been obscure. Recently, we have reported the abnormal B cells exist in germinal center in tonsil of human IgAN (JASN 28 : 1227, 2017). Therefore, we hypothesized that there may be other causes for the pathogenic IgA deposition on glomerular and investigated the characteristics of B cells in IgAN model mice, which our laboratory previously developed (gddY mice). First, we investigated characteristics of naive B cells in gddY mice. We examined their class switching (CS) to IgA by using newly developed culture system by which nearly 50% of B cells undergo CS to IgA. However, there was no significant difference in the frequency of CS to IgA between splenic B cells from gddY mice and those from ddY mice. Next, we analyzed the proliferation of splenic B cells upon stimulation in vitro. We found that B cells of gddY mice exhibited elevated proliferation rate than those of ddY mice in response to stimuli through CD40 and membrane-bound IgM. Since it was reported that abnormal signaling of CD40 is related to autoimmune diseases, we sought to clarify whether IgA autoantibodies are present in gddY mouse sera. We stained kidney sections from a AID-knockout mouse with sera from gddY and found that serum IgA antibody from gddY mouse bound to glomerular. These data indicate that gddY mouse sera contain IgA autoantibodies against glomerular of kidney. Collectively, these findings indicate that B cells in gddY mice may be hyper-sensitive to stimuli by antigen and T-cell help, and suggest such a B-cell intrinsic factor may be involved in the production of IgA autoantibodies in IgAN.

AM3-4

Summary of pathogenesis of IgA nephropathy : After IgA deposition

University of Leicester
Jonathan Barratt

Central to the pathogenesis of IgA nephropathy is the deposition of IgA containing immune complexes in the mesangium, which in susceptible individuals triggers an inflammatory and fibrotic response, largely coordinated by resident mesangial cells. This response is further augmented by infiltrating monocyte/macrophages and local complement activation, principally driven by the alternative and lectin pathways of complement activation. As a consequence of these processes there is damage to the glomerular basement membrane with resultant passage of IgA containing immune complexes into the urinary space. Through as yet ill-defined mechanisms a subgroup of patients also simultaneously develop significant podocyte injury and loss, exacerbating the loss of the glomerular permselective barrier. As glomerular injury develops tubular epithelial cells, particularly those in the proximal tubule, are increasingly exposed to a cytokine, growth factor and IgA - rich glomerular ultrafiltrate which over time triggers a pro-inflammatory and pro-fibrotic phenotypic transformation in these cells. This epithelial-mesenchymal transformation in turn drives the generation of interstitial inflammation, fibrosis and tubular atrophy. A number of new therapies are being tested in IgA nephropathy and some of these are directly targeting the glomerular response to IgA immune complex deposition. Inhibitors of both the alternative and lectin pathways are in Phase 2 and 3 clinical trials in IgAN and the trial of the spleen tyrosine kinase inhibitor fostamatinib will be reported at the International Society of Nephrology meeting in 2019. In addition, therapies targeting monocyte/macrophage kidney infiltration and protease therapy to remove both circulating and deposited IgA containing immune complexes have been proposed as alternative therapeutic targets in IgA nephropathy. As our understanding of the intrarenal pathways activated by mesangial IgA containing immune complexes increases it is likely that specific therapies will become available to reduce and/or prevent irreversible glomerular and tubulointerstitial scarring in this common form of glomerular disease.

AM3-5

Exome Sequence Analysis in Familial IgA Nephropathy-Role of Rare Complement Factor Variant as a Disease Modifier

関西医科大学附属病院・腎臓内科
塚口 裕康

IgA nephropathy is a common complex disorder resulting from interactions between genetic and environmental factors. Familial clustering and high prevalence in Asian populations suggest the relevance of genetic factors. Genetic aspects of IgA nephropathy have been extensively explored by genome-wide association study (GWAS). Recent advance of next-generation sequence NGS technology allow us to uncover the significance of rare variants, which could account for so called "a missing heritability" in GWAS. To investigate the role of rare variants, we have collected 67 members from 20 families with IgA nephropathy (autosomal dominant AD n=9, AD or X-linked n=11) and sequenced the whole exomes in the biopsy-proven proband. In one family, we found a *de novo* novel homozygous truncating variant of the complement factor I (CFI), exon 2 del c.95_96, in the proband, who displayed moderate IgA nephropathy (26 year-old, eGFR 80, proteinuria of 1.0 g/gCr) with some atypical features of unusual C3>IgA mesangial depositions and slightly reduced serum CFI levels. The mother (only occasional, mild hematuria) and the first-relative aunt (45 year-old, IgA nephropathy with typical IgA>C3 deposition, eGFR 75, proteinuria of 0.3 g/gCr) lacked the CFI variants. In other four families, several known variants of monogenic gene for focal segmental sclerosis as well as single nucleotide polymorphism (SNPs) reported in GWAS were detected. Our results suggest several different genetic variants likely contribute to the pathogenesis of IgA and genetic diversity of complement factors may serve as a modifier of disease severity and progression. Further study with more cases will be necessary to understand the roles of rare variants, which will help a personalized, medicine based on the genetic background of individuals with IgA nephropathy.

AM3-6

AIM/CD5L Regulates Phlogogenicity in IgA Nephropathy

順天堂大学腎臓内科
高畑 暁子, 鈴木 裕介

Much remains unknown about pathological details of IgA nephropathy (IgAN), such as the origin and impact of nephritogenic IgA depositions on glomeruli and mechanisms underlying disease progression following glomerular IgA deposition. These days, we have a deeper understanding of the role of effector molecules associated with IgA nephropathy. For instance, galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) concentrations increase in the serum of patients with IgA nephropathy, and this concentration is correlated with the prognosis. Recent studies have demonstrated that the manner in which Gd-IgA1 is deposited on glomeruli is specific to IgA nephropathy. However, the extent of glomerular IgA deposition is unrelated to disease severity. These findings indicate that Gd-IgA1 alone is insufficient to induce inflammation, implying the involvement of "second hit" factors. The possibility that disease progression is caused by IgG and IgM forming an immune complex with Gd-IgA1 is currently being debated. Grouped ddY (gddY) mice, which are used as a model of spontaneous human IgAN, overexpress Gr1- /CD115+ monocytes in peripheral blood. Administering an anti-APRIL neutralization antibody to suppress glomerular IgA deposition also suppresses such monocytosis, suggesting initial involvement of macrophage/monocyte in the inflammatory cascade. Recent discoveries have shown that apoptosis inhibitor of macrophage (AIM), is involved in various diseases, including arteriosclerosis, dyslipidemia, and autoimmune disorders, via macrophages. For example, AIM helps the removal of dead cells that have accumulated in urinary tubules, which accelerates healing after acute kidney injury. Such involvements of AIM have let us assess possible roles of AIM in IgAN pathogenesis. Here I would like to discuss the role of AIM in the phlogogenicity of IgAN.

AM3-7

In vivo evidence of mTORC1-S6 kinase pathway involvement in mesangial expansion in IgA nephropathy

徳島大学腎臓内科
長井 幸二郎

IgA nephropathy is characterized by predominant IgA deposition in mesangial cells, which induces a variety of pathological changes such as mesangial proliferation and expansion. However, the mechanism of mesangial phenotypic change has yet to be fully elucidated. The mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)-S6 kinase pathway is one of the representative pathways to cause proliferation and/or hypertrophy in many kinds of cells. It was suggested that mTORC1-S6 kinase pathway was activated in mesangial cells in IgA nephropathy, but no one had proved the causal relationship of the pathway activation with mesangial phenotypic change. It was because of a lack of the Cre-loxP system, which could induce mesangium-specific deletion of target molecules. McMahon et al. reported that Cre recombinase was expressed in mesangial cells in tamoxifen-induced Foxd1-Cre mice (Foxd1ER mice) (Am J Pathol. 2010; 176: 85-97.). We investigated the role of mTORC1-S6 kinase pathway in mesangial expansion and/or proliferation by ablating an upstream negative regulator, tuberous sclerosis complex 1 (TSC1), using tamoxifen-induced Foxd1-Cre mice (Foxd1ER(+)-TSC1 mice), Foxd1ER (+) TSC1 mice developed mesangial expansion with the increase of collagen IV, I and α -smooth muscle actin expression which mimicked IgA nephropathy. However, the mice did not exhibit significant mesangial proliferation or albuminuria. Furthermore, rapamycin treatment of Foxd1ER (+) TSC1 mice suppressed mesangial expansion. We also confirmed the activation of mTORC1-S6 kinase pathway in mesangial cells in human kidney biopsy samples taken from the patients with IgA nephropathy. In conclusion, the activation of mTORC1-S6 kinase pathway is involved in the development of IgA nephropathy. Foxd1ER mice are useful to investigate the role of mesangial cells in the development and progression of kidney diseases (J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 2879-85).

学会主導企画 1-2

CKD 対策の新たな展開—NPO 法人日本腎臓病協会の役割—

¹鳥根大学医学部附属病院腎臓内科, ²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, 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

我が国では、生活習慣の変化や高齢化を背景として慢性腎臓病 (CKD) が増加している。CKD は心血管病や認知機能障害とも深く関係しており、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きた。その克服には、医療者、行政、市民が連携して、総力を挙げて取り組む必要がある。そこで、その連携の核となるプラットフォームを構築すべく、2018年2月1日にNPO法人日本腎臓病協会が認可された。平成30年7月に厚生労働省から「腎疾患対策検討会報告書」発出された。そのなかで「個別対策」が明示された。その5つの柱が、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、である。それらを遂行するため、日本腎臓病協会では主として以下の4つの事業を行う。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、である。それぞれの事業について、現状と今後の展開について述べる。疾患はいずれも不条理であり、切実な日々を生きる方々を支え、様々な活動を通して腎臓病の克服に立ち向かっていきたいと考えている。「腎臓病の克服」のゴールを遠い未来に設定するのではなく、今できることに最善を尽くすことで、疾患の克服につながるのではないかと考える。

学会主導企画 1-3

CKD 対策推進における行政との連携の重要性

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター
守山 敏樹

平成30年7月、厚生労働省より「腎疾患対策検討会報告書—腎疾患対策の更なる推進を目指して—」が発出された。そのなかで、達成すべき成果目標の項において「地方公共団体は、他の行政機関、企業、学校、家族等の多くの関係者からの参画を得て、腎疾患の原因となる生活習慣病対策や、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの活用等も含め、地域の実情に応じて、本報告書に基づく腎疾患対策に取り組む。」が第1に掲げられている。ここにみるように、厚生労働省はCKD対策推進において、行政の果たす役割を強く求めている。一方、我々は、大阪府におけるCKD対策を実効性のあるものとするために、2016年4月に大阪慢性腎臓病対策協議会 (O-CKDI) を設立し活動している。大阪府下の医療圏のほぼ全域をカバーすることを目標として、腎臓内科が存在する12病院の腎臓関連部門責任者に呼びかけ参画いただいた。また、行政との連携の重要性を認識し、設立準備段階より、大阪府健康医療部保健医療室健康づくり課と面談、意見交換を行い、O-CKDI活動へのご理解と参画をいただくことができた。その後、街頭キャンペーン、世話人所属施設においてCKD啓発キャンペーンを実施するとともに、各々の施設が所在する市、区等の行政とも積極的に連携を図りその実績を集積することなどを目標とし活動している。大阪府は人口約882万人と日本の総人口の約7%を占める地域であり、本演題では、このような大都市圏全域をカバーするCKD対策の推進について特にO-CKDIと行政の連携の側面を中心に紹介する予定である。

学会主導企画 1-4

わが国のCKD患者数の将来予測

岩手医科大学腎・高血圧内科
旭 浩一

CKD対策の立案実施にあたり患者数の動向把握が重要である。わが国のCKD患者数として広く分布している数字は約1330万人 (2005年現在) であるが、この数字はわが国の11都道府県から収集した20歳以上の約57万人の各種健診受診者データから導いた性・年齢層別CKD有病率を用いて2005年の国勢調査人口に基づき推算されている (Clin Exp Nephrol 13: 621-630, 2009)。この推計の基盤となった集団における、2005年当時の性・年齢層別CKD有病率を不変と仮定して、同様の方法で10年後の2015年の国勢調査の人口を元にCKD患者数の推算を試みると、単純に人口構成の変化 (高齢化の進行) のみによっても約200万人の増加が予想される。一方、27都道府県から収集した国保加入者の2015年の特定健診受診者約106万人 (40-74歳) のデータに基づく性・年齢層別CKD有病率は70歳未満の比較的若年層で前述の既報よりかなり大きかったことより、全体として人口構成の変化で予想される患者数の増加をさらに上回る増加が進行している可能性も否定できない。以上よりわが国のCKD患者数は2005年以降、経年的に増加していることが示唆されるが、これらの議論は属性の異なる様々な健診受診者集団のデータに基づいており、わが国の一般人口におけるCKD患者の実数を高い精度で把握し今後の動向を予測する材料としては限界がある。末期腎不全を含むCKD患者数の実態のより厳密な横断的・縦断的評価のためには、一般人口または様々な人口集団を代表するCKDのサーベイランスシステムの確立やコホート研究の充実が必要であろう。National database (NDB) など公的な医療系ビッグデータの利活用への取り組みも今後重要な課題となると考えられる。

学会主導企画 1-5

最近のCKD患者管理・治療のエビデンスにもとづく新規腎代替療法開始患者減少へのロードマップ

東北大学腎・高血圧・内分泌学分野

宮崎 真理子

2018年発表された腎疾患対策検討会報告では、2028年までに、年間新規透析導入患者を35,000人以下にすることを「達成すべき成果目標」として記載している。慢性腎臓病（CKD）患者管理・治療介入には、RAS阻害薬、積極的혈圧管理、免疫抑制療法、IgA腎症に対する扁桃摘出術、腎性貧血や高リン血症の是正、食事療法、運動療法、チーム医療による介入などがある。すでに確立したエンドポイント（EP）として末期腎不全（ESKD）や血清クレアチニンの2倍化への抑制効果が報告されてきたが、このEPをよく反映するのが、G3、G4を対象として観察期間が2ないし3年でeGFR低下を30%ないし40%以下に抑制できるか、というものであった。一方、蛋白尿の消失は早期CKD治療のEPとしてガイドラインに明記されるには至らなかったが、患者が「健康を実感できるQOL」を獲得、維持するために、CKDの寛解や治癒は重要な臨床的な指標であることは疑いない。今後は、他疾患に適応があるキサンチンオキシダーゼ阻害薬、SGL2阻害薬、リン吸着薬などがESKDを減少させるCKDの治療法の一つとして確立するかが興味深い。また、Nrf2活性化薬が安全にGFR改善効果を発揮できるかの治験が進行中であり、HIF-PH阻害薬の腎性貧血治療への臨床応用に向けた取り組みも進んでいる。腎臓の多彩な機能に対してそれぞれ有用な治療法を組み合わせる腎臓病患者の治療がすすめられるが、かかりつけ医にとっては、管理項目が多く、複雑と感ずるかもしれない。CKD患者がどこでも適切な管理を受けられるためには腎臓専門医との相互理解や連携の点で課題が残る。以上、最近のCKD患者管理・治療のエビデンスにもとづく新規腎代替療法開始患者減少へのロードマップを描き、今後期待される管理や治療法に関するエビデンス構築をどうすべきか検討する。

学会主導企画 2-1

J-CKD-DBをCKD診療に活かす

川崎医科大学腎臓・高血圧内科

柏原 直樹

日本腎臓学会は日本医療情報学会（JAMI）と共同し、厚生労働省臨床効果データベース事業実施団体に採択（26年）され、新規全国規模の包括的CKD臨床効果情報データベース（J-CKD-DB）の構築に着手した。

J-CKD-DBはSS-MIX2を用い、電子カルテ情報からCKD該当例のデータ（患者基本情報、処方、検査値等）を自動抽出しDB化するものである。31年3月末まで第15病院14万8183人からなる大規模なCKDデータベースを構築した。

一方、JSNは腎臓病に関する規模の異なる複数のデータベース（J-RBR等）を構築してきた。いずれも、入力負荷が大きく、数10万人規模以上のDB構築が困難等の課題に直面していた。J-CKD-DBはJ-RBRとも連結しており、相互補完的に機能する。

J-CKD-DBの特徴は、電子カルテから、直接データを抽出することにより、低負荷でかつ高い精度と粒度の大規模（10万人以上）情報収集が可能となる。厚生労働省が主導する標準化ストレージSS-Mixを活用することで、多施設から標準化した臨床データが収集可能となる。施設間のデータ誤差を補正するアルゴリズムも開発し、標準化に成功した。

CKDビッグデータが構築されたことで、AI/ICT、深層学習技術を活用して、CKD発症・重症化因子の同定、新規治療法の開発にも活用の端緒が開かれた。

全国のCKDの実態調査、予後規定因子の解析、標準治療の均霑化率・準拠率の評価、有効な予防・重症化抑制策の立案、腎臓病診療の質向上、腎臓病の予後改善、透析導入率の減少、健康寿命延伸に寄与することがこのプロジェクトの目的である。

本シンポジウムでは、J-CKD-DBの現状、一次解析結果、将来展望について、発表したい。

学会主導企画 2-2

J-DREAMSにみる日本人DKDの実態

国立国際医療研究センター研究所

植木 浩二郎

J-DREAMSは日本糖尿病学会と国立国際医療研究センターの共同事業として2015年から開始している大規模疾患レジストリーである。J-DREAMSでは、電子カルテに標準診療テンプレートを組み込むことによって、診療の際に電子カルテに記載する患者の体重・血圧などの身体計測データや既往歴や家族歴、合併症の発症時期や内容が、検査データや処方データと伴にSS-MIX2に蓄積されるという、診療録直結型のデータベースである。2018年度末で、41施設から5万例以上が登録され、DKDをはじめとする糖尿病の合併症の成因や効果的な治療法の解明を試みている。これまでの解析から2型糖尿病では、古典的糖尿病性腎症とは異なり、網膜症のない障機能低下例が比較的多いことや、若年で発症した糖尿病患者において末期腎不全にいたる割合が多いことなどが明らかになっている。さらに、アルブミン尿を伴わない腎機能低下を呈するDKDの特徴についても解析しており、その結果も発表する。

学会主導企画 2-3

NDBビッグデータにおけるCKDおよび腎代替療法の検討

¹筑波大学腎臓内科、²九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター、³医療経済研究機構

角田 亮也¹、中島 直樹²、満武 巨裕³、山縣 邦弘¹

コンピュータ技術の進歩により、解析可能なデータサイズは飛躍的に増大した。一般的なパーソナルコンピュータでは解析不能の規模のデータ「ビッグデータ」の活用により、従来困難であった新規性の高い検討が可能となることがあらゆる学問分野において期待されており、医学分野、腎臓学領域でも例外ではない。特に腎臓学領域では腎アウトカムの評価を目的とした前向き試験の実施は容易でなく、データベース研究の果たす役割は大きい。NDB（National database）は健康保険下の電子化レセプトの全数データおよび特定健診の情報を匿名化のうえで連結、格納した巨大データベースであり、わが国で考え得る最大規模の医療ビッグデータの一つである。腎代替療法の実施は死亡と異なりレセプトに正確に記録され臓器アウトカムの評価が可能である。CKDは特定健診項目と密接に関連があるなど、CKDの検討においてNDBは他領域にも増して特に有用なデータベースである。一方、医学分野全体においてビッグデータ解析の経験は必ずしも豊富ではなく、データ蓄積技術、求めるデータの正確な同定法、抽出法を情報工学の専門科と連携し確立する必要がある。腎臓学分野においても、まずレセプトベースのデータから腎代替療法の導入を如何にして正確に検出するかの確立が必要である。この技術の確立により、腎代替療法全体の現況把握は当然のこと、それにとどまらず疾患ごと、リスク因子毎の腎アウトカムに関する多彩な検討が可能になることが期待される。今回、我々がこれまで検討を進めたレセプトに基づくわが国の腎代替療法の現況、医療情報学領域と連携し検討を進めている事項、および今後の展望につき報告する。

学会主導企画 2-4

PMDAにおける医療情報データベース MID-NET を活用した医薬品安全性の疫学的評価

医薬品医療機器総合機構医療情報活用部

石黒 智恵子

一般的に臨床試験は、限られた症例数・投与方法・追跡期間・年齢層・患者背景 (five too) で実施されるため、頻度が稀、遅発性、相互作用といった副作用について承認前に厳密に評価することには限界がある。そのため、市販後の医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance; PV) における取組が非常に重要である。しかしながら、従来からの PV 手法である副作用報告では、報告バイアスや、医薬品服用患者数が不明であるため頻度を算出できないという限界があり、また、製薬企業が実施する調査の多くは対照群がないシングルコホートデザインであり、頻度が算出できても対照薬がないため相対リスクが算出できないという限界がある。昨今、疫学研究に利用可能な医療情報データベースが増え、大規模な症例数、さまざま投与方法、長期の追跡、幅広い年齢、さまざまな併用薬や合併症といった患者を対象に、対照薬を置いた解析が容易に可能となった。PMDA では 2009 年より各種データベース利用の検討を開始、2014 年からは実際に安全対策に活用している。また、2018 年からは製薬企業が実施する調査にもデータベース利用が可能となった。また、厚生労働省・PMDA 及び協力医療機関が連携して構築してきた MID-NET が 2018 年から本格稼働され、製薬企業や PMDA、さらにはアカデミアによる活用が始まっている。今回の講演では、この MID-NET について、その概要及び試行的調査の結果を紹介する。

学会主導企画 2-5

リアル・ワールド・エビデンス創出のための医療情報を用いた臨床研究基盤の整備

日本医療研究開発機構臨床研究・治験基盤事業部

井本 昌克

平成 27 年 9 月に個人情報保護法が改正され、医療情報を含めた個人情報の取り扱いにかかる規制の強化が図られた。一方で、医療情報を用いた臨床研究 (観察研究) の促進のための制度として、平成 30 年 5 月に『次世代医療基盤法』が施行された。医療費の増大、医薬品開発費の高騰が国際的な問題となる中、コンピュータの性能の飛躍的向上に支えられ、いわゆるビッグデータを活用した研究開発が一気に加速している。米国では 2016 年 12 月に 21st Century Cures ACT が成立し、国際的な問題となっている高騰する医療費と医薬品の研究開発費の打開策としての『リアルワールドエビデンス』の利活用の推進プログラムである『FRAMEWORK FOR FDA'S REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM』が 2018 年 12 月に策定されるなど、今後の臨床研究の新たな役割を担うことが期待されている。また、データサイエンスとしては人工知能 (AI) の開発が実用化を見始めたこともあり、人工知能を主体とした薬事の承認を受けた製品も出現し始めている。特に医療画像分野では診療支援ツールとしての開発が盛んに行われ、学会を中心とした取り組みが期待される。ビッグデータとしての診療情報の利活用のためには、それを支える医療現場での医療情報のコード化及びそのコードの統一化さらには医療情報の質を担保するための恒常的な機能が必要であり、社会的インフラ整備が急務となっている。

学会主導企画 3-1

Diabetic Kidney Disease の Pathogenesis

秋田大学内分泌・代謝・老年内科学

藤田 浩樹

糖尿病性腎臓病 (DKD) という用語は、古典的な糖尿病性腎症と非典型的な糖尿病関連腎疾患を含んだ包括的概念として最近用いられるようになってきている。前者は微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、ネフローゼを経て腎機能が低下する経過をたどるものであるが、加齢や高血圧を背景とした動脈硬化が糖尿病にオーバーラップすることにより、アルブミン尿を呈することなく腎機能の低下を示す後者のような病態が最近増加してきている。臨床経過に違いはみられるが、DKD に包括される両者に共通して、高血糖状態がもたらす腎臓内酸化ストレスの増加がそれらの病態形成において重要な役割を担っている。古典的糖尿病性腎症では、酸化ストレス (活性酸素) の増加は TGF- β などの炎症性サイトカインの産生亢進を惹起することでメサンギウム基質の増加や糸球体結節性病変の形成を促進するとともに、輸入細動脈の拡張因子である PGE2 の産生増加をもたらすことで糸球体高血圧の発症に関与していることが報告されている。非典型的糖尿病関連腎疾患においては、増加した活性酸素は腎臓内血管内皮細胞の NO と結合することで NO を減少させ、強い細胞毒性を有する Peroxynitrite や Hydroxyl radical といった二次的な活性酸素種を生成し、内皮細胞の機能障害や動脈硬化の促進に貢献すると考えられる。酸化ストレスに加えて、SGLT2 も DKD 発症進展の分子メカニズムに関与しているものと注目されている。高血糖状態下では腎糸球体から濾過されるグルコースの増加に伴い、近位尿細管の SGLT2 を介したグルコースと Na⁺ の再吸収量が増加する。結果としてマクラデンサへの NaCl の到達量が減少することで尿細管糸球体フィードバック機構が破綻し、糸球体高血圧を惹起させると報告されている。本シンポジウムでは、DKD 発症進展の背景にある上記の分子メカニズムを中心に最近のトピックスを交えて概説させていただく。

学会主導企画 3-2

diabetic kidney disease と diabetic nephropathy

東京大学腎臓・内分泌内科

南学 正臣

糖尿病性腎症は我が国の末期自負前の原疾患として最も多く、心血管リスクも高いことから、大きな問題となっている。これまでの糖尿病患者では、糸球体過剰濾過、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿を経て進行性に腎機能が低下していく古典的糖尿病性腎症 diabetic nephropathy の経過をたどる場合がほとんどであったが、近年蛋白尿が目立たないままに腎機能低下が進行する症例も多くなってきている。これは血糖管理の向上、RAS 阻害薬による腎保護などにより患者予後が改善し、その結果患者の高齢化に伴い腎臓に対する加齢や動脈硬化の影響が強くなるようになったためと考えられており、従来の古典的糖尿病性腎症とそれ以外のものを含めて包括的に糖尿病性腎臓病 diabetic kidney disease (DKD) と捉えるようになってきている。様々な血糖降下薬の腎保護効果が明らかにされ、更に新規糖尿病性腎臓病治療薬の研究も進んでおり、この分野では急激な進歩がみられている。

学会主導企画 3-3

糖尿病専門医から見た DKD

国立国際医療研究センター研究所

植木 浩二郎

近年の血糖降下療法や降圧療法の進歩により、古典的糖尿病性腎症の発症率は減少している渡韓が得られている。一方で、糖尿病患者の高齢化もあって、アルブミン尿を伴わない、あるいは軽度のアルブミン尿のみで糸球体濾過率が比較的早く低下する Diabetic Kidney Disease (DKD) が少なからず見られるようになってきた。このような DKD に対しては、血糖コントロールは必ずしも有効ではないのかもしれない。またこのような DKD の進行を予測するバイオマーカーを同定することも重要と考えられる。現在、日本腎臓学会、日本糖尿病学会が共同して行っている研究はこれらの問題の解決に資するものと考えられる。

学会主導企画 3-4

DKD 治療の現況とバイオマーカー

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

和田 淳, 三瀬 広記

DKD の治療において、GLT2 阻害薬は血糖降下作用以外に、肥満の改善・内臓脂肪の減少、高血圧や脂質異常症の改善、尿酸値の低下など多面的な作用があり、糸球体過剰濾過の抑制や、近位尿細管細胞の酸化ストレスの軽減など、腎に対する直接的な保護効果も期待されている。また CKD の進展に共通のメカニズムである酸化ストレス、慢性炎症、アポトーシス、線維化といったプロセスに介入することが重要であり、バルドキシロンメチルなど今後の薬剤開発が期待される。我々は進行し腎不全に至る DKD を見逃さず治療するにはバイオマーカーの開発が必要と考え、レクチンアレイを用いて45種類の異なるレクチンに結合する尿中糖鎖をそれぞれ定量化し、尿中糖鎖プロファイリングを行った。岡山県内8病院における2型糖尿病患者775人において、ベースライン(2012年)の尿中糖鎖排泄量とアウトカム(ベースラインからの30% eGFR decline または ESRD による腎代替療法開始)との関連を、Cox 回帰分析や既存のバイオマーカーへの上乗せ効果の検討(NRI, rIDI, AIC)によって調べた。中央値4.0年(IQR:3.9-4.0)の観察期間中に63人がアウトカムを発症した。単変量と、ベースラインのアルブミン尿やeGFRで調整した多変量Cox回帰モデル双方においてアウトカムに有意に関連していた尿中糖鎖を認識するレクチンはSNA (Index+1 SD 上昇に対するHR:1.42 [95%CI:1.14-1.76]、結合糖鎖:Sia2-6Gal/GalNAc), RCA120 (1.28 [1.01-1.64], Galβ1-4GlcNAc), DBA (0.80 [0.64-0.997], GalNAcα1-3GalNAc), ABA (1.29 [1.02-1.64], Galβ1-3GalNAc), Jacalin (1.30 [1.02-1.67], Galβ1-3GalNAc), ACA (1.32 [1.04-1.67], Galβ1-3GalNAc)であった。6種類の尿中糖鎖排泄量を既存のバイオマーカーで構成されたモデルに加えることで予測能は有意に向上した(NRI:0.51 [95%CI:0.22-0.80], rIDI:0.18 [0.01-0.35], AIC 296→287)。よって2型糖尿病患者における尿中糖鎖排泄量は有用な腎予後予測因子となり得ると考えられる。

学会主導企画 3-5

DKD の病型分類に向けて: ICT を活用した糖尿病腎症重症化抑制法の構築

川崎医科大学腎臓・高血圧内科

柏原 直樹

本邦の腎疾患患者は年々増加傾向にあり、国民の死因の第7位を占める。透析に至った原因疾患は糖尿病が43.5%と第一位であり、糖尿病患者の急増、高齢化の進展を背景として糖尿病性腎症が増加している。腎臓学会、糖尿病学会、医療情報学会は連携し、AMED 研究事業「ICT を活用した Diabetic Kidney Disease (DKD) の成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築」に取り組んでいる。

1. 糖尿病患者コホートをを用いた DKD の実態および発症・進展因子の解明:多施設の糖尿病患者の既存のコホートを解析し, ①DKD の実態把握とその疾患概念の明確化, ②DKD に対するリスク因子の検討, ③early decliner に対するバイオマーカーの同定を目的とする。
2. 大規模レジストリを用いた糖尿病患者の DKD の発症および進展因子の同定:J-DREAMS, J-CKD-DB の大規模レジストリを用いて, ①DKD の診療実態を解析する, ②標準的治療の普及率, ガイドライン遵守率を調査し, evidence-practice gap を解析する, ③以上の解析結果を ICT 事業へ反映し, 実効性のある糖尿病腎症重症化抑制法を構築する。AI 関連技術, 機械学習技術を活用して, 糖尿病腎症重症化関連・予測因子の抽出を行う。
3. 糖尿病腎症重症化抑制のための ICT システム (DialBeticsPlus) の開発と ICT 活用した糖尿病腎症患者の疾病管理・重症化抑制モデルを構築:スマートフォンを活用し, ①疾病情報管理(診療データ, 薬剤情報等), ②生活習慣(食事, 運動, 睡眠等)管理, ③医療連携(患者-医療者, かかりつけ医-専門医, 他職種との連携), ④各種医療情報を個人で生涯にわたって一元的に管理し, 医療機関と双方向性に情報共有できる ICT システムを構築し, より効果的・効率的・継続的な糖尿病腎症重症化抑制モデルを構築する。

学会主導企画 4

腎臓病の克服を目指して

一般社団法人日本腎臓学会 理事長

柏原 直樹

生活習慣変化、長寿化を背景に疾患の成因と病態変化は著しく、腎臓病も例外ではない。“慢性腎臓病CKD”概念の登場はその嚆矢であろう。CKD は末期腎不全のみならず心血管疾患 CVD、さらに認知機能障害とも関連する。日本人の健康寿命の大きな阻害因子となりつつある。CKD 患者は全国で1000万人を超えると推定されている。

日本腎臓学会の使命は腎臓学・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ことにある。この使命を達成すべく、腎臓学の学理探究、人材育成、生涯教育の奨励、研究成果の社会還元・普及、国民の健康福祉への貢献と、学会活動は多岐にわたる。腎臓病克服を目標にアクションプラン「腎臓学会5カ年計画」を策定した。また、NPO 法人日本腎臓病協会を設立し、1) 全国各地での腎臓病の啓発、普及活動、2) 腎臓病療養指導士制度、3) 患者会との連携の強化、4) 産学官連携体制 Kidney Research Initiative-Japan を立ち上げ、腎臓病の克服を目指している。腎臓病の発症予防、重症化抑制を実現するためには、多職種による包括的な取り組みが有効である。日本人の長寿化、生活習慣変化を背景にして、腎臓病、循環器疾患、代謝異常、加齢変化は個人において重層的に負荷されており、包括的な介入が求められている。

疾患克服を目的に据えた学術研究の道程は平坦でも直線的でもなく、らせんを描きながら漸進的に深化して行く。未来を遠望し次世代を育成しつつ、アカデミア、産業界、行政が緊密に連携し前進してゆきたい。

社会への貢献、次世代育成、腎臓学・腎臓病学の一層の進展、社会活動へのコミットメント・連携の強化、伝統の継承と革新、以上を学会活動の基本方針といたく考えております。

学会主導企画 6-1

腎臓病療養指導制度について

吉祥寺あさひ病院腎臓内科
安田 隆

腎臓病の腎機能障害進行の抑制、併発症・合併症の発症防止や軽減には患者・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。このためには医師ばかりでなく、看護師、栄養士、薬剤師などの多職種によるチーム医療が必要である。そこで、日本腎臓学会、日本腎不全看護学会、日本栄養士会、日本腎臓病薬物療法学会が連携し、「腎臓病療養指導士制度」の検討を2006年より開始し、2017年より実際の制度を開始した。腎臓病療養指導士は、「CKDとその療養指導全般に関する正しい知識を持ち、保存期CKD患者に対し、ひとりひとりの生活の質および生命予後の向上を目的に、腎臓専門医や慢性腎臓病に関わる医療チームの他のスタッフと連携をとりながら、CKDの進行と合併症の予防を目指した包括的な療養生活と自己管理法の指導を行うとともに、腎代替治療への円滑な橋渡しを行うことのできる、医療従事者」と定義されている。現時点では、対象は看護師、管理栄養士、薬剤師の3職種で、指導は保存期CKD患者に限定している。資格取得条件として、他の領域の高度専門知識は必ずしも必要でなく、CKDの療養指導に関する職種横断的な基本知識を有すること、そして「療養指導」の実地経験を有することを前提としている。資格取得には上記資格取得後3年以上経過して十分な実地経験を有すること、委員会主催の講習会を受講すること、そして認定試験に合格することが必要である。これまでに講習会は7回開催し、昨年度まで1051名が認定を受けている。本制度は腎臓病の克服を目指す日本腎臓病協会の中で活動を行っているが、今後はいかに腎臓病療養指導士を活用した適正なCKD診療の普及が必要となる。そのためにはスタッフ間での情報の共有や地域での連携が重要となる。本講演では腎臓病療養指導士制度の説明とともに今後の方向性について論じていく。

学会主導企画 6-2

腎臓病療養指導士に期待すること

杏林大学第一内科学（腎臓・リウマチ膠原病内科）
要 伸也

2018年度より、CKD患者の療養指導を担うコメディカルを対象とした腎臓病療養指導士制度がスタートした。資格認定者は開始2年で1000名を超えた。今後は、新たに誕生した腎臓病療養指導士が、CKD療養指導のエキスパートとして、各施設、各地域においてCKDチーム医療の推進役となって活躍いただければよい期待している。さらに、それぞれの地域の実情にあったCKD対策を、医師とともに推進してゆくキーパーソンとしての期待も大きい。最終的な目標は、CKD診療水準の向上と予後改善が目標であり、腎臓病療養指導士制度がその起爆剤になれば幸いである。一方、制度全体としての課題もいくつか挙げられる。とりわけ、地域で活躍いただける仕組み作りが重要と考えている。認定者どうしの情報共有の機会提供、かかりつけ医との連携の仕組み作り、腎臓病療養指導に関する継続的な学習などが挙げられる。また、腎臓病療養指導士数は、全国のCKD患者に対して明らかに不足しているため、地域の偏在も考慮した継続的、計画的な育成が求められる。そのためには制度開始後の評価・検証も重要となる。生活習慣病を対象とするいくつかの療養指導士との連携も始まっており、今後の重要な課題と考えられる。以上、腎臓病療養指導士への期待について述べるとともに、制度全体の今後の課題について考えてみたい。

学会主導企画 6-3

腎臓病療養士への期待～看護師の立場から～

名古屋大学医学部附属病院
高井 奈美

我々が対象とする慢性腎臓病（CKD）患者は、現在、1330万人と推計され、そのうち慢性透析療法を受ける患者数は32万人を超えている。CKD患者は蛋白尿発現による診断時期から、腎不全保存期、透析導入、維持透析期、終末期に至るまで長い経過を有し、その人々のライフステージそのものである。この長い経過のなかで、患者は病気に向き合い、症状や疾患の管理、合併症や重症化予防のために様々な生活調整を日々繰り返している。看護師の立場から見た、CKD患者の生活支援とは、日本腎不全看護学会が認定している慢性腎臓病療養指導看護師の役割に準じている。まず、CKDと共に生きる患者のQOLを向上させるための患者個々にあったケアの提供をする。そして、患者が長軸的に安全・安楽な療養生活が過ごせるために具体的な療養行動の相談業務を行いながら環境調整をする。特に、医療チームの中のリーダーシップとして実践的モデルになりながら包括的に患者の生活調整を手助けすることである。これらから、腎臓病療養指導士の期待としては、患者は地域に住む生活者であることを踏まえ、CKDの療養指導の知識と技術を自施設内の多職種とのみならず、地域における医療・福祉・社会施設の専門職と共に共有する場を確立することである。そうすることで、その地域に質の高い療養指導環境が担保され、その地域のCKDの早期発見や疾患管理、合併症や重症化予防に繋がり、患者が安寧した状態で疾患管理に取り組む環境で生活ができるであろうと考える。患者が、CKDライフを生き抜くために多様な生活調整や意思決定を行いながら生活していることを敏感に捉えながら、腎臓病療養指導士として患者を支える体制確立に当院の糖尿病透析予防外来の活動内容を例にとりながら考えてみたい。

学会主導企画 6-4

腎臓病療養指導士への期待～管理栄養士の立場から～

地域医療機能推進機構仙台病院
守屋 淑子

2018年、CKD診療のエキスパートを育成する腎臓病療養指導士制度がスタートし、看護師434名、薬剤師146名、管理栄養士154名の第1期腎臓病療養指導士が誕生した。CKDの診療においては、チーム医療による包括的な療養指導や病診連携が重要である。当院でも、多職種からなる腎臓病療養指導士18名が誕生し、腎臓専門医の強力なリーダーシップのもとチームによるCKD教育を実施している。CKD教育入院チームには、腎臓専門医、腎臓病療養指導士である3職種に加え、理学療法士と検査技師が参加している。チームで活動することにより、指導内容の統一化と患者情報の共有化が図られた。多職種間の連携が強化され、他職種の指導内容を理解したうえで療養指導を実施できる意義は大きいと考える。CKDの進展抑制には、早期より食生活を含む生活習慣の改善に取り組むことが重要である。FROM-J研究では、管理栄養士が定期的な生活食事指導を行った介入群において非介入群に比し有意なeGFR低下速度の遅延を認めたとの報告がなされている。腎臓病療養指導士制度は、CKD治療を担うメディカルスタッフの育成において大きな役割を果たしている。腎臓病療養指導士を有する管理栄養士がCKD治療の初期段階から治療に関わることができれば、その効果はさらに大きくなることが予想される。日本のCKD患者数は約1330万人と推計されている。第1期腎臓病療養指導士1名に対するCKDの患者数は、1.8万人（管理栄養士のみでは、8.6万人）であり、CKD治療におけるマンパワーは質・量ともに不足しているのが現状である。今後、さらに腎臓病療養指導士制度が普及し、全国各地に十分な腎臓病療養指導士が配置されることを期待する。本セッションでは、管理栄養士から見た腎臓病療養指導士の現状と課題についてアンケート結果を基に考察したい。

学会主導企画 6-5

腎臓病療養指導士としての薬剤師の取り組みと今後の期待

(株) まつもと薬局
大野 伴和

CKD 患者の予後・QOL 改善のためには、療養指導に関する職種横断的な基礎知識を持ち、チーム医療の中でこれを正しく実践できる CKD 療養指導の担い手が不可欠であることから、2017 年度より日本腎臓学会を中心に日本腎臓病薬物療法学会、日本腎不全看護学会、日本栄養士会などが認定する、「腎臓病療養指導士制度」が立ち上げられた。2018 年 1 月 28 日には第 1 回の腎臓病療養指導士認定試験が実施され、多くの薬剤師、看護師、栄養士が受験した。CKD 診療を行うスタッフには地域格差が存在するが、当地域（北海道十勝地方）では腎臓専門医が不在であり、一般内科医が CKD 診療を行っている現状がある。そのため、コ・メディカルが共通の知識を持ち、協働して CKD 診療のサポートを行う必要がある地域であると考え、腎臓病療養指導士認定取得後は、標準的な CKD の保存療法を浸透させる目的で、薬剤師研修会での講習や地域住民への説明会、糖尿病性腎症予防については保健福祉センターとの関わりなど活動の幅を広げようと日々邁進している。薬剤師研修会では、「CKD 薬物治療の基礎知識（CKD 診療ガイドライン 2018 の主な改正点の説明、急性腎障害ガイドライン 2016 の説明）」、腎臓病療養指導士・腎臓病薬物療法認定薬剤師の概要も交えながら説明を行い基礎知識の周知と医療連携の強化に努めている。また、研修会を行った後も参加者の感想・要望をアンケート調査にて確認しその後の活動に活かしている。本シンポジウムでは、取得に至った経緯から、腎臓病療養指導士認定取得後の活動内容とあわせて、今後の展望や期待することを交えて紹介する。

学会主導企画 7-1

腎臓病対策検討会報告書と日本腎臓病協会のミッション

埼玉医科大学腎臓内科
岡田 浩一

厚生労働省は平成 19 年に腎疾患対策検討会を設置し、CKD 対策の方向性をとりまとめた。10 年が経過し再検討を行うべく、平成 29 年 12 月、新たな腎疾患対策検討会が設置され、腎臓学会を含む関連各学会の理事長が参画し、筆者も参考人として現状報告を行った。平成 30 年 7 月に腎疾患対策検討会報告書が全国自治体、関連学会あてに発出された。そこに掲げられた全体目標は、「CKD を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD 重症化予防を徹底する。同時に、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の QOL の維持向上を図る」である。全体目標に次いで、個別対策として、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 つの柱が明示された。今後の日本の腎疾患対策はこの報告書の内容を踏まえたものとなり、特に 2) で掲げられたかかりつけ医と専門医療機関、行政との連携体制を構築することは最優先事項である。そこで日本腎臓学会は「NPO 法人日本腎臓病協会（JKA）」を設立した。その主たる事業は、1) CKD の普及・啓発：CKD 対策部会（JCKDI）、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（KRI-J）、4) 患者会との連携である。その内の JCKDI では、上記の報告書の目標達成のために、全国を 13 のブロックに分割し、さらに各都道府県毎に地域において、かかりつけ医、専門医、行政の連携を構築する「司令塔」となる責任者を任命した。今後は、このブロック/都道府県責任者のリーダーシップのもとで、各地の普及・啓発、診療連携体制構築を進めて行く。そこで本講演では、地域における CKD 対策の成功事例を提示しつつ、JCKDI の活動をご紹介したい。

学会主導企画 7-2

CKD と透析患者の栄養管理

川崎医科大学
神田 英一郎

近年、高齢化が進み、高齢の CKD 保存期患者や透析患者が増加傾向にある。CKD の進行は末期腎不全に至るため、CKD 保存期における診療の主な目的は、末期腎不全へ至ることを防ぐ、あるいは末期腎不全へ至る時間を遅らせることである。一方、透析患者の診療の第一の目的は、死亡に至る時間を遅らせることである。診療の目標が異なっているため、CKD 保存期と透析導入後の食事指導の内容は異なっている。CKD 保存期には CKD 進行を抑制するため低たんぱく食を指導されることが多いが、透析導入後はその制限は緩和されるため、指導内容にギャップがある。CKD 保存期および透析患者には低栄養が合併することが多い。低栄養は死亡の危険因子であるほか、身体機能の低下に関係しているため、サルコペニアやフレイルにも直結する。これらは互いに関係しており、低栄養と筋力の低下が進むことにより、活動量が低下するという悪循環が進行する。特に高齢者はこの悪循環に陥りやすい傾向にある。高齢透析患者にとって診療の目的は、生命予後だけでなく身体機能や QOL の維持や改善も含まれている。CKD 保存期での専門医の診療や食事指導が透析導入後の生命予後に影響することを考慮すると、高齢の CKD 保存期患者の診療目的には、CKD の進行抑制だけでなく、透析導入後の生命予後の改善、および身体機能や QOL の改善も含まれることになる。つまり CKD 保存期、透析を含めた一貫した診療システムが必要であり、食事指導はその一翼を担うことになる。高齢化が進む今日、CKD 患者の食事療法には、生命予後や社会生活まで考慮したトータルライフサポートとしての視点が求められている。すなわち、ガイドラインを踏まえつつも、患者個人の病状・栄養状態・社会状態に合わせたトータルケアの一環として食事指導を行うことが肝要である。

学会主導企画 7-3

腎臓病重症化予防への腎臓リハビリテーションの有用性

東北大学内部障害学
上月 正博

腎臓リハビリテーション（以下、腎臓リハ）は、腎疾患や透析医療に基づく身体的・精神的影響を軽減させ、症状を調整し、生命予後を改善し、心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として、運動療法、食事療法と水分管理、薬物療法、教育、精神・心理的サポートを行う、長期にわたる包括的なプログラムである。腎臓リハビリテーションの普及ならびに医学的発展を目的として、医療関係者や研究者の職種を超えた学術団体である「日本腎臓リハビリテーション学会」が 2011 年に設立された。2016 年度診療報酬改定では、糖尿病性腎症の患者が重症化し透析導入となることを防ぐため、進行した糖尿病性腎症の患者に対する質の高い運動指導を評価するために新たに腎不全期患者指導加算が設定され、さらに、2018 年度には、「高度腎機能障害患者指導加算」として eGFR 45 ml/min/1.73 m²未満まで対象が拡大された。腎臓リハの運動療法に関する保険収載は世界初であり、厚生労働省からは、ガイドラインの作成と関係者の質の確保対策が求められた。そこで日本腎臓リハ学会は、「腎臓リハビリテーションガイドライン」（南江堂）を作成し、腎臓リハ指導士認定制度を発足させた。これまで、Stage 3-4 の保存期 CKD 患者、肥満を合併した保存期 CKD 患者、虚血性心疾患を合併した保存期 CKD 患者に対する運動療法が eGFR を改善することが報告され、腎臓リハがサルコペニア・フレイルの予防・改善、ADL・QOL の改善、心血管疾患予防による生命予後改善のみならず、腎機能改善・透析移行防止のための新たな治療としての大きな役割が期待されている。

学会主導企画 7-4

地域包括ケアと血液透析患者重症化予防への取り組み

東京女子医科大学腎臓内科

新田 孝作

一般人口の高齢化に伴い、透析患者の高齢化が進んでいる。透析施設では高齢透析患者への対応やの送迎に関する多くの問題をかかえている。高齢化は様々な問題を引き起こしているが、身体機能の低下、精神・認知機能の低下および社会・経済的な問題が指摘されている。この中で医学的介入が積極的に行われるようになってきたのは、身体機能の低下である。サルコペニアやフレイルに対する治療が予後を改善する可能性が報告されている。一方、厚労省は平成30年から地域包括ケアシステムの構築に向けた取り組みを開始した。医療・介護・予防・住まい・生活支援が包括的に確保される体制の構築が急がれる。高齢化の進展状況には大きな地域差があり、地域包括ケアは、保険者である市町村や都道府県が、地域の自主性や主体性に基づき、その特性に応じて作り上げていくことが求められている。その中でも地域包括支援センターやケアマネジャーの果たす役割は大きい。透析施設と住まいとの間で通院が行われているが、相談業務やサービスのコーディネートが必要となるケースが増加している。また、介護が必要になった場合、在宅系サービスか施設・居住系サービスを選択することになる。さらに、いつまでも元気で暮らすために、生活支援や介護予防が必要になる。この地域包括ケアシステムを構築するためには、行政や医師会との連携が不可欠である。地域包括支援センターが中心となり、多職種協働の個別事例の検討を行い、地域のネットワーク構築、ケアマネジメント支援等を推進する目的で地域ケア会議が開催されている。透析患者の予後を改善するための地域包括ケアシステムに関して、成功事例を参考にすべきである。

学会主導企画 7-5

地域包括ケアと腹膜透析患者の管理

小倉記念病院腎臓内科

金井 英俊

高齢者、高度 CVD 合併、血管アクセス不良の末期腎不全患者では腎代替療法 RTT として PD は有益かつ、在宅治療の推進にも寄与する。しかるに、透析患者とともに家族: key person や介護者も高齢化/核家族化し、維持透析導入後や併発症治療後の離床ならびに在宅透析が困難な症例が増加している。域包括ケアシステムは構成要素(居住、医療、介護、予防、生活支援)が互いに連携し有機的関係を担う。急性期治療後や在宅療養中の患者の受入れ並びに在宅復帰支援を行うのが地域包括ケア病棟である。療養型病床以外での一時的入院は、実質 HD 患者に限定されていたが、診療報酬の改訂で地域包括ケア病棟並びに回復期リハビリテーション病棟においても PD の処置・薬剤・器材費用が算定可能となった。当科では現在、維持 PD を 259 例に施行中で、平均年齢は 69 歳(導入時 67 歳)である。7.9% は連携施設管理で、21% が介護保険を利用し、PD 手技を本人が履行できる患者は 77% に過ぎない。23% がアシスト PD を実践し、配偶者(50%)、子供(25%)、看護師・介護スタッフ(25%) が PD 手技を代行している。退院調整を行なった PD 患者は H27-H30 で 90 症例(有床診療所: 15、一般病棟: 36、療養型: 34、地域包括ケア: 4、回復期リハ: 1)で、昨年は地域包括ケア病棟での受け入れが増加し診療報酬改定が寄与したと推測する。早期離床を求めあまり PD 手技習得の不備や出口部未形成で在宅復帰となり早期にトラブルを発生すれば、再入院加療が必要となるのみならず患者・家族の在宅透析へのモチベーション低下の要因となる。拙速な退院調整を回避すべく、地域包括ケアシステムを有機的に活用して、訪問看護師やヘルパーを交えた高齢独居・老老介護など社会的透析弱者の社会復帰・在宅支援に PD を拡充するとともに、個人の病態や家庭環境の変化に遅滞なく対応できる体制を構築すべきである。

S1-1

Bone fractures in patients with CKD

新潟大学地域医療長寿学

若杉 三奈子

私に与えられたテーマは、「CKD 患者の骨折(骨密度の評価含む)」である。CKD 患者の骨密度評価と骨折発症といえば、Yencheck らのコホート研究(CJASN 2012)は、参入基準が面白い。11 年の追跡で、CKD 患者(G3a が 83%)も非 CKD 患者でも、ベースラインの骨密度と非椎体脆弱性骨折発症に有意な関連を認め、交互作用項は有意ではなかったのだが、その参入基準は、日常生活動作に支障なく、杖などの補助器具無しで、1/4 マイル(約 400 m)を休まず歩行、あるいは階段 10 段を休まず上れる 70 代の地域住民である。これにより CKD に多いフレイルや要介護者が除外され、骨密度以外の骨折リスク上昇の影響を小さくしている。すなわち、CKD 患者でも骨密度は骨折予測に有用という仮説を支持しやすいデザインになっている。West らのコホート研究(JBMM 2015)は、2 年間観察できた CKD 患者(G3 34%、G4 40%、G5 26%)が解析対象で、観察期間内に透析導入、腎移植、死亡、脱落は除外されている。Naylor らのコホート研究(CJASN2015)では、CKD 患者(G3a 72%、G3b 24%)は大腿骨頸部骨密度も骨密度なしの FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)も、骨折予測の AUC はいずれも 0.65 と、acceptable とされる 0.7 より低かった。これら 3 論文と日本人透析患者を検討した Iimori らの論文(NDT 2012)が引用され、2017 年版 KDIGO CKD-MBD ガイドラインでは骨密度測定に関するステートメントが大きく改定された。この改定について、腎臓専門医かつ骨粗鬆症学会認定医の視点で解説したい。その他、CKD 患者の骨折を考える上で重要な、競合リスク(死亡)、原疾患、蛋白尿、マグネシウム、低ナトリウム血症、腎移植患者の骨折など、役に立つ情報を、時間の許す限り話したい。ただし、本シンポジウムのテーマは「CKD 合併症最新的话题」である。新たな知見があれば、抄録とは異なる発表をする可能性がある。朝早いけど来てよかったと言われるような、そんな発表にしたいと思っている。

S1-2

Divergence between observational studies and a randomized clinical trial—From the results of LANDMARK study

¹昭和大学横浜市北部病院内科腎臓、²昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門、³福岡腎臓内科クリニック、⁴東海大学医学部腎内内分泌内科

緒方 浩顕¹、秋澤 忠男²、平方 秀樹³、深川 雅史⁴

カルシウム(Ca)過剰は高リン(P)血症同様、心血管リスクである可能性が指摘されている。ほとんどの透析期 CKD 患者では高 P 血症管理には P 吸着薬投与が必須である。P 吸着薬には Ca 含有 P 吸着薬と Ca 非含有 P 吸着薬に大別されるが、以前より観察研究やメタアナリシスでは心血管リスクにおける Ca 非含有 P 吸着薬の Ca 含有 P 吸着薬に対する優位性が示唆されてきたが、両 P 吸着薬間で心血管イベントの差を示した大規模な RCT はない。LANDMARK study は、血管石灰化リスクを有する計 2135 名(女 40.5%、年齢 68.4±9.6 歳、糖尿病 56.1%)の日本在住の外来血液透析患者を対象に心血管イベント無発生維持期間(心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、心不全による入院、心室性不整脈による入院)を主要評価項目として、lanthanum carbonate(LC)と calcium carbonate(CC)の効果を比較、検討した RCT である。観察期間 3.16 年(中央値)で主要評価項目においては LC 群で 143 件(年間発生率 4.80(95%信頼区間(CI) 4.17-5.50)、CC 群では 134 件(年間発生率 4.30(95%CI 3.71-4.96))のイベントがみられ、そのハザード比は 1.11(95%CI 0.88-1.41)であり、両治療群間に有意な差はみられなかった。LANDMARK study では、基礎研究や観察研究で示唆された高 P 血症に対する Ca 非含有 P 吸着薬(炭酸ランタン)の Ca 含有 P 吸着薬(炭酸 Ca)の心血管リスク低減の有用性は認めなかった。この原因として、事前の予測よりイベント発症が少なかったこと、欧米人に比して日本人では食事の Ca 及び vitamin D 摂取量が少なく、Ca 過負荷状態には陥りにくいこと、P・Ca 管理を強調した clinical guideline の普及などが考えられた。

S1-3

Desirable therapy for secondary hyperparathyroidism in pre-dialysis CKD

福岡腎臓内科クリニック
谷口 正智

保存期CKDにおいて、リン(P)の貯留に伴うやそれに伴うfibro-growth factor-23 (FGF-23)の亢進、1,25(OH)₂Dの低下が誘因となり、副甲状腺ホルモン(PTH)の過剰分泌、2HPTを引き起こす。保存期における2HPT治療として、P貯留の解除を第一に考えるが、CKD末期まで血清P値は正常に保たれることから、積極的なP吸着薬の使用は困難である。FGF-23を抑制することは、著明な高P血症、ビタミンD過剰による全身石灰化のリスクが高く、臨床応用は難しい。活性型ビタミンD製剤(VDRA)は、PTHを十分に低下させるだけの投与量を確保しにくく、KGIGOガイドラインではルーチンとしての投与を推奨しないとしている。Calcimimeticsについて保存期におけるPTH低下作用について報告されているが、透析期と異なり著明な低Ca/高P状態になり危険性が高いため、保存期での投与は行われていない。このような状況の中、天然型ビタミンD徐放剤が注目されている。2HPTを有しビタミンD欠乏のあるCKDステージG3~4の患者を対象に、天然型ビタミンDであるcalcifediolをbolus投与した場合、ほとんどPTHは抑制されないのに対して、calcifediol徐放剤を投与するとPTHは有意に抑制された(Petkovich M et al, J Steroid Biochem Mol Biol, 2015)。この機序として、前者ではbolus投与により、血中25(OH)D濃度が著明に上昇しFGF-23上昇が誘導され、そのことが内因性の1,25(OH)₂Dの低下を招くため、PTH抑制効果が弱くなることが考えられる。一方、徐放剤では血中25(OH)D濃度は徐々にしか上昇せず、FGF23は誘導されないため内因性の1,25(OH)₂Dは影響を受けない。その結果、長い時間、血中1,25(OH)₂D濃度は高く保たれ、bolus投与よりもPTHが抑制されることとなる。また、血清Ca、P濃度はほとんど上昇せず、VDRAと比べてもより安全に使えることがわかる。天然型ビタミンD徐放剤は本邦で未承認であるが、保存期CKDにおける2HPT治療薬として今後注目していきたい。

S1-4

Impacts of FGF23-Klotho axis on cardiovascular diseases

大阪大学腎臓内科

松井 功, 橋本 展洋, 島田 果林, 松本 あゆみ, 井上 和則, 猪阪 善隆

慢性腎臓病が心血管疾患(CVD)の危険因子であることは、2002年のK/DOQIガイドライン、2003年のAHA scientific statementにより広く認識されることとなった。しかしながら、過去30年間における一般人口のCVD死亡率が、高血圧・糖尿病・高脂血症等の古典的CVD発症危険因子に対する治療手段の進歩により劇的に改善したのとは対照的に、末期腎不全患者のCVD死亡率は同期間においてほとんど改善していない。これは、ミネラル代謝異常など腎不全特有の非古典的CVD発症危険因子が腎不全患者におけるCVD発症に深く関与しており、これらに対する治療介入の開発が未だ十分ではないことを示唆している。腎不全患者においてしばしば認められるカルシウム・リン代謝異常はCVD発症に深く関わっており、FGF23-Klotho系はその調整の鍵を握る因子である。近年、FGF23とCVDの関係が注目を集めているが、FGF23は単なるCVD発症マーカーなのか、CVD発症の原因なのかといった根本的な事項についても未だ十分なコンセンサスが得られておらず、FGF23-KlothoとCVDの関係には不明な点が多く残されている。本シンポジウムでは、心肥大マウスにおいて心臓のFGF23産生が増加し、血清FGF23濃度も上昇することを見出した我々の報告(Kidney Int. 2018 Jul; 94 (1): 60-71.)なども交え、心血管疾患に対するFGF23-Klotho系の影響を概説し、FGF23-Klotho系をターゲットとしたCVD治療の可能性などについて言及したい。

S1-5

Induction of erythropoietin and renin production in kidneys under anemic conditions to maintain oxygen homeostasis

¹東北大学腎・高血圧・内分泌学分野、²東北大学医化学分野、³東北大学酸素医学分野
宮内 健一郎¹, 伊藤 貞嘉¹, 山本 雅之², 鈴木 教郎³

赤血球は全身に酸素を供給する役割を担っており、貧血の際には各臓器への酸素供給量を維持するために、赤血球造血を誘導しつつ、少ない赤血球を効率良く循環させる必要がある。これまでに、貧血による低酸素ストレスが尿管間質の線維芽細胞において、低酸素誘導性転写因子HIF2aの活性化を介して赤血球増殖因子エリスロポエチン(EPO)産生を誘導する分子機序を解明した。今回、貧血時の血液循環制御様式を明らかにするために、貧血マウスの血圧調節系に関して解析を進めた。まず、EPO欠乏により重度の慢性貧血を発症する遺伝子改変マウスを用いて、主たる昇圧系であるレニン-アンジオテンシン系(RAS)関連の遺伝子発現様式を解析した。その結果、慢性貧血マウスの腎臓ではレニンmRNAの発現レベルが亢進し、血液中のレニン濃度が上昇していることを見出した。一方、肝臓のアンジオテンシノーゲンと肺のアンジオテンシン変換酵素の発現は変化していなかった。慢性貧血マウスにEPO製剤を投与して貧血を是正したところ、腎レニン発現亢進は消失した。また、急性貧血を誘導した野生型マウスにおいても同様の遺伝子発現様式が確認された。貧血時のレニン産生細胞の同定を試みたところ、傍糸球体細胞に加えて、EPO産生を行なっている間質線維芽細胞の一部においてもレニン遺伝子発現が誘導されていることを見出した。以上の結果から、貧血時に酸素供給の恒常性を維持するために、腎臓はEPOに加えてレニンの産生を転写レベルで誘導し、赤血球造血とRASを活性化することが明らかとなった。

S1-6

Rout of Iron supplementation for anemia of CKD

聖路加国際病院腎臓内科

中山 昌明, 伊藤 雄伍, 孫 楽, 丹野 有道, 瀧 史香, 長浜 正彦

CKDでの貧血の病態にはエリスロポエチン相対的欠乏に加えて、鉄不足や鉄利用低下が関わっている。このため、失血、慢性炎症を有する透析患者では鉄の管理は貧血治療の上で特に重要となる。近年、長時間作用型ESAの導入以降、国内透析患者のヘモグロビン(Hb)値は上昇している一方で、鉄不足例が増加していることが示されている。かかる状況の中で、最近、リン吸着薬クエン酸第二鉄製剤によるHb上昇が指摘されている。これが契機となって貧血治療での鉄管理にあらためて関心が集まっている。透析患者においては、鉄投与総量が感染リスク、心血管イベント発症、死亡と関連するなどの問題が指摘され、鉄投与自体に否定的な意見もある。一方、透析患者を含む鉄欠乏性貧血治療のメタ解析では、鉄静脈投与は経口投与に比較して感染リスクが増加することが確認されている。したがって、鉄の有害性を巡る臨床問題は、鉄の投与総量のみならず投与経路を踏まえて議論する必要があると思われる。我々は、鉄投与法の違い(静注 vs. 経口)による生体への影響について検討し、その結果、両者の基本的な違いは、投与後の血中での非トランスフェリン結合鉄(NTBI)の出現の有無であることを確認している(Nakayama, et al. Kidney Int Rep 2017)。静注投与では不安定なNTBIが出現し酸化ストレスの原因となるが、経口投与では吸収鉄は基本的にトランスフェリンと結合し、酸化的影響は限定的である。この違いが、ヘプシジン25を介して造血効率に影響を与えている可能性も想定される。本内容に加えて、本発表では透析例に対する鉄経口投与の有用性、保存期CKDや腎移植例における鉄補充の意義について議論したい。

S2-1

タンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼの線維症に伴う活性変動と基質群の解析

名古屋大学大学院創薬科学研究科
人見 清隆

線維症の進行に伴ってその細胞内外のタンパク質分子群の動態変化を捉えることは、診断や治療薬の開発においても重要な知見となる。タンパク質架橋酵素、トランスグルタミナーゼ (Transglutaminase, 以下 TGase) はタンパク質の構造や機能を変化させる修飾酵素で、線維症の亢進に伴い活性化して、周囲のタンパク質 (基質) の動態を変化させる。TGase は、タンパク質どうしを不可逆に架橋接着させる酵素で、架橋されたタンパク質は本来の姿を変え、多くは役割の喪失を伴うが強固な構造体を作る場合もある (血液凝固、表皮など)。この酵素は特定のタンパク質のグルタミン残基とリジン残基の間に不可逆的な架橋結合形成を行い、生体内では8つのアイソザイムが組織特異的に存在する。線維症に関わるものとして、このうち TG2 (全組織発現型) が知られている。これまでこの TGase の活性を可視化するプローブ (高反応性基質ペプチド) を開発し、組織や細胞での酵素活性の変動を迅速・鋭敏に可視化する手法を開発した。これを腎臓を始めとする各疾患組織解析に応用しつつ、正常な腎臓における TGase の活性分布様式と基質の存在を見出した。さらにも、線維症を模倣したマウス病態モデル (一側尿管閉塞) を用いて、活性が実際に線維症進行に伴い誘導されることを示した。またこのプローブはこの架橋酵素の基質を精製同定することも可能で、正常及び線維症時での腎組織 (糸球体、間質) で架橋されるタンパク質群を明らかにした。今後はこれらの架橋産物が、線維症の疾患状態にどのように影響を与え、また診断マーカー・薬剤サイズとしても有用なのかについても詳細な検討を進める。Tatsukawa et al. Sci. Rep. (2018), Ito et al. Arch. Biochem. Biophys. (2018)

S2-2

AKI-to-CKD transition をターゲットとした新規治療法開発

福井大学腎臓病態内科学

岩野 正之, 横井 靖二, 糟野 健司

腎不全の進展機序として、急性腎障害から慢性腎臓病への移行 (AKI-to-CKD transition) が注目されており、そのメカニズム解明を目指し多くの基礎研究が行われている。AKI-to-CKD transition を阻止するための医薬品は現在のところ開発されておらず、有望な創薬ターゲットといえる。われわれは、酸化ストレスによる G2/M 細胞周期停止が AKI-to-CKD transition の基盤病態として重要であると考えている。そこで本研究では、抗酸化作用を介して尿細管上皮細胞保護作用を有するチオレドキシシン (TRX) と fibroblast specific protein 1 (FSP1) が腎障害の新規治療薬となり得るかにについて検討した。酸化ストレスにより、尿細管上皮細胞内の還元型 TRX は枯渇して、尿中に酸化型 TRX が分泌される。われわれは、TRX 還元酵素阻害薬あるいは siRNA を用いて還元型 TRX を枯渇させると、尿細管上皮細胞に著明な G2/M 細胞周期停止が誘導されることを明らかにした。AKI モデルマウスの尿細管上皮細胞では、G2/M 細胞周期停止マーカーであるリン酸化ヒストン H3 の発現が亢進するが、尿細管上皮細胞に TRX の発現を誘導した遺伝子改変マウスではリン酸化ヒストン H3 の発現が抑制されていた。次にわれわれは、分泌型 FSP1 (sFSP1) が尿細管上皮細胞における抗酸化作用と抗アポトーシス作用を誘導することを明らかにした。AKI モデルマウスにおける検討では、FSP1 の腹腔内投与はシスプラチン腎症における尿細管障害を有意に改善した。さらに、ポドサイト特異的に FSP1 を過剰発現させた遺伝子改変マウスにおいてもシスプラチン腎症が有意に改善したことから、ポドサイト由来 sFSP1 は尿細管障害を改善することが示唆された。これらの成績から、TRX と FSP1 は AKI-to-CKD transition を阻止する新規治療薬となることが示唆された。

S2-3

AGEs-RAGE-MMP 系を介した腎線維化進展機序と治療

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

深水 圭

腎線維化・リモデリングは基質産生と分解のバランスによって規定されている。糖尿病性腎臓病 (DKD) の進展には糸球体や尿細管における基質の蓄積に matrix metalloproteinase (MMP) や線溶系を抑制するポリペプチド plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1) が関与し、糸球体硬化・間質線維化が進行すると考えられている。STZ 糖尿病誘発マウスにおいて腎 MMP2 発現・活性は亢進し、MMP-9 は低下する。そこで、MMP2KO マウスに糖尿病を誘発して検討を行った結果、予想に反してアルブミン尿排泄が増加し、糸球体硬化が進行した。腎 MMP2 活性亢進は基質蓄積に対する相補的反応と考えられる。一方、糖尿病誘発 PAI1KO マウスでは腎 MMP2 活性低下とともにアルブミン尿、糸球体硬化指数が軽減された。しかしながら PAI1KO コントロールマウスにおいて尿細管間質障害が悪化しており、MMP9 の著明な活性化を伴っていたことから、PAI1 低下→プラスミン上昇→MMP9 活性亢進が尿細管障害に関与した可能性がある。DKD 発症進展に“高血糖の記憶”が関与し、細小血管・大血管合併症の発症進展に重要であることが認識され、終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) がこの現象を説明しうる因子として注目されている。我々は AGEs-RAGE 系が renin-angiotensin system (RAS) とクロストークを介してメサンギウム細胞、近位尿細管細胞、ポドサイト傷害を惹起することを見出した。糖尿病ラットではアルブミン尿出現とともに尿細管の AGEs, RAGE, MMP2 発現が亢進しており、ACE 阻害薬である ramipril によって抑制されたことから、RAS が関与している。ラットへの AGEs の投与は尿細管の RAGE, MMP2 発現を亢進させ、ヒト近位尿細管細胞において AGEs の添加による MMP2 活性化が同様に ramipril, NF- κ B 抑制薬である BAY11-7082 によって軽減した。以上より、AGEs-RAGE 系は尿細管 MMP2 活性を介し、DKD 進展に関与している可能性が示唆される。本講演では、AGEs-RAGE-MMP 系を中心に DKD における腎線維化進展機序と治療に迫る。

S2-4

急性腎障害における線維化、リモデリング機序と新規治療の可能性

金沢大学附属病院腎臓内科

古市 賢吾, 和田 隆志

腎臓に種々のストレスが加わると、それに対して腎局所および個体全外において様々は反応が生じる。特に、急性腎障害においては、それらにおける障害進展および修復の経過がダイナミックである。最終的には、個体が一定の恒常性を保つための状態にリモデリングされ、新たな恒常性が形成される。急性腎障害においては、短期だけでなく長期的な腎予後および生命予後への影響が重要とされている。このような急性腎障害後の新たな恒常性が長期的な予後に関与している事が推測される。また、腎局所の変化だけでなく、遠隔臓器と臓器連関の視点も重要と考える。したがって、このような病態の変化を正確に把握する事は、診断および治療の上で重要な課題である。我々は、腎虚血再還流障害に焦点を当て、検討を進めてきた。サイトカイン・ケモカインを介した炎症のカスケードが、腎局所の障害進展および修復に関与し、遠隔臓器への影響を持つことを示してきた。くわえて、最近では、腎障害による腸上皮細胞のトランスポーターの発現の変化が、酸化ストレスを介して新たな腎障害の原因になる可能性を示した。また、腎障害が、腸内細菌の組成を変え、その変化によると推測される、D-アミノ酸変化が急性腎障害の線維化進展に関与していることを報告してきた。また、これらサイトカイン・ケモカイン、トランスポーターで輸送される抗酸化含硫アミノ酸、あるいは D-アミノ酸はバイオマーカーと共に、治療標的分子になる可能性を示してきた。本シンポジウムでは、急性腎障害の機序における線維化進展の重要性と共に、その後生じるリモデリングの機序を、当科の検討と共に提示したい。また、新規治療の可能性についても考えたい。

S3-1

The role of inflammasomes in the development of chronic kidney diseases

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
長洲 一, 柏原 直樹

Inflammasomes are multimeric protein complexes that form in the cytosol in response to danger signals and induce proinflammatory effects. They represent an innate immune response to chronic inflammation, which can be a major driver of the failure of a variety of organs. We have reported that inflammasome activation is a crucial effector of the development of chronic inflammation in kidney diseases, including the hypertensive kidney disease and proteinuria-induced kidney disease models. Inflammasome activation in macrophages can release damage-associated molecular patterns (DAMPs) as a danger signal. In turn, DAMPs have an important role of the infiltration of proinflammatory M1 macrophages into interstitial lesions. Further, we have revealed the role of inflammasome activation in the glomeruli of diabetic kidney diseases (DKD). Especially, inflammasomes are activated in podocytes in the development of DKD. It is noteworthy that inflammasomes could be a therapeutic target not only of interstitial inflammation but also glomerulopathy. There are some common pathways for activating inflammasomes. The first target is mitochondrial reactive oxygen species (ROS), which are necessary for activating inflammasomes. It is well known that there is a strong relationship between mitochondria and inflammasomes; this not only includes the NLRP3 inflammasome but also other types of inflammasomes. Inflammasomes can be activated via mitochondrial ROS. However, inflammasome activation induces caspase-1 dependent mitochondrial damage and impaired mitochondrial biogenesis. This vicious circle is thought to be important in the transition of acute inflammation to chronic inflammation. The next therapeutic strategy is amelioration of endothelial cells, because we have revealed that nitric oxide which is generated from endothelial nitric oxide synthase (eNOS) can suppress the inflammasome activation via the interruption of ASC accumulation. The last target is caspase-1 activation. Suppression of caspase-1 attenuates the infiltration of M1 macrophages, followed by attenuating the maintenance of chronic inflammation in the kidney. Here, I would like to talk about potential of inflammasome as a therapeutic target of CKD.

S3-2

Basic research in immunology and its clinical applications, including our approach on immunometabolism, ANCA-associated vasculitis, and CAR-T therapy

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科
熊ノ郷 淳

Immune systems have evolved to protect us against attack from the foreign pathogens, consisting of two sophisticated systems, the innate and adaptive immunity. The innate immune systems are succession of simple and immediate responses, which are activated by the recognition of microbial constituents or molecular patterns. On the other hand, the adaptive immune systems rely on the antigen-specificity generated by receptor rearrangement in T and B lymphocytes. The immune system must function to achieve the balance between host defense and damage, of which defects result in immune deficiency, allergy, autoimmune and autoinflammatory diseases. Over the course of decades, cumulative pioneering studies have clarified the mechanism of the systems, and the resulting findings have been applied for the diagnosis/treatment of immunological disorders such as rheumatoid arthritis. In this seminar, I will present such overviews and also our research on immunometabolism, ANCA-associated vasculitis and CAR-T therapy.

S3-3

Roles of Neutrophil in Renal Inflammation

Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA.
Tanya N. Mayadas

A hallmark of autoimmune mediated glomerulonephritis is the deposition of immune complexes in the glomerulus. We have previously shown that neutrophil recruitment in the specialized vasculature of the glomerulus relies on Fc γ Rs, which bind to deposited complexed IgG that is accessible to circulating blood leukocytes. The use of humanized mice expressing the uniquely human Fc γ RIIA and Fc γ RIIIB selectively on neutrophils has demonstrated an important role for Fc γ RIIA in both neutrophil recruitment and subsequent glomerular injury (Tsuboi et al., 2008). Therefore, understanding how the activity of Fc γ RIIA is regulated could provide insights into possible therapeutic targets for preventing neutrophil mediated recruitment and associated glomerular damage. We have reported that Fc γ RIIA affinity for IgG is reduced by an integrin, CD11b/CD18 (Mac-1) via *cis* interactions of their extracellular domains (Saggu et al 2018). Our recent work shows that Fc γ RIIA activity is negatively regulated by a specific glycosphingolipid enriched in the lipid rafts of neutrophils and provides a molecular mechanism for this inhibitory action. We also show that pharmacological modulation of this inhibitory axis significantly inhibits glomerular neutrophil accumulation following acute nephrotoxic nephritis.

S3-4

The complement system ; a new therapeutic target for renal diseases

横浜市立大学大学院医学研究科産生成育小児医療学
伊藤 秀一

The complement system is a primitive innate immune system for protection against infection and inflammation, and is composed of more than 30 proteins. The history of discovery of this system is relatively old and goes back to the end of the 19th century. In recent years, the function of the complement pathway has been determined. The complement pathway is deeply involved, not only in infectious diseases, but also in the pathogenesis of various diseases. Therefore, suppression of excessive activation of complement is a novel therapeutic treatment for various diseases. For a long time, there has been no method of directly suppressing the complement system. Steroids, anti-bradykinin drugs, and anti-kallikrein drugs can indirectly suppress complement activation. Additionally, because the complement system and coagulation system mutually affect each other, thrombomodulin preparation indirectly suppresses the complement system. Advancement of development of biological products and low molecular weight medicines has led to eculizumab (ECZ) being developed. ECZ is an anti-C5 monoclonal antibody capable of directly inhibiting the complement pathway. ECZ directly inhibits production of membrane invasive complex, which is the final product of the complement pathway. ECZ is a novel and effective therapy against paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Because PNH and aHUS can be intractable and life-threatening diseases for a long time, ECZ could be a revolutionary drug. Great success of ECZ has triggered pharmaceutical companies to develop new drugs targeting the complement system. Currently, many anticomplementary drugs are being developed, but clinical application of these drugs to common diseases, such as lifestyle diseases, infectious diseases, and trauma, as well as rare diseases, is also being considered. In this lecture, I will discuss real-world data of ECZ against aHUS and some new candidate drugs for targeting the complement system.

S4-1

慢性腎臓病に関わるエピジェネティクスと臨床応用への展望

東京大学先端科学技術研究センター臨床エピジェネティクス講座

丸茂 丈史

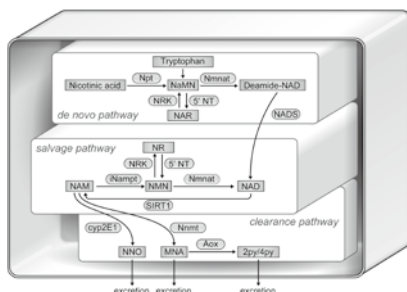
慢性腎臓病の発症には環境要因が重要な役割を果たしている。胎児期に経験する低栄養は、成長後の生活習慣病と慢性腎臓病の発症につながるという Developmental Origins of Health and Disease (DOHAD) が疫学的に示されている。また、糖尿病性腎症の進展には糖尿病の発症早期の血糖コントロールが大きく関与する。メタボリックメモリーが提唱されている。DOHAD やメタボリックメモリーの成因は不明であったが、最近エピジェネティクス異常の関与が示唆されている。しかしエピジェネティクス異常関与の根拠は不足しており、わたしたちは動物モデルを用いて検討を進めてきた。妊娠中に低栄養食を与えた動物から生まれた子供は、その後高血圧を呈した。生まれた子供の血圧中枢では DNA メチル化異常の結果アンジオテンシン受容体が過剰に発現し、高血圧の原因となっていることが明らかになった。また、糖尿病モデルマウスの腎臓ではアンジオテンシノーゲンなどの遺伝子に DNA メチル化異常が生じ、血糖治療をしても元にもどらず、DNA メチル化が治療抵抗性の原因になっていると思われる。病因論的なアプローチに加え、DNA メチル化の安定性を臓器障害の診断に利用する手法も開発されてきている。臓器固有のメチル化パターンを用いて定量化することにより臓器障害が診断できることが相次いで示された。一方、尿中の DNA メチル化解析を用いた腎臓病診断法は未報告なため、わたしたちは腎臓尿細管に固有の DNA メチル化パターンを同定し、これを指標にして糖尿病性腎症の尿診断を試みた。その結果、尿中 DNA メチル化の値は eGFR や尿中アルブミン値と独立して、1 年あたりの eGFR の変化と相関することが明らかになった。尿 DNA メチル化が新たなバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆される。

S4-2

NAD 代謝・尿細管系球体サーチュイン連関・解糖系と糖新生の 3 視点で考察する DKD の Energy Fuel Selection の最新知見
慶應義塾大学

長谷川 一宏, 脇野 修, 安田 格, 川口 隆久, 村丘 寛和, 伊藤 裕

昨年来、NAD の De novo 経路の論文発表が続き、NAD 代謝が 1) ミトコンドリア ATP 産生の NAD-NADH の補酵素、2) サーチュイン活性化、3) 2) を介さず PGC1 α を直接活性化して腎不全を改善させる可能性が見出された。NAD 代謝は 1) De novo 2) Salvage 3) Clearance の 3 経路が有る (図)。我々は DKD での尿細管系球体サーチュイン連関の意義 (長谷川, BBRC2008, JBC2010, NatMed2013, FASEB2013, KI2015, 大島賞 2017) を見出した。その後、NAD 前駆物質の NMN 産生酵素 Nampt の DKD の TBM 肥厚抑制 (村丘, 日腎第 58 回会長賞, 第 61 回 Best English Presentation Award, Cell Reports 2019 in revision) や SGLT2 阻害剤の Sirt1 保持作用 (海野寛之, 日腎第 58 回優秀賞, Sci Rep2018) を解析し、現在 NMN 自身の DKD への有効性 (安田) や PEC 変化 (川口) を検証している。海外の最新知見で、驚くべき事に、元来、解糖系より糖新生優位とされていた近位尿細管で、DKD での解糖系、Warburg 効果、PKM2 の重要性が見出され、改めて SGLT2 を介し流入した糖を近位尿細管は PKM2 を介した解糖系で ATP 産生にも廻すか否かのパラダイムシフトが注目されている。これらを踏まえ、NAD 代謝・尿細管系球体サーチュイン連関・解糖系と糖新生の 3 視点から DKD の腎代謝の最新知見を考察したい。



S4-3

メガリンを標的とした CKD/DKD の診断と治療

新潟大学機能分子医学講座

斎藤 亮彦

近位尿細管のエンドサイトーシス機構は CKD の病態において重要な標的であることが示されている (Qiu C, et al. Nat Med 2018)。メガリンは近位尿細管腔側膜に高発現し、様々なタンパク質や薬剤などの取り込み・代謝に関わるエンドサイトーシス受容体である。私たちは、高脂肪食負荷マウスにおける検討から、メガリンが脂肪酸高含有タンパク質などの腎毒性物質を取り込むことを起点として腎障害が進展する機序を突き止めた (JASN 2016)。その結果から、病態に応じた適切な「メガリン抑制薬」が CKD/DKD の予防や治療に役立つ可能性が示唆されるが、腎・心保護作用が注目される SGLT2 阻害薬がそのひとつであることを見出した。DKD において腎機能改善効果が期待されるバルドキシロンメチル (RTA402) にもメガリン抑制作用がある。ちなみに最近、腎メガリン抑制は動脈硬化の軽減につながることも動物実験で示されている (Blau JE, et al. ATVB 2019)。私たちはヒト尿中メガリン測定用 ELISA を開発したが、全長型メガリン (C-メガリン) の尿中排泄が DKD の病態にリンクしていることを明らかにした (Diabetes 2017)。尿中 C-メガリンは小児の腎臓病の診断にも有用であり (Pediatr Res 2018)、「残存ネフロンの代謝負荷」を表すマーカーであると考えている。細胞外ドメイン型メガリン (A-メガリン) 測定も、異なる尿排泄機序において、CKD/DKD の予後予測に有用である。さらに、CKD/DKD の進展において、AKI 病態の反復が関係している可能性がある。私たちは腎毒性薬剤がメガリンを介して腎に取り込まれて AKI を引き起こすこと、さらにシラスタチンが「メガリン拮抗薬」としてそれを予防することを明らかにした (JASN 2017)。メガリンは生理的にも重要な分子であるが、このように、ある種の病態では腎障害性物質の「入り口」を司るという概念に基づき、メガリンを標的とした CKD/DKD の診断・治療法の開発を進めていきたい。

S4-4

糖尿病性腎臓病/糖尿病性腎症の病理と病態

¹金沢大学腎臓内科学, ²藤田医科大学腎内科, ³虎の門病院腎センター

和田 隆志¹, 清水 美保¹, 遠山 直志¹, 湯澤 由紀夫², 乳原善文³, 古市 賢吾¹

超高齢社会、治療の進歩などにより、糖尿病に関連する腎病変は多様となっている。さらに、高血圧症、老化に伴う腎硬化症もその病態の多様性に拍車をかけている。微量アルブミン尿により発症し、典型的な経過をたどる糖尿病性腎症も依然として存在する。一方、糖尿病性腎臓病 (DKD) という広い概念に示されるように、アルブミン尿を呈さない腎機能低下例も多く存在する。さらに顕性アルブミン尿 (蛋白尿) が持続しているにもかかわらず、腎機能低下が進行しない症例群も存在する。臨床的な多様性をふまえ、病態に応じて予後改善に向けた層別化、治療法選択などが求められている。病態が複雑、不均一、多様であるからこそ、ヒト糖尿病における腎病変の検証が必要と考える。そのため、腎生検で診断し、長期予後が判明している糖尿病性腎症 600 例と糖尿病のない腎硬化症 184 例の腎病変を検討した。その相違を検討し、糖尿病に特徴的な早期病変として門部小血管増生が見られることが明らかにした。一方、腎生検に頼らないリキッドバイオプシー、バイオマーカーなど新たな診断方法、病態層別化の方策が必要である。現在、臨床還元に向けて、超高齢社会を反映したレジストリーの試料等によるバイオマーカー探索と検証が進んでいる。本シンポジウムでは、糖尿病に伴う腎病変について、腎硬化症との相違を踏まえて病態・予後解析を中心に報告する。

S5-1

SLE とループス腎炎の免疫病態

産業医科大学第一内科学講座

中山田 真吾, 田中 良哉

全身性エリテマトーデス (SLE) は、遺伝素因と環境因子との交錯で生じるエピゲノム修飾を起点とし、免疫寛容の破綻による自己応答性リンパ球の活性化を特徴とする自己免疫疾患である。活性化された B 細胞から産生される自己抗体は、核酸抗原と免疫複合体を形成して組織に沈着し、補体の活性化による III 型アレルギーを誘導し、ループス腎炎の病態が形成される。SLE の免疫病態には、T 細胞の分化異常、制御性 T 細胞の機能異常、B 細胞の抗体産生細胞への分化亢進などの獲得免疫系の異常のみならず、Toll 様受容体を介した免疫複合体の認識による樹状細胞からのインターフェロン (IFN) の過剰産生などの自然免疫系の異常が関与する。SLE では、免疫担当細胞間の相互作用を介した複雑な免疫異常により、疾患の heterogeneity が存在する。我々は、NIH/FOCIS によるヒト免疫細胞サブセット分類の標準化プロトコールに則り、SLE 患者末梢血免疫フェノタイピングを実施し、主成分分析、クラスター解析などの統計手法により SLE 患者の細分化を試みた。その結果、共通する B 細胞の分化異常に加えて T 細胞フェノタイプの相違による 3 つの亜集団を同定した。特に、濾胞性ヘルパー T (T_{fh}) 細胞がドミナントな亜集団は既存の免疫抑制薬に治療抵抗性であった。さらに、SLE 患者 T 細胞では IL-12 で誘導される TYK2-STAT4 シグナルの亢進により T_{fh}/Th1 様細胞の分化が促進され、T_{fh}/Th1 様細胞が産生する IFN- γ により B 細胞の CXCR3、T-bet の発現誘導とループス腎炎組織への B 細胞浸潤がもたらされる可能性を示した。現在、SLE に対して、抗 IL-12/23p40 抗体のウステキスマブ、JAK1/2 阻害薬のバリシチニブ、TYK2 阻害薬の BMS-986165 などの治験が進行中である。SLE の多様な免疫病態を考慮すると、症例ごとに適切な分子標的を選択する precision medicine の実践が重要である。

S5-2

ループス腎炎の臨床病理

金沢大学附属病院腎臓内科

中川 詩織, 岩田 恭宜, 古市 賢吾, 和田 隆志

ループス腎炎は臨床経過、組織病変が多岐であり、これまでに種々の臨床および組織学的な予後予測因子が報告されている。とりわけ腎生検による病理診断は治療方針の選択や予後の推定において大変重要である。ループス腎炎の病理分類は、かつて WHO 分類が広く用いられ、その後 2004 年に International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 分類で病変の定義が明確化された。2016 年 5 月ライデン大学においてコンセンサス会議が開かれ、その中間報告では class III, IV の全節性病変 (G)、分節性病変 (S) の見直しや、活動性病変 (A)、慢性病変 (C) を activity index (AI)/chronicity index (CI) の置き換えが提案されている。この改訂により病変の定義がより標準化され、重症度評価や予後予測の改善が期待されている。当科のループス腎炎 122 例の検討では、ISN/RPS 分類 class IV や、AI、CI の高いスコアの症例の腎生存率が不良であることが示された。また、他施設の報告では ISN/RPS 分類にくわえ、尿管間質病変や血管病変が予後の予測に有用であったとされている。一方臨床検査所見では、現在広く使用されている抗 dsDNA 抗体、補体、血清クレアチニン値、蛋白尿や尿沈渣所見にくわえ、ループス腎炎の重症度評価により特異的な血中および尿中バイオマーカーの検索が進められている。これまでに IL-6、IL-10、IL-17 などの尿中サイトカイン、CCL2、CXCL10 などの尿中ケモカインが腎病変の活動性病変と相関していることが報告されている。当科のループス腎炎 46 例の検討では、血清中の抗エリスロポエチン受容体抗体価がループス腎炎の活動性病変および治療反応性と相関を認め、重症度を予測するマーカーとして有用である可能性が示された。本シンポジウムでは ISN/RPS 分類の改正案の要点、ループス腎炎の臨床および組織学的な予後予測因子について当院の解析を交えて報告する。

S5-3

SLE とループス腎炎のガイドライン

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ス (SLE) は、全身の臓器病変と多彩な自己抗体の出現を特徴とする自己免疫疾患である。診断基準の確立、病態生理解明の進歩、治療法の発展などに、全体としての生存率は近年著しく良好になってきた。治療の中心は長らくステロイド剤であったが、現在では早期から免疫抑制剤を併用し、疾患制御とステロイド減量を両立させる治療戦略が定着しつつある。複雑かつ多様、さらに時には致命的になりうる本疾患ではエビデンス構築が難しいとされてきたが、約 30 年におよぶ臨床研究の蓄積によって、近年では世界的ガイドラインやリコメンデーションが提案されてきた。2008 年にヨーロッパリウマチ学会がまず SLE マネージメントに関するリコメンデーションを提唱、次いで 2012 年に、頻度が高く予後と密接に関連するループス腎炎に関して、アメリカリウマチ学会、ヨーロッパリウマチ学会・ヨーロッパ腎臓学会・ヨーロッパ透析移植学会合同、国際腎臓病予後改善委員会が相次いでリコメンデーションまたはガイドラインを提唱した。2014 年にはヨーロッパとアジアを中心として、SLE に関する Treat-to-target (T2T) 戦略が導入された。日本では、厚生労働省研究班、日本リウマチ学会および関連学会の協力のもと、2015 年から SLE ガイドライン策定が着手されてきた。GRADE 法を採用し、文献検索、推奨文作成、エキスパートによるパネルディスカッションといった一連のプロセスを経て、完成度の高いガイドラインが公表される予定である。本演題では、ループス腎炎を中心に世界および日本のガイドラインについて概説する。

S5-4

ループス腎炎の寛解導入：わが国の全国調査も含めて

群馬大学腎臓・リウマチ内科

廣村 桂樹, 池内 秀和

ループス腎炎の寛解導入療法は ISN/RPS 分類に基づいて治療が行われる。III 型、IV 型の活動性増殖性腎炎に対しては、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) またはシクロホスファミド間欠静注療法 (IVCY) のいずれかが第一選択薬として、ガイドライン・リコメンデーションで推奨されている。こうした標準療法に対して、より高い寛解導入率などをめざして、各種生物製剤や免疫抑制薬の併用による治療が試みられている。しかしこれまでのところ MMF あるいは IVCY をベースに生物製剤を併用した臨床試験に関しては、効果不十分あるいは副作用の増加により不成功に終わっている。一方、MMF とカルシニューリン阻害薬の併用療法は、標準療法と比較してより早期の寛解が得られることが複数のランダム化比較試験で示されている。我々の施設でも MMF + タクロリムスによるマルチターゲット療法を施行し良好な成績が得られてる。本シンポジウムでは、ループス腎炎の寛解導入における標準療法ならびに新規治療の現況について解説する。また我々はわが国のループス腎炎治療の現状を知るために、日本腎生検レジストリー (J-RBR) の二次研究として、国内 27 施設の参加のもと後向きコホート研究を施行した。2007 年～2012 年に腎生検を施行しループス腎炎と診断された患者を対象にしたところ、498 名のデータが得られた。本コホート研究の結果をもとに、わが国における最近のループス腎炎の治療成績についても紹介する。

S5-5

ループス腎炎の寛解維持と補助療法

藤田医科大学腎臓内科

林 宏樹, 湯澤 由紀夫

我が国のLN診療はメディカルドラッグ・ラグで生じたガラパゴス化が解消し、世界の標準治療が可能となった。初期6ヶ月を寛解導入療法期と位置づけ、維持療法に移行する。LN-III/IV±V型の維持療法は少量GCにMMFまたはAZP併用が有効とされ、複数のガイドラインで推奨されている。免疫抑制維持療法の期間は1~3年以上を推奨するGLもあるが、我が国でのコンセンサスは得られていない。病勢コントロールに必要な最小限のGCを投与し、可能なら完全な中止を目指す。20世紀半ばからSLEの予後は飛躍的に改善したが、若年に好発する本症は10年生存に満足することなく数十年先を見据えねばならない。活動性が減ってもGCの用量依存性にダメージが蓄積するため長期予後は未だ不良で、とりわけLN合併例で顕著である。主な死因は疾患活動性病変や感染症から、動脈硬化性心血管病の比重が増した。それゆえLN補助療法は腎保護にとどまらず、心血管病の進展抑制を目指す必要がある。SLE患者はFraminghamスコア算出・心血管病リスクの10倍前後の相対リスクを有する。すなわち慢性炎症や免疫異常などSLE特有の要因関与が疑われるが、だからこそ是正しうる古典的危険因子には積極的介入することが望ましい。半世紀以上のドラッグ・ラグを経て国内承認されたHCQはLNの寛解導入・維持、再燃、腎ダメージ、腎死において良好な腎アウトカムと関連する。加えて糖・脂質プロファイル改善、感染予防、血栓症予防といった多面的作用も有し、良好な生命予後とも関連する。56年ぶりにSLE治療薬としてFDA承認された抗BAFFモノクローナル抗体・ベリムマブは、我が国でも使用可能である。標準治療との併用による疾患活動性低下に加え、ダメージの進展抑制が報告され注目を集める。この度、これまであまり日の目を見なかった寛解維持療法と補助療法にスポットライトを当て、LN患者の数十年先を見据えた診療について考えた。

S5-6

SLEおよびループス腎炎に対する分子標的療法の展望

北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室

奥 健志

全身性エリテマトーデス(SLE)はheterogeneityの高い疾患であり、いまだに特異的な治療は乏しい。ループス腎炎をはじめとするSLE治療の最終的な目標は完全寛解を得ることであるが、グルココルチコイド製剤と免疫抑制薬の併用治療では、その達成は十分ではなく、また長期治療における副作用も無視できず、より特異的な治療はunmet needsと言え。SLEの病態解明が進むにつれ、生物学的製剤などの標的治療が試みられるようになってきた。しかし、これまで多くの臨床試験が行われるも期待されたような結果は得られなかった。リツキシマブやアバタセプトは一部の病態に効果的であった点もあったが、大規模臨床試験での明らかな有効性を示すに至らなかった。もっともリツキシマブについては神経精神ループス(NPSLE)やループス腎炎といった難治性病態の治療抵抗例に一定の効果を示したとの報告もあり、欧米の診療ガイドラインでは治療抵抗例を中心に推奨がされ、日本でも治療選択肢の乏しいNPSLE治療において弱い推奨がされている。一方、ベリムマブは可溶性BAFF(B cell activating factor belonging to the TNF family)に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、欧米と並んで我が国でも保険医療がSLEに認められた唯一の生物学的製剤である。ベリムマブの大規模臨床試験では複合したアウトカムの設定と重症のループス腎炎やNPSLEを除外することで有効性を証明することに成功した。これら薬剤を中心に分子標的療法のSLEおよびループス腎炎治療における可能性について概説する。

S6-1

Onconephrology: 腫瘍学と腎臓病学をつなぐ新領域

京都大学医学研究科腎臓内科学

柳田 素子

Onconephrologyという言葉が2012年に初めてPubmedに登場して以来、本領域は世界的に注目を集めている。2010年にはアメリカ腎臓学会でOnconephrology Forumが結成され(現在はCommunityに移行)、2014年にはC-KIN(Cancer & the Kidney International Network)が結成され、2018年にはKDIGO Controversy ConferenceがOnconephrologyを取り上げた。本邦においても、本学会誌の特集や総会シンポジウム企画に加え、2016年には世界に先駆けて「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」が発刊されている。本領域で取り組むべき病態は幅広く、がん患者におけるAKIや、化学療法による腎障害は日常診療で高頻度に遭遇する病態である。その他にも、がん患者の電解質異常や糸球体疾患、腫瘍崩壊症候群など、腎臓内科医にコンサルテーションされる病態は極めて多彩である。近年では分子標的薬に伴う腎障害が報告され、その特異な病態を管理しつつがん診療を成功させることが求められている。腎障害の合併頻度はがん種によって異なるが、腎細胞がん患者はCKD合併頻度が高く、腎摘出後のさらなる腎機能低下が懸念されることから、適切な腎予後予測とフォローアップが求められる。一方、CKD患者(特に透析患者)でがん罹患率が高いことは古くより報告されてきたが、腎機能低下患者のがん診療に関する指針はなく、PK/PDに基づく合理的な化学療法の確立が求められている。さらに腎移植患者におけるがん発症も大きな問題になりつつあり、疫学データの検証が必要である。今後、本領域のエビデンスを蓄積し、その知見をもとに、腎臓内科医が腫瘍内科医と集学的治療を行うことが、がん患者の予後を改善する可能性がある。

S6-2

がん治療による薬剤性腎障害—2つの関連ガイドラインをふまえて—

金沢大学附属病院腎臓内科

坂井 宣彦, 和田 隆志

薬剤性腎障害は、診断や治療目的で投与された薬剤により、新規に発症した腎障害および既存の腎障害のさらなる悪化を認める腎障害の総称である。近年、日常臨床で使用される薬剤は多様化し、かつ患者の急速な高齢化や高血圧、糖尿病といった生活習慣病有病者は増加している。このことから、今後さらに薬剤性腎障害の頻度が増加することが懸念される。このような背景から、薬剤性腎障害診療ガイドライン2016が刊行された。この中では、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬や免疫抑制剤などによる腎障害に関する内容が盛り込まれている。一方で、わが国のがん罹患数も高齢化を主な要因として増加の一途をたどっている。さらに、今や日本成人8人に1人が慢性腎臓病(CKD)であり、人口高齢化に伴いその数のさらなる増加が予想される。また、がん治療、ことにごん薬物療法の進歩は近年めざましく、様々な因子を標的とする新規抗がん薬が次々と市場されている。このような診療環境において、腎臓内科医が、腎障害を有するがん患者、あるいはがん治療によって新規に発症した腎障害患者を診療するケースに遭遇する機会が増加することが考えられる。そのため、腎臓内科医として、抗がん薬の作用機序にくわえて、腎臓に与える副作用の病像、出現機序および対処方針を把握しておく必要がある時代となっている。このような背景から、腎臓学会を含む4学会から「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」が刊行された。本セッションでは、「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」と「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」の融合をねらいたい。それにより、抗がん薬を薬剤性腎障害の発症機序に基づいて分類し、抗がん薬による薬剤性腎障害を系統的に考察する。

S6-3

慢性腎臓病患者における癌の疫学と機序

神栖済生会総合病院

永井 恵

慢性腎臓病患者 (CKD) の死因の一つに癌がある。透析患者や腎移植レシピエントに癌発症率が高いことに関して多数報告があるが、諸外国の CKD コホート研究では、CKD 進行と癌による死亡との関連について否定的である (JASN 2015, 26: 2512-2520)。我々は本邦の地域住民研究から、癌による死亡率が CKD の重症度に依らないことを示した (日腎総会 2016: P-097)。一方で、特定部位の癌発症や癌死亡率に着目した場合、尿路系癌、肝臓癌による死亡率が高いことが示唆されている (CJASN 2011, 6: 1121-1128)。しかし、CKD が特定の発症に寄与する機序は未だ明らかでない。例えば、慢性ウイルス性肝炎は、透析患者を含む CKD で罹患率が高く、慢性的な炎症を経て肝細胞癌の発生に関与する。実験的な慢性炎症に誘導される肝臓癌は、IL-6 欠損マウスにおいて抵抗性であり (Science 2007, 317: 121-124)、CKD における慢性炎症が発症に寄与する可能性を示唆する。また、ウイルス感染細胞は NK 細胞などにより非自己と認識された場合に殺傷されるが、この機構が末期腎不全患者では障害されているため、ウイルス感染に感受性である。CKD 患者で、慢性炎症や NK 細胞機能不全が存在する結果として癌の発症率や死亡率に影響するかに結論はできていないが、その解析結果の一部を示す。臨床疫学と分子免疫学との補完的な検討が、Onco-Nephrology の一部として、CKD における癌の発症・進展機序の解明に有用と考えられる。

S6-4

腫瘍崩壊症候群の診断と対策

京都大学腎臓内科学

横井 秀基, 柳田 素子

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) は、腫瘍に対する治療を行った際、腫瘍の崩壊に伴ってリン、カリウム、尿酸の血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、急性腎不全など多彩な病態を呈する症候群である。TLS は TLS panel consensus に基づいて検査上 TLS と臨床的 TLS に分けて診断される。検査上 TLS は化学療法開始 3 日前から開始 7 日以内に 2 つ以上の代謝異常項目が認められた場合としている。臨床的 TLS は検査上 TLS に加えて腎機能障害、不整脈、痙攣などの症状、もしくは突然死を合併したときに診断される。腫瘍崩壊の際、治療開始 6 時間以内にまず高カリウム血症が現れる。少し遅れてリン、カルシウム、尿酸が変動し、急性腎不全が生じやすい。高リン血症は二次性の低カルシウム血症を引き起こし、またこれらの代謝異常により尿細管内でリン酸カルシウム結晶および尿酸/キサンチン結晶が形成され尿細管の閉塞を引き起こす。TLS に伴って発現する可能性のある乳酸アシドーシスにも注意が必要である。TLS のリスク評価としては、腫瘍のサイズ、腫瘍崩壊傾向、患者の病態、対応処置に影響を受ける。急性腎障害の予防として、水分負荷、利尿薬、キサンチンオキシダーゼ阻害薬の投与、さらにラスブリカーゼ投与により尿酸をアラントインに変換し血中尿酸値を急速に低下させることが行われている。カリウム濃度は頻回の電解質チェックを行い、陽イオン交換樹脂の投与や、高カリウム血症となった場合には Glucose-Insulin 療法や透析療法などを行う。また、低カルシウム血症は不整脈と筋痙攣を惹起するため、高リン血症コントロールを行うつつカルシウムの補正を行う必要がある。急性腎障害に伴う透析導入のタイミングについてのコンセンサスは無いが、急速にカリウムが放出されるため、通常の腎不全よりは早めの透析導入を検討する必要がある。

S6-5

メガリンを介した抗癌化学療法による腎障害の対策

¹新潟大学病態栄養学講座, ²新潟大学機能分子医学講座, ³新潟

大学腎・膠原病内科

蒲澤 秀門¹, 細島 康宏¹, 後藤 佐和子², 悴田 亮平³, 斎藤 亮彦², 成田 一衛³

シスプラチンは肺癌等の固形癌治療における key drug であるが、その用量制限毒性は腎障害である。近年、癌に対する治療成績の向上に伴い、長期間抗癌化学療法を受ける症例が増加しているが、腎障害による治療中断症例も増加しており、対策は喫緊の課題である。メガリンは近位尿細管細胞の管腔側膜に発現するエンドサイトーシス受容体であり、糸球体を濾過する様々なリガンド分子 (タンパク質や薬剤) の再吸収や代謝に関わる分子である。私たちは、シスプラチンがメガリンを介して近位尿細管細胞に取り込まれて腎障害を引き起こすこと、抗菌薬イミペネムとの合剤として使用されているシラスタチンが、シスプラチンのメガリンとの結合を阻害することを明らかにした (Hori Y, et al. JASN 2017)。また、私たちはこれまでに尿中に検出されるメガリンが AKI や CKD の予後予測バイオマーカーになる可能性を検討してきたが、固形癌に対する初回治療としてシスプラチンを使用した症例の検討から、尿中の A-メガリン (細胞外ドメイン型メガリン) の治療前値が、治療前後の eGFR の変化量と負の相関を認め、治療前の尿中 A-メガリン高値群で低値群と比較して、シスプラチン投与後の eGFR 低下のハザード比が高くなることを見出した。現在、臨床試験「シスプラチンを含むがん化学療法における、シラスタチンの急性腎障害予防効果を検討するための予備的、非盲検薬物動態試験」が進行中である。本演題ではメガリンを介した抗癌化学療法による腎障害対策の現状を報告し、今後の展望について議論したい。

S6-6

分子標的薬と腎障害

¹慶應義塾大学医学部, ²東海大学医学部泌尿器科

水野 隆一¹, 宮嶋 哲², 大家 基嗣¹

分子標的治療の発展は進行がんに対する薬物治療に大きな変化をもたらしている。従来の殺細胞性抗がん剤が細胞分裂過程のがん細胞を障害することを目的としているのは異なり、分子標的治療薬は創薬の段階から治療標的を決めている点が特徴的であり、正常細胞とがん細胞の違いをゲノムや分子レベルで解明してがんの増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えることを目的としている。がん研究の総合的な発展に伴って新規標的分子発見後の分子標的治療薬創薬期間が短縮化される傾向にあり、今後も様々な分子標的治療薬が登場してくることが期待されている。分子標的治療が実際の臨床の現場に登場すると、創薬時の標的分子とは異なる分子に対してさらなる効果が示され、予想以上の腫瘍縮小効果を示す症例群が存在することが明らかとなった。一方で分子標的薬はその作用機序から重篤な毒性は少ないとされてきた。しかしながら実際には間質性肺疾患のように想定していなかった致命的毒性が出る可能性があり、一概に毒性が少ないとは言えないことが判明した。血管新生阻害薬による分子標的治療に伴う腎臓関連有害事象の中で最も頻度が高いのは蛋白尿とされている。蛋白尿や微量アルブミン尿の出現は高血圧と並んで腎機能障害や心血管合併症の独立した予後因子であることが明らかにされており、血管新生阻害薬投与時に蛋白尿が出現した際には特徴的な副作用を適切に管理し治療継続できるよう工夫する必要がある。

S6-7

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象としての腎障害

日本医科大学泌尿器科
木村 剛

進行性泌尿器生殖器腫瘍の領域においても、2016年8月26日に免疫チェックポイント阻害薬として初めて“根治切除不能又は転移性の腎細胞癌”に対して抗PD-1抗体ニボルマブが承認され、がん免疫療法の時代に入った。2017年12月25日には、“がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮がん”に抗PD-1抗体ペムプロリズマブが、さらに、2018年8月21日には、“化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌”に対して、ニボルマブと抗CTLA-4抗体イビリムマブの併用療法が承認された。免疫システムには、免疫応答を活性化させるアクセル（共刺激分子）と抑制するブレーキ（共抑制分子）が存在する。免疫チェックポイントは本来、自己に対する過剰な免疫反応を抑制するために存在する。しかし、腫瘍が発生・進行する免疫環境では、この抑制性の免疫チェックポイント機構が増強しており、腫瘍細胞上のCD28リガンドファミリーが活性化T細胞上の共抑制受容体であるCTLA-4やPD-1と結合することにより腫瘍免疫を抑制している。免疫チェックポイント阻害薬は、まさにこのCTLA-4やPD-1、PD-L1の作用を阻害することで腫瘍免疫抑制状態を解除し、抗腫瘍効果を発揮するのである。しかし一方、T細胞、自己抗体、炎症性サイトカインによる自己細胞に対する異常な免疫反応が発現することがある。これを、免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）と呼んでいる。irAEは全身どの臓器にも発生する可能性があり、発現時期の予測はしばしば困難である。そのため、適切な診断・治療がなされず致命的になることもある。対策としては、患者のみならず医師、メディカルスタッフへの教育が非常に重要であり、今まで以上に全科に渡る院内連携が必要となる。本シンポジウムでは免疫チェックポイント阻害薬により発生するirAEとしての腎障害について概説する。

S7-1

ヒトの腸内細菌叢の確立とその異常

関西医科大学小児科学講座
辻 章志, 金子 一成

ヒトの腸内細菌叢は出生時にほぼ無菌的な胎児の腸管内に細菌が定着し形成され始めるが、その起源は母体の産道であると考えられていて母体の腔内細菌や腸内細菌と経口あるいは経皮的に接触することで最初の腸内細菌叢が形成される。逆に産道を通過せずに帝王切開で出生した新生児の腸内細菌叢は母体の皮膚常在菌が主体となることが知られている。また新生児期以降も乳児期の栄養方法（母乳栄養か人工栄養か）や抗生物質の投与の有無、離乳食以降の食事内容によって腸内細菌叢に差が生じてくる。出生から3歳頃までの乳幼児期は腸内細菌叢が形成される重要な時期であることを考えると小児においては成人以上に腸内細菌叢の異常（dysbiosis）が健康におよぼす影響は大きいと思われる。実際、最近の研究では小児の疾患においてもdysbiosisとの関連が示唆されている。いくつか例をあげると「アレルギー疾患患者に認められるdysbiosisは制御性T細胞（Treg）の減少を招きアレルギー疾患を引き起こす」といった報告、「異常な腸内細菌の代謝産物が自閉症スペクトラムを引き起こす」可能性、そして「肥満者の腸内細菌叢で優勢なFirmicutes門の細菌群はエネルギー回収効率が良好なため肥満を招く」といった報告がある。演者らもdysbiosisが小児の腎疾患にも関与している可能性を考え小児特発性ネフローゼ症候群患者（INS）の再発頻度と分娩様式の関連を検討した。その結果、頻回再発するINS患者において有意に帝王切開分娩で出生した患者が多かった（Kimata, T. et al. *Pediatr Int.* 2017）。またINS患者の腸内細菌叢や便中有機酸分析を行った結果Tregの誘導に重要な役割をしている酪酸を産生する酪酸菌が減少していることを報告した（Tsuji, S. et al. *Am J Nephrol.* 2018）。本シンポジウムでは演者らの教室の新生児期の腸内細菌叢の確立に関する研究とINSにおけるdysbiosisに関する研究成果も紹介する。

S7-2

糖尿病性腎症の新たなマーカーであり原因物質であるフェニル硫酸の意義

東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科
阿部 高明

腎不全に至る主要原疾患である糖尿病性腎臓病（DKD）への介入が重要視されているが、どの糖尿病患者がDKDを発症しあるいは進行してゆくかを占う指標としてeGFRや尿中アルブミンだけでは不十分であり新たな指標が求められている。糖尿病患者の体内や腸管内では様々な代謝物が合成されその病態に影響している。しかしヒトの腎臓におけるそれら排泄トランスポーター（slco）は動物とヒトは異なるため動物実験の結果はヒトに当てはめられない。そこで我々はヒト腎臓特異的代謝物排泄モデルSICO4C1トランスジェニックラットを作製して糖尿病下での代謝物解析を行い、DKDのマーカーかつ原因候補代謝物としてフェニル硫酸（PS）を同定した。

食事時のチロシンは腸内細菌によってフェノールに変換され肝臓で硫酸抱合されPSとなり尿中に排泄される。従って腎不全患者ではPSの血中濃度は高い。しかしPSは腎機能が正常でも糖尿病下ではその産生が増加しており、ポドサイト障害を惹起してアルブミン尿を増加させる。糖尿病患者コホート（U-CARE, n=362）の解析からPSはアルブミン尿と相関し、特に微量アルブミン群患者において2年後のアルブミン尿増悪と相関していた。さらにフェノールを産生する腸内細菌の酵素を阻害するとモデル動物で蛋白尿の減少と腎機能の改善が認められた。

PSは100%腸内細菌が作るDKDの進展予測マーカーであり、また各種腸内環境の介入によるPSの血中濃度の低下はDKDの新たなかつより安全な治療法である可能性が示唆された。

Kikuchi K. et al. *Nat. Commun.* in press

S7-3

口腔内微生物と腎臓

新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学
後藤 眞, 山口 浩毅, 成田 一衛

口腔内には外界からの多くの微生物・異物の侵入に対する防御機構が備わっている。中でも扁桃は免疫反応の場であるとともに病巣感染として遠隔臓器に障害を与え得る。腎疾患ではIgA腎症の治療オプションとして口蓋扁桃摘出が認識されているが、細菌群集との免疫応答は不明な点が多い。私たちはIgA腎症患者の口蓋扁桃に存在する細菌叢について次世代シーケンサーを用いてゲノム解析を行った。IgA腎症患者63名、尿異常が認められない習慣性扁桃炎患者27名を対象とした。摘出口蓋扁桃の深部陰窩組織を採取し、ゲノムDNAおよびタンパク質を抽出した。扁桃組織の糖鎖不全IgA1は両群で有意な差は認められなかったが、IgA産生誘導に関与するAPRILはIgA腎症患者で有意に高値を示した。メタ16S解析により各細菌群集の相対存在比を比較し、両群で有意な差は認められなかったが、IgA腎症患者においては、扁桃でのGd-IgA1とBacteroidetes門およびSpirochaetes門の細菌群集と関連が認められた。近年、炎症性腸疾患では、IgA分子が結合する細菌群集は腸粘膜での炎症を惹起し、疾患の病態生理に深く関与していることが示されている。扁桃組織では、Bacteroidetes門の細菌群集にIgAがより多く結合し、その程度は習慣性扁桃炎患者よりもIgA腎症患者で有意に高いことが示された。IgA腎症患者の血清からゲル濾過で精製した高分子IgAは、摘出扁桃陰窩組織から培養したBacteroidetes門の細菌に対して習慣性扁桃炎患者よりも有意に親和性が高く、IgA腎症の病態には口蓋扁桃での嫌気性菌に対する免疫応答異常が存在すると考えられた。

S7-4

細菌叢と腎臓を繋ぐ D-アミノ酸

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²金沢大学附属病院検査部, ³金沢大学大学院腎病態統御学

岩田 恭宜¹, 中出 祐介², 和田 隆志³

近年, 腸内細菌叢が種々の末梢臓器と関連し, その破綻が疾患の発症・進展に関与していることが明らかとなった。これまで短鎖脂肪酸やトリメチルアミンなど, 細菌叢からの代謝産物の末梢臓器への影響が報告されている。腎臓病においても, 腸内細菌叢由来の尿毒症物質などが, 腎臓および他臓器へ影響を及ぼすことが示されている。最近, これら腸内細菌叢の代謝産物の一つとして, キラルアミノ酸が注目されている。これまで, アミノ酸の光学異性体を分離同定する事は困難であったが, 分析技術の向上により, キラル体である L 体, D 体それぞれを測定し, 定量評価することが可能となった。その結果, L 体と D 体は, 生体内で異なる動態を示し, さらに機能的にも異なる生理活性を持つことが明らかとなっている。腎臓病においても D-アミノ酸は, その病態に深くかかわっている。腎内には D-アミノ酸の受容体, 合成酵素, 代謝酵素, 尿への排泄機構などが存在し, これらが統合的に作用することによって, 体内の D-アミノ酸が厳格に制御されていると考えられている。また腎障害発症時など, その恒常性が破たんしたときには, 腸内細菌叢からの産生および腎内の D-アミノ酸関連因子の代謝活性が変化し, その体内動態を制御することが明らかとなった。本セッションにおいて, 既報および我々の知見を含めて, 腎臓における腸内細菌叢と D-アミノ酸の関与を概説したい。

S7-5

腸管バリアの破綻と腸腎連関

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

佐藤 稔, 柏原 直樹

腸内細菌叢 (腸内フローラ) は生体内共生環境として個体の恒常性維持に重要な役割を果たす。腸内細菌叢は加齢や生活環境により変動し, 健康状態や疾病に関与することが明らかとなっている。慢性腎臓病患者における腸内細菌叢の変化は, 栄養障害, 全身性または局所性の炎症惹起の他, インドキシル硫酸など尿毒素産生の一因になり得る。近年の報告では, 便秘薬による腸内環境の改善により, 慢性腎臓病の進行が抑制されることが報告された。腎不全で悪化した腸内環境の改善が, 慢性腎臓病の新規治療ターゲットとなる可能性がある。生体は感染防御のため, 自ら抗菌物質を産生している。ヒトにおける抗菌ペプチドはディフェンシンと総称され, 細菌, 真菌など広範囲にわたり抗菌活性を持つ。このうち粘膜上皮の感染防御に関与しているのが α -と β -ディフェンシンである。 α -ディフェンシンは腸内細菌の組成を制御することによって腸内環境の恒常性を保っていることが明らかになっている。腸内細菌叢変化にディフェンシンの発現変化が関与していることが推測されるが, 慢性腎不全病態におけるディフェンシン発現変化を検討した報告はない。我々は, 「慢性腎不全では, 尿毒症物質の増加により腸内ディフェンシン発現変化をきたし, 腸内細菌叢が変化する」との仮説を立てた。腸内細菌叢の悪化がさらなる炎症惹起物質の増加を来し, 腸管バリア機能を傷害し, 腸管内で増加した尿毒症物質の体内吸収を阻止できず, 血中尿毒症濃度の上昇を来すのではないかと考える。腸管バリア機能改善が尿毒症物質を低下させ, 腎臓病進展阻止の有効な治療法につながるかと考える。

S8-1

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の概要

青梅市立総合病院リウマチ膠原病科

長坂 憲治

診療ガイドライン (CPG) とは, 患者と医療者を支援する目的で系統的な手法により作成された推奨を含む文書である。ANCA 関連血管炎 (AAV) 診療ガイドラインは 2011 年に発刊されたが, その後治療法は進歩し CPG 作成法も変化した。また, AAV は複数診療科の協力が重要となるだけでなく, 地域によっては非専門医が診療を行わざるを得ない実情がある。厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班では, これらの状況をふまえ, わが国の AAV の診療水準の向上と標準化のため, CPG の全面改訂を行い, ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 を発刊した。対象は, AAV 患者・家族, 医療スタッフ, AAV の診療に携わる基幹病院の非専門医を含む医師である。構成は, 難治性血管炎研究班が作成した GRADE 法に基づくクリニカルクエスチョン (CQ) と推奨 (Part 1), 難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患研究班の 3 班合同で作成した AAV 診療全体を網羅する解説 (Part 2) の 2 部構成とした。本邦で発刊されている AAV に関する複数の CPG との同異については冒頭で触れた。Part 1 の CQ1 では AAV の寛解導入治療を, CQ2 では AAV の寛解導入治療における血漿交換を, CQ3 では AAV の寛解維持治療を取り上げた。システマティックレビュー (SR) で採用された研究論文はアウトカムごとにエビデンスの質 (確実性) を評価し, 利益と害のバランス, 患者の価値観や優先度, コストや資源を考慮しながら, AAV の診療に携わる医師と医療消費者からなるパネル会議で推奨が決定された。いずれの CQ においても, エビデンスの確実性は低または非常に低で, 推奨の強さは弱い推奨となった。SR では, ほとんどのサブ CQ に関して評価可能なエビデンスは 1 または 2 件であり, 希少疾患における CPG 作成の難しさが示された。推奨の主な内容は, 2016 年に発表された EULAR/ERA-EDTA recommendations とほぼ合致していた。

S8-2

各診療科からみた ANCA 関連血管炎診療ガイドラインとエビデンス・プラクティスギャップ

和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科

藤井 隆夫

顕微鏡的多発血管炎と多発血管炎性肉芽腫症の診療には, 膠原病内科, 腎臓内科, 呼吸器内科など多科が関わる。現在まで, 複数の研究班で抗好中球細胞質抗体関連血管炎 (ANCA-associated vasculitides, AAV) に関する診療ガイドラインが作成されてきたが, それぞれが異なる診療科の医師を中心として作成されたものであるため, 同じ AAV に対する治療推奨が異なっているケースも見受けられた。この状況を踏まえ, 難治性血管炎に関する調査研究班, 難治性腎疾患に関する調査研究班, びまん性肺疾患に関する調査研究班が共同編集した「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン (AAV-CPG) 2017」が作成された。厚生労働省 難治性血管炎に対する調査研究班の横断協力分科会 (分科会長 高崎 芳成) では, AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会, 日本腎臓学会, 日本呼吸器学会の評議員 (あるいは代議員) にメールを送付し, AAV-CPG 2014 年版と 2017 年版に関する Web アンケートを 2 度行った。2014 年版 (第 1 回アンケート) では, その使用状況, 診療科による考え方の相違を中心に調べた。また 2017 年版 (第 2 回アンケート) では, GRADE 法で記載された各推奨 (Part 1) の遵守状況を各科ごとに調べ, その相違を調べた。そして, 推奨の遵守状況が科によって異なる場合, いかなる項目で違いが存在するか, またいかなる理由で遵守が困難であるか (エビデンスプラクティスギャップ) について検討した。本シンポジウムでは, これらの結果を供覧し, 今後の改訂に向けていかなる課題が存在するかについて検討したい。

S8-3

血管炎の国際共同研究

¹宮崎大学血液・血管先端医療学講座, ²京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター
藤元 昭一¹, 猪原 登志子²

わが国における血管炎に関する全国規模の調査・研究は、難治性血管炎に関する調査研究班 (JPVAS) が中心となって行われている。欧州では欧州血管炎研究学会 (EUVAS), 米国では米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) がその中心的役割を担っている。2010 年台になって、EUVAS, VCRC 等と JPVAS との共同事業として国際共同研究が進められている。(1) DCVAS 研究: 欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究: 2011 年 1 月から本研究が始まり、2017 年 12 月で症例登録は終了。世界各国の 136 施設から、6991 症例が登録された。現在、各血管炎の分類基準案が段階的に発表され、DCVAS データを用いた解析も開始されている。(2) PEXIVAS 試験: ANCA 血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加による生命・腎予後の改善の有無を評価する無作為比較試験: 2010 年 6 月より開始され、2017 年 8 月に試験終了。世界 16 カ国の 95 施設より 704 症例が登録され、主解析が終了し、論文投稿中である。(3) RITAZAREM 試験: 再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験: 2013 年 4 月より開始され、世界 9 カ国の 39 施設より 188 症例が登録された。2019 年 12 月に試験終了予定であり、再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブの有用性が評価される。本講演では、上記に加えて、JSN (Vasculitis グループ) と ERA-EDTA の共同研究として、急速進行性腎炎症候群と急性腎炎症候群を呈した腎生検例の比較研究の準備が進められているので、合せて報告したい。

S8-4

ANCA 関連腎炎のマネジメント

杏林大学第一内科学 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
要 伸也

ANCA 関連腎炎は、全身性中小型血管炎に伴う糸球体毛細血管炎で、病的には壊死性半月糸球体腎炎、臨床的には急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を呈する難治性疾患である。顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性肉芽腫症性多発血管炎 (EGPA) の 3 つの病型があるが、腎炎を生ずるのはおもに最初の 2 つである。腎限局型と腎外症状を伴う全身型に分けられる。Berden の組織分類によりある程度の予後の推定が可能であり、治療開始時の腎機能や病理所見 (正常糸球体数、慢性病変の程度、など) が予知因子となる。初期治療の基本は副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用であり、とりわけシクロホスファミド (CY) が多く用いられてきた。最近、ANCA 関連血管炎にリツキシマブ (RTX) が適応となり、腎機能による用量調節の必要がないことから、腎炎合併例についても使用機会が増えている。最近のガイドラインでも第一選択薬あるいは第二選択薬に位置づけられている。RTX と CY の併用、血漿交換の有効性のほか、維持治療についても検討されている。近年、これらの治療の進歩により予後の改善が見られるが、早期発見・早期治療が最も重要であることに変わりはない。今後は、補体阻害薬など新規治療薬も期待される。本講演では、ANCA 関連腎炎のマネジメントに関する最新情報と今後の課題について概説する。

S8-5

RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN 関連研究から得られた知見

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
佐田 憲映

厚労省難治性血管炎および進行性腎障害に関する調査研究班では、2009 年より、わが国の ANCA 関連血管炎 (AAV) 診療の実態を把握するために RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN の 2 つの前向きコホート研究が行われ、これらの研究の観察を延長した Co-RemIT-JAV/Co-RemIT-JAV-RPGN の 2 つの研究も行われている。RemIT-JAV 研究からは、わが国の AAV 患者で、MPO-ANCA 陽性患者が圧倒的に多く、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) でも MPO-ANCA 陽性例が多いこと、間質性肺障害の合併が多いことが明らかにされた。次いで、シクロホスファミドの併用割合が低くステロイドの減量が遅い治療実態、厚労省診断基準では GPA と顕微鏡的多発血管炎多発血管炎 (MPA) の区別が困難な点、感染症の危険因子として年齢や性別、初期ステロイド量、重症度が報告された。Co-RemIT-JAV 研究からは、寛解維持期にプレドニゾン換算 2.5 mg/日以下となると再燃のリスクが高くなることが明らかにされている。RemIT-JAV-RPGN 研究では、RPGN 臨床重症度分類が AAV 全体においても予後予測に有用であること、EUVAS 組織分類がわが国の AAV 患者でも腎予後予測に有用であることが報告された。血清や尿検体を用いた二次研究も展開されており、これまでに 16 種の遺伝子発現の組み合わせで治療反応性が予測できること、疾患活動性マーカーとしての TIMP-1、腎障害に関連するマーカーとして transketolase や CD93 などが見いだされている。また、2 つの研究の統合データを用いた解析からは、再燃予測における ANCA の有用性が報告された。この 2 つの研究に関連してゲノム関連解析も行われており、IRF や ETS-1 の遺伝子多型や HLA-DRB1 *13:02 が AAV に関連することも明らかにされている。

S8-6

急速進行性糸球体腎炎 RPGN 診療ガイドラインと今後の課題

筑波大学腎臓内科
臼井 丈一, 山縣 邦弘

厚労省難治性腎疾患に関する研究班 (成田一衛班長) 急速進行性糸球体腎炎 (以下 RPGN) ワーキンググループでは、RPGN の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。このアンケート調査の成果や諸外国のエビデンスを元に、本研究班から「RPGN の診療指針初版」(平成 12 年度時点登録症例 715 例、平成 13 年度公表)、「RPGN の診療指針第二版」(平成 18 年度調査時点での登録症例 1772 例、平成 22 年度公表)、「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2014」(平成 25 年度公表)、「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2017」(平成 28 年度公表)と 4 つの診療指針・ガイドラインを発表してきた。また、血管炎に関する厚生労働省研究班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」(平成 22 年度)、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版)」(平成 24 年度)、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」(平成 28 年度)と 3 つの診療ガイドラインを発表した。疾患情報の啓発や診療ガイドラインの普及により、RPGN の生命予後は経年的に大きく改善している (Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018)。重要視した診療方針として、感染症死を回避するためにマイルドな治療選択を行う症例を臨床重症度、透析、年齢を元に選別し、治療法を提示してきた。一方、腎予後に関しては近年大きく改善しているとはいえない。今後は腎予後改善、透析導入抑止に向けどのような対策を行っていくべきか検討しつつ、診療ガイドラインを改訂する必要がある。わが国の RPGN 診療の歴史をたどりながら、現在改訂作業中のエビデンスに基づく RPGN 診療ガイドラインの概要を解説する。

S9-1

糖尿病性腎臓病治療薬の実際と進歩—SGLT2 阻害薬と新規ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー—

香川大学医学部薬理学

西山 成

糖尿病性腎臓病 (DKD) 治療薬として第 3 相臨床試験まで進んでいるものとして、SGLT2 阻害薬とミネラルコルチコイド受容体ブロッカー (MRB) がある。SGLT2 阻害薬は尿糖を生じて血糖をコントロールする抗糖尿病薬であるが、EMPA-REGOUTOME 試験や CANVAS プログラムといった大規模臨床試験のサブ解析において、2 型糖尿病患者の腎リスクを有意に低下させるという驚きの結果が報告された。また、腎リスクを主要エンドポイントとして SGLT2 阻害薬を DKD 患者に投与した CREDESCENCE 試験では、中間解析で有意な腎リスク低下が認められ、試験が中断された。一方、ミネラルコルチコイド受容体の拮抗薬であるスピロラクトンやエプレレノンがカリウム保持性利尿薬として、あるいは降圧薬として使用されてきた。これらはいずれもステロイド骨格を持つ薬物であるが、抗アルブミン尿の報告があるものの、高カリウム血症などを生じやすく、腎機能低下患者では使用しにくい薬剤とされてきた。これに対して最近、ステロイド骨格を持たない新しい非ステロイド性 MRB の臨床開発が進んでいる (詳細はシンポジウム 12 において発表予定)。本シンポジウムについては、両薬剤の薬理学的作用メカニズムについて、最新の知見をまとめて紹介する。

S9-2

aHUS、C3 腎症治療の実際と進歩～病態から抗補体薬まで～

1名古屋大学腎不全システム治療学, 2名古屋大学腎臓内科, 3愛知医科大学腎臓リウマチ・膠原病内科

水野 正司¹, 鈴木 康弘¹, 丸山 彰一², 伊藤 恭彦³

補体は、長らく自然免疫の一部 (補体の古典的役割) を担うものと考えられてきた。しかし、21 世紀に入り、古典的役割に加えて様々な役割が解明され、補体は獲得免疫の中でも注目されるようになってきた。また、様々な疾患領域でその重要性が注目されるようになってきた。腎領域においても、aHUS や C3 腎症といった病態に補体系の活性化や制御の異常が取り上げられるようになり、補体はより身近な存在になってきたといえる。さらに、補体に注目した抗補体療法についても、C1 インヒビター (C1 インアクチベーター) や C5 中和抗体 (エクリズマブ) の登場により実臨床応用されるようになり、近年ますます補体関連疾患が注目を集めているのではないと思われる。ここでは、補体異常が関わる aHUS と C3 腎症の病態について概説し、抗補体薬を含めた現在の治療、現在開発中の抗補体薬の可能性について、また今後の抗補体薬の展望について、考えて行きたい。

S9-3

膠原病疾患治療薬の実際と進歩 免疫抑制薬から生物学的製剤まで

聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center

岡田 正人

膠原病疾患の治療薬は免疫学的な理解の進歩から、より標的を絞った薬剤が疾患ごとに用いられるようになった。また、即効性、短期安全性、安定性、長期安全性などを考慮し、寛解導入時と寛解維持期を意識した薬剤の選択と変更が重要とされている。全身性エリテマトーデスにおいては、本邦でもヒドロキシクロロキンが標準治療となり、ステロイドフリーの達成がより容易になった。また、生物学的製剤としては、B 細胞の活性化に関わる BAFF に対するベリムマブが承認され、特に抗 dsDNA 抗体高値、補体低下を伴う病態においては効果が期待される。その他にも、Tyk2 を含む JAK 系や BTK への阻害薬、すでに乾癬で市販されているウステクヌマブの適応拡大、Type I Interferon 系に対する生物学的製剤、さらなる BAFF 関連の新薬など多くの開発が進んでいる。大型血管炎に対しては、IL-6R に対する生物学的製剤であるトシリズマブが保険適応となり、ステロイドの減量・中止がより早期に行えるようになった。小型血管炎に対しても、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎におけるリツキシマブが標準治療となり、さらに plasmablast への効果が期待できるベリムマブを維持として用いる治療法や免疫グロブリン製剤の併用が研究されている。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対しては、IL-5 に対する生物学的製剤であるメボリズマブが標準治療の 1 つとして登場し、さらに同系統の薬剤の開発も進んでいる。全身性硬化症に対しては、多くの抗線維化薬が治療薬として開発されており近く認可予定である。膠原病の治療は、即効性と短期安全性に優れたステロイドの使用は寛解導入時の標準治療の選択肢として未だに残っているが、安定性と長期安全性に優れた治療薬の進歩により、良好な治療効果を維持したまま患者の QOL を向上させる治療と変遷した。

S9-4

腎機能低下患者への薬剤投与時のピットフォール

熊本大学臨床薬理学分野

平田 純生

腎機能低下患者の薬物動態変化の特徴として、1. 薬物の尿中未変化体排泄率、あるいは活性代謝物の尿中排泄率が高ければ高いほど、蓄積することによって中毒性の副作用をきたしやすい。2. モルヒネやジソピラミドなど親水化合物よりも親水性が高くなった活性代謝物が蓄積して思わぬ副作用をおこすことがある。3. インスリンやエキセナチドなどペプチド構造を持つ薬物は腎で代謝されるため、腎機能低下患者では血中濃度が上昇する。4. デュロキセチンやロスバスタチンは肝代謝型薬物であり、尿中排泄率が低いが、腎機能低下患者では血中濃度が上昇する。これは尿毒性物質の蓄積により機能性蛋白である代謝酵素・トランスポーターが正確な翻訳後修飾を受けなかったため、発現量・機能が低下することによって起こる。RAS 阻害薬服用者にスピロラクトンや ST 合剤の併用は重篤な高カリウム血症をきたしやすい。クラリスロマイシンとコルヒチンを併用するとコルヒチン中毒による顆粒球減少症によって 10% 以上が死亡し、腎障害の存在がその独立した死亡原因なることが明らかになっている。骨粗鬆症などで投与される活性型ビタミン D の服用や尋常性乾癬に用いるビタミン D 軟膏の全身塗布は高カルシウム血症による尿濃縮障害から深刻な薬剤性腎障害をきたしやすい。加齢に伴い腎機能は低下しやすく、筋肉量も減少しサルコペニアになりやすく、CKD で顕著である。筋肉由来の血清クレアチニン (SCr) 値は相殺され高齢者では上がりにくく腎機能が把握しにくい。このような原因で過量投与によって起こりやすいのがプレガバリンやバラシクロビルなどの腎排泄性薬物による意識障害である。バラシクロビルには腎後性腎障害のリスクも高く、NSAIDs などの併用はリスクを助長する。サルコペニア症例では実測 CCr の測定または血清シタチン C を用いた個別 eGFR (mL/min) が有用である。

S10-1

CKD 教育と地域連携オーバービュー

山梨大学医学部内科学講座第3教室
北村 健一郎

平成28年3月から糖尿病性腎症重症化予防プログラムが開始され、平成30年7月に厚生労働省から腎疾患対策検討会報告書が出された。このような動きを背景に各自治体においては地域に根差したCKD対策ならびに糖尿病性腎症重症化予防プログラムを強力に推進することが求められている。CKDの総合的な対策を展開するためには、(1)啓発・早期発見、(2)発症予防、(3)重症化防止を3本柱として、対策推進のための協議会を行政とともに設置する必要がある。私はこれまでに熊本市役所および山梨県庁とともに「熊本市CKD対策推進会議」、山梨県CKD予防推進対策協議会」を発足させ、大学、医師会、基幹病院、歯科医師会、栄養士会、看護協会、健診機関、保険者、市民団体など多くの関係団体と協働し、CKD啓発イベント開催、尿試験紙配布、栄養・健康相談などを行ってきた。また、特定健診に血清クレアチニン値測定を追加し、CKDの早期発見を容易にするともに健診未受診者へ積極的に受診勧奨を行い、特定保健指導を進め、必要に応じて市区町村単位でのCKD予防教室開催を促した。更に、かかりつけ医と専門医による「CKD対策病診連携システム」を構築し、「CKD病診連携登録制度」を創設するとともに専門医への初回紹介基準や2回目以降の紹介基準となる再紹介チェックシートを作成して円滑な病診連携を推進した。保健指導ならびに受診勧奨において重要な役割を担う保健師や看護師のスキルアップを目的としてCKD療養指導研修会も定期的に開催した。これらの対策の結果、熊本市では8年間で新規透析導入患者を17%、山梨県では3年間で10%減少させることが可能となり、熊本市では累計で約17億円、山梨県では約3億円の医療費削減効果につながった。本シンポジウムでは、これらの取り組みについてご報告し、医師のみならず保健師、看護師を含めた医療スタッフと行政の果たす役割について考えてみたい。

S10-2

CKD 教育と地域連携の課題と展望

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
斎藤 知栄

CKDの発症予防・早期発見・重症化予防のためには、CKDを一般市民や患者、医療従事者により広く認知し理解を深めていただく必要がある。2016年に日本腎臓学会より刊行された「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～」ではCKDの発症リスクの是正・治療の重要性、健診受診によるCKDの早期発見、CKDの早期介入のための医療機関受診において、一般市民や医療機関の従事者のみでなく、国や地方自治体、保険者も対象としてそれぞれがCKD対策に担う役割について提唱している。自治体や職場が一般市民の健診受診を促進し、特定健診の検査項目に血清クレアチニン値を追加すること、一般市民が健診受診の必要性を理解し、健診で指摘された尿異常や腎機能低下を放置せず医療機関受診へつなげること、受診したかかりつけ医療機関がCKD重症度分類と紹介基準に照らし合わせて腎臓専門医への適切な紹介を行うなど、地域全体で包括的に取り組む必要がある。これらが潤滑に進むための工夫が必要である。CKDの一般市民への浸透度を上げるための啓発は今も必要であり、自治体や医療機関は紹介基準について最新のガイドラインの内容にアップデートが必要であるなど、絶えずCKD教育は内容を更新し継続する必要がある。これらCKD教育の担い手として多様な医療スタッフが参画することで、指導の現場が増え、視点が広がる。2018年より認定された腎臓病療養指導士は、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、CKD療養指導に関する職種横断的な基本知識を有する資格として誕生した。今後は腎臓病療養指導士が地域で活躍できる場を広く多彩に展開していくことが重要である。

S10-3

CKD 教育と地域連携の現場から

千葉東病院腎臓内科
川口 武彦, 首村 守俊, 今澤 俊之

千葉東病院では医師・看護師・薬剤師・管理栄養士をメンバーとするCKDチームを2011年9月に結成し、クリニカルパスを用いたCKD検査教育入院(CKD入院)を同年12月より開始した。1. CKD患者ケアの質向上 2. CKD専門スタッフの育成 3. CKD入院患者数の増加の3つの目標を掲げ、2019年2月までの87ヵ月間に850名を受け入れることができた。CKD診療の中心は生活習慣病の管理・ケアであり、患者教育による行動変容が極めて重要である。しかし外来診療のみでは患者の行動変容を促すのに限界があり、CKD入院(7日間)は患者教育を効果的・効率的に行う手段となりうる。2016年の調査では、当院CKD入院患者250名(年齢69±12歳DM30%)を対象に、入院前後1年間(計2年間)のeGFR低下速度(ml/min/1.73m²/年)を比較したところ、入院前4.5±0.5、入院後1.7±0.4と有意な減少効果を認めた(p<0.001)。本検討はデザインの点から限界はあるものの、CKD入院が中長期的な腎保護に有効である可能性が示された。一方で近年CKD診療において、1. DKD増加 2. 高齢化が大きな課題となっている。本CKD入院に占めるDMの割合は30%であり、その約7割はCKD stage G4, G5を占め、不可逆的な腎障害を呈していることも多い。そのため地域連携においてもCKD教育の視点から早期紹介、早期介入、透析導入予防が望まれる。また、高齢社会に伴い80歳以上のCKD患者も最近まれではなく、腎機能だけでなく身体機能、認知機能、食事・栄養の点から総合的な管理・ケアが重要である。高齢者腎不全に対する腎代替療法選択指導と併せ、高齢者CKDに対する教育・リハビリテーションの必要性も増している。以上より、病院紹介前の地域における啓発活動や介入を視野に入れ、今後CKD教育の新たなスキームが必要であろう。本セッションでは千葉東病院のCKD入院を軸とした取り組みをケーススタディとして取り上げ、今後のCKD教育の方向性について議論したい。

S10-4

CKD 教育と地域連携の現場～看護師の立場から～

¹池田バスキュラーアクセス・透析・内科、²聖隷横浜病院
水内 恵子¹, 内田 明子², 池田 潔¹, 安田 透¹, 梶本 宗孝¹, 松岡 一江¹

生活習慣病や加齢に伴うCKD患者が、住み慣れた地域で安定して社会生活を送り続けるためには、地域連携による早期発見、療養生活支援が重要である。近年、CKD外来の開設や地域連携パスの活用が報告されているが、看護師の介入は施設により異なり、十分とは言えない。日本腎不全看護学会では、DLN(慢性腎臓病療養指導士)の育成とともに、CKD看護実践「治療選択に関する特別研修(全6コース・12時間)」を実施し、この4年間で受講者はのべ6409名、全コース修了者約700名となった。また、昨年誕生した日本腎臓病療養指導士は認定者734名中、看護師が59%を占めている。一方、当学会の調査によるとCKD患者の療法選択に看護師が関わる割合は43.0%で、理由として「外来担当ではない(41.1%)」「医師の方針(10.7%)」等が挙げられていた。病院の外来は看護師等の配置が少なく、さらに継続してCKD患者を担当できない状況がある。病院だけでなく地域の看護師や保健師との連携システムの構築が不可欠と考える。当院には、腎内科医4名と看護職に保健師4名、PD看護経験者4名がおり、CKD療養指導や療法選択支援にあたり、併設した訪問看護ステーションが患者の在宅生活を支援する。CKD外来患者はステージ1~5まで約150名(平均年齢62.8±13.9歳)、患者の情報はCKDステージごとに集約し、医師、看護職、管理栄養士、臨床検査技師が毎月カンファレンスで情報共有し、次回受診に必要な教育準備を行う。また、周辺施設との連携にも取り組んでいるが、CKD患者の約3分の1は他の患者の紹介を契機として受診しており、地域社会との連携やCKD啓発活動の重要性を実感している。今後更に、CKDと地域包括ケアシステムとの連携を充実させ、看護師として患者の療養生活を支援したい。

S10-5

CKDの栄養・食事教育における地域連携の可能性

虎の門病院
土井 悦子

慢性腎臓病 (CKD) 患者、未だ診断されていない隠れCKD患者、CKD予備軍は1,300万人を超え、私たち管理栄養士がCKD発症・進行の抑制や透析導入患者数の減少に貢献するには、これまで以上に積極的な療養支援のための取り組みが必要となる。管理栄養士がそれぞれの場で担える役割として、行政においては、地域住民へのCKD早期発見・早期治療の重要性に関する啓発活動や、健診結果を受けての受診勧奨、地域に密着したクリニックなどにおいては、専門医を受診する必要性が低い段階からの情報提供や食事療法の教育、基幹病院においては、CKD療養指導チームへの参画を通じた栄養管理と食事療法の教育等が考えられる。また、在宅療養においては、栄養ケアステーション等をはじめとする、患者の生活に密着した場面での継続的な支援が有用と思われる。CKDの栄養・食事教育において難しいと感じる点は、1. 病期分類ステージにより食事療法の重点が変化していくこと、2. 原疾患により患者が留意してきた食事の注意点が異なること、3. 患者ごとに食事療法歴 (指導歴の有無や具体的な方法) が異なること等である。また、CKD以外の疾患に対して他医療機関で指導を受けている患者に対しては、統一した方針で包括的な療養指導を行わなければ、患者を混乱させ、食事療法への意欲を低下させる可能性もある。全てのCKD患者に標準化された適正な栄養・食事教育を行うには、各分野で活動する管理栄養士の情報共有や連携の方法を構築する必要がある。本講演においては、2018年に創設された腎臓病療養指導士の地域での活動状況や、各地の栄養ケアステーションの現状を踏まえ、業務特性の異なる場でCKDに対する療養指導を担う管理栄養士どうしの地域連携の可能性を考えたい。

S11-1

アルポート症候群総論

琉球大学小児科
中西 浩一

アルポート症候群は進行性の遺伝性糸球体疾患である。約8割がX連鎖型であるが、常染色体劣性・優性もある。頻度は欧米の報告で有病率1/5,000、発症率40,000出生に1人である。IV型コラーゲン遺伝子変異が原因であり、糸球体基底膜のIV型コラーゲン分子のネットワークの破綻がひきおこされる。腎不全の家族歴に難聴を伴う古典的定義にかかわらず、臨床的に良性家族性血尿は少なからず常染色体劣性型アルポート症候群家系であるし、そのような家系において腎不全があれば常染色体優性型の可能性がある。病初期には血尿が唯一の所見で、持続性の顕微鏡的血尿に発熱時などに肉眼的血尿を伴うこともある。タンパク尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもよくある。特徴的な難聴や眼病変がみられれば診断上有用である。多くは腎不全の家族歴を有し腎生検で診断されるが、特徴的な糸球体基底膜の電子顕微鏡所見やIV型コラーゲン異常が証明されれば家族歴や難聴は診断に必須ではない。したがって、家族歴のない例ではアルポート症候群を念頭に置かないと正しく診断できないことがあり、原則的に血尿がみられる疾患は全て鑑別疾患となる。遺伝子解析による診断も可能で、欧米では積極的に実施されており、腎生検の頻度は減少している。現時点では疾患特異的治療はなく、対症療法が中心である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬の有効性を示唆する報告があり、第一選択と考えられる。X連鎖型男性を中心に腎機能が進行性に悪化する。末期腎不全進行への自然歴は、X連鎖型男性患者で25歳までに50%、42歳までに90%とされる。一方、X連鎖型女性においても腎機能予後は必ずしも良好ではない。腎移植においては、遺伝性疾患であるため生体腎移植時の腎提供者の問題、また腎移植後の再発性腎炎 (新規抗糸球体基底膜抗体腎炎) の問題が存在する。

S11-2

成人領域とアルポート症候群～ガイドラインを中心に～

藤田医科大学腎臓内科
林 宏樹

アルポート症候群 (AS) 診療ガイドライン 2017・VII章「成人期の諸課題」の総論では、AS診療への参画が不十分である内科医の現状と課題が示されている。ASは小児期に好発するため、小児科領域の疾患という認識が一部にある。実際は末期腎不全に至った後も適切に管理されれば、生命予後は良好であり、長期にわたる成人期の管理を要する。各論では妊娠・出産と、常染色体優性型ASについて述べられている。ASの80%はX連鎖型であり、妊孕期に腎不全を発症する女性患者は相対的に少ないが、X連鎖型であっても何らかの理由で重症を呈する女性患者が存在し、また、常染色体劣性型女性では妊孕期に腎不全を呈することが多く、ASにおいて腎不全合併妊娠の理解は重要である。ASの妊娠・出産に関する情報は症例報告に限られる。出版バイアスを考慮せねばならないが、妊娠中の蛋白尿悪化はCKDステージにかかわらず高率にみられるものの出産後に軽減し、腎機能低下を予見しない。一方、ベースラインの腎機能はCKD進行に影響を及ぼし、CKDステージG2以降では妊娠・出産による腎機能悪化が懸念される。ASの約5%をしめる常染色体優性型は、蛋白尿発症 (中央値17歳) から非常に緩徐な経過で進行し、末期腎不全に至る (中央値70歳)。難聴を含む腎外症状を欠くことから臨床的には家族歴のみがたよりであること、組織学的に非特異的組織像を呈しIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は正常発現の所見を呈することから、遺伝子検査以外での診断は困難である。成人期においても定型的でない腎疾患に遭遇した場合には、ASの可能性を常に念頭におく必要がある。

S11-3

成人領域のアルポート症候群～診断のコツ (病理)～

名古屋第二赤十字病院腎臓内科
武田 朝美

成人領域で臨床情報だけでアルポート症候群の診断を的確に行うことは困難であるが、アルポート症候群を診断することは患者さんにとって腎予後および治療方針決定において重要な意味を持つ。慢性腎炎との鑑別には腎生検所見が必要となり、その場合にはアルポート症候群を鑑別診断として想起することができるかどうか鍵となる。腎生検病理所見から正しい臨床病理診断に至ることができるようにアルポート症候群も念頭において病理所見を確認していくことになる。アルポート症候群は遺伝性腎炎であり、X連鎖型 (XLAS)、常染色体劣性 (ARAS)、常染色体優性 (ADAS) に分類される。成人領域においては若年では腎不全に至らないXLASモザイク女性やADASを見逃さないように確定診断に結びつけることが求められる。現状では腎生検所見からアルポート症候群を疑い、遺伝子検査をすすめて確定診断していくことになる。アルポート症候群の光顕所見は、糸球体では係蹄の非薄化や肥厚が不規則に存在することもあるが増殖性病変はなく、分節性硬化性病変を伴うこともある。脂質異常症を伴わない間質への泡沫細胞の集積像はアルポート症候群に特徴的であり、1-2カ所にわずかに泡沫細胞を認めるのみでもXLASモザイクやADASを疑う根拠となり得る。蛍光抗体法では、免疫グロブリン、補体は陰性であり、type-IV collagen $\alpha 5$ 鎖の染色性の有無を確認する。電顕では、糸球体基底膜の不規則な肥厚や非薄化が目立つことが多く、その中で基底膜の多層化や断裂、網状変化が散見されることが特徴的である。XLASモザイクおよびADAS症例の腎生検病理像から確定診断に至る過程を示していきたい。

S11-4

成人領域のアルポート症候群～診断のコツ (臨床)～

¹虎の門病院腎センター, ²神戸大学医学部小児科
今福 礼¹, 野津 寛大², 乳原 善文¹

Alport 症候群 (AS) は最も頻度の高い遺伝性腎炎で、IV 型 collagen $\alpha 3, 4, 5$ 鎖をコードする *COL4A3, COL4A4, COL4A5* 遺伝子の異常に起因し進行性腎不全、難聴、眼合併症を三徴とする。AS の 80% は *COL4A5* 変異による X 染色体連鎖型 AS (XLAS) で、病理学的には係蹄基底膜の $\alpha 5$ 鎖染色欠損や電顕変性像 (肥厚、多層・網状化) が特徴である。典型的 XLAS 男性は幼少期から血尿、蛋白尿を呈し 30 歳までに末期腎不全に至る。したがって、従来から AS は「小児科で診断・治療される疾患」と認識されてきた。しかし、近年遺伝子解析法の進歩により非典型的 AS の存在が明らかとなった。例えば、多くの XLAS 女性やミスセンス変異等による一部の XLAS 男性は典型例と比し腎不全の進行が緩徐で難聴が少なく、 $\alpha 5$ 鎖染色正常例も多い。さらに、*COL4A3/COL4A4* のヘテロ接合体変異による常染色体優性 AS (ADAS) という疾患概念も明確になってきた。ADAS は青年期以降に蛋白尿を伴い 40-70 歳で末期腎不全に至る。腎組織では光顕は正常 (進行例の一部は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 様)、 $\alpha 5$ 鎖染色も正常で、電顕で係蹄基底膜の非薄化や変性を認めるのみである。腎外合併症は少ない。したがって ADAS は臨床病理学的には診断困難で遺伝子検査が必須である。さらに、従来「腎不全に至る非薄基底膜腎症 (TBMN)」「TBMN/FSGS 合併例」とされていた症例の多くや「家族性 FSGS」の一部が、実はこの ADAS と同一疾患であることも分かってきた。このような中、我々は臨床病理学的に診断できなかった遺伝性腎炎の成人例に対して遺伝子検査を施行し 70% が ADAS、25% が XLAS 女性およびミスセンス変異による XLAS 男性であることを明らかにした。つまり、診断困難な腎炎の中に「腎臓内科医が診断・治療すべき非典型的 AS」が多数潜在している可能性がある。今回は成人領域でどのような症例に AS を疑い遺伝子検査を行うべきか概説する。

S11-5

アルポート症候群の治療～現状と今後～

神戸大学医学部小児科
野津 寛大, 飯島 一誠, 山村 智彦

Alport 症候群は高頻度に末期腎不全へと進行する予後不良の遺伝性腎疾患であり、特に最も重症の臨床像を呈する X 染色体連鎖型 (XLAS) の男性患者では平均 25 歳で末期腎不全へと進行するとされている。一方、男性 XLAS 患者においては遺伝子型と臨床像に強い相関関係を認め、truncating 変異を有する場合と non-truncating 変異を有する場合は末期腎不全進行年齢が 10 年以上異なることも知られている。現在まで末期腎不全への進行を遅延させる目的で ACE 阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われ、一定の効果を認めている。私たちの検討でも男性 XLAS 患者において、15 年ほど末期腎不全への進行を遅延させることが可能であるとのデータが得られている。ところが、truncating 変異を有する群のみで解析を行うとその遅延効果は 10 年にとどまっていた。つまり、元々重症の臨床系を呈する truncating 変異を有する患者では、さらにこれらの治療効果も希薄であると言える。現在臨床試験が行われている二つの新規薬剤が存在する。一つ目は、anti-miR-21 oligonucleotide (RG-012) であり、腎間質の線維化に寄与する miR-21 を抑制することによる治療法である。二つ目は KEAP1-Nrf2 activator (Bardoxolone Methyl) であり、炎症の抑制に伴いミトコンドリア機能改善により効果を発揮するとされている。他方で、私たちは遺伝子型と臨床像の強い相関を認めることをヒントに、現在遺伝子標的療法であるエクソスキッピング療法を開発中である。本治療はアンチセンスオリゴヌクレオチドにより truncating 変異のあるエクソンのスキッピングを誘導し non-truncating 変異へと置換する治療法である。現在まで、in vitro および in vivo の実験系で非常に良好な結果を得ることに成功し、今後臨床応用につなげていきたいと考えている。今回、Alport 症候群の治療法に関して考察を行う。

S11-6

アルポート症候群と Bardoxolone Methyl

佐賀大学小児科
大塚 泰史

アルポート症候群にはいまだ根治へ導く治療はなく、ACE 阻害薬・ARB などにより CKD の進行を遅らせながら、腎代替療法へつなげることが治療の主体である。そのためこの難病に対する新しい治療が切望されている中、Bardoxolone Methyl (以下 Bard) が近年注目されている。Bard はオレイン酸骨格をもつトリテルペノイドの類似体で、抗酸化炎症モジュレーターの一つである。主な作用は転写因子 Nrf2 活性化を介した抗酸化作用・抗炎症作用と、NF- κ B 経路の抑制とされている。当初、固形腫瘍患者を対象にした臨床研究において、Bard により疾患の安定化に加えて eGFR の改善がみられたことから、腎疾患への応用が試みられている。2 型糖尿病 CKD 患者を対象にした臨床試験では、腎機能の維持や改善の効果が示されたが、一方で腎不全が進行したステージ 4 の患者では、末期腎不全や心血管イベントの重篤な有害事象を伴うことも報告された。そのため心不全リスクを有する患者を厳密に除外し、腎疾患の臨床試験が進められている。アルポート症候群の病因は糸球体基底膜 4 型コラーゲン異常であるが、炎症性機序や間質線維化が腎機能低下への進展機序の一つである。Bard は 4 型コラーゲン異常に直接作用しないが、これまでの試験と同様に Nrf2 を活性化し、NF- κ B を抑制することで、炎症や線維化を抑制することが期待されている。そのためアルポート症候群においても臨床試験が進行している。eGFR 30~70 (ml/分/1.73 m²) の患者 30 名 (12~70 歳) に対して、非盲検の CARDINAL 第 II 相試験 (CARDINAL study) が実施された。結果、eGFR が -4.2/年の下降傾向であったものの、試験開始後 1 年で基準より +10.4 上昇し、中止後も +4.1 を維持していた。また筋攣縮など軽度の有害事象は認められたが、重篤なものはなかった。現在、ランダム化二重盲検プラセボ対象の第 III 相試験が実施されており、本疾患治療の新しい展開に期待が寄せられている。

S12-1

Overview of Clinical Trials in Glomerulonephritis

University of Toronto
Daniel Cattran

Randomized controlled trials in nephrology and in particular, in glomerulonephritis (GN) remain small in number especially in comparison to the other major health conditions. This is even though GN remains the most common reversible cause of end-stage kidney disease and despite this being one of the major financial burdens of government health care agencies throughout the developed world. Why this is, is a complex issue, but is in part due to the rarity of these disorders in comparison to cancer and cardiovascular disease. However, the recent designation of these entities as "orphan diseases" combined with the recognition of valid surrogate endpoints in GN by health regulatory agencies has heightened interest by the pharmaceutical industry in exploring new treatments for glomerular diseases. This has happened despite a divergence between the objectives of the government, wanting to reduce the funding expended on end-stage renal disease care, the pharmaceutical companies wanting to improve the bottom line given it is a profit driven industry and nephrologists wanting to improve the overall health of their patients with GN. What are other limiting factors? Currently the best evidence to support new treatment is based on results from randomized controlled trials (RCT). However, given the rarity of GN, high costs of RCTs and the currently required long duration of such trials, it is not surprising they are uncommon. An important recent development that has the potential to increase the number of clinical studies in GN has been the evolution of large, multi-national, collaborative efforts focused on establishing prospective databases in these disorders. However, what is missing in large part from these collaborative efforts is how to integrate these data into clinical trials and subsequently improve patient care. Recently, a low cost research enterprise focused on establishing a global predictive risk score in IgA nephropathy, generalizable to all risk categories of the disease process demonstrated our capacity as nephrologists to collect, analyse and utilize this type of information in glomerular diseases. The next step perhaps should combine these approaches and initiate different variations of active patient trials within these broad-based data collection repositories. Although this approach has been attempted (including our own Toronto GN registry) for many years, its capacity has been limited by its population base, inconsistent funding and inability to integrate newer epidemiological trial techniques. Other health disciplines including cancer and cardiovascular disease have taken the lead in reinventing the RCT within such data Registries. The rewards of this approach, and other trial types as well as their limitations, will be reviewed in more detail and the potential application to clinical trials in GN discussed.

S12-2

A Randomized Trial of Magnesium Oxide/Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Pre-Dialysis CKD

大阪大学腎疾患臓器連関制御学寄附講座
坂口 悠介

[Background] Therapeutic strategies for coronary artery calcification (CAC) in CKD have not yet been established. Experimental studies have shown that magnesium inhibits vascular calcification whereas indoxyl sulfate aggravates it. This randomized trial evaluated the efficacy of magnesium oxide and oral carbon adsorbent (AST-120) for the prevention of progression of CAC in CKD. [Methods] In this 2-year, open-label, randomized controlled trial with a 2×2 factorial design, we enrolled stage 3-4 CKD patients with known risk factors for CAC (diabetes mellitus, history of cardiovascular diseases, high low-density-lipoprotein cholesterol, or current smoking). Patients were randomly assigned to the magnesium oxide or control group and to the AST-120 or control group (2×2 factorial). The doses of magnesium oxide were adjusted every 1 to 3 months to achieve serum magnesium levels of 2.5-3.0 mg/dL. CAC score (i.e., Agatston score) was measured at baseline and 2 years later. The primary outcome was a percent change in CAC score. [Results] The study was terminated prematurely after a planned interim analysis with the first 125 enrolled patients, showing a smaller percent change in CAC score in the magnesium group than in the control group (median: 11.3% vs 39.5%; P<0.001). The proportion of patients with annual percent change in CAC score of greater than 15% was lower in the magnesium group than in the control group (23.9% vs 62.0%; P<0.001). Serum magnesium levels were significantly elevated in the magnesium group (2.0 to 2.3 mg/dL) compared to the control group (2.1 to 2.1 mg/dL) (between-groups P<0.001). Neither the change in serum calcium, serum phosphate, nor plasma whole parathyroid hormone levels during the study period were significantly different between the 2 groups. The percent change in CAC score was not significantly different between the AST-120 and control group (23.1% and 31.9%, respectively; P=0.57). [Conclusion] Magnesium oxide is effective in retarding the progression of CAC in CKD patients.

S12-3

Clinical studies of nonsteroidal MR blockers (MRBs)

香川大学医学部薬理学
西山 成

Recent studies have revealed that aldosterone and mineralocorticoid receptor (MR) play an important role in the pathophysiology of renal injury. Clinical studies have also shown that available steroidal MR antagonists, spironolactone or eplerenone, elicits antiproteinuric effects in CKD patients. However, clinical use of these available steroidal MR antagonists is limited because they increase the risk of hyperkalemia and worsen renal function, especially in DKD patients. To overcome these limitations of steroidal MR antagonists, nonsteroidal MR blockers (MRBs) are currently being developed (NCT02345044, 02345057, 02448628, 02517320, 02540993, 02676401). Compared with steroidal MR antagonists, nonsteroidal MRB have different physicochemical and tissue distribution properties. Pharmacokinetics studies have also shown that selective nonsteroidal MRBs elicit higher selectivity and greater binding affinity against MR than spironolactone and eplerenone, respectively. Interestingly, clinical studies have shown that nonsteroidal MRBs confer a lower risk of hyperkalemia. For example, treatment with the nonsteroidal MRB finerenone significantly decreased albuminuria and blood pressure in patients with DKD (type 2 diabetic nephropathy and albuminuria >30 mg/g creatinine) who were already treated with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB). Similarly, in DKD patients who were treated with ACEI or ARB, treatment with finerenone significantly decreased albuminuria without adverse effects on serum potassium and renal function. In this symposium, recent clinical data of MRBs in CKD patients will be summarized.

S12-4

Clinical trials of PHD inhibitors

東京大学腎臓・内分泌内科
田中 哲洋

Anemia is a common and serious complication of CKD. Insufficient erythropoietin (EPO) production represents an increased risk for cardiovascular disease and CKD progression. Studies on EPO transcription led to the discovery of hypoxia-inducible factors (HIFs) and their key regulators, prolyl hydroxylases (PHDs). With the development of small molecule PHD inhibitors, there is promise that renal anemia may be treated in a less invasive manner. PHD inhibitors activate adaptive responses to hypoxia mediated by HIF, on the basis that PHD inhibition disallows hydroxylation of the HIF- α subunit, a prerequisite for ubiquitination and proteasomal degradation under oxygenated conditions, and stabilizes HIF. In the context of anemia treatment, stabilization of HIF by PHD inhibitors induces the EPO gene and increases red blood cell production. Potential advantages of small molecule PHD inhibitors over conventional ESA therapy may be found in that 1) they are orally administered and less invasive, 2) HIF activation may facilitate iron uptake from the intestine and optimize iron usage, and 3) PHD inhibitors treat anemia within physiological plasma EPO levels. Several PHD inhibitors are currently under phase 2 and 3 clinical studies for the treatment of anemia in CKD, and trials completed so far suggest successful increases in Hb levels in non-dialysis and dialysis-dependent CKD patients, without serious adverse effects. However, the broad spectrum of HIF-dependent functions may also include unwanted side effects. Clinical application of PHD inhibitors necessitates careful evaluation of the net systemic effect of HIF over a longer term.

S12-5

Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis CKD patients in Japan: the BRIGHTEN study

¹新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科, ²大阪府急性期・総合医療センター腎・高血圧内科, ³先端医療振興財団臨床研究情報センター, ⁴名古屋大学腎臓内科, ⁵東京大学腎臓内分泌内科
成田 一衛¹, 林 晃正², 田辺 研一郎³, 丸山 彰⁴, 南学 正臣⁵

Although the prognosis and quality of life in CKD patients with renal anemia have been improved by recombinant erythropoietin, a small but significant part of patients exhibit hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent (ESA), which have also been suggested to associate with poor renal prognosis and adverse CVD events. The BRIGHTEN Trial, a multicenter, prospective, observational study, was conducted to explore both prevalence and contributing factors of hyporesponsiveness to ESA, as well as to construct a clinically relevant resistance index to ESA, under the real-world clinical settings. A total of 1,491 CKD patients with Hb concentration less than 11.0 g/dL was analyzed in the present study. The initial ESA response index (EResI) was defined as the ratio of Hb changes over the 12 weeks after Darbepoetin alfa (DA) administration per total DA doses in that period. A mean age was 70.0±11.7 (SD) years. The prevalence of diabetic nephropathy, chronic glomerulonephritis and nephrosclerosis was 26.5, 23.2 and 24.3%, respectively. Creatinine and Hb levels at DA initiation were 2.88 mg/dl and 9.8 g/dl, respectively. Initial EResI increased in relation to the number of DA dosing, whereas was not associated with a total DA doses and even decreased in a total DA dose of >180 μ g. Of note, 186 patients (12.5%) had no response or even decreased in the Hb level at 12 weeks. Multivariate analysis showed that male gender, diabetes, iron supplementation, low TSAT, high eGFR, low Hb, low CRP, low NT-proBNP, low proteinuria were independently and significantly associated with better initial response to DA. The precise evaluation of outcomes including renal and CVD events during the observation period are now on going. We hope that this study will clarify the definition of ESA resistance (or response) index and some other potential markers associated with poor outcome in non-dialysis CKD patients.

S12-6

Correcting Anemia and Native Vitamin D Supplementation in Kidney Transplant Recipients (CANDLE-KIT)

¹大阪大学腎疾患臓器連関制御学, ²横田空軍基地病院, ³大阪大学先端移植基盤医療学, ⁴市立札幌病院腎臓移植外科, ⁵東邦大学医療センター大森病院腎センター, ⁶北里大学泌尿器科, ⁷東京女子医科大学腎臓外科, ⁸関西メディカル病院腎移植科
濱野 高行¹, 小尾 佳嗣², 市丸 直嗣³, 坂口 悠介¹, 原田 浩⁴, 酒井 謙⁵, 吉田 一成⁶, 岩藤 和広⁷, 高原 史郎⁸

[Aim] To elucidate whether proactive Hgb target for renal anemia using epoetin beta pegol (continuous erythropoietin receptor activator: CERA) and cholecalciferol administration prevent eGFR decline in kidney transplantation recipients. **[Methods]** In this 2-year, open-label, multicenter, randomized controlled trial with a 2-by-2 factorial design, we planned to enroll 272 kidney transplant recipients with transplantation vintage of >1 year (ClinicalTrials.gov: NCT01817699). Primary outcome was eGFR change for 2 years. We assigned them to conventional (>9.5 and <10.5 g/dL) or proactive Hgb target (>12.5 and <13.5 g/dL). We also assigned them to cholecalciferol-treated group (1000 IU/day) or control group. **[Results]** This study was terminated early by a pre-specified interim analysis with 156 enrolled patients from 23 facilities (full analysis set, n=120). Baseline eGFR in total patients was 32.4±11.2 ml/min/1.73 m² with no significant difference between the groups. Proactive Hgb target group showed significantly better eGFR change than conventional Hgb target group (-4.4±1.0 vs. -1.4±0.8 ml/min/1.73 m², p=0.017). This protective effect of high Hgb target is pronounced in male patients (Pinteraction<0.05). Cholecalciferol supplementation increased 25-hydroxyvitamin D levels by approximately 15 ng/mL. However, cholecalciferol group showed worse eGFR change compared to control group (-4.2±0.9 vs. -1.6±0.9 ml/min/1.73 m², p=0.033). This negative effect was only observed in patients with eGFR>30 ml/min/1.73 m² (Pinteraction=0.02). **[Conclusions]** Proactive anemia treatment by CERA prevented eGFR decline, while cholecalciferol administration worsened eGFR in graft recipients.

S13-1

ADPKD: 嚢胞形成機序と Cilia

北海道大学病院内科 II
西尾 妙織

常染色体優性多発性嚢胞腎 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD) は両側の腎臓に多数の嚢胞が進行性に発症・増大し, 70 歳までに約半数が末期腎不全に至る最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。Cilia の遺伝子変異により腎嚢胞, 肝臓・胆管異常, 内臓逆位, 多指症, 脳梁低形成, 網膜色素変性症, 頭蓋・骨格異常など多岐にわたる異常を生じることが明らかであり, これらの繊毛機能不全疾病を繊毛病 (ciliopathy) と呼ぶ。繊毛病としては Bardet-Biedl 症候群, Joubert 症候群, kartegener 症候群, ネフロン癆など様々報告され, ADPKD もその一つである。ADPKD では Cilia の機能異常あるいは, 繊毛の欠失が嚢胞形成に関与するとされていたが, cilia が無い ADPKD モデルマウスにおいて著明に嚢胞形成が抑制されることも報告されている。本セッションでは ADPKD の嚢胞形成機序における cilia の関わりについて解説したい。

S13-2

常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)

琉球大学小児科
中西 浩一

多発性嚢胞腎 (PKD) は両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる遺伝子疾患群で, 常染色体優性 (ADPKD) と常染色体劣性 (ARPKD) がある。遺伝学的, 臨床的特徴の違いにかかわらず, 両者の原因遺伝子蛋白が一次繊毛とその関連構造物に関与していることが明らかにされ, 共通の病態生理の理論的根拠となっている。ARPKD の原因遺伝子 *PKHD1* は染色体 6p21.1-p12 に存在し, fibrocystin/polyductin をコードする。ARPKD の頻度は推定出生 20,000 に一人である。ARPKD は腎集合管の拡張と, 胆管の異形成と門脈周囲の線維化を含む肝の異常を特徴とする。重症例では新生児期に症候を示し, 肺の低形成を伴う児はしばしば出生直後に死亡する (Potter 症候群)。乳児期およびそれ以降, 腎の拡大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。従来非典型的と考えられた軽症例が多数存在していると推測され, 次世代シーケンサの導入など遺伝子解析技術の進歩に伴い, 今後, 遺伝子検査で診断確定される例が増加すると考えられる。実際的にはエコー所見と, 同胞の本疾患既往が重要である。ARPKD の徴候がエコーで妊娠第 2 期に明らかになることもあるが, 通常は胎生第 30 週までは明らかでない。本疾患の嚢胞は通常小さく, 嚢胞というより拡張が主であり, びまん性に存在するためほぼことした低エコー像ではなく全体に高エコー輝度になるのが特徴的である。一方, 集合管の拡張が確認できず大きな嚢胞のみを認める症例もあり, 形態学的には ADPKD と鑑別困難な場合もある。高血圧は乳児およびそれ以降の小児期にしばしばみられ, 唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ, 最終的にはほとんど全ての小児患者に認める。年長児においては肝線維症と門脈圧亢進症が問題となる。今日, 重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能であることが明らかになっているが, 今なお予後の評価は困難である。

S13-3

ネフロン癆関連シリオパチーの原因遺伝子と臨床症状

¹兵庫県立こども病院臨床遺伝科, ²神戸大学小児科
森貞 直哉¹, 野津 寛大², 飯島 一誠²

ネフロン癆 (NPHP) は腎髄質での嚢胞形成と腎間質障害を特徴とする進行性遺伝性腎疾患で, そのほとんどは常染色体劣性遺伝機序で発症する。NPHP の原因は細胞に存在する一次繊毛 (cilia) の機能障害であり, そのためシリオパチー (ciliopathy) の一つとして考えられている。NPHP では複数の原因遺伝子が報告されており, その種類によって腎機能障害の進行速度に違いがある。腎生検は NPHP の診断に有用な検査であるが, しばしば常染色体優性間質性腎疾患 (ADTKD) との鑑別が困難となることが知られている。NPHP と ADTKD は進行速度も遺伝形式も異なるためその鑑別はきわめて重要である。Cilia は腎臓を構成する細胞以外にも存在することから, NPHP には網膜障害, 多指趾, 知的障害, 骨疾患などの多彩な腎外症状が合併することが知られ, その組み合わせによって Joubert 症候群, Meckel 症候群などの臨床診断名が決定される。例えば NPHP に網膜障害あれば Senior-Loken 症候群 (SLSN), SLSN に加え肥満, 多指趾および軽度の知的障害があれば Bardet-Biedl 症候群 (BBS) と診断される。しかし, SLSN と BBS に明確な境界線はなく, 同じ原因遺伝子異常でもさまざまな臨床診断がなされている場合がある。このような背景から, NPHP に関連した ciliopathy を総称して NPHP related ciliopathy (NPHP-RC) と呼ぶようになった。神戸大学小児科では NPHP-RC, ADTKD などの嚢胞性腎疾患に対し, 次世代シーケンサーを用いた包括的遺伝子解析を行なっている。本シンポジウムではその成果を提示し, NPHP-RC の原因遺伝子と臨床症状の関係について考察する。

S13-4

一次繊毛の生理的機能と嚢胞性腎疾患

東京医科歯科大学腎臓内科学

蘇原 映誠

一次繊毛 (Primary cilia) は1898年に初めて報告され、その後多数の脊椎動物細胞での存在が確認されたが、その存在意義は不明なままであった。一次繊毛は細胞表面から細胞膜で包まれて突出した器官であり、基底小体を基部として、その周囲に中心体を配し、微小管の形成中心を担っている。IFT88 低形成マウスが多発性腎嚢胞を呈し、このIFT88 に変異を持つ鞭毛虫 *Chlamydomonas* が鞭毛形成不全をもたらした。IFT88 変異マウスの一次繊毛も形成不全を起こしていたことが報告されたことで、一次繊毛への注目が突然集まった。さらに、嚢胞性腎疾患の原因遺伝子の遺伝子産物の大多数が一次繊毛に局在することが明らかになり、一次繊毛と多発性嚢胞腎をつなぐメカニズムを解き明かそうとする研究が堰を切ったように展開された。特に、一次繊毛がメカノセンサーとして尿流を感知することで polycystin-1/-2 複合体が Ca チャネルとして機能し、尿細管の管腔構造を維持するという報告は、一次繊毛研究のトレンドを作り上げたが、問題が数多く残されている。正直、一次繊毛の機能については、まだ十分に解明されていないと言わざるを得ない状況である。本講演では、一次繊毛の基本的構造から、遺伝性嚢胞性腎疾患の原因遺伝子産物の局在と、推定されている機能などについて触れつつ、その課題と期待について概説させていただく。

S13-5

再生腎細胞を用いた ciliopathy の病態解析

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、疾患発症に関わる遺伝情報を有する疾患特異的 iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell; 人工多能性幹細胞) を罹患細胞種に分化誘導することによって、病態を再現する試験管内疾患モデルを構築し、詳しい病態解析や治療薬探索を行う疾患モデル作製研究 (disease modeling) が盛んに行われている。常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) や常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) などの繊毛病 (ciliopathy) においても、実験動物の疾患モデルと相互に補完する iPS 細胞由来のヒト細胞を用いた試験管内疾患モデルの開発が期待されている。演者らも本研究手法を ADPKD や ARPKD などの ciliopathy に適用し、患者体細胞由来の iPS 細胞や健康人由来 iPS 細胞に CRISPR/Cas9 システムなどのゲノム編集技術を用いて PKD の原因遺伝子変異を導入した疾患特異的 iPS 細胞株を樹立した。また、ADPKD や ARPKD において腎・肝病変を生じる腎尿管および胆管組織への独自分化誘導法を開発し、それらの組織に一次繊毛が形成されていることも確認した。現在、様々な培養条件を検討することで、腎嚢胞などの病態を再現する試験管内モデルと治療薬スクリーニング系の構築に向けて研究を進めている。本発表では、演者らのヒト iPS 細胞を用いた ciliopathy に対する疾患モデル作製研究の現状と今後の展望について提示したい。

S14-1

Kidney transplantation for patients with cardiovascular disease

香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科

祖父江 理

Candidates for kidney transplants, who have end-stage kidney disease, have a higher risk of cardiovascular disease (CVD). Although kidney transplantation might reduce the risk of CVD and prolong patient survival, precise preoperative screening and perioperative safety management are needed. Pre-transplant CVD screening is mainly performed by stress electrocardiogram, echocardiography, and myocardial perfusion scintigraphy. Most kidney transplantations are an elective operation and defined as moderate-grade operations. Therefore, the European Society of Cardiology defined patients with exercise tolerance capacity of 4 metabolic equivalents or more as eligible for transplant surgery. If a candidate can meet the exercise tolerance threshold, even a patient with a history of CVD is a good candidate for kidney transplantation, from the viewpoint of secondary prevention. Coronary angiography before kidney transplantation is performed when patients show signs of ischemic heart disease (IHD). In patients with one-vessel disease but not the left anterior descending artery (LAD), percutaneous coronary intervention (PCI) can be performed after kidney transplantation if the myocardial perfusion scintigraphy is negative. In patients with one-vessel disease in the proximal part of the LAD, PCI should be performed before transplantation. In patients with two- or three- vessel disease, including the LAD, a coronary artery bypass should be performed before transplantation. In contrast, candidates with low cardiac function without IHD, such as left ventricular hypertrophy or uremic heart failure, have good indications for kidney transplantation. In the perioperative period, the nephrologist should check with the cardiologist to determine whether anticoagulant therapy or antiplatelet therapy can be stopped or needs to be heparinized. In summary, sufficient evaluation and preparation before kidney transplantation enables safe kidney transplantation for candidates with CVD.

S14-2

Kidney transplantation in diabetic patients with ESRD

聖路加国際病院腎臓内科

長浜 正彦

Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease (ESRD) in western countries. Even in Japan, where prevalence of glomerulonephritis is high, diabetic nephropathy was the second most common etiology of ESRD in approximately 25% of kidney transplant recipients transplanted in 2017. Kidney transplantation is the preferred renal replacement therapy for diabetic patients with ESRD, since it generally results in better survival and quality of life than dialysis. However, diabetic transplant recipients have high incidence of cardiovascular disease and the increased risk of infections compared with nondiabetic recipients. Malignancies followed by heart diseases and infections were major causes of death in diabetic transplant recipients in Japan in 2017. Despite advances in the care of diabetes, posttransplant mortality rates in diabetics exceed those of nondiabetics, in particular due to cardiovascular mortality. In this symposium, we review kidney transplantation in diabetic recipients, focusing on the increased risk of complications and pre transplant evaluations to improve their outcomes.

S14-3

Pre- and post-transplant management of stroke in kidney transplant recipients

福岡大学腎臓・膠原病内科学
升谷 耕介

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death in chronic kidney disease patients on dialysis and after kidney transplantation. In our retrospective cohort, approximately 14% of the kidney transplant recipients had past history of CVD, and new-onset CVD developed in 10% after 10 years of follow-up. Since the mean age of kidney transplant candidate is increasing, pre-transplant screening for CVD and post-transplant management of lifestyle diseases are important. Stroke is relatively uncommon amongst all CVD in kidney transplant recipients, but it predicts unfavorable outcome after kidney transplantation. The effects of renin-angiotensin system (RAS) blockade and statin use are still inconclusive for prevention of stroke in kidney transplant recipients, caused by the lack of high quality studies. However, recent study demonstrated that arterial stiffness and maladaptive arterial remodeling in carotid artery are reversible after kidney transplant recipients. Thus kidney transplantation should be recommended in the context of the prevention of CVD. In this symposium, we will discuss current risk factor, pre-operative screening, and post-operative management of stroke in kidney transplant recipients. We will also introduce our retrospective study focusing on the risk prediction model of CVD including stroke, and the effect of RAS inhibitors in kidney transplant recipients.

S14-4

Preemptive kidney transplantation and kidney transplantation with long-term dialysis

¹増子記念病院腎移植科, ²名古屋第二赤十字病院移植内科, ³名古屋第二赤十字病院腎臓内科
辻田 誠¹, 後藤 憲彦², 武田 朝美³, 打田 和治¹, 両角 國男¹

Preemptive kidney transplantation (PEKT) is defined as kidney transplantation (KTx) before initiation of dialysis. PEKT is a preferred choice for kidney replacement therapy for many patients, because it has several advantages in respect with improved patient and graft survival, reduced overall cost of care and improved patient employment status. It is very important of pre-end stage kidney disease (ESKD) care by nephrologists to accomplish preemptive transplantation. Nephrologists should understand dialysis and KTx well and present all appropriate ESKD options to the patients. Repeated discussion and education leading to decide a ESKD treatment modality are necessary when eGFR is less than 30 ml/min/1.73 m². Patients should be referred to a transplant institute as soon as possible, but unfortunately a timing of referral is late. A cooperation with diabetologists is also needed, because diabetes mellitus is the most causes of ESKD now. In patients with long-term dialysis, there are many complications such as cardiovascular disease (CVD), and secondary hyperparathyroidism (HPT). All of them which affect transplant outcome should be evaluated accurately. Atrial fibrillation (Af) is a common arrhythmia among chronic kidney disease (CKD) patients. Recent papers showed that pre-existing Af before KTx was associated with poor graft outcome and mortality. As described above, PEKT has a lot of benefit for patients. Nephrologists have a lot of roles in evaluating before KTx as well as popularizing PEKT. In this session, roles of nephrologists before KTx would be discussed.

S14-5

AOB-incompatible living kidney transplantations in children

日本小児腎移植臨床統計小委員会を代表して東京女子医科大学小児腎臓科
服部 元史

Kidney transplantation has become the best treatment for both adult and pediatric patients with end-stage renal disease. Because of a serious shortage of deceased donor kidneys in Japan, to overcome this problem, ABO-incompatible-living kidney transplantation (ABOi-LKT) has been performed in both adult and pediatric recipients since 1989. Over the last 25 years, new immunosuppressive drugs including tacrolimus, mycophenolate mofetil, and basiliximab have been introduced until the early 2000s. The introduction of these drugs has allowed favorable graft survival in ABOi-LKT. Historically, ABOi-LKT has only been undertaken with a splenectomy. However, notably, as an alternative to splenectomy, B cell depletion therapy using rituximab was first applied for ABOi recipients in 2003. Because one of the barriers to widespread acceptance of ABOi-LKT by both patients and the medical community was the requirement of a splenectomy, the introduction of rituximab as an alternative to a splenectomy has contributed to increasing the use of ABOi kidney transplants from living donors. Thus far, extensive data have been accumulated for adults who have undergone ABOi-LKT from the early to middle 2000s. In contrast, there are only a few published reports of pediatric ABOi-LKT from 1989 to 2000. Furthermore, available published data on pediatric recipients who underwent ABOi-LKT from the early to middle 2000s is very limited. Thus, pediatric ABOi-LKT has remained relatively rare and there is a lack of large, multicenter data. Therefore, we analyzed data from the Japanese Kidney Transplant Registry to clarify the outcomes of pediatric recipients who underwent ABOi-LKT from 2002 to 2015. In this symposium, we will provide the results of this registry analysis which examined the patient and graft outcomes, the B-cell depletion by a splenectomy or rituximab treatment, and infectious complications (Transplantation 2018; 102: 1934-42). Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge all members of the Japan Society for Transplantation and Japanese Society for Clinical Renal Transplantation for providing the data.

S14-6

Pancreas and kidney transplantation for type 1 diabetic patients with end-stage renal disease

¹藤田医科大学移植・再生医学, ²藤田医科大学腎臓内科学, ³藤田医科大学
剣持 敬¹, 伊藤 泰平¹, 長谷川 みどり², 湯澤 由紀夫², 星長 清隆³

Pancreas with kidney transplantation is an effective therapy for type 1 diabetic patients with ESRD. In this paper, I will report the current status of pancreas transplantation (PTx) in Japan and in our institution. **[National data of deceased donor PTx]** Since the Organ Transplant Law was enforced in 1997, 354 PTx (327: from deceased donors, 27: LD donors) were performed until 2017 in Japan. Donor ages were from 5 to 72 years old (Median: 43). Male/Female was 187/140. The cause of death was cerebrovascular diseases in 163 donors (50%). Total ischemic time of pancreas graft was 12 hours and 11 minutes (average). In 179 cases (55%), reconstruction of GDA using I-graft was performed before PTx. Category of PTx was simultaneous pancreas and kidney (SPK): 267 (82%), pancreas after kidney (PAK): 43 (13%) and pancreas transplant alone (PTA): 17 (5%). The mean duration of insulin therapy and hemodialysis of the recipients were 28.1 and 7.2 years. Waiting period was 1,287 days (Mean). Induction therapy by @IL2R or ATG was performed and immunosuppression was maintained by tacrolimus combined with MMF and steroid in the most patients. Enteric drainage was selected in 286 patients (87%) and bladder drainage in 41 patients (13%). 5-year patient survival was 94.8%. Pancreas graft survival was 74.9% at 5-year. While, kidney graft survival of SPK was 90.9% at 5-year. 5-year pancreas graft survivals in PAK and PTA were, however, 50.4% and 27.0%, which were significantly lower than that in SPK. **[PTx in Fujita Health Univ.]** In our institution, 74 PTx (DBD: 71, DCD: 1 LD: 2) have been performed until 2018. Category is SPK in 62 (83.8%), PAK in 9 (12.2%) and PTA in 3 cases (4.1%). Basiliximab or ATG are used as an induction therapy and the immunosuppression is achieved by tacrolimus, MMF and steroid. OGTT and glucagon test are performed to examine the endocrine function. Also, SF36 is used for the assessment of the quality of life. Overall 3-year patient survival is 94.4%, pancreas graft survival is 83.0% and kidney graft survival. **[Conclusions]** Pancreas with kidney transplantation is a potent tool for type 1 diabetic patients with ESRD.

S15-1

Autophagy and kidney diseases

大阪大学腎臓内科学

猪阪 善隆, 高島 義嗣

Macroautophagy is a highly evolutionally conserved degradation process by which cytosolic materials (including macromolecules such as proteins and lipids) and damaged organelles are broken down to their basic components. The role of autophagy is not only the elimination of materials, but it also serves as a dynamic recycling system that produces new components and energy for cellular renovation and homeostasis. The association of autophagy with the organ physiology and pathogenesis of various disorders including kidney diseases has been revealed in recent years. Autophagy plays an essential role in cellular homeostasis in kidney and counteracts age-related stress and life-style related kidney diseases. Here, we critically review the current evidence regarding autophagy in the kidney, in particular as assessed with tissue- or cell lineage-specific autophagy-deficient mice. Better insight into the mechanisms underlying renoprotective roles of autophagy and the association with inflammasome will pave the way toward novel therapies for kidney diseases.

S15-2

Treatment targeting hypoxia and oxidative stress

東京大学腎臓・内分泌内科

南学 正臣

Hypoxia and oxidative stress are the final common pathways of end stage kidney disease. Cells are endowed with defensive mechanisms against hypoxia and oxidative stress, and two transcription factors, hypoxia inducible factor (HIF) and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like-2 factor (Nrf2), are main regulators of defensive mechanisms against hypoxia and oxidative stress, respectively. Recently activators of HIF and Nrf2 are launched as novel drugs against chronic kidney disease and its complications. Clinical trials of these new reagents are promising, and they will open a new avenue of treatment of patients with kidney disease.

S15-3

Inflammaging in the kidney

京都大学医学研究科腎臓内科学

柳田 素子

Aging causes functional decline and structural changes of the kidney, even in the absence of comorbidities. Detailed analysis of living donor kidneys in recent years has shown that functional nephron number decreases with age to less than 60% at the age 70 and older, while single-nephron GFR is relatively maintained. From this result, the reduction of functional nephron number seems to be the main cause of kidney function decline with age. In addition, elderly people have decreased "renal functional reserve" due to fewer functional nephrons, and are susceptible to acute kidney injury (AKI), and even prone to develop subsequent progressive chronic kidney disease (CKD). Oxidative stress, hypoxia, abnormal energy metabolism and cellular senescence have been reported as the causes of the aged kidneys being easily damaged and difficult to recover. In addition, we recently found that tertiary lymphoid tissues (TLTs) are formed in the aged kidney after AKI of the elderly, which hinder kidney regeneration due to prolonged inflammation. Furthermore, we developed a stage classification of TLTs, and proved the pathological significance of TLTs in kidney disease progression. We will report our latest results at the symposium.

S15-4

The involvement of cytoskeleton-dependent signaling pathway mediated by bioactive substances in the pathogenesis of organ fibrosis¹金沢大学附属病院血液浄化療法部, 腎臓内科, ²Department of Nephrology and Laboratory Medicine, Kanazawa University
坂井 宣彦¹, 和田 隆志¹

Fibrosis is a final common pathway for many chronic diseases, resulting in end-stage organ failure. Despite varied etiologies, various diseases develop the shared pathologic features of interstitial fibrosis as they progress to end-stage organ failure. Histologically, interstitial fibrosis is characterized by fibroblast accumulation and increased extracellular matrix deposition causing the disruption of normal renal architecture and homeostasis. The pathogenic mechanisms driving fibroblast accumulation and activation in interstitial fibrosis remain to be determined. Thus far, various biological substances have been shown to be capable of activating fibroblast functions such as migration, proliferation and differentiation to myofibroblast, thereby contributing to the pathogenesis of organ fibrosis. We have been investigating the role of humoral mediators including a lipid mediator (lysophosphatidic acid (LPA)) and a cytokine (transforming growth factor (TGF)-beta) in the development of organ fibrosis through induction of fibroblast accumulation. Through those experiments, we have reported that those signalings share the cytoskeleton-dependent signaling pathway, that is myocardin-related transcription factor (MRTF) pathway, and mediate various fibroblast functions resulting in fibroblast accumulation and differentiation to myofibroblast in the fibrosis models of kidney and peritoneum. In addition, we have found that direct manipulation of MRTF pathway significantly suppressed the development of renal fibrosis in several experimental models. In this session, we will present those findings we have obtained so far and propose the cytoskeleton-dependent signaling MRTF pathway as a common pathway in response to multiple pro-fibrotic molecules and a therapeutic target to combat organ fibrosis.

S16-1

Rethinking the relationship between body fluid and blood pressure

Duke-NUS Medical School

Jens Marc Titze

The link between kidney function and hypertension is well established; however, how fluid homeostasis increases blood pressure is unclear (BP). We found that humans living in a controlled environment increased BP when their kidneys conserved water. Experimental renal failure in rats caused renal water loss and compensatory urea and organic osmolyte generation for extra- and intracellular water conservation. The accompanying metabolic switches predisposed to vasoconstriction and decreased muscle mass. Additional neurohumoral release of noradrenaline and vasopressin limited dermal water loss by reducing skin blood flow, resulting in BP increase. We conclude that body fluid conservation drives hypertension.

S16-2

高血圧・腎臓病の病態と臓器連関

¹熊本大学腎臓内科学, ²京都大学腎臓内科学向山 政志¹, 桑原 孝成¹, 柿添 豊¹, 横井 秀基²

心腎血管病の発症・進展において近年、多臓器連関の意義が示唆されている。我々はこれまで、慢性腎臓病の発症・進展におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系, Na 利尿ペプチド (NP) 系の意義について検討し, ANP・BNP のバイオマーカーとしての意義や, RAA 系と ANP・BNP/受容体 (GC-A, NPR-A) 系の拮抗関係を明らかにした。特に, GC-A 欠損マウスにアルドステロン誘発腎障害を惹起すると著しい podocyte 傷害を呈し, その機序に podocyte の p38 MAPK/MMP10 活性化の意義を提唱した。Podocyte 特異的 GC-A 欠損マウスを用いた検討から, 腎の GC-A が血圧や Na 利尿とは独立して抗蛋白尿・腎保護作用を有することも見出した。最近, 内因性の NPR-C (クリアランス受容体) リガンドについて腎保護作用の可能性を見出している。一方, メタボリックシンドローム (MetS) に伴う腎障害において, RAA 系活性化の意義が示唆されてきたが, 我々はその進展過程に自然炎症 (S100A8-toll like receptor 4 (TLR4) 系) が関与することを明らかにした。また, RAA 系が自然炎症とクロストークし, 主にマクロファージを介して S100A8-TLR4 系を活性化すること, RAA 阻害による腎保護効果の一部に自然炎症抑制が関与する可能性を見出した。さらに, ヒト腎症組織での S100A8 発現と腎予後が相関することを示した。また, アルドステロンは腎集合尿管の上皮型 Na チャネル (ENaC) を活性化して Na 貯留に働くが, 最近, アルドステロン非依存的 ENaC 活性化の存在が示唆されている。我々は MetS モデルを用いて, 食塩感受性高血圧におけるアルドステロン非依存的 ENaC 活性化を見出した。これには尿中セリンプロテアーゼ, 特にプラスミンが関わっていると想定され, 新たな治療標的となる可能性がある。このように, 高血圧・腎臓病の病態を臓器連関の観点から論じ, 新たな治療戦略について展望したい。

S16-3

慢性炎症/酸化ストレスと高血圧・腎臓病

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

佐藤 稔, 柏原 直樹

近年, 慢性炎症性変化がさまざま病態に関与していることが示唆されている。特に循環器疾患では低グレードの慢性炎症が持続することが病態の進展に関与していると考えられている。CANTOS 試験では, 心筋梗塞の既往がある炎症性アテローム性動脈硬化症患者において, Canakinumab (抗 IL-1 β モノクローナル抗体) による抗炎症治療は血管イベント再発を予防することが示された。我々は, 食塩感受性高血圧の発症にも慢性炎症が関与することを検討している。関節炎モデルラットに対し, 関節炎発症後に高塩食を投与したところ, 食塩感受性高血圧を呈していた。このとき, 血管系のレニン/アンジオテンシン (RA) 系の発現が亢進しており, これが食塩感受性高血圧の要因となっていた。RA 系阻害薬はこの炎症による高血圧発症を抑制した。また, 慢性炎症は高血圧による臓器障害にも大きく関わっている。生体の自然免疫炎症応答に重要なインフラマソームの構成因子 ASC を欠損したマウスでは, アルドステロンやアンジオテンシン II の持続投与で血圧上昇を認めるにもかかわらず, 腎障害は軽微にとどまっていた。慢性炎症の主体であるインフラマソームの活性化にはミトコンドリアの酸化ストレスが重要で, 酸化ストレスの軽減が慢性炎症制御につながる。本シンポジウムでは, 我々の研究成果を中心に, 高血圧や高血圧性臓器障害と慢性炎症, 酸化ストレスの連関について発表する。

S16-4

翻訳後修飾による血圧制御と高血圧

帝京大学内科学講座腎臓内科

柴田 茂

リン酸化やユビキチン化をはじめとする翻訳後修飾はタンパク質の主要な機能制御機構であり, その異常は高血圧や腎臓病の病態にも深く関与しているものと想定される。昨今の proteomics 関連技術の進展により翻訳後修飾の網羅的な解析が可能となり, 腎臓・高血圧領域においても様々な新発見が得られている。これまで, 集合管主細胞においては上皮性 Na チャネル (ENaC) がユビキチンリガーゼ Nedd4-2 の作用により発現調節されていることが知られていたが, 遠位尿管においては全く異なるユビキチンリガーゼ複合体 Kelch-like 3 (KLHL3)/cullin-3 (CUL3) の作用によって Na-Cl 共輸送体 (NCC) の活性が制御されていることが明らかとなっている。また, 本機構はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の重要な effector でもあることが明らかとなっており, アンジオテンシン II は KLHL3 や With-No-Lysine kinase 4 (WNK4) ををリン酸化することでその活性を調節し, 遠位尿管 Na-Cl 共輸送体 (NCC) を介した食塩再吸収を亢進させる。このメカニズムは生理的な血圧調節に重要であるのみならず, 薬剤性腎障害や糖尿病など, 様々な疾患の病態にも関与している可能性がある。また近年, 集合管間細胞を介した体液調節機構が注目されているが, この経路にも翻訳後修飾が関与する。間細胞のミネラルコルチコイド受容体 (MR) はリガンド結合領域においてリン酸化されており, アンジオテンシン II は MR の脱リン酸化を促すことにより Cl⁻/HCO₃⁻ 共輸送体 pendrin を活性化させる。興味深いことに pendrin のノックアウトマウスでは体液量減少時に血圧が十分に維持されないほか, 血清カリウム濃度の低下を来しやすいことなども明らかとなっており, 血圧調節とカリウムの関連における pendrin の役割が裏付けられている。本発表では, 遠位ネフロンにおける翻訳後修飾を介した食塩再吸収機構について最近の知見をまとめてみたい。

S16-5

受容体結合性機能制御因子と高血圧・腎臓病

横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学

田村 功一

世界的に慢性腎臓病の増悪による末期腎不全患者の増加傾向が認められ、慢性腎臓病に対する効率的な治療戦略構築が重要な課題である。高血圧から慢性腎臓病、そして末期腎不全へと至る過程において、種々の病的刺激による1型アンジオテンシンII受容体(AT1受容体)とその情報伝達系の組織局所における慢性的な過剰活性化が重要な役割を担っているとされている。AT1受容体のC末端への直接結合因子として単離・同定されたATRAP(Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein)について、我々はこれまでに、ATRAPが細胞表面に存在するAT1受容体の細胞内取り込み(receptor internalization)を持続的に促進することにより、AT1受容体の生理的活性には影響を与えずに、病的刺激の持続にともなう組織AT1受容体系の過剰活性化に対してのみ選択的な抑制作用を発揮する可能性を報告してきた。また、ATRAPは生体組織に広く分布し、特に腎に高い発現が認められ、腎内では近位尿管から遠位尿管にかけて広範囲の発現分布がみられる。さらに、腎ATRAPの発現の変化は食塩感受性高血圧モデルやヒト慢性腎臓病の病態とも関連性がみられている。このように腎尿管ATRAPが病的刺激下における腎でのナトリウム再吸収制御と血圧調節に関与している可能性があり、我々は、腎でのATRAPの作用について、『腎尿管ATRAPは腎でのナトリウム再吸収調節などの機能制御を介して病的刺激による高血圧に対する抑制作用を発揮する』ことを明らかにした。さらに、ATRAPが腎組織線維化や「腎性老化」の制御にも関与している可能性があり、本シンポジウムでは受容体結合性機能制御因子ATRAPの高血圧・腎臓病における意義について考察したい。

S17-1

Genome-wide association study から見えてくる腎疾患と遺伝子

国立国際医療研究センター中央バイオバンク

野入 英世

GWASによる腎臓関連の研究テーマは、腎臓専門医や専門医をめざす方々には何の役に立っているのか少々わかりづらい面があると思う。これは研究対象が住民健診などを元にしたpopulation studyであったり、ネフローゼ症候群であったり、組織診断のついでに例えばIgA腎症や膜性腎症であったりという集団を健常者や患者の皆さんに御協力頂いて成果を報告しているものの、出てきた候補遺伝子が腎生理や病態生理研究結果を強く後押しするものとは限らないためであるかもしれない。そのため、機能解析まで辿り着いた遺伝子は、そんなものかなと何とかやっとな受け入れられるということとなる。大規模集団から導かれた研究間で再現性の高い遺伝子は、多分当たりであろうと考えられるようになっており、そのため同様な研究で定番遺伝子が出てこない、研究の精度が怪しいのではないかと思われることが多くなりつつある。日本腎臓学会では、AMEDの「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(先端ゲノム研究開発)」において、柏原直樹理事長が「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」という研究開発課題名で予算建てを得ておられ、取り組みが進んでいる。GWAS解析は一般に十分な患者数が確保されていることが極めて重要である。そのため、このように組織的な取り組みによる収集と解析は非常に重要な作業で、成果が期待される。一方、我が国の診断精度は高いことや、人種の多様性が無いに等しいことなどを考慮すると、国際的に見劣りする程度のサンプルサイズの研究でも案外精度の高い研究成果が出る可能性がある。最近の慢性腎臓病に関する研究成果やネフローゼに関する研究成果などからいくつかの報告を拾い集めて、皆様と本タイトルのイメージが共有できればと思う。

S17-2

同胞発症症例を用いたステロイド依存性ネフローゼ症候群感受性遺伝子の同定

東北大学小児病態学分野

呉 繁夫

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群には単一遺伝子病が多く含まれ、近年多くの病因遺伝子が同定されている。一方、ステロイド感受性やステロイド依存性ネフローゼ症候群(以下本症)は多因子病と考えられ、その遺伝的背景は複雑で不明な部分が多い。今回、本症の同胞発症症例を解析することで、本症の感受性遺伝子の同定を試みた。両親は非罹患であるため、「両アレル性に存在する病因遺伝子変異があたかも常染色体劣性遺伝のように次世代に伝わる」ことを想定し、この家系の解析を開始した。全エクソーム解析で、常染色体劣性遺伝に当てはまる遺伝子変異を検索したところ、合致する変異遺伝子は単一で*ITSN2*という新規病因遺伝子でした。マウス*Itsn2*をノックアウトしたところ、炎症惹起時に尿蛋白の排泄増加を認め、見出された遺伝子変異の病因性を確認できた。次に、*ITSN2*遺伝子変異を持つ別の家系の検索を開始した。ボストン小児病院のHildebrandt教授との共同研究において、*ITSN2*遺伝子と機能的に関連がある遺伝子群の変異スクリーニングを1000症例を超える家系で実施し、17家系において6つの新規病因遺伝子を同定した。新規に同定された遺伝子は、相互作用を有する同一のシグナル伝達経路(Rhoファミリー低分子量G蛋白質の活性調節経路)上に存在し、腎足細胞のアクチン重合を調節することで足突起の運動を制御していることから、本症の病的経路であることが示唆された(Ashraf S, et al. Nat Commun, 2018; 9:1960)。また、シグナル伝達経路内にはステロイドが作用する分子も存在するため「ステロイドは何故効くか?」という古くからの謎の解明に有力な示唆を与えた。

S17-3

次世代シーケンサーによる腎臓病網羅的遺伝子診断パネルの構築—網羅的遺伝子解析の重要性—

東京医科歯科大学腎臓内科

森 崇寧, 藤丸 拓也, 蘇原 映誠, 内田 信一

次世代シーケンス法(next generation sequencing; NGS)は遺伝子配列解読における革新的技術であり、広く浸透しつつある。我々はこのNGS技術を、腎臓病分野における遺伝子診断に世界でも先駆けて導入し、腎性尿崩症、遺伝性尿管疾患、嚢胞性腎疾患、アルポート症候群、遺伝性ネフローゼ症候群、Fabry病などを含む200種類以上の遺伝性腎疾患原因遺伝子を同時にスクリーニングする網羅的腎臓病パネル診断システムを構築した。2014年より運用を開始し6年目の現在、述べ700名に対する解析データを蓄積している。エクソームシーケンスなど全遺伝子解析にかかるコスト低下の流れは目を見張るものがあるが、パネル診断は既知の重要な疾患原因遺伝子を効率良く安価にスクリーニング出来るという点で、その立ち位置をまだしっかりと確保している。興味深いのは、約半数の患者では責任遺伝子変異が同定されないことである。NGSの技術的限界という問題も一部あるが、全く新しい疾患原因遺伝子発見への橋渡しであると同時に、希少難病の新規責任遺伝子の発見を通じたコモン病メカニズム・治療法解明への布石となる可能性がある。網羅的遺伝子解析特有の変異意義解釈の問題、二次的所見取り扱いの問題、技術者不足の問題などまだ検討すべき課題は多いが、NGSによる網羅的遺伝子解析は今後臨床、研究のあらゆる局面で多くのニーズを得ると期待され、当科のこれまでの経験を踏まえ現状と将来の展望について概説する。

S17-4

症例から全身症状を考えた、新しい遺伝性糸球体疾患像

¹大阪大学医学部先端移植基盤医療学, ²東京薬科大学薬学部,
³大阪大学医学部腎臓内科
貝森 淳哉¹, 吉川 大和², 猪阪 善隆³

糸球体において基底膜は、ろ過を行う上で重要であるばかりでなく、糸球体の構造を支えている。基底膜でラミニンは、インテグリンのライガンドとして、血管内皮及びポドサイトの足場である。ラミニンは $\alpha 5$, $\beta 2$, $\gamma 1$ のヘテロ 3 量体の構造をとり、ラミニン $\beta 2$ の常染色体劣勢遺伝子異常は、先天性ネフローゼ症候群、小瞳孔、Pierson syndrome として知られている。ラミニン $\alpha 5$ は、疾患原因遺伝子として示された事はなかった。ただ、現在まで、巣状糸球体硬化症 (FSGS) に関しては LAMA5 G3685R がヘテロの遺伝子変異候補として報告された。発表者らは、常染色体優性に FSGS を呈する患者家系の次世代シーケンサーを用いた whole exome 解析を行う過程で、LAMA5 V3687M を見出した。この家族患者の病態は、易出血性、血管内皮の同士の結合の弱さ (糸球体における血管内皮の断裂)、flow mediated dilatation の低下など全身の血管内皮機能の低下を示唆した。この症状は、血管内皮特異的 LAMA5 knock out mouse と同じであった。そこで、ラミニン $\alpha 5$ 抗体を作成して患者腎生検組織を染色したところ、糸球体及び血管基底膜において、ラミニン $\alpha 5$ 抗体染色が著明に減弱していた。また、異常ラミニン $\alpha 5$ の蛋白発現ベクターを作成して、蛋白の発現量及び細胞外への分泌量の検討を行ったところ異常ラミニン $\alpha 5$ -FC 蛋白の発現及び分泌が抑制されることが判明し、このメカニズムに ER ストレスが関係することが示唆された。以上より、初めてラミニン $\alpha 5$ を責任遺伝子とした FSGS 症例を発見し、疾患の症状が全身性であること、そのメカニズムに遺伝子異常によるラミニン $\alpha 5$ の分泌低下及びポドサイトや血管内細胞における小胞体ストレスの影響を見出した。

S17-5

症例から考える遺伝性尿管疾患

神戸大学医学部小児科
野津 寛大

近年の分子生物学的検査法の進歩により、遺伝性尿管疾患のスクリーニングを容易に行うことができるようになった。その恩恵で、正確な遺伝子診断結果を元にその膨大な臨床情報が蓄積してきた。その結果、各疾患において、これまで知られていなかった臨床的側面が次々と明らかになってきた。私たちは最も発症頻度の高い遺伝性尿管機能異常症である Bartter 症候群 (BS)/Gitelman 症候群 (GS) において、一部の病型で臨床像および発症機序が完全に重複することを明らかとした (J Clin Endocrinol Metab, 2010)。その結果を踏まえ、これら二疾患を包括して遺伝性塩類喪失性尿管機能異常症と総称するようになりつつある。また、臨床的に非常に鑑別の難しい偽性 BS/GS においては GS と比較し BMI が低く、eGFR が低値で圧倒的に女性に発症頻度が高いこと (Genet Med, 2016) や、GS では低身長、甲状腺機能障害、てんかんなどの腎外症状の合併を高頻度に認め、また GS にもかかわらず低 Mg 血症を認めない患者群の genotype を明らかにした (Kidney Int Reports, 2018)。さらに、X 染色体連鎖型遺伝性尿管疾患である Dent 病は通常女性に発症しない疾患であるが、4 例の女性患者を見だし、また Ultra-deep RNA Sequence 法を開発し、その X 染色体の不活化の偏り (skewed X) の有無を解析することで X 染色体連鎖型遺伝性尿管疾患と skewed X との相関を初めて明らかにした (J Hum Genet, 2018)。このようにゲノムの側面から遺伝性尿管疾患を観察することでこれまで見てこなかったその疾患の特徴が明らかとなることはしばしば経験する。本講演では遺伝性尿管機能異常症の具体的な症例を呈示し、遺伝情報をどのように解釈するか、遺伝子診断から何が見えてくるかに関して解説する。

S18-1

臨床応用に向けたヒト iPS 細胞から腎細胞と腎組織の作製

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) や ES 細胞 (embryonic stem cell; 胚性幹細胞) 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。演者らも、ヒト iPS 細胞から糸球体や尿管などネフロン構成細胞種を派生させるネフロン前駆細胞への高効率分化誘導法を開発し、それらの前駆細胞より糸球体や尿管構造を含むネフロン様組織 (オルガノイド) を作製した。また、集合管から膀胱の一部までの下部尿路系を派生させる前駆組織である尿管芽の独自分化誘導法を開発し、尿管芽の特徴である繰り返す分岐を再現した。さらに、ヒト iPS 細胞から作製したネフロン前駆細胞と尿管芽細胞を組み合わせ、糸球体、尿管、集合管が連続した機能的な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宿主血管がヒト iPS 細胞由来の糸球体に統合することも確認した。本発表では、演者らのヒト 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、疾患モデル作製に向けた研究の現状と今後の展望について提示したい。

S18-2

腎臓再生における血液透析患者由来 iPS 細胞の有用性の検証

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科

田尻 進, 山中 修一郎, 藤本 俊成, 松本 啓, 横尾 隆

慢性腎障害 (CKD) に対する根本的治療は限られており、新たな治療法として、induced pluripotent cells (iPSCs) を用いた再生医療が注目を集めている。iPSCs は患者自身の細胞から樹立することができるため、患者由来 iPSCs から腎臓を作り出すことができれば、ドナー不足や免疫拒絶の問題を克服することができる。しかしながら、近年、後天的疾患を有する患者から iPSCs を樹立し、目的細胞へと分化させた際に、疾患特異的な影響を保持している報告が数多くなされている。CKD 環境は、幹細胞や組織前駆細胞の分化能や血管新生能を障害することが知られており、CKD を有する患者幹細胞から腎臓を再生するためには、糖尿病や慢性腎炎などの後天的要因によって CKD に至った患者の iPSCs ならびに iPSC 由来産物が、CKD 特異的な分化能低下や血管新生能低下といった腎臓再生にとって不利な特性を保持していないか評価する必要がある。そこで、糖尿病ならびに慢性腎炎由来の CKD によって末期腎不全に至り血液透析を受けている患者、ならびにコントロールとして透析群と年齢・性別をマッチさせた健常者から iPSCs を樹立し、透析群と健常群で iPSCs や分化誘導産物の特性を比較することで、腎臓再生における血液透析患者由来 iPSCs の有用性を検証した。透析患者由来 iPSCs は健常群と同等にネフロン前駆細胞へ分化することができた。透析患者 iPSC 由来ネフロン前駆細胞ならびにネフロンは、健常群と同等にネフロン前駆細胞およびネフロンマーカーを発現しており、透析患者 iPSC 由来糸球体は健常群と同等に、生体内において血管を引きつける力を有していた。この結果は、腎臓再生における血液透析患者由来 iPSCs の有用性、つまり CKD 患者由来 iPSCs の有用性を示すものであり、CKD 患者幹細胞由来の腎臓再生の道を切り開くものである。

S18-3

患者由来 iPS 細胞による先天性ネフローゼ症候群の病態再現

熊本大学発生医学研究所腎臓発生分野

谷川 俊祐, 西中村 隆一

ネフリンは糸球体のスリット膜を構成する主要タンパク質であり、その遺伝子変異は、スリット膜の異常を引き起こす先天性ネフローゼ症候群の原因である。しかしながらスリット膜を再構築する実験系の欠如によりその知見は乏しい。当研究室では、ヒト iPS 細胞から腎臓ネフロンの前駆細胞を誘導し試験管内で3次元の腎臓組織を再構築することに成功している (Taguchi et al., *Cell Stem Cell*, 2014, Taguchi and Nishinakamura, *Cell Stem Cell*, 2017)。さらに、それを免疫不全マウスへ移植すると糸球体がホストの血管と繋がることで成熟し、生体内でスリット膜を再構築する実験系を確立している (Sharmin et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016)。最近我々は、この系をネフリン遺伝子 (*NPSH1*) にミスセンス変異を持つ患者から樹立した iPS 細胞に応用し、スリット膜形成過程を腎オルガノイドによって再現した (Tanigawa et al., *Stem Cell Reports*, 2018)。変異ネフリンは誘導したポドサイトの細胞膜に局在せず細胞質に留まり、スリット膜前駆体の形成不全を呈した。さらに、移植実験において患者由来ポドサイトは足突起を形成したものの、スリット膜形成不全を示した。ネフリンの膜局在化、リン酸化、スリット膜関連タンパク質との共局在及びスリット膜形成は、遺伝子編集による *NPSH1* 遺伝子の修復により回復した。これらの結果は、ネフローゼ患者由来 iPS 細胞から誘導した腎オルガノイドによって、先天性ネフローゼ症候群の初期段階におけるスリット膜形成の異常を示す初めての例であり、*NPSH1* 遺伝子のミスセンス変異がネフローゼ症候群の原因であることを証明するものである。

S18-4

理研細胞バンクに寄託された疾患特異的 iPS 細胞の利活用

理化学研究所

林 洋平

これまでに 231 種類の疾患、患者 744 人分、3075 株の疾患特異的 iPS 細胞が理研細胞バンクへと寄託され、すでに公開されている (2019 年 1 月 31 日現在)。現在も AMED など疾患特異的 iPS 細胞樹立事業が継続しており、さらに寄託数は増える見込みである。今後はこれらの疾患特異的 iPS 細胞を難病・創薬研究へと利活用することが重要な課題となる。ただ、これまでに寄託された疾患特異的 iPS 細胞の大半の株は、疾患の責任遺伝子における変異の有無、多能性、自己複製、核型といった特性が解析されていない。そこで、2018 年度から「iPS 細胞高次特性解析開発チーム」を立ち上げ、研究開発ニーズに応じて特性解析を実施している。さらにゲノム編集技術を利用して、疾患特異的 iPS 細胞からの変異修復株の作製、健康人 iPS 細胞からの変異導入株の作製、細胞種に特異的な蛍光レポーター株の作製にも着手している。これらの研究開発や技術普及を通じて、これまでは一部の研究者の利用にとどまっていた疾患特異的 iPS 細胞の難病・創薬研究への利活用をより幅広く推進していきたい。今回はこれらの取り組みの中で、特に腎疾患にフォーカスを当てて、その疾患特異的 iPS 細胞を紹介するとともに、これまでに実施してきた疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究例についても紹介する。

S18-5

再生医療等安全性確保法の現状と今後

順天堂大学革新的医療技術開発研究センター

飛田 護邦

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けることを可能とするための基本理念を定めるため、平成 25 年 5 月に、再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律 (平成 25 年法律第 13 号) が公布、施行され、国が法制上の措置等による対応を講じることが明記された。この法律をもとに、平成 26 年 11 月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (平成 25 年法律第 85 号、以下「再生医療等安全性確保法」という。) と、薬事法等の一部を改正する法律が施行された。再生医療等安全性確保法は、再生医療等の迅速かつ安全な提供や普及の促進を図ることを目的としており、再生医療等を臨床研究や自由診療として行う場合は、本法の対象となる。本法は医療機関が再生医療等を提供しようとするときに遵守しなければならない事項を定めたものであり、再生医療等安全性確保法の対象となる再生医療等は、医療のリスクに応じて第 1 種、第 2 種、第 3 種再生医療等技術に分類される。どのリスク区分に分類された場合であっても、厚生労働省又は地方厚生局へ再生医療等提供計画の提出が必要であり、再生医療等提供計画は厚生労働省へ提出する前に、第 1 種および第 2 種再生医療等については特定認定再生医療等委員会の、第 3 種再生医療等については認定再生医療等委員会の意見を聞くことが必要となる。まもなく再生医療等安全性確保法が施行され 5 年目を迎えるようの中、徐々に多能性幹細胞を用いた臨床研究が計画されるようになった。そこで、本発表では、再生医療等安全性確保法の現状と今後の課題について、若干の考察を交えて紹介する。

S19-1

急性腎障害における脳腎連関

東京大学慢性腎臓病病態生理学

井上 剛

腎障害によって多くの臓器が影響を受けるが、脳も例外ではなく、腎機能低下や蛋白尿は、脳卒中の発症を増加させることが知られている。脳の穿通枝および輸入細動脈における血行動態は近似しており、脳腎共通の微小血管障害が生じ得る。また、この血行動態の類似性によって、脳および腎臓で引き起こされる炎症および免疫反応には、共通性があると考えられている。さらに、神経系と免疫系が、恒常性維持および病態におけるストレス応答において、協調的に働くとするエビデンスが近年数多く報告されており、神経系-免疫系を介した脳腎連関の可能性も示唆されるようになった。我々はこれまでに、1) 迷走神経の電気刺激によって、急性腎障害から腎臓が保護されること、2) 迷走神経刺激による腎臓保護作用の発揮には、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) 陽性のマクロファージおよび $\beta 2$ アドレナリン受容体陽性 CD4T 細胞が重要であること、3) RNA-seq および遺伝子の機能解析によって、 $\alpha 7$ nAChR の下流遺伝子として Hes1 (hair cell enhancer of split-1) が存在すること、などを見出した。さらに、オプトジェネティクス法によって、延髄にある C1 ニューロン刺激が、腎臓保護作用を示すことを発見した。このように、神経-免疫系を介した腎臓保護作用について解明が少しずつ進んでおり、神経-免疫-腎連関に関するさらなる研究の発展によって、新たな腎障害の治療法の開発が期待される。

S19-2

急性腎障害から慢性腎臓病移行へのメカニズム

京都大学医学研究科腎臓内科学

柳田 素子

急性腎障害 (AKI) に罹患すると、死亡率の上昇や入院期間の延長といった急性期の影響に加えて、慢性腎臓病 (CKD) へと移行するリスクが高いことが知られている。特に、AKI の頻度や重症度が高いほど CKD へと移行しやすく、AKI 発症後 3 ヶ月の時点で全身状態を含め腎機能の推移を評価することが推奨されている。AKI から CKD への移行をヒトで組織学的に評価したデータは少ないが、私達を含めた複数のグループから、AKI モデル惹起後に間質の線維化や糸球体硬化をきたし、CKD に類似した組織学的特徴を呈することが報告されている。AKI から CKD への移行メカニズムとしては、毛細血管の減少と低酸素、尿細管の修復不全などが報告されているが、近年、新しいメカニズムが明らかになってきた。高齢者は AKI のハイリスク群であるのみならず CKD への移行リスクも高いが、その原因は明らかではなかった。私達は、高齢個体の AKI 後には腎臓内に「三次リンパ組織」が形成され、炎症が遷延することで修復が遅延することを報告した。「三次リンパ組織」はヒト高齢者腎でも観察され、種をこえた現象である可能性が示唆されている。一方で、AKI から CKD への移行にエネルギー代謝変化が関与することを示唆するデータも蓄積してきた。私達はエネルギー通貨である ATP を生体内で可視化する Ateam マウスを用いて、生きた腎臓内の ATP ダイナミクスを 1 細胞レベルで可視化することに成功した。私達は同マウスを用いて AKI 超急性期のエネルギー代謝変化が長期的予後を決定することを示唆するデータを得ている。AKI 早期診断の重要性は長年指摘されてきたが、社会的背景からも未だ早期診断は容易ではない。AKI から CKD へと移行する症例を検出して介入することは実現可能性が高く、この病態の理解にもとづく治療介入が予後を改善することが期待される。

S19-3

Big data を用いた急性腎障害の疫学的検討

高知大学内分泌代謝・腎臓内科

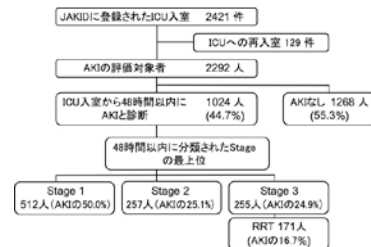
堀野 太郎, 寺田 典生

急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) は、「腎機能の突然の低下」として定義された広範な臨床症候群である。AKI の提唱以前は、急性腎不全 (acute renal failure: ARF) として 20 世紀中頃より認識され、当初は合併症や基礎疾患の比較の少ない症例で腎臓に突発的な強い侵襲がかかり急激で顕著な腎機能低下で早期の治療介入により可逆性で一過性の経過で回復する疾患と考えられていた。しかし、近年の医療技術の発達や高齢者人口の増加に伴い、ARF 発症は増加し、さらには合併によって生命予後が大きく影響を受けることが認知されるようになった。それに伴い疫学研究、治療介入研究が盛んとなったが、ARF の統一定義がなかったことによって各研究結果にばらつきが生じ、研究間の比較検討も行えなかったため、AKI の概念と統一基準を提唱するに至っている。2012 年 KDIGO 基準の提唱以来、同基準を用いた AKI の疫学研究が世界で広く行われている。一方で、近年報告が多くなってきた big data を用いた解析とは、単に対象者数の多さだけを示すものではなく、対象者個々に関して膨大な情報を集積されたデータベースの構築と必要な情報を効率よく抽出・解析する方法の確立することによって行われる解析手法である。これにより、RCT に代わって時間、労力、費用をかけずに様々な解析を行えることや意図的にデータサンプル回収は行っていないためこれまでに検討されていなかった解析結果を得ることができることなどの利点がある。我々は本学の約 40 年間の医療情報データベースを用いて本邦における AKI の疫学的検討を行い慢性腎臓病 (CKD) と AKI の相関、AKI 発症リスク因子、AKI 診断基準の妥当性、などについて報告してきた。これまでの検討成果について報告するとともに AKI 疫学研究を行う際に問題となる点や将来の展望について概説する。

S19-4

ICU における急性腎障害の疫学：臨床データベース JAKID より
モナシユ大学オーストラリアニュージーランド集中治療リサーチセンター
藤井 智子

集中治療室 (ICU) に入室して治療を受けるような重症患者は、複数の臓器不全を抱えることが多い。特に急激に腎機能が低下する急性腎障害 (AKI) は ICU 患者で高頻度に見られる合併症である。2012 年に AKI の国際診断基準 (KDIGO 基準) が発表され、ICU 患者の 40-60% が AKI と診断されると報告されている。しかし、これまでの調査は、診断基準が適切に用いられていなかったり、AKI に関連する医療資源 (RRT の処方量・回数など) が異なる環境で行われたりしたため、日本の AKI 診療の実態を適切な方法で調査し、重症患者に行われている診療の実態と予後への影響を評価することが望まれた。JAKID は国内の重症患者における AKI に関する診療の質の改善、重症患者における AKI の診療実態を明らかにすることを目的に、ICU で治療を受けた患者の臨床情報を収集した多施設共同レジストリである。2016 年 7 月 1 日から 12 月 31 日の半年間に日本国内の 13 施設の ICU に入室した患者が連続登録された。全登録入室はのべ 2421 件、再入室を除いた入室患者数は 2292 人であった。このうち、44.7% の 1024 人が入室から 2 日以内に AKI と診断された (図)。シンポジウムでは AKI と患者転帰の関連、AKI 患者に施行された RRT の詳細についても報告する。



S19-5

造影剤腎症ガイドライン

大阪大学腎臓内科学

猪阪 善隆

日本医学放射線学会、日本循環器学会、日本腎臓学会の 3 学会共同で「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012」が 2012 年 4 月に刊行された。このガイドラインの目標は、造影剤を使用することによって起こる腎機能障害の発症を予防することである。そのため、造影剤を使用する患者に対する腎機能評価法の標準化と、造影剤使用の適正化を目的としていた。このガイドライン発行時には、いまだ急性腎障害 (AKI) の診断基準が統一されず、REIFLE と AKIN をあわせて紹介しており、KDIGO の AKI 診断基準に準拠していなかった。ガイドライン発行より 5 年が経過し、多くの研究成果が報告され、欧州泌尿生殖器放射線学会は 2014 年第 3 版を、米国放射線科医学会は 2016 年に v10.2 のガイドラインを出版した。この間、KDIGO の AKI 診断基準に準拠して「急性腎障害診療ガイドライン 2016」が上梓されている。そこで、「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン」改訂を行うこととした。しかし、近年発表された造影剤腎症に関する多くの論文は必ずしも KDIGO の AKI 診断基準に準拠していない。そこで改訂ガイドラインでは「造影剤腎症 (contrast induced nephropathy: CIN) はどのように診断するか?」という CQ を設け、前回のガイドラインを踏襲して「ヨード造影剤ヨード造影剤投与後、72 時間以内に血清クレアチニン (SCr) 値が前値より 0.5 mg/dL 以上または 25% 以上増加した場合を CIN と診断する。」と記載するとともに、KDIGO の AKI 診断基準を併記することとした。その他、改訂の主なポイントを基に紹介したい。

S20-1

小児 IgA 腎症の EBM

¹和歌山県立医科大学小児科, ²琉球大学育成医学 (小児科), ³神戸大学小児科, ⁴和歌山県立医科大学臨床研究センター
島 友子¹, 中西 浩一², 飯島 一誠³, 吉川 徳茂⁴

小児 IgA 腎症は最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、本邦ではその多くが学校検尿などで無症候性血尿・蛋白尿として早期に発見され、発症早期からの治療が可能であり、その成果を世界に発信している。過去の本邦小児の検討では、発症後 15 年で 57% の症例は尿所見正常化を示すが、9% は腎不全に進行し、34% の症例において血尿・蛋白尿が持続、その多くが腎不全に進行する可能性があり、予後不良な疾患であった。そこで、「小児 IgA 腎症治療研究会」ならびに「日本小児腎臓病研究グループ (JSKDC)」が 1990 年から全国多施設による治療研究を実施し、積極的に治療を行えば腎炎の進行を阻止できる可能性が高いことを示してきた。その結果、小児 IgA 腎症 500 例を 1976 年～1989 年と 1990 年～2004 年の 2 つの期間にわけ腎生存率を比較すると、後者において有意に良好で、特にびまん性メサンギウム増殖を示す重症例において顕著であった。これらは 1990 年以降に多剤併用 (カクテル) 治療、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を早期から積極的に用いて治療した結果であると考えられる。本講演ではこれまでの治療研究の歴史、現時点で最善と考えられる治療法、今後解決すべき課題を示す。

S20-2

小児特発性ネフローゼ症候群の EBM

滋賀医科大学小児科
坂井 智行

小児特発性ネフローゼ症候群は初発/再発時ともに経口プレドニゾン (PSL) 療法が第 1 選択であり、再発の様式に応じ免疫抑制薬の導入が推奨される。しかし現行の治療法は経験的のものが多く、十分エビデンスが集積されていないものも多かった。たとえば初発時 PSL の投与方法では、国際法 (8 週間投与) と長期漸減法 (3～7 か月間) の有効性と安全性について国際的にも長らく議論が続いていた。本邦では主に全国の小児腎臓病を専門とする施設からなる日本小児腎臓病臨床研究グループが中心となり、小児腎疾患の治療法の確立のため様々なランダム化比較試験 (RCT) が実施され、多くのエビデンスが発信されている。2007 年に開始された RCT では、前述の初発時 PSL の投与方法 (国際法/長期漸減法) が比較され、頻回再発への移行とステロイドの副作用において国際法はより有効と考えられていた長期漸減法に劣らないことが示された (Kidney Int. 2015 87, 225-232)。また、既存の免疫抑制薬治療では寛解維持が困難で、ステロイドの長期継続使用が不可避であった難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、リツキシマブの再発抑制効果と有害事象の検証目的に、2008 年から二重盲検 RCT が実施され、その有効性が明確に示された (Lancet. 2014 384: 1273-1281)。これによりリツキシマブの適応拡大が承認され、小児特発性ネフローゼ症候群の患児に大きな恩恵を与えている。現在はリツキシマブ投与後の後療法としてミコフェノール酸モフェチルの有効性につき RCT で検証中である。その他、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するタクロリムスやリツキシマブの有効性を確認する RCT やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するステロイドパルス療法の有効性を確認する RCT 等が実施中であり、これらのエビデンスにより近い将来、小児ネフローゼ症候群の治療戦略が変わると予想される。

S20-3

遺伝性尿管機能異常症の EBM

神戸大学小児科
山村 智彦, 野津 寛大, 飯島 一誠

複雑に入り組んだ尿管細管における生理機能は、そのほとんどが遺伝性尿管機能異常症を有する患者のゲノム情報の解析により同定された原因遺伝子およびその遺伝子の産生する蛋白の機能解析により明らかにされてきた。さらに、近年、遺伝学的解析法の著明な進歩によってこれらの研究が加速すると同時に、遺伝学的確定診断がなされた患者群における臨床情報の蓄積が進んでいる。一方、治療法の開発においては、これら遺伝性尿管機能異常症に対しては、従来から合併症予防等の目的で様々な治療が経験的に行われてきたものの、そもそもの患者数の少なさや、類似した症状を呈する疾患が複数存在することなどからエビデンスの確立は困難であった。しかし、近年の解析技術の進歩により、これまでの経験的治療に対する後ろ向き研究を中心としたエビデンスが集積されつつある。本発表では、そのエビデンスレベルは決して高くないものの、以下に挙げる遺伝性尿管機能異常症において近年構築されてきた EBM を概説する。(1) 遠位尿管性アシドーシスに対するアルカリ製剤によるアシドーシス補正とカリウムの補充、(2) Bartter 症候群に対する NSAIDs、ACE 阻害薬の使用やカリウムの補充、(3) Gitelman 症候群に対する NSAIDs の使用やマグネシウム・カリウムの補充および低身長合併例に対する治療 (4) 腎性尿崩症に対するサイアザイドや NSAIDs の使用、(5) 腎性低尿酸血症の運動後急性腎不全予防方法およびキサンチンオキシドレクターゼ (XOR) 阻害薬の可能性、(6) 常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタンの使用など。

S20-4

EBM に即した小児慢性腎臓病の管理

東京都立小児総合医療センター
原田 涼子, 濱田 陸, 幡谷 浩史, 本田 雅敬

腎機能障害を有する小児慢性腎臓病 (小児 CKD) の原因疾患は先天性腎尿路異常 (CAKUT) が最も多く、成人 CKD とは原因疾患が大きく異なる。また、塩類喪失性腎症など特有の病態を示す場合や成長障害などの小児特有の合併症があり、その管理も成人とは異なる部分が多い。適切な管理により腎機能低下を抑制し、合併症の軽減が期待できるのは成人と同様だが、小児 CKD に対する大規模なランダム化比較試験 (RCT) は決して多くない。その中で、我々腎臓小児科医が実践している小児 CKD に対する EBM に関して、CKD ガイドライン 2018 で取り上げた内容から抜粋し紹介する。腎機能障害進行抑制に関しては、たんばく制限、血圧管理に関しての報告がある。成人 CKD で推奨されているたんばく制限は、小児領域では複数の RCT により腎機能障害進行抑制において有意差が認められておらず、後述する成長障害の悪化因子となる可能性があり現在のところ推奨されていない。血圧管理は、ESCAPE Trial では厳格な血圧コントロールは小児 CKD の腎機能障害進行を抑制することが示され、さらに諸外国の後方視的観察研究結果からも小児 CKD において血圧上昇が腎機能障害進行リスクになることが示されている。小児 CKD 特有の合併症である成長障害は多彩な要因が関与しており、複数の研究結果から小児 CKD の成長障害に対するヒト成長ホルモン (rHuGH) の有用性が報告されている。一方、本邦の小児 CKD コホート研究結果からは、成長障害を有するにもかかわらず rHuGH 療法を実施されている割合は CKD ステージ G5 で 25% 程度と充分ではないという実態も明らかになっている。小児 CKD でこれまでに報告されたエビデンスを紹介するとともに日本人小児 CKD 疫学調査 (小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立) で明らかとなった特徴を報告し、小児 CKD の管理に関して概説する。

S20-5

腎疾患における移行医療

¹国立成育医療研究センター臨床試験推進室, ²東京女子医科大学腎臓小児科
佐古 まゆみ¹, 服部 元史²

移行とは、小児科から成人診療科への転科を含む一連の過程を示すもので、小児期発症慢性疾患患者が小児科から成人診療科へ移るときに必要な医学的・社会心理的・教育的・職業的支援の必要性について配慮した多面的な行動計画であると定義されている。米国では、2002年に米国小児科学会が中心となり、移行医療に関する提言が発表された。日本では、2014年1月に日本小児科学会から小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言が公表され、移行医療は重要な課題であると認識されている。小児期発症腎疾患でも、ネフローゼ症候群、IgA腎症を中心とした慢性糸球体腎炎、CAKUT等、成人期に移行する疾患は多い。2011年に国際腎臓学会と国際小児腎臓学会により、小児期発症慢性腎臓病患者の移行期医療に関する提言が発表されている。日本では、2014年5月からの厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業の難治性腎疾患に関する調査研究。2017年5月からの厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業の難治性腎障害に関する調査研究において、移行医療は主要課題として取り組まれている。先の松尾・丸山研究班では、移行医療の実態把握のための全国調査が行われ、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会とともに、思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイドが発行された。現行の成田班では、移行医療の対象となる患者の多い、IgA腎症と微小変化型ネフローゼ症候群を取り上げ、患者の自立支援とTreatment gapを埋め、成人診療科へのスムーズな転科を促すことを目的に、移行医療の支援ガイドを作成中である。発表者は、両研究班に研究協力者として参画した。研究班での取り組みを紹介し、腎疾患における移行医療の現状について述べる。

教育講演 1

蛋白尿の発症機序：GBM, ポドサイト

千葉大学腎臓内科
浅沼 克彦

腎臓は血液濾過を行い尿を生成する臓器であるが、通常、蛋白尿は認められない。蛋白尿を認めたときは、それが、生理的蛋白尿ではないこと、腎前性蛋白尿、腎性蛋白尿、腎後性蛋白尿のどれかを鑑別していくことになる。ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿である場合は、血液中に大量の低分子蛋白が出現している腎前性蛋白尿か、何らかの原因により糸球体の血清蛋白の濾過バリア機能に異常をきたした腎性蛋白尿かを見極めていく。様々な原因により糸球体は障害を受け、濾過バリア機能は破綻して蛋白尿が生じる。糸球体の濾過バリア機能は、教科書的には、糸球体基底膜のチャージバリアと糸球体足細胞（ポドサイト）の足突起間に存在するスリット膜のサイズバリアが知られている。糸球体基底膜の重要性は、コラーゲンIVの遺伝子異常のAlport症候群やLaminの遺伝子異常のPierson症候群で蛋白尿が生じ、末期腎不全にいたることから明らかである。チャージバリアは、糸球体基底膜だけでなく、糸球体内皮細胞やポドサイトも担っているとも最近考えられている。サイズバリアの重要性は、スリット膜の構成蛋白であるNephrinの遺伝子異常が、先天性ネフローゼ症候群を引き起こすことによって最初に示された。その後、スリット膜関連蛋白が多数発見され、そのヒト遺伝子異常やノックアウトマウスがネフローゼ症候群を生じることから、サイズバリアの重要性がさらに明らかとなっている。本教育講演では、蛋白尿の発症機序について糸球体基底膜とポドサイトを中心に概説する。

教育講演 2-1

医療における安全と質の実践に向けて

藤田医科大学医療の質・安全対策部医療の質管理室
安田 あゆ子

日本の医療において患者安全が謳われるようになり20年近くが経過している。この間に患者の安全性は改善したのか？ 残念ながら、答えは一部のみである。何ができていて、今後何が必要なのか検討が必要である。安全管理部署ができ、インシデントが収集され、医療現場に潜むリスクは以前より把握できるようになってきた。しかし医療事故が社会問題化したことで、医療者が自身へのリスクを意識し、患者のリスクを思う意識は薄れ、結果として質改善の重要性の認識から遠のいてしまった。質という言葉の定義は、製品・サービス、プロセス、システム、経営、組織風土など、関心の対象となるものが明示された、暗黙の、または潜在しているニーズを満たす程度となる。つまりニーズを形成している患者や社会が医療の質を決めており、提供された医療全体が関心の対象である。我々は自分たちで質のレベルや範囲を決められず、ニーズを把握しその変化に対応するために、質を改善してゆく。患者の視点に立つと、安全は質の重要な構成要素の一つであることがわかる。臨床研究はエビデンスを作りだすことに注力してきた。診療のエビデンスは医療提供の標準となることで効果的で高品質な医療が実現されるが、実践は個々の医療者の努力のみにゆだねられ、保証できるレベルに至っていない。医療の質を保証するためには、総合的品質管理（TQM: Total Quality Management）を取り入れて、実践科学研究を活性化することが必要である。TQMは、患者のニーズ実現という医療システムの目的を共有し、全員が主体的に参加し、質を改善する方法を習得し実践し続づけることで実現する。リーダーとなるべき医療職がTQMを深く理解することは必須である。これは日本発祥で世界中に広まっている概念でもある。

教育講演 2-2

利益相反の適正な管理

東京医科歯科大学統合研究機構
飯田 香緒里

2013年、我が国の複数の大学において実施された高血圧治療薬に関する臨床研究論文が撤回されるという事例が発覚した。当該事例を契機に、我が国の臨床研究の実施体制や研究倫理体制と並んで、利益相反管理体制についての見直しや体制の強化は、喫緊の課題となっている。そのような中、2018年4月に施行となった臨床研究法では、臨床研究を実施する研究者には利益相反管理義務が定められた。利益相反管理は、研究者が実施する各種産学連携活動について、社会、患者、被験者からの疑念や誤解が生じないよう予防・回避するという意義はもちろん、最先端の研究の信頼性を確保するという要素を多分に持つ。利益相反管理の目的と必要性を振り返りながら、個々の研究者に求められる利益相反管理の在り方・モデルを紹介する。

教育講演 2-3

個人情報保護法と医療ビッグデータ法（次世代医療基盤法）を知る

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター
守山 敏樹

医療に携わるにあたっては、個人情報に対する配慮は欠かすことができない。それは、臨床業務、および患者情報を用いた研究いずれにもおいても同様である。そして、平成 27 年以降、個人情報保護法および関連する法律が順次改正され、平成 29 年 5 月 30 日に全面施行され、「個人情報保護」に対する社会一般の関心も高まりをみせて今日に至っている。また一方、「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律」、いわゆる次世代医療基盤法（医療ビッグデータ法）が 2018 年 5 月 11 日に施行されたことにより、医療機関などが提供した患者の医療情報が匿名加工され、大学などの研究機関や企業が、治療効果や評価などに関する大規模な研究、創薬、新たな医療機器開発などに活用できるようになった。

本講演では、改正個人情報保護法のうち、医療と関わりが深い要配慮個人情報、匿名加工情報につき解説し、その取扱いの留意点を述べるとともに、次世代医療基盤法についても基本的な部分について解説する予定である。

教育講演 3

傾向スコア分析と操作変数法

東京大学臨床疫学・経済学
康永 秀生

傾向スコア分析 (propensity score analysis) は観察データを用いて擬似ランダム化を行い、適応による交絡の影響を調整する画期的な統計手法である。近年、臨床研究の分野での活用もかなり一般化している。しかし、傾向スコア分析が誤用されているケースも少なくない。操作変数法 (instrumental variable analysis) は、未測定の変数因子も調整可能な手法として、近年徐々に臨床研究での利用例も増えている。しかし操作変数法にはいくつかの前提条件があり、実際の適用に当たっては注意を要する。本教育公演では、傾向スコア分析・操作変数法の基本を概説し、実際の研究例を紹介しつつ、これらの手法を上手に使いこなすためのポイントを解説する。

教育講演 4

尿管の機能を統合的に理解する～基礎から最新の知見まで～

帝京大学内科学講座腎臓内科

柴田 茂

生体の内部恒常性は独立した生命の営みに欠かすことができないものであり、尿管は水・電解質輸送を介して体液組成を一定に保つことで内部恒常性の維持に不可欠の役割を担っている。ヒトの尿管の糸球体濾過量は毎分およそ 100 ml であり、食塩換算にして 1.4 kg 以上が毎日糸球体で濾過されている計算となるが、そのうちの 99.5% が尿管にて再吸収される。尿管の各部位には機能の異なる様々なナトリウム輸送体が発現しており、これらの輸送体ではナトリウムとともに様々なイオンが共輸送あるいは逆輸送されるため、ナトリウム輸送体の異常はカリウムや酸・塩基平衡などの電解質異常とも密接に関連することとなる。体液量や摂取量に見合った厳密な食塩再吸収量の調節にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系をはじめとする様々なホルモンと、遠位尿管から集合管に至る遠位ネフロン機能が特に重要である。尿管細胞の多様性と巧みな体液調節システムは進化の長い年月をかけて形作られたものであり、尿管の進化による水・電解質ハンドリングの飛躍的な向上が哺乳類の陸生適応を成功させた要因のひとつと考えられる。本発表では尿管の機能について、基礎的な知識とこれまでの研究の流れを概説するとともに、最新の知見をご紹介したい。

教育講演 5

M 蛋白疾患における腎臓内科医の役割：グレーゾーンからカラフルへ

JCHO 仙台病院腎臓疾患臨床研究センター

水野 真一

M 蛋白疾患は、血液学的な観点から白と黒で判断すれば、治療介入不要な MGUS は「白」であり、逆に骨髄腫は「黒」、つまり悪性である。ただし腎障害を合併した MGUS は、純粋には白とはいきれず、その中間である「グレー」な位置づけとされ、血液内科、腎臓内科、そして病理医の間でも、診断および治療介入の判断は曖昧であった。しかし、M 蛋白に関連した腎組織は、非常に多彩な病理形態を呈し、腎組織の傷害部位により臨床症状も多彩で、白と黒の間はグレーの 1 色ではなく、「カラフル」であるという認識をもつべきである。また骨髄腫では M 蛋白が障害する臓器も多彩であるため、あらゆる診療科で発見される機会があり、近年、新薬が多数登場し、治療選択肢も豊富となった。骨髄腫は高齢者に多く、長期予後の改善により慢性疾患化し、CKD を始めた複数の臓器合併症を有する患者のフォローアップに関しては、血液内科のみではなく腎臓内科を含めた多科との診療連携が重要とされる時代となった。必ずしも血液学的効果と尿異常および腎機能の回復度はパラレルではないため、治療開始後も腎病態を考慮した治療強度の調整や支持療法の提案も我々の重要な役割である。M 蛋白診療はその病態や症状、治療内容、診療体制からもカラフルであり、onconeurology という概念が提唱されたように、腎臓内科もガン医療を支えるひとつのカラーであるという認識のもと、患者の「光」を担う存在であるべきである。なおガンを専門とする血液内科と腎炎のような免疫・炎症性疾患に向き合う事が多い腎臓内科では、病態の捉え方が異なることもあるかもしれないが、各々の診療カラーを理解・尊重し合うことが、極めて重要である。本講演では改訂された monoclonal gammopathy of renal significance の疾患概念についても概説する。

教育講演 6

新専門医制度移行に伴う腎臓専門研修および生涯学習

東海大学腎内分沁代謝内科

和田 健彦

2013年4月の「専門医の在り方に関する検討委員会報告書」に始まる新専門医制度への改革は、紆余曲折の末、当初予定から1年遅れて2018年4月に基本領域における研修が開始となった。腎臓専門研修は新専門医制度の2階部分のサブスペシャルティー専門研修に相当する。この領域は日本専門医機構での具体的な制度設計が始まったばかりであり、同機構との調整で決定が遅れていることも多いが、研修形態についてはこれまでに内科学会関連15学会とともに検討を重ねた結果、カリキュラム制を採用することとなり、この方針で策定した腎臓専門研修整備指針は同機構の承認を得ている。プログラム制と異なり、病院群の形成や症例登録に関する時間的なりミットを厳格に規定しないことで、フレキシブルな研修が可能となると期待される。一方で従来の腎臓専門研修と異なり、症例登録システム(腎臓版J-OSLER)を使用して症例登録および形成的評価、経験症例モニタリングを行うため、指導医の関与がより強く求められる。腎臓専門医の基本領域としては内科の他に小児科・泌尿器科・外科があり得るが、これらの基本領域で専門研修を行った上で腎臓専門医を取得希望の医師に対する研修の在り方(主として必要とされる経験症例や症例登録方法)については今後の課題である。また、新専門医制度における専門医資格の更新および生涯学習についても、専門医の質を担保しつつ現実的に実施可能な制度設計が検討されているところである。本教育講演においては、まさにスタートを切ろうとしている新腎臓専門医制度について、制度が目指すものについて議論し、運用に関する最新の情報を提供するとともに、これからの専門医研修および生涯学習のあるべき姿に関して共に考える場としたい。

教育講演 7-1

チームで進める Shared Decision making

群馬大学医療の質・安全学

小松 康宏

慢性腎臓病をはじめとする慢性疾患診療は、医師一人の力では限界があり、多職種連携が不可欠である。さらに、チームの一員としての患者・家族の治療参加度合いが鍵を握る。治療法選択決定はその後の患者の生活に大きな影響を与えるものであり、治療選択決定プロセスは殊に重要となる。治療法選択決定にあたり、「古典的な」インフォームド・コンセントでは、医療者側が「医学的情報」を提供し、十分に理解・納得したうえで「患者が」決定する。一方、SDMでは治療選択にあたって、医学的な観点だけでなく、患者の価値観・人生に与える観点を含め、医療者は客観的エビデンスの提供だけでなく、自らの知識・経験に基づいた提案や助言を行う。SDMはinformed choice, informed decision makingといわれる「進化した」インフォームド・コンセントと捉えることもできる。末期腎不全に対して、血液透析、腹膜透析、腎臓移植、非透析支持療法のいずれが患者にとって最善の選択かを決定することは難しい。患者の希望、不安、疑問点を明らかにし、医学情報を患者が理解したうえで、患者にとって価値ある選択決定に至るプロセスは、医療者、患者・家族を含めたチームでの協働作業である。SDMを実践するには、(1)医療者がSDMの重要性を理解し、患者参加を支援する、(2)患者・家族の意識・行動変容、(3)患者の理解や選択決定を支援するツール(patient decision aid)の活用、などが重要である。適切なプロセスをとれば、患者が治療法決定を医師に委ねた場合でも、SDMは実践できるともいわれる。本講演では、患者参加型医療、多職種連携、治療法選択プロセスについて、SDMを中心にまとめた。

教育講演 7-2

腎不全進展防止のためのCKDチーム医療におけるメディカルスタッフとしての地域での関わり

伊那中央病院

赤津 サトミ

チーム医療とは、一人の患者に複数のメディカルスタッフ(医療専門職)が連携して、治療やケアに当たること、異なる職種(メディカルスタッフ)が連携・協働し、それぞれの専門スキルを発揮することで、入院中や外来通院中の患者の生活の質(QOL)の維持・向上、患者の人生観を尊重した療養の実現をサポートしていると言われている。WHO(世界保健機関)では、多職種連携教育と連携実践のための行動枠組みを2010年に発表し、世界的に多職種連携を推進することを推奨している。多職種連携とは「質の高いケアを提供するために、異なった専門的背景をもつ専門職が、共有した目標に向けて共に働くこと」と定義され多職種連携は必要不可欠なものとなってきている。長野県では2005年に日本腎不全看護学会員で構成した、長野県腎不全看護連絡会を立ち上げた。地域での活動として透析患者・家族を対象に「便秘対策」「痛みのケア」「フットケア」などをテーマに市民フォーラムを開催してきた。2009年からは「CKD市民フォーラム in 伊那」の開催に取り組んだ。CKDは慢性腎臓病と知ってもらうためDLN(慢性腎臓病療養指導看護師が中心となり、県内の腎臓内科医師の協力を得て産業界の企業と共催して行ってきたフォーラムは、10年継続してきている。看護師の立場から市民フォーラムという形式で始めたCKD対策の啓発活動だが、多くの職種が連携をもち、チーム医療の活性化のために情報交換や知識の共有化を図ることが今後の課題と考える。認定資格を持つ私達DLNが腎臓領域の専門的な看護を構築していくためには、病院や施設内に留まることなく、地域との連携を強化していくコーディネーター役を担っていくことが重要と考える。

教育講演 8

腎生検ガイドの改定

虎の門病院腎センター

乳原 善文

2004年に作成された腎生検ガイドブックは腎生検に伴う一つの死亡事故を契機に腎生検をより安全に行うために作られた経緯があり、腎生検に対して経験の乏しい施設において腎臓内科医の手引きとしたかったからであり、経験と実績をしっかりとつと施設に対して作成されたものではないという意味が込められていた。しかし、そこに記載された腎生検の「適応と禁忌」という言葉がそれ以降の腎生検の適応に制限が加えられていた。シルバーマン針からバイプシーガンの時代になり腎生検での安全性が確認されるようになった時代において、腎生検の適応が変化している。透析導入原因で一番多く、その克服が日本腎臓学会の第一の目標とされている糖尿病患者の腎障害が「糖尿病性腎症」から「糖尿病性腎臓病(DKD)」へと変容している時代において、腎生検の適応が問い直された。腎生検は患者の持つ腎障害の成り立ちおよび病態を把握して今後の治療方針に生かすことであるが、一方で常に出血の危険がある侵襲的な検査であるため、腎生検の適応はよく判断し施行する必要がある。腎生検の適応の決定は推奨されている適応基準に基づいて行うのではなく、ご自分の患者の診療に活かすことを目標として最終的には各主治医の判断に基づいて行うべきであるとの意見が出された。そこで今回の改訂に際して広く会員の意見を入れて作るべきであるとの総意に基づきアンケート調査を2回に分けて行った。そして腎生検ガイドブック改訂版を海外にも発信するに耐えうる内容にしたいという各委員の強い意欲により、まずはその内容を英文で発表し、それを一つの意見として改訂版にも活かそうということになり現在進行中である。

教育講演 9-1

地域住民における慢性腎臓病と認知症発症の関係：久山町研究
九州大学衛生・公衆衛生学分野
二宮 利治

【目的】福岡県久山町の一般住民における追跡調査の成績を用いて、慢性腎臓病と認知症発症の関連について検討した。【方法】2002年の久山町高齢者健診を受診した60歳以上の住民のうち、認知症のない1519人を10年間追跡した。対象者を尿中アルブミン・クレアチニン比(UACR)レベル(mg/g)により4群に分類した(Q1: ≤6.9, Q2: 7.0-12.7, Q3: 12.8-29.9, Q4: ≥30.0)。また、推算糸球体濾過値(eGFR)レベルを60 ml/分/1.73 m²以上、未満で2群に分類した。認知症およびその病型の発症リスクは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347人が認知症を発症した。性・年齢調整後の認知症発症率は、UACRレベルの増加に伴い有意に上昇した(傾向性p値<0.001)。認知症の発症リスク(多変量調整後)は、Q1群に比べQ3群で1.65倍(95%信頼区間: 1.18-2.30)、Q4群で1.56倍(1.11-2.19)有意に高かった。アルツハイマー型認知症と血管性認知症の病型別に検討したところ、いずれの病型においても発症リスクはUACRレベルの増加に伴い有意に上昇した(両傾向性p値<0.08)。eGFRレベルと認知症発症リスク(多変量調整後)との間に明らかな関連を認めなかった。【結論】わが国の地域住民において、アルブミン尿の増加は認知症発症の有意な危険因子である。

教育講演 9-2

高齢保存期CKD患者における身体・認知機能低下予防と運動療法

¹川崎市立多摩病院(指定管理者: 聖マリアンナ医科大学)リハビリテーション科、²聖マリアンナ医科大学病院リハビリテーション部、³聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
音部 雄平¹, 平木 幸治², 櫻田 勉³, 柴垣 有吾³

CKD患者は透析患者のみならず保存期CKD患者においても身体および認知機能障害の高いリスクを有している。CKD患者の身体・認知機能障害はADLやQOLの低下を引き起こすだけではなく、生命予後不良や透析導入リスクを高める要因であることが明らかとなっており、保存期の段階から適切な対応を講じる必要がある。我々は外来通院中の高齢保存期CKDを対象とした先行研究において、CKDステージの進行に伴い身体機能は低下しており、健常者に比べ低値であることを明らかにした。さらに、高齢保存期CKD患者では軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)の有症率が健常高齢者に比べ高率であることを見出した。MCIとは認知症の前駆段階とされており、MCIは認知症への移行率が高い一方、認知機能が正常域へ改善することもしばしば認められることが知られている。さらに、我々は高齢保存期CKD患者の認知機能の推移を縦断的に調査した。その結果、重度腎機能障害および身体機能低下を合併していることが認知機能低下の独立した関連要因として抽出された。一方、重度腎機能障害例でも、高い身体機能を有した群では認知機能低下は生じなかった。以上より、身体機能を良好に保つことが保存期CKD患者の認知機能低下予防に有効である可能性を示された。本セッションでは理学療法士という立場からCKD患者における身体・認知機能低下予防の可能性および運動療法実施のポイントについて述べる。

教育講演 9-3

身体活動による認知症予防

国立長寿医療研究センター老年学・社会科学センター予防老年学研究部健康増進研究室
土井 剛彦

認知症に対する根治療法が確立していない現状をふまえると、いかに認知機能の低下を防ぎ、発症の予防ないし遅延を目指すことができるかが重要となる。認知機能の低下を防ぐためには、認知症の発症に対する危険因子をできるだけ少なくし、保護因子を増やすことが糸口になると考えられている。認知症の発症に対する危険因子、保護因子は様々なものが報告されているが、そのなかでも可変要因に着目し、取り組んでいくことが望まれる。日々の生活の中で改善しやすいものひとつとして身体活動の促進や運動の実施があげられる。身体活動が高い者は低い者に比べ、認知症の発症リスクが低いと報告され、運動の実施が認知機能に及ぼす効果を検証したランダム化比較試験も実施されてきた。また、認知症の前駆段階として軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)は認知症への移行リスクが高い反面、正常への移行もみられるため積極的な介入が求められる時期である。MCIに対する運動が認知機能へ及ぼす効果はコンセンサスを得るまでには至っていないものの、ある一定の有効性を認めた検証が報告されつつある。身体活動が認知機能の低下抑制に対しどのような効果を有しているかについて、エビデンスを適切に理解し実践することが、認知症予防を目指した戦略において重要になると考えられる。

RS1

慢性腎臓病における脂質異常症とその管理の有益性

大阪市立大学大学院医学研究科血管病態制御学
庄司 哲雄

■慢性腎臓病における脂質異常症:慢性腎臓病(CKD)では蛋白尿、腎機能、および糖尿病合併の有無などによりリポ蛋白代謝に変化が認められる。またCKDで血清多価不飽和脂肪酸(PUFA)プロファイルやコレステロール合成・吸収にも変化が生じる。これらの脂質の異常は動脈硬化性血管疾患(ASCVD)の予測因子である。また、脂質異常が腎予後に悪影響を与えるという「脂質腎毒性仮説」がある。CKD患者に対する脂質管理がこれらのアウトカムを改善するか。

■脂質管理による動脈硬化性血管疾患(ASCVD)予防:主にスタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用による脂質低下療法の効果を検証したランダム化比較試験が複数ある。脂質低下療法は、未透析CKDにおけるASCVDのリスクを低下させるが、既に透析治療中の患者に新たにスタチン治療を開始してもASCVDリスクは有意に低下できなかった。■脂質管理による腎保護効果:スタチンには蛋白尿抑制効果やeGFR保持効果があるとする研究もあるが、ランダム化比較試験で明確に示されていない。LDLアフェレシスによって腎保護効果が認められる症例が多数報告されており、非ランダム化比較試験も報告されている。PCSK9阻害薬などの強力な脂質低下薬の出現により、この分野に新たな展開が期待される。■慢性腎臓病における脂質管理診療ガイドライン:脂質低下療法の腎保護効果については必ずしも明確にされていないため、主にASCVDリスク抑制を念頭にいたった推奨がなされている。CKD重症度分類を念頭にリスクを評価し、必要な患者に有益な治療を行うことが重要である。

RS2

CKD-MBD

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部
山本 卓

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) は、腎臓病で増悪するミネラル代謝異常が骨異常や血管石灰化を経て腎臓病患者の生命予後、心血管病、あるいは骨折というアウトカムに関連するという疾患概念である。これまでの基礎・臨床研究から血中カルシウム、リン、あるいはPTHが予後に影響すること明らかとなり、私たちはそれぞれのマーカーが管理目標値に達するように食事、内科的・外科的治療そして透析療法で管理する。例えば血中PTH高値はCKD患者の心血管イベントや死亡と関連するだけではなく血中カルシウム、リンの管理が不十分になりやすい。PTHコントロールは、カルシウム・リンを適正に管理するほか、活性型ビタミンDやカルシミメティクスといった治療が普及し、副甲状腺摘出術の頻度が減少した。特に日本では透析導入期から活性型ビタミンDの使用が高頻度であり、維持期にカルシミメティクスの使用頻度が増加した結果なのか、他国と比較して血中PTH値が圧倒的に低く管理されている。副甲状腺摘出術は透析患者の心血管イベントや死亡の減少との関連が示されているが、活性型ビタミンDやカルシミメティクス使用によるCKD患者の予後への影響は議論されているところである。一方、CKD-MBDのアウトカムの一つである骨折についてはカルシウム、リンとの関連は大きくなく、PTHとの関連に一定の見解がない。しかし高PTH血症と骨形成速度が関連することから、CKD-MBDの管理はフレイル・サルコペニアなど他の病態と合わせた骨折予防のトータルケアの一つとして重要である。

RS3

血圧の日内変動と腎臓を含む臓器障害の知見

名古屋市立大学心臓・腎高血圧内科学
福田 道雄

夜間血圧が、日中平均値の90%以下となるdipper型が生理的日内リズムであり、90%を上回るnon-dipper型は脳心腎などの標的臓器障害(TOD)のリスクを上昇させる。non-dipperの中でも夜間血圧が日中の100%を上回るものはriser型、dipperの中でも夜間血圧が日中の80%以下となるものはextreme dipperとされ、後者は早朝に血圧が急上昇するmorning surgeと関連する。演者らは腎におけるNa排泄能低下の代償機転として本来の夜間降圧(dipper)が損なわれ、夜間高血圧によるNa利尿を発揮することがnon-dipperの本態と提唱してきた(Kidney Int 2004)。腎機能が低下するほど夜間高血圧の持続時間が延長することや、夜間降圧は原疾患や年齢・性別で補正しても腎機能が規定することも報告した(Hypertension 2008)。腎におけるNa排泄能低下が食塩感受性高血圧の原因であり、糸球体限外濾過係数低下や尿細管Na再吸収亢進に起因する。食塩感受性高血圧を来す病態は糸球体高血圧を伴うため腎予後を損ない、また体液過剰により脳卒中や心不全のリスクでもある。先に述べたように入眠後早期の高血圧は体液過剰(食塩感受性高血圧)の影響を受ける。一方、覚醒前の高血圧はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)が関与する。実際にRAASを標的としたワクチンはmorning surgeを抑える。Kobori・Nishiyamaらは腎臓内のRAASが「採血で推し測れる全身RAAS」とは独立して振る舞うことを見出した。演者らは腎内RAASは尿細管Na再吸収を亢進させnon-dipper型血圧リズムを来たし(J Hypertens 2012)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)がこれを改善させることも報告した(Am J Physiol 2011)。1)夜間血圧の絶対値がTODを来す報告は多いが、2)正常血圧non-dipperも高血圧同様に生命を損なうことが報告されている。1)に対しては降圧薬選択に制限はないが、2)に対しては減塩・利尿薬・ARBが理論上はTODリスクを軽減させる。

RS4

AKI update (基礎)

自治医科大学内科学講座・腎臓内科学部門
前嶋 明人

急性腎障害(AKI)は様々な背景因子(脱水、高齢者、糖尿病、肝不全、心不全)に何らかの侵襲(敗血症、熱傷、外傷、心臓手術、腎毒性物質など)が加わったときに発症する。したがって、AKIは腎臓内科だけでなく、どの診療科でも遭遇しうる重要な病態と言える。「AKIを発症した際に腎臓内では何が起きているのか?」を明らかにするため、国内外で活発に基礎研究が行われてきた。障害が加わると一過性に尿細管細胞は壊死に陥る。しかし、残存する尿細管細胞が増殖・遊走・分化して元の尿細管構造を再構築する。いわゆる「尿細管再生」と呼ばれる現象である。以前より、HGFを代表とする種々の液性因子の関与が報告され、その一部は再生促進因子として同定されている。また、他臓器と同様、腎臓においても「発生と再生の類似性」が浮き彫りとなり、共通したメカニズムの存在が示唆されている。また、尿細管の修復に主要な役割を担う尿細管前駆細胞の存在も注目されている。遺伝子改変マウスを用いた研究から、マクロファージの関与が明らかとなり、さらに尿細管細胞とその周囲に存在する細胞(血管内皮細胞、リンパ球、樹状細胞など)の相互作用の重要性も分かってきた。AKIの発症率は年々増加しており腎予後、生命予後に直結することから、早期診断が重要である。しかし、血清クレアチニン値はAKIの指標としては感度が鈍く、AKI診断時には既に治療介入の時期を逸していることも少なくない。そこで現在、AKIを反映するバイオマーカーの探索が国内外で活発に行われており、既に新規尿中バイオマーカーが複数報告されている。ICU入室時や大手術直後にこれらのマーカーを測定することで、AKIの発症や予後予測が可能になりつつある。本講演では尿細管の再生メカニズムと新規尿中バイオマーカーに関する最近のトピックスについて解説する。

RS5

AKI update (臨床) 診断・治療と最近の話題

横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科
平和 伸仁

急性腎不全が、急性腎障害(Acute Kidney Injury)という概念に生まれ変わり15年である。AKIの定義は、その始まりは急性腎不全に対するRIFLE分類であったが、AKIのterminologyとともにAKI NetworkによるAKI分類、さらに2012年のK-DIGO分類により、ほぼ統一された。その後、血清Cr値の動きを主に用いたAKIの定義が利用され、AKIに関する臨床や研究はかなり普及してきている。AKIに対する治療は、予防と早期診断がいまだに最も重要である。まずは、腎後性のAKIのR/Oを行うのが基本である。腹部エコーによる検査と導尿で治療可能なもとの基本的なAKIである。腎前性のAKIは、腎還流圧の低下により発症する。よって、脱水や血圧の低下が主な要因であり、発症を予想・予防することが可能である。適切な補液や収縮期圧が90 mmHg未満にならないような遅滞なき昇圧によりAKIの発症を予防する。輸液は、膠質液(アルブミンなど)よりも等張性の晶質液(生食やリンゲル液)が良いとされており、血管運動性ショックの場合には血管作動薬も用いる。高血圧患者は手術に伴うAKIのリスクが高いことやレニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用はAKIリスクと関係するなど指摘されており注意が必要である。AKIに伴う高K血症や重篤な代謝性アシドーシス、さらに利尿薬抵抗性の体液貯留などに対して緊急に腎代替療法(RRT)が導入されることがある。一方で、緊急性が高くないAKIに対するRRTの導入時期に関しては、早期のRRT導入の有用性は明らかになっていない。逆にRRTに伴うリスクが指摘されており、現時点ではRRTが必要な時に導入することが良いと考えられている。AKIに共通する特効薬はいまだにない。一方で、様々な製剤がAKIに有用である可能性が報告されているが、基礎実験レベルであるものが多い。臨床に関連する話をまとめて紹介し、今後の研究発展を期待したい。

RS6

免疫病理学的視点と尿細管間質性腎炎

昭和大学腎臓内科

柴田 孝則

尿細管間質性腎炎 (TIN) の発症機転は、古典的には Gell-Coombs の hypersensitivity reaction の分類にもとづいて I 型から IV 型の免疫学的組織障害で説明される。I 型は acute hypersensitivity reaction である。II 型は antibody-dependent cytolytic or cytotoxic reaction で抗尿細管基底膜 (TBM) 抗体によるものがその代表である。III 型は immune-complex (IC) によるもので、糸球体疾患同様に in situ IC、あるいは circulating IC mechanism が想定される。IV 型は delayed-type hypersensitivity reaction あるいは cell-mediated immunity によるもので、immune deposits がなくリンパ球やマクロファージなどの浸潤がその発症を担っている。対応抗原が明らかな幾つかの実験モデルを除いて、臨床では IV 型機序を想定した場合には責任 T 細胞の標的抗原の多くは不明である。IgG4 関連 TIN は IgG4 産生形質細胞の浸潤に特徴はあるものの、機序は不明である。最近、IgM 産生形質細胞の浸潤する TIN の case series が、また、anti-renal tubular brush border autoantibody による IC 型 TIN の case series が報告され、この分野に新たな展開がみられている。TIN について免疫病理学的視点で考えてみたい。

RS7

診療ガイドラインに強くなる～作成方法を理解して信頼できる診療ガイドラインを活用しよう～

三重大学病院血液浄化療法部・腎臓内科

石川 英二

診療ガイドラインとは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されています (Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014)。医療者が診療の中で診療ガイドラインを参照する機会は日常的となりました。また医療者が最新の医学・医療を継続的に習得して最善の医療を提供する上で、診療ガイドラインは最も重要な情報源となっています。腎臓に関連したガイドラインも、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 を筆頭に、現在 200 以上のものが存在し、ガイドラインは信頼できるものとそうでないものが入り混じった玉石混濁な状況とも言えます。信頼できる診療ガイドラインの条件とは、エビデンスに基づいて科学的な判断がなされ、作成プロセスに不偏性が確保され、偏った判断の影響が許容範囲内にあることです。専門家が都合のよいエビデンスのみを集め個人的な意見を記載したのでは信頼できません。診療は医療者と患者の協働作業であるため、診療ガイドライン作成の際も患者視点を取り入れ、一般向けのわかりやすい解説が出されているかも重要なポイントです。本講演では、AGREEII を用いて、CKD 診療ガイドライン 2018 の評価を行いながら、信頼できる診療ガイドラインについて理解を深めたいと思います。

RS8

臨床医も知っておくべき基礎のテクニック

順天堂大学腎臓内科

鈴木 仁

近年、CRISPR/Cas システムや Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALEN) 等のゲノム編集 (Gene Editing) 技術により、遺伝子の標的配列を特異的に認識・結合し、ノックアウト、ノックイン、改変、活性化、抑制等の遺伝子編集が可能である。CRISPR 技術はガン治療や難病など、さまざまな分野で大きな影響を与えており、実際、CRISPR を用いてデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子を修復するという試みがなされている。また、光工学の進歩により、細胞や小動物体内における分子機構を経時的に観察できるバイオイメーキング技術が躍進し、疾患の病態解明につながる研究がなされている。生命のメカニズムを理解するうえで重要な分子間相互作用を可視化し、生きた細胞内で起こる事象を経時的に観察する分子イメージング、高次元生命現象と分子レベルでの解析の橋渡しとして極めて重要な走査電子顕微鏡 (SEM) や透過電子顕微鏡 TEM の連続切片法三次元立体構築を現実化する細胞イメージング、また高磁場 MRI による個体組織イメージングなど、生体イメージング情報は先端医学や分子標的薬などの治療スクリーニング系として卓越した基盤となりつつある。今後明らかにされる機能的ゲノム情報をもとに、分子・細胞レベルから個体レベルにおける生体イメージング情報を獲得し、疾患の病態解明から治療開発につながる研究が期待される。

RS9

腎疾患と妊娠—薬物療法を中心に—

国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター

村島 温子

妊娠は母体の体にダイナミックな変化を生ずる。妊娠中は循環血漿量の増加や血管内皮細胞の変化などが生じ、健常女性であっても妊娠高血圧症候群 (HDP) を発症する。慢性腎臓病 (CKD) を持つ女性ではさらにそのリスクは増大する。また、腎疾患はしばしば高血圧症を伴うが、そのような患者が妊娠すると HDP の頻度と重症度は増す。このような症例では血圧の管理が重要となる。妊娠可能女性における CKD の原疾患として IgA 腎症やループス腎炎など腎炎が少なくない。これらにおいてはステロイドや免疫抑制剤による活動性をしっかり抑えてから妊娠する必要がある。CKD に限らず、慢性疾患患者の妊娠において重要なことは「原疾患の治療を優先すべきだが、妊娠を先送りしない」ということである。一見矛盾するこの方針で妊娠を計画するならば、疾患の管理と妊娠を両立させるような戦略を考えなくてはならない。このようなことを防ぐためには母体にとっても胎児にとっても最適な薬物使用の方法を工夫する必要がある。当日は妊娠中の薬物治療の考え方とリスクコミュニケーションの仕方ならびに降圧剤や免疫抑制剤の各薬剤について使用方法を説明したい。

RS10

腹膜透析療法—新ガイドラインの実践—
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
伊藤 恭彦

2009年に「腹膜透析ガイドライン」が策定されて、早10年が経とうとしている。この間に前回のガイドラインでは記載されていないいくつかの報告がなされてきた。Next PD 試験, ACEI, ARB の意義, イコデキストリン液, 腹腔鏡手術, 腹膜病理の新しい展開そして世界では新しい出口部管理が提唱され、国際腹膜透析ガイドラインも2015年以後4つのガイドラインがだされている。今回の腹膜透析ガイドライン改定作業では、Part 1を従来の記述式とし、Part 2でGRADEによる方法論に準拠したシステマティック・レビュー (SR) によるエビデンス評価、それにもとづく推奨度の決定を行う2部構成となった。『適正透析はどうあるべきか』、『どのような症例に併用療法が望ましいか』、『PD患者の栄養管理はどうあるべきか』、『EPSをどのように回避すべきか』、『出口部感染予防はどうあるべきか』、『腹膜炎の際の治療はどうあるべきか』、『標準的なカテーテル挿入術はどうあるべきか』等、新ガイドラインの実践につき概説する。

RS11

CKD患者での鉄動態の特徴—鉄欠乏モデルとしての血液透析患者と保存期CKDでの尿中鉄喪失—
大阪市立大学腎臓病態内科学・代謝内分泌病態内科学
稲葉 雅章, 仲谷 慎也

鉄は食事から1-2 mg/日吸収され、消化管粘膜剥離により同量排泄されるため、バランスは±0となる。通常では尿細管 megalin による鉄再吸収により鉄の尿排泄はないが、63名の保存期CKD (平均eGFR 26.6 mL/min)、1日尿蛋白 (中央値 6.61 g/日) の検討では、megalin 機能の低下により尿中鉄排泄 (中央値 109 μg/gCre) が生じる。これは閉経後女性の鉄喪失量 (0.55 mg/日) の1/5程度で、保存期CKDでの尿中鉄喪失が尿中の酸化ストレス増大に関与する一方で、重大な鉄欠乏の原因とはなりえない。一方で血液透析 (HD) 患者では回路内失血で1.39 mg/日の鉄喪失があり、鉄欠乏モデルである。保存期CKDでのフェリチン上昇は、鉄投与量を加えたモデルで酸化アルブミンとの正に関連することから炎症による上昇が主因と考えられる。一方HD患者では、血清フェリチンは鉄補充指標とされるが、炎症/栄養状態によっても上昇する。日本人HD患者で炎症 (-) 群および低栄養 (-) でのフェリチン < 50 ng/mL は多数存在し、これら患者は明らかな鉄欠乏と考えられ、鉄欠乏による死亡率・疲労感・心血管イベントの上昇と関連することを見出し、その是正の重要性が示された。炎症 (+) 群および低栄養 (+) でのフェリチン > 200 ng/mL では死亡率上昇を伴うが、これら患者の予後悪化は鉄投与過剰ではなく炎症/低栄養の関与が大きく影響することが示された。本セミナーでは、炎症/低栄養の有無により異なる血清フェリチン値の解釈と日本人HD患者で多い鉄欠乏是正の意義を中心に述べる。

RS12

ネフローゼ症候群 update (MCNS, FSGS, MNの基礎と臨床課題)
帝京大学医学部内科学講座
藤垣 嘉秀

ネフローゼ症候群では、病型や病因の鑑別、合併症や難治例への対処が日常臨床では問題になる。MCNS, FGS, MNの病型診断は腎生検病理により多くが明らかだが、MCNSとFSGS, MNの一次性と二次性との鑑別は、しばしば困難なことがある。これら鑑別は、特に副腎皮質ステロイドの適応や感受性判定に必要とされる。ネフローゼ症候群の病型・病因鑑別に関しては、様々なバイオマーカーが候補に挙がり検討されている。ネフローゼ症候群に伴う重要な合併症として血栓塞栓症やAKIがある。血栓塞栓症の予防に対する抗凝固療法の適応に関しては、血清アルブミンのカットオフ値からの判断が報告されているが、腎生検とのタイミングの観点からも議論がある。近年、血栓塞栓症予防目的にDOACの有用性が報告されている。ネフローゼ症候群に伴うAKIの病態は多様であり単一とはいえない。体液バランスや併用薬の評価が必要であるが、AKIの改善にはネフローゼの改善が必須である。MCNS再発に伴うAKIではFSGSへの移行も考慮する必要がある。近年、難治例に対して抗CD20抗体リツキシマブの有効性の知見が蓄積されてきた。また、MCNS, FSGSでは傷害ポドサイトに見現するCD80に対する治療なども報告されている。これらの知見から病因にせまることが期待される。本シリーズでは、ネフローゼ症候群に関する幾つかの臨床上的問題点と進歩について取り上げ解説する。

RS13

適切な利尿法を考える
聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
柴垣 有吾

本講演は時間の制約から、利尿薬の全般的な話をするのは難しい。よって、ある程度、利尿薬使用の経験があり、利尿薬の使用法の基本を知っているけど、使い方に今でも悩んでいる方を念頭に話をしたい。特に、適切な利尿とは何かを一緒に考える機会としたい。尿量が絶対的あるいは相対的に減少している状態が、利尿薬の使用を検討するタイミングだが、そもそもその状態は適切か不適切なのかという疑問から始めるべきである。そして利尿薬使用が適切と思われる状況において、利尿薬が効きにくい、いわゆる利尿薬抵抗性とは何なのかを確認したい。そのような病態を理解しないと適切な利尿法や利尿薬の使用は難しいと思われる。

CP1-1

腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) の2018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。2018 年 12 月末現在、参加 143 施設、累積 43,813 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。二次研究は現在 6 研究で登録および予後調査が進行中である。2011 年より開始した公募研究では、通算 19 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 18 研究論文が CEN あるいは国際誌に掲載されている。2018 年 1 月より新登録フォームとなり、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た。本発表では 2018 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、2019 年上半年期の登録状況、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。

CP1-2

J-RBR の登録項目改訂と 2018 年登録例の解析報告

名古屋大学腎臓内科
 丸山 彰一, 尾関 貴哉

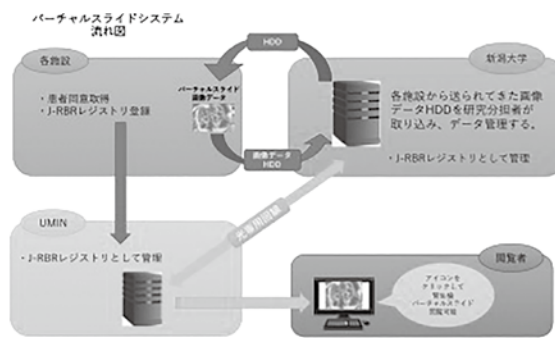
日本腎臓学会は、ウェブを用いた腎疾患登録システムである腎臓病総合レジストリー (JRBR/JKDR) を構築し、2007 年 7 月に症例登録を開始した。その後、2018 年 1 月 15 日までの約 10 年間に 143 施設から 41,040 件が登録された。ここで得られたデータから本邦における腎疾患の診療実態が明らかとなり、腎疾患の難病指定をはじめ数多くの施策にも役立ってきた。しかし従来のシステムには課題もあった。例えば、現場からは臨床診断が入力しにくい、病因分類・病型分類の意味が分かりにくいといった声があった。また、データ解析をする立場からは、臨床データが治療前なのか・治療開始後のものが判定できない、備考欄に依存する部分が大きく多大な労力が必要になる、といった意見があった。こうした課題を解決し、データの質を向上させるために、2018 年に登録システムを改定した。主な変更点は、臨床分類を複数選択可としたこと、臨床データが未治療、治療中、治療終了後のいずれかが分かるようにしたこと、登録病名は最終診断だけとしたことなどである。2018 年 1 月 16 日から新規登録が開始され、2018 年末までに 3,460 例が登録された。2018 年の解析ではいくつかの変化がみられた。ひとつは登録症例全体に占める急速進行性糸球体腎炎の割合が 3.8% から 5.4% と大きく増加した。これは臨床診断を複数選択可とした影響と考える。成人ネフローゼ症候群については膜性腎症の割合が低下していたが、結論を出すにはもう少し経過をみる必要があると考える。新たに作成した C3 腎症という分類には 10 例の登録があった。二次研究につながる登録と考える。さらに、これまでに寄せられた意見をもとに、2019 年 1 月 16 日にはいくつかの修正を行った。本報告では、その修正点についても紹介する予定である。

CP1-3

バーチャルスライドの登録状況報告

¹新潟大学医歯学総合病院腎・膠原病内科, ²新潟大学大学院医歯学総合研究科腎研究センター腎・膠原病内科
 俣田 亮平¹, 成田 一衛²

腎臓病総合レジストリー (腎生検例 J-RBR/非腎生検例 J-KDR) は、本邦の腎疾患の実態調査、2 次研究、診療ガイドライン作成・改訂を進めるうえで重要な基盤となっている。一方で、腎疾患は病理組織学的評価による診断が必須である場合が多いが、その再現性において施設間で完全な一致が保証されてはならず、病理診断の標準化を行う意義は大きいと認識されてきた。病理診断の再現性を確保することは、本レジストリーの有用性の向上させ、2 次研究への活用、人材育成の促進にも繋がると考えられる。厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性腎障害に関する調査研究」(班長 成田一衛) において、腎生検が施行された症例のバーチャルスライドシステムを導入することが 2017 年度末に認められた。バーチャルスライドの画像データを保存するサーバーは、研究代表機関の新潟大学に設置され、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) と光ファイバーによって専用回線が結ばれている。バーチャルスライドシステムの概要と登録状況について概説する。



CP1-4

公募研究：ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査

¹国立謬院機構千葉東病院, ²神戸大学, ³東京女子医科大学
 今澤 俊之¹, 野津 寛大², 北村 博司¹, 服部 元史³

ミトコンドリア病が関連する腎疾患 (ミトコンドリア腎症) として、mtDNA 遺伝子変異 (代表例 mtDNA 3243 A to G) による Fanconi 症候群や果状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が知られている他、核 DNA にコードされたミトコンドリア機能遺伝子 (代表例 CoQ10 合成に関わる COQ2, COQ6, ADCK4) の変異による FSGS 症例も近年は多く報告されるようになってきています。現在、AMED 難治性疾患実用化研究事業「ミトコンドリア病診療マニュアル・ガイドラインの改定を見据えた、診療に直結させる各臨床病型のエビデンス創出研究」(研究代表: 村山圭, 腎疾患分担研究者: 今澤俊之) では、ミトコンドリア病診療ガイドラインを作成するべく研究を遂行しています。その一環として、今回「ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査」を日本腎臓学会および日本小児腎臓病学会の関連施設にご協力を頂き実施させていただきたいと考えております。ミトコンドリア腎症に関する調査はこれまで行われたことはなく、本調査で我が国におけるミトコンドリア腎症の頻度、臨床像、治療実態、予後等を把握し、今後のミトコンドリア腎症の診療に役立つデータの構築を行っていきます。調査へのご協力の程どうぞよろしくお願い申し上げます。当日は、本会開催までに収集させていただいたデータについて紹介させていただきます。また、最近発展を遂げているミトコンドリア病の診断法や新たな診断法開発へ向けた取り組み、そして現在の治療法や新たな開発されつつある治療についても報告をさせていただきます。本発表が日本におけるミトコンドリア腎症診療の更なる発展の一助となれば幸いです。

CP1-5

公募研究：本邦における移植腎に発症した de novo あるいは再発性糸球体疾患の実態調査

¹筑波大学腎臓内科, ²筑波大学腎血管病理
白井 丈一¹, 山縣 邦弘¹, 長田 道夫²

移植腎長期生着の実現のため、腎不全の原因疾患を把握し、移植腎への原因疾患の再発の有無を念頭にした腎臓病診療が求められている。糸球体腎炎は依然として末期腎不全の原因疾患の約30%を占め、移植後の再発による移植腎機能低下や廃絶をもたらす。再発性糸球体腎炎は糸球体腎炎の種類ごとに再発率だけではなく治療反応性を含む臨床経過は異なり、各糸球体腎炎の特徴の理解と把握が必要である。また、移植腎の場合、ドナーからの持ち込み糸球体腎炎、再発ではなく de novo 糸球体腎炎も存在し、その原因・病態は多彩である。前述の通り、移植腎・自己腎問わず、糸球体腎炎の診断において、発症疫学に関する情報は有用である。再発性糸球体腎炎の頻度に関しては、IgA 腎症、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎を含め糸球体腎炎ごとに複数の報告がある。また、再発性糸球体腎炎の移植腎予後に関する近年の複数の報告がある。一方、わが国では単施設での限定した条件での報告があるのみで、再発および de novo 糸球体腎炎の多施設規模の総合的な疫学情報は報告されていない。糸球体腎炎の疫学は本邦と欧米とで異なっており、その影響が移植腎の再発性および de novo 糸球体腎炎の疫学が現れることが推察され、本邦独自の疫学情報を把握することは重要である。今回、わが国の再発性糸球体腎炎、de novo 糸球体腎炎の疫学情報を明らかにするため、JRBR を用いた二次研究を計画した。本研究の進捗状況、一部解析成果に関して報告する。

CP1-6

JRBR を利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後についての二次調査

国立病院機構千葉東病院腎臓内科
川口 武彦

巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) はしばしばステロイド抵抗性の経過をとり、腎生存率は10年で85%、15年で60%、20年で34%と長期予後は不良である。一方で発症要因や病態はさまざまであり、病理学的に5つの variant (collapsing, tip, cellular, perihilar, not otherwise specified) に分類されている。海外の報告では variant ごとに臨床的特性や予後が異なることが示されているものの、日本国内での検討は少ない。2017年の日本腎臓学会総会では、日本腎生検レジストリー (JRBR) のデータを用いて、FSGS variant に関する横断研究の結果を報告したが、variant 情報は1149例中111例(7%)のみで欠損が多く、バイアスの存在が示唆された。そこで本邦の FSGS の variant の違いによる臨床的特性と予後を明らかにすることを目的として、JRBR 二次調査 (後方視的コホート研究) が計画された。2010年1月から2013年末に腎生検にて FSGS と診断された JRBR 登録症例572例 (二次性 FSGS は除外) を対象とし、暴露要因を FSGS variant, 主要アウトカムを eGFR 30% 低下, 観察期間を生検後5年間として、生存時間分析を行うこととした。統計解析として Cox 回帰を用い、調整要因として年齢, 性, eGFR, 尿蛋白, 治療 (免疫抑制療法等) の有無を考慮した。また副次アウトカムとして eGFR 低下速度, 蛋白尿寛解, 末期腎不全, 死亡についても検討した。二次調査予定の患者背景 (腎生検時) は、年齢中央値50歳 (IQR 33-66, 18歳未満11%), 女性41%, 血清 Cr 中央値0.98 mg/dl (IQR 0.72-1.31), eGFR 中央値58 ml/min/1.73 m² (IQR 41-81), 尿蛋白中央値2.1 g/日 (IQR 0.8-5.4, 3.5 g/日以上37%) であった。variant の診断, 治療, 予後については、JRBR 参加施設の御協力により、REDCap システムを用いた Web 調査にてデータを収集中であり (抄録登録時), 本発表にて結果を公表予定である。本研究によりわが国の FSGS の実態を明らかにし診療の質向上が期待される。

CP1-7-1

悪性腫瘍に関連した腎障害—臨床の立場から—

京都大学腎臓内科

松原 雄, 柳田 素子

悪性腫瘍に関連した腎障害としては、1) 腫瘍随伴糸球体障害, 2) Monoclonal Gammopathy of Renal Significance, 3) がん治療薬関連の腎障害, 4) 腫瘍崩壊症候群, 5) 腎がん術後の慢性腎臓病, 6) 骨髄移植後の腎疾患, 6) 放射性腎症など多岐に渡る。他の腎臓病分野と同様、病理学的検討はこれらの診断や病態解明に有用だが、この評価を悪性腫瘍の診療にどう還元するかは未解決な点が多い。例えば、腫瘍随伴糸球体障害の代表である膜性腎症で、どんな時に悪性腫瘍の合併を疑うのかについては、抗 THSD7A 抗体との関連や、病理学的な特徴が報告されているが、本邦での検討は不十分である。また、VEGF 阻害薬による代表的腎障害である Thrombotic microangiopathy (TMA) に関して、臨床腫瘍医が求めているのは、TMA という診断ではなく、その先の腎予後予測であるが、現状では、臨床情報のみによる TMA の予後予測は難しい。この点、「Collapsing glomerulopathy を呈する TMA は予後不良」という報告 (Kidney Int. 2016, 1321-31) は、VEGF 阻害薬による TMA での検討は不十分だが、病理診断が TMA の予後予測につながる可能性を秘めている。本講演ではがんに関連した腎障害について、臨床の立場から病理学に期待することを概説したい。

CP1-7-2

悪性腫瘍に関連した腎障害の病理—paraneoplastic glomerulopathy を含めて—

日本医科大学武蔵小杉病院病理診断科
大橋 隆治

悪性腫瘍やその治療が原因となり、様々な腎障害が発症することが知られている。なかでも、腫瘍細胞により産生されたホルモン、増殖因子、腫瘍特異的抗原物質に対する免疫反応が誘因となる paraneoplastic glomerulopathy (PG) が近年注目されている。PG のなかでは膜性腎症が最も頻度が高く、胃食道、腎、肺由来の癌腫などの固形腫瘍が主な原因となり得る。THSD7A は、悪性腫瘍による膜性腎症の責任抗原の一つとして着目されている。この他、Hodgkin リンパ腫による微小変化型ネフローゼ症候群も有名である。また、腫瘍融解症候群は、悪性腫瘍の急速な増殖や治療によって腫瘍細胞が融解し、血中に多量の電解質、核酸、蛋白質、代謝産物が流入して腎不全が引き起こされる病態である。Burkitt リンパ腫などの高悪性度の血液腫瘍や、肺小細胞癌などの治療後に発症し易い、多発性骨髄腫も腎障害の原因としてよく知られている。骨髄腫腎では Bence-Jones 蛋白の腎内集積により近位尿細管障害が惹起され、腎機能不全の他、尿細管アシドーシスや Fanconi 症候群を呈する場合もある。多発性骨髄腫は、アミロイド蛋白蓄積による amyloidosis や light chain deposition disease などを合併する場合もある。本講演では、悪性腫瘍に関連する腎障害の病理組織像につき、特に PG を中心に概説する。

CP1-7-3

悪性腫瘍の治療に関連した腎障害

¹順天堂・医・浦安病院・病理診断科, ²順天堂・医・病理腫瘍
富田 茂樹^{1,2}, 佐伯 春美^{1,2}

担癌症例の腎障害には、悪性腫瘍の治療にともなう場合以外に、悪性腫瘍の浸潤・転移・産生物質による場合など極めて多彩である。抗悪性腫瘍療法は多くはDNA合成やDNA機能障害を誘導するものであり、正常組織においても細胞周期が相対的に高い部分（骨髄での血球減少、毛根での脱毛、口腔粘膜での口内炎など）では高頻度に副作用が生じる。従来の抗悪性腫瘍療法による腎障害は薬剤代謝経路にともなう容量依存性によるものが主体であった。しかし、昨今開発・導入された特異的分子標的療法(EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2, etc)では、それらの特異的分子が腎組織内に存在することによって糸球体病変を中心に腎機能障害を惹起されることが多数報告されている。また、最近注目されている免疫チェックポイント阻害剤で2間質性病変が報告されている。前記した糸球体病変(TMA: thrombotic microangiopathy, FGS: focal segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis)・間質性病変(Interstitial nephritis)は急性期ないし亜急性期障害が主体で、標的分子発現部位から病理組織学的に興味深い。一方、高価である抗悪性腫瘍療法は長期投与の必要性から医療経済的な問題から薬剤中断時期や継続条件が臨床的に注目されている。さらに最近、販売から長期経過した一部の分子標的薬では3長期中服症例における血管障害(閉塞性の動脈病変, 等)が注目されている。1, 2はそれらの標的分子発現部位との関係を含め病理組織学像につき解説する。また、今後問題となると予想される長期中服症例での腎障害としての3については、その可能性を考える組織像を提示する。

CP2-1

分子標的薬による腎障害(主にチロシンキナーゼ阻害薬とmTOR阻害薬について)

虎の門病院腎センター

澤 直樹, 乳原 善文, 高市 憲明

従来の抗癌剤はDNA合成阻害が主な機序であるため、骨髄抑制や消化器症状など腫瘍以外の健常臓器に対するダメージを避けることが出来ず、長期投与も困難であった。近年上伸された分子標的薬は抗体製剤(mab)と主にチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)である低分子化合物に大別される。いずれも血管新生阻害、もしくは主にチロシンキナーゼを介した増殖シグナルの抑制など、比較的腫瘍細胞に特異的と考えられる標的の抑制が主な機序である。分子標的薬は骨髄抑制を起すことは稀であり、良好な生命予後の治療成績を示したため需要は急増した。それに伴い分子標的薬固有の副作用報告が集積され、腎障害例も散見されるようになった。当初は腫瘍細胞に特異的と考えられた標的分子は、健常臓器にも存在する事が判明しており、その抑制が病態の一因と考えられる。分子標的薬の腎障害はVEGF系を抑制するmabやTKIによるthrombotic microangiopathy(TMA)の報告が多いが、他にもBcr-Abl, EGFR, HER-2, ALKの各阻害薬に対する腎障害が報告されており、その病態はTMA, 巣状糸球体硬化症, 微小変型ネフローゼ症候群, 間質性腎炎, 急性尿細管壊死と多彩である。今回は分子標的薬による腎障害の総論を述べ、その後Bcr-abl阻害薬であるDasatinibとNilotinib, マルチキナーゼ阻害薬であるSorafenibを投与後に腎障害を来した症例の腎生検を提示する。また臓器移植領域において近年mTOR阻害薬が使用され、急性拒絶反応抑制のみならずCNI減量, CMV感染の防御, 抗腫瘍効果, 血管再生抑制など様々な効果が期待されている。しかしmTOR阻害薬の腎障害と考えられる巣状糸球体硬化症や係蹄内皮細胞障害の報告が散見され、mTOR阻害薬の腎障害の総論も述べる。

CP2-2

免疫チェックポイント阻害薬による腎障害

神戸市立医療センター中央市民病院

原 重雄

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)はT細胞免疫機能の負の調節因子(PD-1, CTLA-4)を阻害する分子標的治療薬であり、癌細胞への免疫系の活性化を誘導する新たな抗癌治療薬である。ICIの登場は進行固形癌の治療戦略を大きく変えた一方、ICIの使用に伴う免疫関連副作用は自己免疫性疾患に類似し、immune-related adverse events(irAE)と総称される様々な臓器障害を引き起こすことがあり、各領域で適切な対処法が急務となっている。肺や消化管、内分泌臓器、皮膚に比較するとICIによる腎障害の頻度は少なく、公開されている副作用発生状況(2014年7月~2019年1月, <https://www.opdivo.jp/contents/report>)に基づく、PD-1阻害剤であるnivolumab投与による腎障害は全体の2.4%となっている。海外臨床試験ではnivolumab投与下での腎障害は1.7%であるが、複数のICI併用で4.9%にまで増加することが報告されている。腎障害のうち腎前性腎不全などの非免疫学的機序による障害を除いたものが腎のirAEと考えられ、多くは間質性腎炎である。病理像は多彩であり、リンパ球、組織球主体の細胞浸潤に加えて形質細胞や好酸球もみられる。Tリンパ球のサブセットはCD4が優位のこともあればCD8優位の場合もある。好中球がしばしば目立ち、膿瘍を思わせる激しい像を呈する症例もあれば、肉芽腫を形成するケースも報告されている。間質性腎炎に比較すると少ないが、抗糸球体基底膜抗体による半月体形成性腎炎、半月体を伴うIgA腎症などの免疫複合体型糸球体腎炎や、微小変型ネフローゼ症候群も稀に認められる。腎のirAEでは、他臓器に比較すると発症までの時期に幅のある点が大きな特徴であり、初回投与後数週で発症する症例がある一方、1年近く経ってから発症することもある。本発表では腎irAEの多彩な組織像を紹介するとともに、その臨床病理学的特徴を把握する機会としたい。

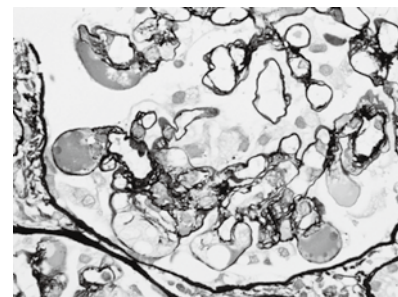
CP2-3

抗体製剤による腎障害

市立札幌病院・病理

岩崎 沙理

近年、肺癌や大腸癌等への分子標的治療薬の適応が拡大し、使用頻度が増加している。分子標的治療薬は特定の分子をターゲットとする薬剤の総称で、monoclonal抗体製剤はその中心的な存在であるが、腎障害を来すという報告が相次ぎ、注目が高まっている。とりわけ、抗VEGF抗体製剤のBevacizumab(アバスタチン)による腎限局型の血栓性微小血管傷害(TMA)の報告が多い。メサンギウム融解や好酸性無構造物を伴う、係蹄の球状拡張が特徴的で(図)、IgAや補体沈着、半月体形成を伴う例もある。他にも、免疫チェックポイント阻害剤である、抗PD1抗体製剤のNivolumab(オプジーボ)や抗CTLA4抗体製剤のIpilimumab(ヤーボイ)等で、主として尿細管間質性腎炎が報告されている。更に、抗EGFR抗体製剤のCetuximab(アービタックス)やPanitumumab(ペクティビックス)では、TMAとともに管内増殖性、あるいは半月体性糸球体腎炎の報告がある。抗TNF α 抗体製剤のInfliximab(レミケード)では、FSGSや尿細管間質性腎炎など多彩な腎障害の報告がある。当院の2014年から2018年の腎生検4000例余中、低分子化合物や免疫チェックポイント阻害剤などを除く抗体製剤の関与が疑われたのは5例(Bevacizumab 3例, Panitumumab 1例, Infliximab 1例)であった。これらの病理組織所見を提示しながら、文献的な報告を交え、抗体製剤に伴う腎障害の病態や成り立ちについて考察したい。



CP2-4

抗ウイルス薬による腎障害 (HIV, B型肝炎治療薬など)

¹JR仙台病院, ²東北大学腎・高血圧・内分泌科, ³仙台医療センター

佐藤 博¹, 菊地 晃一², 阿部 憲介³

B型肝炎ウイルスや免疫不全ウイルスに対して使用される核酸アナログ製剤はしばしばFanconi症候群を引き起こす。アデホビルを原因薬剤とする報告例が多いが(加藤ほか, 日腎誌 52: 817, 2010; Law et al. J Clin Pharm Ther 37: 128, 2012; 熊手ほか, 肝臓 54: 187, 2013; 石川ほか, 肝臓 55: 162, 2014; 渡邊ほか, 日内会誌 105: 1026, 2016), 腎組織像の記載例は少ない。本発表の前半部では, 当施設で経験した症例の腎生検所見の詳細を報告し, 後半部では, 抗HIV薬としてテノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)が使用された患者における腎障害の発症頻度・臨床経過などを報告する。【症例報告: アデホビルによりFanconi症候群を発症した一例】60歳女性。B型肝炎に対しアデホビル10mg/日開始。その5年後に尿蛋白陽性(1~2g/日), 血清クレアチニン(Cr)上昇(0.9→1.4mg/dL), 腰椎圧迫骨折, 右第6~11肋骨骨折あり。腎生検では糸球体がほぼ正常であったのに対し, 尿細管上皮が広範に萎縮・変性し, 電顕観察にて尿細管上皮細胞内ミトコンドリアの著増と形態異常(膨化, クリステの消失)が確認された。【TDF関連腎機能障害の発症頻度・臨床経過】仙台医療センターにおいて2012年以降抗HIV薬としてTDFが服用された100名中21名に腎障害(Crまたは尿中β2MGの上昇)が確認された。体重60kg以下の症例で頻度が高い傾向があったが, 年齢やTDF服用期間との相関は認められず。全例でアバカビルまたはテノホビルアラフェナミドフマル酸塩(TAF)への薬剤変更を行った結果, Cr, eGFR, 尿中β2MGの中央値は, それぞれ変更時の0.95mg/dL, 68.43mL/min, 4930μg/Lから, 変更24週後0.86mg/dL, 77.78mL/min, 310μg/L, といずれも改善が認められた。

CP4-1

抗腫瘍薬に伴う腎障害

がん・感染症センター都立駒込病院病理科
外岡 暁子

薬剤による腎障害のうち, 特に抗腫瘍薬による腎障害は近年の分子標的薬の普及に伴って多数報告されるようになり, 実際目にする機会も多くなっている。その組織像は多岐にわたり, よく知られているところではVEGF阻害薬やGemcitabineによる血拴性微小血管症(TMA)があり, 抗PD-1抗体では間質性腎炎, Cisplatinの使用例では尿細管傷害像がみられるなど多彩な像を取りうる。今回のレビューでは, これらの抗腫瘍薬による腎障害を簡単に紹介し, その中でも特にGemcitabineおよび抗EGFR抗体による腎障害を文献的また一部は自験例をまじえて紹介する。膀胱癌などで使用されるGemcitabineはDNA合成阻害作用のある核酸アナログで, 腎臓のTMAはその有害事象としてよく知られている。免疫学的機序, 直接傷害性機序いずれもあるとされており, 多くの場合容量依存性である。肺癌などで使用される抗EGFR抗体による腎障害の報告は非常に少ない。微小変化型ネフローゼ症候群や膜性腎症, 半月体形成糸球体腎炎の報告があり, 報告されている限り決まった型はないようである。近年の報告例を紹介したい。

CP4-2

卵巣癌術後化学療法中にネフローゼ症候群を呈し, 著明な内皮下沈着物を認めた一症例

¹堺市立総合医療センター腎代謝免疫内科, ²獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科

森本 まどか¹, 妻鹿 旭¹, 藤澤 智巳¹, 松浦 基夫¹, 小野 祐子²

<症例>68歳女性。X-2年6月卵巣癌の診断にて手術。術後診断high grade serous adenocarcinoma, pT3N1M1 stageIVB。術前検査では尿所見異常はなかった。同年7月より術後化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ)施行, 3コース終了後より尿蛋白(1+)~(2+)。同年11月6コースまで終了後, 尿蛋白(2+)~(4+)が持続。X-1年6月, 腹膜播種・左鼠径リンパ節転移にて再発, 化学療法(ゲムシタピン+カルボプラチン)開始。X年/3月8コース終了後, 尿蛋白6.5g/gCr, 血清Alb 2.3g/dlとネフローゼ症候群を呈した。尿沈渣RBC 1-4/HPF, 顆粒円柱(1+)。血液生化学: Cr 0.93mg, 補体 正常範囲, 抗核抗体1280倍(centromere), 抗dsDNA抗体陰性, 抗Sm抗体陰性, RF陰性, クリオグロブリン陰性。腎生検では著明な糸球体基底膜の肥厚がみられ, 蛍光抗体法ではIgG, IgA, IgM, C3, C4, C1qのすべてでメサンギウム・基底膜に陽性であった。電顕では, 傍メサンギウム・メサンギウム・内皮下に著明な沈着物があり, wire loop様病変を形成。上皮下にも少量の沈着物がみられた。<問題点>病理学的にはループ腎炎様であったが, 化学療法に関連するものか, 卵巣癌に関連するものか, 偶然SLEを合併したのか, 解釈に難渋する症例であったため検討をお願いしたい。

CP4-3

ゲフィチニブで治療中に急速進行性糸球体腎炎の経過を辿った肺がん患者の1例

¹香川大学循環器腎臓脳卒中内科, ²同病理診断科, ³兵庫県立加古川医療センター病理診断科

大西 啓右¹, 西島 陽子¹, 祖父江 理¹, 串田 吉生², 南野 哲男¹, 兵頭 俊紀³

【症例】80才男性 入院3ヶ月前に肺腺癌(cT4N1M0 stage 3A EGFR遺伝子変異陽性)と診断され, ゲフィチニブ開始となる。腫瘍も縮小傾向であったが, 2週間前より食思不振, 下腿浮腫を認めた。精査の結果, 血尿, 蛋白尿, 腎機能低下を認め, 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)と診断し, 前医に入院。入院時にゲフィチニブを中止したが, その後も腎機能障害進行し, 精査目的で当院に転院となる。CRP 1.31mg/dl, Cr 7.29mg/dl, Alb 2.1g/dl, 尿蛋白4.3g/日, 肉眼的血尿を認めた。IgG 1917mg/dlと軽度上昇している以外に免疫グロブリン, 補体に異常なし。抗核抗体80倍, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗GBM抗体は陰性。腎生検を行い, 光顕所見では糸球体数14個中, 全節性硬化4個, 半月体3個(細胞性2個, 線維細胞性1個)で分葉状の変化を伴うメサンギウム増殖を示し, 一部結節様の変化や半月体形成を認めた。蛍光抗体法ではグロブリン, 補体の沈着はなく, 電顕でも免疫複合体の沈着は認めず, 内皮細胞や上皮細胞の腫大を認めた。ゲフィチニブに伴う薬剤性腎障害と考え, 血液透析を併用しながらステロイドパルス2クール, PSL 30mgで治療したが, 腎機能の改善なく感染症を併発したためステロイド漸減中止し, 維持透析となる。ゲフィチニブによる腎障害の報告は少なく, 中でもRPGNを呈する症例は稀である。今回多彩な病変を認めており, 典型的な糸球体腎炎の分類に当てはまるものがなく, 薬剤性による腎炎と考えたが, 本疾患の病理診断についてご検討いただきたい。

AS-2

What is the International Society of Nephrology?

President, the International Society of Nephrology
Vivekanand Jha

The International Society of Nephrology (ISN) is a philanthropic organization dedicated to advancing worldwide kidney health. The mission of ISN included bridging the gaps of available care through advocacy and collaborations with our global partners, building capacity with healthcare professionals via granting programs, education and research and by connecting communities to develop a stronger understanding of how to manage kidney diseases and engage in a collaborative effort to improve prevention, diagnosis and treatment. The ISN represents a wide international network of over 10,000 members and more than 100 national and regional societies to whom it provides an efficient platform for timely scientific exchange, debate and communication between healthcare professionals involved in preventing and treating kidney disease. The overarching purpose of ISN is to tackle the global burden of acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESKD), improving patient care through an interconnected advocacy, education and research strategy. Over the years, the ISN has supported the development of nephrology programs through facilitating training of about 800 fellows, most of whom have gone back to their countries to set up nephrology service; supported about 375 continuing medical education courses; facilitated over 150 visits by educational ambassadors and provided about 100 clinical research grants and almost 100 sister renal centre pairs. ISN has a very active Education program through the online ISN Academy, and multiple courses, curricula and webinars. The ISN embraces the principles of diversity, with the goal of providing an efficient platform to a wide international network for timely scientific exchange, debate and communication between healthcare professionals involved in preventing and treating kidney disease.

AS-3

Current APSN activity

President of the Asian Pacific Society of Nephrology
Masaomi Nangaku

The Asian Pacific Society of Nephrology aims to promote and encourage the advancement of scientific knowledge and research in all aspects of nephrology, and to promote the exchange and dissemination of this knowledge in the Asian-Pacific area. It has close links with all regional national societies of nephrology, and with other international societies including the International Society of Nephrology (ISN). To cater for the needs of the nephrology community throughout the region, the APSN has launched programs such as continuing medical education (CME) courses and has held the Asian Pacific Congress of Nephrology. The official journal of the APSN is Nephrology, which disseminates most updated knowledge and research findings in all aspects of Nephrology. The APSN has also started the young nephrologist committee to encourage involvement of young nephrologists, who will be main players of the society in the future. The APSN also has other committees including the AKI committee. The APSN collaborates with national societies in the Asian-Pacific area to prevent, treat, and cure kidney diseases.

AS-4

JSN global outreach via ISN Sister Renal Center program

¹Juntendo University Faculty of Medicine, ²Liaison of JSN/
Vietnam SRC
Yusuke Suzuki^{1,2}

Asian emerging countries will definitely have an explosive growth of patients on dialysis due to the rapid economic growth and thus experience serious burden of medical economy. Urgent challenges and response measures should be training and educating numbers of specialized staff and supporting settlement of health care systems and related infrastructure to prevent CKD progression rather than supplying dialysis machines. Japanese Society of Nephrology (JSN) is one of leading societies of CKD practice in Asia. To achieve equal accessibility and equal medical levels of CKD practice in Asian emerging countries, such leading societies should share the know-how of their leading skills for treatment, diagnosis and screening system with the emerging countries in the CKD practice. International Society of Nephrology (ISN) engages in an outreach activity called Sister Renal Center (SRC) to elevate the level of medical care for kidney diseases and to establish medical care environment in developing countries. In SRC activity, medical institutions in a developing country (emerging center) and a developed country (supporting center) are paired and educational activities are promoted with support from ISN. Encouragement of SRC pairing not only hospitals but also each society must be helpful for the mission. Accordingly, JSN decided to contribute to the Asian outreach in the framework of ISN SRC program. JSN as a supporting center started "Vietnam/JSN SRC program" from 2014 with Viet Duc Hospital in Hanoi as an emerging center. This project includes many programs such as epidemiological studies on the disease structure of CKD in urban and rural areas of Hanoi, educational programs (CME, renal pathology course for diagnosis, training programs in Tokyo/Hanoi for young doctors, nurses, pathology technicians) and introduction of early-stage screening of CKD with urinalysis. In this Asian Session, I would like to introduce such global outreach activity of JSN in last 5 years.

AS-P-1

Molecular assay to detect the pathogenicity of intronic variant in NUP93 for steroid resistant nephrotic syndrome

¹Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan, ²Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Rini Rossanti¹, Akemi Shono¹, Kenichiro Miura², Motoshi Hattori², Shogo Minamikawa¹, Tomohiko Yamamura¹, Junya Fujimura¹, Keita Nakanishi¹, Tomoko Horinouchi¹, China Nagano¹, Nana Sakakibara¹, Hiroshi Kaito¹, Kandai Nozu¹, Kazumoto Iijima¹

Background : Advances in molecular genetics have revealed, about 30% of the cases with steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) are caused by single-gene mutations that highly expressed in the podocytes. One of the responsible genes is nucleoporin, 93-KD (NUP93). Until the present, only few studies reported the mutations of NUP93 in SRNS. We describe a NUP93 biallelic mutation in 9 years old boy with focal segmental glomerular sclerosis (FSGS). Although one was a heterozygous truncating variant, another was a novel heterozygous intronic variant which pathogenicity was unknown. To confirm the pathogenicity of the intronic variant, we conducted in vivo and in vitro analysis. **Case** : 9-year-old boy was detected proteinuria at 2 years old, and diagnosed with SRNS. The histological finding was FSGS. At the onset, hypoalbuminemia (2.6 g/dL), high serum creatinine (0.88 g/dL) with decrease renal function (eGFR 53.6 L/minute/m²BSA), proteinuria (urine protein creatinine ratio : 2.37), and hematuria was found. He has optic nerve atrophy as his extrarenal symptom. **Results** : We found 2 novel heterozygous mutations in NUP93, c.727A>T (p.Lys243*) in exon 8 and c.2137-18 G>A in intron 19 by next generation sequencing (NGS). RT-PCR analysis, in vitro splicing assay using minigene construction and in vitro protein expression analysis were used to determine the pathogenicity of the intronic variant. Both RT-PCR and in vitro splicing assay showed exon 20 skipping by the intronic variant. The in vitro protein expression analysis showed abnormal localization in cytoplasm with the particle formation by the intronic variant. We conclude c.2137-18 G>A as pathogenic by causing aberrant splicing. **Discussion** : NUP93 variants are quite rare ; however, we proved even the intronic variants in NUP93 can cause SRNS. This finding can help identifying more variants in this rare form of SRNS.

AS-P-2

Digital three-dimensional reconstruction of nephron during the development of the kidney

¹Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, Japan, ²Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, China, ³Department of Anatomy, Showa University School of Medicine, Japan
Lyu Jia^{1,2}, Xiaoyang Yu^{1,2}, Dedong Kang³, Tagawa Masako¹, Anri Sawada¹, Yuske Kajimoto¹, Yoko Endo¹, Takashi Takaki³, Kazuho Honda³, Akira Shimizu¹

To clarify the maturation processes of renal nephron, virtual 3D images of nephron were reconstructed during the developing rat kidneys. The kidneys of Wistar rats at embryonic day 18 (E18, immature nephron stage), E20 (developing nephron stage), and postnatal day 8 (P8, mature nephron stage), histological serial sections of whole kidneys with PAM stain were prepared. The digital 3D structure of nephrons during the development were reconstructed using Dragonfly software (Maxnet, Tokyo). In E18, comma- and S-shaped bodies were observed around the ureteric bud at the surface layer of kidney, and the distal part of the S-shaped body connected to ureteric bud. At E20, kidney got bigger with maturation of renal corpuscles and nephrons. The glomeruli in the renal corticomedullary junction developed more mature glomeruli than those in surface layer of the kidney with the development of the nephron loop from proximal and distal part of the S-shaped body in renal medulla along own's ureteral bud. At P8, ureteric buds developed to collecting ducts, and the transitions between distal tubules of all nephrons and collecting ducts were found in the surface layer of the kidney. Long distal renal tubules from juxtglomerular apparatus of nephrons and the collecting ducts formed medullary rays in cortex. The juxtamedullary glomeruli exhibited long renal tubular loop, while the renal superficial glomeruli formed short tubular loop, which were developed in medulla closed to and in parallel with the ureteric buds (collecting ducts). In conclusion, each nephron developed and matured accompanied closely with the ureteric bud.

AS-P-3

Primary Risk associations in PLA2R1 and HLA loci with Japanese idiopathic membranous nephropathy

¹Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan, ²Department of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ³Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo Hospital, Japan, ⁴Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Graduate School of Medicine, Akita University, Japan, ⁵Department of Integrative Genomics, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Japan

Khun Zaw Latt¹, Kenjiro Honda², Myo Thiri¹, Yuki Hitomi¹, Yosuke Omae¹, Hiromi Sawai¹, Yosuke Kawai¹, Shunsuke Teraguchi⁵, Kazuko Ueno¹, Masao Nagasaki⁵, Akihiko Mabuuchi¹, Hajime Kaga⁴, Atsushi Komatsuda⁴, Katsushi Tokunaga¹, Eisei Noiri³

The association of PLA2R1 and HLA loci with primary or idiopathic membranous nephropathy (IMN) is well known. The genome-wide association study in European has reported significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) in PLA2R1 and HLA-DQA1, which were replicated in other populations. And a previous candidate-gene study in Japanese reported associations with PLA2R1 SNPs and the HLA-DRB1*15:01-DQB1*06:02 haplotype. However, the primary associations of these loci still need to be determined. We used Japanese-specific SNP genotyping array and imputation using a reference panel of 2,048 sequenced Japanese samples to fine-map the PLA2R1 region in 98 IMN patients and 413 controls. The most significant SNPs were replicated in a separate sample set of 130 IMN patients and 288 controls. A two-SNP haplotype of intronic and missense SNPs showed the strongest association with the disease. The intronic SNP is strongly associated with PLA2R1 expression in the Genotype-Tissue Expression (GTEx) database, and the missense SNP is predicted to alter peptide binding with HLA-DRB1*15:01 protein by the Immune Epitope Database (IEDB). In the HLA region, we performed relative predispositional effect (RPE) tests and identified additional risk alleles in both HLA-DRB1 and HLA-DQB1. We collapsed the significant risk alleles in each of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 into single composite risk alleles. Reciprocal conditioning of these collapsed risk alleles showed more residual significance for HLA-DRB1 allele than for HLA-DQB1. These results indicate that changes in the expression levels of structurally different PLA2R protein are likely to confer risk for IMN in the presence of risk HLA-DRB1 alleles.

AS-P-4

Sucroferric Oxyhydroxide Attenuates Kidney Injury in Dahl Salt-Sensitive Rats

¹Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, ²Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, ³Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University
Qin Wang^{1,2}, Kenichi Ishizawa¹, Yoshikazu Nemoto¹, Yutaka Miura³, Jinping Li¹, Shunya Uchida¹, Makoto Kuro-o³, Shigeru Shibata¹

Background : Recently, we reported that phosphate binding by sucroferric oxyhydroxide (SF) attenuates renal injury in the remnant kidney model (Sci Rep in press). However, the mechanism of the effect remains unclear. **Methods** : We evaluated renoprotective effects of SF in Dahl salt-sensitive rats, a model of hypertensive kidney injury. Control rats received a normal diet containing 0.3% phosphate. High salt (HS) group received 8% NaCl and 0.3% phosphate diet. A subgroup of HS rats received SF (25 mg/g chow ; HS+SF). Urinary albumin, blood pressure (BP), and the histology of the kidney and heart were evaluated at four weeks. We also evaluated the biological effects of phosphate in cultured tubule cells. **Results** : BP and urinary Na⁺ levels were similar between HS and HS+SF groups. However, albuminuria in HS rats was significantly ameliorated by SF (HS, 11.14 ± 1.40 mg/day versus HS+SF, 6.56 ± 1.40 mg/day ; P<0.05). In the PAS-stained kidney sections, SF administration attenuated glomerulosclerosis and tubulointerstitial injury. Moreover, gene expression of inflammatory cytokines in the kidney was significantly lower in HS+SF group, and CD68 staining revealed that the tubulointerstitial infiltration of macrophages was alleviated by SF. Additionally, SF also reduced macrophage infiltration in the heart. Although plasma phosphate levels were not elevated in HS group, urinary phosphate excretion was significantly increased, suggesting the latent positive phosphate balance in this group. Consistently, FGF23 levels were elevated in HS, which was ameliorated by SF. In NRK-52E cells, high phosphate loading significantly increased the expression of inflammatory cytokine MCP-1. Removing calcium-phosphate crystals by the centrifugation, but not the knockdown of sodium-dependent phosphate transporter Slc34a1, abolished the effect of phosphate. **Conclusion** : These data indicate that phosphate loading to renal tubules aggravates renal inflammation likely through calcium-phosphate nanoparticle formation, and support the pathological role of latent phosphate accumulation in an early stage of kidney damage.

AS-P-5

Clinical variability of *PAX2* gene mutation

¹Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan, ²Department of Clinical Genetics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan
Rini Rossanti¹, Naoya Morisada^{1,2}, Kandai Nozu¹, Shogo Minamikawa¹, Tomohiko Yamamura¹, Junya Fujimura¹, Tomoko Horinouchi¹, China Nagano¹, Nana Sakakibara¹, Hiroshi Kaito¹, Kazumoto Iijima¹

Background : Most cases possessing paired box gene 2 (*PAX2*) mutations represent renal coloboma syndrome (RCS). The variability of kidney function and structure are diverse among patients. For instance, some cases are clinically asymptomatic, however others consist of kidney insufficiency and end stage renal disease (ESRD). Further, ocular abnormalities in RCS patients varies. These variable clinical conditions making early diagnosis more complicated. **Methods** : To investigate the incidence of *PAX2* mutation, patients with suspected *PAX2* gene mutation by their clinical symptoms were screened using next-generation sequencing analysis (NGS) and direct sequencing. The clinical manifestation among patients was evaluated by review of the clinical data. **Results** : We screened 34 patients (including 16 familial cases form 7 families and 18 sporadic cases). Eighteen patients have optic disc coloboma, 1 patient with amblyopia and 10 patients without ocular abnormality. Most patients have chronic kidney disease (CKD) and 3 out of 34 patients who had kidney biopsy has focal segmental glomerulosclerosis with pathological finding. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) were detected in 11 cases (32%). Among thirty-four *PAX2* gene mutation, 11 were novel mutations and twenty were detected in exon 2. Two large deletion in exon were detected by array CGH. Almost all the identified mutations in our cases were found to have the potential to cause disease. No obvious genotype-phenotype correlation was observed. **Conclusion** : *PAX2* gene mutation shows the variation of clinical manifestations. Our finding may help identifying more cases with *PAX2* gene mutations. Accurate genetic diagnosis at the early stage is crucial to preserve kidney function and quality of life of patients. Also, it is important for genetic counseling.

AS-P-6

Tertiary lymphoid tissues predict progressive graft dysfunction in kidney transplant recipients

¹Department of Nephrology, Kyoto University, Kyoto, Japan, ²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, CHA University, Seongnam, Republic of Korea, ³Medical Innovation Center TMK Project, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁴Department of Urology, Graduate School of Medicine, Akita University, Akita, Japan, ⁵Human Health Sciences, Graduate school of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁶Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital, Akita, Japan, ⁷Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Republic of Korea
Yu Ho Lee^{1,2}, Yuki Sato^{1,3}, Mitsuru Saito⁴, Shingo Fukuma⁵, Shigeru Satoh⁶, Tomonori Habuchi⁴, Sang-Ho Lee⁷, Motoko Yanagita¹

Tertiary lymphoid tissues (TLTs) are inducible ectopic lymphoid tissues found in chronic inflammatory organs. Although previous studies have demonstrated that TLTs develop in chronically rejected renal allografts, the evidences regarding TLTs in transplanted kidney without rejection are limited and their clinical relevance remains undefined. In this study, we examined the frequency of TLTs and their association with renal function in kidney transplant recipients without apparent risk factors for poor allograft outcome. To this end, we analyzed serial protocol biopsy samples (0-hour, 1-month, 6-month, and 12-month) obtained from 181 patients who underwent living-donor kidney transplantation and assessed TLTs utilizing the staging methods we had recently established. TLTs were defined as organized lymphocyte aggregates with signs of proliferation, and their stages were determined by the presence (Stage II) or absence (stage I) of follicular dendritic cells. Although only 5.1% of patients exhibited TLTs at 0-hour biopsy, the prevalence increased to almost 50% at one month after transplant and maintained similar levels for one year. The proportion of stage II TLTs increased over time, up to 18.0% in 12-month biopsy. Patients with no TLT or stage I TLTs had stable graft function over 5 years, whereas those with stage II TLTs in 6-month and/or 12-month biopsies exhibited progressive decline in graft function. Additionally, rituximab treatment before transplantation significantly reduced the incidence of stage II TLTs. Together, TLTs were commonly found in transplanted kidney without rejection, and stage II TLTs predicted progressive renal function decline in kidney transplant recipients.

AS-P-7

Effects of a SGLT2 inhibitor on salt-induced hypertension and sympathetic nervous activation in adenine-treated CKD rats

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan, ²Life Science Research Center, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan
Ningning Wan¹, Yoshihide Fujisawa², Daisuke Nakano¹, Akira Nishiyama¹

Clinical studies have indicated that patients with chronic kidney disease (CKD) show salt-dependent hypertension. In the present study, we investigated the salt-sensitivity of blood pressure, its circadian rhythm and sympathetic nerve activity in experimental CKD rats. We also examined the effect of luseoglitazone, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). Uni-nephrectomized 6-week-old Wistar rats were treated with adenine (200 mg/kg/day) for 14 days. After 9 days stabilization with normal salt diet (0.3% NaCl), rats were treated with high salt diet (8%NaCl) for 5 days. Thereafter, animals were again treated with normal salt diet (0.3% NaCl). Blood pressure was continuously monitored by a telemetry system. We also analyzed a low frequency of systolic blood pressure, which reflects the sympathetic nerve activity. During treatment with normal salt diet, adenine-induced CKD rats showed normotensive and non-dipper type of blood pressure. In these animals, high salt intake immediately increased mean arterial pressure (MAP). Five days after high salt diet intake, MAP was increased from 106 to 148 mmHg. However, MAP was decreased to 96 mmHg within 24 hours after switching to normal salt diet (n = 10). Treatment with a SGLT2 inhibitor (luseoglitazone : 10 mg/kg/day, p.o., n = 10) attenuated the high salt-induced elevation of MAP, which was associated with reduction in low frequency of systolic blood pressure. In conclusion, the present study demonstrates that CKD actually contributes to the development of salt-dependent hypertension. Our data also suggest that treatment with a SGLT2 inhibitor attenuates the development of salt-induced hypertension with an inhibition of sympathetic nerve activity in subjects with CKD.

AS-P-8

The potential role of SGLT2 inhibitor in the treatment of diabetic nephropathy in mice

Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine
Zi Li, Maki Murakoshi, Saki Ichikawa, Takeo Koshida, Eri Adachi, Seiji Ueda, Tomohito Gohda, Yusuke Suzuki

The Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor (SGLT2i) cardiovascular outcome trials demonstrated that SGLT2i have consistent effects on reducing risk of renal disease progression. However, their renal protective mechanism remains unknown. The aim of our study is to clarify their molecular mechanisms underlying the progression of diabetic kidney disease using the diabetic mice. Male 7-week-old diabetic KK-Ay mice were treated with SGLT2i, tofogliflozin (0.015% Tofo), for 8 weeks (Tofo group). KK mice were used as a control model (Control group). Blood glucose, blood pressure, body weight, and urinary albumin excretion levels were measured. Pathological change of glomeruli and tubulointerstitium were evaluated by light and electron microscopy. Expression levels of MCP-1 and megalin in the kidney were evaluated by real-time PCR and immunohistochemical staining, respectively. Compared with the control mice, blood glucose level, HbA1c, and albuminuria were significantly elevated in diabetic KK-Ay mice. Blood glucose level and hemoglobin A1c (HbA1c) were improved in Tofo group. There was no significant difference in the level of albuminuria between the control and Tofo groups. In diabetic mice, glomerular injury (enlarged mesangial area, foot process effacement rate, the decline in the number of WT-1 positive cells) and renal tubular damage (renal proximal tubular vacuolation, some kind of deposition in the tubulointerstitium, and mitochondrial morphological abnormality) were both improved by Tofo administration. Furthermore, MCP-1 mRNA expression in renal cortex was improved and megalin expression in renal tubular cells was decreased. Based on our findings, SGLT2i not only improves blood glucose but also may exhibit renal protective effect through improvement of tissue damage and inflammation in glomeruli and renal tubules of diabetic mice.

AS-P-9

Excessive salt intake increases peritoneal local production of interleukin-6 and baseline peritoneal solute transport rate in subtotal nephrectomized mice

¹Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Nephrology and Rheumatology, Aichi Medical University
Ting Sun¹, Takako Ishii¹, Fumiko Sakata¹, Yasuhiro Suzuki¹, Masashi Mizuno¹, Shoichi Maruyama¹, Yasuhiko Ito^{1,2}

Background and Objective : Baseline peritoneal permeability varies between patients before exposure to peritoneal dialysis fluid. Dialysate interleukin (IL)-6 was an indicator of peritoneal transport function. Besides, we previously reported upregulation of peritoneal IL-6 level in uremic mice with salt loading. The present study aims to investigate the peritoneal transport and the role of IL-6 in uremic mice with salt loading. **Methods** : Sham-operated (Sham) and subtotal nephrectomized (Nx) mice were randomly given tap water or 1% salt (NaCl)-containing water. After 8 weeks, 4.25% glucose-based peritoneal equilibration test was performed to evaluate peritoneal function. Locally overexpressed IL-6 was functionally blocked by rat anti mouse IL-6 receptor antibody (MR16-1) in another study to examine the role of IL-6 in this process. **Results** : A significant elevation of D/P Cr and a decrease of D/D0 glucose were observed in Nx + salt group. There was also enhanced angiogenesis and macrophage infiltration in the peritoneum of Nx + salt mice, along with elevated VEGF-A and MCP-1 concentration in the dialysate. Compared to Nx + water group, the increased concentration of effluent but not serum IL-6 suggested a strong local production in Nx + salt group. IL-6 was expressed in mesothelial cell layer and CD68-positive macrophages in peritoneum of Nx + salt mice. Elevation of peritoneal phosphorylated stat3 indicated an increment of IL-6 signaling. Blockade of IL-6 signaling by MR16-1 alleviated macrophage infiltration and angiogenesis as well as rescued peritoneal transport function in Nx + salt mice. **Conclusion** : These findings suggest that high salt intake under uremic condition could increase peritoneal local IL-6 production and peritoneal solute transport rate.

AS-P-10

Semaphorin3A-inhibitor ameliorates podocytopathy in doxorubicin-induced renal injury

Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan
Yizhen Sang, Kenji Tsuji, Akiko Inoue-Torii, Kazuhiko Fukushima, Shinji Kitamura, Jun Wada

Introduction : Semaphorin3A (SEMA3A) is a guidance protein that regulates angiogenesis, cell motility, immune cell regulation and cancer progression. In the mammalian adult kidneys, SEMA3A and its receptor, neuropilin-1 (NRP1) are expressed in podocytes, proximal and distal tubular cells, and collecting ducts. However, the pathophysiological roles of the SEMA3A in renal diseases are still unclear. **Aim** : Here we investigated the role of SEMA3A-NRP1 signaling on the progression of renal injury using the doxorubicin (Dox)-induced podocytopathy mouse model and examined the therapeutic effect of SEMA3A-inhibitor (SEMA3A-I, provided by Sumitomo Dainippon Pharma). **Methods** : Wild-type male BALB/c mice (10-week old) were assigned into three groups (n=5/group) : Dox group (single injection of 10 mg/kg Dox by tail vein), Dox + SEMA3A-I group (Dox injection + daily intraperitoneal injection of 20 μ g SEMA3A-I), and control group (saline injection). All the mice were sacrificed 2 weeks after Dox injection, and the effect of SEMA3A-I was investigated. We also examined the effect of recombinant SEMA3A and SEMA3A-I on mouse cultured podocytes and proximal tubular cells (mProx24 cells) *in vitro*. **Results** : SEMA3A-I significantly attenuated Dox-induced albuminuria (urinary albumin/creatinine ratio [mg/gCr] : Dox group vs. Dox + SEMA3A-I group : 626.5 \pm 102.9 vs. 66.0 \pm 7.4, p<0.05), tubular fibrosis and the cell apoptosis in both podocytes and proximal tubular cells. Dox increased the expression of SEMA3A in podocyte and NRP1 in proximal tubular cells, and urinary SEMA3A, that was attenuated by SEMA3A-I treatment. *In vitro*, SEMA3A caused podocyte and mProx24 cell apoptosis while SEMA3A-I partially attenuated Dox induced podocyte apoptosis. In addition, SEMA3A increased phosphorylation of c-Jun amino terminal kinase (JNK), a downstream of SEMA3A-NRP1 signaling, and JNK inhibitor attenuated SEMA3A-induced cell apoptosis, suggesting JNK pathway is involved in SEMA3A-induced cell apoptosis. **Conclusion** : SEMA3A-inhibitor ameliorates podocytopathy in Dox-induced renal injury by inhibiting cell apoptosis. It would be the therapeutic target for preventing the progression of the renal injury.

AS-P-11

Potential roles of urinary plasmin activation for the development of hypertension and proteinuria in Dahl salt-sensitive rats

¹Department of Nephrology, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto, Japan, ²Internal Medicine III, University of Yamanashi Faculty of Medicine, Yamanashi, Japan

Qinyuan Deng¹, Yutaka Kakizoe¹, Yasunobu Iwata¹, Masataka Adachi¹, Terumasa Nakagawa¹, Yuichiro Izumi¹, Takashige Kuwabara¹, Kenichiro Kitamura², Masashi Mukoyama¹

The epithelial sodium channel (ENaC) in the renal collecting duct plays pivotal roles in the regulation of sodium homeostasis and blood pressure. The proteolytic cleavage of γ ENaC by extracellular serine proteases is an important process for the full activation of this channel and is physiologically regulated by aldosterone. In the setting of proteinuria, plasminogen/plasmin filtered through damaged glomeruli could activate ENaC leading to hypertension, independently of aldosterone. We reported that Dahl salt-sensitive (DS) rats with high-salt (HS) diet developed severe hypertension together with aberrant activation of γ ENaC by serine proteases. However, the role of plasmin in hypertension of DS rats remains to be elucidated. In this study, we evaluated the relationship of hypertension and proteinuria with urinary plasmin activity, together with the antihypertensive effect of a serine protease inhibitor, camostat mesilate, in DS rats. Five-week-old DS rats were divided into the normal-salt diet (NS), HS and HS + CM (0.1% diet) groups. After systolic BP measurement and 24h urine collection were performed for 5 weeks, rats were sacrificed for biochemical examination. Urinary plasmin activities were evaluated by zymography and western blotting. HS diet induced severe hypertension [SBP (mmHg) : NS 141.1 \pm 5.8, HS 222.3 \pm 15.4 vs. HS + CM 199.5 \pm 5.0], marked proteinuria [U-TP (mg/day) : NS 23.8 \pm 12.1, HS 272.3 \pm 79.9 vs. HS + CM 135.1 \pm 27.4] and urinary plasmin activation as well as the cleavage of urinary exosomal γ ENaC. The treatment with CM significantly suppressed these changes and mitigated renal injuries. In conclusion, plasmin is associated with the pathogenesis of hypertension in DS rats, and serine protease inhibition could be a therapeutic strategy against salt-sensitive hypertension with proteinuria.

AS-P-12

Impacts of High-Fructose diet on blood pressure and renal damages in Dahl Salt-Sensitive and Salt-Resistant Rats

¹Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan, ²Division of General Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan

Lusi Xu¹, Gaizun Hu¹, Takahiro Miura¹, Jiahe Qui¹, Masahiro Kohzuki¹, Osamu Ito^{1,2}

Background : High-fructose diet (HFr) was reported to induce metabolic syndrome, salt-sensitive hypertension and multiple organ damages. However, it has been unknown whether the HFr-induced hypertension and renal damages exaggerate in subjects with salt sensitivity. Thus, we tested impacts of HFr on blood pressure and renal damages in Dahl salt-sensitive (DS) and salt-resistant (DR) rats in a normal-salt intake condition. **Methods** : Six-week old, male DS rats and DR rats were fed a control diet or a HFr (60% fructose) with a normal-salt content (1.25%) for 12 weeks. Systolic blood pressure (SBP) and urinary albumin excretion were measured every 2 weeks. After 12 weeks, plasma biochemical parameters and renal histology were examined. **Results** : Compared with the control diet, HFr significantly elevated SBP in DS rats (166 \pm 5 vs 115 \pm 2 mmHg) but not in DR rats (95 \pm 4 vs 90 \pm 2 mmHg). HFr induced albuminuria in both DS and DR rats (DS : 16464 \pm 2046 vs 3922 \pm 419 μ g/day ; DR : 10494 \pm 1373 vs 5020 \pm 667 μ g/day). HFr significantly increased plasma triglyceride, uric acid and urea nitrogen in both DS and DR rats. However, HFr significantly increased creatinine clearance in DS rats but not changed in DR rats. HFr-induced glomerulosclerosis, podocyte injury and tubulointerstitial fibrosis exaggerated in DS rats compared with DR rats. **Conclusion** : Even in the normal-salt intake condition, HFr-induced hypertension and renal damages are exacerbated in DS rats compared with DR rats, suggesting that HFr may have a higher risk to develop hypertension and renal damages in human with salt sensitivity.

AS-P-13

Induction kidney organoid from disease-specific iPS cells

¹Division of Cell Transplantation and Regeneration, Department of Functional Morphology, Nihon University, ²Division of Nephrology Hypertension Endocrinology, Department of Medicine, Nihon University, ³Department of General Medicine, Nihon University

Lan Chen¹, Noboru Fukuda^{1,2}, Akiko Tsunemi², Sho Tanaka², Asako Oguni³, Kosuke Saito³, Kyoko Fujiwara³, Masanori Abe², Taro Matsumoto¹

Objective : Kidney organoids generated from human iPS cells contain nephrons with a collecting duct network, renal interstitial and endothelial cells. They showed highest congruence with human fetal kidney. Nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is characterized by defective urine concentration mechanisms in the kidney, which are mainly caused by loss-of-function mutations in the vasopressin type 2 receptor in collecting duct. In polycystic kidney disease (PKD), increased renal GSK3 β expression corresponds with the rise in cAMP levels is associated with abnormal response of collecting duct cells to AVP, mediating fluid secretion and cyst expansion. To analyze functions of collecting duct cells differentiated from the disease-specific iPS cells derived from NDI and PKD patients. To develop in vitro vasopressin stimulating test, we will establish the disease-specific iPS cells from peripheral blood mononuclear and differentiate the disease-specific iPS cells to collecting duct cells on which we will perform the vasopressin stimulating test. **Methods** : iPSC was adapted into matrigel and differentiated in MEF-conditioned KSR medium, containing bFGF. To make kidney organoids, duration of CHIR99021 determines the ratio of collecting duct/nephron in the organoid. Cells were cultured with refreshing the FGF9 medium. To eliminate undifferentiated iPS contamination, cells were incubated with rBC2LCN-PE23. **Results** : We succeeded in making kidney organoid from iPS cells, confirmed collecting duct cells exist by marker confirmation of E-cadherin, Vasopressin type 2 receptor and aquaporin 2 for collecting duct cells. But there were undifferentiated iPS cells exist in the kidney organoid by marker confirmation of Nanog, OCT4, rBC2LCN-FITC for iPS cells. **Conclusion** : We succeeded in inducing kidney organoid and acquiring collecting duct cells from iPS cells, but there were undifferentiated iPS cells contamination, next step we will try to eliminate these undifferentiated iPS cells by rBC2LCN-PE23 which is designed for undifferentiated iPS cells elimination.

E-O-01

Association of CRP and cancer deaths in incident dialysis patients

¹Department of Nephrology, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan, ²Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
Kei Nagai¹, Abdul R. Qureshi², Peter Barany², Olof Heimbürger², Bengt Lindholm², Peter Stenvinkel²

Links between reduced renal function and cancer risk are not clear and may be multifactorial. However, while most observational studies do not give any evidence suggesting that cancer development is causally linked to CKD and ESRD, the recent work demonstrates that inflammation might play a role for the development of cancer. The aim of this study is to find links between inflammation and cancer mortality in Swedish CKD cohorts that were well characterized and formerly reported on the impact of inflammation on CVD, anemia and malnutrition. In 544 hemodialysis patients recruited from 1994 to 2014, mortality endpoints for different diagnoses registered in 2016 were determined based on ICD-10 codes. Biomarkers including hsCRP were analyzed. When dividing the 544 hemodialysis patients according to survival, other deaths, CVD death and cancer death, respectively, the percentage of the groups were 52.9%, 19.3%, 23.7% and 4.0%. Level of hsCRP was significantly higher in the cancer death group compared to the survival group (2.8 [0.5-15.0] vs 9.9 [2.0-88.0] mg/L, median [10%-90%] respectively, $P < 0.01$). Patients with high hsCRP (>6.0 mg/L) at baseline showed higher all-cause and cancer mortality compared to those with lower hsCRP (<6.0 mg/L) group ($P = 0.042$). After excluding non-cancer deaths (310 patients remain), patients cancer death patients ($n = 22$) had higher hsCRP at baseline than patients who were survivors ($n = 288$) : $P = 0.001$). CRP is well known as a prognostic marker for patients both with hematologic cancer and with solid malignant tumor among non-CKD patients. In CKD, especially in ESRD, the systemic concentration of pro-inflammatory cytokines and soluble factors are higher as a result of both decreased renal clearance and increased production. This investigation suggests that inflammation in incident dialysis patients may be risk factor for cancer death.

E-O-02

The effectiveness of proactive PD+HD combination introduction

¹University of Tsukuba Hospital, Hitachi Society Collaborative Education Research Center, Hitachi, Japan, ²Division of Nephrology, University of Tsukuba
Atsushi Ueda¹, Kei Nagai², Kunihiro Yamagata²

Background : PD+HD therapy, initiated in PD patients with reduced residual renal function (RRF), has provided a lot of benefits. However, its disadvantage is that the RRF rapidly and completely diminishes. **Objective** : In order to clarify the significance of proactive (Px) PD+HD combination introduction, RRF, several laboratory findings, and technical survival were examined and compared with PD introduction. **Methods** : Twelve PD-introduced patients (PD group) and nine Px PD+HD-introduced patients (Px PD+HD group) were included in the study. The observation period was 6 months before and 12 months after the start of dialysis treatment. Evaluation items were urine volume, several laboratory findings and technical survival. **Results** : The urine volume in the PD group decreased 12 months after the start of dialysis; on the contrary, that in Px PD+HD group remained stable until 12 months later. Serum albumin in the PD group reduced rapidly, but that in the Px PD+HD group showed no significant change. After examining the technical survival, the Px PD+HD therapy was effective for a longer period of time in comparison to PD-only therapy. **Conclusion** : The Px PD+HD therapy is a novel treatment that overcomes the reduction of RRF.

E-O-03

Circulating CD34+ cells predict long-term cardiovascular outcomes on maintenance hemodialysis patients

¹Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Nephrology, Fujita Health University Graduate School of Medicine, Japan
Ahmad Baseer Kaihan¹, Manabu Hishida¹, Takahiro Imaizumi¹, Masaki Okazaki¹, Naotaki Tsuboi², Yoshinari Yasuda¹, Shoichi Maruyama¹

Introduction : CD34+ cells are the predominant phenotype of endothelial progenitor cells, which maintains vascular homeostasis. Our prior study evaluated the association of CD34+ cells with CVD-events in 23-months observation, but the long-term prediction of CD34+ in patients on maintenance hemodialysis are sparse. Herein, we assessed the prediction value of CD34+ cells levels in association to CVD-outcomes and all-cause mortality up to 12.8 years. **Methods** : We enrolled 215 patients on maintenance hemodialysis from Mar 2005 to May 2005 and followed up to 12.8 years at Nagoya Kyoritsu Hospital. Flow cytometry was used to measure CD34+ cells count, and we calculated relative CD34+ cells count at baseline in this study. According to relative CD34+ cells count, patients have stratified into the lowest, medium, and the highest tertiles. Relative CD34+ cells levels were analyzed in association with 4-point MACEs, CVD-death, and all-cause mortality as events of interests. **Results** : During a mean follow-up period of 8 years, Overall 139 (64.4%) patients died. Of these 39 (18%) patients died from cardiovascular diseases. Patients in the lowest tertile have significantly lower survival rate rather than medium and the highest tertiles ($p < 0.001$). Age, history of CVD, smoking, diabetes, low GNRI, low CaxPi, and low iPTH were significantly associated with the lowest tertile. In multivariate Cox Hazard models, the lowest tertile was significantly associated with 4-point MACEs (HR 1.73, $p = 0.003$) and CVD-death (HR 2.57, $p = 0.008$) respectively. **Conclusion** : Low level of relative CD34+ cells predicts CVD-outcomes up to 12.8 years among patients on maintenance hemodialysis.

E-O-04

Clinicopathological analysis of acute/active antibody-mediated rejection in renal allografts according to Banff 2013 classification

Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine

Taichi Arai, Hideyo Oguchi, Kazunobu Shinoda, Seiichiro Shishido, Ken Sakai

Aim : This study was performed to evaluate the clinicopathological findings of acute/active antibody-mediated rejection (AABMR) according to the Banff 2013 classification. **Methods :** We analysed 345 biopsy specimens (BS) from January 2016 to December 2017. We defined pathological AABMR (PAABMR) as histological evidence of acute tissue injury and endothelial injury by light microscopy (LM) regardless of donor-specific antibodies (DSAs). We defined mean fluorescence intensity (MFI) of 1000 or more as DSA-positive. **Results :** Among 345 biopsies, 29 (8.4%) were diagnosed as PAABMR. The mean g score was 1.17 ± 0.60 , the mean ptc score was 1.97 ± 1.32 , and DSA positivity was found in 69% of PAABMR BS. The mean duration after transplantation was 22.9 ± 26.7 months. No significant difference was observed in the g and ptc score between the DSA-positive group and below cut-off group. In total, 83% of PAABMR BS were found by protocol biopsy (subclinical AABMR : SAABMR). We analysed the clinicopathological prognosis of 8 recipients with follow-up biopsy including electron microscopy (EM) among the SAABMR cases until June 2018. The short-term clinicopathological prognosis of SAABMR evaluated by LM did not show worsening; however, histological findings including glomerular endothelial swelling (5 cases), subendothelial electron-lucent widening (3 cases), and early glomerular basement duplication (3 cases) were already found by EM at the diagnosis of SAABMR. Half of SAABMR cases showed de novo circular peritubular capillary multilayering at follow-up biopsy. **Conclusion :** PAABMR was mainly found by protocol biopsy. The short-term clinicopathological prognosis of SAABMR did not show worsening by LM, but early ultrastructural changes of endothelial injury by EM were observed at the diagnosis and follow-up biopsy of SAABMR.

E-O-05

A randomized controlled trial to assess the effects of maintaining hemoglobin levels using darbepoetin alfa on prevention of development of end-stage kidney disease in non-diabetic CKD patients (PREDICT Trial)

¹Department of Nephrology, Nagoya University, ²Yamanakadera Imai Clinic, ³Department of Kidney Disease and Hypertension, Osaka General Medical Center, ⁴Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo, ⁵Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University, ⁶Fukuoka Renal Clinic, ⁷Biomedical Statistics and Bioinformatics, Kyoto University, ⁸Jikei Institute Graduate School of Health Care Sciences, ⁹Division of Nephrology, Showa University School of Medicine
Shoichi Maruyama¹, Enyu Imai², Terumasa Hayashi³, Masami Nangaku⁴, Ichiei Narita⁵, Hideki Hirakata⁶, Kenichiro Tanabe⁷, Satoshi Morita⁷, Yoshiharu Tsubakihara⁸, Tadao Akizawa⁹

Anemia is associated with high mortality among patients with chronic kidney disease (CKD). Target hemoglobin (Hb) levels for CKD remain controversial. The open-label randomized controlled trial, PREDICT, aims to study the impact of targeting Hb levels of 11–13 g/dL using darbepoetin alfa with reference to a low Hb target of 9–11 g/dL. The primary outcome was a renal composite endpoint (starting chronic dialysis, kidney transplantation, eGFR 6 mL/min/1.73 m² or less, and 50% decrease in eGFR). The study enrolled 491 non-diabetic Japanese patients with eGFR 8–20 mL/min/1.73 m². Of 491, 246 were assigned to maintain high Hb and 245 were assigned to maintain low Hb. Mean Hb level in high Hb group was 11.2 g/dL during the study, while it was 10.0 g/dL in low Hb group. The renal composite endpoint occurred 105 (43.9%) in high Hb group and 116 (48.3%) in low Hb group ($p=0.316$ for log-rank test, Cox HR 0.78, $p=0.076$). Least Square Means of percent change from baseline in eGFR were significantly smaller in high Hb group than in low Hb group at 48 week (-17.9 vs -24.8% , $p=0.017$), and 72 week (-26.3 vs -34.6% , $p=0.025$). Cardiovascular events occurred in 19 patients (7.9%) in high Hb group and in 16 patients (6.7%) in low Hb group (HR 1.07, $p=0.841$). Maintaining Hb at 11–13 g/dL compared with Hb 9–11 g/dL by use of darbepoetin alfa did not improve renal outcome in patients with advanced CKD without diabetes. (ClinicalTrials.gov No. NCT01581073).

E-O-06

Liver Stiffness Reflecting Renal Congestion Predicts Renal Outcome in Patients with Congestive Heart Failure

¹Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ²Department of Comprehensive Kidney Disease Research, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ³Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Tatsufumi Oka¹, Takayuki Hamano², Tomohito Ohtani³, Yohei Doi¹, Satoshi Yamaguchi¹, Keiichi Sakubata¹, Masamitsu Senda¹, Sayako Yonemoto¹, Yusuke Sakaguchi², Isao Matsui¹, Yasushi Sakata³, Yoshitaka Isaka¹

BACKGROUND : Renal congestion leads to acute kidney injury in congestive heart failure (CHF). Reportedly, ultrasonographic liver stiffness (LS), originally developed for assessment of liver cirrhosis, reflects right atrial pressure (RAP) with great accuracy in CHF without liver cirrhosis. However, its association with renal congestion and its clinical relevance remain uncertain. **METHODS :** In this prospective cohort study, we enrolled in-hospital patients with CHF in an educational hospital. LS was evaluated in all participants. Using longitudinal in-hospital data, we investigated the association between time-dependent LS and kidney length. High-LS was defined as >9 kPa (75 percentile, corresponding to RAP of >8.9 mmHg). Exposures were LS levels at discharge and changes in its levels during hospitalization. An outcome was eGFR change over time after discharge. We employed multivariable mixed effects models with time-dependent eGFR as a dependent variable. **RESULTS :** Among 251 participants, median eGFR, BNP, LS at discharge, and follow-up were 54.7 mL/min/1.73 m², 188.7 pg/mL, 6.3 kPa, and 12.0 months, respectively. During hospitalization, LS decrease was observed in parallel with decrease in kidney length ($P=0.01$), suggesting a rationale to use LS as a proxy of renal congestion. After adjustment for factors including markers of left ventricular function, higher-LS at discharge was associated with lower eGFR over time ($P=0.03$). In patients with LS improvement from high- to normal-LS during hospitalization, eGFR trajectory was higher than that in patients without its improvement ($P<0.01$) and comparable to that in patients with normal-LS on admission ($P=0.81$). **CONCLUSIONS :** LS reflecting renal congestion predicts long-term renal outcome in CHF.

E-O-07

Clinical impact of body muscle mass for kidney function evaluation : new body muscle mass based eGFR formula without age and gender

Department of Nephrology Nagoya University Graduate School of Medicine

Kazunori Goto, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Shoichi Maruyama

[Background and objective] Kidney function is globally evaluated by estimated glomerular filtration ratio (eGFR) based on serum creatinine (Cre). Since Cre is influenced by body muscle mass, there is serious concern of overestimation of eGFR among elderly people with less muscle volume due to frailty. While cystatin-C (CysC) is another kidney function marker without body muscle mass effect. In this study, eGFR based on Cre (eGFRcreat) and CysC (eGFRcys) were analyzed in association with psoas muscle mass index (PMI) by CT image, established body muscle mass indicator, among CKD patients whose kidney function was accurately evaluated by inulin clearance (Cin). [Methods] Study subjects were consecutive 72 CKD patients (14 females) at Nagoya university hospital whose Cin and abdominal CT were examined between 2009 and 2011. 20% accuracy for Cin was analyzed by eGFRcreat and eGFRcys calculated by eGFR formulae for Japanese. PMI was analyzed with eGFRcreat, eGFRcys and indexes of Cin/eGFRcreat and Cin/eGFRcys. New eGFR formula based on Cre and PMI (eGFRcreat-PMI) was created and its utility was compared in association with PMI tertile. [Results] Patients' characteristics (median, IQR) were age : 67.5 [42, 82] years old, Cin : 30.8 [14.0, 73.0], and PMI : 72 [4.03, 13.2]. PMI was significantly associated with age, gender, BMI and urinary Cre excretion in univariate analyses, and with age, gender and urinary Cre excretion in multivariate analysis. New GFR formula without age and gender ($18.56 * Cre^{-1.041} * PMI^{0.502}$) was well correlated with Cin ($R=0.9$, $p<0.001$). 20% accuracies for Cin was the highest in eGFRcreat-PMI (68.1%), compared to eGFRcys (65.3%) and eGFRcreat (60.0%), which was more prominent among low PMI tertile group (male : 3.71–7.04, female : 3.27–5.08), 68.0% in eGFRcreat-PMI, 60.0% in eGFRcys, and 56.0% in eGFRcreat. [Conclusion] Body muscle mass seriously influences accuracy of kidney function evaluation, and eGFRcys could estimate Cin better than eGFRcreat, in this study. New GFR formula by using only PMI and Cre would be useful for accurate evaluation of kidney function, especially among patients with low body muscle mass.

E-O-08

A cross-sectional study on the prevalence and concomitant progression of bone disorder and sarcopenia in CKD patients : 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, Toshiaki Nakano¹, Kazuhiko Tsuruya¹, Takanari Kitazono²

Background : The incidence of bone fracture in CKD patients is elevated compared with that in the general population. CKD is a strong risk factor for sarcopenia. However, few studies have focused on the close link between bone fracture and sarcopenia in pre-dialysis CKD. **Methods :** We examined 3703 patients with CKD stages G1-5 who were registered to the FKR Study, a prospective, observational study of pre-dialysis CKD patients. Using the baseline dataset of the study, prevalence of fracture history, skeletal muscle mass (SMM), and serum creatinine (SCr)/serum cystatin C (SCystC), a proxy of skeletal muscle function, were determined. SMM was estimated by an equation using SCr, SCystC, and body weight validated with dual energy X-ray absorptiometry. The association between either SMM or SCr/SCystC and fracture history was determined by logistic regression analyses. Covariates included age, sex, diabetes mellitus, history of steroid treatment, body mass index, serum C-reactive protein level, and SCystC-based kidney function. **Results :** As CKD stage progresses, prevalence of fracture history increased, whereas body weight and SMM decreased. SMM level was significantly and linearly associated with a decreased adjusted odds ratio for fracture history ; odds ratio (95% confidence interval) for every 1 kg increase in SMM was 0.90 (0.87-0.94). Similarly, higher SCr/SCystC level was significantly associated with a decreased adjusted odds ratio for fracture history. **Conclusion :** Both bone disorder and sarcopenia appear to progress in parallel with CKD progression. Sarcopenia as evidenced by decreased SMM or SCr/SCystC may increase the risk for bone fracture in CKD.

E-O-09

Age Differences in Relationships between Risk Factors and Loss of Kidney Function

¹Division of Nephrology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan, ²Division of Internal Medicine, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center, Kanazawa, Japan Tadashi Toyama¹, Shinji Kitajima¹, Akinori Hara¹, Kiyoki Kitagawa¹, Yasunori Iwata¹, Norihiko Sakai¹, Miho Shimizu¹, Kengo Furuichi¹, Takashi Wada¹

BACKGROUND AND OBJECTIVES : Known evidences about risk factors for the faster decline in kidney function were mainly from studies for middle-aged people. In clinical practice of kidney diseases, older people are common subject, but comprehensive evidence is limited. **DESIGN, SETTING, PARTICIPANTS, & MEASUREMENTS :** A community-based retrospective cohort study was conducted from 1999 to 2013 using the data of medical check-up in Kanazawa city, Japan. Analyses were stratified by age groups (40 to 49, 50 to 59, 60 to 69, 70 to 79, and ≥ 80) to assess the risks for loss of kidney function by age. Mixed-effects models were used to estimate the association between annual changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) and risk factors (sex, systolic blood pressure, body mass index, proteinuria, hemoglobin, total cholesterol, smoking status, history of coronary disease, history of stroke, diabetes status). **RESULTS :** A total of 51,938 people were included in the analysis and the median duration of the follow-up period was 4.0 years. The mean age was 70 years and 37% was men. People aged 80 years or older were 15.6% of total participants. The mean annual change in eGFR was -0.39 (95% confidence interval -0.41 to -0.37) mL/min/1.73 m² per year. Higher age was related to greater decline in kidney function. Risk analysis by age groups revealed that higher systolic blood pressure, higher body mass index, proteinuria, and smoking status at baseline related to a greater decline in eGFR in older people (p trend 0.001, 0.062, 0.056, <0.001, respectively). Anemia and diabetes status were related to greater decline in eGFR, but did not show a trend among age groups (p trend 0.831, 0.238, respectively). **CONCLUSIONS :** The relationships between risks and decline in kidney function were different among age groups. Older people might be more susceptible to the risks related to hypertension, obesity, proteinuria, and smoking.

E-O-10

Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease (CKD) Stage Progression in Japan

¹Healthoutcomes Department, GlaxoSmithKline, Tokyo, Japan, ²GlaxoSmithKline, Collegeville, US, ³GlaxoSmithKline, Stevenage, UK, ⁴Analysis Grou, Boston, US, ⁵Department of Nephrology, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan Taizo Matsuki¹, Tony Okoro², Justyna Amelio³, Harriet Dickinson³, Wenxi Tang⁴, Elyse Swallow⁴, Mads Jenkins⁴, Yao Wang⁴, Kunihiko Yamagata⁵

BACKGROUND : CKD progression is associated with worsening kidney function. This study quantified the economic burden associated with CKD progression in Japan. **METHODS :** Adults with CKD stages 3A, 3B, or 4 were identified using eGFR values in Japanese MDV data (2008Apr-2018May). Patients who advanced to a higher CKD stage during this time period were included in the progression cohort. Their index date was their first eGFR test date indicating progression. For the non-progression cohort, a random eGFR test date was selected as their index date. Eligible patients were active in MDV for ≥ 12 months before (baseline) and ≥ 3 months after their index date. Patients with acute kidney injury, renal cell carcinoma, dialysis, or renal transplant during the baseline period were excluded. Annualized healthcare costs incurred after the index date (study period) were compared between cohorts. Multivariable regression models were used to adjust for baseline covariates. **RESULTS :** The study included 9,015 progression and 19,589 non-progression patients. The mean age at baseline was 73 years. Compared to the non-progression cohort, the progression cohort had a higher proportion of males (64% vs. 60%), had higher initial CKD stages and a higher rate of comorbidities at baseline (e.g. hypertension, renal disease). During the study period, the progression cohort incurred significantly higher healthcare costs compared to the non-progression cohort (adjusted mean difference : ¥1,739,756), driven by higher medical (¥972,157) and pharmacy (¥865,340) costs (all $P < 0.001$). **CONCLUSIONS :** CKD progression was associated with substantially increased medical and pharmacy costs in Japan. Well controlled disease and slower progression could limit the economic burden of CKD.

E-O-11

Deletion of p38 MAPK in podocytes aggravates glomerular injury in aldosterone-infused high salt-fed podocyte-specific GC-A knockout mice

¹Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan., ²Department of Biochemistry, National Cerebral and Cardiovascular Research Institute, Osaka, Japan, ³Department of Molecular Life Sciences, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan Sayaka Sugioka¹, Yukiko Kato¹, Akira Ishii¹, Keita P. Mori¹, Keisuke Osaki¹, Takeshi Tokudome², Taiji Matsusaka³, Motoko Yanagita¹, Hideki Yokoi¹

Background : Previously, we demonstrated the importance of active p38 MAPK in podocyte injury by showing that albuminuria in uninephrectomized aldosterone-infused, high salt-fed podocyte-specific guanylyl cyclase-A conditional KO (pod-GC-A cKO) mice were alleviated by p38 MAPK inhibitor. However, the effects of complete deletion of p38 MAPK in pod-GC-A cKO mice were not elucidated. **Methods :** At first, we generated podocyte-specific p38MAPK (pod-p38MAPK) cKO mice and treated with aldosterone and high salt without nephrectomy (B-ALDO). Next, we examined B-ALDO pod-GC-A and pod-p38 MAPK double cKO mice. We investigated the blood pressure and glomerular injury in these mice. **Results :** B-ALDO pod-p38MAPK cKO mice and pod-GC-A cKO mice showed mild increase of albuminuria (400 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$). Unexpectedly, B-ALDO pod-GC-A and p38 MAPK double cKO mice exhibited massive albuminuria (35,000 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$) and severe glomerular injury. The blood pressure of B-ALDO pod-p38MAPK cKO mice, pod-GC-A cKO mice and double cKO mice was almost the same as that of B-ALDO control mice. B-ALDO pod-p38MAPK cKO mice and pod-GC-A cKO mice showed mesangial expansion with glomerular hypertrophy. In contrast, B-ALDO double cKO mice exhibited severe foot process effacement and intracapillary fibrin thrombi in a few of glomeruli. **Conclusion :** Unexpectedly, pod-GC-A and p38 MAPK double cKO mice exhibited more severe aldosterone-induced renal dysfunction including endothelial as well as epithelial damages. These results suggest the essential role of p38 MAPK in podocytes on protecting endothelial and epithelial cells from aldosterone-induced renal injury.

E-O-12

A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome

¹Division of nephrology Department of internal medicine Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan, ²Secnd department of Internal Medicine, Kansai Medical University, ³Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Deaprtment of Anatomy and Embryology, Faculty of medicine, University of Tsukuba, ⁵Department of Nephrology, Faculty of medicine, University of Tsukuba
Yoshinori Sato¹, Hiroyasu Tsukaguchi², Toshiaki Usui⁵, Yuichi Maruta¹, Tomoaki Miyazaki¹, Koichiro Higasa³, Naoki Morito⁵, Fumihiko Koiwa¹, Fumihiko Matsuda³, Satoru Takahashi⁴

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a leading cause of end-stage renal disease worldwide. Genetic factors significantly contribute to early-onset FSGS but the etiologies of most adult cases remain unknown. Monogenic syndromic FSGS exhibiting extra-renal manifestations may have defects in the development of both podocytes and other cellular lineages. We have studied FSGS associated with Duane retraction syndrome (DRS), characterized by impaired horizontal eye movement due to cranial nerve maldevelopment. Four affected individuals among two unrelated families developed FSGS and DRS in their first to second decade of life. Hypoplasia of the abducens nerves and hearing impairment occurred in severely affected individuals. Affected individuals harbor a rare heterozygous substitution (p.Leu239Pro) of MAFB, a leucine zipper transcription factor. Luciferase assays with cultured monocytes indicated that the substitution significantly reduced transactivation of the MAFB recognition element. Immunohistochemistry demonstrated reduced MAFB expression in the podocytes of patients. Structural modeling suggested that the p.Leu239Pro in the DNA-binding domain possibly interferes with the stability of the adjacent zinc finger. Lastly, podocytes in neonatal mice with p.Leu239Pro generated by CRISPR/CAS9-mediated genome engineering displayed impaired differentiation. Our results indicate that MAFB mutations impair development and/or maintenance of podocytes, abducens neurons and the inner ear. The interactions between MAFB and regulatory elements in these developing organs are likely highly specific based on spatiotemporal requirements. Several studies illustrated MAFB mutation cause MCTO (Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome, MIM# 166300) with or without FSGS, but these variants located in transactivation domain. Our study identified MAFB DNA-binding domain mutation causes FSGS-DRS.

E-O-13

NHERF2 interacts with cytoplasmic domain of ephrin-B1 at the slit diaphragm of podocyte

Department of Cell Biology, Kidney Research Center, Niigata University, Niigata, Japan
Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hidenori Yasuda, Hiroshi Kawachi

[Background] We have recently reported ephrin-B1 interacts with nephrin via their extracellular domains in cis form and plays an essential role at the slit diaphragm. We also reported ephrin-B1 is phosphorylated in proteinuric glomeruli (JASN 2018). Because ephrin-B1 has a PDZ binding motif in its C-terminus, it is estimated that PDZ proteins interact with ephrin-B1. However, the cytoplasmic proteins interacted with ephrin-B1 in podocyte are not identified yet.[Methods] To identify the proteins associated with ephrin-B1, we performed the gene expression profiling of glomerular sample of the podocyte-specific ephrin-B1 knockout (CKO) mice. We found a PDZ protein, NHERF2 was evidently downregulated, but the expressions of other PDZ proteins, ZO-1, MAGI1, CASK, which are already reported to be expressed at the slit diaphragm, were not changed. In this study, the expression of NHERF2 and its interaction with ephrin-B1 were analyzed.[Results] The decrease in mRNA expression of NHERF2 was confirmed with real-time RTPCR (WT vs CKO, $17 \pm 6\%$, $p < 0.001$). The immuno-staining intensity of NHERF2 in glomeruli was decreased and their staining pattern evidently changed in the CKO mice. Dual labeling study showed NHERF2 was colocalized with ephrin-B1 in normal glomeruli. The staining of NHERF2 and ephrin-B was detected in presumptive podocytes of the early S-shaped body stage, when nephrin was not yet detected. The immunostaining of NHERF2 was clearly decreased in the nephrotic states caused by PAN and anti-nephrin antibody (ANA) injection (IF score, normal vs PAN nephropathy, 3.94 ± 0.04 vs 2.80 ± 0.13 , $p < 0.05$, vs ANA nephropathy, 2.54 ± 0.17 , $p < 0.05$). Immunoprecipitation assay showed NHERF2 interacted with ephrin-B1. It is also observed that the phosphorylated ephrin-B1 did not interact with NHERF2.[Conclusion] NHERF2 interact with ephrin-B1 and may contribute to the maintenance of the structure and the function of slit diaphragm cooperated with ephrin-B1.

E-O-14

Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 coordinates slit-diaphragm proteins in podocytes

¹Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, ²Department of Nephrology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, ³The Laboratory of Molecular Biology, Department of Molecular and Cell Biology, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University, Sendai, Japan ;
Hiroyuki Yamada¹, Shinichi Makino², Takafumi Miyake¹, Hideki Yokoi¹, Katsuhiko Nishimori³, Motoko Yanagita¹, Katsuhiko Asanuma²

Slit-diaphragm (SD) proteins of podocytes, such as nephrin and nephl, play an essential role in preserving the glomerular filtration barrier and preventing protein loss. Our previous study demonstrated that a scaffold protein with six PDZ domains, Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 (MAGI-2), regulates podocyte apoptosis. However, the function of MAGI-2 for the SD remains unknown. Here we show that MAGI-2 coordinates the expression and localization of SD proteins. The kidney biopsy samples of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) patients showed lower glomerular expression of MAGI-2 compared to the biopsy samples from minor glomerular abnormalities patients. Furthermore, the staining pattern of nephrin in the glomeruli of FSGS patients also shift to cytosolic. Thus, we newly generated inducible podocyte-specific MAGI-2 knockout mice (ipKO mice) using Cre-ERT2 system to elucidate the function of MAGI-2 in the SD. The induced-downregulation of MAGI-2 in ipKO mice caused proteinuria and glomerulosclerosis, accompanied by reduced expressions of nephrin and Neph1. Next, using genome editing technique, we established cultured MAGI-2 overexpression podocytes and ZO-1 knock out podocytes. Functional analysis of each cultured podocyte revealed that MAGI-2 could regulate the protein expressions of nephrin and Neph1. Additionally, we demonstrated through a biochemical assay that the PDZ domains of MAGI-2 interact with nephrin and Neph1. These results indicated that MAGI-2 might participate in the stabilization of SD structure by bolstering the backbone proteins of SD. Hence, modulating the MAGI-2 expression could be a potential therapeutic strategy to prevent glomerulosclerosis and proteinuria.

E-O-15

Matrix metalloproteinase-10 exacerbates podocyte injury in guanylyl cyclase-A knockout mice

¹Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan, ³Institute for Clinical and Translational Science, Nara Medical University Hospital, ⁴Department of Nephrology, Kumamoto University Graduate School of Medical
Keisuke Osaki¹, Yukiko Kato¹, Akira Ishii¹, Keita P Mori¹, Shoko Ohono¹, Kiyoshi Mori², Masato Kasahara³, Masashi Mukoyama⁴, Motoko Yanagita¹, Hideki Yokoi¹

Background : Recently, we and others have unveiled the novel renal function of natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase-A (GC-A) system on antagonizing aldosterone-induced podocyte injury. We previously investigated uninephrectomized, aldosterone-infused, and high salt diet-fed (U-ALDO) systemic GC-A knockout (KO) mice, resulting in hypertension, massive albuminuria, mesangial expansion and podocyte injury. However, genes and mechanisms involved in glomerular injury remain elusive. Methods : To identify responsible genes for podocyte injury, we compared glomerular mRNAs from U-ALDO control mice with U-ALDO systemic GC-A KO mice using microarray. Furthermore, we examined the role of the identified gene using its KO mice, cultured podocytes, and recombinant proteins. Results : Microarray analysis revealed that matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) was upregulated more than 40 times in glomeruli of U-ALDO GC-A KO mice. Next, we generated double KO (DKO) mice for systemic GC-A and systemic MMP-10. U-ALDO GC-A and MMP-10 DKO mice showed 80% reduction of albuminuria compared with U-ALDO GC-A KO mice ($4657 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ vs $24516 \mu\text{g}/\text{mgCr}$, $p < 0.05$), and exhibited amelioration of podocyte injury demonstrated by improvement of foot process effacement and preservation of podocyte number. MMP-10 expression was pronounced especially in glomerular cells in U-ALDO GC-A KO mice. In human biopsy specimen, MMP-10 expression was also increased in proliferative lesions of human glomerular diseases such as lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis, and IgA nephropathy. *In vitro*, mRNA expression of MMP-10 was increased in human podocytes with TGF- β stimulation. In addition, we confirmed that recombinant human full-length nephrin was cleaved by recombinant human MMP-10 in cell-free degradation assay. Conclusions : These results suggest that blockade of MMP-10 could be a potent therapeutic option against podocyte injury in GC-A KO mice partly via inhibiting nephrin degradation.

E-O-16

Usefulness of Proteinuria and hematuria remission criteria by Japanese Society of Nephrology in IgA-nephropathy patients

¹Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Nephrology, Fujita Health University Graduate School of Medicine, Japan

Ahmad Baseer Kaihan¹, Yoshinari Yasuda¹, Koji Inagaki¹, Takahiro Imaizumi¹, Naotake Tsuboi², Shoichi Maruyama¹

Background and objective : Definitions of hematuria and proteinuria remission in IgA nephropathy (IgAN) have not been established in clinical studies. Recently the Japanese Society of Nephrology (JSN) proposed criteria for hematuria and proteinuria remission. This was the first study to analyze the utility of JSN criteria for hematuria and proteinuria remission with renal outcomes after intensive treatment. **Methods :** This was a retrospective study including 75 IgAN patients diagnosed and treated with methylprednisolone pulse therapy between 2003 and 2014 in Nagoya University Hospital. Renal outcomes defined as composite endpoints of 50% eGFR reduction and/or initiation of hemodialysis. **Results :** During a mean follow-up period of 10.4 ± 3.5 years, 14 patients (18.7%) met renal outcome. After intensive treatment, 62 patients (82.7%) met proteinuria remission at 10.22 ± 14.00 months and 54 patients (72.0%) showed hematuria remission at 12.61 ± 14.78 months. In adjusted Cox-regression analysis, patients with proteinuria remission nor hematuria remission revealed good prognosis (HR 0.24, 95%CI 0.06-0.90, p=0.03). However, 34 patients (54.8%) relapsed proteinuria after 22.46 ± 21.47 months and 39 patients (72.2%) relapsed hematuria after remission period. Among patients with proteinuria and hematuria relapses, 13 patients (21.0%) received additional immunosuppressive treatment. There was no significant difference in baseline clinical and pathological features among patients received additional and non-additional immunosuppressive treatment. **Conclusions :** Proteinuria remission after methylprednisolone pulse therapy associated with favorable renal outcome. Relapses occurred in more than half of patients. Since no baseline characteristic including eGFR, proteinuria, nor histopathological parameters could predict for additional immunosuppressive treatment, therefore such patients should be carefully followed-up after proteinuria remission.

E-O-17

Ischemic acute tubular necrosis with severe endotheliopathy ; Tubulointerstitial lesion of TAFRO syndrome

Nephrology Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

Hiroki Mizuno, Shun Watanabe, Daisuke Ikuma, Masahiko Oguro, Akinari Sekine, Masahiro Kawada, Rikako Hiramatsu, Masayuki Yamanouchi, Eiko Hasegawa, Tatsuya Suwabe, Junichi Hoshino, Naoki Sawa, Yoshifumi Ubara, Kenmei Takaichi

<Background>TAFRO syndrome is a subtype of multicentric Chastleman's disease, recently reported in Japan. Renal injury sometimes requiring renal replacement therapy is one of the life threatening complication of this disease. Though renal biopsy is sometimes difficult because of severe thrombocytopenia, severe diffuse endotheliopathy with mesangiolytosis is commonly found in case reports about TAFRO syndrome. But tubulointerstitial and vessel changes have not been reported yet. <Method>We performed seven biopsy for TAFRO syndrome and retrospectively analyzed the association between histopathological changes and clinical course. <Result> Median age was 53 years old, two cases were females. Hemodialysis was performed in four cases. One case died by hemorrhagic complication. Absent of brush border, apical blebbing, and detachment of epithelial cells, which were the characteristic of acute tubular injury (ATI), were found in all cases. These changes were more remarkable in the cases in which biopsy was conducted after diagnosis. Focal filtration of lymphocyte and vacuolization of proximal epithelial cells were found in two cases. Swelling of endothelial cells of arterioles with narrowing lumens were seen in three cases, in which renal biopsy was performed before diagnosis. Peritubular capillaritis was not found. <Conclusion>Ischemic ATI is common lesion of TAFRO syndrome with severe renal dysfunction. Endotheliopathy at arterioles and tufts in acute phase could contribute to ischemic ATI of TAFRO syndrome.

E-O-18

The incidence and timing of infectious complication relating to immunosuppressive treatment among adult Japanese minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis

Department of Nephrology, Nagoya University, Nagoya, Japan
Takaya Ozeki, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Shoichi Maruyama

Background Among adult patients with minimal change disease (MCD)/focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), some patients require long-term immunosuppressive therapy because of poor treatment response or relapses. However, there are few reports investigating the incidence of infectious complication and its timing during immunosuppressive treatment. **Method** Multicenter retrospective cohort study. MCD/FSGS diagnosed by kidney biopsy from 2005 to 2015 at Nagoya university and 15 affiliated hospitals were included. Age <20, relapsed cases, non-nephrotic cases, secondary cases, patients who did not receive any immunosuppressive treatment or patients who dropped-out within 4 weeks were excluded from the analyses. The incidence and its timing of infection that was treated under hospitalization were evaluated using Kaplan-Meier method. **Result** Among 298 cases (MCD/FSGS : 243/55 cases), 270 (89.9%, MCD/FSGS : 95.1/67.3%) attained complete remission (CR). The median values of duration for CR were 14 days in MCD and 38 days in FSGS (p=0.05). Thirty-nine (13.1%) patients suffered from infections at least once during entire observation and pneumonia was the most common (11 cases). Twenty-two out of 39 (56.4%) cases had infections within 6 months from the initiation of immunosuppressive treatment. In Kaplan-Meier analysis, the risk for infections were higher in FSGS patients (p=0.034 vs. MCD) or elderly patients (age>65, p<0.001 vs. age <64). When patients were categorized into 4 subgroups according to the duration for CR (patients who attained CR within 4 weeks, 4-8 weeks, 8-16 weeks and over 16 weeks), poor-responders (CR over 16 weeks) demonstrated the highest risk and early-responders (CR within 4 weeks) showed the lowest risk for infections. Multivariate Cox proportional hazard model showed that elderly patients (adjusted HR : 3.62, 95% CI : 1.78-7.37, p<0.001), baseline log-creatinine (adjusted HR : 3.23, 95% CI : 1.34-4.06, p=0.003) and early-responders (adjusted HR : 0.33, 95% CI : 0.15-0.77, p=0.010) were associated to infections. **Conclusion** Among patients with adult MCD/FSGS, infections relating to immunosuppressive therapies should be taken in mind especially in poor-responders as well as elderly.

E-O-19

Dapagliflozin improved urinary albumin excretion as well as home blood pressure profile in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with nephropathy : Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study)

¹Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan, ²Department of Endocrinology and Metabolism, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan, ³Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

Sho Kinguchi¹, Hiromichi Wakui¹, Yuzuru Ito², Toshihiro Misumi³, Takeharu Yamanaka³, Yasuo Terauchi², Kouichi Tamura¹

[Background] Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on albuminuria in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with nephropathy are not understood well enough. Home blood pressure (BP) profile, such as nocturnal BP and BP variability, are involved in the progression of albuminuria in diabetic nephropathy. We examined the effects of dapagliflozin for 24 weeks on urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) and home BP profile in Japanese T2DM patients with nephropathy. [Methods] This study was a prospective, multicenter, single-arm study. Eighty-five Japanese patients with T2DM and albuminuria were enrolled and administered with add-on dapagliflozin treatment for 24 weeks. The primary endpoint was the change in the natural logarithm of UACR from baseline to 24 weeks. [Results] The eGFR was 67.34 ± 17.57 ml/min and the median UACR was 181.5 (47.85, 638.0) mg/g at baseline. The logarithm of UACR decreased by 0.37 ± 0.73 (P = <0.001) after 24 weeks. Dapagliflozin also significantly reduced office BP (systolic BP (SBP) : -4.32 ± 20.25, diastolic BP (DBP) : -2.33 ± 11.03, both P<0.05), body weight, hemoglobin A1c. eGFR significantly decreased after 8 weeks, but afterwards was restored (after 24 weeks : -1.53 ± 8.58, P=0.0518). Dapagliflozin tended to reduce diacron-reactive oxygen metabolites (an oxidative stress marker). Furthermore, dapagliflozin significantly decreased morning (SBP : -8.32 ± 11.42, DBP : -4.18 ± 5.91, both P = <0.001), evening (SBP : -9.57 ± 12.08, DBP : -4.48 ± 6.45, both P = <0.001) and nocturnal home BP (SBP : -2.38 ± 7.82, P=0.0079, DBP : -1.17 ± 5.39, P=0.0415) as well as their variabilities. The UACR reduction correlated to only improvement of home BP profile. [Conclusion] Dapagliflozin improved albuminuria, as well as home BP profile, in Japanese T2DM patients with diabetic nephropathy.

E-O-20

Altered clinical phenotype of diabetic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes

¹Department of Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ² Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ³Department of Vascular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
Katsuhito Mori¹, Masanori Emoto², Yoshinori Kakutani², Yuko Yamazaki², Akinobu Ochi², Shinya Nakatani², Akihiro Tsuda², Tetsuo Shoji³, Masaaki Inaba²

Background : In contrast with an initial occurrence of increased urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) in the development of classical diabetic nephropathy, recent studies in the United states have reported increasing numbers of diabetic patients with declining eGFR without overt albuminuria. Based on these changes, the term diabetic kidney disease (DKD) has been proposed. We investigated whether such DKD trends are reproducible in Japan. **Methods :** This study included 2233 patients with type 2 diabetes who sequentially underwent diabetic complication check programs at our diabetes center from 1996 to 2015. The subjects were divided into 4 groups according to each period as follows : P1 (1996–2000, n=331), P2 (2001–2005, n=891), P3 (2006–2010, n=500), and P4 (2011–2015, n=511). We examined the DKD trends about the prevalence of low eGFR and absent albuminuria in this serial cross-sectional study. Low eGFR and absent albuminuria were defined as eGFR<60 mL/min/1.73 m² and urinary ACR<30 mg/gCr, respectively. **Results :** The median age increased whereas the median HbA1c decreased from P1 to P4. The prescription rate of RAS inhibitors and statins increased over time. The prevalence of DKD patients with low eGFR and absent albuminuria increased according to the period (P1 18.7%, P2 26.2%, P3 36.4%, P4 38.0%). In multivariate logistic regression analysis, P3 and P4 compared with P1 (reference) were significantly associated with the presence of this type of DKD after adjustment for age, sex, use of RAS inhibitors and statins. **Conclusions :** The prevalence of DKD patients with low eGFR and absent albuminuria has increased in Japan. This trend might be modulated by unexpected or unknown factors.

E-O-21

Whole-kidney three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) reveals abnormal renal sympathetic nerves after ischemia-reperfusion injury

¹University of Tokyo, ²Tokai University
Sho Hasegawa¹, Tetsuhiro Tanaka¹, Etsuo A Susaki¹, Hiro-taka Komaba², Takehiko Wada², Masafumi Fukagawa², Hiroki R Ueda¹, Masaomi Nangaku¹

Background : The sympathetic nervous system is critical in maintaining the homeostasis of renal functions. Its three-dimensional (3D) structures in the kidney, however, have not been elucidated because of the limitation of conventional imaging methods. CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis) is a newly developed tissue clearing technique, which enables whole-organ 3D imaging without thin-sectioning. Here, we simultaneously visualize the 3D structure of sympathetic nerves and arteries in kidney tissue by CUBIC, showing sympathetic nervous abnormality after ischemia-reperfusion injury (IRI). **Methods :** Eight-week-old male C57BL/6 mice were subjected to sham operation or IRI, and euthanized 4, 10 and 28 days after surgery. The kidneys were optically cleared by using CUBIC protocol and subjected to 3D immunofluorescent staining. Comprehensive 3D kidney images were acquired with a custom-built light-sheet fluorescent microscopy. **Results :** Whole-kidney 3D imaging reveals that sympathetic nerves are primarily distributed around arteries in the kidney, which is compatible with previous reports that sympathetic innervation plays an important role in the functional control of blood vessels. The time-course imaging data demonstrated that the innervation density was drastically reduced 4 days after surgery and gradually recovered over day 28, indicating sympathetic nervous abnormality during the process of recovery from acute injury [voluminal ratio of innervation area to kidney : 5.95±0.88% (sham : n=4) vs. 1.76±0.48% (IRI : n=4), P=0.0002 (10 days after surgery)]. Moreover, norepinephrine levels in kidney tissue (output of sympathetic nerves) were significantly reduced in injured kidneys [0.39±0.03 ng/mg tissue (healthy : n=9) vs. 0.09±0.03 ng/mg tissue (injured : n=9), P<0.0001 (10 days after surgery)], which confirmed the sympathetic denervation after IRI. **Conclusion :** The new 3D imaging analysis (CUBIC-kidney) has clarified the sustained renal sympathetic nervous abnormality after IRI. Dysfunction of sympathetic nerves might be related to the progression of chronic kidney disease. CUBIC-kidney can be a strong imaging tool, providing comprehensive, macroscopic perspective for kidney research.

E-O-22

A novel I551F mutant of Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter NBCe1 has cytosolic retention and diminishes transport activity.

¹Department of General Medicine, Keio University of Medicine, ²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Teikyo University, ³Center of Apheresis and Dialysis, Keio University of Medicine, ⁴Kawakita General Hospital, Center for Clinical Education
Osamu Yamazaki¹, Maho Yamashita³, Jinping Li², Fumika Honma², Tadashi Yoshida³, Junichi Hirahashi¹, Shunya Uchida², Shigeru Shibata², Matsuhiko Hayashi⁴

Homozygous mutations in SLC4A4 encoding the electrogenic Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter cause proximal renal tubular acidosis associated with ocular abnormalities. Although up to 14 SLC4A4 mutations have been identified, the mechanism of NBCe1 inactivation due to the individual mutations has not been completely clarified. In the present study we investigated the mutations reported from NCBI database on NBCe1 function. We identified 14 mutations in NBCe1A, resulting in the single amino acid substitutions, A425T, F461L, A465S, L494F, N503H, A518T, A518G, I523V, V533D, Y535H, I551F, Y554H, M753V, and L785L. Immunohistological analysis with confocal microscopy revealed that almost all of SNP mutants except I551F were predominantly expressed in the plasma membrane of HEK293 cells and MDCK cells. On the other hand, I551F mutant was expressed only in the cytoplasm of HEK 293 cells and MDCK cells. Functional analysis using *Xenopus* oocytes revealed that I551F mutant had a significantly reduced activity corresponding to 52% of that of wild-type. Whole and biotinylated western blotting in HEK293 cells confirmed that the surface expression of I551F mutant was significantly reduced. Deglycosylation study revealed that I551F has impaired N-glycosylation. To examine the role of I551 in more details, we also examined the properties of artificial mutants I551A, I551P, I551K, I551R, I551D and I551E in HEK293 cells. Artificial mutants were properly expressed in the plasma membrane. By contrast, only I551F mutant was predominantly expressed in cytoplasmic regions. These results indicate that I551F mutation inactivates the NBCe1 function with cytoplasmic retention. Because NBCe1 plays a major role in renal proximal sodium and bicarbonate reabsorption, I551F mutation may be associated with the disturbance in systemic acid-base balance or the changes in blood pressure.

E-O-23

Generation of human kidney tissues from metanephric nephron progenitors and ureteric bud cells separately differentiated from human iPS cells

Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto, Japan
Hiraku Tsujimoto, Tomoko Kasahara, Shin-ichi Sueta, Makoto Ryoasaka, Shin-ichi Mae, Toshikazu Araoka, Kenji Osafune

Chronic kidney disease (CKD) affects more than 10% of the global population. The lack of effective curative options has led to research on regenerative therapies using stem cells. Accordingly, recent studies using human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) have developed protocols to induce kidney-lineage cells and reconstruct kidney organoids. However, no reports have so far generated human kidney tissues by recapitulating nephrogenesis using metanephric nephron progenitors (NPs) and ureteric bud (UB) cells induced separately from hiPSCs, in which NP-derived glomeruli and renal tubules and UB-derived collecting ducts are interconnected. In this study, we separately and efficiently induced metanephric NPs and UB cells from hiPSCs in the original 2D differentiation culture conditions. By co-culturing these two progenitors using bioreactors, NPs constructed SIX1⁺ active nephrogenic niches close to UB tips and S-shaped body-like structures. They further organized kidney structures that contained glomeruli, proximal and distal tubules, Henle's loops and collecting ducts in vitro and in vivo. By using two hiPSC lines constitutively expressing fluorescent reporter proteins (GFP or mCherry) and the CUBIC-2 tissue clearing method, we demonstrated that the connecting points of GFP⁺ NP-derived distal tubules and mCherry⁺ UB-derived collecting ducts showed a marker expression pattern consistent with their counterparts in human embryonic kidneys, indicating that they were functionally interconnected. Furthermore, detailed examination using in vivo multiphoton microscopy revealed that human glomeruli were generated in vivo after the transplantation of hiPSC-derived NPs and UB cells into immunodeficient mice. Intravenous injection of fluorescent-conjugated dextran confirmed that the glomeruli were functionally integrated with host vasculature. Our culture system should contribute to the mechanistic elucidation of human nephrogenesis and the development of regenerative therapies against kidney diseases.

E-O-24

Melanocortin 3 receptor deletion enhances glucocorticoid/urea-driven renal water conservation but induces skin-specific sodium loss and dehydration

¹Cardiovascular and Metabolic Disorders, Duke-NUS Medical School, Singapore, ²Department of Pharmacology, Kagawa University, Kagawa, Japan

Kento Kitada¹, Daisuke Nakano², Norihiko Morisawa², Akira Nishiyama², Jens Titze¹

We have recently shown that a high-salt diet increased glucocorticoids levels in humans and mice and that glucocorticoid-driven urea accumulation in the renal medulla attenuated the excessive water excretion theoretically induced by high salt in the tubular luminal fluid. In this study, we hypothesized that abnormally elevated glucocorticoids alone, without high salt, could increase urea-driven renal water reabsorption and decreased urine volume, resulting in volume overload in the body. We fed melanocortin-3-receptor knockout (MC3R-KO) mice, which have elevated glucocorticoid levels, and wild-type (WT) mice a low-salt diet (<0.1% NaCl) for 4 weeks. We confirmed the increased glucocorticoids action in MC3R-KO mice by measuring increased glucocorticoid receptor chromatin binding and urea production in the skeletal muscle. MC3R-KO increased urea content in the renal medulla and reduced urinary urea excretion and urine volume without changing water intake. However, MC3R-KO surprisingly reduced total body water content. Both WT and MC3R-KO mice excreted almost sodium-free urine, and only MC3R-KO mice had reduced skin sodium and water content. This sodium and water loss by MC3R-KO was accompanied by increased cutaneous lymphangiogenic responses that washout osmolytes and accelerate the evaporation of water. In fact, while MC3R-KO increased skin urea accumulation (+1.1 μmol urea/g tissue), the KO mice showed massive skin sodium loss (-10.4 μmol sodium/g tissue) in the low-salt diet, resulting in skin dehydration, which led to reduced total body water content. MC3R-KO mice with central hypercortisolism showed an enhanced urea-driven renal water conservation and body water loss due to the cutaneous barrier dysfunction. These findings suggest that body fluid homeostasis cannot be understood without investigation of a sodium and urea metabolism both in the skin and kidney.

E-O-25

Phenotypic examination of TLA-proven mutant MUC1 transgenic mice suggested ADTKD-MUC1 as a systemic disease

¹Department of Advanced Technology of Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, ³The Institute of Experimental Animal Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

Jun-Ya Kaimori¹, Satoko Yamamoto², Takuji Yoshimura³, Mari Kaneda⁴, Naotsugu Ichimaru¹, Shiro Takahara¹, Norio Nonomura⁵, Yoshitaka Isaka²

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease caused by MUC1 mutation (ADTKD-MUC1) is characterized by bland urine and progressive renal failure due to mutant MUC1 protein aggregation leading ER stress. Previous reports identified single cytosine addition to GC rich variable number tandem repeat (VNTR) as causal mutations. However, we reported a case of ADTKD-MUC1 with AG deletion before VNTR in MUC1 (Yamamoto S, NDT 2017). There was no report about extrarenal injury or transgenic model animals to date. To explore the mechanistic insight of ADTKD-MUC1, we made transgenic model mice using our own identified mutated human MUC1 cDNA with mouse Muc1 promoter sequence. Targeted locus amplification (TLA) technique revealed the integrated transgenes were localized in intronic sequence between Prodh and Rtn4r in Chr16, suggesting the effects of transgene integration in mouse genome are minimal. And we made PCR primers which could differentiate hetero and homo mice. Interestingly, homozygous mice were never born. Among 10-25% heterozygous mice, growth retardation was found. They almost died after weaning with about half body weight possibly due to impaired nutritional absorption. Surprisingly, the growth retarded mice were almost male. They had massive inflammation in digestive tracts, lung, skin and kidney with mutant MUC1 protein accumulation leading to cellular ER stress. These findings in transgenic mice prompted us to reexamine our patients and found inflammation in digestive tracts, lung, skin. These findings suggested ADTKD-MUC1 can be manifested as a systemic disease.

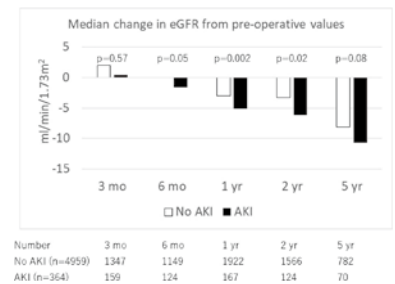
E-O-26

Post-operative AKI in non-cardiac surgery and long-term renal outcome

¹Nara Medical University, ²Osaka University

Miho Tagawa¹, Masatoshi Nishimoto¹, Maiko Kokubu¹, Takayuki Hamano², Masahiro Eriguchi¹, Kenichi Samejima¹, Yasuhiro Akai¹, Kazuhiko Tsuruya¹

We aimed at evaluating renal outcome after AKI in non-cardiac surgery. In this retrospective cohort study, the associations between post-operative AKI and post-operative eGFR or renal outcome (doubling of creatinine or ESRD) were examined. Among 5323 subjects, 364 experienced AKI. During a median follow-up of 4.1 years, 374 achieved renal outcomes. The eGFR declined faster among AKI group by mixed effects model ($p=0.007$). By Cox regression, adjusted HR for renal outcome was 3.77 (2.73-5.21). The eGFR loss was more prominent among AKI group at times longer than 6 months postoperatively. Among AKI group, creatinine was measured in 44% and 46% at 3 and 12 months, respectively. Only 8.2% were referred to nephrologists. In conclusion, AKI was associated with long-term renal dysfunction. The importance of follow-up after AKI is under-recognized.



E-O-27

Preoperative proteinuria as an independent predictor of post-operative acute kidney injury in non-cardiac surgery

¹The department of nephrology, Nara Medical University, Nara, Japan, ²Osaka University

Masatoshi Nishimoto¹, Miho Tagawa¹, Maiko Kokubu¹, Takayuki Hamano², Masahiro Eriguchi¹, Ken-ichi Samejima¹, Yasuhiro Akai¹, Kazuhiko Tsuruya¹

Background : There has been few reports on the association between preoperative proteinuria and postoperative acute kidney injury (AKI) in non-cardiac surgery. Methods : In this retrospective cohort study we enrolled patients who underwent non-cardiac surgery between 2007 and 2011 at Nara Medical University. Exposure of interest was preoperative proteinuria, defined as (+) or greater by dipstick test, and outcome variable was postoperative AKI, defined by the KDIGO criteria. Multivariable logistic regression analyses were performed, adjusted for potential confounders. Results : Among 4,086 subjects, 253 developed AKI. Preoperative proteinuria was independently associated with postoperative AKI, with odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] of 1.71 [1.18-2.47]. A sensitivity analysis restricted to elective surgery yielded a similar result (OR [95% CI] : 1.71 [1.15-2.54]). As proteinuria increased, the association with AKI became stronger (OR [95% CI] : 0.98 [0.61-1.60], 1.14 [0.68-1.91], 2.52 [1.53-4.16], 3.06 [1.12-8.33] for urinary protein (\pm), (+), (2+), (3+) by dipstick, respectively, compared with no proteinuria). Subgroup analyses showed that the association between proteinuria and AKI were similar across age, sex, and the presence or absence of diabetes. Proteinuria was especially associated with postoperative AKI among patients on antihypertensives (OR [95% CI] : 2.12 [1.23-3.66] and 1.35 [0.79-2.32] for users and non-users of antihypertensives, respectively, p for interaction = 0.07), and among patients with eGFR <60 (OR [95% CI] : 2.26 [1.24-4.12] and 1.29 [0.76-2.19] for patients with eGFR <60 and >=60, p for interaction = 0.08). Conclusion : In non-cardiac surgery, preoperative proteinuria was independently associated with postoperative AKI. Patients with proteinuria should be managed more carefully to avoid AKI during perioperative periods especially if they require antihypertensive agents or have impaired renal function.

E-O-28

Urinary thioredoxin 1 as a G2/M cell cycle arrest marker of acute kidney injury

Department of Nephrology, University of Fukui, Japan
Kenji Kasuno, Seiji Yokoi, Naoki Takahashi, Daisuke Mikami, Sho Nishikawa, Kazuhisa Nishimori, Sachiko Fukushima, Yukie Morikawa, Mamiko Kobayashi, Sayu Morita, Hideki Kimura, Masayuki Iwano

BACKGROUND : Epithelial cell cycle arrest at G2/M is a key pathophysiology underlying acute kidney injury (AKI)-to-chronic kidney disease (CKD) transition. No cell cycle information is available with known AKI markers but Nephrocheck. Indeed the Nephrocheck provides information about G1 arrest, but it is not G2/M. We had previously discovered that a redox regulating protein thioredoxin 1 (TRX) in urine is a useful biomarker of AKI. TRX is usually reduced and recycled by TRX reductase. Once an oxidative stress overwhelms the capacity of the reductase, the oxidized TRX overflows and leaks out of the cells. However, the relationship to cell cycle regulation is unknown. **METHODS** : The relationship between urinary TRX and cell cycle regulation was investigated with renal tubular epithelial cells and kidneys from mice and humans by FACS, western blot, and immunohistochemistry. **RESULTS** : TRX was decreased in tubular cells and increased in culture media of cells with oxidative stress and urine from mice and humans with AKI. Decrease of TRX by siRNA or chemical inhibitor in tubular epithelial cells increased cell cycle arrest at G2/M, and decreased the G2/M regulators including phospho-CDC25C and cyclin B1 in a dose dependent manner. Urinary TRX peaked at 12 hours after AKI, and the number of tubular cells positive for phospho-Histone H3 (G2/M arrest marker) increased synchronously with the peak. After 72 hours, the number of phospho-Histone H3 positive cells decreased synchronously with decreasing urine TRX. When overexpressing intracellular TRX in vivo using transgenic mice (TG), the number of phospho-Histone H3 positive cells in TG with AKI decreased compared with wild type mice with AKI. **CONCLUSION** : TRX was decreased in tubular epithelial cells and increased in urine by AKI in association and synchronization with G2/M arrest after AKI. These results suggest that urinary TRX is a biomarker of G2/M arrest and TRX is a key regulator of AKI-to-CKD transition.

E-O-29

Mitochondrial DNA leakage causes inflammation via cGAS-STING signaling in cisplatin-induced acute kidney injury

¹Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ²Division of CKD Pathophysiology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan
Hiroshi Maekawa¹, Tsuyoshi Inoue², Reiko Inoue¹, Hiroshi Nishi¹, Masaomi Nangaku¹, Reiko Inagi²

Background : Cisplatin is an anti-neoplastic drug that induces tubular inflammation. However, its detailed mechanisms are not fully understood. Stimulator of interferon genes (STING) and its upstream or downstream molecules (cGAS-STING axis) play an important role in self/non-self DNA-triggered signaling, leading to inflammation. In this study, we investigated the roles of STING-mediated inflammation in cisplatin-induced tubular injury. **Methods** : The human proximal tubular cell line, HK-2, treated with 20 microM cisplatin and the renal cortex of STING KO mice injected with 25 mg/kg cisplatin for 48 or 72 h, were analyzed. cGAS-STING axis activation, mitochondrial DNA (mtDNA) leakage, and BAX expression were evaluated by real-time PCR, western blotting, and immunostaining analysis. The culture supernatants of cisplatin and/or STING siRNA-treated HK-2 were analyzed by cytokine arrays and migration assays. Ethidium bromide (EtBr) was used for mtDNA depletion. Infiltrated neutrophils were determined by esterase staining. **Results** : In HK-2 or the kidney cortex of animals treated with cisplatin, cGAS and STING expression was upregulated, and STING translocated from the ER to the Golgi apparatus, indicating STING activation by cisplatin. Subsequently, the cGAS-STING axis (TBK1 and p65) was activated due to cisplatin-mediated phosphorylation. Cisplatin also induced pro-inflammatory molecules (IL-6, IL-8, ICAM-1, CXCL10, and GM-CSF) and neutrophil chemotaxis, which were ameliorated by STING knockdown. Interestingly, cisplatin-mediated mtDNA leakage to the cytosol activated cGAS-STING axis-mediated inflammation. In fact, EtBr-mediated mtDNA depletion inhibited the inflammation by cisplatin and mtDNA transfection induced cGAS-STING axis and inflammation in HK-2. Cisplatin increased BAX expression, suggesting that mtDNA is released into the cytosol through BAX oligomeric pores. Moreover, STING KO ameliorated cisplatin-induced kidney dysfunction and tubular injury accompanied with inhibition of cGAS-STING axis-mediated inflammation. **Conclusion** : mtDNA leakage to the cytosol induces tubular inflammation by activating the cGAS-STING axis in cisplatin nephrotoxicity.

E-O-30

miR-146a Targeted to Splenic Macrophages Prevents Sepsis-induced Acute Kidney Injury

¹Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine
Yoshio Funahashi¹, Noritoshi Kato¹, Kenji Kadomatsu², Shoichi Maruyama¹

<Background>Development of a novel agent against life-threatening sepsis requires the in-depth understanding of the relevant pathophysiology and therapeutic targets. MicroRNAs (miRNAs) are non-coding RNAs that are approximately 20 to 30 nucleotides in length. They bind to the target mRNAs and result in translational repression or mRNA degradation. Given the function of miRNAs as potent oligonucleotide therapeutics, here we investigated the pathophysiological role of exogenously applied miRNA in sepsis-induced multiple organ injury including acute kidney injury. <Method>RAW264.7 cells were transfected with miR-16, miR-126, miR-146a, miR-200b, or a negative control, then treated with 1 mg/ml lipopolysaccharide (LPS) for 6 hours. Mice were intravenously injected a mixture of miR-146a-expressing plasmid and polyethyleneimine (PEI). 7 days after transfection, sepsis was induced via cecal ligation and puncture (CLP). <Result>In vitro, miR-16, miR-126, miR-146a, and miR-200b suppressed the production of pro-inflammatory cytokines in RAW264.7 macrophage cells after LPS stimulation. Of these, miR-146a displayed the most highly suppressive effect, wherein the transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF- κ B) was decreased via targeting of interleukin 1 receptor-associated kinase 1 (IRAK-1) and tumor necrosis receptor-associated factor 6 (TRAF6). Treatment with miR-146a-expressing plasmid and PEI complex significantly decreased the level of serum inflammatory cytokines, attenuated organ injury including kidney injury, and led to increased survival from polymicrobial sepsis induced by CLP. miR-146a-expressing plasmid was abundantly distributed in splenic macrophages, but not in renal parenchymal cells. CLP mice treated with miR-146a displayed significantly decreased NF- κ B activation in splenocyte. Splenectomy diminished the anti-inflammatory effects of miR-146a. <Discussion>The induction of miR-146a expression in splenic macrophages prevents excessive inflammation and sepsis-induced multiple organ injury. This study establishes a novel and critical pathophysiological role for splenic macrophage interference in sepsis-related organ injury.

E-O-31

The physiological role of CD147/Basigin in hepato-renal metabolism

Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
Akihiro Ryuge, Tomoki Kosugi, Kayaho Maeda, Yuka Sato, Shoichi Maruyama

Aim CD147/Basigin (Bsg), a highly glycosylated transmembrane protein, plays crucial roles via enhancement of carbohydrate and lipid metabolism on cancer development. The ability of Bsg to maintain energy homeostasis in healthy individuals remains to be clarified insufficiently. We therefore investigated on physiologic functions of Bsg in carbohydrate and lipid metabolism under the status of normal breeding and satiation. **Methods** Two independent mice models were performed using wild-type (Bsg+/+) or Bsg-deficient (Bsg-/-) mice treated with standard diet or high fat diet (HFD), respectively. **Results** Bsg-/- mice showed lower levels of blood glucose in standard diet-fed condition, and calmed the increases of blood glucose levels in pyruvate and lactate tolerance test, indicating that Bsg deficiency suppressed gluconeogenesis. Phosphorylated-Akt and insulin receptor substrate (IRS)-1 expressions in the kidneys and liver of Bsg-/- mice were increased in insulin loading test, suggesting that Bsg may regulate insulin sensitivity negatively. More interestingly, HFD-fed Bsg-/- mice ameliorated disease activity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and insulin resistance as proved by oral and intra-peritoneal glucose tolerance test. **Conclusion** CD147/Bsg thus provides novel insight into the negative regulation of insulin sensitivity through enhancement of carbohydrate and lipid metabolism. Our data suggested that Bsg may be a candidate reagent for the prevention or delay of diabetes mellitus and NAFLD.

E-O-32

Melatonin therapy protect against renal injury during and after release of bilateral ureteral obstruction in rats

¹Medical Research Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China, ²Scientific Research and Experiment Center, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, China

Zhenzhen Li¹, Xianghua Liu², Ning Sun², Chaohui Gu¹, Jian-guo Wen¹

Background/Aims: Urinary tract obstruction is often associated with renal function impairment including reductions in glomerular filtration rate (GFR) and the ability to handle urinary excretion of water and sodium. Melatonin, the primary product of the pineal gland, has been shown to prevent ischemia reperfusion-induced renal injury. The purpose of the present study was to demonstrate the protective effect of melatonin against renal injury induced by bilateral ureteral obstruction (BUO) or release of BUO (BUO-R). **Materials and Methods:** Adult male Sprague-Dawley rats were divided into five groups: sham-operated; BUO-nontreated; BUO + Melatonin; BUO-48hR; and BUO-48hR + Melatonin. Kidney tissues, blood and urine samples were obtained for further assessment. **Results:** Renal function assessments revealed that melatonin treatment remarkably promoted the recovery of the ability to handle urinary excretion of water and sodium in BUO and BUO-48hR models. Melatonin treatment partly inhibited inflammation cytokines expression and the downregulation of aquaporins (AQPs, AQP1-3) expression in these two models. Moreover, the BUO rats treated with melatonin exhibited a well preserved cytoarchitecture and partly abolished renal tubular cell apoptosis. **Conclusions:** Melatonin treatment potently prevented BUO or BUO-R induced renal injury, which might be partly attributed to the restoring the effect of AQP1-3 expression and inhibition of inflammation cytokines and apoptosis, as well as preserving renal ultrastructural integrity.

E-O-33

Investigation of the hypoxia regulation mechanisms of renal anemia using kidney-originated erythropoietin producing cells

¹Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan, ²Graduate Institute of Physiology National Taiwan University College of Medicine, Taiwan

Takehiro Suzuki¹, Ching-Chin Yang², Tetsuro Matsushashi¹, Koichi Kikuchi¹, Hisato Shima¹, Eikan Mishima¹, Chitose Suzuki¹, Sadayoshi Ito¹, Shuei-Liong Lin², Takaaki Abe¹

Erythropoietin (Epo) is produced by the pericyte-like renal erythropoietin producing cells (REPC) in the kidney and stimulate the division and differentiation of committed erythroid progenitors in the bone marrow. Hypoxia and anemia increase Epo-production by REPC but in patients with chronic kidney disease (CKD), the response to hypoxic stimuli is impaired and the Epo-deficiency is the primary cause of renal anemia. REPC transdifferentiate into more fibrogenic myofibroblasts (MFB) and lose Epo-production responses in kidney injury, resulting in further progression of renal fibrosis and anemia. The mechanisms underlying decreased response of REPC/MFB to anemic stimulation in CKD remain elusive because of the incapability of isolating kidney-specific Epo-producing cells. Recently, the method to isolate renal Epo-producing cells using Colla1-GFP mice was reported (Chang C. JCI 2016). Previously, we reported that indole acetic acid found in CKD patients increased Epo-production and synthesized its analog mitochonic acid 5 (MA-5) increased Epo and ATP production in liver-tumor derived Epo-producing cell line Hep3b cells (JSN 2013, Suzuki T. Tohoku J Exp Med 2015). Also we reported that another mitochonic acid MA-35 showed protective effects against both inflammation and fibrosis in mouse unilateral ureteral obstruction (UUO) model (Shima H. Sci Rep 2017). Here, we isolated MFB from UUO kidneys of Colla1-GFP mice and showed that the abrogated Epo-production response to hypoxia and ATP production were restored by MA-5 and MA-35 without enhancing hypoxia-inducible factors (HIF) target vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression. Its suggested MA5 and MA-35 promoted Epo-production in fibrotic kidney through mechanisms different from HIF-prolyl hydroxylase inhibition. MA-5 and MA-35 have a potential to be a new class of therapeutics for renal anemia and CKD progression.

E-O-34

Sirt6 knockdown elevates LTBP2 (latent transforming growth factoβ1 binding protein 2), stimulating TGFβ1 secretion through ERK forming a vicious loop.

Keio University

Kazuhiro Hasegawa, Hirokazu Muraoka, Shu Wakino, Hiroshi Itoh

"Aim" We previously reported the significant roles of Sirt1 in proximal tubular (PT) glomerular interplay. In an additional investigation of the role of Sirt6, another type of anti-aging gene, PT-specific Sirt6 CKO (conditional knockout) mice demonstrated that not only TIMP1 but LTBP2 as well as significantly elevated. The basic roles of LTBP2 in PTs are largely unknown, therefore we proceeded to further investigate the role of LTBP2 in PTs. **"Methods"** We evaluate the regulatory mechanism of LTBP2 expression and the basic function of LTBP2. **"Results"** By treating humoral factors or cytokines that are considered important mediator in the pathogenesis of diabetic renal injury, only TGFβ1 administration significantly increased LTBP2 mRNA and protein expression via time and dose dependent way in cultured PTs. TRANSFAC analysis, Luciferase assays, and EMSA revealed that the promoter region spanning -1666 to -1436, especially the RelA binding site, was essential for basal LTBP2 gene promoter activity, as well as for the TGFβ1-induced LTBP2 gene upregulation. Furthermore, the transfection of LTBP2 cDNA vector into HK2 cells significantly elevated the Erk phosphorylation, leading to the de-differentiation of PTs such as decreasing E-cadherin expression, increasing fibronectin expression, and TGFβ1 secretion. On the other hand, LTBP2 siRNA administration under TGFβ1 treatment silenced Erk phosphorylation, leading to the blocking the de-differentiation of PTs. These phenotypic changes were prevented, when cells were treated with the inhibitor of Erk. **"Conclusion"** It was concluded that the upregulation of LTBP2 was responsible for the renal fibrogenetic changes in diabetic nephropathy via the RelA activation by TGFβ1. Elevated LTBP2 triggered to stimulate TGFβ1 secretion through an ERK signaling, forming a positive feedback vicious loop and causing the de-differentiation of proximal tubules. We had revealed that TIMP1 upregulation enhanced the TGFβ1 levels. Therefore, we newly identified that Sirt6 CKO or knockdown elevated the acetylation of p65 and H3K9, which induced TIMP1. TIMP1 elevated TGFβ1 and also upregulated LTBP2 concomitant with TGFβ1 induction in a vicious cycle.

E-O-35

Proximal tubular NMN elevation in Nampt Tg Mice Protects against Albuminuria and Diabetic Tubulopathy by maintaining Megalin expression

Keio University

Kazuhiro Hasegawa, Hirokazu Muraoka, Shu Wakino, Hiroshi Itoh

"Aims" NMN (Nicotinamide mononucleotide) is a precursor of NAD. NMN is synthesized by Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) enzyme. Although NMN reportedly suppressed AKI, the effect of renal NMN or Nampt in diabetic nephropathy has not been elucidated. To investigate it, we newly created Nampt transgenic (Tg) mice. **"Methods"** Nampt is expressed abundantly in proximal tubules (PTs), less in others. Thus, we generated Tg mice with PT-specific overexpression by using our Npt2 promoter. Eight weeks old male wild-type littermate (WT) or Tg mice were subjected to intraperitoneal injection of saline (Sal) or streptozotocin (STZ) with 50 mg/kg/day for 5 days (WT + Sal, WT + STZ, Tg + Sal, Tg + STZ). **"Results"** No obvious changes were seen at 16 weeks. But, Nampt, NMN and NAD levels in WT + STZ were decreased, which were rescued in TG + STZ at 32 weeks. TBM thickening, type IV collagen deposition, and PT's apoptosis were significantly higher in WT + STZ, which were attenuated in TG + STZ. To investigate the molecular mechanisms, we performed DNA microarray analysis. Among greatly changed genes, a profibrotic gene, TIMP1 was highly increased in WT + STZ, which was suppressed in TG + STZ. Glomerular changes like GBM thickening and foot process effacement of podocytes were seen in both WT + STZ and TG + STZ to a similar extent. However, albuminuria observed in WT + STZ was significantly suppressed in TG + STZ. Thus, we hypothesized that TG may elevate albumin reabsorption despite not affecting podocytes. Consistent with this prediction, albumin endocytosis and megalin expression were reduced in WT + STZ, which were retained in TG + STZ, whereas cubilin was not altered. In promoter assays, the decrease in Nampt/NMN/NAD repressed Sirt6 activity, which acetylated and activated RelA binding to TIMP1 promoter regions. Transfection of TIMP1 vector in cultured PTs causes excessive collagen IV production and Erk phosphorylation, which reportedly decreased megalin expression. These changes were totally blocked in Tg mice. **"Conclusions"** Nampt Tg/NMN/NAD potentiates Sirt6 activity, deacetylating RelA and silencing TIMP1 transcription. This protected against TBM thickening, type IV collagen deposition, Erk activation. Thus, Nampt potentially maintains megalin and albumin reabsorption.

O-001

透析を要した敗血症性急性腎障害 (Septic AKI) 患者の予後規定因子の検討

大阪急性期・総合医療センター

上床 隆太, 高塚 泰輔, 芳村 大介, 岩田 幸真, 奥嶋 拓樹, 川村 知央, 飯尾 麗, 勝二 達也, 林 晃正

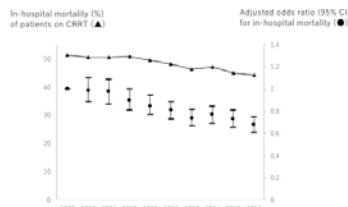
【目的】透析を要した Septic AKI 患者の予後規定因子を検索すること。【方法】単施設後ろ向きコホート研究。対象は2012年1月~2015年7月に当院集中治療室にて透析を行った septic AKI 患者 50 例(維持透析患者は除外)。Sepsis の定義は sepsis-3 の基準, AKI の定義は KDIGO 基準を用いた。アウトカムは退院時の死亡とし, 患者背景や透析開始時の臨床検査値とアウトカムとの関連をロジスティック回帰分析で解析した。【結果】生存退院は 31 例, 死亡退院は 19 例。全症例の平均年齢は 67 歳, 男性 64%。生存退院と死亡退院の両群において年齢, 性別, BMI, baseline Cr, eGFR などには有意差は認めなかったが, 糖尿病, 透析開始時 Alb 値, SOFA score (生存退院群 8 点, 死亡退院群 13 点) などには有意差を認めた。ロジスティック回帰分析の結果, 単変量解析では糖尿病, 透析開始時 Alb 値, 血小板数, 収縮期血圧, 総ビリルビン, SOFA score などがアウトカムと関連したが, 感染部位や透析開始時の Cr, eGFR, 尿量などは関連を認めなかった。多変量解析では透析開始時 Alb 値と SOFA score が生命予後の独立した規定因子と同定された。

O-002

本邦での持続腎代替療法を要した急性腎障害の死亡率の 10 年間の推移

1東京大学腎臓・内分泌内科, 2筑波大学ヘルスサービスリサーチ, 3東京大学臨床疫学, 4東京大学救急医学
宮本 佳尚¹, 若上 将夫², 浜崎 敬文¹, 康永 秀生³, 南学 正臣¹, 土井 研人⁴

【目的】持続腎代替療法 (CRRT) を要した急性腎障害 (AKI) 患者の特徴・死亡率の 10 年間の推移を検証。【方法】厚労科研 DPC 研究班データで, 2007-2016 年に継続して CRRT を施行した 287 病院の CRRT 患者 (n=39471) の背景・院内予後の推移を傾向検定で分析, ロジスティック回帰分析で患者背景 (年齢, 性, 基礎疾患, 入院経路, 背景疾患, 治療内容) を調整した院内死亡の推移を検討。【結果】CRRT 患者の平均年齢は 67.6 歳から 68.9 歳と上昇, 背景疾患は敗血症が 27.3% から 34.7% と増加, CRRT 開始日の輸血・人工呼吸器・ECMO 使用が増加した。院内死亡率は 51.3% から 44.2% へ低下した (全て $P < 0.001$)。調整後オッズ比 (2016 vs. 2007 年) も 0.68 (95% CI, 0.61, 0.75) と低下した (図)。【結論】CRRT 患者は最近 10 年で高齢化・重症化した, 死亡率は低下した。



O-003

細胞周期関連連蛋白 ATM の阻害はシスプラチンによる腎障害を悪化させる

京都府立医科大学腎臓内科

上原 正弘, 草場 哲郎, 井田 智治, 山下 紀行, 玉垣 圭一

【背景】種々の腎障害時には, 細胞周期関連連蛋白 ATR/ATM の活性化を介して尿細管上皮細胞の細胞周期が G2/M 期で停止する (G2/M arrest)。その細胞から線維化誘導性因子が分泌され, 間質線維化が惹起されることが示されている。今回 ATM の阻害が腎障害に与える影響について検討した。【方法】結果】C57BL/6 マウスに Cisplatin を投与し, 腎障害を誘導した。同モデルに生食もしくは ATM 阻害薬 (KU55933) を 30 分前, 1, 2, 4, 7, 14 日後に投与したところ, Cisplatin+KU 投与群で有意に死亡率が増加した。傷害誘導 4 日後の組織では Cisplatin+KU 投与群で多くの尿細管上皮細胞が脱落し, 高度の腎障害を認めた。早期の腎障害機序を明らかにするため, 尿細管上皮細胞特異的 Cre 発現マウスを用いて, 傷害 2 日後に FACS により尿細管上皮細胞を抽出し, 機能解析を行った。Cisplatin+KU 投与群では高度の DNA 障害を認めたが, ATM のリン酸化は抑制されていた。その下流の p53 の発現はむしろ上昇し, Bax や PUMA などのアポトーシス誘導分子の活性化を認めた。【考察】ATM の阻害は Cisplatin による腎障害を悪化させ, その機序として ATM を介さない経路による P53 の活性化と, それに引き続くアポトーシスが誘導されたと考えられる。ATM 阻害薬は今後癌治療の併用薬となる可能性があり, 使用時には腎障害に注意が必要である。

O-004

プロテアーゼ活性化受容体 2 はシスプラチン誘発性腎毒性を悪化させる

1東北大院薬臨床薬学, 2東北メディカルメガバンク, 3東北大院医腎高内
渡辺 愛理¹, 大江 佑治², 佐藤 恵美子¹, 堰本 晃代¹, 佐藤 博¹, 伊藤 貞嘉³, 高橋 信行¹

急性腎障害 (AKI) は凝固亢進と関連している。凝固カスケードにおいて組織因子・凝固第 VIIa 因子複合体と第 Xa 因子はプロテアーゼ活性化受容体 2 (PAR2) を活性化する。PAR2 を介した炎症が糖尿病性腎症モデル及びアデニン誘発性腎線維化といった CKD モデルにおいて腎障害を悪化させることを, 我々はマウスモデルを用いて明らかにした。しかし AKI における PAR2 の役割は明らかでない。そこで我々は, PAR2 を抑制することにより AKI 病態を改善することができるか, シスプラチンを野生型マウスと PAR2 欠損マウスに投与することにより検討した。シスプラチンを投与した野生型マウスの腎臓において組織因子と PAR2 の発現レベルが有意に増加していた。PAR2 欠損により急性尿細管傷害スコアの減少, BUN とクレアチニンレベルの改善が見られた。また, 好中球浸潤, 炎症関連サイトカイン・ケモカインの遺伝子発現レベル, および, アポトーシスの指標となる cleaved caspase 3 陽性面積や Bax/Bcl2 比が PAR2 欠損により減少した。以上より PAR2 はシスプラチン腎毒性を増悪させ, PAR2 阻害はシスプラチン誘発性 AKI の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

O-005

急性腎傷害後の尿細管上皮の細胞張力亢進が尿細管萎縮を惹起する

京都府立医科大学

山下 紀行, 草場 哲郎, 上原 正弘, 玉垣 圭一

【背景】急性腎傷害後慢性腎不全では基底膜の肥厚を伴う尿細管萎縮を認めるが, 障害された近位尿細管上皮 (RPTEC) の増殖・細胞張力という観点からその機序を検討した。【方法・結果】In vitro で尿細管萎縮を再現するため, 基底膜を模した浮遊 collagen gel 上で尿細管上皮細胞 (NRK52E) を培養したところ, 細胞増殖に伴い gel は収縮・肥厚した。TGFβ の添加で gel 収縮は加速され, 免疫染色で Mechanosensor である Focal adhesion kinase (FAK) のリン酸化とアクチン線維形成が増強, FAK inhibitor の添加によりそれらは抑制された。In vivo では Tamoxifen 誘導性 RPTEC 特異的 Cre 発現マウスを用いて RPTEC を単クローンとして標識後, 虚血再灌流障害 (IRI) を惹起した。慢性期に標識細胞は活発な細胞増殖を反映し多細胞クローンへ変化した, その尿細管の多くは萎縮していた。IRI 後の急性期では TGFβ の発現が亢進し, RPTEC では Vimentin の発現と FAK のリン酸化を認め, 尿細管内での上皮間葉変換 (EMT) および細胞張力亢進が示唆された。IRI 後に FAK inhibitor を連日投与すると, 慢性期の腎障害は軽減し, 多細胞クローンとなった尿細管も萎縮せず正常構造が保持された。【考察】高度腎障害時には尿細管上皮の活発な増殖や TGFβ シグナル亢進に伴う EMT が生じ, その際の細胞張力亢進に伴い基底膜が求心性に収縮し, 尿細管が萎縮することが示唆された。

O-006

Leucine rich α-2 glycoprotein (LRG) 欠損マウスでは急性腎障害の予後が改善し, 尿中 LRG は新規バイオマーカーとなりうる

1高知大学先端医療学推進センター, 2高知大学内分泌代謝・腎臓内科, 3高知大学免疫難病センター

田中 香¹, 西川 浩文², 猪谷 哲司², 松本 竜季², 島村 芳子², 井上 紘輔², 谷口 義典², 堀野 太郎², 仲 哲治³, 寺田 典生²

【目的】Leucine-rich α-2 glycoprotein (LRG) は糖鎖付加蛋白であり, 炎症性腸疾患のバイオマーカーとしての報告があるが, 急性腎障害 (AKI) での役割は不明である。LRG 欠損マウス (LRG-KO) を用いて AKI の予後を検討した。AKI 患者尿と腎生検検体での LRG を検討した。【方法】LRG-KO と WT マウスの両側腎動脈を虚血再灌流後, 腎機能測定等を行った。染色剤腎症での AKI 患者尿の LRG の測定と, AKI 腎生検検体での LRG を染色した。【結果】AKI 後 48 時間の BUN (LRG-KO : 118.1, WT : 236.4 mg/dl), Scr, 腎組織障害スコア, TUNEL 陽性細胞数は LRG-KO で有意に減少していた。LRG は AKI 後 12 時間から主に遠位尿細管で発現が亢進し, 尿中と血清 LRG は増加した。LRG-KO では WT に比し TGF-β, CTGF, Collagen type IV の発現が低下していた。WT 由来培養尿細管細胞で TGFβ の添加で Smad2 のリン酸化が亢進したが, LRG-KO 由来細胞で反応は低下した。AKI 患者では尿中 LRG は著明に増加し, 腎生検所見でも LRG 陽性細胞が増加した。【総括】LRG は AKI において尿細管で発現亢進し, LRG-KO マウスでは AKI の予後は改善する。AKI 患者尿では LRG が増加し新規バイオマーカーになる可能性がある。

O-007

AKIに対するアンジオテンシンII前投与による腎保護効果はAT1およびMas受容体減少の軽減とautophagy活性化を伴う¹札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座,²札幌医科大学薬理学講座
菅原 浩仁¹, 茂庭 仁人¹, 柴田 智¹, 矢野 俊之¹, 久野 篤史², 丹野 雅也¹, 三木 隆幸¹, 三浦 哲嗣¹

【背景・目的】我々はアンジオテンシンII (Ang II) 短期投与が尿管細管autophagyを亢進しAKIに対し保護的に働くことを報告した(日腎2018)。今回その機序を検討した。【方法】Sprague Dawley ラットを生理食塩水投与群 (V 群), Ang II 200 ng/kg/min 投与群 (A 群) に分け、それぞれ投与72時間後に腎虚血再灌流 (I/R) によるAKIを作成した。【結果】I/R 24時間後の血圧は群間に有意差を認めなかったが、BUN (123.3 vs. 99.2 mg/dl) とATNスコア (4.6 vs. 4.0) はV群に比しA群で有意に低値であった。I/R後のAT1およびMas受容体のmRNAはA群で減少が抑制されていた。尿管細管のautophagosomesは、V群と比較しA群でI/R前(0.54 vs. 4.68 a.u.), 4時間後(1.39 vs. 4.88) に有意に多かったが、I/R 24時間後で有意差は消失していた。I/R 4時間後の時点で、A群ではULK1-Ser555リン酸化亢進とS6リン酸化の抑制が認められた。【結果】Ang IIによるAKI軽減効果はI/R後のAT1およびMas受容体の温存を伴い、I/R後早期のULK1活性化を介したautophagy亢進が腎保護に関与する可能性が示唆された。

O-008

低容量フロセミドは敗血症性急性腎傷害による腎髄質低酸素を回復させる一羊を用いての検討—

¹大阪大学麻酔・集中治療医学教室, ²Pre-clinical Critical Care Unit, Florey Institute, ³Department of Physiology, Monash University, ⁴Department of Intensive Care, Austin Hospital
井口 直也¹, Lankadeva Yugeesh², Evans Roger³, Bellomo Rinaldo⁴, May Chiew²

【背景】フロセミドは一般的に使用される利尿薬であり、腎髄質酸素化を改善するとされる。敗血症において腎髄質低酸素が急性腎傷害発症に先行し、腎傷害発症に関与すると報告されている。しかし臨床研究においては高用量フロセミドの使用が逆に腎機能を悪化させることが示されている。【目的】低用量フロセミドが敗血症性急性腎傷害による腎髄質低酸素を改善するかどうかを検討した。【方法】腎髄質酸素分圧・組織灌流測定用のfiber-optic probeを挿入した羊6頭を用いた。敗血症は大腸菌持続静注にて作成し、フロセミド20 mgを敗血症時(大腸菌投与24時間後)に単回投与した。【結果】敗血症時は腎髄質灌流量(1332±233から698±159 blood perfusion units), 腎髄質酸素分圧(44±6から19±6 mmHg)の有意な低下を認めた(p<0.05)。フロセミド投与5分後には腎髄質酸素分圧は有意に上昇し(43±6 mmHg, p<0.05), 8時間にわたって正常レベルを維持した。【結論】敗血症性急性腎傷害において、低用量フロセミド単回投与は腎髄質酸素分圧を敗血症前レベルまで回復させた。

O-009

急性腎障害後の迷走神経刺激による腎保護効果についての検討

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, Surattichaiyakul Bongkod², 稲城 玲子², 南学 正臣¹

【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、細胞および動物を用いて検証した。【方法】In vitroの実験ではRAW細胞およびマウスの腹腔マクロファージ(Mφ)を、in vivoの実験では野生型マウスを使用した。炎症モデルとしてLPSを使用した。CAPにおいてはMφのa7ニコチン受容体(a7nR)の重要性が示されていることから、CAPの活性化手段としてはニコチンあるいはa7nRアゴニストであるGTS-21を用いた。【結果】RAW細胞、腹腔MφともにLPS投与後のニコチンあるいはGTS-21投与によりTNF-αの発現レベルは低下した。In vivoでは血漿TNF-αと脾臓でのIL-1βの発現、腎臓でのKim-1の発現の低下を認めた。【結論】炎症発症後もCAPの活性化による臓器保護効果が期待できる可能性がある。

O-010

既存薬スクリーニングによる抗フェロトース薬の同定と急性腎障害保護効果の検討

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, 佐藤 恵美子¹, 鈴木 健弘¹, 伊藤 貞嘉¹, 阿部 高明²

【背景目的】フェロトースは脂質酸化依存性プログラム細胞死であり急性腎障害(AKI)を含め種々の腎病態への関与が報告されている。そのため抗フェロトース能を有する薬剤の同定は腎疾患治療薬となる可能性がある。今回我々は既存の臨床承認薬を対象としてフェロトース抑制能を有する薬剤の探索と腎障害軽減効果の検討を行った。【方法結果】グルタチオン枯渇薬BSOと培養細胞を用いたフェロトース誘導系を用いて細胞死抑制能を有する薬剤のスクリーニングを行った結果、プロメタジン等を含む8種の薬剤がフェロトースを特異的に抑制することを見出した。その機序としてこれらの薬剤のフリーラジカル捕捉能を検討したところO2-や-OHに対する捕捉能は認めないが、共通してペルオキシラジカルの捕捉能を認めた。したがって脂質ペルオキシラジカルの捕捉による脂質酸化進行の抑制が抗フェロトース能の機序であることを明らかにした。さらにフェロトースがその病態に関与するシスプラチンAKIマウスにおいてこれらの薬剤は腎臓内脂質過酸化を抑制し腎障害軽減効果を示した。そのため今回同定した抗フェロトース作用を有する薬剤群はAKI等の腎病態における治療薬の候補となる可能性が期待される。

O-011

腎虚血再灌流障害における急性相反応物質α₁-酸性糖蛋白質の病態生理学的役割に関する検討

¹熊本大学薬学部薬理学分野, ²熊本大学生命資源研究支援センター資源開発分野, ³東海大学腎内分泌代謝内科
平元 勇斗¹, 渡邊 博志¹, 西田 健人¹, Bi Jing¹, 藤村 留衣¹, 前田 仁志¹, 椋木 歩², 竹尾 透², 中潟 直己², 深川 雅史³, 丸山 徹¹

【目的】α₁-酸性糖蛋白質(AGP)は炎症時に血漿中濃度が上昇する急性相反応物質であり、抗炎症・免疫調節能等の多様な生理作用を有している。そのため近年になり、種々の炎症病態に対して抑制的に働くことが報告されている。本研究では、腎障害時におけるAGPの病態生理学的な役割を解明すべく、全身性AGP欠損マウス(AGP-KO)を用いて検討した。【方法】AGP-KOはCre-loxPシステムを用いて作製した。AGP-KO及び野生型マウス(WT)の両群に35分の虚血再灌流(IR)処置を施すことで腎障害を惹起し、腎IR処置後1日目及び14日目に各種評価を行った。【結果・考察】腎IR処置後1日目では、WTとAGP-KOの両群において血中尿素窒素及び血清クレアチニン値の増加、腎臓中Kim-1発現の亢進、並びに腎組織障害が確認された。その際、興味深いことに、AGP-KOではWTと比較して、腎障害のさらなる増悪が観察された。腎IR処置後14日目において、AGP-KOではWTと比較して、腎線維化及び線維化関連因子発現の上昇が認められた。【結論】腎虚血再灌流障害において、内因的なAGPが腎保護的な役割を果たすことを見出した。

O-012

アルギナーゼ2はニトロ化ストレスを介した腎虚血再灌流障害を誘導する

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
原 雅俊¹, 鳥巢 久美子¹, 川井 康弘¹, 鶴屋 和彦², 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景】アルギナーゼ2(Arg2)は一酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase: NOS)と共通の基質であるL-arginineを競合して分解する。病的状態でArg2の発現が増加するとNOSアンカップリングが起こり、ニトロ化ストレスが生じる。Arg2は腎臓で発現が高いが、その意義は不明である。【方法】ヒト近位尿管細胞(HK2)を用いた低酸素/再酸素化モデルにおいて、Arg2の発現変化、およびArg2 siRNAによる、ニトロ化ストレスマーカーである3-nitrotyrosine(3-NT)の変化を解析した。また8-10週齢の野生型(WT)とArg2欠損(Arg2KO)マウスに対して28日間の虚血後、24時間再灌流した腎虚血再灌流モデルにおいて、血清学的・組織学的評価に加え、3-NT定量およびTUNEL染色を行った。【結果】マウス腎虚血再灌流モデルでは近位尿管でArg2の発現が亢進した。HK2細胞の低酸素再酸素化モデルでもArg2の発現が亢進し、Arg2ノックダウンにより3-NTは有意に減少した。Arg2KOマウスではWTと比べ、虚血再灌流後の腎機能障害が有意に軽減され、組織障害も軽減された。同時に尿管での3-NTが有意に減少し、TUNEL陽性細胞数も有意に減少した。【結論】Arg2はニトロ化ストレスを介した尿管傷害により腎虚血再灌流障害を引き起こす。

O-013

肝細胞増殖因子産生細胞シートによるラット腎虚血再灌流障害の改善

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²東京女子医科大学先端生命医学研究所
宮部 陽永¹, 関谷 佐智子², 杉浦 尚子¹, 岡 雅俊¹, 新田 孝作¹, 清水 達也²

【目的】虚血再灌流障害 (IRI) は、急性腎傷害や慢性腎臓病の原因として臨床的に重要な課題である。しかし、過去の IRI 治療の研究は様々な限界により臨床応用には至っていない。今回、肝細胞増殖因子 (HGF) 産生ヒト中皮細胞シートによる IRI 治療効果を検証した。【方法】ラット IRI モデルにて虚血を 60 分、再灌流を最大 28 日とし、ヒト中皮細胞株から作成した細胞シートを腎被膜下に移植した群と、この細胞に HGF 遺伝子を導入して作成した細胞シートを移植した群での治療効果を、HGF 蛋白を静脈投与した群や無治療群、sham 群とで、腎機能や生存率、腎病理、mRNA 発現量にて比較した。また、細胞シートによる急性尿細管壊死 (ATN) の抑制効果を vitro モデルで検証した。【結果】両シート群で、HGF 蛋白の産生を確認し、IRI 急性期の腎機能や死亡率、ATN の改善効果を認めた。vitro モデルで HGF 蛋白は尿細管上皮細胞の遊走能や増殖能を亢進させた。さらに両シート群で再還流 14 日目の α -SMA 発現や 28 日目の腎線維化が抑制された。【結論】HGF 産生細胞シートを腎被膜下に移植することで、HGF がパラクリン因子として局所的かつ持続的に作用し、IRI による ATN を改善して腎線維化を抑制することが示唆された。

O-014

糖尿病 (DM) 併発虚血性急性腎障害 (AKI) ラットの病態進展におけるインドキシル硫酸 (IS) の関与

¹熊本大学薬学部臨床薬物動態学分野, ²熊本大学病院薬剤部
鶴木 隼平¹, 小山 直子¹, 下河 優奈¹, 城野 博史², 齋藤 秀之²

【目的】DM 患者が AKI を発症した場合、腎病態進展に伴い腎不全への移行率が高まる。本研究では、DM/AKI 併発モデルラットを作製し、腎障害進展因子を探索した。【方法】SD 系雄性ラットにストレプトゾチン投与し DM 群を作製した。DM 群及び非 DM 群に腎虚血再灌流 (IR) を行い、病態関連指標および IS 蓄積を比較精査した。【結果】DM/IR 併発群では非 DM 群に比べ BUN が顕著に上昇するとともに、近位尿細管周囲に酸化ストレス (4-HNE) が蓄積していた。さらに、血清および腎組織中 IS 蓄積が有意に上昇すること、PGE2 産生亢進に伴い IS 排泄を担う有機アニオントランスポート rOAT1/rOAT3 発現量が顕著に低下していることを認めた。非 DM/IR 群においても初期腎障害を認めたが、48 時間後にはほぼ回復すること、一方 DM/IR 併発群では腎修復が遅延することがわかった。【考察】DM/AKI 併発によって腎 IS 蓄積が亢進し、DM 誘発酸化ストレスとともに障害進展に関与することが示唆された。【結論】DM および IS 蓄積に伴う酸化ストレス亢進が IR 後腎修復を抑制する。

O-015

腎虚血再灌流障害ラットにおける尿中細胞外小胞 miRNA プロファイリング

¹宮崎大学獣医薬理学, ²ジョージア医科大学細胞生物学解剖学,
³サウスカロライナ医科大学内科, ⁴サウスカロライナ医科大学
生化学分子生物学
園田 紘子¹, Lee Byung Rho², Park Ki-Hoon³, Nihalani Deepak³, Yoon Je-Hyun⁴, Kwon Sang-Ho², 池田 正浩¹

尿中細胞外小胞 (uEV) に含まれるタンパク質や miRNA (miR) は、腎疾患バイオマーカーとして期待されている。これまでに、腎虚血再灌流 (IR) 後の uEV に含まれる miR (uEV-miR) の経時的なプロファイル解析は行われていない。そこで、IR 処置後 14 日までの任意の時点で、uEV-miR および腎 miR をそれぞれ網羅的に解析してプロファイリングを行った。その結果、uEV-miRs の種類と量は、腎 miRs の発現量を単純に反映するわけではなく、特異的なモチーフを持つ miRs が sorting process によって uEV に移行して決まることが示唆された。血漿クレアチニン値が有意に増加していた処置後 3 日まで (急性腎障害期) では、uEV-miR-16 や miR-24 などが増加した。一方、血漿クレアチニン値が健常レベルに回復した 7 日後以降では、uEV-miR-9a, -miR-141, -miR-200c, -miR125a, -miR-429 などが増加した。以上の結果から、uEV-miR の種類と量は選択的プロセスによって決まること、そして、IR 後の急性腎障害期と回復期それぞれにおいて uEV-miR の特徴が異なることから、uEV-miR は IR 障害の phase を診断する非侵襲的バイオマーカーとして有用である可能性が考えられた。

O-016

尿中糖鎖プロファイリングによる IgA 腎症新規腎予後予測因子の探索

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
川北 智英子, 三瀬 広記, 杉山 斉, 和田 淳

【背景】IgA 腎症では糖鎖異常が発症に関与するが、網羅的糖鎖プロファイリングによる尿中糖鎖と腎予後との関連についての報告はない。【方法】2010 年~2017 年に当院で腎生検にて IgA 腎症と診断され、観察期間などによる除外基準を満たさなかった 123 例において、45 種類のレクチンに結合する尿中糖鎖を定量化した。アウトカムは Rapid eGFR decliner ($< -4 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$) または 3 年以内の eGFR 40% decline/ESRD とし、ロジスティック回帰分析によりアウトカムに関連する尿中糖鎖を検索した。【結果】観察期間は 3.2 (IQR: 2.0-4.9) 年、アウトカム発生数は 28 例であった。腎生検時の eGFR は $70.4 \pm 25.6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, 尿蛋白量は $0.7 (0.3-1.5) \text{ g/day}$ であった。単変量と多変量ロジスティック回帰モデル双方でアウトカムに有意に関連していた尿中糖鎖は NPA 結合糖鎖と GSLII 結合糖鎖で、特異的糖鎖はそれぞれ High-Mannose including Man α 1-6Man, agalactosylated tri/tetra antennary glycans であった。また、多変量ロジスティック回帰モデル (補正因子: 腎生検時の年齢, 性別, eGFR, log [尿蛋白量]) にステロイド治療などの治療因子を入れても結果は同様で、更にこれら 2 つの尿中 N 型糖鎖を加えることで Model Prediction が有意に向上することが確認された。【結論】IgA 腎症患者における上記 2 種類の尿中糖鎖排泄量は有用な腎予後予測因子となり得る。

O-017

IgA 腎症における軽鎖沈着の偏りに関する臨床病理学的検討

¹福岡東医療センター腎臓内科, ²福岡大学腎臓・膠原病内科, ³九州大病態機能内科学, ⁴奈良県立医科大学腎臓内科学, ⁵福岡赤十字病院腎臓内科
片淵 律子¹, 永江 洋¹, 升谷 耕介², 中野 敏昭³, 鶴屋 和彦⁴, 満生 浩司⁵

【目的】IgA 腎症において軽鎖沈着の偏りによる臨床病理学的差異を明らかにすること【対象と方法】IgA 腎症 526 例を対象とし軽鎖沈着により 5 群 (群 1: λ monotypic; λ 陽性, κ 陰性, κ 陰性; λ が κ に比べ 2 段階以上高度, 群 2: λ dominant; λ が κ に比べ 1 段階以下, 群 3: κ dominant; κ が λ に比べ 2 段階以上高度, 群 4: κ dominant; κ が λ に比べ 1 段階以下, 群 5: κ monotypic; λ 陰性, κ 陽性) に分け臨床病理学的所見を比較した。【結果】平均年齢 34 歳, 男性 40%, 平均観察期間 67 か月, 末期腎不全 39 例。症例数は群 1~5 の順に 21 (4), 32 (6), 451 (86), 10 (2), 12 例 (2%) であった。UP/UCR は群間に有意差があり群 5 で中央値 0.05 と最も低かった。全節硬化 (%) は群間に有意差があり中央値は群 2, 5, 1, 4, 3 の順に 0, 1.6, 4.2, 5.4, 9% であった。IgA 沈着と C3 沈着は群間に有意差があり, 群 5 で IgA1+ が 33% と多く, 群 4 で IgA 3+ が 80%。C3 は群 5 で陰性が 33% と最も多かった。腎生存率に有意差なし。経過中, 群 1 と 5 に形質細胞異常はなかった。【結論】IgA 腎症において軽鎖の Monotypic 沈着例は 6% と少なく, 形質細胞異常との関連はなかった。一部の臨床病理学的項目で群間に有意差がみられたが λ , κ のバランスに準じた傾向を示すものではなく軽鎖沈着の偏りによる臨床病理学的差異はなかった。

O-018

紫斑病性腎炎と IgA 腎症の異同についての検討

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
杉山 元紀, 和田 幸寛, 金澤 伸洋, 鈴木 泰平, 松本 啓,
伊與田 雅之, 柴田 孝則

【背景】紫斑病性腎炎 (HSPN) と IgA 腎症 (IgAN) は galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) による病因の共通性が示唆されるが、臨床的差異もあり、両者の異同を検討した。【方法】当院で 2008 年以降に腎生検された HSPN (H 群, n=24) と IgAN (I 群, n=56) 患者の生検時臨床検査所見, 血中炎症性サイトカイン, 病理像を比較し, 生検時の血清 (s) と糸球体内の Gd-IgA1 を Gd-IgA1 特異抗体 (KM55) を用いた ELISA と免疫染色で評価した。【結果】I 群に比べ H 群は発症早期に生検され, ステロイド内服率が高く, 硬化糸球体や半月体の形成, 尿細管間質障害は軽度であったが, IgA が内皮側にも一部沈着し, 糸球体の Fibrin 沈着と内皮障害が高度であった。また, H 群で IL-8, MCP-1, TNF- α , IL-6 が有意に上昇し, いずれも血清 IgA と正に相関した。両群で s-Gd-IgA1 は同等に上昇し, Gd-IgA1 の沈着もメサンギウム (m) 領域に同程度で, 組織学的重症度に応じ両群の s-, m-Gd-IgA1 は増加した。I 群の s-, m-Gd-IgA1 がサイトカイン上昇と無関係であったのに対し, H 群の s-Gd-IgA1 は IL-6 と, m-Gd-IgA1 は IL-8, MCP-1, 半月体と正に相関した。尚, 紫斑の皮膚生検組織では IgA 陽性, Gd-IgA1 陰性であった。【考察】HSPN では炎症性サイトカイン上昇を背景に, 紫斑と同様な全身性血管炎としての病変と Gd-IgA1 による IgAN 類似病変が併存している可能性がある。

O-019

IgA 腎症における臨床的予後影響因子と Oxford 分類 2016 と日本分類 2013 の関連性についての検証

秋田大学第3内科

佐藤 隆太, 齋藤 雅也, 阿部 史人, 奈良 瑞穂, 奥山 慎, 小松田 敦, 涌井 秀樹, 高橋 直人

【背景】IgA 腎症の予後予測と治療方針においては腎生検による組織学的予後分類が重視されているが、日常臨床では腎生検の頻回施行が困難にて臨床所見を参考に診療する。【目的】臨床所見と組織学的予後分類の関連性の観点から臨床所見の解釈法を検討した。【方法】対象は当科で IgA 腎症と診断され 10 年以上経過を追えた 221 症例。ROC 分析、eGFR 50% 減少をエンドポイントとした多変量ロジスティック回帰分析にて臨床的予後影響因子を同定し、Oxford 分類 2016 の 5 種類の組織所見や日本分類 2013 の H-grades との関連性を t 検定やロジスティック回帰分析等にて解析した。【結果】臨床的予後影響因子は尿蛋白 >1.1 g/日 (OR 2.1, p<0.05)、eGFR<60.1 (OR 3.3, p<0.0001)、平均血圧 >102 mmHg (OR 1.9, p<0.05) であった。尿蛋白 >1.1 g/日とは半月体形成 (OR 2.1, p<0.05)、eGFR<60.1 とは尿管萎縮/間質線維化 (OR 8.7, p<0.0001)、平均血圧 >102 mmHg とは尿管萎縮/間質線維化 (OR 2.4, p<0.01) が関連した。H-Grade II 以上から尿蛋白 >1.1 g/日、H-Grade III 以上から eGFR<60.1 となり、血圧と H-Grades は関連しなかった。【考察】尿蛋白増加は半月体形成を伴った病期進行、eGFR 減少は尿管萎縮を伴った病期進行、そして高血圧は病期を反映しないが尿管萎縮の存在の可能性を示唆する。

O-020

IgA 腎症 1,149 例の 40 年予後と Oxford 分類 MEST-C の妥当性の検討

東京女子医科大学腎臓内科

森山 能仁, 小倉 彰太, 唐澤 一徳, 内田 啓子, 新田 孝作

【背景】当院にて IgA 腎症と診断された 1,149 例の 40 年予後と Oxford 分類 MEST-C の妥当性を評価する。【結果】腎生検時の臨床所見では男女比 471:678、中央値の年齢 31 歳、eGFR 77.0 ml/min/1.73 m²、尿蛋白 0.68 g/日、Kaplan Meier 法による生存率は 10 年 86.8%、20 年 72.2%、30 年では 58.2%、40 年では 49.9% であった。更に腎生検糸球体 ≥ 8 個、観察期間 ≥ 1 年の 872 例において Oxford 分類の妥当性を検証した。全症例において T 病変のみ予後と関連したが、ステロイド・免疫抑制剤未使用例 (n=416) の生存率は S0, 1: 76.3, 65.9% (P=0.04), T0, 1, 2: 77.6, 60.4, 20.2% (P<0.0001), C0, C1+2: 72.0, 61.1% (P=0.0252) と S, T, C 病変で予後と関連し、使用例 (n=456) では S0, 1: 70.9, 78.7% (P=0.57), T0, 1, 2: 87.3, 55.7, 59.3% (P<0.0001), C0, 1, 2: 76.6, 81.4, 58.8% (P=0.33) と T 病変は危険因子で、C2 の生存率は低値であったが治療の影響で C1 は C0 と同等の生存率となり有意差は消失した。臨床所見も加味した多変量解析では全症例、治療有無に関わらず蛋白尿、腎機能は予後に寄与する因子であったが、更にステロイド未使用例で S 病変、使用例では尿酸、脂質が危険因子であった。【結論】IgA 腎症の 40 年生存率は約 50%、Oxford 分類では T が最も予後に関連し、ステロイド未使用では S, T, C が予後と関連し、ステロイド治療の影響でも C2 病変の予後は変わらなかったが C1 病変の予後は改善し妥当性が証明された。

O-021

IgA1 ヒンジ部 O 結合型糖鎖構造と Gd-IgA 値の患者健常者比較

藤田医科大学腎臓内科, 藤田医科大学総合医科学研究所,

藤田医科大学研究支援推進センター

大山 友香子¹, 高橋 和男¹, 山口 央輝², 松下 祥子¹, 伊藤 辰将¹, 中嶋 和紀³, 林 宏樹¹, 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

【目的】IgA 腎症患者の血中ではガラクトース (Gal) 欠損 O 結合型糖鎖をもつ IgA1 (Gd-IgA1) が増加する。近年 Gd-IgA1 に対するモノクローナル抗体 (抗 Gd-IgA1 mAb) が血中 Gd-IgA1 測定に用いられる。本研究では、質量分析法を用いて患者健常者の血中 IgA1 ヒンジ部 O 結合型糖鎖構造を明らかにし、ELISA 法で測定した血中 Gd-IgA1 値と比較した。【方法】日本人 IgA 腎症患者 20 例と健常者 50 例 (5 人種各 10 例) の血清から IgA を精製し、シアル酸切除後、高分解能質量分析計にて糖鎖構造を解析した。各糖鎖構造の全糖鎖構造における割合 (Relative Abundance: %) に血清 IgA1 濃度 (mg/dL) を乗じ、各糖鎖構造を持つ IgA1 量を求めた。Gd-IgA1 値は抗 Gd-IgA1 mAb (35A12) を用いた ELISA 法で測定した。【結果】糖鎖構造は、患者健常者ともに 12 個のバリエーションから成り、全体の約 60% が Gal 1~3 個欠損-IgA1 であった。血中 Gd-IgA1 量は患者群で増加し、中でも Gal 1 個欠損-IgA1 量が Gd-IgA1 値と最も強い相関を示した。【考察】IgA 腎症では血中 IgA 値上昇に伴い Gal 1 個欠損-IgA1 量が有意に増加する。本研究により、患者での Gd-IgA1 値上昇の詳細を明らかにすることができた。

O-022

扁桃におけるコラーゲン結合タンパク陽性 Streptococcus mutans 株は IgA 腎症の病態に関連する

防衛医科大学校腎臓内分泌内科,²聖隷浜松病院腎臓内科,³岡山大学小児歯科学分野,⁴大阪大学小児歯科学教室,⁵兵庫医科大学腎・透析科伊藤 誓悟¹, 三崎 太郎², 仲 周平³, 和唐 薫子⁴, 長澤 康行⁵, 野村 良太⁴, 大継 将寿⁴, 山形 瑛¹, 今給黎 敏彦¹, 大島 直紀¹, 仲野 道代³, 仲野 和彦⁴, 熊谷 裕生¹

【背景】蝕歯原性菌 *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) の中でも、コラーゲン結合タンパク (Cnm) 陽性 *S. mutans* 株は IgA 腎症患者に高率で存在する。【目的】Cnm 陽性 *S. mutans* が扁桃を介して IgA 腎症へ与える影響を検討する。【方法】IgA 腎症 61 人と慢性扁桃炎 (CT) 40 人の扁桃を、リコンビナント Cnm より作製した抗血清にて免疫染色し、扁桃 Cnm 陽性率と臨床データとの関連を調べた。扁桃 Cnm 染色による陽性判定は、Cnm 陽性面積率を定量化し、患者唾液 *cnm* 遺伝子 PCR 結果より ROC 曲線を描き、求めた (感度 61.5%、特異度 87.0%、AUC 0.729)。更に、扁桃 Cnm 陽性度と糸球体糖鎖不全 IgA1 (Gd-IgA1) 陽性度の相関を検討し、扁桃にて免疫細胞と共染色を施行した。【結果】IgA 腎症群では、CT 群と比較して Cnm 陽性 *S. mutans* の陽性率が有意に高値であった (p<0.05)。IgA 腎症内では、Cnm 陽性群が陰性群に比べ尿蛋白が有意に多く、血清 Alb が低かった (p<0.05)。腎 Gd-IgA1 陽性度は、Cnm 陽性群に高い傾向がみられた。扁桃 Cnm は CD68 (マクロファージ) と Merge した。【結論】Cnm 陽性 *S. mutans* 株は扁桃免疫を介して IgA 腎症、蛋白尿と関連している可能性がある。

O-023

IgA 腎症患者の口蓋扁桃陰窩における IgA 結合細菌群と糖鎖不全 IgA1

新潟大学腎臓病内科

山口 浩毅, 後藤 真, 山本 卓, 金子 佳賢, 成田 一衛

【目的】IgA 腎症の発症には共生細菌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 腎症患者の口蓋扁桃における細菌群集と粘膜免疫との関連を検討した。【方法】扁桃摘出術が施行された IgA 腎症 (IgAN) 63 名と習慣性扁桃炎 (RT) 患者 28 名を対象とした。扁桃陰窩における糖鎖不全 IgA1 (GdIgA1) の発現を ELISA で定量し、16S 解析による細菌組成との関連を検討した。また扁桃陰窩における IgA 結合細菌について、抗 IgA 抗体を用いた FACS で分離後、16S 解析で細菌組成を解析した (IgA-SEQ)。さらに患者血清からゲル濾過クロマトグラフィーで分画した IgA と、摘出扁桃から単離培養された嫌気性菌株との親和性を FACS にて解析した。【結果】扁桃 GdIgA1 の発現が高い IgAN 群は糸球体障害が強く、*Bacteroidetes* と *Spirochaetes* 門細菌群の存在比が有意に高かった。IgA-SEQ 解析では、IgA 結合細菌群には非結合細菌群と比べ *Bacteroidetes* 門が有意に多く存在し、IgA 結合細菌群での存在比は IgAN 群にて RT 群より有意に高かった。血清の多量体 IgA 分画では、GdIgA1 が IgAN 群にて RT 群より有意に高く、扁桃から培養した嫌気性菌群に対して有意に高い親和性を示した。【結論】IgA 腎症では、*Bacteroidetes* 門を中心とする扁桃の嫌気性菌群に対して免疫応答が亢進している。

O-024

粘膜免疫応答異常と糖鎖異常 IgA 産生機序の解明

順天堂大学腎臓内科

狩野 俊樹, 鈴木 仁, 牧田 侑子, 深尾 勇輔, 鈴木 祐介

IgA 腎症の病態に粘膜免疫応答異常の関与が考えられているが、本邦では扁桃摘出の有効性から、扁桃を主体とする上気道粘膜粘膜 (NALT) 免疫応答異常が考えられている。一方で、欧州では腸管選択的ステロイドの有効性から、腸管粘膜 (GALT) の関連も注目される。本研究では、糖鎖異常 IgA 産生における責任粘膜組織を解明するため、IgA 腎症発症、非発症 ddY マウスの血清、脾細胞、NALT、GALT を用いて、IgA、糖鎖異常 IgA、免疫複合体 (IC) 産生量の比較検討を行った。続いて、IgA 腎症発症 ddY マウスを無菌化飼育し、SPF (specific pathogen free) へ環境移行、あるいは、NALT/GALT の独立した粘膜刺激を加えることで、IgA 腎症における粘膜免疫応答異常を解析した。IgA 腎症発症 ddY マウスの血清、脾細胞は、非発症 ddY マウスと比較し、糖鎖異常 IgA、IC 産生が有意に高値であったが、GALT においては両群に有意差を認めなかった。TLR9 の活性化により、NALT と脾細胞における糖鎖異常 IgA、IC が有意に増加したが、GALT においては産生亢進を認めなかった。無菌化飼育では糸球体 IgA と C3 の沈着が大幅に改善するが、NALT の粘膜刺激を加えることで IgA 腎症が再構築された。以上より、IgA 腎症の病態において、外来抗原を介する粘膜免疫応答異常が必須であり、糖鎖異常 IgA 免疫複合体の産生系は、NALT が主座であると考えられた。

O-025

糖鎖異常 IgA1 免疫複合体による糸球体内皮細胞障害

¹順天堂大学腎臓内科, ²香川大学薬理学

牧田 侑子¹, 鈴木 仁¹, 中野 大介², 柳川 宏之¹, 狩野 俊樹¹, 西山 成², 鈴木 祐介¹

IgA 腎症患者の血中に増加する IgA1 や、糸球体に沈着する IgA1 は、糖鎖異常 IgA1 (Gd-IgA1) であることが知られている。さらに、IgA 腎症患者の血中では Gd-IgA1 特異的 IgG が増加しており、Gd-IgA1 および Gd-IgA1 特異的 IgG による免疫複合体 (Gd-IgA1 IC) の形成が IgA 腎症の病態に深く関与すると考えられている。Gd-IgA1 と Gd-IgA1IC による糸球体内皮細胞障害機序を解析することを目的に、糸球体内皮細胞を *in vitro* にて Gd-IgA1 単独と Gd-IgA1 IC で共培養した。Gd-IgA1 IC による刺激で培養糸球体内皮細胞の ICAM-1 やセレクチンなどの発現量の増加を認めた ($P < 0.01$)。次に、Gd-IgA1 単独と Gd-IgA1 IC をヌードマウスに静脈投与し、糸球体内皮細胞障害を解析した。腎ライブイメージングにおいて、Gd-IgA1 IC 投与により内皮細胞表面の Glycocalyx の脱落が認められ、電子顕微鏡でも、内皮細胞障害が確認された。さらに、Gd-IgA1 IC を投与した群において補体活性が誘導され、血尿・蛋白尿が惹起された。以上の結果より、Gd-IgA1 免疫複合体が、糸球体障害を惹起する病因として重要と考えられた。

O-026

一般地域住民における食事性酸負荷とアルブミン尿の関連

¹新潟大学健康増進医学講座, ²新潟大学病態栄養学講座, ³新潟大学環境予防医学分野, ⁴新潟大学機能分子医学講座, ⁵新潟大学腎・膠原病内科学
蒲澤 佳子¹, 細島 康宏², 伊藤 由美¹, 中村 和利³, 斎藤 亮彦⁴, 成田 一衛⁵

【目的】潜在的な酸負荷は CKD の進行に影響するという報告があるが、食事からの酸負荷が腎機能、特にアルブミン尿に与える影響は明らかではない。そこで、一般住民における食事性酸負荷とアルブミン尿の関連を検討した。【方法】40 歳以上の新潟県魚沼地域の住民 6,625 人 (年齢の中央値は男性 70 歳、女性 69 歳、尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR) 300 mg/g 以上または eGFR 15 ml/min/1.73 m²未満は除外) に食品摂取頻度調査を行い、食事性酸負荷の指標として Net Endogenous Acid Production (NEAP) を用い、ACR との関連を横断的に検討した。【結果】NEAP、ACR、eGFR の中央値は男性が 43.3 mEq/day、9.6 mg/g、73.8 ml/min/1.73 m²、女性は 35.0 mEq/day、13.0 mg/g、73.7 ml/min/1.73 m²であった。NEAP 4 分位の最も高値群は最も低値群に比べ、ACR 30-299 mg/g を呈する調整オッズ比は男性で 1.44 (95%信頼区間 1.06-1.95)、女性で 1.57 (1.10-1.73) であった。同様に、ACR 10-299 mg/g を呈する調整オッズ比は男性で 1.27 (1.02-1.58)、女性で 1.37 (1.10-1.73) であった。【結論】一般中高年住民において、食事性酸負荷はアルブミン尿と関連することが示唆された。今後、食事性酸負荷がアルブミン尿の発症や進行と関連するかの検討を行う必要がある。

O-027

地域高齢住民におけるアルブミン尿と大脳白質病変容積の関連：久山町研究

¹九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, ²九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野, ³九州大学大学院医学研究院心身医学
山崎 景介¹, 秦 淳², 平林 直樹³, 古田 芳彦², 高江 啓太¹, 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹, 二宮 利治²

【目的】福岡県久山の地域高齢住民を対象とした頭部 MRI 検査の成績を用いて、アルブミン尿と大脳白質病変 (WMH) との関連を横断的に検討した。【方法】2012 年に頭部 MRI 検査を実施した 65 歳以上の久山町住民 1,214 名を対象とした。尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) は、正常群 (30 mg/g 未満) については 3 分位を用いて 3 群に分け、これらに微量アルブミン尿群 (30.0-299.9 mg/g)、顕性アルブミン尿群 (300 mg/g 以上) を加えた 5 群を解析に用いた。WMH の程度は、頭蓋内容積に占める WMH 容積の割合 (WMHV/ICV 比) を用いて評価した。UACR レベルと WMHV/ICV 比との関係は共分散分析を用いて検討した。【結果】UACR レベルの上昇に伴い、WMHV/ICV 比の幾何平均値 (多変量調整後) は有意に上昇した (傾向性 $P = 0.001$)。この関連は、腎機能低下 (推算糸球体濾過値 ≤ 60 ml/min/1.73 m²) の有無にかかわらず同様に認められた (異質性 $P = 0.21$)。一方、推算糸球体濾過値と WMHV/ICV 比との間に明らかな関連を認めなかった。【結論】わが国の地域高齢者において、アルブミン尿の増加は大脳白質病変の有意な危険因子であった。

O-028

運動誘発性高 Ca 血症の予防；無作為化比較試験

¹自衛隊中央病院, ²大阪大学腎疾患臓器連関制御学, ³大阪大学腎臓内科学, ⁴大阪大学保健センター身体健康制御医学
千田 将光¹, 濱野 高行², 猪阪 善隆³, 守山 敏樹⁴

【背景】骨吸収亢進が運動誘発性高 Ca 血症の原因の一つか明らかでない。【目的】リセドロン酸 Na が運動誘発性高 Ca 血症を予防するか検討する【方法】健康な訓練された男性自衛隊員を対象とする。プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験。アウトカムは運動後血清 Total Ca (tCa)、TRACP-5b 濃度とし、約 5 時間の過酷な運動負荷の 10 日前および 3 日前に、実薬群にはリセドロン酸 Na 17.5 mg 錠、プラセボ群にはプラセボを投与し、運動負荷 3 日前および直後に検体採取と問診を行った。【結果】解析対象 103 名の年齢と eGFR の平均 (SD) は 26 (3) 歳、83 (13) ml/min/1.73 m²であった。運動負荷で体重は平均 5% 減少した。実薬群とプラセボ群の運動後 tCa の平均 (SD) は 9.7 (0.5)、9.9 (0.5) mg/dL ($P = 0.04$)、運動後 TRACP-5b の中央値 (IQR) は 323 (231-390)、388 (312-477) mU/dL ($P = 0.001$) と、ともに実薬群で有意に低かった。運動後 tCa が中央値 9.8 mg/dL 以上となった割合は、実薬群 42% と、プラセボ群 60% に比し有意に少なかった ($P < 0.05$)。体重減少率が大きいほど、リセドロン酸 Na の効果が大きく (P interaction = 0.002)、実薬群で筋痙攣が少ない傾向を認めた (Odds ratio: 2.0)。【結論】骨吸収亢進は運動誘発性高 Ca 血症の原因の一つであり、リセドロン酸 Na の投与は筋痙攣も予防する可能性が示唆された。

O-029

キサンチンオキシダーゼ阻害薬は透析導入前 CKD の心血管リスク減少と関連する

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
齋藤 浩孝¹, 田中 健一¹, 岩崎 剛史¹, 沼田 徳太郎¹, 小田朗¹, 中島 彩¹, 青柳 佳子¹, 菅野 真理¹, 島袋 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 患者におけるキサンチンオキシダーゼ阻害薬 (XOI) の心血管病および死亡リスク減少効果を検証する。【方法】当科の CKD 患者コホートの 1,624 例を年齢、性別、心血管病既往、収縮期血圧、eGFR、尿蛋白、糖尿病、血清尿酸値、RAS 阻害薬および利尿薬によってマッチングした 610 例 (XOI あり 305 例、XOI なし 305 例) を対象に心血管イベントおよび総死亡の発生状況について解析した。【結果】観察期間の中央値は 2.8 年。心血管イベントおよび総死亡の発症頻度は XOI 群で 13.8、13.5、XOI なし群で 31.9、16.7 (それぞれ 1,000 人年あたり) であった。総死亡には違いがみられなかったが、心血管イベントは XOI 群で発症率が低く (log-rank test, $P = 0.014$)、コックス回帰にてハザード比 (HR) 算出すると心血管イベントは HR 0.44 (95%CI 0.22-0.86, $P = 0.017$)、総死亡は HR 0.81 (95%CI 0.37-1.74, $P = 0.583$) と心血管イベントのリスク減少が有意であった。【結論】XOI 投与は透析導入前 CKD の心血管イベントリスクを減少させる可能性がある。

O-030

慢性腎臓病患者の血漿 PTH と心房細動・粗動有病率との関連：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
荒瀬 北斗¹, 山田 俊輔¹, 田中 茂¹, 鶴屋 和彦², 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

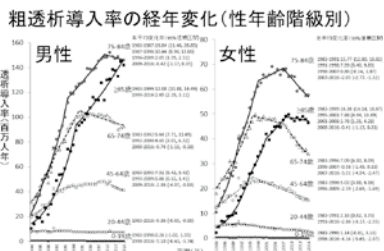
【背景】心房細動・粗動の有病率は、慢性腎臓病 (CKD) の進展とともに増加することが知られている。一方で、CKD 患者における心房細動・粗動の関連因子については十分な検討がなされていない。【方法】FKR に登録された 3384 名の CKD 患者を対象に、心房細動・粗動の関連因子を横断的に検討した。血漿 intact PTH 値に基づき、患者を 4 群 (Q1: -46 pg/mL, Q2: 47-66, Q3: 67-108, Q4: 109-) に分け、性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、降圧薬の使用、虚血性心疾患の既往、腎機能などを調整変数とするロジスティック回帰分析を用いて血漿 PTH と心房細動・粗動合併との関連を検討した。【結果】登録患者のうち 185 名 (5.5%) が心房細動・粗動を合併し、CKD 病期の進行とともにその合併頻度の上昇を認めた。多変量解析において、PTH の最低値群 (Q1) を対照群とする心房細動・粗動合併の調整オッズ比 (95%信頼区間) は、それぞれ、Q2: 1.33 (0.76-2.33), Q3: 1.90 (1.11-3.25), Q4: 2.26 (1.24-4.12) であり、PTH 上昇とともに心房細動・粗動合併の相対危険は直線的に上昇した。【結論】PTH 高値群では、心房細動・粗動合併の相対危険が有意に高く、PTH と心房細動・粗動発症との関連が示唆された。

O-031

透析導入率の経年変化：1983年から2016年まで

¹新潟大学地域医療長寿学, ²福島県立医科大学腎臓高血圧内科, ³新潟大学腎臓膠原病内科
若杉 三奈子¹, 風間 順一郎², 成田 一衛³

【背景】近年低下傾向である透析導入率(Ther Apher Dial. 2015; 19: 201-6, 日腎会誌 2018; 60: 41-9)の, 2004年以前は不明である。【目的】日本透析医学会で年間導入数が全施設で調査されるようになった1983年以降の導入率の経年変化ならびに人口高齢化の影響を明らかにする。【方法】性年齢別に粗導入率を求め, 直接法で年齢調整した(標準人口は世界人口)。導入数増加を人口構造・サイズ・リスク要因の変化に分け, 人口高齢化の影響を評価した。【結果】導入率の経年変化は性年齢により異なっていた(図)。年齢調整導入率は, 1996年を境に男性は増加から横ばい, 女性は増加から低下に転じた。導入数増加の主因はリスク要因から, 1996年以降, 高齢化に変化した。【結論】透析導入率は性年齢により経年変化が異なり, 導入数増加の主因はこの33年間で変化した。



O-032

NT-proBNPと慢性腎臓病との関連性—大迫研究—

¹東北大学大学院医学系研究科, ²東北医科薬科大学医学部, ³帝京大学医学部, ⁴昭和薬科大学社会薬学研究室, ⁵東北大学病院メディカルITセンター, ⁶岩手医科大学医学部, ⁷東北大学東北メディカル・メガバンク機構, ⁸佐賀大学医学部, ⁹(一社)東北血圧管理協会
中山 晋吾¹, 佐藤 倫宏², 目時 弘仁², 村上 任尚², 浅山 敬³, 原 梓⁴, 廣瀬 卓男⁵, 井上 隆輔⁵, 坪田(宇津木) 恵⁶, 菊谷 昌浩⁷, 森 建文², 寶澤 篤⁷, 野出 孝一⁸, 今井 潤⁹, 大久保 孝義³

【背景】アジア一般住民で脳性Na利尿ペプチド前駆体N末端フラグメント(NT-proBNP)と慢性腎臓病(CKD)発症との関連を示した報告はこれまでにない。本研究ではこの関連を前向きに検討した。【方法】ベースライン時にCKDを有さない岩手県花巻市大迫町住民867名を対象に, NT-proBNPとeGFR<60 mL/min/1.73 m²または尿蛋白陽性と定義されたCKD発症との関連をCoxモデルで検討した。【結果】対象は平均年齢59.1歳, 女性67.7%であり, 平均9.74年の追跡期間で, CKD発症は177例(20.4%)であった。ベースライン時eGFRを含む各種交絡要因で補正後, NT-proBNP<30.0 pg/mLの群を基準としたCKD発症ハザード比(95%信頼区間)は, NT-proBNPが30.0-54.9, 55.0-124.9, ≥125.0 pg/mLの群で, それぞれ1.34(0.90-2.01), 1.25(0.81-1.92), 1.83(1.05-3.18)であった。【結論】日本の一般住民において, NT-proBNPが将来のCKD発症予測マーカーとなることが示唆された。

O-033

肝線維化の指標であるFIB-4 indexとeGFRの相関：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, ²九州大学大学院包括的腎不全治療学, ³奈良県立医科大学腎臓内科学
原 雅俊¹, 田中 茂¹, 鳥巢 久美子², 鶴屋 和彦³, 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景】非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と慢性腎臓病(CKD)の関連が近年報告されている。NAFLDの診断は肝生検がゴールドスタンダードだが, それに代わる指標としてFIB-4 indexの有用性が示されている。NAFLDとCKDの関連をFIB-4 indexを用いて評価した研究はほとんどない。【目的】FIB-4 indexと腎機能障害の相関を検討する。【対象・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名のうちウイルス性, 非アルコール性肝疾患の既往例, 臨床評価項目欠損例などを除外した3220名を対象とした。FIB-4 indexを4分位(Q1:<1.12, Q2:1.12-1.66, Q3:1.67-2.30, Q4:>2.30)に分け, 登録時eGFR 60未満のCKDの有無をアウトカムとし, ロジスティック回帰分析を行った。【結果】FIB-4 indexはeGFRと有意な負の相関を認め(r=-0.38, P<0.001), Q1からQ4につれeGFR低下例の有病率が有意に上昇した(P for trend<0.001)。既知の危険因子で多変量調整後のeGFR 60未満のオッズ比(95%信頼区間)はQ2:1.38(1.03-1.85), Q3:1.56(1.10-2.20), Q4:2.18(1.43-3.32)とFIB-4 indexが高くなるにつれて有意に上昇した(P for trend=0.01)。【結論】肝線維化の進行は既存のリスク因子と独立してCKDの有無に寄与する因子である可能性が示唆された。

O-034

Long term eGFR plotを用いたNSAIDs, 利尿薬, RAS阻害薬併用者の腎機能推移の検討

市立大津市民病院
伊藤 貴優, 吉田 尚平, 高谷 季穂, 中澤 純

【背景】NSAIDs・利尿薬・RAS阻害薬の3剤併用でAKIリスクが高まるが, 複数の診療科や医療機関で処方されている実態があり, 薬剤部・薬局で3剤併用把握時に疑義紹介を行うSTOP! AKIキャンペーンを滋賀県下で実施している。当院で導入している, 数十年単位のeGFR推移を一括表示するLong term eGFR plotにより, 3剤併用者の多くで長期間腎機能が悪化し続けていることが判明し, 実態調査した。【方法】2018年10月26日以前の100日間で上記薬剤併用者を抽出, 各群25症例を解析した。【結果】表。【考察】3剤・2剤併用者の多くは長期間, 腎機能が低下し続けており, 3剤併用群で最も腎機能低下が早い傾向にあった。NSAIDs+RAS阻害薬群で最も腎機能低下が遅かった。3剤併用はAKIリスクのみでなく, そもそも腎機能低下速度の早い患者群であることが示唆された。

	ΔeGFR (mL/min/1.73/年)		観察期間(年)	
	平均±標準偏差	中央値(上限,下限)	平均±標準偏差	中央値(上限,下限)
3剤併用	* -3.34±0.65	-2.15(0.15,-13.0)	10.6±0.92	9.3(18.9,3.7)
2剤併用(RAS阻害+利尿薬)	† -2.86±0.54	-1.79(-0.22,-10.4)	11.9±0.89	11.4(19.2,4.3)
2剤併用(利尿薬+NSAIDs)	‡ -2.34±0.51	-1.31(0.77,-9.71)	8.60±0.97	6.91(19.6,3.5)
2剤併用(NSAIDs+RAS阻害)	§ -1.06±0.21	-1.13(0.22,-4.02)	12.3±0.90	11.25(18.1,5.4)

* P<0.005, † P<0.005, ‡ P<0.05

O-035

正常範囲内においても血清アルブミン低値は腎機能の早期低下に関連する：ゆうぼうと健診センター研究

¹帝京大学ちば総合医療センター腎臓内科, 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地域医療学, ⁴秋元労働衛生コンサルタント事務所, ⁵東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科
吉村 和修¹, 天野 方一², 井上 和男³, 飯島 隆太郎¹, 和氣 快斗¹, 宮本 研¹, 秋元 公彦⁴, 横尾 隆⁵, 寺脇 博之¹

【目的】一般住民における血清アルブミン(Alb)の多寡が腎機能の低下速度に及ぼす影響を検討する。【対象と方法】対象は1998年から2006年の間にゆうぼうと健診センターにて健康診断を2度以上受診した一般住民11,000名。目的変数を「eGFRの低下速度(ΔeGFR)>3 mL/min/1.73 m²/year」として定義された腎機能早期低下とし, それにAlbが及ぼす影響をロジスティック回帰分析で検討した。【結果】対象のうち346名がΔeGFR>3 mL/min/1.73 m²/yearであった。腎機能早期低下に関する血清アルブミンのオッズ比(0.1 g/dL毎)は非補正0.89(95%CI:0.84-0.93), 補正0.85(0.81-0.90)であった(年齢, 性, BMI, 検査値, 既往で補正)。Alb(g/dL)で-4.4, 4.41-4.5, 4.51-4.7, 4.71-の4群に分けた際, 4.51-4.7および4.71-の2群において腎機能早期低下のリスクは有意に低かった。かかる結果は目的変数をΔeGFR>5 mL/min/1.73 m²/yearとした感度分析でも同様であった。【結論】正常範囲内においても, Albは腎機能の早期低下に関連する。

O-036

慢性腎臓病患者における亜鉛と貧血の関係

国立病院機構大阪医療センター
別所 紗妃, 岩谷 博次, 東 優希, 野津 翔輝, 朝比奈 悠太, 小泉 信太郎, 木村 良紀, 倭 成史

【目的】慢性腎臓病(CKD)における亜鉛と貧血の関係を検討する。【方法】亜鉛製剤(ポラプレジンクと酢酸亜鉛水和物)非投与下で2017年11月から2018年6月までに当科で亜鉛を測定した保存期CKD患者70名を対象とし, そのうちフェリチン>1000 ng/mLの2名, Alb<2.0 g/dLの5名の患者を除いた63名に対して, 血清亜鉛濃度と貧血について後視的検討を行った。【結果】患者は, 年齢中央値77(四分位範囲70-82)歳, 性別 M/F 42/21, 糖尿病30名(48%), eGFR 12(7-21) mL/min/1.73 m², Hb 10(9.7-10.7) g/dL, 血清鉄63(42-76) μg/dL, TSAT 25.7(17.2-33.0)%, フェリチン168(88-331) ng/mL, 血清亜鉛54±7 μg/dL, ESA製剤使用21名(33%)であった。47名(75%)は亜鉛欠乏症(<60 μg/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, ESA製剤使用の有無を説明変数として多変量解析を行ったところ, 亜鉛濃度, log(eGFR), 血清鉄濃度はそれぞれ, β=0.0320 P=0.0275, β=0.6973 P=0.0059, β=0.0142 P=0.0132と独立した有意な正の規定因子であった。【考察】保存期CKD患者の75%が亜鉛欠乏症を認め, 亜鉛はeGFR, 血清鉄と共に独立したHb規定因子である。

O-037

保存期慢性腎臓病患者における血清亜鉛濃度と感染症の関連について

春日井市民病院

坂 洋祐, 加藤 彰寿, 峠田 直人, 野田 悠平, 丹羽 俊輔, 三村 哲史, 成瀬 友彦, 渡邊 有三

【緒言】亜鉛は体内で様々な生理作用を有する微量元素であり、亜鉛欠乏は味覚障害・貧血・易感染性などの様々な病態に関わっている。亜鉛欠乏を有する患者では感染症に罹患しやすいという報告も多数存在する。慢性腎臓病 (CKD) 患者では、感染症の発生率は高く、亜鉛欠乏率も高いといわれている。今回我々はCKDにおける血清亜鉛濃度と感染症の関連について検討を行った。【方法】2013年4月から2015年10月の間に当院で血清亜鉛濃度を測定したCKD患者、計115名の解析を行った。血清亜鉛濃度は原子吸光分光光度法を用いて測定し、中央値をもとに低値群・高値群に分けた。【結果】低値群では高齢者・CKDstage 5・低アルブミン血症の割合が高かった。低値群では全死亡 (p=0.042)・感染症死 (p=0.011)・感染症イベント (0.006) のいずれのイベントにおいても有意に発生率が高かった。感染症イベントに関しては、CKDstage 5 (p=0.026) または70歳以上 (p=0.022) においても同様の結果を認めた。血清亜鉛・アルブミン濃度別に4群に分けたところ亜鉛・アルブミン濃度がともに低い群で感染症リスクが高い傾向にあった (p=0.070)。【結語】保存期CKD患者において、亜鉛欠乏と感染症リスクの関連が示唆された。

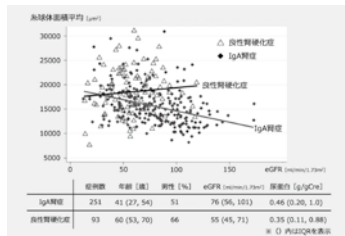
O-038

良性腎硬化症の進展機序に糸球体過剰濾過説はあてはまらない

国立病院機構千葉東病院

李 紀康, 川口 武彦, 森 維久郎, 福田 亜純, 岡田 絵里, 上原 雅樹, 首村 守俊, 北村 博司, 今澤 俊之

【背景】CKD進展過程において、残存糸球体では糸球体濾過圧が上昇し肥大すると考えられてきた (糸球体過剰濾過説 (GHF))。高齢化に伴い増加している良性腎硬化症 (BNS) においてもGHFが成り立つか検証した。【方法】腎生検で診断されたBNS 93例とIgA腎症 (IgAN) 251例を対象に、硬化糸球体を除く全糸球体 (n=8083) の平均面積 (GA) を計測した。両疾患のeGFRとGAの関連を線形回帰にて横断的に評価し比較した。【結果】eGFR 10 ml/min/1.73 m²低下あたりのGA増加量 (μm²) はIgANで465 (95%CI 313, 616)、BNSで-209 (95%CI -641, 224) であった。eGFRとGAは有意に関連し (P<0.001)、eGFRと原疾患の間には有意な交互作用を認めた (P for interaction = 0.001) (図)。【結論】IgANはGHFに合致する結果となったが、BNSでは合致しなかった。BNSではGHFに基づく治療戦略に対し再考の必要性がある可能性が示唆された。



O-039

慢性腎臓病患者における中性脂肪蓄積心筋血管症の頻度の検討

¹兵庫医科大学腎透析科, ²兵庫医科大学内科学循環器内科・冠疾患科, ³兵庫医科大学放射線科, ⁴大阪大学循環器内科
大仲 慶¹, 長澤 康行¹, 柏瀬 一路², 北島 一宏³, 朝倉 正紀², 八尋 真名¹, 木村 知子¹, 政近 智子¹, 水崎 浩輔¹, 木田 有利¹, 名波 正義¹, 蓮池 由起子¹, 倉賀野 隆裕¹, 石原 正治², 平野 賢一⁴

【背景】中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) は、細胞内の中性脂肪分解酵素の遺伝的欠損による原発性と酵素活性低下に伴う特異性があることが報告されている。TGCVでは、脂肪酸代謝低下に伴い重度の心不全を呈する【目的】慢性腎臓病患者の原因不明の心不全におけるTGCVの頻度を検討する【方法】対象は循環器内科および腎臓内科の入院・外来患者において、糖尿病を有する原因不明の心不全症例。脂肪酸代謝を評価するBMIPPシンチを用いてTGCVの頻度を検討した【結果】10例においてBMIPPシンチを施行しWashOutRateの低下を認め特異性TGCVの診断基準を満たすものは4例 (40%) であった。平均年齢はTGCV群で40.5±1.1と非TGCV群58.7±12に比して有意に若年であった (P=0.0188)。EFはTGCV群で33±12と非TGCV群47±13に比して悪い傾向であった。冠動脈病変の合併は、TGCV群で100%と非TGCV群66%より高頻度に認めた。網膜症はTGCV群で75%と非TGCV群33%と高頻度に認めた【結語】慢性腎臓病患者において心不全を合併している場合特異性TGCVを合併している可能性があることが示された。

O-040

間質性肺炎患者の腎機能に対するピルフェニドンの効果

¹公立陶生病院腎臓内科, ²公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科松本 惇¹, 春原 啓佑¹, 山野 泰彦², 澤田 知洋¹, 大脇 明子¹, 森 佳子¹, 長屋 啓¹, 片岡 健介², 木村 智樹², 近藤 康博², 稲葉 慎一郎¹

【背景】腎機能低下にはTGF-βによる腎線維化が関与している。特異性肺線維症の治療薬である抗線維化薬のピルフェニドン (PFD) は、TGF-βを阻害することで腎機能障害に対して効果があるという報告があるが、少数例にとどまる。【対象と方法】2009年1月から2017年3月の期間に当院にて間質性肺炎に対してPFDを処方開始され、1年間内服継続された処方開始時のeGFRが75未満の93例を対象に、前後の腎機能の変化を後ろ向きに検討した。【結果】対象患者は、年齢67.2 (±7.3) 歳、男/女60/33であり、処方開始時の検査所見は、Cre 0.90 (±0.2) mg/dl, eGFR 60.9 (±10.2) ml/min/1.73 m², 血尿あり11%, 蛋白尿あり6%であった。処方開始1年後のPFD投与量は平均1540 mgだった。eGFRは、半年前62.1, 開始時60.9, 半年後63.2, 1年後63.3と推移した。ΔeGFR (ml/min/1.73 m²/month) は、処方開始前半年間-0.20と比較し、開始後半年間は+0.40 (p<0.01)、さらにその後半年間は+0.00 (p=0.59) であった。eGFRが60未満の34例を同様に検討すると、処方開始前半年間-0.48と比較し、開始後半年間は+0.41 (p<0.01)、さらにその後半年間は+0.14 (p=0.07) であった。【結語】PFDは、間質性肺炎を合併するCKD患者において、処方開始後半年間は腎機能を改善する効果があった。

O-041

正常血圧CKD患者の血圧日内変動と腎長期予後の関係

¹京都府立医科大学腎臓内科, ²近江八幡市立総合医療センター
井田 智治, 草場 哲郎, 門 浩志², 八田 告², 玉垣 圭一¹

【背景】夜間血圧降下の消失 (non-dipper) はCKD患者に多く、将来的な腎不全のリスクとされている。しかし正常血圧のCKD患者においてnon-dipperが長期的な腎機能悪化のリスクになるかは不明であり、今回検討した。【方法】ABPMを施行したCKD患者1,107例 (平均年齢69歳, eGFR 30.0 ml/min/1.73 m²) を対象に後ろ向きに検討した。夜間血圧降下度 (≥10% : dipper, <10% : non-dipper) と24時間平均血圧 (≥130/80 mmHg : 高血圧, <130/80 mmHg : 正常血圧) によって対象を4群に分割し、eGFR 40%低下とRRT開始を複合腎アウトカムとして評価した。アウトカムの発生と関連する因子についてCox比例ハザードモデルで検討した。【結果】86%の患者がnon-dipperで、そのうち48%が正常血圧であった。中央値4.7年の追跡期間においてアウトカムの発生割合は、高血圧群でdipper : 70%, non-dipper : 71%, 正常血圧群でdipper : 35%, non-dipper : 46%と、いずれも高血圧群で有意に高かった。Cox比例ハザードモデルでは、24時間血圧は有意に関連していたが (95%CI : 1.14-1.26)、血圧降下度は関連を認めなかった (95%CI : 0.99-1.02)。【結論】正常血圧CKD患者のnon-dipperは、長期的な腎イベント発生のリスク因子ではなかった。腎機能悪化の予防には、血圧日内変動の修正よりも高血圧の是正が重要であると考えられる。

O-042

医療機関の規模別にみた降圧薬の処方実態の検討

¹京都大学医学部附属病院医療情報企画部, ²同腎臓内科
平木 秀輔¹, 佐藤 憲明², 内野 詠一郎², 黒田 知宏¹, 柳田 素子²

【背景】医療提供体制の効率化を求める昨今の社会的要請により医療機関の機能分化が求められているが、高血圧症の管理においてかかりつけ医と専門医の分担状況は明らかでない。【方法】厚生労働省から提供を受けたレセプト情報等サンプリングデータセットを用いて、外来診療料 (200床以上の病院で算定) あるいは再診療 (それ以外で算定) を算定したレセプト別に降圧薬の処方剤数を比較した。また、特定疾患管理料の請求状況によって診療所・100床未満・200床未満に医療施設を分類し、各々の群における降圧薬の処方剤数をカウントした。【結果】85,793枚・51,275人のレセプトが抽出され、200床以上の病院における降圧薬の平均処方剤数は2.01種類、それ以外の医療機関においては1.64種類であった。また、特定疾患管理料に関しては1.61種類 (診療所)・1.75種類 (100床未満病院)・1.83種類 (200床未満病院)・1.76種類 (非算定) であった。【考察】降圧薬の処方剤数は医療機関の規模が大きくなるにつれて増加する傾向があった。請求データのみであるという限界はあるものの、難治性高血圧が大規模病院に集積していることが示唆され、社会的要請する機能分化が適切に行われていることの傍証として重要な結果であると考えられる。

O-043

高血圧症におけるビタミンD欠乏と体液貯留との関係

¹福井医療大学・保険医療学部, ²北陸電力富山健康管理センター, ³富山大学第二内科, ⁴国際医療福祉大学・福岡保健医療学部
 供田 文宏¹, 杉森 弘子², 大原 麻衣子², 黒崎 宏子², 小池 勤³, 宇治 義則⁴

【目的】高血圧症におけるビタミンDに関して検討した。【方法】未治療で顕性腎障害(アルブミン尿0.3g/g of Cr以上またはeGFR 60 mL/min未満)のない対象から、ビタミンDに影響する年齢、性、BMI、検査の季節が一致する高血圧(HT)84例と非高血圧(NHT)84例を選択した。両群で血中25-hydroxyvitamin D3(25-(OH)D3)を比較し、全例で25-(OH)D3と血圧調節因子との関係を評価した。【結果】血中25-(OH)D3は、HT群ではNHT群と比べて低かった(14.6±6.5 VS 17.8±7.7 ng/mL)。全例で、血中25-(OH)D3は血圧との間に負の相関関係(r=-0.16)があった。また、血中25-(OH)D3の低下とともに、血中心房性Na利尿ホルモンは上昇(r=-0.28)し、血漿レニン活性、血漿アルドステロンおよび血中アルブミンは低下(r=0.18, 0.22, 0.19)した。全例を尿Na/K比で分けると、尿Na/K比>3.6の群では血中25-(OH)D3と血圧との間に負の相関関係があったが、尿Na/K比<3.6の群では関係はなかった(交互作用:血中25-(OH)D3×尿Na/K比p<0.05)。【結論】高血圧症ではビタミンDの低下が生じる。ビタミンD欠乏は血圧上昇と体液貯留と関連があり、食塩感受性高血圧の病態に寄与する可能性がある。

O-044

睡眠時無呼吸症候群マウスモデルにおける高血圧、心血管病発症進展に対する腎交感神経除神経の効果

¹順天堂大学医学部腎臓内科, ²香川大学薬理学講座
 大塚 智之¹, 高橋 敬子¹, 上田 誠二¹, 西山 成², 鈴木 祐介¹

睡眠時無呼吸症候群(SAS)では、慢性間欠的低酸素(CIH)が、交感神経系・RAS・酸化ストレスの亢進・血管内皮障害などを惹起し、CVDやCKDの発症・進展に寄与すると想定されているが、本病態では肥満など修飾因子が多く存在するためCIH単独の役割の多くは不明である。本研究では、C57BL/6マウスに、4週間の通常大気およびCIH(FiO2 10%O2, 12回/時間, 8時間/日)条件下で飼育したモデルを作成し、さらに腎交感神経除神経(RD)を行った計3群を作成した。交感神経活性(尿中・腎組織中ノルエピネフリン(NE), RAS活性, 8-OHdG, ADMA, 血圧測定を行い、非肥満モデルでのCIHとRDの効果を検討した。CIHモデルでは対照群に比較し、NEの増加した。またCIHモデルでは、尿中アンジオテンシノーゲン(AGT)、8-OHdG, ADMAの上昇、またこれらの変化に伴い、有意に血圧が上昇した。CIHモデルにRDを行うと、NE値の上昇を抑制するばかりでなく、AGT, 8-OHdGの増加, ADMAの上昇をほぼ完全に抑制し、さらに血圧上昇を抑制した。以上の結果から、CIHを介した腎交感神経の活性化が酸化ストレス亢進や血管内皮障害の進展、RASを活性化することで、この病態における高血圧や心血管病の発症・進展に寄与することが示唆された。

O-045

転写因子TWIST1による補体C3を介した高血圧・腎線維化の検討

日本大学腎臓高血圧内分内分泌科
 大月 伯恭, 福田 昇, 森内 正理, 堀越 周, 常見 明子, 深澤 みゆき, 阿部 雅紀

【目的】以前我々は、補体C3の発現亢進がSHRの高血圧や片側尿管結紮術(UUO)の腎線維化を導くことを見出した。今回、C3高発現に対する転写因子TWIST1の関与を検討した。【方法】SHR, WKY由来メサンギウム細胞(MC)のTWIST1の発現を評価し、siRNAや遺伝子導入でTWIST1発現を変化させた際のC3の発現変化を検討した。C3プロモーター領域へのTWIST1の結合をChipアッセイで評価した。マウス尿管上皮(TCMK1)細胞をIFN- γ で刺激し、C3を高発現させた際のTWIST1の変化を評価した。TWIST1のC3プロモーター領域に対する結合を妨げるPIボリアミドを設計・合成し、UUOモデルマウスに投与した際の腎線維化に対する影響を評価した。【結果】SHR由来MCのTWIST1発現は、WKY由来MCに比べ著明に亢進しており、siRNAでのTWIST1抑制によりSHR由来MCのC3の発現は減少した。WKY由来MCではTWIST1の強制発現によりC3発現は増加した。C3プロモーター領域に対するTWIST1の結合は、WKYに比べSHRで増加していた。TCMK1細胞にIFN- γ で刺激するとTWIST1とC3発現が増加した。UUOモデルでは結紮側でTWIST1とC3の発現は増加し、前述のPIボリアミドを投与することでC3とTGF- β 1を抑制した。【結論】TWIST1の高発現がC3の発現亢進を介して、高血圧病態の形成や腎臓の線維化に関与していると考えられた。

O-046

食塩感受性高血圧ラットにおける尿中アンジオテンシノーゲンと、新規非ステロイド性MRブロッカーの効果

¹香川大学医学部薬理学, ²国際医療福祉大学医学部薬理学
 西山 成¹, 小堀 浩幸², 中野 大介¹, Li Lei¹

ダール食塩感受性(DSS)ラットにおいて、食塩感受性高血圧症の診断マーカーとして尿中アンジオテンシノーゲン(AGT)の有用性について検討した。合わせて、新規非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体(MR)ブロッカーであるエサキセレンの降圧と腎保護作用について、ARBロサルタンと比較検討した。DSSラットに対し、正常食塩食(NS:0.5% NaCl, n=10)、高食塩食(HS:8% NaCl, n=10)、HS+ロサルタン(10 mg/kg/day, p.o., n=10)、あるいはHS+エサキセレン(1 mg/kg/day, p.o., n=10)を6週間投与した。尿中のintact-AGTとtotal-AGTをELISA法にて測定した。DSSラットではHSが高血圧を生じたが、腎内レニン活性の指標である尿中(total-AGT-intact-AGT)/intact-AGT値は著明に減少していた。また、HSは蛋白尿、糸球体傷害、尿管間質の線維化、ポドサイト障害を生じた。HSで異常を示した各腎パラメーターは、ロサルタンによって影響を受けなかった(あるいは軽度の改善が認められた)が、エサキセレンはいずれも有意に抑制した。以上の結果より、尿中(total-AGT-intact-AGT)/intact-AGT比の低下は食塩感受性高血圧の指標となり、エサキセレンがARBよりも強い降圧ならびに腎保護作用を示す可能性が示唆された。

O-047

ミネラルコルチコイド過剰による食塩感受性高血圧におけるPendrin活性化機構

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 間在細胞に発現するPendrinはNCCと共にRAASによる調節を受け皮質遠位ネフロンにおけるNaCl再吸収に関与する。前回我々はAngII刺激が間在細胞のミネラルコルチコイド受容体(MR)依存的にPendrin活性化を起し体液維持に働くことを示した。一方、ミネラルコルチコイド過剰状態でもPendrinが活性化し食塩感受性高血圧発症に関与することが知られ、今回この活性化機構につき解析を行った。野生型マウスに高食塩食・アルドステロン投与を行うと低K血症と代謝性アルカローシスを生じ、NCC活性化と共にPendrinの増加と管腔側膜への集積が見られ、高血圧を発症した。間在細胞および全ネフロン特異的MR欠損マウス、ENaC阻害剤、K⁺酸塩基調節等を組み合わせた検討の結果、本系におけるPendrin活性化に間在細胞のMRは必須でなく、主細胞のMR-ENaC経路の活性化に伴う代謝性アルカローシスに依存することが示された。NCC活性化は低K血症に依存して見られたが、NCC欠損の際にはPendrin活性化機構が代償的に働き高血圧が維持されることも明らかとなった。以上、PendrinはNCCと協調して食塩感受性高血圧の発症に寄与し、サイアザイド抵抗性高血圧の形成に関与することが示唆され、新たな治療標的となり得ることが示された。

O-048

TNF α は腎臓でのWNK1分解を抑制して塩分感受性を亢進させる

東京医科歯科大学腎臓内科
 古庄 泰佑, 蘇原 映誠, 萬代 新太郎, 菊池 寛昭, 新井 洋平, 安藤 史顕, 銭谷 慕子, 森 崇寧, 須佐 紘一郎, 磯部 清志, 野村 尚弘, 岡戸 丈和, 頼 建光, 内田 信一

【背景】我々はNa-Cl共輸送体(NCC)を介して塩分排出を正に制御するWNKリン酸化シグナルを明らかにしたが、慢性腎臓病(CKD)の塩分感受性亢進へのWNKシグナルの関与や、慢性炎症によるWNKシグナルの制御は不明である。【方法】複数のマウスCKDモデルにおいてWNKシグナルとその制御機構を評価する。【結果】アリストロキア酸腎症(AAN)モデルは、腎臓において分解抑制によるWNK1蛋白の増加と下流のSPAK, NCCのリン酸化亢進を示し、塩分感受性高血圧を呈した。同様の変化はアデニン腎症でも観察されたが、5/6腎摘モデルでは認めなかった。これらのCKDモデル腎臓のmRNA発現比較によって、TNF α がWNK1の蛋白量を制御する可能性が示唆された。事実、mpkCCD細胞にTNF α を負荷したところ、WNK1分解を促す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、AANモデルではTNF α 阻害薬エタネルセプトが遠位尿管上皮においてNEDD4-2の減少を抑制し、WNK1-SPAK-NCCシグナルの亢進を抑制した。【結論】TNF α は腎のWNK1-SPAK-NCCシグナルを亢進させた。WNKキナーゼがCKDにおける塩分感受性亢進と免疫機構を繋ぐ鍵分子であることを初めて示した。

O-049

加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明

¹東京大学先端科学技術研究センター臨床エビデネティクス,
²岡山理科大学獣医薬理学講座
 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, 森 典子¹, 大庭 成喜¹, 丸茂 丈史¹, 藤田 敏
 郎¹

加齢と共に血圧の食塩感受性が亢進し、高血圧の発症頻度が増加するが、その機序は未解明である。我々は抗加齢因子 Klotho の関与について検討した。C57BL/6 マウスの 16 週齢 (若年群) と 1 歳 3 ヶ月 (加齢群) に通常食塩食 (NS) 又は高食塩食 (HS) を 2 週間与え、telemetry にて血圧を測定した。加齢群では若年群と異なり、血中 Klotho 濃度が著明に低下し、HS 時に血圧が上昇したが、腸骨動脈の Rho が活性化して、ex vivo における血管収縮反応も亢進していた。これらの変化は Klotho 補充により消失した。また、既に若年期において血中 Klotho が減少している Klotho ヘテロ欠損マウスでも同様の所見を認めた。これらの結果より、加齢群では HS 時に血管 Rho が活性化し、その結果血管収縮が亢進して高血圧が発症すること、一連の現象が血中 Klotho 減少に起因することが示唆された。この様な血中 Klotho 減少下では HS 時に Wnt シグナルが亢進しており、Wnt 抑制薬を投与すると血管 Rho 活性低下を介して、食塩負荷時の血圧上昇が抑制されたことから、加齢に伴う食塩感受性高血圧発症に Klotho-Wnt-Rho 系が重要な役割を果たしており、新規治療標的となる可能性が示された。

O-050

Dahl 食塩感受性ラットは、高食塩摂取により腎交感神経の過剰な活性化を来とし、心拍数が低下しない

¹香川大学医学部薬理学, ²Duke-NUS 医学部心血管代謝疾患,
³香川大学総合生命科学研究センター
 森澤 紀彦¹, 北田 研人², 藤澤 良秀³, 中野 大介¹, 山崎 大
 輔¹, Titze Jens², 西山 成¹

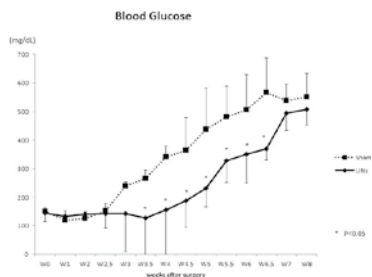
【序文】我々は、Sprague Dawley ラットに高食塩を摂取させると、血圧 (BP) は変化せず、腎交感神経活動 (RSNA) および心拍数 (HR) が減少し、心血管エネルギー消費量が抑制されることを報告した。本研究では、Dahl 食塩感受性 (DSS) ラットの RSNA および HR をテレメトリー法により測定し、食塩感受性高血圧と心血管エネルギー消費量の関連性を検討した。【方法】自由行動下における RSNA 及び HR 測定を行うため、雄性 DSS ラットにテレメトリーを留置し、0.3% NaCl 食 (NS), 4% NaCl 食 (HS), HS + 生理食塩水 (saline) をそれぞれ 4 日間毎に投与し、RSNA, HR, BP を測定した。また、同様の実験を、腎除神経処置 (RDN) を施した DSS ラットにおいても行った。【結果】DSS ラットに HS および HS + saline を摂取させると、BP と RSNA が著しく上昇したが、HR の変化は認められなかった。興味深いことに、DSS ラットに RDN を施すと、HS および HS + saline 摂取下において、有意な HR の減少が認められた。一方で、RDN の BP に対する影響は認められなかった。【結論】DSS ラットは、高食塩摂取により RSNA の過剰な活性化が生じるため、HR が減少しないことが考えられた。食塩感受性高血圧に対する RDN は、HR を減少させ、心血管エネルギー代謝を改善する可能性が示唆された。

O-051

糖尿病ラットにおいて片腎摘が糖出納に及ぼす影響

宮崎大学腎臓内科
 菊池 正雄, 皆川 明大, 佐藤 祐二, 藤元 昭一

【背景】片腎摘は腎移植ドナーなどで安全と考えられているが、長期における末期腎不全の危険を指摘されている。片腎摘による腎機能や血圧への影響はよく論じられるが、糖代謝の検討は少ない。腎臓は肝臓とともに糖新生を担い、濾過された糖の再吸収も司るため糖出納への影響は大きい。【方法】12 週齢までに糖尿病を発症する ZDF 雄ラットを 5 週齢で片腎摘を施す群 (UNx 群) と疑手術群 (sham 群) に割り当て、血糖、血清クレアチニンなどを測定した。また連続血糖測定器でも評価した。【結果】両群とも同量の食餌を摂取し、同程度の体重増加を示したが、UNx 群は Sham 群より片腎摘後 6.5 週まで低い血糖値を示した (図)。腎機能は代償性肥大のためか両群で有意差はなかった。連続血糖測定の結果では食後より空腹時に血糖値の低下を示した。【結論】腎臓での糖出納の理解は糖尿病の発症機序において重要と考



O-052

ROCK1/AMPK シグナルを介した脂肪酸代謝障害による糖尿病腎症進展機構

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科
 永井 洋介, 的場 圭一郎, 川浪 大治, 竹田 裕介, 赤嶺 友
 代, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典

【目的】糖尿病性腎臓病における脂肪酸代謝異常に対する Rho-kinase (ROCK) の関与を明らかにする。【方法と結果】2 型糖尿病モデルである db/db マウスの糸球体では PGC-1 α , CD36, CPT1A 等の脂肪酸代謝関連遺伝子の発現が低下していたが、ROCK 阻害薬投与群ではこれらが回復していた。培養メサンギウム細胞に TGF- β を投与すると、同じく脂肪酸代謝関連遺伝子の発現が低下したが、ROCK 阻害薬投与はそれを回復させた。メカニズムを検討したところ、ROCK は AMPK の活性低下を介して PGC-1 α の発現を抑制することが分かった。フラックスアナライザーによる検討で TGF- β による脂肪酸代謝異常はミトコンドリア呼吸障害を引き起こし、さらに蛍光染色により酸化ストレスを亢進させることが示されたが、ROCK 阻害薬はそれらも抑制した。ROCK の 2 つのアイソフォーム ROCK1, ROCK2 を siRNA でノックダウンすると、上記の作用は ROCK1 をノックダウンした場合のみ起こることが分かった。さらに、ROCK1 欠損マウスでは高脂肪食負荷による蛋白尿増加が抑制されたことから、ROCK1 アイソフォームが脂肪酸代謝障害を介して腎症の進展に関与することが示唆された。【結論】ROCK1 は糖尿病性腎臓病の進展を抑制する上で重要な治療標的である。

O-053

糖尿病性尿細管細胞障害進展における Basigin/CD147 の役割

名古屋大学
 渡邊 智治, 小杉 智規, 龍華 章裕, 伊藤 一洗, 増田 智
 広, 前田 佳哉輔, 加藤 佐和子, 丸山 彰一

【目的】これまでに、臓器特異的な糖鎖構造を有する膜貫通型蛋白 Basigin/CD147 (Bsg) が細胞の生存や遊走・浸潤に関与し、虚血性急性腎障害やループ肺炎の病勢進展に寄与する事を報告してきた。しかし、尿細管細胞に豊富に分布する Bsg の意義については不明である。本研究において、糖尿病性腎臓病 (DKD) など尿蛋白を呈する疾患における Bsg の関与について検討する。【方法と結果】経皮的腎生検にて組織学的に糖尿病性腎症と診断された患者 79 例から得た血清・尿中 Bsg 測定により、血清・尿中の両者において eGFR と負の相関を示した。次に、糖尿病性腎症病期分類にて第 3 期に相当する DKD 患者 26 例に対し、スピロラク톤の投与を行い、尿中アルブミン量の改善による尿中 Bsg の推移を検証した。尿中アルブミン量と Bsg は正の相関を示し、スピロラク톤による尿中アルブミン量の改善と尿中 Bsg の低下に有意な相関を認めた。上記の結果の機序を解明するため野生型マウスと Bsg 遺伝子欠損マウス (Bsg^{-/-}) に bovine serum albumin を腹腔内投与し、其々の腎機能について検証をした。結果、野生型と比して Bsg^{-/-} で有意な腎機能障害の軽減を認めた。【結論】Bsg/CD147 は尿蛋白を呈する疾患群について、腎尿細管細胞障害の機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

O-054

糖尿病における近位尿細管細胞の GRP78 局在変化とバスピンの受容体としての意義

岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科
 中司 敦子, 江口 潤, 和田 淳

【目的】アディポカインであるバスピンが肥満や糖尿病による近位尿細管細胞 (PTC) 障害を軽減する機序、および細胞内取込み機構を解明する。【方法と結果】バスピンは肥満糖尿病において脂肪酸毒性や小胞体ストレス増強による PTC のアポトーシス、オートファジー不全を軽減させた。バスピンと相互作用する分子を探索し、培養近位尿細管 (HK2) 細胞でバスピンと GRP78 の複合体形成が明らかとなった。GRP78 は小胞体に局在することが知られているが、種々の細胞ストレスにより形質膜 GRP78 発現が変化することを見出した。小胞体ストレス誘導物質やパルミチン酸により HK2 細胞の形質膜 GRP78 発現は著増し、高糖培養 (25 mM) では著減した。GRP78 はクラスリン重鎖と複合体形成を認め、受容体依存性エンドサイトーシスへの寄与が示唆された。5 mM 糖濃度培養で SGLT 阻害剤であるフロリジンを追加すると形質膜 GRP78 は著増し、バスピンの HK2 細胞への取込みが増加した。また肥満糖尿病患者の腎生検組織では、GRP78 が PTC の基底側に局在することを確認した。【考察】昨年本学会で示したメガリンを介した経路以外に、血管側から PTC の GRP78・クラスリン依存性バスピン取込み機構の存在が示唆され、バスピンが PTC のオルガネラ機能不全を軽減させる経路のひとつと考えられた。

O-055

近位尿管上皮細胞の増殖が糖尿病性腎症の腎腫大に寄与する
京都府立医科大学腎臓内科
上原 乃梨子, 草場 哲郎, 富田 彩, 玉垣 圭一

【背景】早期の糖尿病性腎症では腎腫大を認め、尿へ排泄された過剰な糖を再吸収するために SGLT2 の発現が亢進しているとされているが、その詳細は明らかではない。【方法・結果】 Tamoxifen 依存的に近位尿管上皮細胞を蛍光色素 (tdTomato) で標識可能な reporter 遺伝子 (SLC34a1GCE・R26Tomato) を、2 型糖尿病モデルである db/db マウスで発現する Trigenic mouse を交配により作成した。6 週齢で Tamoxifen を投与し近位尿管上皮を標識した後、18 週齢で sacrifice した。db/db マウスでは空腹時血糖、尿中アルブミンの上昇、腎重量の増加を認めた。腎皮質は非糖尿病である db/m マウスに比し db/db マウスで有意に拡大し、平均尿管横断面積も増加していた。単一尿管上皮の表現型を解析するために、FACS で tdTomato 陽性細胞を分離し、蛋白、RNA、DNA を抽出した。分離した近位尿管上皮細胞の解析では、細胞肥大を反映する蛋白/DNA 比は db/m と db/db の差を認めなかった。q-PCR では単一細胞での SGLT2 と GLUT2 の発現も差を認めなかった。【結論】早期の糖尿病性腎症では近位尿管上皮細胞の肥大ではなく増殖により皮質容積が拡大した結果、腎臓は腫大していた。また単一尿管上皮細胞における SGLT2 の発現亢進ではなく、細胞増殖に伴う総和として腎全体で SGLT2 の発現が増加し、糖再吸収が亢進していると考えられた。

O-056

糖尿病性腎症マウスモデル腎におけるマクロファージ (Mφ) の網羅的解析

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, 大島 直紀¹, 木下 学², 関 修司², 熊谷 裕生¹

【背景】糖尿病性腎症 (DN) においては、Mφ の産生する TNF-α が増悪因子であることが示唆されている。Mφ には F4/80^{high}CD11b^{high}である骨髄由来の遊走 (recruited) Mφ と、F4/80^{high}CD11b^{low}である固有 (resident) Mφ が存在し、細菌感染時の肝臓において、前者は TNF-α や IL-12 の産生を、後者は菌貪食と活性酸素 (ROS) 産生を主として担うことを報告した。【目的】 DN における両 Mφ の存在と機能を明らかにする。【方法】 DN マウス (db/db) および非 DN マウス (db/m) の腎 Mφ/リンパ球を Percoll (33/66%) 法により採取し、FACS により CD45⁺ gate において、両 Mφ の表面抗原、ペーズ貪食能、CpG (細菌共通 DNA) 刺激後の TNF-α や活性酸素 (ROS) 産生能について病期毎に詳細に解析した。【結果】 db/db において遊走 Mφ (特に遊走早期の Ly6C 陽性分画) は 12 週齢以降増加傾向となった。遊走 Mφ の TNF-α 産生と固有 Mφ の ROS 産生は病期進行に伴い増加傾向を示し、db/m と比較し亢進していた。固有 Mφ の貪食能は db/db において病期進行に伴い低下傾向にあった。【結論】 DN では病期進行に伴い遊走 Mφ が浸潤・活性化し、細菌感染時の遊走 Mφ の TNF-α 産生亢進及び固有 Mφ の ROS 産生亢進と貪食能低下が病態悪化に関与することが示唆された。

O-057

糖尿病においてボウマン嚢壁側上皮細胞は細胞周期の re-entry を介して肥大や mitotic catastrophe を起こす

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

【目的】糖尿病におけるボウマン嚢壁側上皮細胞 (PEC) の形態学的変化およびその病的意義を解明する。【方法】糖尿病性腎症モデルマウスとして、STZ 投与マウス、db/db マウス、BTBR ob/ob マウスを用いて、PEC の組織学的評価を光学顕微鏡および電子顕微鏡で行った。さらにマウス培養 PEC に高糖、TGF-β、インスリンを投与しその形質の変化を検討した。細胞肥大と細胞周期はフローサイトメトリーで評価した。アポトーシスは、Hoechst 33342 染色、annexin V/PI 染色、caspase 3/9 染色で評価した。【結果】糖尿病モデルマウスにおいて、PEC の肥大および空胞変性を認めた。一部の PEC で 2 核細胞を認め、mitotic catastrophe が示唆された。培養 PEC において、高糖刺激で肥大を認めたが、TGF-β、インスリンの暴露では肥大を認めなかった。また、高糖刺激では濃度依存性に PEC のアポトーシスを認めた。さらに、高糖刺激で G0/G1 期細胞の減少と S 期細胞の増加を認め、細胞周期の re-entry が示唆された。【結論】糖尿病において、PEC は肥大や mitotic catastrophe を引き起こされ、細胞周期の re-entry が示唆された。特に後者は細胞死に関与することが知られており PEC がボドサイトの前駆細胞としての機能が注目されていることより、糖尿病では PEC の障害によりボドサイトの供給の減少が示唆される。

O-058

糖尿病性腎症超早期での NMN 短期大量投与は、血糖非依存の蛋白尿低下レガシー効果を示す
慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科
安田 格, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕

【目的】糖尿病における臓器 NAD 濃度と Sirt1 発現低下と、臓器障害との関連が注目されている。糖尿病性腎症に対する NAD 前駆体 NMN (ニコチナミドモノヌクレオチド) 投与効果を検討した。【方法】血糖上昇超早期の 8 週齢 db/db およびコントロールである db/m マウスに対して生食または NMN 500 mg/kg を 14 日の短期間腹腔内投与したのち投与を中止し、10, 24, 30 週齢で解析した。糖尿病を HbA1c で、腎症を尿アルブミンクレアチニン比 (ACR)、免疫組織化学染色 (IHC)、電子顕微鏡 (EM) で評価した。投与量による差を 100, 300, 500 mg/kg で検討した。【結果】いずれの時点でも、NMN 群で HbA1c は低下しなかったが、ACR は投与中止後も低下を認めていた。24 週齢の IHC では、db/db で db/m に比較し Claudin-1 異所性発現、糸球体上皮細胞 Synaptopodin 低下、Sirt1 低下を認め、db/db + NMN では、変化の抑制を認めた。EM では、db/db で足突起消失を認め、NMN 群で消失の軽減を認めた。投与量の比較は、いずれも HbA1c を変化させなかった。100 mg/kg では、db/db に比較し ACR 減少を認めなかったが、300, 500 mg/kg においては、ACR 減少を認めた。【結論】糖尿病性腎障害超早期に NMN を短期間投与することで、投与終了後もその有効性が確認され (レガシー効果)、機能的、形態的に糖尿病性腎臓病の発症、進行を抑制した。

O-059

糖尿病患者尿中脱落細胞における DNA 修復因子 KAT5/podocin の解析

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

菱川 彰人, 林 香, 畔上 達彦, 吉本 憲史, 伊藤 裕

【背景・目的】我々は最近、糖尿病性腎症ポドサイトにおける DNA 修復因子 KAT5 の発現低下が DNA メチル化変化を介して病態に関与する可能性を報告した (Cell Rep 2019)。本研究ではヒト尿中脱落細胞における KAT5 発現について糖尿病 (DM) との関連を検討した。【方法・結果】当科外来に生活習慣病治療のため通院中の患者 60 名 (男性 39 名, 女性 21 名, 年齢 63 ± 2, DM 17 名 (eGFR 59 ± 4.4), 非 DM 43 名 (eGFR 60 ± 3.6)) の尿中脱落細胞から RNA を抽出し定量 PCR 法により各分子の遺伝子発現を検討した。年齢、eGFR、尿蛋白/Cr、高血圧の有無を交絡因子としたロジスティック解析では DM 群においてポドサイトマーカー podocin 検出が増加し (p = 0.09)、KAT5 検出も有意に増加した (OR 4.32 (CI 1.17-15.9), p = 0.03)。一方、podocin および KAT5 検出群 (n = 20) では年齢による補正後、DM 群で KAT5/podocin の低下を示した (p = 0.09)。【結論】DM 患者において尿中脱落細胞全体での KAT5 発現が増加した一方で、KAT5/podocin は低下していた。Podocin 検出が増加したことより尿中脱落ポドサイト数の増加が示唆されるとともに、DM ポドサイトにおける KAT5 発現低下に起因する可能性が考えられた。今後、尿中脱落細胞における KAT5/podocin と糖尿病性腎症進行との関連について更に解析を行い、新規診断マーカーとしての可能性を検討する必要がある。

O-060

糖尿病性腎症における Nucleobindin-2 の効果

¹近畿大学医学部腎臓内科、²群馬大学附属病院内分泌代謝内科

中谷 嘉寿¹, 岡田 秀一², 市川 昌志¹, 大西 佐代子¹, 中野 志仁¹, 高見 勝弘¹, 有馬 秀二¹

【目的】Nucleobindin-2 (NUCB2) は中枢神経系のみならず生体内に広く存在する adipokine であるが、腎疾患とのかかわりやその生理的意義は明らかではない。今回我々は糖尿病性腎症での NUCB2 発現及び作用や生理的意義について検討した。【方法・結果】糖尿病モデルマウスや人の腎臓では、近位尿管領域やメサンギウム領域に NUCB2 発現が認められた。高グルコース濃度下で 24 時間酸化ストレス負荷を行うと Bax, Bcl2 発現は NUCB2 濃度依存的に亢進した。正常人の NUCB2 濃度は 1.7 ng/ml の為今回 2 ng/ml 濃度で NCB2 濃度負荷実験を行った。近位尿管細胞及びメサンギウム細胞の培養液中に NUCB を投与し、低・高グルコース濃度下で酸化ストレス、低酸素/再灌流負荷を行った。低グルコース状態では NUCB2 処理により MAPK シグナルは亢進せず、Bax, Bcl2 発現も変化なかった。pSMAD3 発現は抑制できず、線維化は抑制できなかった。高グルコース状態では NUCB2 処理により虚血再灌流。酸化ストレスで亢進する MAPK シグナルは抑制され、Bax 発現低下、Bcl2 発現は亢進しミトコンドリア障害改善できた。また pSMAD3 発現は低下し線維化を抑制できた。【結論】NUCB2 は高グルコース濃度の際に apoptosis, ミトコンドリア障害や線維化に影響を及ぼしているのではないかと考えられた。

O-061

腎尿酸トランスポーターと SGLT2 阻害薬 tofogliflozin の相互作用

¹千葉大学薬理学, ²獨協医科大学薬理学講座
安西 尚彦¹, 大内 基司²

【目的】SGLT2 (sodium-coupled glucose cotransporter 2) は、腎近位尿管管腔側膜に存在し、原尿中のグルコースを体内に回収する入口となり、Na⁺依存性に細胞内に取り込む。近年 SGLT2 阻害薬が新規の糖尿病治療薬として我が国でも上市されている。SGLT2 阻害薬は以前より尿酸降下作用の報告もあるが、未だその理由は明らかではない。そこで我々はその分子機序解明を目指し、SGLT2 阻害薬 tofogliflozin と腎尿酸トランスポーターとの相互作用を検討した。【方法】腎尿酸トランスポーター URAT1 (*SLC22A12*), OAT10 (*SLC22A13*) および URATv1 (*SLC22A9*) の cRNA をアフリカツメガエル卵母細胞に注入し、2-3 日経過後、RI 標識尿酸およびグルコース細胞内取り込みを測定し、輸送活性を評価するとともに、tofogliflozin の存在下での輸送活性の変化を解析した。【結果】URAT1, OAT10, URATv1 による尿酸輸送は、グルコースおよびマルトースによる阻害を受けなかった。上記分子は、いずれも RI 標識グルコースを有意に輸送するが、尿酸による阻害効果は認められず、またそれらによる尿酸輸送も tofogliflozin による阻害を受けなかった。URAT1, URATv1 によるグルコース輸送は、いずれも tofogliflozin による阻害を受けないものの、OAT10 のみ有意に阻害を受けた。【結語】SGLT2 阻害薬による尿酸降下作用は URAT1, OAT10, ないし URATv1 を介する可能性は低いと考えられる。

O-062

SGLT2 阻害薬とループ利尿薬の利尿作用に対する代償機構の比較検討

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, 大原 健, 長田 太助

【背景】最近我々は、SGLT2 阻害薬には利尿作用があるが、代償的な飲水量と自由水再吸収の増加により体液量を保持することを報告した (AJP Renal 2018, ASN Kidney Week 2018)。一方、ループ利尿薬では脱水による腎障害が問題となるが、利尿作用に対する代償機構が SGLT2 阻害薬と同じように存在するのかわからない。【方法】Sprague-Dawley ラットを 1) Vehicle 投与 (V 群) 2) ループ利尿薬フロセミド 50 mg/kg 投与 (F 群) 3) SGLT2 阻害薬イプラグリフロジン 5 mg/kg 投与 (I 群) に分け、代謝ケージで 1 週間飼育した。【結果】1 週間平均で、尿量は F 群と I 群で共に増加したが (V 群 18±2, F 群 27±3, I 群 31±2 mL/日, p=0.006)、飲水量は F 群では増加せず、体液バランス (飲水量-尿量) は低下した (23±2, 10±3, 21±4 mL/日, p=0.010)。1 週間後の自由水再吸収は、F 群で低く I 群で高値であった (84±10, 42±11, 128±7 mL/日, p<0.001)。総水分量変化率 (8±7, -34±8, -5±3%, p=0.001) とクレアチニン・クリアランス (5.8±0.3, 2.7±0.6, 5.6±0.2 L/日, p=0.025) は F 群で低下した。【結論】SGLT2 阻害薬は体液量と腎機能を保持したが、ループ利尿薬は体液量を減少させ腎機能を低下させた。ループ利尿薬による体液量減少・腎機能低下には、利尿作用への代償的飲水量増加の相対的不足と自由水再吸収促進の欠かに関与すると考えられた。

O-063

糖尿病性腎臓病 (DKD) における SGLT2 阻害薬による糸球体過剰濾過・酸化ストレス抑制効果の検討

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, 十川 裕史, 長洲 一,
佐藤 稔, 佐々木 環, 柏原 直樹

【背景・目的】SGLT2 阻害薬は DKD 患者において、一過性 GFR 低下の後、長期にわたり GFR を安定化させ、腎保護効果を発揮する。TG-feedback (TGF) を介した過剰濾過抑制が主要メカニズムと想定されているが、直接的な証明はなされていない。多光子レーザー顕微鏡による In vivo imaging を活用し、SGLT2 阻害薬による腎保護メカニズムの解明を試みた。【方法】2 型糖尿病 db/db マウスを用いた。Canagliflozin (CANA; 10 mg/kg) 投与前後の急性期における同一糸球体 Single Nephron GFR (SNGFR) の変化を in vivo imaging を用いて評価した。さらに、慢性期 (CANA 8 週間投与) における SNGFR の変化、腎内酸化ストレス (DCFH-DA) 及び Nitric oxide (NO, DAR-4M) 評価を行った。Tomato lectin 染色にて内皮障害を評価した。【結果】db/db の糸球体過剰濾過は CANA 投与後 2 時間以内に抑制された。8 週間投与後も過剰濾過抑制効果は持続し、尿中アルブミン排泄も有意に低下した。db/db 糸球体内皮細胞では ROS 産生が亢進し、NO が低下 (ROS/NO 不均衡) しており、CANA により不均衡は有意に改善された。CANA により内皮障害が軽減した。結語：SGLT2 阻害薬は DKD における糸球体過剰濾過を抑制し、その効果は長期維持された。同時に糸球体内酸化ストレス/NO の不均衡も改善も改善された。

O-064

SGLT2 阻害薬はメタボリックシンドローム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, 辻 憲二, 桑 藝禎, 和田 淳

【背景】メタボリックシンドロームは腎障害を来し診断治療は重要である。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。今回我々はメタボリックシンドロームにおける SGLT2 阻害剤の腎保護効果について検討した。【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、Empagliflozin 10 mg/kg (EMPA) 群、溶媒の 0.5% HPMC (C) 群にて 7 日間経口投与し腎障害を比較検討した。【結果】HFD 群は ND 群と比較し尿蛋白、尿中 NAG の有意な上昇を認めたが EMPA 群では有意に低下した。オートファジーのマーカーである p62 陽性の近位尿管管の割合は、C 群では HFD 群が ND 群より高値だったが (ND 群: HFD 群, 15.25±5.79 vs. 28.92±2.93 (%), p<0.01), EMPA を投与した HFD 群では有意な減少を認めた (C-HFD 群: EMPA-HFD 群, 28.92±2.93 vs. 16.18±8.10 (%), p<0.05)。【結論】メタボリックシンドロームにおける近位尿管管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-065

肥満糖尿病マウスにおける KLHL3 の機能異常と SGLT2 阻害薬の効果

¹帝京大学医学部内科学講座, ²東京大学先端科学技術研究センター, ³新線池袋クリニック
石澤 健一^{1,3}, 王 琴¹, 田村 好古¹, 藤垣 嘉秀¹, 藤田 敏郎², 内田 俊也¹, 柴田 茂¹

ユビキチンリガーゼ構成分子 Kelch-like 3 (KLHL3) は遠位尿管管の Na-Cl 共輸送体 (NCC) の活性を抑制し、血圧の調節に関与している。我々は以前、アンジオテンシン II が PKC を介して KLHL3 の基質結合領域 (S433) をリン酸化することで不活性化し、NCC の活性を上昇させることを報告した (PNAS 2014)。今回、肥満糖尿病における KLHL3 のリン酸化異常を検討した。対照群 (db/+) と比較して、db/db の腎臓で PKC 活性化と共に KLHL3 のリン酸化が増加し、NCC の活性化も認められた。免疫染色では NCC とリン酸化 KLHL3 の共局在が確認された。本モデルの KLHL3 リン酸化異常の機序を明らかにするため HEK 細胞と遠位尿管管細胞で検討を行い、培地への糖負荷に伴って KLHL3 のリン酸化を認めた。なお、In vitro と In vivo で PKC 阻害薬により KLHL3 のリン酸化が抑制された。最後に、db/db に対して SGLT2 阻害薬 (ipragliflozin: Ipra) と PPAR γ アゴニスト (pioglitazone: Pio) の投与を行ったところ、両薬剤で有意な血糖降下を認めたが、Ipra 群でのみ NCC 活性と KLHL3 のリン酸化が抑制された。腎臓の PKC 活性も Pio 群に比して Ipra 群で低値であった。以上の結果より、肥満糖尿病における食塩再吸収亢進に KLHL3 の関与が示され、SGLT2 阻害薬は KLHL3 の機能異常を改善する可能性が示唆された。

O-066

ステージ G1-3 の糖尿病合併腎臓病患者が、6 g 減塩と RAS 阻害薬による抗蛋白尿効果が最も効果的である

¹国際医療福祉大学三田病院診療看護師, ²国際医療福祉大学医学部腎臓内科, 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, 佐藤 敦久²

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 治療で血圧管理と減塩は重要である。われわれは本学会で、効果的な減塩は普段の食塩摂取量や CKD ステージなどから個別に勘案すべきであり、一律で急速な減塩は有用ではないことを報告してきた。今回糖尿病合併の有無と CKD ステージにより 6 g 減塩と RAS 阻害薬の臨床効果について検討した。【方法】当科に入院した 166 例 (糖尿病合併 95 例) を対象とした。原則 6 g 減塩食とし入院日随時尿と塩分チェックシートから普段の食塩摂取量が多いと推察された患者では 8 g から開始した。入院後血圧、血液、尿検査を定期的に行った。【結果】6 g の減塩により血圧は有意に低下しその程度は RAS 阻害薬投与群でさらに大きかった。降圧度は糖尿病合併の有無と CKD ステージ (CKD 1-3 vs 4-5) による相違は認めなかった。しかし抗蛋白尿効果は RAS 阻害薬投与群の糖尿病合併 CKD のステージ 1-3 群で最も大きく、G4-5 群では効果は弱く逆に有害事象が多かった。【結論】本研究から糖尿病合併 CKD の G1-3 ステージでは減塩のうえに RAS 阻害薬の使用が特に有効であることが示された。G4-5 ステージは腎機能低下などのリスクが高く RAS 阻害薬の有用性は低くなる。

O-067

腹部肥満者における遅い夕食習慣と蛋白尿出現との関連

¹金沢大学附属病院栄養管理部, ²金沢大学附属病院腎臓内科, ³金沢医療センター腎・膠原病内科
徳丸 季聡¹, 遠山 直志², 原 章規², 北島 信治², 北川 清樹³, 岩田 恭彦², 坂井 宣彦², 清水 美保², 古市 賢吾², 和田 隆志²

【目的】肥満例における蛋白尿は末期腎不全のリスク因子であり、蛋白尿の出現予防は重要である。本研究では遅い夕食習慣と蛋白尿出現との関連を検討した。【対象と方法】金沢市で健康診断を受けた40歳以上で、腹囲を身長で除いた値が0.5以上の腹部肥満者を対象とした。遅い夕食習慣(就寝前2時間以内の夕食が週3回以上)と、蛋白尿出現(試験紙法で1+以上)までの時間との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。また既知のCKD リスク因子であるBMI、収縮期血圧、総コレステロールの変化を混合効果モデルを用いて解析した。【結果】対象は18,044例。観察期間の中央値は3.9年であった。遅い夕食習慣のない群(ハザード比1.0)と比較し、遅い夕食習慣のある群はハザード比1.13(95%信頼区間1.02, 1.26)とリスクの増加を認めた。BMI、総コレステロールの経年変化は二群間に差を認めず、遅い夕食習慣のある群で高値であった収縮期血圧は観察期間中に差が消失した。【結語】腹部肥満者において、遅い夕食習慣は蛋白尿出現リスクと関連する可能性が考えられた。

O-068

参加型CKD保健指導は次年度健診時の腎機能低下を抑制する～香川県国保特定健診受診勧奨/保健指導～

¹香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科, ²丸亀市健康福祉部健康課, ³香川県国民健康保険団体連合会, ⁴香川労災病院腎臓内科
祖父江 理¹, 松下 奈緒², 岡野 由佳³, 藤岡 宏⁴, 南野 哲男¹

【背景】全国的にCKD患者に対する保健指導が実施されているが、その実際の指導内容の評価は少ない。【方法】平成27～29年度丸亀市国保特定健診結果を用いて保健指導がeGFR変化度と与える影響を検討した。保健指導はeGFR 50-60(70歳以上は40-60) and/or 尿蛋白1+の被保険者に案内した。保健師・栄養士による参加型腎臓病教室は集団教室に加えて抽出したリスク因子を参加者が相互に指摘しあう形式のグループワークを行った。【結果】2015年度保健指導レベル592名中2015年度保健指導受講群(209名)では未受講群(383名)と比較してeGFR変化度(ml/min/1.72 m²/年)は改善を認めた(+2.9 [95%CI +1.9—+3.9] vs. +1.2 [95%CI +0.5—+1.9], p=0.01)。保健指導受講は受講時の年齢・HbA1c・eGFR・尿蛋白・血圧等で補正してもeGFR変化度を改善した[β=1.55 [95%CI 0.37-2.73], p=0.01]。特に蛋白尿のみで抽出された群よりeGFRで抽出された群の方がより有効であった。【結語】患者参加型の集団CKD保健指導は血圧等の測定可能因子と独立して、短期的に腎機能を保持する効果を認めた。改めて生活指導の重要性が示唆された。

O-069

CKD 外来教育指導の有効性と課題

南里泌尿器科医院
南里 正之, 南里 正晴

【背景】腎臓病教育入院は腎専門医、看護師および栄養士が介入することによってeGFRの低下を遅らせ、緊急透析導入の回避など有効性が報告されている。しかしながら自覚症状の乏しいCKD患者は糖尿病患者のインスリン指導といった明確な目的がない教育入院を容認しにくい。【目的】CKD教育指導を外来で行い、その有用性と問題点について検討する。(対象)2016年10月から2018年12月までに外来教育指導を行った患者76名。尿蛋白/クレアチニン比(UPCR)>0.5 g/gCrかつまたはeGFR<50 mL/min/1.73 m²の患者を対象とした。【方法】3か月間で5回の指導を行った。1回目は医師と看護師による内服薬の確認や禁煙指導、家庭血圧測定の説明を行った。2回目以降は管理栄養士による指導を主体とした。2回目と5回目にはソルセイブによる食塩味覚閾値を検査し、1回目と5回目の指導後に蓄尿カップによる24時間尿での塩分と蛋白摂取量を測定した。【結果】11名は自己判断で中途離脱となった。完遂した65名の塩分摂取量(前8.3後6.7 g/day, p<0.01)、食塩味覚閾値(前0.8後0.6, p<0.001)、UPCR(前1.3後0.9 g/gCr, p<0.01)は有意差をもって低下した。【結語】3か月間の外来教育指導は患者の食生活を改善し蛋白尿を軽減することができた。しかしながら中途脱落症例も多く、CKD 外来教育指導には改善の余地がある。

O-070

慢性腎臓病患者に対する教育入院の効果～塩分味覚の検討も含めて～

長崎大学病院腎臓内科
太田 祐樹, 牟田 久美子, 北村 峰昭, 山下 裕, 小畑 陽子, 西野 友哉

【背景】これまでに慢性腎臓病患者に対する教育入院は腎保護に有効であると報告されており、2008年より当院においても教育入院を行っている。【方法】2016年10月から2018年9月までに教育入院を行った慢性腎臓病患者113名のうち3ヶ月以上のフォローアップが可能であった88名を対象とし、入院前と入院時、入院3か月後のデータを比較した。また、栄養指導時に食塩味覚閾値判定濾紙を用いて塩味の味覚感度を測定し、教育入院前後での塩味に対する感度変化についても検討した。【結果】年齢は65.8±12.3歳、女性が35.2%。原疾患は糖尿病性腎症が39.8%、慢性糸球体腎炎が23.9%、腎硬化症が22.7%、ADPKDが5.7%、その他が7.9%であった。CKDステージは、G3:26.1%、G4:44.3%、G5:29.5%であった。eGFRの傾き(ΔeGFR)は入院後が入院前と比較して有意に緩やかになっていた(入院前ΔeGFR: -0.92 ml/min/1.73²/月, 入院後ΔeGFR: -0.085 ml/min/1.73²/月, P<0.001)。また、食塩味覚閾値は入院3か月後が入院時と比較して有意に低かった(入院時:1.07 mg/cm², 入院3か月後:0.88 mg/cm², P<0.001)。入院前後において、血圧は有意な低下が認められ、塩分摂取量に有意差はなかったが減少傾向であった。【結論】当院での慢性腎臓病患者の教育入院において、入院前後でΔeGFR、食塩味覚閾値の改善が認められた。

O-071

トルバプタンはPERKのリン酸化を介してNrf2/HO-1を活性化

東京医科歯科大学腎臓内科学
藤木 珠美, 安藤 史顕, 磯部 清志, 須佐 紘一郎, 森 崇寧, 野村 尚弘, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一

トルバプタンは腎障害モデル動物において腎機能を改善させるが、その機序は不明である。慢性腎臓病(CKD)の発症・進展には酸化ストレスが関与し、heme oxygenase-1 (HO-1)を含む抗酸化酵素群を活性化する nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)はCKD治療薬開発の標的分子として着目を集める。Nrf2活性化薬のバルドキシロンには腎機能改善効果が期待され、現在臨床試験が行われている。今回我々は皮質集合管培養細胞およびC57BL/6Jマウスを用いて、トルバプタンのNrf2/HO-1への効果を検証した。トルバプタンはprotein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)のリン酸化を介してNrf2/HO-1を活性化させた。さらにNrf2活性化の機序が異なるトルバプタンとバルドキシロンは、Nrf2/HO-1活性化の相乗効果を発揮したことから、併用により腎保護効果を増強できる可能性がある。バルドキシロンの副作用として体液貯留による心不全が指摘され臨床応用への課題となっているが、水利尿薬であるトルバプタンとの併用は副作用軽減の観点からも重要である。トルバプタンはすでに心不全治療薬として実用化されており、CKD治療への応用が期待される。

O-072

PHD 阻害薬による肥満・2型糖尿病マウスのアルブミン尿減少に関する分子メカニズムの検討

¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²JT 医薬総合研究所, ³日本医科大学解析人体病理学
菅原 真衣¹, 田中 真司¹, 齊藤 久さこ¹, 石本 遊¹, 若島 健志², 福井 健人², 清水 章³, 稲城 玲子¹, 田中 哲洋¹, 南学 正臣¹

【背景】我々はプロリン水酸化酵素 (PHD) 阻害薬 (enarodustat) が肥満・2型糖尿病 BTBR ob/ob マウスの糖と脂質代謝を改善し、アルブミン尿を減少させることを報告した(第60回日腎総会)。代謝改善に比してアルブミン尿減少効果は大きく、PHD阻害薬は直接的な腎保護作用を持つ可能性がある。【方法】単離糸球体マイクロアレイ解析により、enarodustatで発現量が変化する遺伝子を抽出し、候補因子の発現に対してPHD阻害薬および低酸素誘導因子(HIF)が及ぼす直接的影響を培養マウスメサングウム細胞で検証した。【結果】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enarodustat投与群で有意に減少していた(317±62 vs 173±25 pg/mg Cr, p=0.03)。培養メサングウム細胞では、enarodustatがバルミチン酸によるMCP-1の発現上昇を抑制した。siRNAでHif-1αをノックダウンすると、この効果は消失した。【結論】PHD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。

O-073

PHD阻害薬はグリコーゲン貯蔵増加により腎を虚血障害から保護する

¹東京大学医学系研究科, ²JT 医薬総合研究所
伊藤 麻里江¹, 田中 哲洋¹, 若島 健志², 福井 健人², 南学 正臣¹

【背景】Hypoxia-inducible factor (HIF) は虚血障害の hypoxic preconditioning を仲介するが、その機序は不明だ。Prolyl hydroxylase domain proteins (PHDs) は HIF α を水酸化しユビキチン分解を誘導して HIF 活性を調整する。enarodustat を含む PHD 阻害薬は腎性貧血治療薬として治療段階にあるが、更なる腎保護効果が期待される。【方法】虚血性 AKI の in vitro モデルとして、ヒト近位尿細管細胞の oxygen glucose depleted (OGD) モデルを用いて PHD 阻害の効果を調べた。enarodustat 投与または PHD1-3 や HIF1, 2 α の siRNA knockdown を使用し細胞生存率と ROS を測定した。enarodustat 投与群では glycogen, NADP/NADPH, GSSG/GSH も併せて測定した。オートファジーの関与は Atg5 KO 細胞を使用した。GYS1 の siRNA や 2-DG を使用し glycogen 合成阻害の効果を調べた。【結果】enarodustat と PHD2 は HIF1 を介して有意に細胞死抑制・ROS 減少を示した。本モデルでは PHD 阻害の保護効果は Atg5-KO 細胞でも影響はなかった。enarodustat は glycogen 合成に関与する複数の酵素の mRNA 発現を増やし、glycogen 貯蔵量を増やした。glycogen は解糖系の基質となり ATP を増加させると同時に、ペントースリン酸化経路により NADP 産生を増やし GSH を還元する。glycogen 合成の阻害で enarodustat の細胞保護効果は相殺された。【結論】PHD 阻害はグリコーゲン合成の upregulation を介して腎を虚血障害から保護する。

O-074

ラット慢性腎臓病モデルにおいて PHD 阻害薬が腎臓および心血管合併症に与える影響の検討

¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²JT 医薬総合研究所
内田 梨沙¹, 田中 哲洋¹, 齊藤 久さこ¹, 菅原 真衣¹, 福井 健人^{1,2}, 若島 健志^{1,2}, 南学 正臣¹

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者の多くは心血管合併症を認め、特に心肥大は予後を悪化させる。PHD 阻害薬は腎性貧血治療薬として臨床試験が進められているが、虚血性急性腎障害、心筋梗塞における障害軽減効果も報告されている。CKD モデルにおいて腎保護効果を示す報告はあるものの、心臓への影響は未だ明らかでない。【方法】SD ラットに 5/6 腎臓摘出術を施行し、(1) sham 手術群 (n=9), (2) 5/6 腎臓摘出術+正常餌群 (n=18), (3) 5/6 腎臓摘出術+Enarodustat (PHD 阻害薬) 混餌群 (n=14) の 3 群に分け、飲料水に NO 合成阻害薬である L-NNA を投与した。採血、尿採取を行い、術後 6 週で心臓超音波検査施行後に採材を行った。【結果】Enarodustat 混餌群において収縮期血圧、血清 BUN/Cr は低下傾向であり、心臓超音波検査で左室肥大は改善した。腎臓では線維化、マクロファージ浸潤、酸化ストレスに関する各種因子の著明な改善を認め、心臓においても線維化、マクロファージ浸潤の低下を認め、VEGF や Angiopoietin2 などの血管新生に関与する mRNA 発現は有意に上昇していた。【考察】PHD 阻害薬は CKD モデルにおいてエリスロポエチン製剤と同様に左室肥大を抑制した。同手法による HIF の活性化は腎保護効果の他、心血管合併症にも保護効果を示すと考えられる。

O-075

PHD 阻害薬が骨格筋の形質や代謝に与える影響

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
竹村 浩至, 西 裕志, 東原 崇明, 南学 正臣

腎性貧血の治療には赤血球造血刺激因子製剤が有効である。腎臓のエリスロポエチン産生を調節する転写調節因子 hypoxia-inducible factor (HIF) の活性は HIF prolyl-hydroxylase (PHD) に調節され、PHD 阻害薬は新規腎性貧血治療薬として期待される。一方で健常者の血中 Hb 濃度も上昇させ、世界アンチ・ドーピング機構は PHD 阻害薬を使用禁止薬物に指定している。我々は低酸素環境や PHD 阻害薬が骨格筋に直接与える影響を培養細胞系で評価した。マウス骨格筋由来筋芽細胞株 C2C12 細胞を筋管細胞に分化させた酸素濃度 4% で培養したところ、分化で重要な Myogenin や Myh の遺伝子発現が上昇した。一方、PHD 阻害薬 Roxadustat (FG-4592) で筋管細胞を 24 時間刺激したところ、ミオシン重鎖タンパク量や筋線維構成に変化を認めなかったが、細胞内糖取り込みを亢進させたほか、Ldh や Pdk の遺伝子発現を上昇させ、嫌気性代謝の活性化が示唆された。さらに、細胞外フラックスアナライザーによる検討ではミトコンドリア呼吸の抑制と解糖系由来のプロトン流出速度の上昇が観察された。同業は骨格筋細胞の ATP 産生を低下させるが、速やかなエネルギー供給を求める無酸素運動では有益な可能性がある。以上 PHD 阻害薬は骨格筋代謝プロファイルを変化させ、運動耐用量や筋出力に影響を与え得ることが示唆された。

O-076

PKA 活性化薬の開発と先天性腎性尿崩症治療への応用

東京医科歯科大学腎臓内科学
安藤 史顕, 磯部 清志, 森 崇寧, 須佐 紘一郎, 野村 尚弘, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一

先天性腎性尿崩症は尿濃縮機構が破綻し多尿となる疾患であり QOL の低下を招く。原因の約 90% をバゾプレシン 2 型受容体 (V2R) の機能喪失型変異が占めており、バゾプレシンへの不応性から cAMP/protein kinase A (PKA)/AQP2 水チャネル シグナルを活性化できない。我々は、PKA の細胞内局在を規定する A-kinase anchoring proteins (AKAPs) と PKA の結合阻害に着目したところ、cAMP 非依存性に PKA を直接活性化し、腎性尿崩症モデルマウスの尿量を減少させる低分子化合物 FMP-API-1/27 を発見した。そこで治療薬の開発を目的として、より PKA/AQP2 活性化効果の高い低分子化合物の同定を試みた。FMP-API-1/27 を元にした誘導体展開と、類似構造を指標とした in silico のスクリーニングにより新規 AKAPs-PKA 結合阻害剤を探索した。その結果、腎臓集合管培養細胞でバゾプレシンと同等の PKA/AQP2 活性化効果を持つ化合物の開発に成功し、GPCR アゴニストと同等の効果を持つ低分子化合物が実際に存在し、治療薬としてポテンシャルが高いことを明らかにした。並行して、ドラッグリポジショニングの観点から FMP-API-1/27 に構造が類似する既存薬を検索し、PKA/AQP2 活性化効果のある医薬品がある事も発見した。今後、化合物の特性を把握し先天性腎性尿崩症に限らない PKA 関連疾患への応用を検証する。

O-077

NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における Moesin の役割の解明

立命館大学薬学研究所
川口 高德, 波多野 亮, 浅野 真司

Na⁺/K⁺/2Cl⁻ 共輸送体 2 (NKCC2) は尿細管の太いヘンレの上行脚の管腔膜上において電解質の再吸収を担う輸送体であり、遺伝的変異が電解質再吸収不全を特徴とする I 型 Bartter 症候群を引き起こすこと、ループ利尿薬の標的分子であることなどから生理的な重要性が高い。近年、尿細管において細胞骨格関連タンパク質 Moesin が NKCC2 と複合体を形成し、NKCC2 の細胞内小胞輸送に関与することが報告された。しかし、腎臓における Moesin の生理機能については未だ明らかとなっていない。本研究では、Moesin ノックアウト (MKO) マウスを用いて、Moesin 欠損時の NKCC2 のエンドサイトーシスへの影響と尿細管での再吸収に関わるフェノタイプを解析した。その結果、MKO マウスでは、細胞膜上での NKCC2 の発現上昇が見られ、これに対応したフロセミド感受性の K⁺ 輸送活性の上昇が観察された。また、MKO マウスでは、エンドサイトーシスの抑制、エンドサイトーシスに重要である脂質ラフトでの NKCC2 の発現レベルの低下が見られた。in vivo における解析では、MKO マウスは Na⁺ および Cl⁻ の尿中への排泄量が低下し、高 Cl⁻ 血症を呈することが明らかとなった。

O-078

ラットの腎と膀胱のアクアポリン活性に及ぼす膀胱内尿量の影響

北上中央病院/サザンナイトラボラトリー
菅谷 公男

【目的】膀胱はアクアポリン (AQP) を通して尿を吸収するが、吸収は一定量の膀胱内尿量以上から開始される。そこで、膀胱内尿量が腎と膀胱の AQP mRNA 活性に及ぼす影響を検討した。【方法】メスラットをコントロール群、V2 受容体拮抗薬投与の利尿薬群と、抗利尿ホルモン投与の抗利尿薬群に分け、ウレタン麻酔下に各群の半数に生理食塩水 0.2 ml を、残り半数には 2 ml を膀胱内に注入し尿道を閉塞して 2 時間後の膀胱内尿量、腎と膀胱の AQP や各種受容体の mRNA 発現量を比較した。【結果】2 時間後の膀胱内尿量は膀胱注 0.2 ml でも 2.0 ml でもコントロール群と抗利尿薬群では 0.6-0.9 ml であり、利尿薬群では 1.8-2.4 ml と増加した。腎は AQP1, 2, 4 と V2 受容体の発現量が多く、膀胱は AQP3 と ENaC の発現量が多かった。膀胱では、膀胱内尿量の増加に伴ってムスカリン受容体 M2, M3, P2X3, アドレナリン α 1a や α 1d 受容体の発現量が減少したが、アドレナリン β 3 受容体、eNOS, AQP1, 3 と ENaC の発現量が増加した。一方、腎では膀胱内尿量の増減で変化するのはなかった。【結論】膀胱では膀胱内尿量の増加に伴って膀胱収縮に作用する受容体活性が低下し、AQP 活性は上昇して尿を吸収するが、腎の AQP 活性は膀胱内尿量の影響を受けない。

O-079

NCX1 を介した NCC の脱リン酸化と尿中カリウム排泄機構の解明

¹東京医科歯科大学腎臓内科, ²福岡大学薬理学教室, ³東京都立駒込病院腎臓内科

正田 若菜¹, 野村 尚弘¹, 安藤 史顕¹, 田頭 秀章², 岩本 隆宏², 太田 哲人³, 磯部 清志¹, 森 崇寧¹, 須佐 紘一郎¹, 蘇原 映誠¹, 頼 建光¹, 内田 信一¹

【背景・目的】カリウム (K) バランスの調節には腎臓による K 排泄が重要である。我々はこれまでに K 負荷急性期の尿中 K 排泄制御にはカルシニューリン (CaN) による Na-Cl 共輸送体 (NCC) の脱リン酸化が重要であることを報告した。しかし、この詳細な分子機構は未だ不明である。【方法】NCC と CaN を強制発現させた HEK293 細胞およびマウスを用いて、K 負荷後の NCC のリン酸化、細胞内 Ca 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$)、尿中 K 排泄の評価を行った。Na/Ca 交換輸送体 (NCX) 1 の阻害は、特異的阻害剤 SEA0400, siRNA, NCX1 ヘテロノックアウト (NCX1^{+/-}) マウスを用いて行った。【結果】培養細胞において SEA0400 および siRNA ノックダウンによる NCX1 の阻害により高 K 時の NCC 脱リン酸化は有意に抑制された。また SEA0400 は高 K による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇も抑制した。マウスにおいて SEA0400 投与および NCX1^{+/-} マウスによる NCX1 機能阻害によって高 K による NCC の脱リン酸化は抑制された。さらに、SEA0400 は K 負荷後の尿中 K 排泄も抑制した。【結論】高 K による脱分極でリバースモードとなった NCX1 から Ca が細胞内へ流入することが、CaN による NCC の脱リン酸化および尿中 K 排泄に関わると考えられた。

O-080

タクロリムスは NCC のリン酸化を亢進し 4 型 Bartter 症候群の症状を改善する

東京医科歯科大学腎臓内科

松浦 喜明, 野村 尚弘, 正田 若菜, 蘇原 映誠, 頼 縦光, 内田 信一

【背景・目的】Bartter 症候群 (BS) および Gitelman 症候群 (GS) は塩喪失性多尿、低カリウム (K) 血症、代謝性アルカローシスなどを特徴とする遺伝性尿管疾患である。3 型・4 型 BS と GS では遠位尿管に存在する NCC の活性低下が病気の本態の一部と考えられている。我々はカルシニューリンが NCC の脱リン酸化に関与していることを発見し報告した。また、カルシニューリン阻害薬により NCC のリン酸化が亢進することが報告されている。本研究ではタクロリムスが NCC のリン酸化を亢進し、3 型・4 型 BS と GS の治療に有効であるという仮説を立て、検証を行った。【方法】野生型および 4 型 BS モデルマウス (Bsnd^{neo/neo}マウス) に、通常食もしくは高 K 食の下で、2 週間のタクロリムスの皮下投与を行った。【結果】タクロリムス投与により、Bsnd^{neo/neo}マウスにおいて血清 K 濃度の上昇傾向が認められ、高 K 食では血清 K 濃度の改善はより顕著であった。また、Bsnd^{neo/neo}マウスでは野生型と比較して、タクロリムス投与による NCC および NKCC2 のリン酸化の亢進を認めた。【結論】タクロリムス投与は 4 型 BS モデルマウスにおいて、NCC および NKCC2 のリン酸化を亢進し、低 K 血症を改善した。BS や GS の治療薬として、タクロリムスが有効となる可能性がある。

O-081

CCL3, 4, 5/CCR5 axis は MRL/lpr マウスにおける Neutrophil Extracellular Traps (NETs) 形成を促進する

¹防衛医科大学校腎臓内分泌内科, ²防衛医科大学校生化学
松原 秀史¹, 新井 仁明², 伊藤 誓悟¹, 山形 瑛¹, 今給黎 敏彦¹, 大島 直紀¹, 熊谷 裕生¹

【背景】C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) は主に CD4⁺T 細胞上に発現し、HIV が宿主細胞に進入する際に補受容体として機能する。関節炎モデルマウスでは CCR5 阻害が滑膜へのリンパ球浸潤を抑制する等多様な機能が示唆されている。殺菌機序である neutrophil extracellular traps (NETs) は SLE の病態に関与するが、CCR5 の好中球における役割は不明であり NETs 形成への関与について検討した。【方法】18 週齢の MRL/lpr マウスに CCR5 阻害薬の DAPTA (0.01 mg/kg) を 2 週間皮下投与して組織学的に評価した。MRL/lpr マウスの好中球の CCR5 発現を免疫蛍光染色で評価した。好中球に CCL3, 4, 5 をそれぞれ添加 (agonist 群) 及び DAPTA を添加 (agonist + inhibitor 群) 培養して NETs 形成率を評価した。NETs 形成時の Ca⁺⁺ の細胞内流入を評価した。【結果】vehicle 群に比し DAPTA 群の糸球体当たりのリンパ球数は有意に低かった。4 週齢の MRL/lpr マウス、wild type に比し 18 週齢の MRL/lpr マウスの好中球では CCR5 が高発現していた。agonist 群は NETs 形成率がコントロール群、agonist + inhibitor 群に比し有意に高かった。agonist 投与で Ca⁺⁺ の細胞内流入が確認された。【結論】炎症病態において CCL3, 4, 5/CCR5 axis はリンパ球浸潤だけでなく Ca⁺⁺ 流入を介して NETs 形成に関与する事が示唆され、新たな治療標的になると考えられた。

O-082

TLR9-IL-17A 経路は敗血症急性腎不全の進展に関与する

¹浜松医科大学第一内科, ²浜松医科大学附属病院血液浄化療法部

内藤 善隆¹, 辻 孝之¹, 永田 総一郎¹, 辻 尚子¹, 藤倉 知行¹, 大橋 温¹, 加藤 明彦², 安田 日出夫¹

【背景】我々は Toll-like receptor 9 (TLR9) が敗血症性の急性腎障害 (AKI) 進展に中心的な役割をなすことを報告してきたが、TLR9 の下流経路は検討されていない。肺抗酸菌感染で TLR9 が IL-17A を調整して病態に関与していることが報告された。TLR9 経路の下流因子としての IL17 が敗血症性 AKI を進展させると仮説を立てた。【方法】Tlr9 ノックアウトマウス (Tlr9KO) と IL17A ノックアウトマウス (IL17AKO)、野生種マウス (WT) に cecal ligation and puncture (CLP) 手術を行い、18 時間後の腎機能・組織障害、脾臓のアポトーシス、術後 7 日間の生存率を評価した。さらに Tlr9KO と WT における CLP 3, 6, 18 時間後の血漿・腹水中の IL-17A 濃度、CLP 3 時間後の脾臓 $\gamma\delta$ 細胞の IL-17A 産生能を比較した。【結果】Tlr9KO, IL17AKO では WT と比較して CLP 18 時間後の腎機能・組織障害、脾臓のアポトーシス、CLP 後 7 日間の死亡率は有意に軽減。Tlr9KO では WT と比較して CLP 後の血漿・腹水中の IL-17A 濃度、CLP 3 時間後の脾臓 $\gamma\delta$ T 細胞の IL-17A 産生能は有意に低下した。【結論】Tlr9KO と IL17AKO は敗血症性 AKI に対して保護的に作用し、Tlr9KO により腹水・血漿・脾臓 $\gamma\delta$ T 細胞の IL-17A 産生は有意に低下することを示した。これらの所見は TLR9-IL17A 経路が敗血症性 AKI の病態に関与していることを示唆する。

O-083

糖尿病では急性期傷害関連タンパク Histone に対する白血球の炎症免疫応答が亢進している

慶應義塾大学医学部総合診療科

平橋 淳一, 黒澤 美穂, 大久保 光修

糖尿病患者は心血管病をはじめ敗血症や外傷等による急性炎症に対して脆弱であることは臨床的によく知られている。我々はそのメカニズムの候補として、白血球の急性期タンパクに対する免疫応答が糖尿病により修飾を受けているという仮説をたてた。これを立証するため、金属同位体標識抗体を用いて細胞内外のタンパク質を検出する CyTOF (cytometry by time-of-flight) 技術を応用し、急性炎症惹起性タンパクであるヒストンを投与したマウスの白血球を細胞表面マーカーで識別し、同時に細胞内リン酸化シグナルを単一細胞ごとに検出した。その結果、ヒストン投与後一過性に CD11b+Ly6G+ (好中球分画) 細胞が増加し、高脂肪食 12 週間投与により作成した糖尿病マウスでは、好中球分画の一部で I κ B α のリン酸化が著しく亢進した。このことから糖尿病において好中球に属する特定の細胞群の炎症免疫応答が亢進している可能性が示唆された。またヒストン投与によるマウスの生存は CD11bKO マウスにおいて顕著に改善した。今後 CD11bKO マウスにける白血球細胞の個々のリン酸化シグナルを CyTOF に検出し、ヒストンに反応する新たな細胞群の同定を行うことにより、糖尿病患者における急性炎症への脆弱性のメカニズムの一端を解明することを目指している。

O-084

腎保護作用を発揮するコリン性抗炎症経路におけるマクロファージおよび CD4 陽性 T 細胞の関連

¹東京大学, ²University of Virginia School of Medicine
井上 剛¹, Mark Okusa², 南学 正臣¹, 稲城 玲子¹

【背景】我々は迷走神経刺激によって、コリン性抗炎症経路 (Cholinergic anti-inflammatory pathway: CAP) が活性化され、急性腎障害が軽減されることを示してきた。CAP における $\alpha 7$ ニコチン受容体陽性マクロファージおよび $\beta 2$ アドレナリン受容体陽性 CD4T 細胞の重要性は主に in vitro の実験では示されているものの、その関連の解明は進んでいない。【目的および方法】Rag1 ノックアウト (KO) マウス (B 細胞および T 細胞欠損マウス) および脾臓摘出マウスを用いて、移入実験を組み合わせることにより、マクロファージおよび CD4 陽性 T 細胞の生体内での役割を評価した。腎障害としては、両側虚血再灌流障害モデルを使用した。【結果】ニコチンで活性化させたマクロファージをレシビエントマウスに移入すると、腎臓が保護されるものの、脾臓マウスおよび Rag1KO マウスでは保護効果が消失した。またノルアドレナリンで活性化させた CD4 陽性 T 細胞の移入による腎保護効果も Rag1KO マウスでは消失した。【結論】CAP を介した腎保護作用発揮にはマクロファージおよび CD4 陽性 T 細胞が重要と考えられた。一方、腎保護メカニズムは従来考えられてきた以上に複雑であり、その他の免疫細胞の関与も考えられた。

O-085

eNOS-NO 経路の破綻は NLRP3-Inflammasome 活性化を促進させ、腎障害を進展させる

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

和田 佳久, 長洲 一, 近藤 恵, 十川 裕史, 角谷 裕之, 城所 研吾, 佐藤 稔, 柏原 直樹

【背景】内皮機能障害はCKD進展に関与しており、一方、慢性炎症もまた重要な基盤病態である。しかしながら内皮障害と慢性炎症の病態連関は明らかではない。【目的】内皮 eNOS/NO/cGMP/PKG 経路は腎内で NLRP3-inflammasome (慢性炎症) 活性化を抑制的に制御しており、内皮障害は Inflammasome 活性化を介して、CKD 進展に関与する、以上の仮説検証を目的とした。【方法】eNOS 欠損 (eNOSKO), Inflammasome アダプタ ASC 欠損 (ASCKO), eNOS-ASC 二重欠損 (eNOS-ASC DKO), 野生型 (WT; C57BL6/J) マウスを使用した。アンジオテンシン II (AII) 投与 (500 ng/kg/min) モデルを作成し 4 週間後に解析した。【結果】WT-AII では血圧上昇を認めるもの、アルブミン (Alb) 尿と組織障害を認めなかった。eNOSKO-AII では血圧上昇と Alb 尿および硬化糸球体を認めた。eNOSKO-AII では Inflammasome 関連遺伝子 (IL1 β , ASC) の有意な発現上昇を認めた。次に eNOSKO および eNOS-ASC-DKO に対して AII 慢性持続投与を行なった。eNOSKO-AII に比較して eNOS-ASC-DKO-AII では Alb 尿は抑制傾向であり組織障害は有意に改善された。eNOS-NO 経路の破綻 (内皮障害) は AII による腎障害を Inflammasome の活性化を介して促進させることが判明した。【結論】血管内皮機能障害は Inflammasome 活性化を促進させ、腎機能障害を進展させる。

O-086

ポドサイトにおける TRPV2

¹新潟大学腎研究センター腎構造病理学分野, ²新潟大学研究推進機構矢尾板 永信¹, 吉田 豊²

【背景】ポドサイトは糸球体肥大や過剰濾過などで機械的な負荷を受けるが、その負荷をポドサイトはどのように感知し反応するかは分かっていない。細胞が機械的的刺激を感知する陽イオンチャネルの多くは、Transient Receptor Potential (TRP) スーパーファミリーに属する。我々は、生体内と同等の形質を示すポドサイトの培養に成功し、その RNA-seq 解析の結果、TRP チャネルの中で TRPV2 が多く発現していることを見出した。TRPV2 は、機械的的刺激により開口し、Ca²⁺の流入を生じる。本研究では、TRPV2 の局在、TRPV2 刺激による細胞内 Ca²⁺濃度の変化を検討した。【方法】腎臓での局在を免疫染色、Western blot, RT-PCR で、TRPV2 による Ca²⁺流入を Fluo-8 を用いた培養ポドサイトで調べた。【結果】腎臓の免疫染色では、ラット、マウス、ヒトに共通して糸球体に最も強い染色が見られた。ラット腎でのシナプトポドサイトの二重染色および免疫電顕では、ポドサイトの足突起を中心とした局在を示した。Western blot, RT-PCR の所見でも、糸球体優位の発現を示した。新生児腎では、capillary loop stage 以降から発現が見られた。培養ポドサイトの細胞内 Ca²⁺濃度は、TRPV1-3 を活性化するジフェニルボリン酸 2-アミノエチルで増加し、TRPV2 ノックダウン細胞で抑制された。【結論】TRPV2 は主にポドサイトの足突起に局在し、Ca²⁺流入に関与していることが示された。

O-087

ステロイド感受性ネフローゼ症候群新規原因遺伝子 *ITSN2* の同定¹東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野, ²藤田医科大学医学部小児科工藤 宏紀¹, 新妻 創¹, 松木 琢磨¹, 木越 隆晶¹, 内田 奈生¹, 熊谷 直憲²

ネフローゼ症候群 (NS) は小児に最も多い原発性糸球体疾患である。ステロイド抵抗性 NS (SRNS) の家系解析により、多数の原因遺伝子が報告されている。ステロイド感受性 NS (SSNS) においても遺伝的要因の関与が考えられているが、詳細は明らかでない。我々は、常染色体劣性遺伝形式が疑われる SSNS 同胞例を対象に、全エクソンシーケンシングを行った。解析の結果、単一の原因候補遺伝子 *ITSN2* を同定した。ボストン小児病院との共同研究により、血族婚家系の SSNS 症例より *ITSN2* の Homo 変異を新たに同定した。COS-7 細胞に *ITSN2* を強制発現させると、変異 *ITSN2* は野生型 *ITSN2* と比較して、活性型 CDC42 を有意に減少させ、フィロポディア形成も有意に抑制された。*Itsn2* ノックアウトマウスを作製し、リポ多糖 (LPS) 投与による一過性蛋白尿モデルを用いた表現型解析では、ノックアウトマウスにおいて野生型と比べてアルブミン尿の有意な増加と、足突起消失の遷延を認めた。本研究により *ITSN2* が SSNS の新規原因遺伝子であることを明らかにした。CDC42 は糸球体上皮細胞の機能に関与する重要な因子の一つであり、その活性調節因子が SRNS の原因遺伝子として同定されている。SSNS の一部において SRNS と共通の病態を有することを初めて証明した。

O-088

NPHS1 は小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子である

神戸大学小児科

山村 智彦, 長野 智那, 堀之内 智子, 野津 寛大, 飯島 一誠

我々は、日本人小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群 (SSNS) 患者 224 名と健常コントロール (HC) 419 名を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) で、*HLA-DR/DQ* 領域に強い関連を見出し、最も発症リスクの高い *HLA* ハプロタイプ: *HLA-DRB1*08:02-HLA-DQB1*03:02* とその tag SNP: rs3129888 を同定、日本人小児 SSNS 患者 216 名と HC 719 名を対象とした replication study で確認した (JASN 2018)。今回、日本人小児 SSNS 患者 865 名と HC 2,743 名を対象とした拡大 GWAS を実施したところ、*HLA-DR/DQ* 領域以外に、19 番染色体の *NPHS1-KIRREL2* 領域にゲノムワイド有意な ($P < 5 \times 10^{-8}$) 10 数個の SNP を同定した (OR: 1.732-2.019)。これらの SNP の機能解析として、minigene による in vitro splicing 解析を行なったところ、*NPHS1* exon3 及び exon17 に存在する SNP の synonymous minor allele によって、それぞれの exon が欠失した mRNA の産生が増加することが示唆された。また、rs3129888 と上記の *NPHS1* functional SNP の minor allele をともに有する場合には、発症リスクが相加的に増大することも明らかになった。さらに、これらの *NPHS1* functional SNP は、韓国人、南アジア人のコホートによる replication study でも有意な関連が確認された。以上より、小児 SSNS の発症要因として、ネフリン分子構造変化によるスリット膜の不安定性やネフリンをターゲットとした自己免疫機序が関与する可能性が考えられた。

O-089

糸球体濾過による力学的負荷は障害ポドサイトを剝離に進展させる

¹筑波大学腎・血管病理学, ²東海大学生体構造機能学佐賀 信之¹, 井藤 奈央子¹, 坂本 和雄¹, 川西 邦夫¹, 松阪 泰二², 長田 道夫¹

【背景】ポドサイト剝離は障害原因を問わず糸球体硬化の起点となるが、剝離の機序は明らかでない。剝離の局在は、分節性の硬化病変形成機序の理解につながる。【方法】ポドサイトが特異的かつ均等に傷害される NEP25 マウスを用い剝離の局在や機序を解析した。NEP25 マウス (n=11) から無作為に糸球体 143 個を電子顕微鏡で撮影し、各糸球体毎に基底膜全長をポドサイトの所見によって「正常」「足突起消失」「剝離」の3つに色分けして病変割合や糸球体内局在を解析した。更にこのマウスに片側尿管結紮 (UUO) を加え、剝離への糸球体濾過の影響を調べた。【結果】剝離は尿管結紮付近に好発し、剝離面は連続性で集塊をなす傾向があった。剝離した基底膜長は同一糸球体の足突起消失の長さと同程度で、足突起消失 55%未満の糸球体では剝離はなかった。UUO を加えたモデルでは、結紮側の腎臓ではびまん性の足突起消失にも関わらず剝離が全く起こらず、対側腎では通常 NEP25 マウスに比べて剝離が拡大した。【結論】ポドサイト剝離には糸球体の機能構造的な因子に加え、糸球体濾過という力学的な因子が複合する。集塊をなし局在性をもって剝離が進展する背景として、障害ポドサイトが細胞接着を強固にする組織応答の関連が推察される。

O-090

PLA2R 関連膜性腎症の免疫学的病勢モニタリングの技術的検討と有用性評価

名古屋大学大学院腎臓内科

秋山 真一, 丸山 彰一

【背景・目的】PLA2R 関連膜性腎症では、免疫学的病勢 (血中自己抗体濃度) が臨床的病性 (尿蛋白量) に先行して変動することから、自己抗体濃度の定期的モニタリングによる早期予後評価が注目されている。本研究では、本邦における PLA2R 抗体測定の臨床実用に向けて、市販の Euroimmune 社製 PLA2R 抗体測定用 ELISA キットを用いた免疫学的病勢モニタリングについて技術的検討と有用性評価を行った。【方法】外来通院する PLA2R 関連膜性腎症患者 (n=10) から定期的に採血し (計 2-29 回)、当該キットを用いて PLA2R 抗体濃度を測定した。同時に、当該キットの添付書類には 2 種類の測定方法 (方法 1: 濃度基準液に対する吸光度の比から濃度を見積もる; 方法 2: 検量線を作成し検体濃度を算出する) が記載されており、病勢モニタリングに適した測定方法についても検討した。【結果・まとめ】病勢モニタリングにおける当該キットの測定方法としては方法 2 の方が優れていた。調査した患者の約半数では、PLA2R 抗体濃度は尿蛋白量に先行して変動しており、自己抗体濃度の定期的モニタリングによる早期予後評価の有用性が示唆された。その一方で、PLA2R 抗体濃度と尿蛋白量の推移が連動しない患者も多く認められた。今後はエビトープ毎の自己抗体濃度についても考慮する必要性が示唆された。

O-091

腎疾患治療への応用を目指したカモスタットの抗酸化作用解析
¹熊本大学薬学部, ²熊本大学腎臓内科, ³崇城大学薬学部, ⁴山梨大学第3内科
 榎山 真美¹, 成田 勇樹¹, 浜村 佳奈¹, 柿添 豊², 向山 政志², 門脇 大介³, 平田 純生¹, 北村 健一郎⁴

【目的】腎臓病の進展には酸化ストレスが重要な役割を果たしている。私達はこれまで、セリンプロテアーゼ (SP) 阻害薬 (SPI) メシル酸カモスタット (CM) が腎保護効果を有し、その機序に抗酸化作用が関与していることを報告したが、詳細なメカニズムは不明である。本検討では、SPIであるCMおよびアプロチニン (AP) の活性酸素種 (ROS) に対する作用を比較解析した。【方法】ヒト近位尿細管細胞 (HK-2)、ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) を用いて、インドキシル硫酸およびアンジオテンシン II により ROS を誘導し SPI の効果を評価した。また、ヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) に対する直接的な消去能を *in vitro* の実験で検討した。【結果】細胞実験において、CM および AP は各種刺激により誘導された ROS を抑制した。一方 *in vitro* では、AP には $\cdot\text{OH}$ に対する消去能は認めず、CM では消去能が確認された。【考察】細胞実験において 2 種の SPI は何らかの SP を抑制し抗酸化作用を発揮し、加えて CM には直接的なラジカルスカベンジ作用があり、CM による腎保護効果の機序の一つと考えられた。

O-092

高血圧性腎障害の病態における小胞体ストレス誘導 Chaperone-mediated autophagy 機能・メカニズムの解明
 近畿大学医学部腎臓内科
 中谷 嘉寿, 高見 勝弘, 市川 昌志, 大西 佐代子, 中野 志仁, 有馬 秀二

【目的】今回高血圧性腎障害の病態での CMA 機能・メカニズムについて検討した。【方法】HK2 細胞を用いて lysosome 分画を抽出し、免疫沈降法を用いて CMA の検討を行った。【結果】Tunicamycin による CMA 活性は、投与 1 時間で急激に増加し、3 時間持続した。その後減少し、12 時間で CMA は最初まで戻り、24 時間経過時点では平常時の約 50% まで低下した。siRNA による Hsc70, Lamp2a 発現量を低下させると、CMA は減少し、apoptosis が亢進した。Ly-Lamp2A 発現は 24 時間小胞体ストレス負荷では変わらないが、酸化ストレスや TGF β などの炎症性サイトカインでは低下する。また Hsc70 輸送に関与する HDAC6 阻害剤である Trichostatin A 処理では、Ly-Lamp2A は変化ないが CMA はほぼ起こらなかった。CMA を活性化する Humanin 処理では濃度依存的に CMA は亢進するも Bax や pJNK 発現の亢進を認めた。つまり小胞体ストレス誘導 CMA は細胞障害を改善するが、異常ミトコンドリアや障害細胞の apoptosis が亢進すると考えられた。【結語】高血圧性腎障害の病態における小胞体ストレス誘導 CMA の機能・メカニズムには、apoptosis やミトコンドリア障害に深く関係しており、ミトコンドリアからの障害シグナルや epigenetic な要素の関与があると思われる。

O-093

ジクロロ酢酸はミトコンドリア保護と caspase8 経路の抑制を介して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, 鳥居 国雄¹, 岩野 正之²

【目的】シスプラチン腎障害 (CN) は尿細管上皮のアポトーシス (Apt) が主体で、オートファジーの適度な亢進で抑制される。ジクロロ酢酸 (DCA) はビルビン酸脱水素酵素キナーゼ (PDK) 4 阻害によりミトコンドリア (M) を保護し、マウスの CN を軽減すると報告があるが、DCA の抗 Apt 作用の詳細な機序は不明である。【方法】マウス近位尿細管細胞株 (mProx) にシスプラチン (Cis, 25 μM) と DCA (0-20 mM) を添加し 3-24 時間培養。Apt とその経路の分析: フローサイトメトリー法、細胞破砕液と M 分画での各種カスパーゼ (Cas), p-p53, Bax, Bcl2, チトクローム C, p62, LC3-I, II, pPDH 等のイムノブロット法あるいは TaqMan PCR。【結果】1) mProx で Cis は活性型 Cas3 を 10 倍に増強し、Apt を 25% 誘導し、DCA はその誘導を 50% 軽減させた。2) DCA は活性型 Cas3 増強を用量依存的に抑制したが、p-p53 と Bax の発現増強を軽減させなかった。3) M 分画では、DCA は Bax 蓄積と Bax/Bcl2 の増加を 40% 軽減させた。4) DCA は M 由来の活性型 Cas9 の増加を 40% 軽減し、デス経路である活性型 Cas8 の増強を 45% 程度軽減させた。5) DCA は pPDH 増強 (PDK4 阻害) を誘導し、オートファジー (p62, LC3-I/II) には影響しなかった。【考察】DCA は M 障害とデス経路を抑制して CN の軽減を誘導し、これには PDK4 阻害の関与の可能性があった。

O-094

Mint3 は尿細管細胞の NF- κB 作用亢進によるアポトーシス抑制を介して虚血再灌流傷害後の腎線維化を軽減する
¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²杏林大学腎臓内科
 那須 かほり¹, 川上 貴久², 篠原 明成¹, 南学 正臣¹

慢性腎臓病の線維化は低酸素などによる尿細管細胞傷害が始点となる。Mint3 は FIH-1 による低酸素誘導因子 (HIF) の抑制を解除し、HIF を活性化すると報告されている分子である。腎線維化における Mint3 の役割を探索するため、Mint3 ノックアウト (KO) マウスを用い片側虚血再灌流傷害 (uRI) 後の腎線維化モデルを作成した。虚血再灌流傷害自体は野生型との差を認めなかったが、KO では uRI 7 日後の線維化の増悪と、尿細管細胞のアポトーシスの増加を認めた。野生型マウスの腎で Mint3 が尿細管細胞を中心に発現していることを確認し、培養近位尿細管細胞株 (MCT) を用い Mint3 を siRNA でノックダウン (KD) する系で Mint3 の機能解析を行った。vivo と同様、KD により低酸素による MCT のアポトーシスは増加した。予想に反し、FIH-1 の siRNA による KD は Mint3 KD のアポトーシス増加に影響を及ぼさず、FIH-1/HIF は関与しないことが判明した。そこで抗アポトーシス作用をもつ転写因子 NF- κB に着目したところ、Mint3 KD では抑制性の NF- κB である p50 の mRNA、核内蛋白の増加と、NF- κB 下流の抗アポトーシス分子である cIAP2, TRAF1 などの発現低下を認めた。以上から、Mint3 は NF- κB 作用の促進によりアポトーシスを抑制し、腎線維化を軽減することが示された。

O-095

CKD 誘発筋萎縮病態における蛋白質過酸化物質 AOPPs の関与
¹熊本大学薬学部薬理学分野, ²あけぼのクリニック
 加藤 大雅¹, 渡邊 博志¹, 今福 匡司¹, 田中 元子², 松下 和孝², 丸山 徹¹

【背景】CKD に伴う筋萎縮は生命予後とも関連する。従って、CKD 誘発筋萎縮に対する治療戦略の開発が求められているものの、その分子機構は未だ不明な点が多い。蛋白質過酸化物質 (advanced oxidation protein products: AOPPs) は腎障害の進行に伴い血清中濃度が上昇する尿素素の一つである。本研究では、AOPPs が筋組織に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。【方法】透析患者血清に加え、AOPPs 負荷マウス及びマウス筋芽細胞 (C2C12) を用いた。【結果】透析患者の血清中 AOPPs 濃度は健常人と比較して高く、握力と負に相関した。健常マウスに対して、AOPPs (200 mg/kg) を連日投与 (i.p.) したところ、筋重量の減少が観察された。また、ワイヤーハンダテストを用いた検討より筋持久力の低下も認められた。本マウスの筋組織中では、酸化ストレスや炎症性サイトカイン (TNF- α 及び IL6)、筋萎縮関連因子 (myostatin) の発現が上昇していた。加えて、C2C12 細胞を用いた検討において、AOPPs は *In vivo* 実験の結果と同様に、酸化ストレスや炎症性サイトカイン及び筋萎縮関連因子の発現を上昇させた。【結論】AOPPs は筋組織での酸化ストレスや炎症を増悪し、筋萎縮及び筋持久力の低下に寄与している可能性を見出した。

O-096

外来 CKD 患者における貧血の有病率・QI 遵守率に関する解析: J-CKD データベース研究一次解析

¹香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科, ²旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科, ³川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, ⁴埼玉医科大学腎臓内科, ⁵医療データ活用基盤整備機構, ⁶川崎医療福祉大学臨床検査学科
 祖父江 理¹, 中川 直樹², 神田 英一郎³, 長洲 一³, 岡田 浩一⁴, 岡田 美保子⁵, 片岡 浩己⁶, 柏原 直樹³, J-CKD-DB 委員会³

【目的】我が国の大学病院外来 CKD 患者の貧血有病率と Quality Indicator (QI) 遵守率を評価する。【方法】J-CKD データベース研究にて、SS-MIX2 による自動抽出データを用いて、2014 年に全国 7 大学病院を受診した 18 歳以上の CKD G3a-5 の外来患者 35508 症例を抽出し、貧血に関する機能的解析を行った。目標 Hb 値は 11.0 g/dl 以上かつ 13 g/dl 未満 (上限は ESA 使用患者のみ) とし、目標達成率を QI 遵守率とした。【結果】Hb の平均値 (SD) は G3a 13.4 (1.7) g/dl, G3b 12.5 (2.0) g/dl, G4 11.6 (1.9) g/dl, G5 10.9 (1.7) g/dl であり全 G 分類で女性は男性より低値であった。Hb 値は G 分類毎に低下したが A 分類とは関連しなかった。85 歳以上は貧血有病率が高く、ESA 使用率も低かった。QI 遵守率は G4 で 55%, G5 で 45%, G4+5 で 52% であった。G4+5 の QI 遵守率は 75-84 歳 (47%), 85 歳以上 (38%), 女性 (44%) で有意に低値であった。ESA 使用率は G5 でも 22% で目標不達成者の ESA 使用率は 23% であった。【結語】我が国の大学病院外来通院 CKD 患者における貧血 QI 遵守率は改善の余地があり、ESA 使用率の向上が望まれる。

O-097

慢性維持血液透析患者における赤血球容積粒度分布幅 (RDW) を踏まえた腎性貧血治療の検討
聖路加国際病院腎臓内科
伊藤 雄伍, 種本 史明, 中島 大輔, 孫 楽, 瀧 史香, 長 浜 正彦, 丹野 有道, 中山 昌明

【目的・方法】近年, RDW 増高は透析患者の生命予後に対する独立危険因子であることが報告されているが, 透析患者の RDW と鉄動態の関連については明らかになっていない。そこで, 慢性維持血液透析患者 97 例での RDW と, 貧血 (Hb, MCV), 鉄パラメータ (血清鉄, TSAT, フェリチン) の関連について検討を行った。さらに, RDW 15 以上の増高例での鉄補充による RDW の変化を検討した。【結果】RDW と Hb との間には関連は無かったが, RDW は MCV, TSAT, フェリチンとの間に有意な負の相関が認められた ($p < 0.01$)。RDW 正常群 ($n = 59$) と増高群 ($n = 38$) との比較では, 両群とも目標 Hb 値は達成されていたが (10.8 ± 1.0 vs. 10.4 ± 1.3 g/dl), 後者で MCV (93.1 ± 5.4 vs. 86.5 ± 8.9 fl), TSAT (24.9 ± 10.9 vs. $14.5 \pm 9.8\%$), フェリチン (88.9 ± 83.2 vs. 50.0 ± 62.2 ng/ml) が有意に低値 (それぞれ $p < 0.01$) であった。RDW 増高例では, 鉄補充により RDW は有意に低下した ($p < 0.05$)。【結論】慢性維持血液透析患者では ESA 投与により Hb 目標値が達成される一方で, それに伴う相対的あるいは絶対的な鉄欠乏により RDW 増高が惹起されている可能性がある。RDW を適正に維持するためには, 適切な鉄状態を維持することが必要と考えられる。

O-098

血液透析患者における抗エリスロポエチン受容体抗体と赤血球造血刺激因子製剤に対する反応性との関連
¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²みずほ病院内科, ³金沢医療センター腎臓内科
原 章規¹, 越野 慶隆², 三宅 泰人¹, 篠崎 康之³, 北島 信治¹, 遠山 直志¹, 岩田 恭宜¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 古市 賢吾¹, 和田 隆志¹

【目的】血液透析患者において, 抗エリスロポエチン (EPO) 受容体抗体と erythropoiesis stimulating agents (ESA) 反応性との関連について検討した。【方法】金沢大学附属病院, みずほ病院およびみやま越野医院における血液透析患者のうち, 過去 1 ヶ月以内の赤血球輸血および ESA 非使用例を除く 108 例を対象として, 抗体と ESA 低反応性との関連を検討した。ESA resistance index (ERI) を ESA 投与量 (IU/週)/(体重 (kg) × Hb 値) で算出し, その四分位 75% 以上を ESA 低反応性と定義して評価を行った。【結果】対象患者の内訳は, 男性 74 名, 女性 34 名, 年齢の中央値は 68 歳 (58–76 歳), 透析歴の中央値は 58 か月 (27–111 か月) であった。抗 EPO 受容体抗体は 11 例で陽性となった。ERI4 水準において, ERI が大きくなるにつれて抗体陽性割合と CRP が高くなる一方, Hb 値とともに, 血小板数, 血清マグネシウム, 血清クレアチニンおよびフェリチンが低値となった。多変量解析では, CRP とともに抗体陽性が ESA 低反応性に関連する独立した因子であった。【結論】血液透析患者における抗 EPO 受容体抗体は, ESA 低反応性と関連することが示唆された。

O-099

保存期 CKD の ESA 低反応性腎性貧血患者に対する異なる目標 Hb 値による腎予後の評価—RADIANCE-CKD Study—
RADIANCE-CKD Study Group
平和 伸仁, 山本 裕康, 鶴屋 和彦, 長谷 弘記, 西 慎一, 山縣 邦弘, 南学 正臣, 和田 隆志, 林 晃正, 上村 夕香理, 大橋 靖雄, 平方 秀樹

【目的・対象】ESA 低反応性腎性貧血患者におけるエポエチンベータベゴル (CERA) 投与時の腎予後の評価により, 目標とすべき Hb 値を明らかにする。対象は適格例 362 例 (男性: 58.6%, 平均年齢: 74.7 歳) 【方法】適格例を目標 Hb 値 11 g/dL 以上の積極的治療群 (A 群) と登録時 Hb 値 ± 1 g/dL で維持する維持治療群 (B 群) に無作為に割付け, 腎予後イベントを (1) 腎代替療法への移行, (2) eGFR 6.0 mL/min/1.73 m² 未満に低下, (3) eGFR 30% 以上低下と規定し, 試験開始後最も早いイベント発現までの期間を腎生存期間として 21 ヶ月の観察期間で評価した。【結果】登録時の A 群と B 群の平均 eGFR 値 (15.3, 15.9), Hb 値 (9.9, 9.9) に差を認めなかった。治療により A 群では平均 Hb 値 (10.44, 10.05, $P < 0.0001$), CERA 投与量中央値 (120, 96.3 μ g/4 週, $P < 0.0001$) は有意に高値となった。Kaplan-Meier 法解析では, 両群の腎生存期間に差はなかった ($P = 0.837$)。 (1) 腎代替療法への移行の hazard 比は 0.864 と低値であったが, 統計学的有意差を認めなかった。CV イベント発現率は差がなかった (10.9, 13.4%, $P = 0.522$)。【結論】ESA 低反応性腎性貧血患者における積極的 ESA 投与は, 明らかな腎保護作用を示さなかったが, 安全性に問題は無く, さらなる詳細な検討が必要と思われる。

O-100

保存期慢性腎臓病患者における ESA 低反応の予測因子の検討—
RADIANCE-CKD Study—
RADIANCE-CKD Study Group
山縣 邦弘, 山本 裕康, 鶴屋 和彦, 長谷 弘記, 西 慎一, 南学 正臣, 和田 隆志, 林 晃正, 上村 夕香理, 大橋 靖雄, 平方 秀樹

【目的・対象】保存期 CKD の腎性貧血患者に対して, 異なる目標 Hb 値 [g/dL] を設定し, 腎予後の評価を目的としたランダム化比較試験に登録された対象患者 362 例を解析し, ESA 低反応性患者の予測因子について検討した。【方法】登録症例は, エポエチンベータベゴル (CERA) を使用して Hb 値 11 以上を目指す積極的治療群と登録時 Hb 値 ± 1 で維持する維持治療群に割付された。積極的治療群において, 試験開始後 3 ヶ月時点での CERA 投与量と三分位し, Hb 値を 3 区分 (<10, 10–11, 11 \leq) に分け, CERA 高用量かつ Hb 値 <11, CERA 中用量かつ Hb 値 <10 の症例を ESA 低反応例と定義した。ロジスティック回帰モデルを用いて, ESA 低反応例に対する 19 項目の臨床所見と 14 種類のバイオマーカーの予測力を評価し, ROC 曲線下面積 (AUC) を推定した。【結果】ESA 低反応例に対する予測 ROC 曲線の AUC は, 全予測因子を用いた場合 0.88 となり, 感度, 特異度ともに 0.84 であった。分枝限定アルゴリズムにて選択された, 最も尤度が高くなる予測因子 6 項目は, 年齢, Hb, ヘプシジン, TGF β , CD147, PTH であり, AUC は 0.82 であった。【結論】臨床所見とバイオマーカーを用いた保存期 CKD の ESA 低反応性患者の予測精度は高く, 事前に予測可能であることが示唆された。

O-101

酸化 LDL 代謝産物 azPC は PPAR γ /ERK を介し近位尿管 Na 輸送を亢進させる
¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²東京学芸大学保健センター
水野 智仁¹, 中村 元信¹, 塚田 弘之¹, 佐藤 信彦¹, 堀田 晶子¹, 南学 正臣¹, 鈴木 正志²

我々はピオグリタゾン (経口血糖降下薬) による体液貯留が, 核内受容体 PPAR γ の ERK 依存性 non-genomic 経路を介して近位尿管 (PT) Na 再吸収を亢進させる事を報告した (*Cell Metab* 2011; 13: 550)。しかし, PPAR γ の内因性リガンドには不明な点も多い。そのため, 今回 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-glycero-3-phosphocholine) の PT Na 輸送作用について検討した。管腔側を露出しない虚脱させた rat PT を用い, 細胞内 pH を蛍光色素 (BCECF) を用いて測定した。灌流液中の 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 (NHE3) と基底側 Na/HCO₃ 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 NHE3 活性をともに約 30% 亢進させた。この活性亢進作用は, MEK 阻害剤 (PD98059) と PPAR γ 選択的阻害剤 (GW9662) によりほぼ完全に抑制された。azPC は ERK リン酸化を亢進させ, PD98059 及び GW9662 はこのリン酸化亢進を完全に抑制した。これらの結果から, azPC が PPAR γ /ERK 経路を介して PT Na 輸送を亢進させることが初めて示された。この Na 再吸収亢進作用が, 動脈硬化に伴う高血圧の一因である可能性がある。

O-102

HDL (high density lipoprotein) 機能は慢性腎臓病 (CKD) 進行とともに低下する
¹北野病院腎臓内科, ²京都華頂大学現代家政学部, ³国立循環器病センター病理代謝部
鈴木 洋行¹, 武曾 恵理², 塚本 達雄¹, 小倉 正恒³, 斯波 真理子³

【目的】CKD と HDL 機能変化の関連を検討する。【方法】当院で腎生検を受けた 575 名 (男性 277 名) (DM 48 名, CGN 336 名) の HDL 機能の測定を行った。HDL 機能は放射性コレステロール標識マクロファージに患者 HDL を添加し引き抜かれたコレステロールの割合を引き抜き能, ラジカル吸収能の減弱を蛍光強度にて測定し, HDL による減衰抑制を抗酸化能とし健常者ととの比で示した。【結果】CKD ステージ別では, 引き抜き能 (1: 0.846, 2: 0.825, 3A: 0.786, 3B: 0.786, 4: 0.724, 5: 0.680), 抗酸化能 (1: 0.844, 2: 0.866, 3A: 0.861, 3B: 0.797, 4: 0.769, 5: 0.799) と腎機能低下とともに有意に低下した。引き抜き能は CRP 0.5 mg/dL 未満では 0.8327, 5 mg/dL 上昇毎に 0.7180, 0.6980, 0.6106 と高度に低下した。心血管疾患 (CVD) 既往群の引き抜き能 0.721, 抗酸化能 0.80 は対象群に比し引き抜き能において有意に低値であった ($p = 0.025$)。ネフローゼ症候群患者の引き抜き能 0.789, 抗酸化能 0.668 は対象群との有意な差はなかった ($p = 0.522, 0.316$)。腎病理診断別の機能の相違はなく, スタンチンによる機能変化は認めなかった。【結論】HDL 機能は CKD 進行につれ進行的に低下し, 炎症, 心血管疾患との関連を認めた。CKD, CVD の観点から HDL 機能評価・改善ストラテジー開発の必要性が示唆された。

O-103

血液透析患者におけるアディポネクチンの臨床規定因子の解析—HDL 動態への影響も含めて—

¹福井大学病院検査部, ²福井大学病院腎臓内科, ³藤田記念病院木戸口 周平¹, 木村 秀樹¹, 今本 徹¹, 武田 泉¹, 鳥居 国雄¹, 岩野 正之², 宮崎 良一³

【目的】血液透析 (HD) 患者は HDL-C 低下を伴い、動脈硬化性血管疾患のハイリスク群である。アディポネクチン (Ad) は、抗動脈硬化作用を有する善玉アディポカインで、HDL-C 増加と関連性があるが、HD 患者に於ける Adp の規定因子や Adp の血清脂質 (含 HDL-C 亜分画) 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)。Ad, 各種脂質プロファイル, Kt/V, PCR, BMI, GNRI 等を測定。非正規分布の臨床因子は対数変換後、回帰分析を実施。【結果】1) HD 患者の Ad 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。Ad は男性, BMI, GNRI, CRP, PCR と負相関し、年齢, Kt/V と正相関した。Ad 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) 脂質項目では、Ad は HDL-C と正相関を、TG とは負相関を示した。3) HDL-C の独立規定因子は、Ad ($\beta = 0.394$) と LDL-C が正の、TG と CRP が負の有意因子であった。4) HDL 亜分画では、Ad が HDL2-C ($\beta = 0.386$) と HDL3-C ($\beta = 0.370$) の最大の正の有意な独立規定因子であった。【考察】Ad は BMI, 男性, CRP と負相関し、抗動脈硬化作用の強い HDL2-C と強い正相関を示したため、Ad は HD 患者においても抗動脈硬化作用を有する可能性が考えられた。

O-104

CKD ステージ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 患者では心血管病の罹患率が高いが、高度腎機能障害患者においてはスタチン製剤による心血管病予防効果が低いことが報告されている。CKD ステージが進行することにより脂質異常症がどのように変化するのかについて検討する。【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 4365 名に対して CKD ステージの進行と血清 LDL コレステロール (LDL-C), 中性脂肪 (TG), HDL コレステロール (HDL-C), non HDL-C の異常値の関係について横断的に検討した。【結果】CKD ステージが進行すると、TG 値は有意な上昇を認め、LDL-C, HDL-C, non HDL-C は有意に低下した。脂質異常値に対する多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は、CKD ステージ 1 の患者に対して CKD ステージ 5 では LDL-C 高値 2.36 (0.75-7.54), TG 高値 3.19 (1.23-8.27), HDL-C 低値 20.00 (2.42-166.67), nonHDL 高値 0.75 (0.29-1.92) であった。【結論】CKD ステージが進行すると、TG の上昇を認め、特に HDL-C の低下が顕著であった。HDL-C 低値は CKD 患者の脂質異常症の特徴であることが示唆された。

O-105

透析患者における腹部脂肪の全死亡に与える影響について

松茂総合病院腎臓内科

矢島 隆宏, 荒尾 舞子

【背景・目的】透析患者において、一般人口と異なり体格指数 (BMI) が大きい方が予後良好であるという、いわゆる “obesity paradox” が知られている。今回我々は、透析患者において、CT で測定した腹部脂肪レベル [内臓脂肪面積 (VFA) と皮下脂肪面積 (SFA)] と全死亡との関連を評価した。【方法】2005 年 1 月から 2015 年 12 月までに単純腹部 CT を施行した血液透析患者 201 例を対象とし、膈レベルの断面で VFA と SFA を測定した。ROC 曲線で求めた生命予後を予測するカットオフ値 (VFA: 78.7 cm^2 ; SFA: 93.2 cm^2) にて、4 群 (G1 群: 低 VFA + 低 SFA, G2 群: 高 VFA + 低 SFA, G3 群: 低 VFA + 高 SFA, G4 群: 高 VFA + 高 SFA) に分けて全死亡との関連を評価した。【結果】中央値 4.3 年間の追跡期間に 67 例が死亡した [感染症 26 例, 心血管疾患 (CVD) 23 例, 癌 7 例, その他 11 例]。Kaplan-Meier 法による 10 年生存率は、それぞれ G1 29.0%, G2 50.0%, G3 62.6%, G4 72.4% であった ($p < 0.0001$)。また、Cox 回帰分析にて、年齢, 性別, CVD 既往の有無, BMI, 総コレステロール, Cre, Alb, P, CRP にて補正したハザード比 (vs. G1) は、それぞれ G2 0.30 [95%信頼区間 (CI) 0.07-1.09, $p = 0.070$], G3 0.37 (95%CI 0.18-0.76, $p = 0.0065$), G4 0.21 (95%CI 0.07-0.62, $p = 0.0035$) であった。【結論】透析患者において、内臓脂肪と皮下脂肪が少ないと全死亡のハイリスクであることが示された。本研究の結果は、透析患者における “obesity paradox” の一つの徴候を示唆している可能性がある。

O-106

腹膜線維症における NLRP3 インフラマソームの役割

¹自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ²分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部, ³さいたま医療センター腎臓内科 菱田 英里華¹, 駒田 敬則¹, 秋元 哲¹, 高橋 将文², 長田 太助¹

【目的】腹膜線維症 (PF) の発症には炎症が関与していることが知られているが、発症機序の詳細は未だ解明されていない。一方、新たな炎症惹起経路の一つとして NLRP3 インフラマソームが注目されている。今回、PF における NLRP3 インフラマソームの役割を検討した。【方法】野生型マウス (WT), インフラマソーム関連分子欠損マウスを用いてメチルグリオキサール (MGO) を合計 3 週間、腹腔内投与し PF モデルを作成した。【結果】MGO 群では WT と比較し NLRP3^{-/-}, ASC^{-/-}, IL-1 β ^{-/-} マウスにおいて壁側・臓側腹膜の線維化が抑制された。ASC 欠損は炎症性サイトカイン、線維化因子、白血球・マクロファージ浸潤も有意に抑制したが、マクロファージ特異的 ASC 欠損 (ASC^{lfl}; LysM^{cre}) は腹膜線維化を抑制しなかった。ASC 欠損は MGO 投与により誘導される血性腹水とフィブリン沈着、PAI-1 の発現を抑制し、WT 腹膜組織の CD34⁺ 血管内皮細胞において ASC を共発現していたことから、PF の発症機序における血管内皮細胞の重要性が示唆された。マウス初代血管内皮細胞において ASC 欠損は MGO により誘導される細胞死を抑制した。【結論】腹膜血管内皮細胞の NLRP3 インフラマソーム活性化は腹膜線維化の主要な機序の一つであることが示された。

O-107

腹膜透析患者における血清 Na 値と感染症死の関連の検討

¹九州大学病態機能内科学, ²福岡歯科大学総合医学講座内科学分野, ³九州大学包括的腎不全治療学, ⁴奈良県立医科大学腎臓内科学, ⁵小倉記念病院腎臓内科

辻川 浩明¹, 山田 俊輔¹, 田中 茂², 鳥巢 久美子³, 鶴屋 和彦⁴, 金井 英俊⁵, 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景】低 Na 血症は腹膜透析患者において総死亡の危険因子とされているが、感染症死との関連は一定の見解が得られていない。【目的】本邦における腹膜透析患者の血清 Na 値と感染症死との関連を明らかにする。【方法】2008-2015 年に九州大学病院の関連施設外来で腹膜透析を施行し臨床項目を測定し得た患者 550 人を後ろ向きに追跡した。観察開始時の血清 Na 値で 3 群に分け (T1 ≤ 135 , 135 $< T2 < 139$, T3 ≥ 139 mEq/L), 感染症死のリスクとの関連を Cox 比例ハザードモデルで検討した。年齢, 性別, 血清アルブミン, BMI, 残腎 Kt/V などの臨床項目を調整因子として用いた。【結果】観察期間 (中央値 2.3 年) の間に 48 人が感染症に関連して死亡した。多変量調整後の感染症死に関するハザード比 (95%信頼区間) は T3 を対照として T2 1.26 (0.53-3.02), T1 2.34 (1.02-5.55) であった。血清 Na 値を連続変数として扱った Fine-Gray モデルで解析した場合でも、低 Na 血症は感染症死のリスクと関連した。【結論】腹膜透析患者において、低 Na 血症は感染症死の予後不良因子であることが示唆された。

O-108

腹膜透析 (PD) 患者における低亜鉛 (Zn) 血症の規定因子および ESA 反応性への影響について

富山市立富山市民病院内科

大田 聡, 越智 雅彦, 堀越 慶輔, 並木 佑子, 牧石 祥平, 倉田 田鶴子, 石田 陽一

【目的】PD 患者における低 Zn 血症の規定因子と ESA 反応性への影響について検討する。【対象と方法】PD 患者 34 例 (年齢 71.3 歳, 男 24 例, 女 10 例, 糖尿病 14 例, Zn 濃度 54.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$) において血清 Zn 濃度に関与する臨床的因子および ERI (血中 Hb 濃度 (g/dl)/体重 (kg) \cdot 4 週あたりの ESA 投与量 (μg)) との相関について検討した。【結果】血清 Zn 低値群は高値群に比して血清 Na (134 vs 137 mEq/L, $p = 0.08$) および TSAT (38 vs 28, $p = 0.02$), Alb (2.9 vs 3.2 g/dl, $p = 0.08$) 濃度が低値で、年齢 (75 vs 68 歳, $p = 0.18$), PD 歴 (41 vs 30 ヶ月, $p = 0.38$) が高値であった。重回帰分析では長期透析、低 Na および低 Alb 血症が低 Zn 血症に関与していた。ERI と血清 Zn ($r = -0.37$, $P = 0.03$) との間に負の相関を認めた。【まとめ】PD 患者の Zn 欠乏には長期透析や低栄養状態が関与しており、ESA 低反応の一因となっている可能性が示唆された。

O-109

腹膜透析患者の体液貯留におけるバソプレッシンの関与

¹産業医科大学循環器内科・腎臓内科, ²産業医科大学第一生理学
眞田 賢哉¹, 上野 啓通¹, 菅 亮太¹, 中園 和利¹, 中野 陽
子¹, 坂東 健一郎¹, 尾辻 豊¹, 上田 陽一², 宮本 哲¹

【背景】腹膜透析において体液貯留は腹膜透析離脱の一因となる重要な課題である。体液貯留の原因は主として腹膜劣化や残腎機能低下が考えられているものの、我々は抗利尿ホルモンであるバソプレッシン (AVP) の関与を疑い検討をおこなった。【方法・結果1】AVPを蛍光タンパクで標識したトランスジェニックラットに対して短時間透析液として3%高張食塩水 (H), 長時間透析液としてポリエチレングリコール (P) をそれぞれ腹腔内投与し、投与後0-24時間における脳内AVP発現の経時的変化を観察した。その結果、HとPの両群において脳内AVPの合成亢進が示唆された。さらにAVP合成・分泌を制御する脳室周囲器官や自律神経制御核における神経活動の活性化を認めた。【方法・結果2】当院通院中の腹膜透析患者 (n=20) において血漿AVP濃度および血漿浸透圧が増加し、両者は相関していた (Rho=0.56, P=0.02)。また、AVP依存性に尿浸透圧 (Rho=0.65, P=0.03) は上昇しており、AVPの生理作用は残存していると考えられた。【結論】腹膜透析患者の体液貯留にAVPが関与している可能性が基礎・臨床の両面から示唆された。

O-110

腹膜透析 (PD) 患者の下肢末梢動脈疾患 (PAD) 新規発症の関連因子についての検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

石岡 邦啓, 小田 康弘, 松井 賢治, 田口 慎也, 大木 里
花子, 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】PD患者におけるPAD有病率は5-36%とこれまでに報告されているが、いずれの報告もPADはABIのみで定義しており、またPD導入時からのPAD新規発症について検討した報告は非常に少ない。【目的・方法】当院で新規にPD導入された166例のうち、3年間PD単独で治療しPAD既存3症例を除いた56例 (年齢64±12歳, 男性41例) を対象に、導入3年後の新規PAD発症について後ろ向きに解析した。PADの定義はABI<1.0, SPP (Skin perfusion pressure) <50 mmHg, Fontaine II度以上, EVTあるいは下肢バイパス術既往のいずれかを認めるものとした。【結果】PD導入3年後の新規PAD発症は22例 (38.6%) で、そのうちFontaine I度は73%であった。新規PAD発症群では非PAD発症群と比べCr, 炭酸カルシウム (Ca) 服用率が有意に高く (P<0.05), 尿量は少ない傾向にあった (P=0.137)。また、糖尿病の有無, Ca・P積, CRP, Kt/V, Albでは有意差を認めなかった。新規PAD発症を従属変数とした多変量解析では、Cr, 炭酸Ca内服, 尿量が独立関連因子であった。【結論】PD患者の3年後新規PAD発症率は約40%と高く、さらに臨床的に無症候な症例が約7割を占め、ABI・SPPを用いた早期スクリーニングが重要である。

O-111

小児の頻回再発型特発性ネフローゼ症候群における制御性T細胞の関与

関西医科大学小児科学講座

辻 章志, 赤川 友布子, 山口 正, 赤川 翔平, 木野 仁郎,
山内 壮作, 木全 貴久, 金子 一成

【背景と目的】特発性ネフローゼ症候群 (INS) の病因は不明であるが制御性T細胞 (Treg) の機能的・数的異常が示唆されている。演者らも小児のINSにおいて初発時に低下しているTreg数がステロイド投与で寛解に到ると増加することを以前報告した。その際、治療前後のTreg数増加率には大きな個体差があることが確認された。そこで今回Treg数増加率がその後の再発と関連しているのか否かを明らかにすることを目的に検討を行った。【対象と方法】治療前と寛解時に末梢血を採取したINS患児を対象とし再発なし群8名 (non relapse [NR] 群, 年齢中央値: 5.4歳 [以下数値は中央値]) と頻回再発群15名 (frequent relapse [FR] 群, 年齢: 3.0歳) に分けた。末梢血中のTregをflow cytometryで測定し治療前後のTreg数増加率を両群間で比較した。【結果】(1) 観察期間はNR群51か月, FR群38か月で有意差はなかった (p=0.54) (2) FR群のTreg数増加率 (124.8%) はNR群 (87.92%) に比べ有意に低かった (P<0.001) (3) Treg数増加率のカットオフ値を400%以下とすると感度0.94, 特異度0.88と高い精度で頻回再発化を予測可能であった。【考察と結論】小児のINSにおいて、ステロイド治療前後のTreg数増加率がその後の再発リスクと関連している。またその増加率から頻回再発化を予測できる可能性がある。

O-112

リツキシマブ単回投与後B細胞枯渇中に再発した難治性ネフローゼ症候群患者の臨床的特徴

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, 佐藤 舞, 金森 透, 奥津 美夏, 石和 翔, 西
健太朗, 小椋 雅夫, 伊藤 秀一, 石倉 健司

【背景】リツキシマブ (RTX) の投与直後はネフローゼ症候群の再発予防効果が乏しいことをしばしば経験する。【方法】当科でRTX単回投与を施行した難治性ネフローゼ症候群を対象とした。RTX投与後B細胞枯渇中に再発した症例について、再発の時期, リスクファクター, 経過などを評価した。

【結果】対象は137名でRTXは440投与であった。B細胞枯渇中の再発は19名で25回 (RTX総投与の5.7%) で、RTX投与後3-99日 (中央値19日) であったが、11回 (44%) は14日以内であった。B細胞枯渇中再発症例は、それ以外と比較して、性差, 初発年齢, RTX投与時年齢, 組織, ステロイド抵抗性の既往, infusion reactionの有無などに有意差はなかった。25回のB細胞枯渇中再発のうち16回でその後ステロイドを中止でき、RTXは有効と判断できた。残りの症例も、その後のRTX追加投与は有効であった。【考察】RTX投与後5-6%にB細胞枯渇中の再発を起こしており、その半数近くは投与後2週間以内であり、その時期は再発させないようステロイドの減量などに工夫をすべきである。B細胞枯渇中の再発のリスクファクターは見出せず、予測は困難である。B細胞枯渇中に再発しても、RTXが無効であるとはいえない。

O-113

小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係

¹東京都立小児総合医療センター腎臓内科, ²東邦大学医学部腎臓学講座, ³国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科
濱田 陸¹, 幡谷 浩史¹, 泊 弘毅¹, 寺野 千香子¹, 原田 涼
子¹, 濱崎 祐子², 石倉 健司³, 本田 雅敬¹

【背景】小児難治性FRNS/SDNSに対してリツキシマブ (RTX) 治療の高い有効性が報告されているが、その機序は明らかでない。【方法】2009-2017年に経験した、難治性FRNS/SDNSに対するRTX治療の経過を、B細胞枯渇期間と寛解期間に着目し後方視的に検討した。【結果 (中央値記載)】40名に62クルールのRTX治療が行われた。投与時年齢は14.9歳で、投与回数は1回が49クルールで最多であり、後療法 (免疫抑制薬併用) ありが47クルールであった。全症例での枯渇期間146日, 寛解期間518日であった。投与回数による枯渇期間の延長は認めなかった (1回: 141日 vs 4回: 176日, p=0.62)。後療法で寛解期間は著明に延長した (548日 vs 297日, p<0.001) が、枯渇期間は差を認めなかった (142日 vs 176日, p=0.79)。SRNS既往のある患者は寛解期間が短かった (418日 vs 554日, p=0.03) が、枯渇期間に差を認めなかった (141日 vs 149日, p=0.67)。【考察】RTXはB細胞を枯渇させる薬剤であるが、従来の報告通り枯渇期間と寛解期間は一致しなかった。また寛解期間が長い患者群 (後療法あり, SRNS既往なし) で枯渇期間が長いわけではなく、RTXによるNS治療におけるB細胞枯渇以外のメカニズムが推察された。

O-114

小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査 (JP-SHINE study): インフルエンザウイルスワクチンによる再発減少効果

¹高槻病院小児科, ²国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科, ³東京都立小児総合医療センター腎臓内科, ⁴東邦大学腎臓学講座, ⁵日本臨床研究支援ユニット, ⁶横浜市立大学発生成育小児医療学

石森 真吾¹, 石倉 健司², 佐藤 舞², 菊永 香織³, 寺野 千香子³, 濱崎 祐子⁴, 安藤 高志⁵, 伊藤 秀一⁶, 本田 雅敬³

【背景】JP-SHINE studyはわが国初の小児特発性ネフローゼ症候群 (INS) の大規模コホート研究である。今回、小児INSに対するインフルエンザウイルス (Flu) ワクチン及びFlu感染の関連を明らかにするために追跡調査を行った。【対象と方法】小児科有床病院1860施設の疫学調査のうち105施設に追跡調査を行った。2010-12年に初発INSと診断された小児を対象に、2015-16年におけるFluワクチン及びFlu感染を調査した。【結果】全306例 (男児215例) のうちFluワクチン接種が102例 (うちFlu感染13例), 未接種が204例 (うちFlu感染55例) でINS発症時平均年齢は5.6, 6.2歳であった。多変量解析を行うと、Fluワクチン接種はFlu感染ならびにNS再発リスク (RR) を有意に減らす結果であった (Flu感染RR: 0.20, 95%CI: 0.11-0.37, NS再発RR: 0.21, 95%CI: 0.13-0.34)。【考察】小児INSにおいて、FluワクチンはFlu感染予防およびNS再発予防効果があった。Flu感染予防を行うことがNS再発抑制に寄与する可能性が示唆され、今後その機序の解明が必要であろう。

O-115

遺伝性ネフローゼ症候群における臨床的特徴の検討

神戸大学小児科

長野 智那, 野津 寛大, 青砥 悠哉, 石河 慎也, 榊原 菜々, 南川 将吾, 山村 智彦, 飯島 一誠

【背景】先天性ネフローゼ症候群/乳児ネフローゼ症候群 (CNS/INS) 及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) は、予後不良の疾患で高率に末期腎不全へと進行することが知られている。【方法】CNS/INS/SRNS の患者に対して、ポドサイト関連遺伝子を 60 遺伝子含む疾患パネルを作成し、次世代シークエンサーによる解析を行った。対象期間は 2016 年 1 月から 2018 年 12 月。【結果】230 症例中 69 例 (30%) で単一遺伝子に病的変異を同定した。遺伝子変異の有無の 2 群間で臨床的特徴について比較検討を行った結果、変異を有する症例は有意に低年齢 ($p=0.024$)、家族歴を認め ($p=0.0004$)、浮腫を認めず ($p=0.0018$)、完全寛解の既往を認めなかった ($p=0.004$)、寛解 (尿蛋白陰性化) の既往の有無 (有り 33 例, 無し 194 例) の 2 群間で比較を行うと、寛解群の変異保有率が 9.1% (3/33) に対し、非寛解群は 34% (66/194) と有意差を認めた ($p=0.004$)。【結語】日本人患者における CNS/INS/SRNS の原因遺伝子同定率は海外と同率で 30% であった。変異を有する患者における臨床的特徴を明らかにすることができた。

O-116

BK ウイルス腎症における large-T 抗原と VP1 染色の比較検討

¹福岡大学腎臓・膠原病内科学, ²九州大学病態機能内科学, ³九州大学臨床・腫瘍外科学, ⁴奈良県立医科大学腎臓内科学
升谷 耕介¹, 松隈 祐太², 土本 晃裕², 岡部 安博³, 中野 敏昭², 鶴屋 和彦⁴, 中島 衡¹, 北園 孝成²

【背景】BK ウイルス (BKV) 腎症の診断と in situ viral load の評価には SV40 large-T 抗原 (TAG) 染色が用いられるが、感染細胞に核内封入体が出現する時期では TAG 発現が低下し、その評価が困難となる。【対象と方法】対象は 1996 年~2017 年に九州大学で BKV 腎症と診断した 16 例 28 生検。連続切片を作成し、TAG とカプシド蛋白 VP1 の免疫組織染色を行い、陽性所見と陽性尿細管数 (%) を比較した。初回診断の 16 生検については診断時の移植腎機能も評価した。【結果】VP1 染色では感染細胞核の他に細胞質、管腔内の脱落細胞に陽性像を示したが、TAG 陽性 28 生検中 2 生検で VP1 染色は陰性を呈した。TAG 染色と VP1 染色における陽性尿細管数 (%) はそれぞれ 2.8 (0.7-9.8) %, 1.4 (0.5-3.9) % であった ($P=0.2$)。初回診断の 16 生検において基礎値からの血清クレアチニン上昇と VP1 陽性尿細管数は有意な正の相関を示したが ($r=0.49, P<0.05$)、TAG 陽性尿細管数との相関は有意でなかった。【結語】VP1 染色は多彩な所見を示すが、陽性尿細管数は TAG 染色の約半数で、一部標本で偽陰性を呈する可能性がある。一方、VP1 の強発現は尿細管における BKV 感染の進展を示唆し、移植腎機能障害を反映する可能性がある。

O-117

網羅的データ (臨床・病理・遺伝子情報) に基づいた腎移植後 FSGS 患者の病因分類と再発リスク評価

¹東京女子医科大学腎臓小児科, ²山形大学小児科, ³山形大学メディカルサイエンス推進研究所ゲノム情報解析ユニット, ⁴東京大学医学部付属病院小児科, ⁵東京女子医科大学遺伝子医療センター
金子 直人¹, 三浦 健一郎¹, 橋本 多恵子², 藪内 智朗¹, 石塚 喜世伸¹, 秋岡 祐子¹, 張田 豊⁴, 佐藤 秀則³, 山本 俊至⁵, 服部 元史¹

【背景と目的】FSGS 患者の腎移植では、移植前に再発リスクを評価することが重要であるが、評価法は確立していない。当科では網羅的データに基づいた病因分類と再発リスク評価を行っており報告する。【対象と方法】2008-2018 年に腎移植した FSGS 患者 19 例を対象に、後方視的に、臨床 (病歴)、病理 (電顕)、遺伝子 (エクソーム解析) から成る網羅的データに基づき、一次性 FSGS (「ネフローゼ症候かつ電顕のびまん性足突起消失」または一次移植時再発既往)、二次性 FSGS (ウイルス性、薬剤性、代償性の病歴)、遺伝性 FSGS (病因変異あり) に分類した。また移植後再発について検討した。【結果】一次性 FSGS 8 例 (全例遺伝子変異検出なし)、二次性 FSGS 9 例、遺伝性 FSGS 10 例 (*NUP107*: 5 例, *WT1*: 2 例, *INF2*: 2 例, *TRPC6*: 1 例) と分類され、分類不能は 1 例のみであった。移植後再発は一次性 FSGS のみ 3 例 (38%) で認めた。【結語】網羅的データに基づくアプローチは、高精度に FSGS 病因分類が可能であり、移植後再発リスク評価につながる。

O-118

小児腎移植後再発性巣状分節性糸球体硬化症に対する血漿交換療法の検討

東京女子医科大学腎臓小児科

伴 英樹, 三浦 健一郎, 飯田 貴也, 谷口 洋平, 長澤 武, 白井 陽子, 金子 直人, 藪内 智朗, 高木 陽子, 石塚 喜世伸, 服部 元史

【背景】血中循環因子が病因とされる一次性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) は、移植直後から再発し、再発率は 25-50% とされる。再発性 FSGS の 5 年生存率は 50% とされ予後不良である。確立した治療法はないが、血漿交換療法 (PE) の有効性が報告されており、寛解率は 70% とされている。ただし、PE の治療効果の予後への影響を検討した報告はない。【対象・方法】1989 年から 2015 年に PE を施行した小児腎移植後 FSGS 再発の 12 例を後方視的に検討した。再発: 蛋白尿 > 2 g/日, 完全寛解 (CR): 蛋白尿 < 0.3 g/日, 部分寛解 (PR): 蛋白尿 0.3~2.0 g/日, 無効 (NR): 蛋白尿 > 2 g/日と定義した。データは中央値 (四分位) で示した。【結果】初発時年齢 5 (2-8) 歳, 移植時年齢 11 (8-14) 歳, 再発は術後 1 (1-2) 日, 最大蛋白尿 21.3 (6.2-62.0) g/日, PE 開始は再発後 3 (0-18) 日, PE 回数 18 (4-42) 回, 生着期間 12 (6-14) 年であった。PE 終了時, CR 5 例 (42%), PR 2 例 (16%), NR 5 例 (42%) であった。5 年/10 年生存率は, CR+PR 100%/67%, NR 60%/60%, 全体 83%/64% であった。CR+PR で 10 年以内に移植腎廃絶に至った 2 例は、いずれも拒絶反応を認めた。【結語】PE を施行した再発性 FSGS の生存率は既報よりも良く、拒絶反応を防ぐことでさらなる向上が期待できる。

O-119

腎移植患者において iPTH 濃度と腎予後との関連は血清リン濃度により異なる

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, 松井 功¹, 猪阪 善隆¹

【背景】移植患者において、血清 Ca, P, FGF23, iPTH, 25D, 1,25D 濃度など個々の CKD-MBD parameter と腎予後との関連が報告されている。今回それらを同時に評価し、相互関係と腎予後について検討する。【方法】単施設前向きコホート研究。Cox 回帰分析を用いて、MBD parameter と腎予後との関連を検討した。outcome は eGFR 50% 低下もしくは移植腎廃絶と定義した。【結果】腎移植後 1 年以上経過した 263 人 (年齢中央値 50 歳, 男性 62%, 移植歴中央値 11 年) を 10 年間 (中央値) 追跡し、eGFR 50% 低下を 89 人、腎廃絶を 61 人に認めた。多変量 Cox 回帰分析で、P (HR 1.64, 95% CI 1.14-2.23), log iPTH (HR 1.60, 95% CI 1.20-2.15), 1,25D (HR 0.98, 95% CI 0.96-1.00) が腎予後を予測した。活性型ビタミン D 処方患者では、1,25D は予測しなかった ($P_{int}<0.05$)。iPTH と P を中央値より高低で組み合わせ 4 群で検討すると、iPTH-L/P-L 群と比較し、iPTH-H/P-L, iPTH-L/P-H 群では有意でなかったが、iPTH-H/P-H 群で有意なリスクの増加を認めた (HR 2.40, 95% CI 1.20-4.80)。【結語】移植患者において intact FGF23 は腎予後と関連せず、P, iPTH, 1,25D が腎予後を予測した。iPTH 高値でも P 低値であれば腎予後は悪化せず、P 低値及び 1,25D 高値が良好な腎予後を予測したのは、近位尿細管機能を介している可能性がある。

O-120

腎移植患者における心血管病発症予測モデルの作成と妥当性の検討

¹九州大学病態機能内科学, ²福岡大学腎臓・膠原病内科学, ³九州大学臨床・腫瘍外科, ⁴東京女子医科大学泌尿器科植木 研次¹, 土本 晃裕¹, 松隈 祐太¹, 中川 兼康¹, 辻川 浩明¹, 升谷 耕介², 岡部 安博³, 角田 洋一⁴, 奥見 雅由⁴, 中野 敏昭¹, 田邊 一成⁴, 北園 孝成¹

【目的】腎移植患者の合併症として重要な心血管病 (CVD) の予測モデルを作成する。【方法】2006-2012 年に九州大病院で腎移植を施行した 387 例の移植 1 年以降の CVD 発症を主要評価項目とした。移植 1 年後における CVD 発症と関連する因子を stepwise 法を用いて抽出し、リスクスコアによる CVD 予測モデルを作成して内的妥当性を検証した。また、東京女子医科大学泌尿器科での 332 例 (validation cohort) を用いて外的妥当性を検証した。【結果】平均年齢 45 歳, 男性 60.2%, 献腎移植 15.0%, 糖尿病性腎症 21.2%, CVD 既往 14.5% で、観察期間中 34 例が CVD を発症した。抽出された関連因子 (年齢, CVD 既往, 糖尿病性腎症, 透析歴, 血清アルブミン) から、最大 16 点のリスクスコアを作成した。スコア上昇と CVD 発症率の関連は直線的で、モデルの適合度は良好であった (Hosmer-Lemeshow 検定, $p=0.78$; C 統計量 0.80)。また、validation cohort での外的妥当性も良好であった (Hosmer-Lemeshow 検定, $p=0.94$; C 統計量 0.70)。【結語】腎移植患者における CVD 発症には一般的な危険因子の他、透析歴や栄養状態が関連する。作成した予測モデルの妥当性は良好であった。

O-121

小児 IgA 腎症および紫斑病性腎炎における腎炎活動性指標としての Apoptosis inhibitor of macrophage の臨床的有用性

¹金沢大学医薬保健研究域医学系小児科, ²金沢医療センター小児科

清水 正樹¹, 伊良部 仁¹, 作村 直人¹, 井上 なつみ¹, 太田 和秀²

【目的】apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) は、マクロファージの細胞死を抑制する作用を有する蛋白で、動脈硬化や糖尿病、自己免疫疾患の病態に深く関与している。さらに AIM は尿細管腔において死細胞の除去を誘導することにより、腎において腎傷害からの修復・再生にも重要な役割を果たしている。今回我々は、小児の IgA 腎症および紫斑病性腎炎における腎炎活動性指標としての AIM の臨床的意義について検討したので報告する。【方法】健常児 9 例, IgA 腎症児 38 例, 紫斑病性腎炎児 10 例について、血清および尿中の AIM 濃度を ELISA 法により測定し、尿所見、腎組織所見を含む臨床指標と比較検討を行った。【結果】血清 AIM 濃度、尿中 AIM/Cr とも患者群では有意に上昇していた。尿中 AIM/Cr は、尿蛋白の高度な重症例 (Pro/Cr > 0.5) において、軽症例 (Pro/Cr < 0.5) と比較し有意に上昇していた。一方で血清 AIM 濃度には両群で差を認めず、尿中 AIM/Cr とも相関を認めなかった。尿中 AIM/Cr は蛋白尿、血尿、尿中 β 2microglobulin/Cr、尿中 NAG/Cr、組織の activity index と有意な正の相関を認めた。【結論】尿中 AIM/Cr は小児 IgA 腎症および紫斑病性腎炎における腎炎活動性指標として有用である可能性が示唆された。

O-122

慢性腎臓病 (CKD) の尿 NGAL の臨床的検討

NTT 東日本関東病院

並河 明雄, 川村 万里子, 高橋 紘子, 古殿 孝高, 渋谷 祐子

【背景】尿中 NGAL (uNG) は、急性腎障害 <AKI> のマーカーとして有用であるが、CKD では uNG が上昇するため、uNG の有用性は確立されていない。【目的】CKD 患者を含む AKI 症例 (A) および非 AKI 症例 (NA) の uNG を比較し、臨床的有用性について検討する。【方法】対象は当院で uNG を測定した患者 95 名。eGFR による CKD 分類毎に、KDIGO の AKI 診断基準にて診断した A 症例と NA 症例の uNG ($\mu\text{g/gCr}$) を比較した。NA 症例は尿中 WBC > 100/HPF の症例は除外した。【結果】年齢 69.1 ± 1.7 歳, 女性 31 例, 男性 64 例, AKI 50 例, 非 AKI 45 例。CKD 分類では非 CKD 22 例, G3a 20 例, G3b 12 例, G4 16 例, G5 25 例。CKD 原疾患は腎硬化症 31 例, 糖尿病腎臓病 11 例, 慢性糸球体腎炎 7 例, その他 24 例。非 CKD : uNG (A) vs (NA) ($\mu\text{g/gCr}$) 22.92 ± 15.41 vs 0.41 ± 0.16 ($P = 0.03$)。G3 : (A) vs (NA) 21.86 ± 20.19 vs 0.36 ± 0.10 ($P = 0.002$)。G3b : (A) vs (NA) 1.18 ± 0.25 vs 0.57 ± 0.33 ($P = 0.15$)。G4 : (A) vs (NA) 3.63 ± 1.30 vs 1.11 ± 0.28 ($P = 0.11$)。G5 (A) vs (NA) 11.39 ± 3.45 vs 10.44 ± 2.44 ($P = 0.98$)。【結論】uNG は eGFR 低下によって上昇する傾向にあるが、A 症例は NA 症例に比較して高値であった。CKD においても急性腎障害のマーカーとして有用である。

O-123

D-セリンの慢性腎臓病診療における有用性の検討

¹医療基盤・健康・栄養研究所 KAGAMI プロジェクト, ²大阪大学腎臓内科, ³株式会社資生堂

部坂 篤¹, 酒井 晋介², 池田 達彦³, 三田 真史³, 堀尾 勝², 猪阪 善隆², 木村 友則¹

【背景・目的】正確な GFR 評価は腎臓病臨床に必要だが、イヌリンクリアランス、血清クレアチニンやシスタチン C、及びこれらによる推定 GFR (eGFR) には限界がある。一方で、自然界にあまり存在しない光学異性体の D-セリンが eGFR と相関することが判明してきた。本研究は D-セリンによる GFR 自体の推定の可能性と、反映する臨床因子を検討した。【方法】慢性腎臓病 (CKD) 患者 11 名と健常者 (腎機能正常者) 15 名を対象に、イヌリンクリアランスとキラルアミノ酸メタボロミクスを行った。各因子間の相関は主成分分析で検討した。【結果】血漿 D-セリンは GFR と強く相関した。この相関は血清クレアチニンや血清シスタチン C と同程度以上であった。一方、D-セリンの排泄動態は光学異性体とは全く異なり、より多く排泄されていたが、健常者ではある一定の排泄率を保っていた。D-セリン尿排泄率は GFR と無相関であるが CKD の存在と関連した。D-セリンの血中濃度と尿排泄率の組み合わせは、CKD の存在をよく反映した。【結論】D-セリンは GFR 推定や CKD の診断に有用である可能性が示された。

O-124

血中ウロモジュリンの臨床的意義に関する研究

¹東京女子医大八千代医療センター腎臓内科, ²東京女子医大東医療センター内科, ³横浜労災病院腎臓内科, ⁴東京女子医大第四内科

白井 亮介¹, 岩崎 千尋¹, 児玉 美緒¹, 土屋 洋平¹, 堀 真以子¹, 小川 哲也², 森戸 卓³, 波多野 道康³, 新田 孝作⁴, 松上 桂子¹, 小池 美菜子¹

【目的】CKD 患者数の増加から、より有用な腎バイオマーカーの創出が望まれている。近年、血中ウロモジュリン測定により腎機能を推定できることが報告された。ウロモジュリンは腎臓特異的に発現している蛋白質であり、腎臓由来の蛋白質で腎機能を推定する全く新しい方法である。我々は独自に血中ウロモジュリン測定のための ELISA を作製し、これを用いた腎機能の評価を行った。【方法】独自にモノクローナル抗体を樹立し、血中ウロモジュリン濃度測定のためのサンドイッチ型 ELISA を作製した。対象は健常人から慢性腎臓病ステージ 1~5 まで計 171 名 (男性 97 名, 女性 74 名, 年齢 55.7 ± 15.0 , BMI 24.9 ± 4.5) とし、対象者の eGFR 値と血中ウロモジュリン濃度との相関解析を行った。【結果】血中ウロモジュリン値とクレアチニン換算 eGFR 値との相関係数は 0.75、シスタチン C 換算 eGFR との相関係数は 0.77 であった。【総括】血中ウロモジュリン測定により腎機能の評価することが可能であり、さらに、シスタチン C 換算 eGFR とも高相関であることから、血中ウロモジュリンは早期の腎機能低下が検出可能なマーカーと考えられた。

O-125

血液透析患者における血清 MRP8/14 の意義

熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学

神吉 智子, 桑原 孝成, 森永 潤, 山添 リカ, 深水 大天, 梅本 周朗, 藤本 大介, 水本 輝彦, 早田 学, 向山 政志

【目的】炎症メディエーター Myeloid-related protein 8 (MRP8) は MRP14 と heterodimer を形成、血中に安定して存在し、TLR4 シグナルを増強して病態悪化に寄与することが知られている。今回、血液透析 (HD) 患者における血清 MRP8/14 (sMRP8/14) の意義を検討した。【方法】県内 5 施設の維持 HD 患者 403 名を対象に sMRP8/14 を ELISA で測定。観察開始時の sMRP8/14 と各臨床パラメータ、死亡を含めたイベントとの関連を横断的および前向きコホート研究 (2012 年から 6 年間) で検討した。【結果】平均年齢 65 歳, 中央値透析期間 5.7 年, 中央値 sMRP8/14 濃度 6090 ng/ml (正常値 500-3500 ng/ml) であった。sMRP8/14 は白血球数 ($r = 0.54$, $p < 0.0001$), hsCRP ($r = 0.34$, $p < 0.0001$) と正相関を示した。既知の危険因子で補正した多変量 Cox 比例ハザードモデルでは sMRP8/14 高値は総死亡の独立した予測因子であった (HR 1.83, 95%CI 1.02-3.11)。Kaplan-Meier 分析では sMRP8/14 低値では P 低値が、一方で sMRP8/14 高値では P 高値が生存予後不良であった。この結果は、同じ炎症指標である hsCRP 高値が低 P と相乗的に生存予後不良を示すのと対照的であった。【結論】HD 患者でも sMRP8/14 は炎症と相関していた。また sMRP8/14 高値は生存予後不良に繋がる可能性があり、特に高 P と組み合わせることで従来の炎症指標とは異なる意義を有することが示唆された。

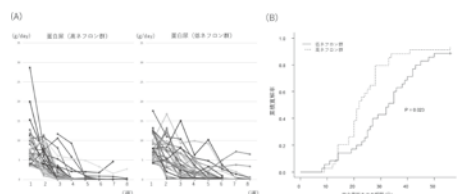
O-126

総ネフロン数は微小変化型ネフローゼ症候群のステロイド治療反応性に影響する

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

佐々木 峻也, 坪井 伸夫, 岡林 佑典, 春原 浩太郎, 神崎 剛, 小池 健太郎, 横尾 隆

【背景】微小変化型ネフローゼ (MCNS) の糸球体血行動態は臨床表現型に影響することが示唆されている。総ネフロン数の代替指標の出生時体重や糸球体密度と治療反応性に関する既報があるが、総ネフロン数と直接的な関連の検討はない。【方法】対象は急性発症 MCNS。非造影 CT による推算腎皮質体積と腎生検の糸球体密度から総ネフロン数を推算した。【結果】全 69 例 (男 21 例, 平均 46 歳, 平均 eGFR 65 ml/分/1.73 m²)。推算ネフロン数は 9.1 ± 4.4 (腎) であった。総ネフロン数が中央値より多い高ネフロン数群で各症例の蛋白尿は早期に減少し (図 A), 短期間で完全寛解 (CR) に至った (図 B)。Cox 比例ハザードでは、総ネフロン数は CR の独立関連因子であり (HR 1.22 [1.06-1.40]), 再発とは関連しなかった。【結論】総ネフロン数は MCNS のステロイド治療反応性に影響する。



O-127

IgA腎症患者は妊娠前に治療し血圧正常化を目指すべき：IgA腎症合併妊娠の産科合併症リスクの検討

¹東北大学腎・高血圧・内分泌学分野, ²東北大学病院血液浄化療法部

熊倉 慧¹, 竹内 沙永子¹, 吉田 舞¹, 岡本 好司¹, 中道 崇¹, 長澤 将¹, 山本 多恵¹, 藤倉 恵美¹, 宮崎 真理子¹

【目的】IgA腎症合併妊娠における産科合併症(AE)の発生リスク因子(RF)を探る。【方法】2010年1月-2017年12月に当院でCKD管理と周産期管理を受け、腎生検でIgA腎症と診断された症例を後方視し、妊娠時の年齢、BMI、血圧、尿蛋白量(UP)と腎機能、過去の扁桃摘出術、ステロイド治療歴、扁桃摘出術とステロイドパルス療法併用療法(扁平)歴と重症AE(重症PIH、緊急帝王切開、腎機能悪化、低出生体重児、NICU入室、胎児死亡)との関連を、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。UPと腎機能はCKD重症度分類のUP(3段階)、腎機能(5段階)のステージングを用いて解析した。【結果】27名のIgA腎症患者が延べ33回の周産期管理を当院で受けた。背景因子の中央値(IQR)は年齢31歳(29-41)、eGFR 95.5 ml/min/1.73 m²(80.9-117)、UP 0.11 g/gCr(0.03-0.42)であった。重症AEは9例に生じた。RF候補として単変量解析で有意な年齢(OR=1.26, p=0.021)、UP(OR=2.92, p=0.029)、平均血圧(OR=1.24, p=0.01)、扁平(OR=0.14, p=0.033)を挙げた。多変量解析により平均血圧がAE(OR=1.33, p=0.049)と関連した。【結論】IgA腎症合併妊娠において扁平歴はUPとアウトカムとの交絡因子である可能性があり、高血圧のみがリスク因子となった。

O-128

最大糸球体径のIgA腎症腎予後に与える影響の検討

¹東京女子医科大学第四内科, ²東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門

眞部 俊¹, 片岡 浩史², 佐藤 尚代¹, 森山 能仁², 望月 俊雄², 内田 啓子¹, 土谷 健¹, 新田 孝作¹

【背景】IgA腎症患者の腎予後予測に関する病理因子は限定されているが、糸球体の形態的評価の一つである糸球体肥大はOxford分類(MEST-C)に導入されていない。【目的】腎病理診断における最大糸球体径(MaxGD)の標準化を模索する。【方法】IgA腎症患者97名。ロジスティック回帰分析、Cox回帰分析およびKaplan-Meier法を用いて、eGFR 50%低下をエンドポイントとした腎予後について検討した。予測モデルの妥当性については、R²、AICc、C統計量にて評価した。【結果】多変量Cox比例ハザードモデルにおいて統計的に有意な腎予後予測因子であったのは、eGFR(p=0.009)、血清アルブミン(p=0.018)、完全糸球体硬化率(p=0.043)、間質の線維化(p=0.024)、MaxGD(p=0.0019)であった。MaxGD \geq 245.9 μ mの患者はKaplan-Meier法において有意に腎予後不良であった(P<0.0001)。腎病理組織による腎予後予測モデルの検討においては、Oxford分類(MEST-C)にMaxGDを追加することにより、有意に診断力が向上した(R²: 17.0 \rightarrow 26.9%、AICc: 72.1 \rightarrow 68.1、C統計量: 0.73 \rightarrow 0.84)。【結論】腎病理診断において最大糸球体径(MaxGD)を測定することにより、IgA患者の腎予後診断力の向上が期待できる。

O-129

NAP1r陽性腎炎の最終診断名および臨床・組織学的特徴

¹東京医科大学八王子医療センター腎臓内科, ²昭和の杜病院透析室, ³防衛医科大学校

尾田 高志¹, 岩間 さち子¹, 小島 糾¹, 杉崎 健太郎¹, 吉川 憲子¹, 山田 宗治¹, 吉澤 信行², 浅野 貴子³, 熊谷 裕生³

【目的】溶連菌由来の腎炎惹起性因子 nephritis-associated plasmin receptor (NAP1r)はplasminと結合して糸球体障害に関与し、これらの組織染色は溶連菌のみでなく各種細菌による感染関連糸球体腎炎で陽性になる。当科で実施したNAP1r, plasmin 活性化染色陽性例の最終診断名と、臨床・組織学的な特徴を検討した。【方法】当施設に依頼がありNAP1r, plasmin 活性化染色を実施し、糸球体内に有意な陽性所見を呈した101例に関して、診断名、臨床・組織学的な特徴を調査した。【結果】101例中溶連菌感染が証明された症例は64例で、証明できなかった症例は37例。溶連菌証明例の診断は溶連菌感染後急性糸球体腎炎(PSAGN)38、C3腎炎16、ANCA陽性小型血管炎(SVV)3、DDD3、IgA血管炎2、MPGN1、分類不能1。一方非証明例の診断は感染後急性糸球体腎炎(PIAGN)8、C3腎炎5、IgA血管炎4、ANCA陰性SVV4、IRGN(菌種不明)2、IRGN(菌種特定)5、DDD3、IgA-IRGN2、PGN-MID1、分類不能3。特徴は、組織学的には全例でC3優位の沈着と管内増殖がみられること、臨床的には大半で補体の低下がみられる点であった。【結論】感染により発症する腎炎は種々の臨床・病理像を呈し、NAP1r, plasmin 活性化染色はその解析に有用である。

O-130

THSD7A関連膜性腎症の臨床的特徴

¹亀田総合病院腎臓高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科, ³聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院腎臓高血圧内科

鈴木 智¹, 韓 蔚², 渡邊 詩香², 市川 大介², 白井 小百合³, 柴垣 有吾²

【背景】THSD7A関連膜性腎症は近年悪性腫瘍との関連が報告されたが、頻度が低く、その他の特徴は明らかではない。【目的】THSD7A関連膜性腎症の特徴を調べる。【方法】対象は、2012年1月-2018年12月31日の期間に腎生検で特発性膜性腎症と診断した19症例。凍結切片による蛍光抗体法によりTHSD7AもしくはPLA2R関連と診断し、腎生検時のデータ、併存症を比較した。連続変数は中央値と4分位で示す。【結果】THSD7A(5例)vs PLA2R(14例):年齢61(50, 64) vs 70(54, 72)歳(p=0.63)、性別(男性%)20.0 vs 57.1(p=0.15)、血清cre(mg/dL)0.77(0.56, 1.00) vs 0.83(0.71, 0.88)(p=0.83)、血清IgG(mg/dL)540(271, 623) vs 654(593, 1033)(p=0.02)、尿蛋白(mg/gcre)7900(5327, 8778) vs 2647(1114, 4980)(p=0.05)であった。併存症は、アレルギー関連(気管支喘息、好酸球増多症)は、60.0 vs 5.2(p=0.01)、悪性腫瘍の合併(%)は、40.0 vs 5.2(p=0.08)であった。5例の内訳は、1例は胸腺腫の改善とともに完全寛解。1例は好酸球増多症に対してステロイド治療し、以後蛋白尿も寛解。1例は好酸球増多症を伴う難治性喘息を合併し、喘息、蛋白尿ともに難治。1例は自然に完全寛解。1例は不完全寛解であった。【まとめ】THSD7A関連膜性腎症は、PLA2Rより蛋白尿が多く、併存症では、悪性腫瘍よりアレルギー疾患の合併の割合が多かった。

O-131

糖尿病性腎臓病の腎生検組織の検討

高知大学内分沁代謝・腎臓内科

堀野 太郎, 猪谷 哲司, 松本 竜季, 島村 芳子, 井上 紘輔, 寺田 典生

【目的】近年、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(KDOQI)は糖尿病性腎臓病(Diabetic Kidney Disease:DKD)という概念を提唱した。糖尿病患者では、典型的な糖尿病性腎症(Diabetic nephropathy:DN)やIgA腎症などの他の腎疾患の併発の場合があり、後者の鑑別のためには腎生検による病理診断が必要である。糖尿病患者の腎生検組織について考察する。【方法】2001年から2017年までの17年間にCKDの精査目的にて当院を紹介され腎生検を施行した872例を対象とした。術前に糖尿病を有する患者としては、明かな糖尿病の病歴、血糖値・HbA1cから糖尿病の診断基準をみたす場合を糖尿病ありとした。術前に行った採血・尿検査データを解析に用いた。【結果】糖尿病患者は165例であった。腎生検でDNと診断された症例は67例(40.6%)であった。DN以外の病理診断は98例(59.4%)で内訳はIgA腎症37例、膜性腎症15例、ANCA関連腎炎、ループス腎炎10例、微小変化型ネフローゼ症候群6例、その他20例であった。一部に糖尿病性変化を伴う症例を認め、治療に抵抗性が認められた。【考察】糖尿病患者がCKDを有する際にDNの場合やその他の腎疾患を併発している場合が考えられる。またDNの場合も腎生検により病理組織を評価することが重症度を検討するうえで有用であると考えられた。

O-132

当院における糖尿病性腎症の病理学的所見と腎予後の検討

京都大学腎臓内科

河合 悠里子, 石井 輝, 横井 秀基, 松原 雄, 柳田 素子

【緒言と目的】糖尿病性腎症では蛋白尿やGFRなど従来の臨床指標では予後予測できない症例に対する病理診断が注目されている。今回、糖尿病性腎症の病理所見と腎予後を検討した。【対象と方法】2006年12月から2015年8月までに当科で腎生検を行い糖尿病性腎症と診断され、フォロー可能であった13例を対象とした。近年Hoshinoらが提唱した糖尿病性腎症の病理重症度スコアであるJ-score(Plos One 13:e0190923, 2018)をもとに、腎生検より3年の腎イベント(透析導入、Creの倍化、eGFRの50%以上の減少)を検討した。【結果】年齢は55.0 \pm 7.2歳、全例が2型糖尿病で、診断より腎生検までの罹病期間は9.8 \pm 8.8年であった。9例に糖尿病性網膜症を認めた。腎生検時Cre 1.4 \pm 0.6 mg/dl, eGFR 47.7 \pm 23.2 ml/min/1.73 m²、随時尿蛋白5.2 \pm 4.0 g/gCre, HbA1c 6.9 \pm 1.8%、収縮期血圧148 \pm 22.7 mmHgであった。腎生検所見では、びまん性病変を11例、滲出性病変を11例、結節性病変を9例、メサンギウム融解を7例に認めた。J-scoreは0-5点(Grade 1)が1例、11-15点(Grade 3)が5例、16-19点(Grade 4)が7例であった。腎イベントは、Grade 1で0例(0%)、Grade 3で2例(40%)、Grade 4で5例(71%)であった。【考察】本検討においてもJ-scoreのGradeが高いほど腎予後が悪い傾向を認め、本スコアが糖尿病性腎症の予後予測に有用であると考えられた。

O-133

腎生検を行った糖尿病合併CKDの特徴について

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】近年、糖尿病性腎症を包括する糖尿病性腎臓病 (DKD) という概念が提唱されるようになった。今回、2型糖尿病に併発し、腎生検を行った糖尿病合併CKDの特徴について検討した。【方法】糖尿病で治療しているが、(1)発症から10年以内に尿蛋白 (>1 g/gCr) が出現する、(2)網膜症がないにもかかわらず尿蛋白が認められる、(3)急性発症のネフローゼ症候群、(4)血尿/赤血球円柱が認められる、のいずれか一つ満たす糖尿病患者で腎生検を行った48名を対象に糖尿病合併CKDの特徴について検討した。【結果】腎生検時の年齢は56.7歳で、60.4%が男性であった。腎生検の結果、膜性腎症が20.8%、微小変化16.7%、果状糸球体硬化12.5%、IgA腎症27.1%、その他22.9%であった。治療は多くで、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬が投与されていた。ネフローゼ症候群 (N=20) を呈した症例ではシクロスポリン2 mg/kg が投与されたが、完全寛解65.0%、不完全寛解1型35.0%であった。【結論】非典型的な臨床経過をたどる糖尿病の検尿異常では糖尿病合併CKDを疑い、腎生検を行い、病態を明らかにして治療することが必要である。

O-134

糖尿病性腎症の腎病理所見とGFR/蛋白尿区分変化ならびに腎予後との関連

金沢大学附属病院腎臓内科, 金沢医療センター

舟本 智章¹, 清水 美保¹, 遠山 直志¹, 北島 信治¹, 岩田 恭宜¹, 坂井 宣彦¹, 古市 賢吾¹, 北川 清樹², 和田 隆志¹

【目的】2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎病理所見とGFR・蛋白尿区分変化ならびに腎予後との関連を検討した。【方法】腎生検より5年間ならびに10年間の観察により、「腎生検時に正常・微量アルブミン尿かつ推算GFR 30 mL/分/1.73 m²以上であった54例」を「GFR区分の先行進展群」「蛋白尿区分の先行進展群」「非進展群」の3群、「腎生検時に顕性アルブミン尿であった60例」を正常または微量アルブミン尿への寛解の有無により「寛解群」「非寛解群」の2群に分類した。【結果】(1)腎病理所見のうち、「GFR区分の先行進展」にはびまん性病変、「蛋白尿区分の先行進展」には結節性病変が関連していた。「蛋白尿区分の先行進展」は、その後の腎複合イベント発症 (透析導入, 推算GFRの50%低下) リスクの増加に最も関連していた。(2)「顕性アルブミン尿の寛解」には、女性ならびに腎生検時の尿蛋白量低値が関連していた。腎生検より10年間で評価した「顕性アルブミン尿の寛解」は、その後の腎複合イベント発症リスクの低下と関連していた。【結論】2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎病理所見は、正常・微量アルブミン尿例の進展経過ならびに腎予後と関連することが示された。

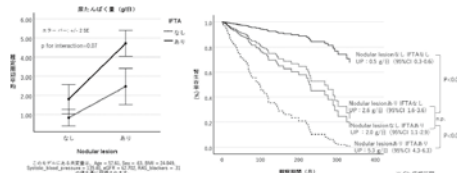
O-135

糖尿病性腎症において糸球体障害と間質障害は相乗的に尿蛋白量に影響し、腎予後にも影響する

奈良県立医科大学腎臓内科学

江里口 雅裕, 田川 美穂, 鮫島 謙一, 鶴屋 和彦

近年提唱された糖尿病性腎臓病の概念を念頭に、尿蛋白量 (UP) の少ない症例 (UPの中央値は0.5 g/日) を含む腎生検で確認された糖尿病性腎症396例を対象にUPの多様性および腎予後を組織学的に検討した。各組織病変 (日本腎臓学会による13項目) とUPとの関係を検討では、臨床パラメーターによる多変量調整後、結節性病変と間質線維化・尿管萎縮 (IFTA) がUPに有意に関連し、共分散分析にて多変量調整されたUPの増加に対して相乗作用を認めた。多変量調整後のCox比例ハザードモデルでは、単独で結節性病変を認める群と単独でIFTAを認める群は同程度のUPを呈し、腎予後も同等であった。以上より、糖尿病性腎症において間質病変は糸球体病変と相乗効果をもたらしながらUPに対して糸球体病変と同様の重要性をもち、同等の腎予後予測因子でもあった。



O-136

進行期CKD患者における糖尿病性腎臓病の実態～REACH-J-CKD コホート研究より～

京都府立医科大学腎臓内科, REACH-J Steering committee

三原 悠¹, 玉垣 圭一¹, 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】国内多施設共同前向きコホート研究であるREACH-J-CKDコホート研究の登録時患者背景調査から、進行期CKD患者における糖尿病 (DM) と腎臓病の進展との関連について調査する。【方法】2016年3月より開始した本研究には、全国31施設から外来通院中の成人CKD患者 (ステージG3b～G5) 2,249人が登録された。2018年12月時点の調査票 (回収率97%) より、登録時の情報と過去4年分の検査値を用いて解析を行った。【結果】2,180人 (男性64%, 平均69歳) のうち、DM合併例は728人であった。一方、CKDの原疾患 (3つまで選択可) がDMの症例を糖尿病性腎臓病 (DKD) と定義すると、531人 (男性74%, 平均70歳) が該当し、腎生検の実施率8%、蛋白尿区分A1: 6%, A2: 15%, A3: 79%, 網膜症の合併45%であった。1年前の検査値が得られたDKD症例325人のうち、eGFRが急速に低下した症例 (≥ 5 mL/min/1.73 m²/year) はA1: 2/19人, A2: 6/48人, A3: 94/258人であった。【結論】進行期CKD患者の33%がDMを合併し、24%がDKDと診断されていた。DKDでは顕性蛋白尿を有して急速な腎機能低下をきたしている症例を多く認めたが、一方で、正常もしくは微量アルブミン尿のまま進行期CKDを呈している症例が21%含まれていた。

O-137

電解水素水飲用は糖尿病性腎臓病患者のeGFRを上昇させる

東北大学病院腎・高血圧・内分泌科, 日本トリム株式会社
小川 晋¹, 清水 麻那美¹, 大崎 雄介², 樺山 繁², 伊藤 貞嘉¹

【研究背景】酸化ストレス (ROS) 抑制とeGFR上昇の関連が注目されている。ROS抑制作用を有する電解水素水飲用がdiabetic kidney disease (DKD) 例の腎機能に与える影響を検討した。【方法】2型糖尿病患者を対象に電解水素水 (EHW) もしくは浄水 (FW) を3ヶ月間飲用する多施設共同無作為割付二重盲検平行群間比較試験を実施した。対象例よりDKD例を抽出して腎機能変化を比較するサブ解析を行った。【結果】EHW飲用によりeGFRの上昇 ($50.1 \pm 17.1 \rightarrow 55.4 \pm 21.1$, $p=0.039$) を認めた。FWに比較してEHW飲用で尿pHの上昇, 尿中8-OHdG (ROS marker) 排泄量の低下を認めた。EHW飲用のeGFR変化は尿中尿酸排泄量変化と正の相関, 血中尿酸値変化と負の相関を示した。【考察】EHW飲用により腎臓内ROSが低減, グルタチオン必要量が減少したためグルタミン酸からのアンモニア合成が増大して尿pHが上昇した。これにより尿中への尿酸排泄が促され、さらにROS抑制により尿酸合成が減少したことにより血中尿酸値が改善、それに伴う輸入細胞抵抗の減少によりeGFRが上昇した可能性が考えられた。【結論】EHWは腎ROSを抑制し、尿酸排泄の増大と血中尿酸濃度の低下を介してeGFRを上昇させる可能性が示唆された。ROS抑制とeGFR上昇の関連を考慮するにあたって興味深いと思われる。

O-138

糖尿病性腎症の腎・心血管予後に高血圧と細動脈内膜肥厚が及ぼす影響

金沢大学附属病院腎臓内科, 金沢医療センター内科

清水 美保¹, 遠山 直志¹, 北島 信治¹, 坂井 宣彦¹, 古市 賢吾¹, 北川 清樹², 和田 隆志¹

【目的】2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎・心血管予後に、高血圧と腎組織における細動脈内膜肥厚が及ぼす影響を検討した。【方法】糖尿病性腎症合併を病理診断された2型糖尿病185例を「腎生検時の高血圧」と「細動脈内膜肥厚」の有無により4群に分類し、腎・心血管予後を解析した。平均観察期間は7.6年 (最長29.4年) であった。【結果】腎・心血管イベント発症率は、細動脈内膜肥厚を認めない群では高血圧の有無による差を認めなかったが、細動脈内膜肥厚を認める群では高血圧例で高率であった。細動脈内膜肥厚を認めない正常域血圧例を対照としたCox回帰分析において、細動脈内膜肥厚を認めない高血圧例ではリスク増加を認めなかったが、細動脈内膜肥厚を認める群では、腎複合イベント発症について正常域血圧例で3.2倍/高血圧例で5.0倍、心血管イベント発症について正常域血圧例で6.1倍/高血圧例で10.0倍のリスク増加を認めた。これらのリスク増加の有意性は、降圧薬およびレニン・アンジオテンシン系阻害薬使用の有無を含めた臨床・病理所見の調整後にも認められた。【結論】2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎・心血管予後に対する高血圧の影響に、細動脈内膜肥厚が関連することが示された。

O-139

導入期腎不全患者における糖化反応中間体の影響

¹東北大学腎・高血圧・内分泌科, ²東北大学臨床薬学分野
山本 多恵¹, 佐藤 恵美子², 大和 留美子¹, 藤倉 恵美¹, 吉田 舞¹, 佐藤 博², 伊藤 貞嘉¹, 宮崎 真理子¹

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者の Protein energy wasting (PEW) やサルコペニアは予後不良因子である。近年、インドキシル硫酸などの尿毒症物質がサルコペニアに寄与することが示された。糖化の最終糖化産物 (AGEs) 生成過程で生じる中間体 (methylglyoxal: MG, 3-deoxyglucosone: 3DG) は腎機能低下とともに蓄積する尿毒症物質の一つであり、反応性が高く、その血中濃度は予後や糖尿病合併症と関連する。我々は methylglyoxal (MG) による筋芽細胞障害を *in vitro* で見出したが、患者の筋肉量や栄養指標との関連は不明である。【対象と方法】対象は 2013 年から 2018 年に当院で血液透析を導入した 235 名で、初回透析前の血清で MG, 3DG を LC-MS で測定し、血液生化学データ、インピーダンス法で評価した筋肉量、栄養指標との関連を調べた。【結果】MG 及び 3DG は健康者と比べて CKD 患者で有意に高く、MG は Cr, UN と強相関、TCO2 と逆相関したが、骨格筋量や GNRI と関連しなかった。この関係は糖尿病合併や性による違いは認めなかった。一方、骨格筋量は 3DG と弱相関、Cr と相関した。【考察と結論】Cr は筋肉量と尿毒症物質蓄積の両方の特性を持つが、MG は導入期の尿毒症物質蓄積を反映していると考えられ、導入後の短期予後との関連を踏まえて報告する。

O-140

尿中ポドサイト mRNA 排泄量は糖尿病性腎症進展のリスク予測因子である

¹大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座, ²宮崎大学腎臓内科
福田 顕弘¹, 佐藤 祐二², 皆川 明大², 菊池 正雄², 藤元 昭一²

糖尿病性腎症の比較的早期よりすでにポドサイト障害は生じている。我々は、ポドサイトは尿中に検出され、尿中ポドサイト mRNA 排泄量が糖尿病性腎症の早期診断マーカーとして有用であることを報告した。今回、我々は同マーカーが糖尿病性腎症進展を予測する因子となりうるかどうかを検討した。2015 年 1 月～6 月に登録した糖尿病 145 症例 (正常アルブミン尿 83 例、微量アルブミン尿 31 例、顕性蛋白尿 31 例) の前向きコホート研究 (2 年間) を行った。予後予測因子として登録時の尿中ポドシン/アクアポリン 2 mRNA 比 (U-Pod/AQP2)、尿中ポドシン mRNA/尿中クレアチニン比 (U-Pod/Cr)、尿中ポドシン/ネフリン mRNA 比 (U-Pod/Neph)、尿中アルブミン/尿中クレアチニン比 (U-Alb/Cr) を用い、1 年間の e-GFR 低下率 4% 以上を腎アウトカムとして登録時の登録時に行った。単変量解析では、U-Pod/Cr (10-fold increase) [(OR, 2.95 (95% CI, 1.18-7.34)] と U-Alb/Cr (10-fold increase) ((OR, 2.70 (95% CI, 1.67-4.36)) が有意に e-GFR の年間 4% 以上低下と関連し、多変量解析でも同様の結果であった [OR, 2.97 (95% CI, 1.07-8.27), OR, 3.98 (95% CI, 1.94-8.15)]。尿中ポドサイト mRNA 排泄量は糖尿病患者において、アルブミン尿に加えて独立して e-GFR 低下と関連し、糖尿病性腎症進展のリスク予測因子となりうる。

O-141

全身性エリテマトーデスの病態形成における免疫細胞脂質代謝の意義

¹名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野免疫代謝学, ²名古屋大学腎臓内科
小林 アズサ¹, 伊藤 綾香¹, 玉腰 啓人¹, 石本 卓嗣², 丸山 彰一², 菅波 孝祥¹

【目的】核内受容体 LXR (Liver X receptor) は、脂質代謝を制御する主要な転写因子であり、抗炎症作用も有している。我々は、加齢に伴って全身性エリテマトーデス (SLE) 様の症状を呈する LXR 欠損マウスにおいて、樹状細胞など免疫細胞の細胞内コレステロール蓄積が SLE 様症状を惹起すること、細胞内脂質代謝が治療標的となり得ることを見出した (Immunity 2016)。本研究では、SLE モデルの C57BL/6J^{B6}/lpr (B6lpr) マウスを用いて、免疫細胞における脂質代謝変化を経時的に解析した。【方法・結果】B6lpr マウスは、16 週齢以降に血中の抗核抗体および B リンパ球増殖因子 BAFF 濃度の上昇、リンパ組織における免疫細胞数の増加を示した。一方、免疫細胞の脂質蓄積は、SLE の発症に先行して 8 週齢より上昇した。この時、血中の脂質プロファイルには変化を認めなかった。【結論】SLE モデルマウスにおいて免疫細胞の脂質蓄積は、全身の脂質代謝とは独立して制御されることが明らかになった。現在、SLE の病態形成における意義を検討している。

O-142

ISN/RPS2018 年改訂分類による増殖性ループス腎炎の予後の検討

¹名古屋大学腎臓内科, ²愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科, ³藤田医科大学腎臓内科
蜂矢 朝香¹, 唐澤 宗稔¹, 加藤 規利¹, 勝野 敬之², 坪井 直毅³, 丸山 彰一¹

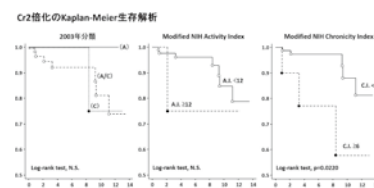
【目的】初発ループス腎炎における ISN/RPS2018 年改訂分類の有用性を検証する。【対象と方法】2004 年から 2014 年に初発増殖性ループス腎炎 (3/4 型) と病理診断され、糸球体数が 6 個以上あった連続 90 例を改訂分類に従い再評価し、Activity index (AI) と Chronicity index (CI) を求めた。各 index を中央値で 2 群に分け、初回完全寛解 (CR) と腎イベント (クレアチニン 1.5 倍化、維持透析導入、全死亡) 到達を後方視的に生存解析で比較した。【結果】女性 52 名、腎生検時年齢中央値 49 [IQR: 30-62] 才、観察期間中央値 52 [24-77] か月、3/4 型は各 45 例、旧分類の A 分類 48 例、A/C 分類 42 例、AI 中央値 6 [4-9] 点、CI 中央値 2 [0-4] 点。高 AI 群と高 CI 群では有意に CR が遅く (各 p=0.03, p<0.0001)、高 CI 群では腎予後も不良だった (p=0.01) が、旧分類の A/C 分類 (対 A 分類) の両アウトカム到達は有意差はなかった。CR 到達の調整ハザード比は AI/点が 0.89 [95% CI: 0.84-1.02, p=0.117], CI/点が 0.76 [0.65-0.90, p=0.001] で、60 才以下の腎イベント発生のハザード比は CI/点が 1.32 [1.02-1.70, p=0.033] だった。【結論】旧分類に比べ新分類は有用であり、初発増殖性ループス腎炎の予後推定では特に慢性病変の評価が重要である。

O-143

ループス腎炎 ISN/RPS 2018 年改定分類案における modified NIH Activity/Chronicity Index (A.I./C.I.) の有用性

藤田医科大学病院腎臓内科
梅田 良祐, 尾形 宗士郎, 高橋 和男, 林 宏樹, 小出 滋久, 坪井 直毅, 稲熊 大城, 長谷川 みどり, 湯澤 由紀夫

【緒言】2018 年改訂では従来の IV-S/-G 亜分類が撤廃された。さらに III/IV 型の活動性/慢性指標として A, A/C, C の細分類を改め、AI/C.I. 半定量が提案された。【対象と方法】2003~2016 年のループス腎炎生検診断例を対象とした後方視的研究。【結果】全 163 例中 III/IV±V 型は 131 例 (81%) で、38±13 歳、女性 87%, UP 2.41±2.44 g/gCr, Cr 0.85±0.50 mg/dl, ネフローゼ症候群は 44%, RPGN は 13% であった。活動性/慢性指標は 2003 年分類で A : A/C : C = 21% : 60% : 18%, 2018 年案で A.I. 5.0±3.5, C.I. 3.2±2.4 となり、C.I. ≥6 は有意に腎予後不良であった。年齢と性別を調整した Cox 比例ハザードモデル解析でスコア 1 上昇につき A.I. は HR 1.10 (95% CI: 0.84-1.45, p=0.067), C.I. は HR 1.67 (95% CI: 1.21-2.32, p=0.002) の Cr 2 倍化リスクであった。【結論】2018 年改訂案はループス腎炎 III/IV±V 型の予後予測に有用である。



O-144

尿中 CD11b はループス腎炎の組織学的疾患活動性と相関する

¹愛知厚生連海南病院, ²名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科, ³藤田医科大学腎臓内科
北川 章充¹, 横江 優貴², 坪井 直毅³, 丸山 彰一²

【緒言】近年、好中球、マクロファージは糸球体腎炎発症時に腎糸球体に集積し、炎症を惹起・誘導することが明らかとなっている。本研究では、主に好中球やマクロファージに発現する Mac-1 の α 鎖である CD11b の尿中排泄とループス腎炎 (LN) の組織学的疾患活動性との関連を検討した。【方法】マウス好中球を血管内皮細胞で覆った半透膜を通過させる細胞実験系で糸球体係膜を再現し、好中球上の CD11b 発現変化を解析した。nephrotoxic serum 投与糸球体腎炎 (NTS-GN) マウスを使用し、尿中 CD11b 上昇時期を確認した。名古屋大学医学部附属病院およびその関連病院から集めた腎糸球体疾患 272 例 (LN 118 例含む) の腎生検組織、尿検体を用いて尿中 CD11b と疾患活動性との関連を検討した。【結果】膜通過モデルでは、PMA 刺激を受け、膜を通過した好中球のみ CD11b の発現低下を認めた。NTS-GN マウスでは、尿中 CD11b は 14 日目で排泄が確認され、治療によって排泄が低下した。ヒト尿中 CD11b は LN class IV で明らかな増加を認めた。組織では、管内増殖、半月体形成と尿中 CD11b の相関を認めた。LN class III と IV の ROC 曲線では、尿中 CD11b の AUC は非常に高く、従来のマーカーより優れていた。【結論】尿中 CD11b は LN class III と IV の診断能に優れたバイオマーカーであることが示された。

O-145

J-RBR ループス腎炎二次研究：治療後尿蛋白量による長期腎予後の予測

¹群馬大学腎臓・リウマチ内科学, ²岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学, ³東北大学大学院臨床薬学, ⁴金沢医科大学腎臓内科学, ⁵前橋赤十字病院リウマチ・腎臓内科
池内 秀和¹, 杉山 齊², 佐藤 博³, 横山 仁⁴, 野島 美久⁵, 廣村 桂樹¹

【目的】日本腎生検レジストリー (J-RBR) の二次研究のデータにおいて、治療後の尿蛋白量が長期的な腎予後予測に役立つかを検討した。【方法】J-RBR 二次研究に登録された 498 名のうち、腎生検後に治療開始または強化し、5 年以上の期間の経過観察が可能であった患者 (5 年未満のエンドポイント到達者含む) を対象とした。血清 Cr 2 倍化または末期腎不全、あるいは血清 Cr 1.5 倍化をエンドポイントとして尿蛋白量の ROC 解析を施行した。【結果】血清 Cr 2 倍化または末期腎不全は対象 271 例中 32 名、血清 Cr 1.5 倍化は対象 282 例中 68 名であった。観察期間中央値はともに 5.3 年。血清 Cr 2 倍化または末期腎不全の予測は、半年後尿蛋白/尿 Cr 0.911 (感度 86.4%, 特異度 70.4%, AUC 0.835), 1 年後尿蛋白/尿 Cr 0.874 (感度 81.8%, 特異度 81.4%, AUC 0.867) であり、血清 Cr 1.5 倍化、治療半年後尿蛋白/尿 Cr 1.10 (感度 63.3%, 特異度 81.5%, AUC 0.762), 1 年後尿蛋白/尿 Cr 尿蛋白/尿 Cr 0.49 (感度 71.0%, 特異度 74.8%, AUC 0.752) であった。【結論】ループス腎炎の長期腎予後の予測に治療開始半年、1 年後の尿蛋白量が有用であることが示された。

O-146

ANCA 関連血管炎において、口腔カンジダ症はその後の重症感染症発生の予測因子となり得る

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

山口 真, 勝野 敬之, 野畑 宏信, 鬼無 洋, 伊藤 恭彦

【背景】ANCA 関連血管炎において、感染症は注意すべき合併症の一つであるが、その予測因子については十分に検討されていない。本研究では、口腔カンジダ症がその後の重症感染症発生の予測因子になるかどうかを検討した。【研究デザイン】後ろ向きコホート研究。【セッティング】愛知医科大学で、2014 年～2018 年に ANCA 関連血管炎と診断された 68 名の患者。【主要アウトカム】治療開始から重症感染症発生までの期間。【方法】口腔カンジダ症とアウトカムとの関連性について、CPH モデルによる多変量解析で評価。【結果】中央値 23 ヶ月 (四分位範囲、11-50) の観察期間中に、重症感染症は 18 (26.5%) 人、口腔カンジダ症は 11 (23.5%) 人に発生した。CPH モデルによる多変量解析により、口腔カンジダ症 (補正 HR, 4.24 [95% CI, 1.55-11.8]), 高齢 (補正 HR, 1.93 [95% CI, 1.17-3.58]), ステロイドパルス療法 (補正 HR, 5.67 [95% CI, 1.67-19.6]) が、重症感染症との関連性を示した。【結論】ANCA 関連血管炎において、口腔カンジダ症はその後の重症感染症発生の予測因子となり得る。特に高齢で強い免疫抑制治療中に口腔カンジダ症を発生した症例では、その後の重症感染症の発生を避けるべく治療戦略の検討が必要である。

O-147

ANCA 関連血管炎における血清・尿中ウロモジュリンの臨床的意義

¹牧田総合病院腎臓内科, ²昭和大学医学部内科学講座腎臓内科科学部門

橘 翔平¹, 伊與田 雅之², 金澤 伸洋², 井芹 健², 鈴木 泰平², 和田 幸寛², 松本 啓², 柴田 孝則²

【背景】糸球体腎炎患者におけるウロモジュリン (UMOD) の臨床的意義は明らかではない。【方法】当科で腎生検され ANCA 関連血管炎と診断された 61 例を解析し、血清・尿中 UMOD を ELISA kit で測定した。【結果】腎病理所見より Berden らの分類に従い (JASN, 2010), Focal 群 (44%), Crescentic 群 (31%), Mixed 群 (16%), Sclerotic 群 (8%) に分類した。血清 UMOD は eGFR (P=0.002, r=0.39), 尿中 UMOD (P=0.04, r=0.32) と正の相関を認め、Cr (P<0.001, r=-0.45) と負の相関を認めた。血清 UMOD で 2 分位に分けて検討し、高値群 (<156 ng/ml) では有意に Cr が低値で (P=0.0073), 組織学的に Focal 群が多く (P<0.001), 間質障害度が軽度 (P=0.016) であった。10 年間の累積生存率は全体で 89%, Focal 群 100%, Crescentic 群 38%, Mixed 群 88%, Sclerotic 群 80% であった。単変量 Cox 比例ハザード解析では血清・尿中 UMOD 低値, Cr 高値が腎死の既定因子であった。また重度の糸球体病変を有する群 (Crescentic 群, Mixed 群及び Sclerotic 群) と Focal 群の比較検討では、血清 UMOD 低値が腎機能と独立して重度の糸球体病変を有するリスク因子であった (P<0.001)。【結論】血清 UMOD 低値は臨床病理学的重症度と関連し、ANCA 関連血管炎患者の腎機能増悪のリスクファクターと考えられた。

O-148

尿中細胞外小胞体含有 FSP1 は尿中可溶性 CD163 に比べ細胞性半月体形成性糸球体腎炎を反映する

福井大学腎臓内科

森川 幸恵, 上山 和子, 高橋 直生, 西川 翔, 西森 一久, 西川 雄大, 小林 麻美子, 福島 佐知子, 横井 靖二, 三上 大輔, 糟野 健司, 木村 秀樹, 岩野 正之

【目的】われわれは、尿中細胞外小胞体含有 FSP1 (U-EVs FSP1) が半月体形成を反映することを報告している。今回、U-EVs FSP1 の特性を既報の半月体マーカーである尿中可溶性 CD163 (U-sCD163) と比較検討した。【方法】当院で腎生検を施行した糸球体腎炎患者 37 例を対象に、治療前後の U-EVs FSP1 と U-sCD163 を ELISA で定量し、組織学的な半月体形成率との相関を検討した。【結果】U-EVs FSP1 と U-sCD163 は有意な正相関を示した (r=0.367, p<0.05)。U-EVs FSP1 は、細胞性半月体形成率のみと正相関し (r=0.562, p<0.001), U-sCD163 は、細胞性、線維細胞性、線維性半月体形成率と正相関した (r=0.595, p<0.001) (r=0.511, p<0.001) (r=0.501, p<0.001)。ROC 解析で細胞性半月体形成率>20% を診断する U-EVs FSP1 と U-sCD163 の AUC は、0.88 と 0.82 であった (p=0.58)。細胞性半月体を認めた患者の U-EVs FSP1 と U-sCD163 は、治療後有意に低下した。【考察】U-EVs FSP1 と U-sCD163 はともに有用な半月体形成性腎炎バイオマーカーと考えられた。しかし、早急な治療介入が必要な細胞性半月体性糸球体腎炎を特異的に反映するのは U-EVs FSP1 であった。

O-149

当院における過去 35 年間の RPGN を呈した ANCA 関連血管炎の臨床像の検討

杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科

川嶋 聡子, 池谷 紀子, 川上 貴久, 福岡 利仁, 軽部 美穂, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【目的】ANCA 関連血管炎 (AAV) は急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を生じ、腎死は少なくない。近年リツキシマブ療法 (RTX) や血漿交換療法 (PE) が使用可能になるなど治療法に変化がある。そこで、RPGN を呈した AAV の臨床経過を経年的に解析した。【方法】1983 年 11 月～2018 年 9 月までに当院にて RPGN を呈し AAV と診断し、初期治療を行った 141 例 (男性 56, 女性 85: MPA 118, MPO-GPA 12, PR3-GPA 7, EGPA 4) につき、1 群 (1983-2000 年: 31 例), 2 群 (2001-2010 年: 56 例), 3 群 (2011-2018 年: 54 難脱率例) に分けて各種臨床指標を比較検討した。【結果】1) AAV における RPGN の割合は 1 群: 76%, 2 群: 50%, 3 群: 47%。2) 初発時平均年齢 (歳): 67.2±10.9, 69.1±12, 75.4±9.1, BVAS: 24.8±3.9, 22.8±8.1, 17.8±4.7。3) 血清 Cr (mg/dl): 6.5±4.2, 4.6±3.5, 3.2±2.1。腎死: 71%, 46%, 22%。透析: 0%, 7%, 20%。4) 初期治療における免疫抑制剤併用: 19%, 25%, 44%。CY: 16%, 23%, 33%。RTX は 3 群のみ 9%。PE: 3%, 2%, 6%。5) 1 年後生存率: 52%, 85%, 88%。6) 平均生存観察期間 (ヵ月): 40.0±56.2, 47.3±42.7, 29.6±29.5。死亡原因は血管炎: 30%, 17%, 11%。感染症: 30%, 21%, 56%。7) 再燃率: 32%, 21%, 11%。【結論】RPGN を呈する AAV の腎予後、再燃率は経年的に改善傾向にある。早期発見が進んでいるが、高齢化による易感染性や免疫抑制剤の使用法が課題である。

O-150

顕微鏡的多発血管炎高齢患者の寛解導入におけるシクロホスファミド併用の有効性と安全性の検討

田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

櫻木 実, 遠藤 知美, 林 綾乃, 森田 元, 平井 大輔, 垣田 浩子, 鈴木 洋行, 武曾 恵理, 塚本 達雄

【背景】本邦では顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は高齢者に多く発症するが、高齢者 MPA の寛解導入療法におけるシクロホスファミド (CY) 使用に関して有効性と安全性を検討した報告は少ない。【目的】高齢者 MPA の寛解導入時の CY 併用の有効性と安全性を調べる。【方法】2001 年 1 月～2016 年 12 月に当院で診断・治療を開始した 70 歳以上の高齢者 MPA 32 症例。寛解導入療法をステロイド単独で行った GC 群 (n=17) と CY 併用した GC+CY 群 (n=15) の 2 群に分け後視的に腎予後・生命予後・再発率に差があるか比較検討を行った。Cre 変化率と再発率は観察期間 2 年間、生存率と透析導入率は 2018 年 12 月までの全観察期間で評価した。【結果】両群患者背景は診断時 Cre と年齢において有意差はなかった。腎予後に関して 2 年間での Cre 変化率、全観察期間での透析導入率のいずれも両群間で有意差は認めなかった。生命予後に関して GC+CY 群が GC 群より 2 年間、全観察期間のいずれにおいても生存率が有意に高かった (p<0.05)。2 年間での再発率は両群間で有意差はなかった。【結論】高齢者 MPA 寛解導入療法における CY 併用は腎予後や再発率は改善しないが、生命予後を有意に改善する可能性があり、安全性も含めた更なる検討が必要である。

O-151

A2b 受容体活性化を介した高濃度アデノシンの腎血流維持による腎保護効果の解析

¹慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科, ²慶應義塾大学医学部医化学教室

藤井 健太郎¹, 宮下 和季¹, 久保 亜紀子², 佐藤 正明¹, 萩原 あいか¹, 井上 博之¹, 竜崎 正毅¹, 遠藤 翔¹, 宇都 飛鳥¹, 木内 謙一郎¹, 末松 誠², 伊藤 裕¹

アデノシンは腎臓における主要な生理活性物質である。腎アデノシン局在についてマスマイミゼーションを用いて半定量解析し、アデノシンは腎皮髄境界に約 80 μ M という高濃度で特異的に集積し、10 分間の腎動脈結紮による虚血腎では腎全体で組織濃度が増加することを見出した。アデノシンが血流調節に及ぼす影響を検討する目的で、血管収縮でリン酸化が亢進するミオシン軽鎖 (MLC) リン酸化を、ウエスタンブロット法にて腎で評価した。正常腎では高濃度のアデノシンが集積する皮髄境界で、低親和性受容体である A2b 受容体依存性 MLC 脱リン酸を認め、虚血腎では腎全体で A2b 受容体依存性 MLC 脱リン酸を認めた。600 μ l 脱血による急性腎前性腎不全モデルマウスにおいて全腎の A2b 受容体依存性 MLC 脱リン酸を認め、A2b 受容体阻害薬投与により腎血流低下・腎機能障害増悪を呈した。以上より、アデノシンは生理的環境下では皮髄境界に高濃度集積し A2b 受容体を介した髄質血流維持に寄与し、虚血時には腎全体で増加したアデノシンが A2b 受容体を介した血管拡張により腎全体の血流維持に寄与している可能性が示唆された。

O-152

近位尿細管の恒常性維持におけるユビキチン・プロテアソーム系の機能解析

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²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) はさまざまな蛋白の選択的分解を介して細胞機能を制御するが、UPS が総体として腎臓の恒常性維持に果たす役割は明らかでない。【方法】プロテアソーム構成要素の Rpt3 flox マウスと近位尿細管特異的タモキシフェン誘導型 Cre マウス (NdrglCre^{ERT2} マウス) を用いて解析した。【結果】Rpt3 flox : NdrglCre^{ERT2} マウスにタモキシフェン投与後 1 日目にはミトコンドリアの膨化と断片化を、4 日目には近位尿細管細胞の脱落、血清クレアチニン、BUN の上昇を認め、8 日目には全個体が死亡した。同マウス腎臓では UPS の遮断に伴うユビキチンの発現増加に加えて、cleaved-caspase3 および γ H2AX 発現増加よりアポトーシスの増加、p21 発現増加と cyclinD1 発現低下より G1 期細胞周期停止が示唆された。p62 の蓄積、LC3II/I 比の低下からオートファジーの低下も示唆された。近位尿細管細胞株 NRK52E にプロテアソーム阻害剤 MG132 を投与すると、p53、cleaved-caspase3、p62 の発現増加に加えてミトコンドリア膜電位および酸素消費速度の低下を認めた。【結論】近位尿細管における UPS 機能はミトコンドリア機能および細胞周期制御を介して恒常性維持に重要な役割を果たすことが示唆された。

O-153

核小体蛋白によるアルブミンエンドサイトーシス制御機構

¹東京大学小児科, ²東海大学基礎医学系, ³東京大学システムズ薬理学, ⁴明治薬科大学学生体分子学, ⁵東京大学腎臓内分泌内科

浦江 聖也¹, 張田 豊¹, 宇田川 智宏², 大出 晃士³, 長浜 正巳⁴, 上田 泰己³, 南学 正臣⁵, 岡 明¹

尿細管での蛋白質再吸収は主として cubilin (CUBN) および amnionless (AMN) からなる受容体複合体に依存している。CUBN および AMN 遺伝子変異は尿細管性蛋白尿の原因となり、CUBN の多型は末期腎不全のリスクファクターとなることが知られている。一方 CUBN によるエンドサイトーシスの制御機構はこれまで不明であった。今回我々は AMN の結合蛋白の網羅的検索を行い、新規結合蛋白として nuclear valosin-containing protein-like (NVL) を同定した。NVL は核小体蛋白であるが、AMN 存在下ではそのシグナル配列に依存して結合し、核外に移行した。実際に CUBN/AMN を発現する腎臓や腸管の上皮細胞では細胞内に NVL の発現を認めた。全長 AMN/CUBN を発現させた細胞を用いたアルブミンのエンドサイトーシスを定量化するシステムを構築し検討したところ、NVL が CUBN 受容体による蛋白質取込みを促進することが分かった。NVL はこれまでに報告されている核小体蛋白としての機能とは全く異なりアルブミン再吸収を制御する機能を持つことが明らかになった。

O-154

 β -ヒドロキシ酪酸による腎保護作用の解明

慶應義塾大学病院腎臓内分泌代謝内科

田島 敬也, 脇野 修, 伊藤 裕

【背景】 β -ヒドロキシ酪酸 (β OHB) は絶食などでエネルギー源として産生されるが、近年、細胞死の一つであるパイロトーシス阻害作用を有し、細胞保護効果を有することが報告されている。我々は腎虚血再灌流障害 (I/R) モデルマウスを用いて、 β OHB の腎保護効果について検討した。【方法】8 週齢で C57BL/6J 雄マウスの片腎を摘出し、10 週齢で対側腎を 45 分間虚血に続き 24 時間再灌流し、I/R を行った。 β OHB は浸透圧ポンプを用いて、腹腔内持続投与を行った。ヒト近位尿細管細胞株 HK-2 細胞を低酸素培養器を用い、低酸素/再灌流障害を与え、 β OHB の細胞保護効果を検討した。【結果】I/R モデルの腎臓で FOXO3 の発現が低下し、その下流のパイロトーシスに関わる IL-1 β 、IL-18 の発現の上昇を認めたが、 β OHB 群では FOXO3 の発現が上昇し、IL-1 β 、IL-18 の発現の低下を認め、腎機能 (BUN, Cr)・腎組織所見の改善を認めた。I/R では腎臓の H3K9 のアセチル化の低下を認めたが、 β OHB 群では、その HDAC 阻害作用によりアセチル化の亢進を認めた。HK-2 細胞を用いた検討でも同様の結果が得られたとともに ChIP 解析で FOXO 調節領域の H3K9 のアセチル化の亢進を認めた。この epigenetic な遺伝子変化に一致して、 β OHB は投与終了 24 時間後においても I/R の腎障害を抑制した。【結論】 β OHB は HDAC 阻害作用を有し、epigenetic な遺伝子調節による抗パイロトーシス作用を発揮し腎保護効果を認めた。

O-155

低タンパク食は AMPK の AMP/ATP 比感知障害改善を介して腎保護効果を発揮する

東京医科歯科大学

菊池 寛昭, 蘇原 映誠, 野村 尚弘, 森 崇寧, 頼 建光,

内田 信一

【背景】細胞内エネルギーセンサーである AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性低下が慢性腎臓病 (CKD) において着目されているが、その機序と治療戦略は不明である。また、低タンパク食は古典的な CKD の治療として知られるが、AMPK 活性との関りは不明である。【方法】CKD モデルとして C57BL/6 マウスに 5/6 腎摘を施行した。また、タンパクエネルギー比率が 7、20、45% となるように低・中・高タンパク食 (LP, MP, HP) を与え、メタボローム解析、RNA seq 解析等の解析を行った。【結果】CKD 腎、骨格筋、心臓では AMP/ATP 比上昇にも関わらず、AMPK 活性及び β 酸化が低下していた。また CKD-HP 群では AMPK 活性が更に低下した。AMP 模倣薬としての AICAR による AMPK 活性化効果が CKD 腎臓で減弱しており、AMPK の AMP 感知不全が確認された。一方、LP は CKD 腎において AMPK 活性、 β 酸化、線維化を改善させた。AMP/ATP 比非依存性 AMPK 活性化剤 A-769662 は HP による AMPK 抑制効果、腎線維化を抑制した。CKD マウスの各臓器に共通して蓄積していたインドキシル硫酸、ADMA、TMAO は、AICAR による AMPK 活性化を HK2 細胞株で低下させた。また、AMPK 結合タンパクである ULK1 活性が CKD 腎、HP で低下し、ULK1 発現抑制は更に AMPK の AMP の感知障害を起こした。【結語】ULK1 機能制御障害による AMP 感知障害は CKD の新規治療ターゲットとなり得る。

O-156

転写因子 MafB はネフロン分化に重要である

¹筑波大学腎臓内科, ²筑波大学解剖学発生学

森戸 直記¹, 白井 俊明¹, 濱田 理人², 高橋 智², 山縣 邦弘¹

【背景】腎臓の発生において、上皮化したネフロン前駆細胞 (Six2 陽性細胞) は、糸球体上皮細胞、近位尿細管、遠位尿細管のそれぞれに分化する。我々はこれまで、糸球体上皮細胞の発生、分化における MafB の役割について報告したが、近位尿細管、遠位尿細管を含めたネフロン分化における MafB の役割についての報告はない。また、Notch2 は糸球体上皮細胞と近位尿細管の分化に重要であると報告されている。一方、遠位尿細管発生に Notch2 の影響は少ない。【方法】MafB^{-/-} (KO) マウスは、生後すぐに死亡するため、胎生 18.5 日目まで解析し、腎臓の組織学的評価、RT-PCR を行った。Control は MafB^{+/+} マウスとした。【結果】胎生 18.5 日目の MafB KO マウスにおいて、糸球体は未熟なものが多く、電顕では糸球体足突起の消失を認めた。近位尿細管細胞 (LTL: Lotus tetragonolobus lectin 陽性) は Control マウスに比べ有意に減少していた。一方、遠位尿細管細胞 (Slc12a3 陽性) は Control マウスと差はみられなかった。また、腎の RT-PCR でネフロン分化に必要な Notch2 の発現の減少がみられ、培養糸球体上皮細胞に MafB を過剰発現すると Notch2 の発現が上昇した。【まとめ】MafB は Notch2 を介して糸球体上皮細胞と近位尿細管の分化に関わっている可能性がある。

O-157

ネフロン上皮のセグメント形成シグナルの制御によるヒト iPS 細胞からポドサイトへの選択的誘導法の確立

¹熊本大学発生医学研究所, ²熊本大学腎臓内科
吉村 仁宏¹, 太口 敦博¹, 向山 政志², 西中村 隆一¹

近年、ヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞 (NPC) を経たネフロン上皮の誘導が可能となったが、ポドサイトや近位・遠位尿細管などの構成細胞がどのようなシグナルによって作り分けられるのかは明らかでなかった。我々はまずマウス胎仔腎臓由来の NPC を用いた検討を行い、間葉上皮転換、極性形成、セグメント分化という3つの分化段階において、時期特異的に Wnt および Tgf- β シグナルを調整することが、ポドサイト形成に重要であることを見出した。さらにこの知見をヒト iPS 細胞由来の NPC に応用し、ヒトポドサイトを 90% 以上の高純度で誘導することに成功した。誘導ポドサイトは、スリット膜様の架橋構造を伴う細胞突起を有し、RNA-seq 解析ではヒトポドサイト細胞株よりもヒト成体ポドサイトに類似した遺伝子発現パターンを示した。また誘導ポドサイトは複数のポドサイト関連蛋白を発現し、さらに puromycin aminonucleoside 処理下で NEPHRIN や NEPH1 の有意な発現低下を認めたことから、機能特性の一部を備えていることも示唆された。本研究により、iPS 細胞からヒトポドサイトを高純度かつより多く作製できることから、ポドサイト研究の新たなリソースとして、ゲノム編集やオミクス解析などの幅広い応用研究への展開が期待される。

O-158

腎の機能成熟と障害抵抗性のパラドックス

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²理化学研究所イノベーション推進センター

北井 悠一朗¹, 佐藤 有紀¹, 小口 綾貴子¹, 村川 泰裕², 柳田 素子¹

【背景】腎発生の研究は進んだが、生後の腎成熟機構には不明な点が多い。【方法】雌マウスの生後3週未熟腎と生後8週成体腎を比較し、性成熟が腎成熟と疾患感受性に与える影響を検討した。【結果】未熟腎では細胞周期関連の成体腎ではトランスポーター関連の遺伝子が高発現した。未熟腎で高発現する遺伝子群の転写開始点上流では増殖に関わる E2F family の、成体腎では尿細管分化に関わる HNF4a の結合モチーフが存在した。形態的には成熟に伴い近位尿細管刷毛縁が伸張した。性成熟前 (生後3週) に卵巣摘出すると成熟に伴う前述の変化がキャンセルされた。また、性成熟後に卵巣摘出を行ったマウスは虚血再灌流障害により脆弱であるのに対し、性成熟前に卵巣摘出を行ったマウスは強い障害抵抗性を示した。未熟腎および性成熟前に卵巣摘出を行ったマウスでは、近位尿細管に insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) が高発現しており、近位尿細管特異的 IGF-1R 欠損マウスでは未熟腎の障害抵抗性が減弱したことから、IGF-1R 高発現は障害抵抗性の一因と示唆された。ヒト腎の近位尿細管でも IGF-1R 発現を認めた。【結論】女性ホルモンが生後の腎成熟を促進する一方で、障害感受性を増強することを明らかにした。

O-159

間葉系幹細胞シート移植は微小血管保護を介して腎線維化を抑制する

¹東京女子医科大学先端生命医学研究所, ²東京女子医科大学腎臓内科

今福 礼¹, 岡 雅俊², 関谷 佐智子¹, 新田 孝作², 清水 達也¹

【背景】進行性腎線維化に至る原因として微小血管減少が注目されている。様々な腎障害に対する mesenchymal stromal cell (MSC) の注射投与が hepatocyte growth factor (HGF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) 等の作用により腎保護効果を示すが、移植細胞の生着率の低さが問題であった。細胞シートは臓器へ長期生着可能で強力な障害臓器修復が実現できる。そこで骨髄由来 MSC シート移植による腎血管保護、線維化抑制効果を検討した。【方法】ラット腎 ischemia reperfusion injury モデルの腎表面に MSC シートを移植し (シート群)、無治療群、MSC 静注群と14日目までの治療効果を比較した。【結果】シート細胞は14日目まで移植部位に残存したが、静注細胞は全観察期間で腎領域に検出されなかった。In vitro でシートは14日間 HGF, VEGF を分泌した。シート群では無治療群、静注群と比し腎機能障害、血管密度減少、尿細管障害、線維化が有意に抑制された。血管密度保持効果は病理組織のみならず腎全体の三次元 μ CT 解析でも示された。【考察】MSC シート移植は生着が良好で血管保護により線維化への移行を抑制した。その機序としてシート由来の HGF, VEGF による持続的な血管保護効果が示唆された。今後様々な腎疾患への応用が期待される。

O-160

重度障害では、RUNX1 エンハンサー eR1 が活性化した近位尿細管上皮細胞が強く増殖し、近位尿細管を修復する

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²シンガポール大学がん科学研究所
北井 悠一朗¹, 大里 元美², 柳田 素子¹

【背景】近位尿細管修復に寄与する特定の細胞群の有無や、障害度が修復過程に及ぼす影響は不明である。【方法】軽度および重度の虚血再灌流障害での修復機構を比較した。また、造血幹細胞や胃体部幹細胞を標識する転写因子 Runx1-related transcription factor 1 (RUNX1) のエンハンサー Runx1+24mCNE (eR1) が、腎修復に関わる細胞群を標識するかを検討した。【結果】重度障害のみで皮質表層の近位尿細管細胞の強い増殖を認めた。eR1-EGFP マウスを用いた解析では、重度障害後のみで皮質表層の近位尿細管細胞の約 20% に eR1 活性の上昇を認めた。eR1-EGFP:eR1-CreERT2:R26-tdTomato マウスでは、重度障害後に EGFP 陽性近位尿細管細胞と tdTomato 陽性細胞の大部分が一致し、eR1-CreERT2 マウスが eR1 活性の上昇した細胞の系譜追跡に使用できることが示唆された。重度障害後の eR1-CreERT2 標識細胞の RNA-seq 解析では、同細胞群に細胞周期、DNA 複製に関する遺伝子が高発現し、BrdU 染色では強い増殖能を示した。multicolor 系譜追跡を可能にする eR1-CreERT2:R26-Confetti マウスでは、重度障害後に標識近位尿細管細胞のクロナルな増殖が多数認められた。【結論】重度障害では eR1 活性上昇近位尿細管細胞が強く増殖し、修復に大きく寄与することを見出した。

O-161

腎線維化機序における myocardin-related transcription factor の意義

金沢大学附属病院腎臓内科

城座 美夏, 坂井 宣彦, 佐藤 晃一, 三宅 泰人, 北島 信治, 遠山 直志, 原 章規, 岩田 恭宜, 清水 美保, 古市 賢吾, 和田 隆志

【目的】腎線維化は進行性腎障害の共通進展機序であるが、その分子学的基盤は不明である。近年、各種細胞動態における細胞骨格依存性 myocardin-related transcription factor (MRTF) の関与が報告されている。そこで、腎線維化進展機序における MRTF の意義を検討した。【方法】MRTF-A 欠損マウス (MRTF-A^{-/-}) および対照マウス (MRTF-A^{+/+}) を用いて、一側尿管結紮 (UUO) および虚血後再灌流 (IR) にて腎線維化モデルを作成した。ハイドロキシプロリン測定により腎線維化を評価した。さらに、マウス腎線維芽細胞 (RFB) および尿細管上皮細胞 (TEC) における、MRTF の connective tissue growth factor (CTGF) 発現にはたす意義を検討した。【結果】UUO および IR 後に増加したハイドロキシプロリン量は、MRTF-A^{-/-} で MRTF-A^{+/+} に比し低下した。また、腎内 CTGF 発現は MRTF-A^{-/-} で MRTF-A^{+/+} に比し低下した。RFB および TEC において TGF- β 1 刺激により細胞骨格依存性 MRTF 活性は亢進した。MRTF-A siRNA のトランスフェクションにより、RFB および TEC における TGF- β 1 誘導性 CTGF 発現は低下した。【結論】MRTF は CTGF 発現制御を介して腎線維化進展機序に関与することが示唆された。

O-162

ヒトにおける Myeloid-derived fibrosis-inducing cells の同定と慢性腎不全における末梢血での増加

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²金沢大学医薬保健研究域医学系血管分子生物学

相良 明宏¹, 坂井 宣彦¹, 岩田 恭宜¹, 古市 賢吾¹, 山本 靖彦², 和田 隆志¹

【背景・目的】腎線維化は、病因によらない共通の腎障害の終末像である。我々はこれまでに、マウス腎臓・心臓線維化モデルを用いて、Myeloid-derived fibrosis-inducing cells (MDFCs) を同定し、臓器線維化への機能的関与を明らかにしてきた。今回、ヒト慢性腎不全症例における MDFCs の存在とその検討を行った。【方法】健康ボランティア群 8 名 (男性 3 名, 女性 5 名)、慢性腎不全群 9 名 (男性 7 名, 女性 2 名)、血液透析 7 名、腹膜透析 2 名) を対象とし、フローサイトメトリーを用いて末梢血中の CD3⁺CD19⁻CD45⁺CCR8⁺ mononuclear MDFCs 数を測定した。さらに、CD3⁺CD19⁻CD45⁺CCR8⁺ mononuclear MDFCs 数/CD45⁺ mononuclear cells 数 (MDFCs 比) を算出し、両群間で比較した。【結果】健康ボランティア群に比し、慢性腎不全群における末梢血中の MDFCs 比は増加していた (7.7 \pm 5.2 vs. 25.6 \pm 13.9%, p <0.01)。【結論】新規骨髄由来細胞である MDFCs は、ヒト慢性腎不全症例の末梢血中において増加しており、線維化の新たなバイオマーカーや治療ターゲットとなりうる。

O-163

CCN2 module 4 は FAK のリン酸化を介して腎線維化を促進する

¹埼玉医科大学腎臓内科, ²埼玉医科大学病院総合診療内科
天野 博明¹, 井上 勉¹, 草野 武², 岡田 浩一¹

【背景】CCN2 は TGF β の線維化作用を仲介する matricellular protein であり特徴的な 4 つのモジュール構造を持つ。特異的な受容体、作用機序は特定されていない。我々は module 4 欠損 CCN2 ノックインマウスで腎間質線維化が抑制されることを明らかにしてきた。今回、module 4 が線維化に関わる機序の検討を行った。【方法】CCN2 の module 4 をコードする Exon 5 を欠損する CCN2Ex5^{-/-} (以下 Ex5^{-/-}) マウスのより初代培養皮膚線維芽細胞を得た。10% FBS 刺激下でコンフルエントに達した細胞の蛋白抽出を行い Western blot を行った。また、片側尿管結紮モデル (UUO) の腎サンプルを用いて Western blot, 免疫組織染色を行った。【結果】in vitro において FAK, LRP6, Smad2/3 のリン酸化を検討したところ、Ex5^{-/-} 群は野生型マウス (以下 wild) 群と比較し FAK のみリン酸化が抑制された。UUO モデル 7 日後のサンプルにおいて Ex5^{-/-} は wild と比較し FAK 以降の PI3K, Akt, GSK-3 β のリン酸化が抑制され、また細胞内 β -Catenin は低下していた。免疫組織染色では尿管上皮細胞の細胞膜にリン酸化 FAK の集積が認められ、Ex5^{-/-} でその集積は抑制されていた。【考察】CCN2 の module 4 は FAK をリン酸化しその下流シグナルが線維化促進性に作用している可能性が示された。CKD における腎線維化の抑制法として、FAK は新たな治療標的候補である。

O-164

腎障害における線維化の正の側面: myofibroblast のレチノイン酸合成能獲得

京都大学腎臓内科学

中村 仁, 北井 悠一郎, 佐藤 有紀, 柳田 素子

【背景】我々は以前尿管障害が線維芽細胞の myofibroblast への形質転換を誘発し、線維化と腎性貧血を引き起こすことを見出した。本研究では線維化が腎臓病進展にはたす役割について検証した。【方法】ジフテリア毒素 (DT) 投与によって線維芽細胞特異的に蛋白合成を阻害できる *P0-Cre*: *iDTR* マウスを用いて解析を行った。【結果】線維化腎への DT 投与によって尿管障害の増悪と増殖抑制をきたした。網羅的遺伝子発現解析の結果、DT 投与腎ではレチノイド関連遺伝子が顕著に発現低下していた。障害腎では尿管のレチノイン酸合成酵素発現が消失する一方、線維芽細胞が myofibroblast への形質転換に伴い、強いレチノイン酸合成能を獲得した。尿管細胞にはレチノイン酸受容体が発現し、障害時はレチノイン酸下流シグナルが増強すること、レチノイン酸シグナル遮断で尿管増殖が抑制されることを見出した。さらに間質にレチノイン酸合成酵素発現を認める IgA 腎症症例は、高齢で腎機能が低下していた。【結論】以上の結果は、腎障害時に線維芽細胞が myofibroblast へと形質転換することでレチノイン酸合成能を獲得し、尿管修復を促進する可能性を示唆するものである。

O-165

骨由来分泌因子 Osteocrin が腎障害進展に果たす役割の検討

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, 梅本 周朗¹, 藤本 大介¹, 神吉 智子¹, 秦 雄介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) は、Na 利尿ペプチド系の作用を増強することで骨伸長、心筋保護作用を有することを報告した。GWAS 解析にて Ostn 遺伝子の SNP が急速な腎機能低下のリスクと関連することが報告されたが、腎臓における役割は不明である。【方法】全身性 Ostn 欠損マウス (KO), そして肝臓特異的 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。また Ostn knock-out/LacZ knock-in マウスを用いて内因性 Ostn 発現局在を検討した。【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、尿管障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 IRI 後の主要な Ostn 発現部位は、皮髄境界の傷害尿管上皮であると考えられた。【結論】内因性 Ostn は IRI 後の傷害尿管で発現誘導され、腎臓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-166

抗 IL-34 抗体によるマウス Cisplatin 腎症進展抑制効果

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

和田 幸寛, 松本 啓, 金澤 伸洋, 橘 翔平, 鈴木 泰平, 伊與田 雅之, 柴田 孝則

【背景】これまでに我々は Cisplatin (CP) 刺激後の培養尿管上皮細胞 (TEC) に、マクロファージ (M ϕ) 増殖因子 Interleukin-34 (IL-34) とその受容体 c-FMS, PTP- ζ が発現し、抗 IL-34 抗体処置による TEC 傷害の軽減を報告した。そこで今回、抗 IL-34 抗体を用いてマウス CP 腎症 (CP-N) 進行抑制効果を検討した。【方法】8 時間絶食後の 7 週齢雄 C57BL/6 (B6) マウス (n = 14) に CP (25 mg/kg) を腹腔内投与 (ip) し (Day 0), 治療群と未治療群に無作為に振り分け、CP 未投与の B6 マウスを対照群とした (n = 3)。治療は抗マウス IL-34 抗体 400 ng/kg, 未治療群は同量の生食を Day -1 から連日 3 日間 ip し、Day 3 に屠殺した。【結果】抗体投与群で有意に、腎皮質内の IL-34 mRNA 低下、腎腫大抑制、血清 Cr 値低下、尿管間質障害重症度軽減が認められた。CP-N による腎皮質内の Kim-1 と Bax の mRNA の発現亢進と TEC の PCNA, TUNEL, caspase-3 陽性細胞数の増加は抗体投与で有意に抑制され、F4/80 陽性細胞数の増加や MIP-1/CCL3, TNF- α , IL-6, IL-1 β の mRNA の発現亢進も有意に抑制された。更に抗体投与群で腎皮質内の IL-10 mRNA が有意に増加し、FACS にて腎臓内の CD11b + F4/80 + TNF- α + 細胞数が減少した。【結論】抗 IL-34 抗体は炎症を惹起・促進させる M ϕ の浸潤を抑制させて抗炎症効果をもたらし、TEC のアポトーシスを制御して CP-N 進展を抑制したと考えられた。

O-167

ファブリー病モデルマウス *GlatmTg* (*CAG-A4GALT*) の髄質ヘンレ太い上行脚 (TAL) 障害

¹新潟大学腎臓内科学医療センター, ²(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が、有用なモデル動物がなく、発症機序は未解明であった。ファブリー病は α -ガラクトシダーゼ A (GLA) の活性低下による糖脂質蓄積症であるが、マウスでは本酵素を欠損させるだけでは全く症状を示さない。私たちは *Glatm* マウスに糖脂質合成酵素を強発現させて多尿と進行性の腎機能障害を呈するファブリー病モデルマウス *GlatmTg* (*CAG-A4GALT*) の作製に成功した。【目的】このマウスの多尿と進行性の腎機能障害の機序を明らかにする。【方法・結果】糖脂質は髄質領域に特に蓄積し、TAL の空胞化が顕著であった。髄質 TAL 細胞では層状封入体が認められ、infecting と mitochondria の特徴的な構構が消失していた。TAL では Na⁺-K⁺-2Cl⁻ 共輸送体, uromodulin, Na⁺-K⁺-ATPase など Na⁺ の能動的再吸収に必要な 3 つの分子の発現が早期から低下していた。ファブリー腎症患者でみられる糸球体障害は出現せず、尿管障害だけで周囲の間質線維化と進行性の腎機能低下をきたすことを見出した。【結論】ファブリー腎症研究の主な関心は糸球体障害にあり、これまで尿管障害は重要視されてこなかったが、本研究結果から髄質 TAL 障害は多尿と腎機能障害の主な原因であり、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。

O-168

演題取消し

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, 石垣 直子², 佐野 隆², 竹内 康雄², 山下 匡¹, 内藤 正吉²

O-169

腎炎進展に果たす MRP8 を介した骨髄由来細胞の役割の検討
熊本大学大学院生命科学部腎臓内科学
秦 雄介, 桑原 孝成, 藤本 大介, 梅本 周朗, 神吉 智子,
西口 佳彦, 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、腎炎においても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を報告した。しかし、その詳細な機序は不明である。今回、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、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。野生型マウス (WT) 骨髄から分化誘導した Mφ (BMDM) に対するメサンギウム細胞培養上清刺激は MRP8 発現を強力に誘導し、M1/M2 比の上昇およびストレスファイバー形成を促進した。KO BMDM ではこれら一連の変化が抑制されていた。さらに、腎炎を誘導した KO ZsG マウス腎臓より糸球体を単離、MRP8 欠損 ZsG 陽性細胞を sorting して FACS 解析を行ったところ、MRP8 欠損は糸球体浸潤 myeloid cell の ICAM1 発現を抑制することが確認された。末梢血解析では、この変化はリンパ球、好中球ではなく単球分画でのみ認められた。MRP8 は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障害進展に寄与すると考えられた。

O-170

メサンギウム増殖性腎炎における Th17 細胞の関与について
新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野
渡辺 秀平, 安田 英紀, 張 瑩, 福住 好恭, 河内 裕

【背景】Th17 細胞はヘルパー T 細胞 (Th 細胞) の新たなサブタイプとして定義され、他の IL-17 産生細胞とともに好中球やマクロファージの腎局所への誘導、サイトカインの産生を介してヒトのループス腎炎や ANCA 関連腎炎の病態形成に関与する。しかしメサンギウム増殖性腎炎における腎への浸潤や意義についての報告は少ない。Thy1.1 腎炎はラットメサンギウム細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体によって惹起される増殖性腎炎であり、ヒトのメサンギウム増殖性腎炎のモデルとして使用されている。また抗体反復投与モデルでの検討から、Th 細胞が腎炎の進行に関与することが示されている。【目的】Thy1.1 腎炎における Th17 細胞の糸球体への浸潤について解析した。【方法】Thy1.1 腎炎の各病期における IL-17 の発現および CD4 との共局在について、蛍光免疫染色と PCR により解析した。【結果】IL-17 陽性細胞は腎炎の初期 (1 hr, 24 hr) には顕著な増加がみられなかったが、メサンギウム増殖期 (day 7) では糸球体内部や辺縁、また間質部への浸潤を認めた (day 7 vs 正常: 1.3 ± 0.6 vs 0.6 ± 0.1 個/glom., $n=3$)。浸潤細胞の大部分は CD4 と共陽性を示した。また day 7 の糸球体での IL-17 の mRNA 発現亢進がみられた。【考察】Th17 細胞はメサンギウム病変の形成に関与していると考えられた。

O-171

腸内細菌由来 D-セリンを介した腎腸連関機序の解明
金沢大学附属病院腎病態統御学
中出 祐介, 岩田 恭宜, 北島 信治, 遠山 直志, 原 章規,
清水 美保, 坂井 宣彦, 古市 賢吾, 和田 隆志

【背景・目的】近年、腸内細菌叢を中心とした臓器連関が注目されているが、その詳細な機序は不明である。本検討では、最近、測定系が確立され、腸内細菌の新たな代謝産物として発見された D-アミノ酸が、腎腸連関の病態に関与すると仮説を立て検討した。【方法・結果】急性腎障害 (AKI) モデルマウス (I/R マウス) と Sham マウスを作成し、腸内細菌叢の 16S rRNA 解析を行った。I/R マウスでは腸内細菌叢が変化した。また腸内細菌叢を持たない無菌マウスでは、I/R 後腎障害が通常マウスに比し増悪した。この障害は通常マウスの便を移植すると改善した。腸内細菌叢が AKI の病態に関連することが示唆された。キラルアミノ酸網羅解析では、D-セリンのみ I/R マウスの便、血清、腎臓、尿中で増加した。無菌マウスの便から検出されないことから、D-セリンは腸内細菌由来であることを確認した。また D-セリンを飲水投与すると I/R 後の腎障害が軽減した。D-セリンは腎保護効果を有していることも確認した。さらに AKI 患者の血清中 D-セリン濃度は、腎機能と正相関 ($r=0.9$) を示し、ヒトにおいてもマウスと同様の動態を示した。【結論】腎障害により腸内細菌叢が変化した。その代謝産物である D-セリンは腎保護作用を有することが明らかとなった。

O-172

腸内細菌由来のフェニル硫酸は糖尿病性腎臓病でのアルブミン尿増悪の原因物質かつ予測マーカーである

¹東北大学, ²岡山大学病院

菊地 晃一¹, 三枝 大輔¹, 金光 祥臣¹, 松本 洋太郎¹, 中村 智洋¹, 浅地 圭¹, 三瀬 広記², 何 欣蓉¹, 三島 英換¹, 鈴木 健弘¹, 和田 淳¹, 寶澤 篤¹, 伊藤 貞嘉¹, 阿部 高明¹

糖尿病性腎臓病 (DKD) は腎不全の主要原疾患だが有効な治療法は確立されていない。我々はヒト腎臓のみに発現するトランスポーター SLC04C1 をラット近位尿管に発現させたトランスジェニック (Tg) ラットに糖尿病を発症させ代謝物の網羅的メタボローム解析を行った結果、DKD の原因あるいはマーカーの候補として腸内細菌由来のフェニル硫酸 (PS) に着目した。db/db マウスへの PS 投与でアルブミン尿が増加しポドサイト障害が惹起された。糖尿病患者コホート (UCARE) の解析で血中 PS 濃度は 2 年後のアルブミン尿増悪と有意に相関した。PS 産生に関わる Tyrosine-Phenol lyase (TPL) の阻害剤を db/db マウスに投与すると血中 PS 濃度とアルブミン尿が減少した。アデニン CKD マウスへの TPL 阻害剤投与で Cr が減少し、糞便の腸内細菌叢解析では TPL 阻害剤で主要腸内細菌叢は変化せず、TPL 阻害剤は下痢等の副作用なく血中 PS 濃度を下げる可能性が示唆された。以上から PS の特に微量アルブミン群で腎障害進行を判別する診断マーカーとなる可能性、TPL 阻害は DKD の新たな治療ターゲットであることが示唆された。

O-173

グアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬リナクロチドは慢性腎不全に伴う心血管疾患のリスクを緩和する

¹東北大学腎高内, ²東北大学薬学部, ³慶応義塾大学先端生命科学

原 (南都) 文香¹, 金光 祥臣², 福田 真嗣³, 何 欣蓉¹, 菊地 晃一¹, 鈴木 千登世¹, 曾我 朋義³, 富岡 佳久², 伊藤 貞嘉¹, 阿部 高明¹

【背景】近年、慢性腎臓病と心血管疾患の密接な関連性が明らかとなり両疾患のリスク因子として腸内細菌由来尿毒素トリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) 値の上昇がその一因と考えられている。【目的】本研究ではアデニン腎症マウスに慢性便秘治療薬であるリナクロチド (Lina) を投与し、腎機能、尿毒素、心線維化への影響を検討した。【方法】0.2% アデニン食誘導腎不全マウスに Lina を 10 および 100 $\mu\text{g}/\text{kgBW}$ で 2 週間経口投与し、血中 BUN, Cr, TMAO, 腎および心臓の組織変化と線維化関連遺伝子発現を調べた。腸内細菌叢は糞便由来 DNA を 16s rRNA pyrosequencing で解析した。【結果】腎不全による血中 BUN, Cr, TMAO 値上昇は Lina 投与で有意に低下した。腎組織の線維化関連遺伝子 *acta2* および心臓の線維化関連遺伝子 *coll1*, *tgfb1* 発現は Lina 投与で有意に低下した。腸内細菌叢の多様性は腎不全により低下するが、これは Lina 投与で改善した。さらに心線維化マーカーである血中 galectin-3 と ST2 濃度は腎不全で上昇し Lina 投与で有意に低下した。【結論】Lina は腸内細菌叢変化を介して TMAO 値を低下させ腎および心線維化を抑制することが明らかになった。

O-174

ジカルボニルストレスが及ぼす筋細胞への影響

¹東北薬臨床薬学, ²東北大院腎高内, ³東北医科薬科腎内
佐藤 恵美子¹, 等々力 崇太¹, 山本 多恵², 宮崎 真理子²,
森 建文³, 伊藤 貞嘉², 佐藤 博¹, 高橋 信行¹

腎不全患者におけるサルコペニアは重要な課題である。最終糖化産物 (AGEs) の前駆体であるメチルグリオキサル (MG) は、高血糖状態や腎機能低下で体内に蓄積したタンパク質や核酸を糖化し、ジカルボニルストレスを引き起こす。近年、ジカルボニルストレスのサルコペニアへの関与が示唆されている。しかしジカルボニルストレスが与える筋細胞への影響は不明である。本研究では、マウス骨格筋由来筋芽細胞株 C2C12 を用いてジカルボニルストレスが与える影響を評価した。その結果、200 μM MG 存在下で筋芽細胞の生存能が低下し、炎症応答 (Il6, Tnfa) 及び筋萎縮関連因子 (MuRF1, Atrogin-1) の遺伝子発現が上昇した。一方、筋管細胞では MG による上記応答を認めなかった。さらに筋芽細胞でのみ抗酸化応答因子である NRF2 と Hmox1 の発現が MG により上昇した。GC-MS メタボロミクスから、筋芽細胞でのみ MG によりグルコース取り込み量が増加し解糖系が亢進していることがわかった。以上から、MG は筋芽細胞にのみ毒性を示し、また筋芽細胞において酸化ストレス・炎症応答を介した ATP 依存性ユビキチンプロテアソームシステムの亢進、グルコース代謝変調等のサルコペニアに関する細胞応答を誘導することを明らかにした。

O-175

両側腎臓摘出ラットの食欲低下における脳内摂食関連ペプチドの関与

¹産業医科大学医学部第2内科学, ²産業医科大学医学部第1生理学

中園 和利¹, 上野 啓通², 上田 陽一², 眞田 賢哉², 宮本 哲¹, 尾辻 豊¹, 田村 雅仁¹

【背景】食欲低下は急性/慢性腎障害に付随する主たる臨床症状のひとつである。これは老廃物の蓄積に伴う尿毒症症状の一つと説明されているもののその詳細な機序に関しては明らかになっていない。一方、食欲は中枢神経系と末梢組織によって巧妙かつ複雑に制御されている。我々は腎障害に伴う食欲低下における中枢の制御機構に着目し検討をおこなった。【方法】成熟雄性Wistar ラットに対して両側腎臓摘出術または偽手術をおこない、飲水量と摂食量を測定した。さらに *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて手術6, 12, 24時間後の脳内における摂食関連ペプチド遺伝子発現の変化を検討した。さらに無処置群を設けて(全群; n=6)比較検討した。【結果】両側腎臓摘出群は偽手術群と比較して、飲水量に差を認めなかったものの、摂食量は有意に低下していた。また両側腎臓摘出群において摂食抑制ペプチドであるCRH mRNA, CART mRNA, POMC mRNAの発現が上昇し、一方で摂食亢進ペプチドであるAgRP mRNA, NPY mRNA, MCH mRNA, Orexin mRNAの発現は減少していた。【結論】両側腎臓摘出ラットは食欲低下を生じ、その機序として脳内摂食関連ペプチドの関与が疑われる。

O-176

CRISPR-Cas9法で作出したCyp27b1ノックアウト腎細胞を用いた25(OH)D₃の生理活性の評価

¹帝京大学医学部内科学講座, ²帝京大学医学部生化学講座

菊山 崇浩¹, 諏佐 崇生², 安達 玉盛², 三美², 飯塚 眞由², 内田 俊也¹, 岡崎 具樹², 柴田 茂¹

【背景】腎臓近位尿細管で不活性型の25(OH)D₃(25D3)からCYP27B1によって活性型ビタミンD₃, 1,25(OH)₂D₃が合成され、これは遠位尿細管からのCa再吸収などの生理活性を発揮する。しかし近年、25D3も組織によっては生理活性を有する可能性があることが報告されている。【目的】腎での25D3の直接的な作用を検証するため、CRISPR-Cas9法でCyp27b1をノックアウトしたマウスの腎由来mDCT細胞を用いて25D3の作用を解析した。

【結果】25D3は、ヒトの血中濃度で充足濃度に近い1.0×10⁻⁷MでVDRを核内移行させ、VDRの標的遺伝子のCyp24a1遺伝子の発現を促進した。またマイクロアレイとqPCR解析の結果、Ca再吸収関連遺伝子のCalbindinD9kやLrp2(Megalyn)の発現を25D3が誘導することが示された。これらの変動幅は1.0×10⁻⁸Mの1,25(OH)₂D₃と同等か、やや劣る程度だった。【考察】本研究により、腎細胞においても充足濃度を満たした25D3が直接ビタミンD₃活性を発揮した。特に腎機能の低下に伴いCYP27B1活性が減弱した場合でも、25D3濃度を正常に維持することでビタミンD₃活性を補うことができる可能性がある。

O-177

リトコル酸は高リン血症の新たな治療ターゲットである

¹大阪大学腎臓内科, ²大阪大学腎疾患臓器連関制御学, ³北海道大学農学研究院生物機能化学分野

橋本 展洋¹, 松井 功¹, 石塚 敏³, 島田 果林¹, 松本 あゆみ¹, 坂口 悠介², 井上 和則¹, 濱野 高行², 猪阪 善隆¹

【背景・目的】我々は、腸内細菌叢により生成される二次胆汁酸・リトコル酸(LCA)が、マウス腸管リン吸収を増加させることを昨年会にて報告した。今回、我々はLCAが腸管リン吸収を増加させる機序を検討し、LCAがリン制御の新たな治療ターゲットになる可能性を探った。【方法】C57BL/6 WTマウス、腸管上皮特異的VDR knock-out (iVDRKO)マウスに、0.2% LCAを混餌投与し、その影響を評価した。また、ヒトの血清、便中胆汁酸濃度をLC/ESI-MSで測定した。【結果】ヒト血清、便LCA濃度は腎不全が進行しても低下しなかった。LCA投与マウスの血中、便中LCA濃度はヒトと同程度であり、我々の実験モデルの妥当性を確認した。WTマウスで認めたLCAの腸管リン吸収増加作用は、iVDRKOマウスで完全に消失した。LCAは腸管刷子縁における腸管リン酸トランスポーターNaPi-IIb発現量を低下させず、腸管上皮claudin 1蛋白の発現を低下させた。胆汁酸吸着レジン投与するとLCAのリン吸収増加作用は消失した。【考察】LCAは、腸管上皮細胞のVDRを介してリンのparacellular permeabilityを上昇させ、腸管リン吸収を増加させると考えられた。LCAへの介入はリン制御に有効であった。

O-178

蛋白カゼインはリン腎毒性を軽減する

大阪大学医学部医学系研究科腎臓内科

島田 果林, 松井 功, 松本 あゆみ, 橋本 展洋, 濱野 高行, 猪阪 善隆

【背景】近年慢性腎臓病はP(リン)負荷に起因した早老症候群であると捉えられるようになり、P腎毒性解除が望ましいと想定される。P腎毒性解除を目的とした食事療法として、食餌P・蛋白摂取量が正相関を示すことから、低蛋白食が推奨される。しかし、低蛋白食によるP制限がP毒性解除となり得るのかを食餌Pと蛋白を分離し評価した報告は今までなく、食餌Pと蛋白を分離して腎への影響を評価する事とした。【方法】ラットに高P食(P重量2.4%)の負荷を行い腎障害が起こる事を確認した。高P食と同時に、蛋白源として主にカゼインを使用した食餌を用い、蛋白摂取量を低(蛋白重量12.5%)、正(25%)、高(37.5%)の3群に分けて飼育し、1, 6週目の時点で腎への影響を評価した。【結果】高蛋白群で、Pによる腎線維化が有意に抑制されることを組織(MT染色)、腎線維化マーカーのreal-timePCR法で確認した。血清Cr濃度、血清P濃度も、高蛋白群で有意に低下していた。高蛋白群では、1日尿中P排泄量は増加し、近位尿細管細胞内のP含有量が有意に低下していた。血漿アミノ酸分析では、高蛋白群においてシスチン濃度が有意に上昇していた。【結論】カゼインはP腎毒性を緩和させた。カゼインによるP腎毒性解除に尿管管内P濃度減少や血漿シスチン上昇が関与している可能性がある。

O-179

血漿Calciprotein particle値から慢性腎臓病の高リン血症を再考する

¹自治医科大学臨床検査医学講座, ²自治医科大学抗加齢医学研究部, ³自治医科大学腎臓内科, ⁴ことうだ腎クリニック

岩津 好隆¹, 黒尾 誠², 椎崎 和弘², 三浦 裕², 金田 るり², 黒須 洋², 小藤田 篤⁴, 小谷 和彦¹, 山田 俊幸¹, 長田 太助³

【背景】慢性腎臓病(CKD)では血清無機リン(P)値が基準範囲であっても、P値上昇が血管石灰化のリスクとなる。一方で、P値上昇とともに血中に増加するリン酸カルシウムのコロイド粒子Calciprotein particle(CPP)が血管石灰化の直接の原因物質である可能性が指摘されている。【目的】血漿CPP値から適正P濃度を検討する。【方法】CKD 286症例を対象とし、血漿CPP(T-CPP)、遠心分離した上清中のCPP(L-CPP)をオステオセンス法で測定した。T-CPPからL-CPPを引いた値が5000以上をH-CPPとし、H-CPP陽性群と陰性群のP値などをCKDステージ毎に比較検討した。【結果】G1よりH-CPP陽性例を認めた。平均P値(mg/dL)は、G1からG4のH-CPP陽性群:3.4-3.8、陰性群:3.0-3.3であり、5と5DはH-CPP陽性群:5.1-5.7、陰性群:3.8-4.2であった。【考察&結論】保存期ではP濃度が3.5 mg/dL以上、血液透析患者では5 mg/dL以上で死亡リスクが増大すると報告されているが、H-CPP陽性となるP濃度もほぼ同じ値である。CPPの中でも、比重が高く粒子径が大きいH-CPPは石灰化を誘導する活性が高く、死亡リスク増大に寄与している可能性があり、保存期の高リン血症の定義を検討する必要がある。

O-180

CKD患者においてCPP(calciprotein particle)はFGF-23より血管石灰化を予測しうるより鋭敏なマーカーである

¹湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター, ²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

守矢 英和¹, 小田 康弘¹, 大木 里花子¹, 田口 慎也¹, 松井 賢治¹, 持田 泰寛¹, 石岡 邦啓¹, 岡 真知子¹, 真柴里 恭子¹, 日高 寿美¹, 大竹 剛靖¹, 三浦 裕², 黒尾 誠², 小林 修三¹

【目的】保存期CKD患者においてCKD-MBD関連マーカーと下肢動脈硬化進展との関連について検討する。【方法】保存期CKD患者(G1-G5)58名を対象に、CKD-MBDに関連する臨床パラメーター(血清Cr, eGFR, CPP, FGF-23, iPTH, 1,25VitD)と下肢動脈石灰化スコア(ACS:MDCTによるアガストスコアにて数値化)を評価し、その後1年後に再評価を行い、下肢動脈硬化の進展に関連する危険因子を検討した。【結果】血清Cr, eGFR, FGF-23, iPTH, 1,25 VitDの変化率は下肢動脈のACSの変化率と有意な相関を示さなかったが、CPPの変化率はACSの変化率と有意な負の相関(r=-0.292, p=0.0258)を示し、多変量解析においてもCPPの変化率は下肢動脈石灰化進展の独立した危険因子(p=0.0144)であった。【考察】血中の過剰なCaやPはFetuin-Aなどのミネラル結合蛋白によって補足され、リン酸カルシウムの微小結晶であるCPPを形成することで血管石灰化に保護的に働くと考えられる。CPPはFGF-23など他のCKD-MBDマーカーよりも鋭敏な動脈石灰化のマーカーとなり得る。

O-181

透析導入時の臨床パラメータを用いた予後予測モデル

¹大阪市立大学, ²藤田医科大学腎臓内科
森井 大智¹, 稲熊 大城², 古志 衣里², 長谷川 みどり², 湯澤 由紀夫²

【緒言】透析導入時の臨床パラメータを用いた予後予測モデルを作成した。
【方法】愛知県透析導入コホート研究 (1520 例) のベースラインデータ (透析導入時データ) より, 透析導入 1 年後の複合イベント (心疾患関連イベント発生あるいは総死亡) を予測するモデルを作成した。多変量 Cox 比例ハザードモデルによって, 2 種類の予測モデル 1. simple model (性別・年齢・糖尿病・冠動脈疾患・脳卒中・RA 系抑制薬使用・ヘモグロビン値・血清アルブミン値・血中尿素窒素・eGFR・CRP を予測因子) 2. complex model (simple model に 13 因子追加) を作成した。ROC 曲線の AUC ならびに NRI (net reclassification improvement) と IDI (integrated discrimination improvement) を算出し, 予測精度を比較した。さらにブートストラップサンプリングによる AUC の再評価を行った。【結果】AUC は simple model で 0.734, complex model で 0.763 であった ($p < 0.001$)。NRI と IDI はそれぞれ, 0.04, 0.03 であり, complex model で予測性能が向上した ($p < 0.001$)。ブートストラップの平均と 95%CI は, simple model で 0.730 (0.712, 0.757), complex model で 0.760 (0.739, 0.782) であった。【結論】2 種のモデルのうち, complex モデルの方が精度は高いが, 通常診療において, simple モデルは簡便であり, 精度においても十分に利用可能なものであることが示唆された。

O-182

血液透析導入期 ApoB/ApoA1 比と導入後心血管イベントとの関連

JCHO 大阪病院内科

森岡 史行, 伊東 明香根, 加藤 紗香, 松井 翔, 前田 志穂美, 釘宮 愛子, 岩橋 恵理子, 鈴木 朗

【目的】アポリポ蛋白 B (ApoB)/アポリポ蛋白 A1 (ApoA1) 比の高値は一般人口において冠動脈疾患のリスク因子だと報告されている。今回, 血液透析導入期の ApoB/ApoA1 比と導入後の心血管イベント発症について検討した。【方法】2013 年 4 月~2018 年 7 月に当院で血液透析導入された 193 例のうち, アポリポ蛋白が測定されていない 33 例, 導入期死亡 4 例を除外し, 156 例を対象とした。ApoB/ApoA1 比を中央値で 2 群に分け, 心血管イベントとの関連を後ろ向きに検討した。【結果】対象の平均年齢 66.3 歳, 男性 107 例 (68.5%), 平均観察期間は 27.5 ヶ月, 観察期間中の心血管イベントは 35 例 (22.4%) であった。Kaplan-Meier 曲線において, ApoB/ApoA1 比高値群は低値群に比して有意に心血管イベントが増加した (log rank $p = 0.021$)。糖尿病の有無, 心血管イベントの既往, BMI, 収縮期血圧, Hb 値, Alb 値, CRP, 導入時 eGFR, LDL 値, HDL 値で調整した Cox model においても高値群で有意に心血管イベントが増加した (HR, 3.19 $p = 0.020$)。【結論】血液透析導入期の ApoB/ApoA1 比高値はその後の心血管イベントと関連することが示唆された。

O-183

血液透析導入期の睡眠呼吸障害と心血管イベント発症に関する検討

JCHO 大阪病院

岩橋 恵理子, 伊東 明香根, 加藤 紗香, 松井 翔, 森岡 史行, 前田 志穂美, 釘宮 愛子, 鈴木 朗

【目的】睡眠呼吸障害 (SDB) は心血管疾患のリスク因子とされる。今回我々は, 透析導入期の SDB と導入後の心血管イベント発症の関連について検討した。【対象】2013 年 1 月から 2018 年 7 月に当科で新規に血液透析を導入し, 導入時に簡易睡眠時無呼吸検査を施行された 40 歳以上の症例を対象とした。94 例 (男性 62 例, 女性 32 例, 平均年齢 68.8 ± 12.3 歳) において透析導入後の無心血管イベント生存率について検討, 最大観察期間を 5 年とした。導入 1 ヶ月未満の死亡例, SDB に対し治療介入が行われた症例は除外した。【結果】94 例中死亡あるいは心血管イベントを発症した患者は 26 例, 呼吸障害指数 (RDI: respiratory disturbance index) ≥ 15 の患者は 37 例であった。Kaplan-Meier 法による比較では, RDI ≥ 15 群で透析開始 3 年以内での無心血管イベント生存率が高値であった。浮腫の指標を (簡易検査施行時の体重/退院時の最終ドライウエイト) - 1 とし, 年齢, 性別, 浮腫, 心血管疾患の既往, 糖尿病で調整した Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ, RDI ≥ 15 (HR 2.50, 95%CI = 1.08-5.76), 年齢 (HR 1.05, 95%CI = 1.01-1.09), 心血管疾患の既往 (HR 2.65, 95%CI = 1.01-6.98) で観察期間内のハザード比は有意に高値であった。【結論】透析導入期の SDB の存在は導入後の心血管イベント発症と関連する。

O-184

血液透析患者の皮膚灌流圧は, 心血管系イベントと死亡のリスクを予測する

刈谷豊田総合病院

平塚 真紀, 千郷 欣哉, 杉浦 祥代, 成田 亜衣子, 松岡 哲平, 小山 勝志

【目的】末期腎不全患者における末梢性動脈硬化症 (PAD) のスクリーニング法として, 足底の皮膚灌流圧 (SPP) の測定は有用である。我々はこの末梢の毛細血管障害の指標が, 全身の心血管系 (CVD) イベントの発症や生命予後とどのように関連しているのか, 縦断研究にて検討した。【方法】2013 年 11 月に当院で外来維持血液透析を行っていた 157 名を対象とし, 測定された SPP 値により低値群 (SPP < 50 mmHg) 中等度群 (SPP 50-70 mmHg) 高値群 (SPP > 70 mmHg) の 3 群に分けた。以後 5 年間の CVD イベントの新規発症と全死亡についてカルテ調査を行い, カプランマイヤー曲線と Cox 比例ハザードモデルを用いて前向きに解析した。【結果】CVD イベントの新規発症者数は 49 名で, 年間発症率は 10.6% であった。全死亡者数は 63 名で, うち 21 名が CVD 関連死亡と推察された。観察期間中の累積 CVD 発症率は, SPP 高値群 23% 中等度群 48% 低値群 83% で, 低値群で有意に高かった (Log rank test: $P < 0.001$)。CVD 発症における調整ハザード比は, 高値群に比べて中等度群では 2.5 倍, 低値群では 4.8 倍であり, 全死亡発生においてもそれぞれ 2.0 倍, 2.8 倍と有意に高かった ($P < 0.001$)。【結論】血液透析患者における SPP 値は, PAD の評価のみならず, CVD イベントや全死亡の発症をも予測しうる有用な検査法である。

O-185

血液透析患者における大動脈弁狭窄症のステージ毎の生命予後との関連: 後ろ向きコホート研究

¹名古屋大学腎臓内科, ²医療法人偕行会

倉沢 史門¹, 岡崎 雅樹¹, 今泉 貴広¹, 菱田 学¹, 櫻井 寛², 山田 哲也², 丸山 彰一¹

【背景】血液透析患者において大動脈弁狭窄症 (AS) の有病率が高く, 死亡率も高いことが報告されているが, AS の重症度により死亡リスクがどのように変化するかは十分に分かっていない。【方法】偕行会グループの 11 施設における 18 歳以上の維持血液透析患者のうち, 2013 年 3 月から 2018 年 1 月の間でスクリーニングの心エコー検査を名古屋共立病院で透析導入後 90 日以降に施行しており, 18 歳未満, 重症弁膜症, 大動脈弁術後, 低心機能症例を除く連続症例 1659 例を, AS なし (N 群: $n = 722$), AS stage A (大動脈弁石灰化あり, 大動脈弁口通過最高血流速度 (Vmax) < 2.0 m/s) (A 群: $n = 732$), AS stage B ($2.0 \text{ m/s} \leq \text{Vmax} < 4.0 \text{ m/s}$) (B 群: $n = 205$) の 3 群に分類して比較した。【結果】平均年齢 67.8 ± 12.2 歳, 追跡期間中央値 3.2 年で, 粗死亡率 (/100 人年) は N 群 4.0, A 群 9.0, B 群 15.6 だった。年齢, 性別, 透析歴, 糖尿病性腎症, 高血圧, 心血管病既往, 喫煙で調整した Cox 比例ハザードモデルでも, N 群と比較して A 群, B 群は各々有意に死亡リスクが高かった (調整後ハザード比 [95%信頼区間]: A 群 1.42 [1.07-1.88], B 群 2.09 [1.47-2.98])。【結論】血液透析患者では AS stage の進行とともに死亡リスクが上昇する。大動脈弁石灰化のみであっても高リスク群と認識することの重要性が示唆された。

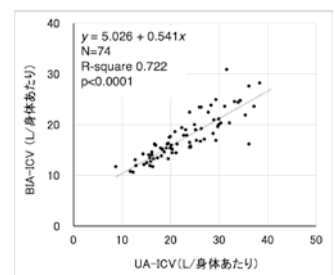
O-186

尿酸動態モデルと生体インピーダンス分析による細胞内液量の相関

¹藤田医科大学臨床工学科, ²片桐記念クリニック, ³横浜南クリニック, ⁴藤田医科大学腎臓内科

中井 滋¹, 伊藤 孝仁², 柴田 和彦³, 長谷川 みどり⁴, 稲熊 大城⁴, 湯澤 由紀夫⁴

【背景】血液透析中に尿酸は赤血球細胞膜を通過しないと報告されている。仮に尿酸が他の細胞膜も通過しなければ, 尿酸分布容積は細胞外液量と一致する。尿酸動態の数学的分析により透析前後血清尿酸濃度から算出される尿酸分布容積 (細胞外液量) を, 透析前後血清尿酸濃度から同様の手法により求めた尿酸分布容積 (総体液量) から差し引くことで細胞内液量 (UA-ICV) を算出できる。UA-ICV と生体インピーダンス法による細胞内液量 (BIA-ICV) の相関を検討した。【対象】血液透析患者 74 人。【方法】BIA-ICV (y) に対し UA-ICV (x) から一次回帰した。【結果】良好な相関を認めた (図参照)。【結論】UA-ICV は細胞内液量指標として有用と考えられる。



O-187

高効率透析中のインスリン動態と代謝

¹帝京大学ちば総合医療センター、腎センター、²みやぎ清耀会・緑の里クリニック
安藤 一郎¹、藤原 正子¹、寺脇 博之¹、石田 亜希²、宍戸 洋²

血中インスリン濃度は患者の代謝に大きく影響する。分子量 33 kDa の $\alpha 1$ ミクログロブリンより遥かに小さい 5.8 kDa のインスリンは高効率で除去されるはずである。透析中の血中インスリン動態は、十分調べられていない。そこで透析の開始から 1, 2, 3, 4h と時間を追って、血中インスリン値を測定し同時に血中代謝物の変動を調べた。糖尿病患者のインスリン値は透析開始後急速に低下した。患者のインスリン分泌能減弱が反映していると考えられる。これに伴い血糖値が保持されているにも拘わらず飢餓代謝が透析中に観察された。アミノ酸流出に加え、隔日に反復する飢餓状態はアミノ酸を糖新生に動員（骨格筋蛋白質異化亢進）しサルコペニアの要因となる。非糖尿病患者は、糖濃度 150 mg/dl 透析液では、インスリン値は保持または上昇し、代謝も正常範囲に保たれた。分泌が刺激され除去を上回ったと考えられる。100 mg/dl 透析液を用いたときは分泌刺激が弱いので、分泌と除去とのバランスでインスリン値が決定され、これにエネルギー代謝系が追従することがわかった。

O-188

透析患者における感染巣不明の菌血症の起原因菌はグラム陰性菌が多い傾向にある

JCHO 大阪病院

釘宮 愛子、伊東 明香根、加藤 紗香、松井 翔、森岡 史行、前田 志穂美、岩橋 恵理子、鈴木 朗

【目的】透析患者の菌血症は生命予後不良である。とくに菌血症の感染巣を特定できない場合、初期抗生剤選択を含めた治療に難渋することが多い。透析患者における感染巣不明の菌血症の起原因菌の特徴について非透析患者と比較検討した。【対象と方法】対象は 2009 年 3 月から 2018 年 11 月の間、当院において菌血症を呈しているが感染巣不明とされた 371 例（透析患者 36 例）。感染巣不明とは主治医および当院 ICT 医師の診察、ならびに各種画像検査によって特定できなかったものとした。【結果】対象の平均年齢は 73.7 歳、男性は 237 例（63.8）であった。菌血症の起原因菌は、非透析患者 335 例ではグラム陽性菌 209 例（62.4%）、グラム陰性菌 126 例（37.6%）とグラム陽性菌が優位であったが、透析患者 36 例ではグラム陰性菌 23 例（63.9%）がグラム陽性菌 13 例（36.1%）に比して優位であった。透析患者では、グラム陰性菌群は陽性菌群と比較して、収縮期血圧が低く（92.65 vs 121.38, $p=0.003$ ）、透析歴が長かった（4.00 vs 0.00, $p=0.043$ ）、グラム陰性菌群では、抗生剤初期治療の失敗例が多く（15 vs 4, $p=0.082$ ）、入院中死亡が高い（ $p=0.0554$ ）という傾向を認めた。【結論】感染巣不明の透析患者の菌血症の起原因菌はグラム陰性菌が多い傾向にあり、初期抗生剤選択の際に念頭に置く必要がある。

O-189

骨折部位と死亡率の関連は透析患者と一般集団で異なる

¹東京医科歯科大学腎臓内科、²同医療政策情報学分野
萬代 新太郎¹、佐藤 英彦¹、飯盛 聡一郎¹、内藤 省太郎¹、田中 春奈¹、安藤 史顕¹、須佐 紘一郎¹、磯部 清志¹、森 崇寧¹、野村 尚弘¹、蘇原 映誠¹、岡戸 丈和¹、内田 信一¹、伏見 清秀²、頼 建光¹

【背景】透析患者の骨折リスクは極めて高いが、骨折部位と死亡率の関連は知られていない。【方法】H24-27 年 DPC 入院データベースを用いた主要な骨粗鬆性骨折で入院した成人 797,024 例を解析対象とし、透析療法、骨折部位と院内死亡率の関係を logistic 回帰分析で解析した。【結果】平均年齢 75 歳、骨折部位は大腿骨頸部 49%、脊椎 22%、前腕 16%、上腕 8%、下肢 5%（頸部を除く大腿骨と脛骨近位）の順に多く、維持透析例は 12,758 例（1.6%）を認めた。全体で 12,142 例（1.5%）の院内死亡を認め、調整オッズ比（95%CI）は一般集団に比べ血液透析例で高く [2.90 (2.67-3.16)]。腹膜透析例で差はなかった [1.14 (0.42-3.08)]。骨折部位別の死亡リスク（vs. 下肢）は一般集団で頸部 1.27 (1.13-1.42)、脊椎 1.01 (0.90-1.13)、前腕 0.14 (0.11-0.18)、上腕 0.84 (0.73-0.97) と頸部で高く上肢で低い一方、透析患者では頸部 1.50 (0.91-2.46)、脊椎 1.48 (0.88-2.49)、前腕 0.37 (0.14-0.94)、上腕 1.79 (1.00-3.21) と上腕骨で最も高かった。【結論】透析患者の上腕骨骨折は脊椎や大腿骨頸部骨折と同等以上に死亡リスクが高かった。一般集団とは逆の結果がバスキュラーアクセスに関連したものか今後の検討を要する。

O-190

高齢慢性腎不全患者の透析導入時のせん妄発症は、導入後の早期死亡のリスク因子となる

¹国立国際医療研究センター病院腎臓内科、²横須賀共済病院腎臓内科
塩路 慎吾¹、新井 洋平¹、田中 啓之²、近藤 勲¹、別府 寛子¹、坂本 絵美¹、三谷 佑望¹、片桐 大輔¹、多田 真奈美¹、日ノ下 文彦¹

【背景】透析導入時のせん妄はその後の死亡率を上昇させる独立した因子と言われている。せん妄のリスクが高まるとされる 75 歳以上の高齢者におけるせん妄と死亡率との関連についての報告はない。【方法】国立国際医療研究センター病院（2010-2017 年）および横須賀共済病院（2007 年-2011 年）で導入した 75 歳以上の患者を対象として後ろ向きコホート研究を行った。死亡を主要評価項目として 1 年間観察し、コックス比例ハザードモデルを用いてせん妄と死亡の関連性を解析した。【結果】対象は 291 名で、せん妄は 37 名に認められた。導入後 1 年以内にせん妄群の 68% が死亡し、非せん妄群の 31% が死亡し、せん妄群の死亡率が有意に高かった（ $p<0.01$ ）。コックス比例ハザードモデルで、せん妄は全死亡率の上昇に寄与した（HR=3.58, aHR=3.29, 95% CI: 1.97-5.49）。【結論】75 歳以上の高齢者において、導入時のせん妄は透析導入 1 年以内の死亡率を有意に上昇させる。

O-191

腎疾患モデル動物における腎臓ミトコンドリア PET イメージング

¹協和発酵キリン株式会社・腎研究所、²浜松ホトニクス株式会社・中央研究所
佐伯 智¹、大庭 弘行²、塚田 秀夫²、島田 孝志¹、長尾 研二¹

【背景】腎疾患発症および進展にミトコンドリア機能不全を示唆する報告は多いが、技術的制約のため直接的に臨床で腎組織ミトコンドリア機能を測定した報告は少ない。本研究では、ミトコンドリア複合体 I 計測用の新規 PET プローブ 18F-BCPP-BF を用いた腎機能評価を試みた。【方法・結果】18F-BCPP-BF を用いて正常ラットを計測した結果、ミトコンドリアに富む皮質領域に強い PET シグナルが認められ、そのシグナルは 5/6 腎摘モデルラットの腎機能の悪化に伴って低下した。同モデルにおいて、腎機能の低下が抑制されたロサルタン投与群では、PET シグナルの低下も軽度であった。この結果は、WB 法で確認された腎組織中ミトコンドリア構成蛋白レベルと同様の傾向であった。【結論】18F-BCPP-BF を用いた PET イメージングは、in vivo における腎臓ミトコンドリア量を定量する手法として有用であり、臨床研究への応用も期待される。

O-192

腎スライスを培養を用いた ATP イメージング系の樹立と各ネフロンセグメントにおける ATP 産生機構の検討

¹京都大学腎臓内科学、²京都大学生命科学研究科高次生体統御学
山本 恵則¹、高橋 昌宏¹、山本 伸也¹、今村 博臣²、山本 正道¹、柳田 素子¹

【背景】腎臓は大量の ATP を産生、消費するエネルギー代謝器である。我々は、細胞内 ATP 可視化マウスと二光子顕微鏡を用いて、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、体の腎表面からの観察では糸球体、遠位尿細管、集合管などの深部ネフロンセグメントの評価や、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、二光子顕微鏡を用いて、各種阻害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を樹立し、二光子顕微鏡下での観察を可能にした。酸化的リン酸化阻害剤により近位尿細管では速やかに ATP が枯渇した。続いて遠位尿細管、糸球体足細胞の順で ATP 低下が観察された。集合管主細胞では ATP 低下を認めなかったが、解糖系阻害剤追加により、ATP 低下を認めた。【結論】本系を用いることで、ネフロンセグメントのエネルギー産生経路の相違が明らかになった。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。

O-193

AI画像診断に向けた、糸球体PAS染色画像の医師間所見一致度の評価

¹東京大学大学院医学系研究科医療情報学分野, ²東京大学大学院医学系研究科医療AI開発学講座, ³東京大学医学部附属病院企画情報運営部, ⁴東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野, ⁵帝京大学医学部病理学講座, ⁶公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科, ⁷日本医科大学解析人体病理学, ⁸筑波大学腎・血管病理学講座
山口 亮平¹, 河添 悦昌², 嶋本 公德³, 篠原 恵美子², 堂本 裕加子⁴, 宇於崎 宏⁵, 塚本 達雄⁶, 清水 章⁷, 長田 道夫⁸, 深山 正久⁴, 大江 和彦¹

医療画像診断におけるDeep Learningの学習には質の高い正解ラベル付きデータが必要であり、その為に正解付け基準が必要だが、糸球体病理画像の標準的な所見付け基準はない。今回我々は腎生検の任意の糸球体疾患のPAS染色糸球体病理画像に対する所見付け基準を作成し、その基準を用いて医師間の所見一致度を評価した。1病院からの糸球体画像を100枚選択し、5人の医師(病理専門医、腎臓専門医)が所見付けを行った。次にその所見一致度をκ係数として算出し、各所見項目毎の平均値を評価に用いた。その結果を参考に、所見付け定義を推敲し、別の病院からの糸球体画像100枚に対して所見付けならびに一致度評価を行なった。腎機能に直結しやすい所見項目はκ係数の平均値が高い傾向にあったが、他の所見項目は低かった。

O-194

尿異常を認めない高齢者剖検腎の病理学的特徴

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, ³国際医療福祉大学病院予防医学センター腎臓内科, ⁴日本医科大学解析人体病理学
山口 靖子¹, 山中 法子¹, 松田 陽子², 新井 富生², 湯村 和子³, 清水 章⁴, 板橋 美津世¹, 武井 卓¹

【目的・方法】加齢に伴う腎機能低下は腎の形態学的変化に関連する。今回持続する尿異常を認めない剖検腎の糸球体硬化や間質病変を検討した。2013~2017年の当院での剖検64例において、全節性糸球体硬化(GS)、分節性糸球体硬化(SS)、びまん性虚脱病変(DC)、細動脈硝子化(AH)、肥厚性動脈硬化(AS)、間質線維化・尿管萎縮(IF/TA)を評価し検討した。【結果】年齢82±9歳、男/女31/33例、尿異常なく、死因：肺炎20/悪性疾患14/心血管病12例、推定糸球体濾過量(Cre-eGFR)83±44 mL/min/1.73 m²、クレアチニンクリアランス(Cockcroft-gault)55±30 mL/min。Solidified typeのGSはほぼ認めず、虚脱型の硬化が大多数で、SSは数%だった。AHは全例で閉塞までの変化を認めた。径250 μm以上に肥大した糸球体は少数であった。GS、GS+SS+DC、AS、IF/TAは腎機能(特にCCr(Cockcroft-gault))と相関を示した。より腎機能に寄与したのはGSとASだった。GSとIF/TA、ASは各々と相関を示した。GSが20%以上を占める症例ではほとんどがCCr 60 mL/min未満であった。死因は心血管病、悪性疾患、肺炎の順にCCrが低い傾向にあった。糸球体硬化、動脈硬化、間質線維化が複雑に影響して腎機能低下を来していると考えられた。

O-195

人工知能(AI)は腎生検画像診断に有用である

大阪大学腎臓内科学

松本 あゆみ, 松井 功, 島田 果林, 橋本 展洋, 坂口 悠介, 井上 和則, 濱野 高行, 猪阪 善隆

【背景】腎生検は腎臓病にとって最も重要な画像検査であるが、適切な診断には患者背景等を十分に理解した腎病理医による深い洞察が要求される。本研究で人工知能が腎生検画像診断に有用か検討した。【方法】PAS、PAM、EM染色を施した腎生検画像から「糸球体を中心として周辺の尿管間質領域を含む画像(糸球体セット)」および「糸球体を含まない尿管間質部分のみの画像(尿管セット)」を正方形に切り出して臨床診断名でラベル付けし、convolutional neural networkに学習させた。【結果】糸球体セット、尿管セットを学習したAIのaccuracyは各々79.48%、87.93%と、尿管セットの学習でより良好であった。Precision、Recall、F scoreによる性能評価でも同様の結論を得た。また、糸球体セットを学習したAIの判断根拠をGradient-weighted Class Activation Mappingで可視化すると、AIは糸球体領域のみならず糸球体周囲の尿管間質領域にも注目して診断していた。【考察】AIは腎病理医とは異なる判断基準で腎生検画像を診断する。AIはデータの特徴量、すなわち問題解決に必要な本質的変数を自動的に抽出できる。本研究で、糸球体領域と同等かそれ以上に尿管間質領域に腎疾患を特徴づける要素が存在する事が示され、新たな腎病態生理の理解に繋がる可能性がある。

O-196

非造影CTと腎生検標本を用いたヒト総ネフロン数の推算

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

佐々木 峻也, 坪井 伸夫, 岡林 佑典, 春原 浩太郎, 神崎 剛, 小池 健太郎, 小林 賛光, 山本 泉, 横尾 隆

【背景】ヒトの総ネフロン数は腎子後を規定する。近年、造影CTと腎生検標本によるドナー腎の総ネフロン数推算法が報告された(Denic et al. JASN, 2017)。腎疾患患者に適用可能な非造影CTを用いたネフロン数推算法を確立することを目的とした。【方法】造影CTと非造影CTが同時に施行された患者・腎移植ドナーを対象とした。モデル構築群と検証群へ3:1に無作為分割した。Softwareを用いてCT画像を三次元構築し、造影CT測定腎皮質容積(CV)と非造影CT測定腎実質容積(PV)を求めた。重回帰分析よりPVと臨床因子によるCV推算式を作成した。ドナー術中腎生検の糸球体密度と推算CVの積から総ネフロン数を算出した。【結果】対象107例(ドナー49例、男性50例、高血圧54例)。平均59歳、平均eGFR 64 mL/min/1.73 m²。モデル構築群より次の回帰式を得た：推定CV (mL) = 0.167 × eGFR (mL/min/1.73 m²) + 14.4 × BSA (m²) + 0.628 × PV (mL) - 24.0 (切片) (Adjusted R² = 0.867)。モデル検証群において、実測CVと推定CVは強く相関した(r = 0.937)。ドナー群の実測CVと推定CVから算出した総ネフロン数は近似した(653,000 ± 225,000 vs. 665,000 ± 222,000; relative error 2.2% ± 9.2%)。【結論】腎疾患患者にも適用できる非造影CTと腎生検標本から総ネフロン数の推算が可能と考えられた。

O-197

日本人ネフロン数の特徴と人種間比較

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²日本医科大学解析人体病理学, ³モナッシュ大学解剖発生生物学
神崎 剛¹, 坪井 伸夫¹, 岡林 佑典¹, 清水 章², バートラム ジョン³, 横尾 隆¹

【背景】我々は、日本人のネフロン数が66万個と少なく、また高血圧群とCKD群ではネフロン数はさらに低値を示していることを報告した。本研究では、日本人のネフロン数と関連する因子について解析し、さらに年齢性別をマッチさせた他人種のネフロン数と比較検討した。【方法】糸球体疾患の既往がない日本人剖検腎64症例に対し、design-based stereologyによりネフロン数を算出した。人種間の比較に対しては、Monash大学data base上の420症例より抽出した。【結果】日本人正常血圧群の中でネフロン数の性差を検討したところ、男女差は認めなかったものの、男女ともに加齢によってネフロン数が減少することがわかった。さらに正常血圧群を対象に年齢性別をマッチさせた人種間の比較検討では、日本人のネフロン数(690,278 ± 170,216)は、米白人種(1,002,308 ± 240,067)、黒人種(933,664 ± 214,550)、セネガル人(854,217 ± 71,793)と比較少なく(P = 0.013)、またアポリジニ(743,297 ± 167,572)のものと同程度であったが、興味深いことにこのネフロン数を体格で補正すると、各人種間に差が見られなくなった。【結論】日本人のネフロン数が低値である原因として、体格などの遺伝的要因と加齢に伴うネフロンの消失が考えられた。

O-198

低出生時体重は男女とも青年期における腎機能低下に関与する

¹慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科, ²慶應義塾大学保健管理センター

神田 武志¹, 武田 彩乃², 畔上 達彦², 徳山 博文¹, 脇野 修¹, 伊藤 裕¹

【背景】低出生体重(<2500 g)は成人期での慢性腎臓病(CKD)の危険因子であり、先進国の中で日本では低出生体重の割合が増加している。出生時体重の経年的な減少は日本人男性の軽度腎機能低下の有病率増加と関連することを我々は報告した。性差はCKD感受性に影響するが、女性におけるCKDと出生時体重との関連は明らかではない。【方法】2007年から2014年に学校定期健康診断を受診した高校生2417人(男子1736人、女子681人)を対象とした。各種血液検査値の他、母子手帳により確認した出生時体重と胎週数について解析を行った。【結果】8年間の観察期間中平均出生時体重は男性および女性の両群で有意に減少した。さらに、両群とも出生時体重の減少に伴いeGFRが有意に低下した。軽度腎機能障害(eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満)の有病率も男性(26.0%から32.4%, p < 0.01)および女性(6.3%から18.5%, p < 0.05)で増加した。軽度腎機能低下は低出生体重と有意に関連していた(男性:オッズ比1.73; 95%信頼区間1.06-2.80; p < 0.05; 女性:オッズ比3.29; 95%信頼区間1.25-8.02; p < 0.05)。【結論】出生時体重は男女とも軽度腎機能低下に相関しており、近年の日本における出生時体重減少を考慮すると、CKDの有病率は将来的に増加すると推測された。

O-199

健康者における塩分-タンパク質摂取量と単一ネフロン糸球体濾過値

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

大庭 梨菜, 佐々木 峻也, 神崎 剛, 春原 浩太郎, 岡林 佑典, 小池 健太郎, 小林 賛光, 山本 泉, 坪井 伸夫, 横尾 隆

【背景】最近の研究により単一ネフロン糸球体濾過値 (SNGFR) が算出可能となり, SNGFR 値上昇と慢性腎臓病リスク因子との関連性が指摘されている。一方, 塩分やタンパク質の過剰摂取は糸球体濾過値を増大させ糸球体硬化病変を生じるとされるが, SNGFR との関連については未だ十分な検討はされていない。正常ドナー腎を用いたネフロン数の概算より SNGFR を算出し, 関連する因子について検討した。【方法】対象は 2007 年から 2018 年まで東京慈恵会医科大学付属病院で腎移植を施行した正常血圧ドナー患者 36 名。ネフロン数の測定は造影 CT による皮質体積と移植 1 時間後の糸球体密度から概算し, SNGFR は 24hrCCr 値を非硬化全糸球体数で除したものとした。塩分摂取量およびタンパク質摂取量は 24 時間蓄尿より概算した。【結果】算出した非硬化全糸球体数は $702,890 \pm 247,482$ 個/腎, SNGFR は 88.7 ± 34.2 nl/min であった。SNGFR は塩分摂取量 ($P=0.0344$) とタンパク質摂取量 ($P=0.0029$) と正相関を示したが, 年齢, 体格, 平均血圧, 有効腎血漿流量とは相関を示さなかった。【結論】健康者において塩分-タンパク質摂取量と SNGFR は強い相関性を示した。塩分-タンパク質摂取量の増大が糸球体過剰濾過を引き起こす可能性が示唆された。

O-200

肥満関連糸球体症における単一ネフロン動態

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²日本医科大学解析人体病理学岡林 佑典¹, 坪井 伸夫¹, 佐々木 峻也¹, 春原 浩太郎¹, 神崎 剛¹, 小池 健太郎¹, 清水 章², 横尾 隆¹

【背景】肥満関連糸球体症 (ORG) は肥満に伴う総腎過剰濾過と著しい糸球体腫大を組織学的特徴とするが, 本疾患における単一ネフロンレベルでの動態変化は未だ示されていない。【方法】ORG 患者の単一ネフロン動態指標と腎機能との関連について横断的に検討した。腎機能正常の肥満腎移植ドナー 13 例を対象群とし, 48 例の ORG 患者群を解析した。非硬化糸球体数 (N_{glom}) は単純 CT を用いた推算腎皮質容積と腎生検組織の非硬化糸球体密度から算出した。単一ネフロン糸球体濾過量 (snGFR) と単一ネフロン尿蛋白排出量 (snUPE) はそれぞれ eGFR と 1 日尿蛋白排出量を N_{glom} で除した値とした。【結果】ORG 患者の N_{glom} は 132,000 から 933,000 個/腎臓と個人差を認め, 平均糸球体容積と負の相関を示した ($r^2=0.094$, $p=0.034$)。snGFR は平均糸球体容積と ($r^2=0.282$, $p<0.001$)。snUPE は硬化糸球体率と正の相関を示した ($r^2=0.251$, $p<0.001$)。snGFR は腎機能の保持された ORG 患者では対照群と比較し高値を示し, 腎機能障害の進行に伴って減少傾向を示した。snUPE は腎機能障害の進行に伴って著しく増加した。【結論】単一ネフロン過剰濾過とその機能代償不全が ORG の腎機能障害進展に関与することが示唆された。

O-201

ADTKD-MUC1/UMOD の抗体診断法確立へ向けた検討

¹NHO 千葉東病院腎臓内科, ²神戸大学小児科, ³NHO 千葉東病院臨床病理診断部岡田 絵里¹, 森貞 直哉², 李 紀廉¹, 森 維久郎¹, 福田 亜純¹, 上原 正樹¹, 川口 武彦¹, 首村 守俊¹, 北村 博司³, 野津 寛大², 飯島 一誠², 今澤 俊之¹

ADTKD (autosomal dominant tubular interstitial kidney disease) は尿細管間質が障害される遺伝性腎疾患であるが, 遺伝子解析が困難な場合も多い。我々は遺伝子変異に伴うフレームシフト (fs) により生じる変異ペプチド配列に対する抗 MUC1fs 抗体を作成した。MUC1 変異例では抗 MUC1fs 抗体にて遠位尿細管が染色される一方で, 変異のない症例では染色されないことから, 本疾患への抗体診断の可能性を昨年の本会で提示した。また ADTKD-UMOD についても抗 UMOD 抗体にて特異的染色パターンを示すことが報告されている。昨年以後, 当院を含む 3 施設の新たな ADTKD 疑い 6 症例について抗体診断の可能性につき検討した。2 例で遠位尿細管の MUC1 発現が減弱する一方, MUC1fs の異常発現が認められ, ADTKD-MUC1 が疑われた。また 2 例で UMOD の発現局在性が消失しており ADTKD-UMOD が疑われた。更に ADTKD-MUC1 患者尿から培養された尿細管細胞において, PCR で遠位尿細管上皮細胞マーカー CK7 の発現を確認できた細胞を用い, 抗 MUC1fs 抗体を用いたウエスタン・ブロットを行ったところ, MUC1fs の発現が確認できた。今後, これらの抗体診断法を確立することは遺伝子解析の補助的手段として有用である可能性が示された。

O-202

腎腫大を伴い急速進行性に腎不全に至る高齢孤発の髄質嚢胞性疾患 (MCKD) は新たな亜型か

¹獨協医大埼玉医療センター腎臓内科, ²獨協医大埼玉医療センター病理診断科川本 進也¹, 吉野 篤範¹, 上田 善彦², 竹田 徹朗¹

【背景・目的】我々は腎腫大を伴い急速に進行し腎不全に至る MCKD 病変を呈する高齢孤発患者 2 例を報告後さらにもう 1 例経験し遺伝子解析を施行したがいずれも既知の MUC1, UMOD の変異は認めなかった。近年本邦で類似例の報告が相次いでおり文献的に Review しその特徴を明らかにする。【方法】2007 年以降本会東部・西部会を中心に 15 例を検索。未報告の自験例 1 例を加え 16 例を対象に文献的に Review した。【結果】16 例は平均 70 歳, 男:女 8:7 不詳 1。腎生検まで Cr は 0.6 mg/dL/月で上昇し腎生検時 4.1 (1.4~11.6) mg/dL。全例尿蛋白 (+), 9 例で尿潜血 (+)。腎腫大は 13 例。腎生検所見は糸球体病変は軽微で著明に拡張した尿細管と間質の線維化を認めた。腎生検後は Cr は 1.9 mg/dL/月で上昇し 13 例が 3.9 か月で HD, 1 例は透析導入前に他疾患で死亡, 1 例は保存期腎不全。遺伝子解析は自験例 3 例を含め 5 例で施行されいづれも既知の MUC1, UMOD の変異は認められない。【考察】成人発症の MCKD は常染色体優性遺伝で type 1, 2 の 2 亜型が知られており通常家族歴があり, 緩徐な進行で腎萎縮を伴って末期腎不全に至るとされ, この 16 例は明らかに臨床経過が異なり遺伝子検索施行例ではこれら 2 亜型の変異は認めず新たなタイプの MCKD の可能性が考えられる。

O-203

ADPKD 患者におけるトルバプタン積算投与量と両側総腎容積変化率および腎機能変化量との関係について

¹東京女子医科大学病院腎臓内科, ²東京女子医科大学病院血液浄化療法科秋久 太良¹, 片岡 浩史¹, 真壁 志帆¹, 土谷 健², 新田 孝作¹, 望月 俊雄¹

【目的】ADPKD 患者におけるトルバプタン積算投与量が両側総腎容積 (TKV) と腎機能 (eGFR) へ影響するかどうかを検討する【方法】対象は当院にて 2014 年~2017 年にトルバプタン治療を開始し, 内服期間が 3 カ月以上の ADPKD 患者 68 名。積算投与量と Δ TKV, Δ eGFR の関連についてロジスティック回帰分析による統計解析を行った。積算投与量は実際の処方量から算出し, Δ TKV, Δ eGFR に関するカットオフ値をそれぞれ ROC 解析で算出した。【結果】男性 42 名, 女性 26 名, 患者追跡期間は 2.1 年, 投与開始時の年齢は 43 歳, TKV 2045.1 mL, eGFR 42.1 mL/min/1.73 m² (いずれも中央値), CKD ステージ G1:3 名, G2:13 名, G3:33 名, G4:19 名, Mayo 分類 class 1B:5 名, 1C:24 名, 1D:24 名, 1E:15 名であった。積算投与量は 62.2 mg/日, Δ TKV は 6.60%/年, Δ eGFR は -4.84 mL/min/1.73 m²/年であった (いずれも中央値)。多変量ロジスティック解析で Δ TKV は積算投与量 45.3 mg/日以上 ($P=0.045$) と Mayo 分類の class 1C ($p=0.0443$) で有意に抑制された。 Δ eGFR は積算投与量 101.0 mg/日以上で有意に抑制された ($p=0.031$)。【結論】ADPKD におけるトルバプタン投与量は TKV 増加ならびに eGFR 低下の抑制に影響すると考えられた。

O-204

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直後のイヌリンクリアランスの変化

東北医科薬科大学腎臓内分泌内科

室谷 嘉一, 太田 耕平, 中山 晋吾, 廣瀬 卓男, 衣笠 哲史, 森 建文

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者において, トルバプタンは腎容積の増大および推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下を抑制することが知られている。しかし, ADPKD 患者におけるトルバプタンのイヌリンクリアランスに対する影響は知られていない。本研究では, ADPKD 患者におけるトルバプタン投与直後のイヌリンクリアランスの変化を検討した。2018 年 4-12 月に当科通院中で, 特定医療費 (指定難病) 受給者証を新たに取得した ADPKD 患者のうち後ろ向き観察研究に同意の得られた 5 名 (男:女=3:2, 平均年齢 58.4 歳) を対象に検討を行った。イヌリンクリアランス, eGFR, 1 日尿量, 体重をトルバプタン (60 mg/日) 導入前後で比較を行った。導入後の検査はトルバプタン投与開始 7 日後に行った。投与前後で eGFR に有意な差は認めなかったが, 投与 1 週間後イヌリンクリアランス (53.4 ± 9.5 mL/min/1.73 m²) は投与前 (40.3 ± 6.6 mL/min/1.73 m²) と比して有意に増加していた。また, 尿量も 1419.2 ± 225.3 mL/日から 3945.2 ± 1179.1 mL/日に有意に増加し, 体重は 62.7 ± 3.6 kg から 61.7 ± 3.6 kg に減少していた。本観察研究より, トルバプタンは投与直後より ADPKD 患者のイヌリンクリアランスを改善させ, 腎保護作用を発揮することが示唆された。

O-205

ADPKD患者における貧血は腎予後不良因子の可能性がある

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門, ³東京女子医科大学血液浄化療法科
潮雄介¹, 片岡浩史², 真壁志帆¹, 秋久太良¹, 土谷健³, 新田孝作¹, 望月俊雄²

【目的】常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の腎予後に影響する因子について検討した。【方法】対象は当院にて2003年~2017年に当院当科を初回受診し遺伝子解析が行われたADPKD患者115名。eGFR 50%低下もしくは腎代替療法 (RRT) 導入をエンドポイントとしたCox回帰分析およびKaplan-Meier法を施行した。【結果】患者追跡期間は5.5年 (中央値)。多変量Cox比例ハザードモデルにおける腎予後に影響する因子の中で、ヘモグロビン (Hb) (ハザード比=0.71, p=0.03) が、高血圧症 (p=0.2)、尿蛋白量 (p=0.05)、遺伝子変異型 (PKD1 Truncating: p=0.6) よりも統計学的に有意な予後不良因子であった。さらに同様の解析で、貧血 Type 1 (Hb: 男性<11 g/dL, 女性<11 g/dL) では有意差を認めなかったが、貧血 Type 2 (Hb: 男性<12 g/dL, 女性<11 g/dL) ではハザード比=5.38, p=0.0115と統計学的に有意差が認められた。【結論】一般にADPKD患者では貧血が少ないとされるが、ADPKD患者の貧血は腎予後の観点から重要な意義があると考えられた。

O-206

尿中落下細胞を使用したADPKD発症に関連する分子機構の多様性の検討

京都府立医科大学腎臓内科

池田 葵尚, 草場 哲郎, 井田 智治, 上原 乃梨子, 木谷 昂志, 山下 紀行, 上原 正弘, 玉垣 圭一

【背景】ADPKDは家族内であっても発症時期や重症度、薬剤の効果が異なることから、遺伝子変異以外の発症分子機構に多様性があることが示唆される。患者由来の尿中落下細胞を用いて、各種増殖因子の受容体である受容体型チロシンキナーゼ (RTK) のリン酸化を網羅的に解析し、その分子機構の多様性を検討した。【方法・結果】ADPKD患者由来の尿中落下細胞を初代培養し、SV40T 遺伝子を導入した後、遠位尿管のマーカーであるSLC12A3陽性コロニーのみを抽出し細胞株を樹立した。多数の患者より樹立した細胞株でRTKのリン酸化を網羅的に解析したところ、Axl (Gas6受容体) やMet (HGF受容体) などの活性化に多様性を認め、同一家系でも異なっていた。Met阻害薬による細胞増殖抑制、Aktなどの下流シグナルの抑制は、Metの過剰なリン酸化を伴う細胞株でのみ認められた。また、嚢胞腎モデルとしてMDCK細胞の三次元培養を行ったところ、HGFの投与で嚢胞の増大を認め、Met阻害薬の添加により抑制された。【考察】ADPKD患者由来細胞株ではRTKの活性化の多様性を認め、RTKに対する阻害薬の感受性も患者毎で異なることが示唆された。尿中落下細胞を用いて薬剤感受性を検討することは、ADPKDに対するprecision medicineへ貢献できる可能性がある。

O-207

rGONAD法を用いたアルポート症候群モデルラットの作製とその機能解析

¹重井医学研究所・分子遺伝部門, ²重井医学研究所附属病院
松山 誠¹, 難波 真澄¹, 小林 朋絵¹, 河野 真優美¹, 古家野 孝行¹, 真鍋 康二², 福島 正樹¹

アルポート症候群は進行性遺伝性腎症で5千~1万人に1人の割合で発症する。約80%がX染色体連鎖型遺伝形式を示し、その病態の原因は糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲン遺伝子の変異である。アルポート症候群の腎症進行のメカニズムは不明な点が多く、その根本的な治療法も現在のところ存在しない。そこで本研究ではIV型コラーゲン $\alpha 5$ 遺伝子のノックアウトラットを作製し、アルポート症候群モデルラットとして有用となりうるかを検討した。ゲノム編集は、体外に受精卵を取り出すこと無く卵管内にある着床前の受精卵の細胞膜に微細な穴を開け、細胞外の核酸・タンパクを受精卵に入れるゲノム編集法:rGONAD法を用いた。その結果、IV型コラーゲン $\alpha 5$ 遺伝子を欠損するラットを作成できた。次に、それらのラットにおける尿を検査したところ比較的早い時期から血尿と蛋白尿を認められた。また組織化学的な検討を行ったところ、腎不全の特徴である糸球体の線維化が認められた。以上の結果から、今回作製したゲノム編集ラットがアルポート症候群モデルラットとして有用であることが明らかになった。現在、アルポート症候群発症の機序を解明するために検討を行っているところである。

O-208

常染色体劣性Alport症候群39家系46人の臨床遺伝学的検討

神戸大学内科系講座小児科学分野

堀之内 智子, 野津 寛大, 榊原 菜々, 長野 智那, 南川 将吾, 山村 智彦, 飯島 一誠

【背景】Alport症候群はIV型コラーゲンの異常により発症する遺伝性進行性腎疾患であり、その10%を常染色体劣性型 (ARAS) が占める。ARASは10代~20代で腎不全に至るとされる一方、軽症例も存在し、その腎予後予測因子は未だ明らかとなっていない。【対象・方法】当科で遺伝学的診断をした39家系46人のARASの患者を対象とし、末期腎不全への進行の有無とその年齢、難聴の有無や腎生検所見との関係、遺伝子型や変異のヘテロ接合体保有者の臨床情報との関連について検討した。【結果】COL4A3の異常は25家系32人に、COL4A4の異常は14家系14人に認められた。解析時年齢の中央値は19歳、末期腎不全の進行は14例で認め、その中央値は31歳であった。難聴の有無や $\alpha 5$ 染色の結果、Truncating変異のアリル数と腎予後との間に有意な相関は認めなかった。両親の尿所見や既報の変異情報からヘテロ接合体保有者が尿異常を呈しうる変異 (ADAS変異) を持たないのが14例、1アリルに保有が21例、両アリルに保有が10例であった。末期腎不全への進行年齢中央値はそれぞれ45歳 (保有せず)、31歳 (1アリル保有)、19歳 (両アリル保有) であり、ADAS変異の保有数が少ない方が腎予後良好であった (p=0.011)。【結語】ARASの予後予測にはヘテロ接合体保有者の尿所見の有無や臨床情報が参考になる。

O-209

成人発症のアルポート症候群、基底膜菲薄化病ならびに非定型の基底膜菲薄化病における5年腎予後の検討

¹東京女子医科大学第四内科, ²東京女子医科大学多発性嚢胞腎研究部門, ³東京女子医科大学第二病理学
佐藤 尚代¹, 森山 能仁¹, 種田 積子², 片岡 浩史², 望月 俊雄², 新田 孝作¹

【背景、目的】糸球体基底膜の菲薄化を呈するもの、臨床病理学的にアルポート症候群 (AS) ならびに基底膜菲薄化病 (TBMN) と診断しがたい非定型な症例が存在するが、その腎予後は明らかでない。今回糸球体基底膜の異常を認めた16歳以上の成人症例をAS群、TBMN群、両者に該当しない非定型群に分け、臨床病理学ならびに5年腎予後の検討を行った。【対象、方法】腎生検にてAS、TBMNならびに上記の非定型例と診断された78例 (全腎生検中3.1%) のうち、他腎炎合併例を除外した71例 (AS群: 23例, TBMN群: 22例, 非定型群: 26例)。生検後5年の観察期間でeGFR 30%低下をエンドポイントとし、後ろ向きに検討した。【結果】AS群、TBMN群、非定型群で腎生検時年齢 (中央値) は35歳, 40歳, 37歳 (p=0.81)、腎生検時尿蛋白 (g/gCre): 0.45, 0.08, 0.11 (p=0.003)、eGFR (ml/min/1.73 m²): 78.6, 83.1, 95.6 (p=0.13) であった。観察期間5年のeGFR 30%低下は30%、TBMN群0%、非定型群8% (Log-rank test, P=0.08) であり、末期腎不全に至った症例はいない。【結語】非定型群は腎予後良好とはいえず、注意深く経過をフォローすべきであると考えられた。

O-210

ネフロン癆5例の臨床病理学的検討

¹大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科,
²神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科, ³兵庫県立こども病院臨床遺伝科
藤丸 季可¹, 久富 隆太郎¹, 松田 百代¹, 野津 寛大², 飯島 一誠², 森貞 直哉³

【緒言】ネフロン癆 (NPHP) は常染色体劣性の腎嚢胞性繊維病であるが、約2/3は原因遺伝子が同定されないため、臨床病理学的所見は重要である。今回、2011~18年にNPHPと診断した男3例、女2例を検討した。【症例】発見時年齢は6~11歳で、家族歴はなかった。発見動機は、二次性夜尿症、顔色不良、成長率低下で、2例は学校検尿の蛋白尿であった。初診時に貧血を4例、高血圧を3例、多飲多尿を2例、低身長を2例に認めた。1例は出生時から全盲であった。発見時のeGFRは12~75 ml/min/1.73 m²で、CKD4が2例、CKD5が2例であった。超音波検査では全例で両腎輝度上昇を認め、2例は皮髄境界部の嚢胞を認めた。腎組織所見では全例で糸球体硬化、尿細管腔の嚢胞状拡張、間質のリンパ球浸潤や線維化を認めた。1例にJQCB1変異が同定され、Senior-Loken症候群5と診断した。予後は、2例が発見から3、5年後に腎移植し、1例は腹膜透析中、2例は先行的腎移植準備中である。【まとめ】全例が学童期に偶然発見されたNPHPで、4例はすでに高度腎機能障害を呈していた。NPHPは、臨床病理学的所見を総合的に判断して予後や腎代替療法について早期に適切な説明を行う必要があると考えられた。

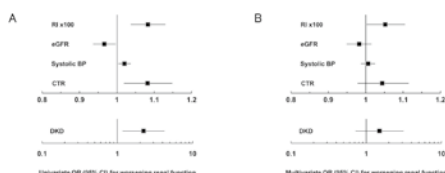
O-211

CKD 教育入院における GFR 改善予測：腎超音波ドプラ検査の応用

大手前病院腎臓内科

杉浦 寿央, 赤垣 冬子, 山口 嘉土, 中森 綾

【目的】CKD 教育入院による GFR 改善効果を事前に予測し得るか検討した。
 【方法】対象は CKD 156 例 (eGFR 16.7 ± 10.4 mL/min/1.73 m²)。eGFR 年間変化率 (mL/min/1.73 m²/year) を入院前 (dGFR₀) と入院後 (dGFR₁) で算出し、(1) dGFR₁ - dGFR₀ ≥ 10 または (2) dGFR₁ \geq dGFR₀かつ dGFR₁ ≥ 0 を満たせば腎機能改善群、(1) (2) のいずれも満たさないときに腎機能悪化群とした。入院時、両群間に有意差を認めた腎超音波ドプラ検査の resistive index (RI), eGFR, 収縮期血圧 (mmHg), 胸部 X 線撮影の心胸比 (CTR, %), 糖尿病 (DKD) についてロジスティック回帰分析を用いて腎機能悪化に対するオッズ比を求めた。【結果】dGFR₀ = -15.1 ± 23.0 , dGFR₁ = -1.6 ± 12.8 であり、入院による有意な改善を認めた (P < 0.001)。単変量解析では RI, eGFR, SBP, CTR, DKD いずれも有意な因子であったが (図 A), 多変量解析では RI のみが有意であった (図 B)。【結論】RI を用いて教育入院後の GFR 改善効果を予測し得ることが示唆された。



O-212

CKD 教育前後の eGFR slope と腎イベントの関連性

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学
 國分 麻依子¹, 深田 文裕¹, 松井 勝¹, 鶴屋 和彦²

【背景】CKD 教育は末期腎不全への移行を遅延させることに有効であるとされるが、CKD 教育前後の eGFR slope と腎予後の関連性は不明である。われわれは CKD 教育前後の eGFR slope を算出し、腎イベントを追跡した。
 【対象・方法】2013 年～2016 年に当院で CKD 教育を施行した 617 名のうち、AKI・がん・ネフローゼ症候群などを除外した 194 名を対象とした。CKD 教育前後の eGFR slope をそれぞれ中央値で分割し、Slow-Slow (SS), Fast-Slow (FS), Slow-Fast (SF), Fast-Fast (FF) eGFR decliner の 4 群に分けて腎イベント (末期腎不全と eGFR 30% 低下) を追跡した。【結果】全患者の年齢は 68 歳、教育時の eGFR 33 mL/min、糖尿病は 79 名であった。35 ヶ月間 (中央値) で 53 例に腎イベントは発生した。Kaplan-Meier 解析では SF 群と FF 群に有意に腎予後が不良あり (p < 0.001)、傾向スコアで調整したハザード比は FS 群に比して SS 群は 1.73 (95% CI 0.38-8.8), SF 群は 5.15 (95% CI 1.72-22.2), FF 群は 7.27 (95% CI 2.53-30.7) であった。さらに腎イベントに対する C 統計量は教育前 eGFR slope で 0.596 に対して教育後 eGFR slope では 0.843 と優れた予測能を有しており、cut-off 値は -2.5 mL/min/year であった。【結論】CKD 教育前に eGFR 低下速度が速くても、教育後に eGFR slope が改善する群は腎予後良好であった。一方で、教育後 eGFR 低下速度が -2.5 mL/min/year より速い群では腎予後不良であった。

O-213

腎イベントに対する最適な eGFR slope の 2 点の間隔

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
 松井 勝¹, 國分 麻依子¹, 深田 文裕¹, 鶴屋 和彦²

【背景】eGFR slope は腎障害進展のリスクを評価する上で重要である。多くの観察研究で 2 点の eGFR 値から eGFR slope が算出されるが、適正な 2 点の間隔は不明である。われわれは腎イベントに対して eGFR slope 算出に必要な 2 点の間隔について検討した。【対象・方法】2013 年～2016 年に当院に通院した CKD 患者で前後採血が確認された 203 名を解析対象にした。0.5, 1, 1.5, 2, 3 年の期間でそれぞれ eGFR slope を算出し、腎イベント (末期腎不全と eGFR 30% の低下) との関連性を調査した。【結果】全患者の年齢は 67 歳、eGFR 34 (21-48) mL/min/1.73 m²、糖尿病は 80 名 (39%) であった。38 ヶ月間 (中央値) で 52 例に腎イベントは発生した。0.5, 1, 1.5, 2, 3 年の期間で算出した eGFR slope はそれぞれ $-7.8, -3.6, -0.9, -2.9, -1.5$ mL/min/1.73 m²/yr であった。それぞれの eGFR slope と腎イベントとの C 統計量はそれぞれ 0.622, 0.691, 0.797, 0.858, 0.806 であり、eGFR slope_{1.5yr} は eGFR slope_{0.5yr} や eGFR slope_{1yr} に比して有意に C 統計量が増加した (それぞれ p < 0.001, p = 0.002)。層別解析では DM, CKDG3b-5, UP が多い (≥ 0.5 g/g・cre) 群では eGFR slope_{1.5yr} の予測能が高く、一方で、CKDG1-3a では eGFR slope_{1yr}, non-DM と UP が少ない (< 0.5 g/g・cre) 群では eGFR slope_{2yr} の予測能が高かった。【結論】正確な腎イベントを予測するための eGFR slope の算出には少なくとも 1.5 年の期間が必要である。

O-214

慢性腎臓病合併心不全患者における長期トルバプタン投与は透析導入までの期間を延長する

名古屋第二赤十字病院

田中 章仁, 渡辺 裕, 伊藤 千晴, 村田 実奈子, 新城 響, 大塚 康洋, 武田 朝美

【背景】心不全に対するトルバプタン (TLV) の短期的な有効性はすでに確立されている。また、長期 TLV 投与は、心不全による再入院率を低下させ、腎機能の低下を防ぐとされる。進行した慢性腎臓病 (CKD) 患者において、順調な心不全管理は、透析導入までの期間を延長できる可能性がある。【方法】後方視的観察研究。2013 年 4 月～2018 年 7 月に心不全で入院した CKD G4, G5 の患者を対象とし、2018 年 8 月まで追跡した。TLV 患者と非 TLV 患者の 2 群に分け、透析導入や生命予後などを比較した。【結果】115 (男性 68 名, 女性 47 名)、平均年齢 73.4 \pm 11.9 歳、平均 eGFR 11.8 \pm 5.7 mL/min/1.7 m²。長期 TLV 投与を受けた患者は 25 名。様々な因子で調整後も、TLV 長期投与群において、透析導入のハザード比は有意に低かった (HR: 0.3286, 95% CI: 0.1282-0.8423, P = 0.0205)。傾向スコアを用いて背景を一致させた患者群でも同様の結果が得られた (HR: 0.3220, 95% CI: 0.1107-0.9369, P = 0.0376)。【結論】CKD G4, G5 合併心不全患者では、TLV 長期投与は透析開始までの期間を延長することができる。

O-215

血清尿酸値はドナー腎における腎細動脈硝子化と関連し移植後一年の腎予後に影響を及ぼす

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山大学泌尿器科
 加納 弓月¹, 北川 正史¹, 田邊 克幸¹, 杉山 齊¹, 西村 慎吾², 和田 耕一郎², 荒木 元朗², 那須 保友², 和田 淳¹

【目的】慢性的なドナー不足の現状からマージナルドナーを用いた生体腎移植が増加傾向にある。ドナー適応は、年齢、BMI、腎機能、血圧、耐糖能などで判定されるが、尿酸値の評価は含まれておらず、これら危険因子の腎組織への影響は十分検証されていない。【方法】2013～2017 年に当院で施行された生体腎移植 76 例の移植時の臨床指標と、0h 腎生検で評価した全節硬化 (GS)、細動脈硝子化 (AH)、動脈硬化 (AS)、尿管管間質病変 (IF/TA) などの腎病理所見との関係と腎予後について検討した。【結果】年齢 58 \pm 9 歳、男性 45%、BMI 23 \pm 3 kg/m²、平均血圧 92 \pm 11 mmHg、HbA1c 5.7 \pm 0.5%、Cr 0.72 \pm 0.15 mg/dl、eGFR 77 \pm 13 mL/min/1.73 m²、尿蛋白 0.06 \pm 0.04 g/d、血清尿酸値 (SUA) 5.0 \pm 1.3 mg/dl であった。移植時の SUA は、AH と正相関し (r = 0.259, p = 0.035)、各種臨床指標で調整後も AH の規定因子であった (p = 0.029)。AH index と移植 1 年後の Cr は正相関し (r = 0.266, p = 0.033)、腎病理所見で調整後も Δ Cr と有意な傾向が見られた (p = 0.062)。各種臨床指標で調整したところ、SUA は移植後 1 年の Cr の独立した規定因子であった (p < 0.001)。【結論】血清尿酸値は細動脈硝子化と関連し、移植後一年の短期的な腎予後予測因子となりうる可能性がある。

O-216

CKD における GNRI と eGFR、蛋白尿との関連：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
 大仲 正太郎¹, 田中 茂², 中野 敏昭², 鶴屋 和彦³, 北園 孝成²

【背景】栄養状態の指標である Geriatric Nutrition Risk Index (GNRI) は透析患者や心不全患者の予後と相関することが報告されている。保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者における GNRI の有用性を大規模に検討した報告は少ない。【方法】FKR に登録された 4157 人の CKD 患者を対象に、GNRI 4 分位 (Q1: < 96.1, Q2: 96.1-101.3, Q3: 101.3-104.8, Q4: ≥ 104.8) で群分けし、腎機能低下 (推算糸球体濾過量 [eGFR] 60 mL/min/1.73 m² 以下)、蛋白尿 (蛋白尿 1 g/日以上) の頻度および関連因子を横断的に検討した。関連因子のオッズ比はロジスティック回帰モデルにより算出した。【結果】腎機能低下および蛋白尿陽性の頻度は GNRI 値の増加に伴い直線的に低下した (腎機能低下 Q1: 85.4%, Q2: 79.2%, Q3: 73.4%, Q4: 65.7%, p < 0.001, 蛋白尿 Q1: 53.6%, Q2: 31.1%, Q3: 25.2%, Q4: 14.1%, p < 0.001)。Q1 を対照群とした多変量解析における調整オッズ比と 95% 信頼区間は、腎機能低下では Q2: 0.87 (0.66-1.15), Q3: 0.72 (0.55-0.94), Q4: 0.68 (0.51-0.89)、蛋白尿では Q2: 0.44 (0.35-0.54), Q3: 0.29 (0.23-0.36), Q4: 0.14 (0.11-0.18) といずれも直線的に低下を認めた。【結論】保存期 CKD 患者において、GNRI は腎機能低下、蛋白尿陽性の独立した関連因子であった。GNRI と腎予後の関連については今後の前向き検討が必要である。

O-217

サルコペニア診断におけるシスタチンCによるeGFR (eGFRcys) 測定の有用性の検討

¹兵庫医科大学内科学総合診療科, ²兵庫医科大学整形外科, ³兵庫医科大学ささやま医療センターリハビリテーション科, ⁴兵庫医療大学リハビリテーション学部
楠 博¹, 玉城 香代子¹, 辻 翔太郎², 和田 陽介³, 永井 宏達⁴, 新村 健¹

【目的】シスタチンC (CysC) は筋肉量の影響を受けにくい腎機能の指標である。クレアチニン (Cr) によるeGFR (eGFRcre) とCysCによるeGFR (eGFRcys), および両者の比 (eGFRcys/eGFRcre) がサルコペニアにおける筋肉量減少と関連するかを検討した。【方法】兵庫県の丹波篠山地域の高齢者を対象としたFESTA研究の参加者 (男性264名, 女性555名) に対し, 握力, 歩行速度, 骨格筋量指標 (SMI) とeGFRcre, eGFRcys, eGFRcys/eGFRcreとの相関を検討した。また, ロジスティック回帰分析によりeGFRcre低下で定義されるCKD (CKDcre) とeGFRcys低下で定義されるCKD (CKDcys) とのSMI低下のリスクにつき検討した。【結果】eGFRcys, eGFRcys/eGFRcreは握力, 歩行速度と有意な正の相関を認めたが, eGFRcreは認めなかった。またSMIとeGFRcys/eGFRcreは有意な正の相関を認めた。ロジスティック回帰分析ではCKDcysはCKDcreと比較し, SMI低下のリスクが大きかった。特に, CKDcysかつeGFRcys/eGFRcre<1.0である場合にSMI低下のリスクが大きかった。【結論】eGFRcys, eGFRcys/eGFRcreはサルコペニアの診断基準である筋量, 筋力, 身体機能と密接に関連していることが示唆された。

O-218

75歳以上の患者を対象とした透析導入前のフレイルの有病率と関連因子の検討

三思会東邦病院腎臓透析センター

吉田 真貴, 渡邊 嘉一, 針谷 貴子, 櫻井 則之, 小畑 敬子, 吉田 弘明, 小林 さつき, 松本 孝之, 坂本 龍彦, 植木 嘉衛

【目的】透析導入前のフレイルの有病率と関連因子の検討。【方法】2013年1月から2017年12月に透析導入となった75歳以上の患者260人を対象。臨床フレイルスケールを利用し透析導入前のフレイルの状態を調査。保存期の年齢, 性別, 併存病 Charlson Comorbidity Index (CCI), 老年症候群 SPICES, 栄養状態 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) を因子として検討。さらに導入期のフレイルが予後に与える影響を評価。【結果】フレイル群 (Frail 72人), 非フレイル群 188人 (Pre-Frail 75人, Robust 113人) であり, フレイルの有病率は, 27.7%だった。多変量ロジステック解析の結果, フレイルと独立して関連したのは, 年齢 (Odds ratio [OR]=1.066, 95% Confidence interval [CI] 0.997-1.139), CCI (OR=1.34, 95% CI 1.11-1.62), SPICES (OR=2.453, 95% CI 1.83-3.29), GNRI (OR=0.956, 95% CI 0.93-0.99) であった。予後への影響は, Cox 比例ハザードモデルでRobust (47.2ヶ月) を基準としてPre-Frail (40.2ヶ月 Hazard ratio [HR]=1.51, 95% CI 0.87-2.64, P=0.146), Frail (30.5ヶ月 HR=2.69, 95% CI 1.63-4.44, P<0.001) であった。【結論】フレイルは, さまざまなリスク因子と関連があり, 特にSPICESと強く関連を認めた。また, 導入時のフレイルが予後に影響を与えることがわかった。

O-219

血液透析 (HD) 患者の軽度認知機能障害 (MCI) はサルコペニアと関連する

¹湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター, ²横須賀クリニック, ³横浜南クリニック, ⁴東神クリニック, ⁵洋光台セントラルクリニック, ⁶横浜栄共済病院腎臓内科, ⁷笠間クリニック, ⁸湘南クリニック

日高 寿美¹, 大竹 剛靖¹, 岡 真知子¹, 小澤 潔², 田村 禎一², 柴田 和彦³, 西原 正博⁴, 久慈 忠司⁵, 押川 仁⁶, 薩田 英久⁷, 井元 清隆⁷, 國枝 武彦⁸, 小林 修三¹

【目的】HD患者にMoCA-JでMCIを評価し, 握力との関連を検討する。【方法】8施設で3か月以上HDを受けている患者421名 (男性273名) を対象。MoCA-J 26点未満をMCIとし, 握力測定を行い, 握力低下を男性26Kg, 女性18Kg未満とし, MCIと関連する因子を検討した。【結果】年齢69.8±11.2歳, 透析期間72ヵ月 (IQR: 30-150), 糖尿病患者は195名 (49.1%) であった。MoCA-J中央値は25点 (IQR: 21-27) で, MCIを244名 (58.0%) に認めた。握力は22.2±8.4Kgであり, 男性139名 (51%), 女性95名 (64%) に握力低下を認めた。握力とMoCA-J点は正相関し, 握力低下群ではMCIの頻度が高かった (p<0.0001)。MCIありを目的変数とし, 年齢・性別・透析歴・糖尿病/脳血管障害/四肢切断の有無・BMI・収縮期血圧・アルブミン・リン・ヘモグロビン・CRP・β2-mg・握力を説明変数とする多変量解析では, 年齢 (オッズ比1.06) と握力 (オッズ比0.25) が有意な規定因子であった。【考察】加齢と握力がMCIと関連し, HD患者の認知機能保持には筋力維持の工夫が有用である可能性がある。

O-220

透析患者のサルコペニア肥満における糖尿病の関連についての検討

¹仁真会白鷺病院, 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, 宮脇 仁朗¹, 岡崎 久宜¹, 首藤 亜侑美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】サルコペニア肥満と糖尿病が関連することが報告されているが, 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, 透析患者におけるサルコペニア肥満と糖尿病の関連について検討する。【方法】血液透析患者 (n=308, 年齢: 58±12歳, 透析期間: 6.5±6.0年, 男性: 60%, 糖尿病: 33%) を対象として, DXAにて四肢筋肉量および総脂肪量を測定した。今回, 骨格筋量指数 (SMI) および握力の両方が低下している場合をサルコペニアとし, 対象を肥満およびサルコペニアの有無により, 正常群, 肥満群, サルコペニア群, サルコペニア肥満群の4群に分けた。【結果】対象全体では, 各群の比率は, 正常群40%, 肥満群20%, サルコペニア群25%, サルコペニア肥満群15%であった。サルコペニア肥満の比率は, 糖尿病群では24%であり, 非糖尿病群の11%よりも高率であった。多変量ロジスティック解析において, 年齢, 透析期間, 性別, body mass index (BMI) と独立して, 糖尿病はサルコペニア肥満と有意に正に関連する因子であった。【結論】透析患者において, 糖尿病とサルコペニア肥満は関連している可能性が示唆された。

P-001

ヒト培養糸球体内皮細胞における Toll-like receptor 3 を起点とする IL-6 の発現
弘前大学小児科
田中 完, 弘野 浩司, 相澤 知美, 渡邊 祥二郎, 津川 浩二

【目的】腎糸球体構成細胞で産生される interleukin-6 (IL-6) は糸球体腎炎 (GN) の発症に関与している。ウイルス感染は GN の発症や悪化の契機となることから、われわれは培養ヒト糸球体内皮細胞 (GECs) での Toll-like receptor 3 (TLR3) を起点とする各種炎症経路群の検討を進めてきた (CEN 2018, Nephron 2018, etc.)。今回、GECs での TLR3 を起点とする IL-6 の発現を検討した。【方法】培養ヒト GECs を既報に準じウイルス dsRNA のアナログ polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC) により TLR3 経路を活性化させ IL-6 の発現を検討した。【結果】poly IC は時間・濃度依存性に GECs 上に IL-6 の発現を誘導した。RNA 干渉法による TLR3 と IFN- β のノックダウンは IL-6 の発現を有意に低下させた。さらに RNA 干渉法により IL-6 の発現には IFN- β の下流にウイルス細胞質内受容体 retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-I) と melanoma differentiated gene 5 (MDA5) のシグナリングが関与しており、GECs 上の TLR3/IFN- β /MDA5/RIG-I/IL-6 経路の存在が示された。【まとめ】IL-6 は炎症惹起に加えて腎糸球体構成細胞間の調整や腎局所での好中球遊走への関与も知られている。GECs は流血中のウイルス粒子と直接的に接することが想定されることから、TLR3 を起点とする炎症経路群の制御、将来的な GN の新規治療法としても有用となる可能性がある。

P-002

遺伝的素因が疑われる巣状分節性糸球体硬化症の患者検体を用いたミトコンドリア機能解析

¹東北大学腎高血圧内分泌科, ²東北大学小児科, ³東北大学医工学

小松 弘香¹, 石井 陽大¹, 松橋 徹郎², 及川 善嗣², 三島 英換¹, 鈴木 健弘¹, 伊藤 貞嘉¹, 阿部 高明³

【背景・目的】遺伝的要因等によるミトコンドリア機能の低下は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を含む腎病態に関与する。我々は臨床的に遺伝的素因が疑われる FSGS 患者検体を用いてミトコンドリア機能解析を行い病態への関与を検討した。対象 3 例はいずれも小児期から蛋白尿陽性、10~20 歳代に FSGS の組織診断をされ、腎不全家族歴も有する。3 例とも全血サンプルのミトコンドリア DNA 上には既知の病因変異は認めず。【方法・結果】各患者の皮膚生検組織から線維芽細胞を増殖培養し細胞実験を行った。3 例とも BSO によるグルタチオン枯渇誘発性の細胞死感受性を示し、細胞外フラックスアナライザーを用いた解析では健康者由来細胞と比較して基礎呼吸量と ATP 産生に関わる呼吸量の有意な低下を認めた。またミトコンドリア病マーカー候補である血中 GDF15 値は 3 例とも著明高値 (平均 3134 pg/mL) を認めた。以上から各患者由来細胞でのミトコンドリア機能の低下が示唆された。そのため遺伝的背景を含む要因によるミトコンドリア機能の低下が本症例における FSGS 病態の発症ないしは病態進行に関与している可能性が示唆された。

P-003

vasohibin-1 はポドサイトにおける微小管 α -tubulin の脱チロシン化を制御する

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²東北大学加齢医学研究所

御船 朋代¹, 田邊 克幸¹, 谷村 智史¹, 杉山 斉¹, 佐藤 靖史², 和田 淳¹

【背景】微小管は細胞骨格の維持など多様な細胞機能を担うが、その構成蛋白質の tubulin は様々な翻訳後修飾を受け、微小管機能を変化させることが知られている。最近の研究で内皮由来血管新生抑制蛋白の vasohibin-1 (VASH1) が small vasohibin-binding protein (SVBP) の存在下に α -tubulin の脱チロシン化を触媒する酵素活性を持つことが報告されたため、その腎臓での意義について検討した。【方法】野生型 BALB/c マウスに 15 mg/kg の adriamycin (ADM) を単回尾静脈投与して蛋白尿を誘発し、免疫蛍光染色により α -tubulin の脱チロシン化を評価した。またヒト由来培養ポドサイトに VASH1 および SVBP の siRNA を導入し、 α -tubulin の脱チロシン化の変化を評価した。【結果】腎組織で脱チロシン化 α -tubulin は糸球体に認められ、podocalyxin との二重染色からポドサイトに存在することが示された。ADM 投与マウスは著明な蛋白尿を呈し、対照群と比較して糸球体内の脱チロシン化 α -tubulin の減少を認めた。in vitro 実験では、培養ポドサイトでの VASH1 ノックダウンは α -tubulin の脱チロシン化を抑制し、SVBP とのダブルノックダウンでは更なる抑制を認めた。【結論】VASH1 は SVBP の存在下でポドサイトにおける α -tubulin の脱チロシン化を促進し、微小管機能の制御に関与する可能性が示された。

P-004

巣状分節性糸球体硬化症における尿中 podocyte サイズの検討

¹東京女子医科大学腎臓小児科, ²東京女子医科大学病院中央検査部, ³東京女子医科大学腎臓病総合医療センター病理検査室, ⁴岩室健康増進センター

白井 陽子¹, 三浦 健一郎¹, 横山 貴², 堀田 茂³, 飯田 貴也¹, 谷口 洋平¹, 長澤 武¹, 伴 英樹¹, 高木 陽子¹, 藪内 智朗¹, 金子 直人¹, 石塚 喜世伸¹, 原 正則⁴, 服部 元史¹

【背景】FSGS では尿中 podocyte が微小変化群 (MCNS) より多いと報告されているが、その形態は未検討である。糸球体 podocyte の肥大と細胞周期を制御する p21 の関連性が指摘されている。【方法】FSGS (13 例: 一次性 7 例, 遺伝性 6 例), 再発時の MCNS (19 例), 糸球体腎炎 (GN, 12 例) を対象とした。尿沈渣の HE 染色で形態観察し、免疫染色で podocalyxin 陽性細胞を尿中 podocyte と定義した。また p21 免疫染色を施行した。蛍光顕微鏡 ($\times 400$) で観察した 1 視野内の尿中 podocyte の総面積 (Image J で計測)/podocyte 数を尿中 podocyte サイズ ($\times 10^3$ pixel) とした。median (IQR) で示し、Wilcoxon 検定を用いて解析した。【結果】疾患群間で尿蛋白量と eGFR に有意差はなかった。尿中 podocyte サイズは FSGS (39.20 (31.17-66.26)) が MCNS (11.22 (7.85-15.05), $P < 0.01$), GN (9.11 (7.61-12.36), $P < 0.01$) より大きく、FSGS では HE 染色で二核や核腫大があった。p21 染色は FSGS の 11/11 例, MCNS の 2/16 例, GN の 7/11 例で陽性であった。【考察】FSGS で尿中 podocyte は大きな形態を示した。核分裂の異常像があり p21 陽性であることから細胞周期の制御機構の障害が示唆された。

P-005

障害ポドサイトにおける P2X7 の役割

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東海大学生体機能構造学

山本 和佳¹, 岡部 匡裕¹, 横尾 隆¹, 松阪 泰二²

【背景】我々は以前、hCD25 発現 (+)/非発現 (-) ポドサイトが混在するモザイクマウスに hCD25 特異的イムノトキシン LMB2 を投与し、hCD25 (-) ポドサイトも間接的に障害されることを発見した。障害伝播の機序として DAMPs の関与が考えられた。【方法】モザイクマウス (n=4) に LMB2 25 ng/gBW を投与し、FACS で回収した hCD25 (+)/(-) ポドサイトの mRNA を解析した。また初代培養ポドサイトで機能解析を行った。【結果】LMB2 投与 4 日後、DAMPs の一つである細胞外 ATP の受容体 P2X7 の mRNA が、hCD25 (+) ポドサイトで 3000 倍以上、hCD25 (-) で 59 倍に増加した。P2X7 は炎症や細胞死のシグナル伝達を担う。初代培養ポドサイトに P2X7 発現プラスミドを導入し ATP (1 mM) を投与した。2 時間後、共導入した EGFP は 53.4% の細胞で消失し、18.6% の細胞が Propidium Iodide を取り込んだが、細胞外 LDH 活性は上昇しなかった。ATP 投与 1 時間後、28.2% の細胞で Caspase-3 活性を認めた。Caspase-3 阻害薬はこの細胞死を 27.6% 抑制したが、Caspase-1 阻害薬では 4.7% の抑制に留まった。P2X7 (-) や ATP (-) の対照ではこれらの反応は観察されなかった。【結論】障害糸球体のポドサイトで発現が亢進する P2X7 は、細胞外 ATP による即時的細胞死の誘導に関与する可能性が考えられた。細胞死はパイロプトーシスではなく、アポプトーシスが主体であった。

P-006

ビタミン A 誘導体・ATRA がポドサイトに及ぼす影響

関西医科大学小児科学講座

赤川 友布子, 辻 章志, 赤川 翔平, 木野 仁郎, 山口 正, 山内 壮作, 木全 貴久, 金子 一成

【背景と目的】微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の病因は不明だが、近年抗原提示細胞に発現し T 細胞の活性化を担う CD80 が、MCNS ではポドサイトに過剰発現してタンパク尿を惹起する、という仮説が提唱されている。ビタミン A とその誘導体 All-trans-retinoic acid (ATRA) は、抗腫瘍作用や免疫調節作用だけでなく MCNS 類似の病変を呈する Puromycin aminonucleoside (PAN) ラットなどで抗タンパク尿効果が報告されているが、その機序には不明な点が多い。そこで ATRA の抗タンパク尿効果がポドサイトへの直接作用によるものか否かを明らかにするために検討を行った。【方法】ヒト培養ポドサイトに PAN 50 μ g/ml を添加し in vitro の MCNS モデルとし、PAN 投与前日に ATRA 10 μ M を添加した系を治療モデルとした。PAN 添加 72 時間後にポドサイトを回収し、レチノイン酸受容体 (RAR) とポドサイト関連分子を Western blotting と qPCR で評価した。【結果】PAN はポドサイトの CD80, RAR, P-cadherin の蛋白発現量を増強し ATRA はそれを抑制した。同様に PAN は P-cadherin の mRNA 発現量を増強し ATRA はそれを抑制した。【考察】PAN をポドサイトに添加すると CD80 の発現が増強したことから MCNS の病態への CD80 の関与が示唆された。また ATRA がその発現を抑制したことから MCNS に対する治療薬としての可能性が示唆された。

P-007

ポドサイト障害におけるボウマン嚢壁側上皮細胞の遊走メカニズム
筑波大学腎・血管病理学
井藤 奈央子, 坂本 和雄, 佐賀 信之, 川西 邦夫, 長田 道夫

【背景】糸球体硬化は、ポドサイト障害とそれに反応したボウマン嚢壁側上皮細胞 (parietal epithelial cell: PEC) の増殖と遊走、基質産生による局所の瘢痕形成で起こる。我々は、ポドサイトはケモカインである MIF や SDF1 を発現していること、さらにポドサイト障害に伴い PEC には、細胞接着、増殖、遊走に関わる CD44 が新たに発現することに着目し、PEC がポドサイト障害を感知して障害部位へと遊走するメカニズムについて検討した。【方法】ポドサイト特異的障害 (NEP25) マウスを用い、糸球体での MIF, SDF1, CD44, CXCR4 の発現を免疫組織染色で経時的に観察した。また、不活化マウス PEC (mPEC) を MIF や SDF1 で刺激し、CD44 や CXCR4 の発現と遊走能の変化を評価した。【結果】NEP25 マウスの糸球体では、ポドサイト障害の進行に伴い CD44 陽性 PEC が増加した。同時に、MIF および SDF1 の受容体である CXCR4 陽性の PEC も増加し、それらは CD44 と共発現を示した。さらに CD44 陽性 PEC では、MIF や SDF1 の発現も観察された。MIF および SDF1 刺激後の mPEC では、CD44 および CXCR4 の発現増強と遊走能の亢進があり、CD44 阻害によりその遊走能は低下した。【結論】ポドサイトに発現する MIF や SDF1 は、ポドサイト障害時には PEC に CD44 や CXCR4、さらには MIF や SDF1 を誘導し、PEC の遊走能獲得に寄与している可能性がある。

P-008

CD44 は老化に伴うボーマン嚢上皮細胞 (PECs) の変化に重要である

¹群馬大学腎臓・リウマチ内科学, ²米国ワシントン大学
浜谷 博子¹, Eng Diana², Pippin Jeffrey², 廣村 桂樹¹,
Shankland Stuart²

【背景・目的】ボーマン嚢上皮細胞 (PECs) は加齢に伴い PECs の活性化のマーカーである CD44 の発現が増加することが報告されている。CD44 ノックアウトマウスを用いて老化に伴う CD44 の機能を検討した。【方法】野生型マウス (WT) と CD44 ノックアウトマウス (KO) において、それぞれ若齢マウスと高齢マウスについて、計 4 群の免疫組織化学染色を施行した。各糸球体について、(1) WT vs KO, (2) 若齢 vs 高齢, (3) 皮質外層 (OC) vs 傍髄質 (JM) を比較した。【結果】WT の高齢マウスでは JM を中心とした糸球体硬化、糸球体肥大、ボーマン嚢径の拡大を認めたが、KO では軽微な変化であった。KO で老化に伴う糸球体上皮細胞密度の低下を抑制したが、PECs 密度は WT と差はみられなかった。PECs におけるリン酸化 ERK, mTOR 下流のリン酸化 S6RP, EMT マーカーの α -SMA, vimentin の発現は、WT では高齢で増加し特に JM で強い発現がみられたが、KO では発現増加が抑制された。【考察・結論】CD44 が老化に伴う糸球体硬化、糸球体肥大、ボーマン嚢径の拡大に関与している可能性が示唆された。また、ERK シグナル経路や mTOR シグナル経路が CD44 に関連してこれらの変化に寄与していることが想定された。

P-009

特発性膜性腎症における病理学的及び pSTAT6 発現の検討

¹近畿大学医学部腎臓内科, ²近畿大学ライフサイエンス研究所
古林 法大¹, 中谷 嘉寿¹, 高橋 実代¹, 山本 祥代¹, 清水 和幸¹, 中野 志仁¹, 高見 勝弘¹, 堀内 喜高², 坂口 美佳¹, 谷山 佳弘¹, 有馬 秀二¹

【目的】特発性膜性腎症 (iMN) の腎子後及び病理所見 (IgG サブタイプ, 電顕による class 分類), また B 細胞系の関与について検討する。【方法】2009 年~2018 年に当院で初回腎生検で診断した 64 例に対して、IF 法により IgG サブタイプ, PLA2R 発現を確認する。更に pSTAT (Phosphorylated Signal Transduction and Activator of Transcription) 6 の発現を IF にて確認し検討する。【結果】iMN は 53/64 例で、PLA2R 陽性率はほぼ 100% であった。iMN 全体で PLA2R 陽性/陰性群を比較したが、IgG4 は PLA2R 陽性群で優位であった。その他の患者背景に有意差は認めなかった。iMN 群において PLA2R 陽性群と陰性群あるいは蛋白選択性 0.2 をカットオフ値とし logrank 検定したが、不完全寛解 1 型までの日数に有意差はなかった。同様に IgG1~4 全てが陽性の場合とそれ以外でも有意差はなかった。IL-4 由来の pSTAT6 は半数以上で基底膜上に認められた。【結論】前回より症例数を増やし検討を重ねたが、PLA2R の有無や IgG サブタイプの染色パターンが尿蛋白の改善に影響しないと考えられた。また pSTAT6 発現が半数以上に認められたことより病態として B 細胞の関与がかなりの患者であるのではないかと考えられた。今回 STAT についての文献的考察を加えて報告する。

P-010

低真空走査型電子顕微鏡 (LVSEM) による糸球体 podocyte 観察の染色法
獨協医科大学循環器・腎臓内科

古市 将人, 阿部 誠, 海賀 安希子, 石光 晃, 内田 麻友,
平尾 潤, 小野田 翔, 永瀬 秋彦, 大平 健弘, 村山 慶樹,
里中 弘志, 藤乘 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】反射電子信号を増感する種々の染色液を比較し、卓上低真空走査電顕により腎生検標本の糸球体 podocyte の 3 次元的に観察した。【方法】腎生検 PAM 染色後 5 μ m 切片を白金 TI blue 染色液, 尿沈渣染色液 Sternheimer (S) 液, 蛋白染色 Evans blue 染色液あるいは Ponceau S (P) 液で染色して、日立 TM4000Plus で観察した。【成績】蛋白結合の強い Evans blue や S 液は細胞表面をなめらかに染色するが、podocyte 足突起の観察には分かりにくかった。TI blue は糸球体基底膜 GBM・尿管基底膜 TBM のコントラストがよく podocyte 表面の観察も良かった。P 液は安価で podocyte 足突起のコントラストが最も良く、TBM>GBM>podocyte>近位尿管刷毛縁、赤血球>内皮>尿管細胞質と比較ができた。podocyte 細胞体表面にはクレタ状の小孔が尿蛋白の多い症例で多く見られた。血尿のあるケースでは基底膜の穴が観察された。【結論】podocyte の LVSEM 観察に蛋白染色 P 液は有用であった。尿蛋白が多いと podocyte 表面の小孔も多くなり、尿蛋白のトランスサイトosis 説を支持した。

P-011

二次的ポドサイト傷害を描出可能なモザイクマウスにおける ARB の劇的な腎保護

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東海大学生体機能構造学
山本 和佳¹, 岡部 匡裕¹, 横尾 隆¹, 本島 英², 松阪 泰二²

我々は、同一糸球体内に hCD25 発現ポドサイトと EGFP 発現ポドサイトが混在するモザイクマウス系統を樹立した。hCD25 特異的イムノトキシン LMB2 を投与後、hCD25 (+) ポドサイトに加え hCD25 (-) ポドサイトも二次的に傷害された。今回、このモデルにおける ARB の効果を検証した。モザイクマウスに片腎摘を行い、14 日後 LMB2 を投与し、翌日から ARB ロサルタン (0.5 g/L 飲水内) を投与し (n=6), 2 週間後に Vehicle 投与群 (n=6) と比較した。対照群はびまん性全節性に糸球体硬化、硝子化を示し、0-4 スケールの傷害度は平均 3.3 \pm 0.3 (SE) であった。ARB 群の糸球体病変は軽微であった (0.1 \pm 0.1, P=0.002)。ARB 群で Nephrin 染色は保全され (7.7 \pm 0.2 vs 3.0 \pm 1.0 対照), Desmin 染色は軽減した (28.5 \pm 7 vs 73.6 \pm 11)。対照群では EGFP が著明に減少し、残存する EGFP+ポドサイトも傷害を示したが、ARB 群では EGFP は保全され、二次的ポドサイト傷害の軽減が示された。二次的ポドサイト傷害を描出可能なモザイクマウスにおいて、ARB は劇的な保護効果を示し、このモデルが薬剤の腎保護作用の検証に有用である事を示した。

P-012

男性ホルモンによる腎成熟制御機構の多層的オミックス解析

¹京都大学, ²理化学研究所, ³大阪大学, ⁴慶應義塾大学
佐藤 有紀¹, 北井 悠一郎¹, 内野 詠一郎¹, 小口 綾貴子¹,
永森 收志³, 金井 好克³, 曾我 朋義⁴, 村川 泰裕², 柳田 素子¹

【背景】出生時腎臓は機能・形態共に未熟だが、生後の成熟を制御するメカニズムおよびその機構と障害修復との関連性には不明な点が多い。【方法】生後 3 週から 8 週にかけての雄マウス腎の形態解析、網羅的トランスクリプトーム解析、刷子縁膜プロテオーム解析、メタボローム解析を行った。【結果】雄マウス腎は生後 3 週から 8 週に主に近位尿管が伸長、肥大し腎重量が増加すると共に、近位尿管の各種トランスポーター、代謝酵素、脂肪酸 β 酸化関連酵素の多くが発現上昇し、逆に発現が低下する遺伝子も一部確認された。上記変化の大部分は性成熟を契機に急激に誘導され、性成熟前の精巣摘出により相殺された。成体腎の遺伝子発現の雌雄差は雄マウスの同時期の遺伝子発現変化と高い相関を示した。AKI モデルでは急性期に性成熟前の未成熟腎で高発現していた遺伝子が再活性化し、修復に伴い再度低下し同時に性成熟関連遺伝子の発現上昇を認めた。【結語】男性ホルモンにより近位尿管の形態・機能的成熟が誘導されること、この成熟が成体腎の雌雄差を形成すること、成熟メカニズムは腎修復機構にも寄与することが示唆された。

P-013

尿細管細胞のpHおよびミトコンドリアのH⁺-ATPase 特異的阻害薬による変化

獨協医科大学病院循環器腎臓内科

村山 慶樹, 内田 麻友, 平尾 潤, 古市 将人, 永瀬 秋彦, 小野田 翔, 大平 健弘, 里中 弘志, 畠山 沙亜耶, 藤乗 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】H⁺-ATPase 特異的阻害薬が腎臓の糖新生を抑制して血糖降下作用を示すことを報告した (Tojo A, Med Mol Morphol 2018). 尿細管培養細胞のpHおよびミトコンドリアの変化を高濃度グルコースおよびH⁺-ATPase 特異的阻害薬バフィロマイシン (BFM) 添加により検討した。【方法】アフリカミドリザル腎臓上皮細胞由来のペロ細胞をコラーゲンコート 35 mm ディッシュ 14 mm カバースリブに培養し, コンフルエントに達した後に 5.5 mM グルコース, 25 mM グルコース, 25 mM グルコース + 30 nM グルコースにて 2 日間培養した。細胞内 pH を pH インジケータで, ミトコンドリアを膜透過性色素 MITO-ID で染色し蛍光顕微鏡で観察した。【成績】尿細管上皮細胞はグルコース濃度の上昇により, 腫大化して, 細胞内 pH は上昇した。ミトコンドリアはグルコースの上昇で増加した。BFM で細胞面積は小さくなり, pH は低下し, ミトコンドリアは小型化した。数は多く見られた。2 型糖尿病ラットの腎臓でミトコンドリア電子伝達系酵素は増加していたが, BFM で抑制された。【結論】H⁺-ATPase 阻害薬は細胞内 pH とミトコンドリアに作用してミトコンドリアの機能に影響する可能性がある。

P-014

クロマチンリモデリング因子 INO80 は尿細管細胞のアポトーシスを抑制する

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

三浦 理加, 三村 維真理, 佐藤 大, 田中 哲洋, 南学 正臣

【背景】慢性腎不全 (CKD) の進行には様々な因子が関与する。我々は, CKD の進行とともに尿細管細胞において発現が減少する INO80 の機能について調べた。INO80 は ATP 依存性のクロマチンリモデリングや転写調整, DNA 修復, 複製などの機能を持つことが知られているが, 腎臓での役割については報告がない。【方法】障害腎における INO80 の発現変化を調べるため, 5/6 腎摘ラットを用いて検討した。さらに, INO80 の腎臓における機能を明らかにするため, 尿細管細胞株 HK2 細胞を用いて siRNA による INO80 のノックダウンを行い, アポトーシスの変化を調べた。【結果および考察】5/6 腎摘ラットにおいて INO80 の発現は mRNA レベルで Sham ラットと比較して抑制されていることを見出した。さらに, 1% 低酸素条件下で 24 時間 HK2 細胞を培養し, マイクロアレイにより網羅的に解析した結果, INO80 の発現は低下した。また, qPCR でも同様の結果を確認した。さらに, INO80 をノックダウンすると, 24 時間後までにアポトーシスは促進され, 癌抑制遺伝子 p53, 転写因子 E2F1 の mRNA の発現は有意に上昇したことから, INO80 によるアポトーシス抑制の経路には E2F1 を介した制御が関与する可能性が考えられた。

P-015

薬剤性急性腎障害における COMMD5 の尿細管保護メカニズムの検討

¹日本大学総合診療学分野, ²日本大学総合科学研究所, ³八戸学院大学健康医療学部人間健康学科

松田 裕之¹, 小笠原 茉衣子¹, 福田 昇², 遠藤 守人³

COMMD5/HcArG は主に尿細管に強く発現し, 腎虚血障害後の治癒過程において, 尿細管上皮細胞の再分化を促進し, 尿細管の治癒を促す分子である。【目的・方法】急性腎障害における COMMD5 の尿細管保護メカニズムを解明するために, 近位尿細管特異的 COMMD5 高発現 (COMMD5-Tg) マウスを用いてシスプラチン腎症を作製し, 実験を行った。【結果】COMMD5-Tg マウスでは, シスプラチン投与後の腎機能障害・尿細管組織障害・アポトーシスが, 野生型 (WT) マウスに比べ有意に軽減されており, E-cadherin の発現は保たれ, Vimentin の発現は低下していた。さらに, 各尿細管セグメントの遺伝子発現を解析したところ, COMMD5 は近位尿細管だけでなく, 遠位尿細管の障害も抑制しており, WT マウスでは Klotho などの遠位尿細管由来の腎保護因子が分解されていたが, COMMD5-Tg マウスでは保たれていた。【結論】近位尿細管における COMMD5 は, 直接近位尿細管上皮細胞の保護・修復を促進するだけでなく, 遠位尿細管の障害を軽減し, 遠位尿細管による近位尿細管修復機構の維持に寄与することで, 近位尿細管を健康な状態に保ち, 急性腎障害の進展を抑制していると考えられた。

P-016

ラット腎尿細管細胞は太さが異なる 3 種類の filopodia を形成しうる。一走査電顕を用いた in vitro での超微形態解析

¹昭和大学藤が丘病院腎臓内科, ²愛知医科大学内分泌代謝内科, ³新横浜第一クリニック

天笠 允仁¹, 森田 博之², 乾 聖子¹, 井上 嘉彦¹, 大宮 信哉¹, 川田 尚人¹, 笹井 文彦¹, 河嶋 英里³, 吉村 吾志夫¹, 小岩 文彦¹

【背景】我々は培養ラット腎尿細管細胞 NRK-52 を用い, scratching, 及び, 継代培養の系における走査電顕像の経時的推移を本大会で報告してきた。このたび, 本細胞の filopodia (F) に関する新たな知見を得たので報告したい。【方法】計 387 枚の走査電顕写真にみられた F の太さを細胞表面に多数存在する微絨毛様構造 (MVLS) の太さと比較計測しつつ解析した。Arp2/3 complex が F に発現しているか免疫電顕的に解析した。Si-RNA による Arp3 knockdown で F の太さに変化がみられるか解析した。【結果】接着細胞と浮遊細胞の MVLS の太さは同一であった。計測された F の径に明らかな規則性があり, 1) MVLS より明らかに太い, 2) MVLS と同程度, 3) MVLS より明らかに細いの 3 群に分けられた。1), 2) は F の太さ: 長さ比が 100 以下で, 小さな lamellipodia を形成するが, 3) は比が 300 以上でも lamellipodia を形成せず branching もなかった。Arp2/3 complex は免疫電顕的に F に発現していた。Knockdown では F は著明に短くなったが太さは不変であった。【考察・結語】培養腎尿細管細胞の障害修復時に 3 種類の形態的に異なる F が発現することを示した最初の報告と考える。

P-017

酸素勾配を有する尿細管細胞培養系の確立と特徴的な HIF1 α の分布

¹東京大学大学院医学系研究科, ²群馬大学理工学部

本田 智子¹, 平川 陽亮¹, 水上 輝輝², 吉原 利忠², 田中 哲洋¹, 飛田 成史², 南学 正臣¹

【背景】生体は様々な酸素勾配を有するが, 酸素勾配の存在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細胞上面からの酸素拡散が遮断され酸素勾配を形成する (Am J Physiol Cell Physiol. 2010; 299: C1318-23)。我々はこの手法を尿細管細胞に応用し HIF1 α を中心にその意義を検討した。【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 3 時間圧着した。酸素分圧の評価にはりん光分子プローブ BTPDMI 及び寿命測定を用いた (Kidney Int. 2018; 93: 1483-9)。【結果】カバーガラス圧着 30 分の時点で酸素勾配は形成された。圧着 3 時間後の免疫細胞染色でカバーガラス内側にピモナゾール陽性域を認め, その陽転化部付近で HIF1 α はドーナツ状の強い陽性を示した。HIF1 α 陽性域はピモナゾール陽性端から一定の範囲にあり, りん光寿命を用いて同部位の酸素分圧を求めた (4.20 [3.46-4.97] ~ 35.92 [28.48-44.88] mmHg (大気) 及び 2.19 [0.21-4.32] ~ 20.44 [17.10-24.12] mmHg (4% 酸素))。これらの結果から, 酸素勾配の存在下では, 無酸素に近い状況では HIF1 α の蓄積がむしろ抑制されることが示唆された。【結論】尿細管細胞において, 酸素勾配の存在下で HIF1 α が強力に発現する酸素分圧の範囲が存在することを見出した。

P-018

酸化修飾アルブミンが誘発する腎組織中脂肪酸組成の変動と尿細管障害の分子機構

¹熊本大学薬学部薬理学分野, ²熊本県産業技術センター, ³松下会あけぼのクリニック, ⁴東海大学医学部腎内分泌代謝内科

今福 匡司¹, 渡邊 博志¹, 佐藤 崇雄², 田中 元子³, 松下 和孝³, 深川 雅史⁴, 丸山 徹¹

【背景】脂肪酸による尿細管障害に関しては, これまでにアルブミンに結合した脂肪酸種に着目した検討が中心であった。一方, 腎組織中の脂肪酸組成変動に着目した報告は少ない。最近, 我々は急性及び慢性腎症マウスの腎組織において脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の発現上昇に伴い, 細胞毒性の強いステアリン酸が上昇する結果, 腎病態進展に関与することを報告した。しかし, Elovl6 発現を上昇させる分子機構は不明である。【方法】シスプラチン腎症マウスと HK-2 細胞を用いた。【結果】In situ hybridization 法により, シスプラチン腎症マウスでは尿細管細胞に Elovl6 の高い発現が観察された。次に, HK-2 を用いて Elovl6 発現上昇に関与する内的因子を探索した結果, アルブミンの酸化修飾体である advanced oxidation protein products (AOPPs) を同定した。事実, 健常マウスに AOPPs を連日腹腔内投与したところ, 腎組織 Elovl6 発現の上昇が認められた。HK-2 において, mTORC1 及び SREBP1 阻害剤は AOPPs による Elovl6 発現上昇を抑制した。【結論】血漿/尿中の酸化修飾アルブミンは, mTORC1/SREBP1 経路を介して尿細管細胞の Elovl6 発現を上昇させ, 尿細管障害に関与する可能性を見出した。

P-019

副甲状腺ホルモンは PKC/FOXO1 を介して近位尿管糖新生を亢進させる

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, 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

我々は副甲状腺ホルモン (PTH) がラット, ヒトいずれにおいても近位尿管 (PT) に直接作用して PT 糖新生を亢進させ, インスリンの PT 糖新生抑制作用を阻害することを報告した。PTH は cAMP-PKA 経路と Ca/PKC 経路を介することが知られている。今回, PTH がどの経路を介して PT 糖新生を亢進させるか, また肝臓における糖新生へ影響を与えるかについて検討した。ラット単離 PT は PTH (1 nM), Dibutyl-AMP, PKA 阻害剤 H89, PKC 阻害剤 Goe6983, anti-FOXO1 siRNA を含む細胞培養液中で, ラット単離肝細胞は PTH (1 nM), Dibutyl-AMP, Dexamethasone を含む細胞培養液中で overnight 培養し, 糖新生関連酵素 mRNA (PEPCK, G6P) 発現量を定量的 PCR により解析した。PT では PTH による PEPCK, G6P 増加 (約 3 倍) は Goe6983 により抑制されたが, H89 には影響を受けなかった。cAMP による PEPCK, G6P 増加 (約 3-5 倍) は Goe6983 には影響を受けなかったが, H89 により抑制された。また PTH は FOXO1 発現を増強し, PTH/cAMP による PEPCK, G6P 増加はいずれも anti-FOXO1 siRNA 処理により消失した。単離肝細胞では PTH による PEPCK, G6P 増加は認めなかった。以上から, PTH は PT において PKC/FOXO1 を介して糖新生を亢進させる事が初めて示された。

P-020

急性腎障害における COMMD5 のオートファジー制御を介した尿管保護作用の検討

¹日本大学総合診療学分野, ²八戸学院大学健康医療学部人間健康学科, ³日本大学総合科学研究所

小笠原 茉衣子¹, 松田 裕之¹, 遠藤 守人², 福田 昇³

我々は, 腎虚血再還流後の治療過程において, COMMD5 が障害によって脱分化した尿管上皮細胞の再分化を誘導し, 生存率を改善することを報告してきた。【目的・方法】今回, COMMD5 高発現尿管上皮細胞に, シスプラチンや過酸化水素処理を行い, 細胞死やオートファジーに与える影響について検討した。さらに, 近位尿管特異的 COMMD5 高発現 (Tg) マウスを用いてシスプラチン腎症モデルを作製し, 実験を行った。【結果】シスプラチン処理では, COMMD5 はオートファジーを活性化し, 細胞生存率改善させ, アポトーシスを減少させた。また, シスプラチン腎症モデルでは, 野生型マウスに比べ Tg マウスにおいて, 有意な組織像・腎機能の改善を認めた。一方, 過酸化水素処理では, コントロール細胞では曝露 12 時間後までオートファジーが遅延し, 細胞死が増加していたが, COMMD5 は速やかに過剰なオートファジー抑制し, 細胞生存率を改善していた。【結論】COMMD5 は, オートファジーを活性化するだけでなく, 過剰なオートファジーを介した細胞死を抑制し, 尿管上皮細胞を保護すると考えられた。今後, COMMD5 のオートファジー制御メカニズムを明らかにすることで, 新たな急性腎障害の治療につながると期待された。

P-021

インドキシル硫酸は COS-7 細胞においてミネラルコルチコイド受容体の蛋白レベル上昇を介し転写活性化をきたす

大分大学内分分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

工藤 明子, 後藤 孔郎, 吉田 雄一, 青木 宏平, 中田 健, 福田 顕弘, 福長 直也, 柴田 洋孝

【背景・目的】慢性腎臓病 (CKD) の腎保護には, RA 系阻害薬に加えて MR 拮抗薬の投与が有効との報告があり, 腎臓における MR 活性化が示唆される。また, CKD の進行と尿毒素質のインドキシル硫酸 (IS) の関連が報告されているがその機序は不明である。そこで, 本研究では COS-7 細胞を用いて IS と MR 活性化について検討した。【方法】COS-7 細胞に MR および MR 応答性レポータープラスミド (3xMRE-E1b-Luc) をトランスフェクションし, aldo (10^{-10} M), IS (250 μ M), 抗酸化薬 α リポ酸 (10^{-4} M), スピロノラクトン (10^{-6} M) などを添加した時の MR 転写活性をルシフェラーゼアッセイで評価し, MR 蛋白レベルを Western blot にて検討した。【結果】COS-7 細胞において, 10^{-12} ~ 10^{-6} M aldo の添加により MR 転写活性は用量依存性に増加した。IS の添加により, MR 転写活性は aldo 非存在下および aldo 存在下共に有意に 2.0 倍に増強された。この MR 転写活性化の増強はスピロノラクトンまたは α リポ酸の共処置により抑制された。次に, MR 蛋白レベルは転写活性に並行して IS 添加により 1.4 倍に増加した。【結論】IS は COS-7 細胞において MR 発現レベルを増加させて MR 転写活性化をきたすことが示された。

P-022

腎尿管 NFAT5 の尿濃縮における役割の検討

熊本大学腎臓内科学

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, 腎髄質側の尿管と間質細胞に多く発現する。私たちは, 昨年の本総会において尿管特異的 NFAT5 ノックアウト (KO) マウスが多尿を生じることを報告した。今回多尿を生じる機序について検討した。【方法】Pax8-rtTA/LC-1 マウスと NFAT5 floxed マウスを交配し作製した, 尿管細胞特異的 NFAT5 KO マウスの腎組織を採取し, 尿管関連遺伝子群の発現をリアルタイム PCR 法にて検討した。組織懸濁液を用いて腎組織内 Na, 尿素濃度を測定した。血液, 尿検査により腎機能や電解質などについて検討した。【結果】野生型 (WT) 群に比し KO 群において, AQP2 の mRNA の発現は約 6 割減少し, 尿素トランスポーター UT-A1 の発現は約 9 割減少した。一方, ENaC は α , β , γ いずれも有意な増加, または増加の傾向を示した。腎髄質の尿素濃度は KO 群で有意に低下する一方, Na 濃度は上昇していた。血清 Na 濃度は WT 群に比し KO 群で有意に高値 (151.8 ± 0.012 vs. 156.6 ± 0.45 mEq/L) であった。尿中 Na 排泄量は KO 群で有意に低下を認めた。血漿レニン活性, アルドステロン濃度に差異はなかった。【結論】尿管細胞内 NFAT5 は尿素に依存した尿濃縮に貢献する一方, 尿中 Na 再吸収にも関与することが示唆された。

P-023

糖尿病における NKCC2 の活性化とパソプレシンシグナルの関与

帝京大学医学部内科学講座

酒井 一広, 山崎 修, 山中 仁樹, 石澤 健一, 田村 好古, 内田 俊也, 藤垣 嘉秀, 柴田 茂

【背景・目的】パソプレシン V2 受容体は集合管に加えてヘンレ係蹄にも存在し, 同部位ではパソプレシン依存性に cAMP が産生されること等が報告されているもの (Takaichi and Kurokawa, AJP 1988), 詳細な機能や腎疾患における役割は不明である。本研究では Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2) の制御における V2 シグナルの役割を臨床・基礎の両面から検討した。【方法】心不全に対しトルバプタンを投与された糖尿病性腎臓病患者の尿検体よりエクソソーム分画を採取し, AQP2・NKCC2 の変化を検討した。また肥満糖尿病モデルを用いて腎膜分画を単離し, 同様の検討を行った。【結果】14 例の糖尿病性腎臓病患者のうち, 6 例にてトルバプタン投与前後で AQP2 の低下が認められ, また尿量の増加も確認された。これらの症例にて NKCC2 の発現変化を検討したところ, トルバプタンの投与にて NKCC2 に低下傾向が認められた。また, db/db マウスでは対照群と比較し, AQP2 および NKCC2 の有意な発現上昇が認められた。更に, db/db マウスに対してトルバプタンを投与したところ, AQP2・NKCC2 ともに有意に抑制された。【結論】パソプレシン V2 受容体シグナルはヘンレ係蹄における NKCC2 の制御に関わっており, 糖尿病性腎臓病においてはこの経路が病的に活性化されている可能性が示唆された。

P-024

腎性尿管症候群を示す新規トランスジェニックラット

藤田医科大学疾患モデル

吉村 文, 熊本 海生航, 釘田 雅則, 長尾 静子

腎性尿管症候群は, 腎臓での水分再吸収に障害を持ち多尿を呈する。多尿による喉の渇き, 多飲, 重篤な脱水症状があり, 長期間の尿量過多は水腎症・尿管症・巨大膀胱などの腎障害を発生させる。しかし, 現時点での根治療法はない。研究室では, CD63 膜タンパク質に蛍光タンパク質 (GFP) を融合させた遺伝子を腎臓 (遠位尿管, 集合管) で発現させたトランスジェニックラットを保有している。このラットは, 多尿・多飲の症状を示し, 腎組織において水腎症の様態が見られた。テトラスパニニンファミリーに属す CD63 は, 後期エンドソームやリソソームのマーカーとして知られ, 細胞内輸送および他のタンパク質の細胞膜での局在に関与している。過去の報告で, CD63 欠損マウスは多尿・多飲の症状を示し, 集合管での細胞内輸送機能の異常が示唆されている。本学会では, CD63 と腎性尿管症との関連性を調査するため, CD63-GFP 発現ラットで実施した血清・尿の腎機能検査, 腎組織病変などの結果について報告する予定である。また, 腎性尿管症の主要因とされるアクアポリン 2 (AQP2) の分布についても検証する。

P-025

マウス胸腺細胞における不変ナチュラルキラー T 細胞活性化を介した前駆制御性 T 細胞の誘導

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株式会社レグイミューン
 勝俣 陽貴¹, 池宮城 雅子², 石井 保之³, 奥見 雅由², 田邊一成², 横尾 隆¹

腎臓移植患者において免疫寛容の誘導は免疫抑制剤が不要となる画期的な治療戦略であり, 方法としてドナーからの骨髄移植がある。マウス骨髄移植モデルにおいて不変ナチュラルキラー T (iNKT) 細胞を α -galactosylceramide (α -Galcer) のリポソーム製剤を投与することで活性化し, 抗 CD40L 抗体を併用することで骨髄細胞の生着が示されている。体内で増殖した制御性 T 細胞 (Treg) が重要な役割を担っており, 胸腺を摘出したマウスでは Treg 増殖がみられず骨髄細胞は拒絶された。このことから iNKT 細胞の活性化を介した Treg 増殖には胸腺の存在が重要であり, より確実な免疫寛容誘導のために胸腺内での Treg の増殖過程を明らかにすることが必須と考えられ, 本研究の目的とした。マウス胸腺細胞を α -Galcer 刺激下で 3 日間培養すると CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg の増殖を確認したが, これは既存 Treg の分裂増殖した結果ではなかった。同様に増殖していた CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻ 細胞のみを分離して IL-2 刺激を加えると Foxp3 を発現して成熟 Treg となり, 胸腺内 iNKT 細胞の活性化は前駆 Treg 増殖を介して Treg 増殖を導く事が示された。効率的な Treg への分化, 増殖を促す事で移植患者でのより確実な免疫寛容誘導が期待される。

P-026

腎における Progranulin の役割の検討

順天堂大学腎臓内科

村越 真紀, 合田 朋仁, 足立 恵理, 越田 剛生, 李 梓, 市川 沙紀, 鈴木 祐介

【背景】血中 TNF 受容体 (TNFR) は, 腎障害を反映することを報告してきた。Progranulin (PGRN) は, TNFR のリガンドであり, TNFR に結合し, TNF α のシグナルを阻害すると報告されている。しかし, 腎臓における病態生理学的な役割については明らかではない。【方法】PGRN 欠損マウス (PGRN-KO) と野生型マウス (WT) を 8 週齢から 12 週間観察した。両群に通常食と高脂肪食をそれぞれ自由摂取で与え, 表現型, 血中 TNFR, 腎組織所見の比較をした。【結果】高脂肪食摂取下では, WT と比較して, PGRN-KO の肥満は軽度で, 尿中アルブミン排泄量は増加した。腎組織では高脂肪食負荷により WT では尿細管の空胞化がみられたが, PGRN-KO ではほとんどみられなかった。血中 TNFR は高脂肪食負荷 WT の方が, 高脂肪食負荷 PGRN-KO より高値であった。PGRN-KO は WT と比べて, 免疫組織染色にて尿細管のメカリン発現低下を認めた。【結論】腎臓においては, PGRN の欠損により, 高脂肪食負荷による尿細管障害が軽減した。これはメカリン発現低下し, 尿細管における蛋白の再吸収が低下したためと考えられた。さらに, この尿細管障害は, 尿中アルブミンよりも血中 TNFR 濃度と関連していた。

P-027

AGE-凝集アルブミンによるメサングウム細胞における炎症性サイトカインの発現へのミトコンドリアの関与

名城大学薬学部

越野 僚太, 中山 亮太, 西本 将吾, 水野 智博, 永松 正

これまでに Advanced Glycation End products (AGE)-凝集アルブミン (ACAA) を取り込んだメサングウム細胞 (MCs) において pH の低下と炎症性サイトカインの発現増加, 及び酸性溶液で MCs の pH を低下させると炎症性サイトカインの発現が増加することを報告した。今回は, ACAA による炎症性サイトカインの発現増加の原因が, MCs のミトコンドリア機能亢進であることを明らかにする。ACAA 処置後 3 時間目に MCs の ATP, NAD⁺/NADH, ミトコンドリア膜電位を測定した。対照として EMEM を用いた。膜電位は TMRM と FACS を用いて解析した。ATP は ACAA 群で対照群より 30% 多かった。NAD⁺/NADH 比は ACAA 群で対照群より 60% 低く, NADH 量は 3 倍多かった。ACAA 処置された MCs は FACS 解析で小さくて複雑な P1, 大きくて複雑な P2, 小さくて簡単な P3 の 3 群に分かれた。膜電位は P2 において対照群と比較して ACAA 群は 40% 高かった。以上, ACAA により MCs のミトコンドリアの TCA サイクルが活性化したと考えられる。その結果, H⁺ の産生量が増加し, 炎症性サイトカインの発現増加につながったと考えられる。

P-028

腹膜慢性炎症・線維化進展におけるインフラマソーム活性化の関与

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

角谷 裕之, 十川 裕史, 佐藤 稔, 佐々木 環, 柏原 直樹

【背景】腹膜透析 (PD) 普及の障壁となるのは, 長期継続に伴う腹膜機能低下, 腹膜肥厚・線維化にある。長期化に付随し慢性炎症が惹起・持続することが示されているが, 詳細な機序は不明である。インフラマソームは非感染性慢性炎症に中心的な役割を果たす。【目的】腹膜慢性炎症と線維化における NLRP-3 インフラマソーム活性化の分子機序を解明する。【方法】インフラマソームのアダプター分子 ASC (apoptosis-associated speck-like protein) 遺伝子欠損マウス (ASCKO) 及び野生型 C57/BL6J マウス (WT) を使用した。0.1% クロロヘキシジン・グルコネート (CG) 腹腔内投与による腹膜線維化モデルを作成した。【結果】WT-CG 群では, 腹膜肥厚, 線維化, 炎症細胞浸潤を認め, 腹膜線維化・炎症, インフラマソーム活性化 (NLRP-3, ASC, caspase-1, IL-1 β , IL-18 の発現亢進) を認めた。また, 中皮細胞下層にマクロファージ浸潤の増強を認めた。さらに, 浸潤マクロファージ (ASC/F4/80 の二重染色) においてインフラマソームが活性化していることが判明した。ASCKO-CG 群では腹膜線維化・炎症, インフラマソーム活性化が顕著に抑制された。【結論】腹膜慢性炎症, 線維化過程においてインフラマソーム活性化が重要な役割を果たす。その活性制御は慢性炎症, 線維化抑制のための新規治療ターゲットになりうる。

P-029

ケモカインレセプター CCR10 阻害薬による腎不全抑制効果の検討

東北大学

一條 真梨子, 何 欣蓉, 金光 祥臣, 菊地 晃一, 秋山 由雅子, 三島 英換, 鈴木 健弘, 鈴木 千登世, 富岡 佳久, 伊藤 貞嘉, 阿部 高明

腎線維化は慢性腎不全に対応する組織変化であり, 末期腎不全への進行を阻止するための治療標的の一つである。腎線維化の進展には transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) などのメディエーターが関与していると考えられている。TGF- β 1 による局所への形質細胞の誘導はケモカインレセプターを介しており, また TGF- β 1 により CCR10 の発現も亢進する。さらに近年, CKD における腸内細菌叢を含む腸内環境の変化や腸管免疫・炎症がその発症に関与していること, CCR10 が粘膜免疫に関与していることから CCR10 経路阻害に腎保護効果があるかどうか検討した。0.2% アデニン食誘導腎不全マウスに CCR10 阻害薬を 10 mg/kg・BW/日 で 2 週間経口投与し, 腎機能・血中尿素素のメタボローム解析を行い, 腎組織を病理学的に評価, 線維化・炎症関連遺伝子の発現を評価した。その結果, CCR10 阻害薬の投与により腎機能と腎組織障害が改善し尿毒素 (インドキシル硫酸, トリメチルアミン-N-オキシド) が減少した。また投与群の腎組織において線維化 (Acta2, Colla1) および炎症関連 (Emr1) の遺伝子発現量も低下した。これらのことから CCR10 経路の抑制は抗線維化, 抗炎症作用を介して慢性腎不全の進展を抑制する可能性があることが示唆された。

P-030

ROCK2 は血管内皮において単球の遊走と接着を制御する

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科

竹田 裕介, 的場 圭一郎, 川浪 大治, 永井 洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典

低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho と, 下流に存在する Rho-kinase (ROCK) は, 糖尿病血管合併症の病態に関与している。ROCK には ROCK1, ROCK2 の二種類のアイソフォームが存在する。動脈硬化巣に豊富に存在するリン脂質である lysophosphatidic acid (LPA) は血管の炎症や血栓形成を促進することで動脈硬化の進展に寄与している。LPA 刺激下のヒト大動脈内皮細胞では, Rho-kinase の活性化に加え, ケモカイン MCP-1, 接着分子 E-selectin の mRNA および蛋白レベルでの発現亢進が認められた。Rho-kinase に対する chemical inhibitor を用いた検討から, Rho-kinase は NF- κ B RelA/p65 のリン酸化を介して MCP-1, E-selectin の発現を制御することが明らかになった。さらに LPA による MCP-1, E-selectin の発現誘導や単球の遊走・内皮への接着は, ROCK2 の gene silencing でのみ有意に低下した。以上から, ROCK2 は血管内皮細胞でのケモカイン・接着分子の発現と, 単球の遊走・接着に関与しており, 動脈硬化の進展を抑制する上で重要な治療標的の一つになり得ると考えられた。

P-031

死細胞センサー Mincle を介する腎障害の慢性化機構

¹名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野/免疫代謝学, ²名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学講座, ³慶応義塾大学医学部医化学, ⁴九州大学薬学研究院天然物化学分野, ⁵大阪大学微生物学研究所分子免疫制御分野, ⁶九州大学医学研究院病態制御内科学

坂(田中) まりえ¹, 田中 都¹, 越智 梢¹, 神田 容¹, 藤枝 久美子¹, 杉浦 悠毅³, 宮本 智文⁴, 山崎 晶⁵, 小川 佳宏⁶, 坪井 直毅², 丸山 彰一², 菅波 孝祥¹

【目的】 Macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) は、結核や真菌を認識して感染防御に働く一方、死細胞を認識して非感染性炎症を惹起することが明らかになってきた。今回、急性腎障害における Mincle の役割を検討した。【方法・結果】 Mincle 欠損マウスは、腎虚血再灌流障害 1 日目において野生型マウスと同程度の腎障害を呈したが、3 日目以降の腎障害は有意に抑制され、死亡率も軽減した。慢性期では、Mincle 欠損マウスにおいて健常な近位尿管が保たれ、腎萎縮も抑制された。培養マクロファージにおいて Mincle が活性化すると、炎症性サイトカインの発現誘導とともに、死細胞貪食能の低下が認められた。【結論】 急性腎障害モデルにおいて、Mincle が腎障害の慢性化に働くことが明らかになり、その機序として、死細胞クリアランスの低下による炎症遷延化が考えられた。

P-032

ポリリン酸はマクロファージの LPS に対する炎症反応を増幅する

新潟大学腎研究センター腎膠原病内科

伊藤 徹, 山本 卓, 金子 佳賢, 後藤 眞, 下條 文武, 成田 一衛

【背景】 ポリリン酸は単リン酸が直鎖状に結合したポリマーで、近年多彩な生理活性が報告されている。高リン血症に関連した心血管障害や敗血症などの感染症は CKD 患者の主要な死因である。本研究では敗血症時に細菌から放出される LPS によるマクロファージの炎症惹起性に対するポリリン酸の効果について *in vitro* で検討した。【方法】 THP-1 細胞から分化したマクロファージに LPS とポリリン酸 (0-200 μ M, 1-700 鎖長) を反応させ、炎症性サイトカインの産生を ELISA で、mRNA の発現を RT-PCR で測定した。細胞内の炎症関連シグナル蛋白の活性をウエスタンブロットで確認した。ポリリン酸が LPS の Toll-like receptor 4 (TLR4) への結合に及ぼす影響について、水晶振動子マイクロバランス法 (QCM 法) を用いて検討した。【結果】 LPS によるマクロファージの炎症性サイトカインの産生・発現は、ポリリン酸濃度と鎖長に依存して上昇した (IL-1 β , LPS 1 ng/ml : 440.8 \pm 45.7 pg/mL vs. LPS 1 ng/ml + polyP 50 μ M : 1666.6 \pm 162.4 pg/mL, $p < 0.05$)。単リン酸はその作用を示さなかった。これらの変化は細胞内の NF- κ B, MAPK, インフラマソームの経路を介して起こると考えられた。QCM 法による検討ではポリリン酸が TLR4 への LPS の結合量を増やすことが示された。【結論】 ポリリン酸は LPS によるマクロファージの炎症惹起性を強める可能性がある。

P-033

腎不全患者単球における炎症性 mRNA 制御因子の検討

東海大学腎内分泌代謝内科

金井 巖太, 澤田 佳一郎, 深川 雅史

透析患者の死亡原因の上位にある感染症は、単球などの異常による IL6 産生抑制の障害やアポトーシスの促進が関与する。単球において、ビタミン D は炎症性サイトカインの減少に関与し、腎不全では FGF23 が活性型ビタミン D 合成を阻害することが報告されている。近年、サイトカイン mRNA 転写後制御に重要な役割を果たしている RNA 結合蛋白質が明らかとなった。本研究は、腎不全の自然免疫機構に関する炎症制御因子の検討を目的として、慢性腎不全患者 (n=37) より採取した PBMC より RNA を抽出し定量 RT-PCR により炎症性 mRNA 制御因子の発現を解析した。これらと関連する臨床病理因子により比較を行った。腎不全では TLR4 発現上昇傾向と年齢による影響が認められた。透析開始前後の FGFRI 発現は約 13 倍に上昇した。各 mRNA 発現量は偏りを認めたため対数変換を行った。VDR 発現における変数増減法による重回帰分析の結果、分散分析は有意で R2 乗は 0.629 と高い適合度を認め、標準偏回帰係数は TLR4 で 0.491 ($p < 0.001$)、ZC3H12A で 0.389 ($p < 0.001$)、FGFRI で 0.322 ($p = 0.004$) であった。WBC 数において FGFRI, VDR, TLR4 はいずれも有意な相関を認めた。VDRA 投与と鉄剤投与群で各々 FGFRI, IL6 は特異な傾向を示した。腎不全患者では単球における遺伝子発現が変化しており、尿毒症におけるこれらの機能的変化の意義について明らかにしていく必要がある。

P-034

慢性糸球体腎炎治療におけるミゾリビンの M2 型活性化マクロファージ制御機序の検討

藤田医科大学小児科

池住 洋平, 近藤 朋実, 松本 祐嗣, 熊谷 直憲

本邦では小児 IgA 腎症の治療にステロイドやミゾリビン (MZR) を含む多剤併用療法が行なわれ成果を得ている。我々は以前、多剤併用療法の効果として MZR がステロイド治療によって生じるマクロファージ (MQ) の M2 型活性化を介した慢性病変の形成を抑制している可能性を報告した。今回、*in vitro* の実験系を用いて MZR による M2 型活性化 MQ の制御機序を検討した。【方法】 ヒト末梢血由来単球を培養し MQ に分化させた細胞に、M2 型活性化を誘導するデキサメサゾン (Dex) または Dex と MZR をともに添加し、48 時間後に mRNA を回収、DNA マイクロアレイ法にて Dex にて発現が増強し、MZR にて抑制される遺伝子を網羅的に解析した。【結果】 Dex の添加により angiogenesis, CCR2, NOS2 などの線維化・炎症促進因子のほか CD163, CD300e などの表面抗原の発現が増強した。これらの分子のうち MZR が加わることで CD300e の発現が優位に抑制された。さらに、ステロイド治療開始後のループス腎炎の腎生検組織中に CD300e 陽性 MQ 浸潤が確認された。【考察・まとめ】 CD300e を介した活性化は単球のアポトーシスを回避し生存期間を延長することにより自然免疫を活性化する機能を有することが知られており、MZR はステロイドで活性化した M2 型 MQ の CD300e 発現を制御することにより、M2 作用の発現を短縮している可能性が示唆された。

P-035

ヒト培養糸球体内皮細胞における Toll-like receptor 3 を起点とする CX3CL1 の発現

弘前大学小児科

弘野 浩司, 相澤 知美, 渡邊 祥二郎, 津川 浩二, 田中 完

【目的】 フラクタルカイン/CX3CL1 は強力なマクロファージ遊走性ケモカイン・細胞接着因子で、糸球体腎炎 (GN) の病態形成に重要な役割を担う。ウイルス感染は GN の発症や増悪の契機となるため、我々は培養ヒト糸球体内皮細胞 (GECs) での Toll-like receptor 3 (TLR3) を起点とする各種炎症経路群の検討を進めてきた (CEN 2018, Nephron 2018, etc.)。今回、GECs 上の TLR3 を起点とする CX3CL1 の発現を検討した。【方法】 GECs を使い、既報のウイルス dsRNA のアナログ polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC) により TLR3 活性化を介した CX3CL1 の発現を検討した。【結果】 GECs 上での CX3CL1 発現は poly IC により時間・濃度依存性に誘導された。RNA 干渉法による TLR3, interferon regulatory factor 3 (IRF3), NF- κ B, IFN- β , melanoma differentiated gene 5 (MDA5) のノックダウンで CX3CL1 は有意に低下した。我々の培養ヒトメサネフロン細胞 (MCs) における検討 (Pediatric Res 2013) では NF- κ B, MDA5 のノックダウンは CX3CL1 の有意な抑制はなく、TLR3/CX3CL1 経路は GECs と MCs では異なることが示唆された。また、GECs 上の TLR3/CX3CL1 は dexamethasone では抑制されず抗マラリア薬 chloroquine で有意に抑制された。【まとめ】 CX3CL1 は interleukin-6 (IL-6) 等の炎症経路で惹起され GN の増悪に関与するとされる。TLR3/CX3CL1 経路の制御は将来的な GN における新規の治療選択肢として有用となる可能性がある。

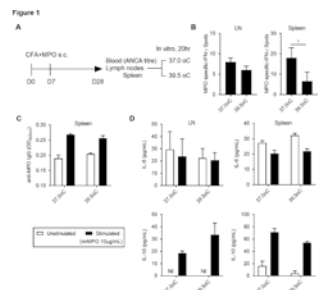
P-036

発熱が MPO への自己免疫応答に与える影響の検討

筑波大学医学医療系腎臓内科学

永井 恵, 山縣 邦弘

【背景】 ANCA 関連血管炎の病態形成の過程には抗原特異的免疫反応の成立と、発熱の契機として発熱を伴う感染症などがある。ANCA 抗原である MPO に対するリンパ球のリコール応答に発熱が関与するかは未解明である。【目的】 発熱は平熱と比較して、MPO に対するリンパ球の抗原特異的免疫反応に違いがあるかを明らかにする。【方法】 野生型マウスに対して、MPO を 2 回免疫し、Day 28 で所属リンパ節および脾臓を採取する。37 度ないし 39.5 度の培養環境で MPO により再刺激し、B 細胞応答 (ANCA), T 細胞応答 (サイトカイン) を評価した (Figure 1)。【結果】 脾臓細胞の MPO 特異的な IFN- γ 産生は、37 度と比較して 39.5 度で低下した (18 \pm 5 vs 6 \pm 4 Spots)。一方、所属リンパ節における MPO 特異的な IL-10 産生は、上昇する傾向があった (18.4 \pm 1.8 vs 33.5 \pm 9.4 pg/mL)。【結論】 発熱が、血管炎におけるリンパ球のリコール応答を収束させる役割を担う可能性が示唆される。



P-037

ノイロトロピンの抗酸化作用の解析

¹崇城大学薬学部, ²熊本大学薬学部内田 朱美¹, 福永 雅樹², 原岡 なつみ¹, 成田 勇樹², 丸山 徹², 平田 純生², 瀬尾 量¹, 門脇 大介¹

【目的】ノイロトロピン (NTP) はワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液という多成分を含む医薬品であり, 古くから帯状疱疹後神経痛など神経障害性疼痛の治療に用いられている。最近, NTP の成分の一種である NZ-419 が抗酸化作用を有し腎保護効果に寄与することが示唆されている。そこで, 本研究では NTP が抗酸化作用を有するか評価し, 腎保護効果を *in vitro* において解析した。【方法】 $O_2^{\cdot-}$ に対する消去能を電子スピン共鳴 (ESR) 法, chemiluminescence 法により検討した。また, OH^{\cdot} に対する消去能を ESR 法, $ONOO^{\cdot}$ に対する消去能を蛍光分析法により検討した。さらに, ヒト近位尿管上皮細胞 (HK-2) を用いて尿毒症物質等より誘発される活性酸素種 (ROS) の抑制効果を評価した。【結果】NTP は各種 ROS に対して消去能を有し, $O_2^{\cdot-}$ に対する消去能は濃度依存的事であることが示された。また $ONOO^{\cdot}$ に対する消去能を有しており, OH^{\cdot} 消去能は高濃度の NTP で観察された。さらに, HK-2 における検討においても細胞内における ROS 産生を抑制することが示された。【考察】本研究より, NTP は濃度により各種 ROS に対する消去能に差はあるが, *in vitro* における NTP 製剤自体の抗酸化作用が示唆され, 酸化ストレス抑制による腎保護効果に寄与することが考えられる。

P-038

ANCA 関連腎炎に対する脱分化脂肪細胞 (DFAT) 治療の開発

¹日本大学腎臓高血圧内分泌内科, 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, 常見 明子¹, 遠藤 守人², 松本 太郎³, 福田 昇¹, 阿部 雅紀¹

【目的】DFAT は本学で開発され, 間葉系幹細胞と同等の免疫抑制作用を有する。今回, ANCA 関連腎炎に DFAT 細胞治療の開発を試みた。【方法】ANCA 関連腎炎モデルである SCG マウスを無作為に 3 群に分け, DFAT を 8 週齢に一度細胞移植し 4 週間飼育する治療群と, 8・9・10 週齢と三週連続で細胞移植 12 週齢まで飼育する治療群と, DFAT を移植しないで 4 週間飼育する無治療群を作成する。各群に DFAT を静脈投与し, 1 ヶ月後に尿蛋白量や血清尿素窒素, 血清クレアチニン値や ANCA 抗体値の測定, また腎の組織評価や腎臓・肺の real-time PCR を行い TSG-6 や TNF- α 等の測定を行った。また FACS 解析を行い Treg を, また western blot 法にて TSG-6, IDO 等を測定する。【結果】DFAT 移植群は無治療群と比較して, 生存率が上昇した。また腎組織において糸球体傷害指数, 間質傷害指数の改善認め, 血清 ANCA 値が減少し, 血液中の TSG-6 濃度の有意な上昇を認めた。【結論】DFAT 細胞移植は SCG マウスの ANCA 関連腎炎を改善させた。その機序の一つに TSG-6 の発現増加による免疫調整作用が考えられた。ANCA 関連腎炎に対して DFAT 細胞移植の臨床応用への可能性が示唆された。

P-039

SCG/Kj マウスにおける ANCA 産生・腎炎素因遺伝子の解析: 多面的解析による知見

¹順天堂大学病理・腫瘍学, ²帝京大学アジア国際感染症制御研究所, ³医薬基盤・健康・栄養研究所, ⁴東京都健康長寿医療センター, ⁵A-CLIP 研究所濱野 慶朋¹, 伊藤 吹夕², 鈴木 治³, 小浦 美奈子³, 湯村 和子⁴, 丸山 直記⁴, 亀岡 洋佑⁵, 鈴木 和男²

ANCA 関連血管炎 (AAV) の発症は ANCA の過剰産生が原点であるが, なぜ ANCA が特定の個体で持続的に高産生され, AAV 発症に至るのか? ヒト AAV では, 環境因子と共に遺伝因子も想定されているが, 分子標的医療につながる因子はまだ同定されていない。我々は, AAV を自然発症する SCG/Kj マウスと正常マウス (B6) による交配実験により, SCG/Kj 由来の ANCA 産生遺伝子, 腎炎関連遺伝子を 7 個同定し, 前者は第 1 染色体上 (Scg-2/Man-1 遺伝子座) に存在することを発見した。Scg-2/Man-1 の本態解明・治療応用をめざして, 我々は以下の多面的解析を行ってきた: (1) 連鎖解析, (2) Scg-2/Man-1 を B6 マウス背景に導入した新しいモデル動物 SICM (SCG/Kj Interval Congenic Mice) の樹立と解析, (3) Scg-1/Man-1 区間の exome 解析, (4) Scg-1/Man-1 区間に組み換えを持つサブコンジェニックマウス樹立と解析, (5) RNA シークエンス解析。SICM に再現された親系の形質, サブコンジェニックマウスの ANCA 産生など, (2) ~ (4) を中心に, 本プロジェクトの結果を概説する。

P-040

遺伝子組み換えトロンボモジュリンのラット抗 GBM 抗体腎炎における腎不全進行抑制効果と機序の検討

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

金澤 伸洋, 伊與田 雅之, 松本 啓, 和田 幸寛, 鈴木 泰平, 井芹 健, 橋 翔平, 柴田 孝則

【背景】DIC 治療薬である遺伝子組み換えトロンボモジュリン (TM) の抗線維化作用が注目されているが, 腎疾患での報告はない。【方法】Wistar-Kyoto (WKY) ラットにラビット抗ラット GBM 抗血清を静注し, 腎炎を惹起させた (Day 0)。腎炎の成立した Day 4 から TM (3 mg/kg) または生食を連日腹腔内投与し, Day 56 に TM の腎不全抑制効果とその機序を検討した。【結果】TM 投与群で体重減少, 腎機能障害, 間質線維化が有意に抑制された。蛋白尿減少効果は認めなかった。TM 投与で腎皮質内炎症性サイトカイン, トロンピン (TH) 受容体 (PAR1), 線維化マーカー (α SMA, Fibronectin) mRNA 発現は有意に抑制された。ラット腎線維芽細胞株 (NRK-49F) の培養では TH (1 U/ml) 刺激 24 時間後に PAR1 と線維化マーカー (α SMA, Fibronectin) mRNA 発現増強を認め, TM (2 μ g/ml) 前処置でそれらの発現は有意に抑制された。【結論】TM 長期投与で抗 GBM 抗体腎炎における腎不全進行が抑制された。その機序は TH 阻害による抗線維化作用と考えられた。

P-041

LPS 誘導糸球体腎炎における糸球体常在 CD206 CD140 共陽性マクロファージの役割

東京女子医科大学腎臓内科

唐澤 一徳, 森山 能仁, 宮部 陽永, 杉浦 尚子, 秋山 健一, 内田 啓子, 土谷 健, 新田 孝作

【背景】組織常在マクロファージ (M Φ) は, 各組織に定常状態でも存在する M Φ と定義され肝臓クッパー細胞, 皮膚ランゲルハンス細胞, 肺マクロファージなどがある。我々はこれまでに糸球体に常在する CD206, CD140b 共陽性 M Φ サブセットに着目しその定常時, 病的状態での機能解析を行ってきた。【方法】定常状態での機能解析のためナイーブ野生型マウスを用いるとともに, 糸球体腎炎誘導時の機能解析のためイリポリサッカライド (LPS) を用いた LPS 誘導糸球体腎炎モデルを用いた。ナイーブ野生型マウス腎, LPS 投与後腹腔内投与後 1 日目, 3 日目, 5 日目のマウスの腎臓を摘出し CD206, CD140b 共陽性 M Φ サブセット免疫組織化学染色法, フローサイトメトリー法を用いて解析した。【結果】LPS 投与後いずれのポイントにおいても明らかな CD206, CD140b 共陽性 M Φ の優位な増加は認めなかった。これは LPS による糸球体腎炎の誘導が不十分であった可能性や細胞増殖を伴わない基質の増加や糸球体硬化に関与している可能性が示唆された。我々が得た知見に文献的考察を加え報告する。

P-042

腎前駆細胞によるネフロン再生の最適な細胞構成の探索

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, 高村 毅, 藤本 俊成, 田尻 進, 松本 啓, 横尾 隆

【背景】ネフロン前駆細胞を特異的に除去できる遺伝子改変マウスの後腎に, 別のマウス後腎から精製した複数種の腎前駆細胞集団を移植し, 移植細胞由来のネフロン再生を以前報告した。今後 iPS 細胞の利用を想定した場合に移植細胞の構成を最適化することが重要となるため, セルソーティングで細胞種を選択しネフロン再生可能かを検討した。【方法】GFP マウス後腎を採取し single cell に調整した。セルソーティングで EPCAM を標的に尿管芽成分を除いた群, EPCAM+PDGFR α を標的に尿管芽及び間質成分を除いた群, 非ソーティング群の 3 群を前駆細胞置換システム搭載マウス後腎に移植した。トランスウェルで器官培養後, 免疫蛍光染色により評価した。【結果】非ソーティング群はネフロン前駆細胞に加え尿管芽を含有するため移植細胞内で自己組織化がおりりホストの尿管と接続しないネフロン形成を認めた。一方尿管芽成分を除いた群では移植細胞の自己組織化を抑制しネフロンの再生が可能であった。さらに間質成分を除いた群でも同様の結果が得られた。【結論】ネフロン前駆細胞の比率を上げることで自己組織化を抑制したネフロン再生が可能であった。

P-043

IFN γ 添加培地で培養した間葉系幹細胞による腎障害の抑制効果

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

【目的】IFN γ 添加培地で培養した間葉系幹細胞: Mesenchymal Stem Cells (MSC) は, PGE2 や HGF などの産生が増加することが示されている。本研究では, 2 種類の腎障害モデルを用いて, IFN γ 添加培地で培養した MSC の腎線維化抑制効果について検討する。【方法】ラット一側性尿管結紮 (UUO) モデルおよび腎虚血再灌流 (IRI) モデルに対して, PBS (コントロール), 10%FBS 含有培地で培養した MSC (10%-MSC), IFN γ 添加培地で培養した MSC (IFN γ -MSC) を投与し, 腎線維化および炎症細胞浸潤について評価した。【結果】UUO および IRI で誘導された α -SMA, TGF- β , Collagen type I, III は, 10%-MSC 投与群で抑制しており, IFN γ -MSC 投与群ではさらに強力に抑制していた。また, 10%-MSC 投与群と比較し, IFN γ -MSC 投与群では炎症細胞浸潤 (CD3, ED1) も有意に抑制していた。【結論】2 種類の腎障害モデルに対して, IFN γ 添加培地で培養した MSC は強力な腎線維化抑制作用を有することが示唆された。

P-044

レーザーマイクロダイセクションと質量分析による腎生検組織の蛋白解析法の腎疾患診断や病態評価への応用

¹昭和大学藤が丘病院腎臓内科, ²昭和大学解剖学講座, ³昭和大学病院腎臓内科, ⁴昭和大学病院消化器外科, ⁵昭和大学臨床病理診断学講座, ⁶昭和大学薬学部基礎薬学講座
川田 尚人¹, 康 徳東², 柴田 孝則³, 村上 雅彦⁴, 瀧本 雅文⁵, 板部 洋之⁶, 本田 一穂²

【目的】レーザーマイクロダイセクション (LMD) と質量分析 (LCMS/MS) 法は病理組織切片からの蛋白解析が可能で, 腎臓病学では異常蛋白沈着症の診断に応用されている。本研究ではこの手法を腎炎の診断や病態解明に役立てることを目的とした。【方法】移植腎 5 症例を対照群とし, IgA 腎症 (IgAN), 膜性腎症 (MN), Minor glomerular abnormality の各々 5 症例の腎生検標本の 10 μ m 切片より 0.3 mm² の糸球体を LMD で分離し蛋白を抽出し, LCMS/MS 法で解析し比較検討した。【結果】糸球体からは 500 種類以上の蛋白が同定された。移植腎 0 hr では 1 hr と比較し, 灌流の影響で血漿蛋白が少ない傾向がみられたが, 有意差は認められなかった。IgAN では IgA1 など 48 種類の蛋白が, MN では IgG1 や C3 を含む 23 種類の蛋白が上昇していた。【結論】腎生検標本に LMD-LCMS/MS 法を応用し, 腎炎の診断や病態評価に有用な蛋白の同定が可能であった。蛍光抗体法で評価した染色 grade とペプチド配列の一致を表す spectra value 値の間には一定の相関性がみられた。しかし, 検出された蛋白の定量性や病態との関連性には今後の検討が必要である。

P-045

腎糸球体におけるタクロリムス, シクロスポリン A の結合蛋白質の発現解析

新潟大学腎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】タクロリムスとシクロスポリン A は, 細胞内でそれぞれ FKBP12 と Cyclophilin A (CyPA) と結合し, 薬理活性を示すとされている。両薬剤はネフローゼ症候群で T 細胞非依存的にポドサイト保護効果を示すとされているが, 両者の作用機序は不明で, FKBP12 と CyPA の発現との関連性は検討されていない。【目的】本研究では腎, 糸球体における FKBP12 と CyPA の発現分布とポドサイト傷害での発現変化を検討する。【方法】正常腎とポドサイト傷害モデルで FKBP12 と CyPA の発現分布と局在を PCR 法, Western Blot 法, 免疫蛍光染色法で解析した。【結果】FKBP12 は皮質, 髓質に比べ糸球体で高い発現を示したが, CyPA は腎臓全体で発現を示した。糸球体内では FKBP12 はポドサイトに限局していたが, CyPA はポドサイトとメサンギウム細胞で発現していた。培養ポドサイトでは, FKBP12 と CyPA はアクチン細胞骨格近傍に発現し, 両者の局在に差はなかった。ADR 腎症 (FSGS モデル) では糸球体の FKBP12 発現は減少したが (スコア 3.5 ± 0.3 vs 2.9 ± 0.3 ; $P < 0.05$), CyPA 発現は変化しなかった。培養ポドサイトへの ADR 添加でも, FKBP12 発現は低下したが, CyPA 発現は変化しなかった。【考察】両薬剤はポドサイトにおいて細胞骨格近傍で作用すると考えられる。タクロリムスはより選択的にポドサイトに作用する事が示唆された。

P-046

尿上清に含まれるリピドームの半自動解析技術の構築

¹藤田医科大学学術研究支援, ²藤田医科大学疾患モデル, ³藤田医科大学臨床工学科, ⁴藤田医科大学腎臓内科
中嶋 和紀¹, 釘田 雅則², 堀 秀生³, 松下 祥子⁴, 伊藤 辰将⁴, 高橋 和男⁴, 坪井 直毅⁴, 長尾 静子², 湯澤 由紀夫⁴

【目的】尿中の脂質は新たな尿検査法の確立において可能性を秘めている。しかし特に尿の上清に含まれる脂質含有量は極めて少なく, リピドミクスの実施は困難である。本研究では病態モデルマウスと臨床検体の両者から解析できるプラットフォームを構築し, 尿細管障害や糸球体障害における尿中脂質変化を明らかにすることを目指している。【結果・考察】我々は尿サンプルの前処理を自動化し, リン脂質を対象にした高感度リピドーム解析を行った。本技術では尿 100 μ L から 70 成分の脂質成分を同定した。また多発性囊胞腎モデル動物の尿を時系列で解析したところ, 8 週齢の早期で増加するホスファチジルエタノールアミン群, 12 週齢で減少する脂質群を見出した。またアドリアマイシンを投与したラットや, 臨床検体 (IgA 腎症, 腎硬化症, 微小変化型ネフローゼ症候群, 膜性腎症患者の尿検体 10 例) を解析して, MCNS において共通して変化した脂質を同定しつつある。今後, 本法が種々の腎疾患バイオマーカー探索に利用されることが期待される。

P-047

マウス骨格筋筋管細胞にインドキシル硫酸が与える変化と β 2 刺激薬の薬理効果

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

【目的】サルコペニアは加齢や慢性疾患により筋量・筋力低下をきたした状態を指す。慢性腎臓病患者で高頻度に見られる尿毒症性サルコペニアの病態に関しては, 代表的な尿毒素であるインドキシル硫酸 (indoxyl sulfate, 以下 IS) が, 骨格筋では酸化ストレスや小胞体ストレスを誘導することが解明されつつあるが, 治療的介入の研究は進んでいない。【方法】マウス骨格筋細胞株 C2C12 を用いて, IS 添加による細胞生存, 増殖, 分化, 筋萎縮関連遺伝子発現の変化を評価した。また, 筋力増強作用が示唆されるカテコラミン β 2 刺激薬がそれらに与える影響を評価した。【結果】IS 24 時間添加により筋芽細胞の細胞生存は有意な変化がなく, 細胞増殖は鈍化した。IS 添加培地で分化した単一筋管細胞はサイズが縮小し, 分化マーカー *Myh-4*, *Myh-7*, 及び筋萎縮因子 *MuRF-1*, *MAFbx-1/Atrogin-1*, *Myostatin* の遺伝子発現が上昇した。一方, β 2 刺激薬 clenbuterol 100 nM 又は salbutamol 1 μ M 添加により IS 誘導性の *MuRF-1*, *Myostatin* 発現上昇は抑制された。【考察】骨格筋培養細胞株において IS は筋芽細胞増殖, 分化, 筋萎縮関連遺伝子発現に変化を与え, β 2 刺激薬がこれらの変化の一部を抑制した。今後更に尿毒症性サルコペニアに対する治療法模索を進める。

P-048

fibulin-7 の腎線維化モデルにおける役割

¹埼玉県済生会栗橋病院腎臓内科, ²テキサス大学サウスウエストタンメディカルセンター内科, 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, 常住 淳², 土谷 健³, 新田 孝作⁴, 柳沢 裕美⁵

【背景】我々は, fibulin-7 (Fbln7) は, 尿細管細胞に発現し, Unilateral ureteral obstruction (UUO) マウス腎と HK2 細胞での transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) 負荷で, その発現は上昇を認め, 更に fibulin-7 欠損 (Fbln7KO) マウスにおいて, 高リン食負荷腎障害が軽減することを報告した。【目的・方法】Fbln7 は腎線維化モデルで, 腎線維化を促進する可能性があるかと仮説を立てた。Fbln7KO マウスにおいて, 7 日間片側尿管を結紮する UUO 腎線維化モデルを作成し, 腎線維化について組織所見と qPCR を用いて線維化マーカー発現量変化を検討した。【結果】UUO 腎線維化モデルでは, Fbln7KO マウス腎と wild マウス腎において, Masson trichrome 染色など, いずれの染色でも組織障害の程度, 線維化の程度の差を検出できなかった。また, α -smooth muscle actin, TGF β 1 など, いずれの mRNA 発現量も有意差を認めなかった。【結論】Fbln7KO マウスにおいて, UUO モデルでは腎線維化への影響を検出できなかった。高リン食腎障害において Fibulin-7 欠損マウスで腎線維化軽減を認めたのは, Fibulin-7 が組織への calcium phosphate particle 沈着促進が主因で, 線維化因子に直接影響しない可能性が示唆された。

P-049

実験者の手技や環境に左右されない抗線維化薬開発実験のためのモデルマウス

香川大学薬理学

中野 大介, Guan Yu, Zhang Yifan, 西山 成

腎線維化のモデルとして、虚血再灌流モデルがしばしば用いられる。しかし、虚血時間には研究室間で大きな差があり、同一研究室（同じ道具と環境）においても、術者により重症度が異なる。しばしば同一術者でも大きなばらつきと高い致死率を示す。これは抗線維化薬の効果検証実験において、平等な群分けを行う際に大きな障害となる。我々は、6週齢雄性 C57BL/6 マウスの左腎に虚血・再灌流刺激を加え、その一週間後に右腎を摘出した際の 24 時間後 BUN が 100 mg/dL を越えるようにモデル作製をした (BUN: 比色定量測定)。これにより、腎萎縮を抑制でき、BUN が 160 mg/dL 以下では極めて低い致死率を示した (<10%)。ヘマトクリット低下、多尿は右腎摘出後 1 週間以内に生じた。8 週目において、左腎において広範な線維化が確認された。これらの変化は片腎摘 24 時間後 BUN と極めて良好な相関関係を示した。重要な点として、一定の BUN 上昇を引き起こすための虚血時間は、術者 (n=3) により異なったが、いずれの術者においても、BUN/線維化のプロットは一本の相関曲線上に収まった ($r^2=0.874$)。8 週目の線維化進展度は片腎摘 24 時間後 (実験開始 8 日後) BUN により推定可能であり、これにより群分けを行えば、同程度の腎線維化進展が予想できるモデルへの投薬介入試験などのデザインが可能になる。

P-050

急性期における尿管の細胞周期停止が線維化へ及ぼす影響

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, 難波 真澄¹, 小林 朋絵¹, 真鍋 康二², 福島正樹², 松山 誠¹

【目的】腎臓の線維化には細胞周期 G2/M 期停止や上皮間葉転換 (EMT) など様々な分子機構が関わるということが報告されているが、急性期における制御機構については不明な点が多い。本研究ではマウス片側尿管結紮 (UUO) による線維化進展の急性期における反応について分子生物学的な解析を行った。【方法】C57BL/6 マウスに UUO を行い、腎組織の経時的変化を細胞周期関連因子に注目し解析した。さらに、HK-2 細胞を用いた実験系により分子制御機構の解析を行った。【結果】UUO を施した急性期 (~3 日後) の腎臓では、M 期移行の主要制御キナーゼ CDK1 のリン酸化が亢進する一方で、線維化が進展していくと共に CDK1 のリン酸化は減少した。HK-2 を用いた検討から、CDK inhibitor である p21 の関与が示唆された。マウス p21 に対する抗体を作製し、UUO を施した腎臓について調べると、p21 のタンパク量が急性期において亢進していた。また、この p21 の活性化は DNA 損傷チェックポイントや p53 に依存しなかった。p21 の機能を調べるため、p21 ノックアウトマウスを作製し、線維化の進展について解析した。【結論】UUO によって誘導される線維化では、急性期において、p21 を中心とした細胞周期 G2 期遅延が誘導され、慢性期における線維化の進展に影響を与えることが示唆された。

P-051

合成レチノイン酸タミバロテンによる腎線維化抑制作用

熊本大学大学院薬学教育薬学系薬学分野

中村 遼太, ビー ジュン, 渡邊 博志, 今福 匡司, 藤村 留衣, 大城 俊, 西田 健人, 丸山 徹

【背景】腎線維化は CKD の病態進展に共通する経路であり、その過程には炎症反応が重要な役割を果たしている。レチノイドの一つである all-trans retinoic acid (ATRA) は炎症を減弱化し、腎線維化を抑制することが報告されている。本研究では、レチノイン酸受容体 (RAR) 選択的作動薬として合成されたタミバロテン (Am80) の腎線維化抑制効果を ATRA と比較検討した。【方法】片側尿管結紮 (UUO) 処置により腎線維化マウスを作製した。ATRA 及び Am80 は、UUO 処置直後から連日に渡り腹腔内投与し、7 日後に抗線維化効果を評価した。【結果】UUO 処置において観察された腎間質線維化及び線維化マーカー (α -SMA, col1a2 及び TGF- β mRNA) の上昇は、20 mg/kg の ATRA または Am80 投与により有意に抑制された。この抗線維化効果は ATRA と Am80 で同等であった。一方、ATRA 投与群で観察された炎症性サイトカイン (TNF- α) の発現抑制作用は、Am80 投与群では認められなかった。また、ATRA 投与群で観察された体重減少は、Am80 投与群において軽減されていた。【結論】ATRA と同様、Am80 は腎臓に対して抗線維化作用を発揮した。しかしながら、その作用機序は、ATRA とは一部異なる可能性が示唆された。

P-052

片側尿管結紮腎障害モデルにおける尿管細胞内 NFAT5 の役割の検討

熊本大学腎臓内科

小野 真, 松尾 尚美, 泉 裕一郎, 江口 剛人, 平松 晶子, 中山 裕史, 井上 秀樹, 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、高浸透圧環境下に誘導され、細胞の生存、保護に関わる遺伝子群を誘導する。また低酸素、酸化ストレスなどにより活性化されることも知られる。NFAT5 の腎障害における意義についてはまだほとんど検討されていない。尿管細胞内 NFAT5 の腎障害における役割について検討した。【方法】尿管細胞特異的に Cre リコンビナーゼを誘導する Pax8-rtTA/LC-1 マウスと、NFAT5 flox マウスを交配し、尿管細胞特異的 NFAT5KO マウスを作製した。NFAT5 の KO を誘導後、sham 手術または左尿管結紮を施し、片側尿管結紮 (UUO) モデルを作製した。1 週間後に屠殺し、腎組織内の NFAT5 と腎障害マーカーの mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法にて測定した。加えて TUNEL 染色でアポトーシスを評価した。【結果】野生型 (WT) マウスにおいて、sham 群に比し UUO 群では NFAT5 mRNA は約 2 倍に増加した。NGAL, KIM-1, Fas, TGF- β も有意に増加した。KO の UUO 群では、KIM-1, Fas の mRNA の発現が WT の UUO 群に比し有意に増加した。また TUNEL 陽性細胞の増加傾向を認めた。【結論】UUO モデルによる腎障害において、尿管細胞内 NFAT5 はアポトーシスの抑制を介して尿管保護作用を示す可能性がある。

P-053

CD11c 陽性細胞に特異的な Shp-1 の欠損は腎単核食細胞を活性化し腎の線維化を促進する

¹群馬大学腎臓・リウマチ内科学, ²前橋赤十字病院リウマチ・腎臓内科渡辺 光治¹, 金子 和光¹, 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】腎内に分布する単核食細胞は renal mononuclear phagocytes (rMoPh) とよばれ、その多くはマクロファージの特異的なマーカーである F4/80 と、樹状細胞の特異的なマーカーである CD11c を共に細胞表面に発現する。我々はこれまでチロシン脱リン酸化酵素である Shp-1 を CD11c 特異的に欠損する遺伝子改変マウス (Shp-1 CKO) が、加齢により尿管間質性腎炎を自然発症することを見出し報告してきた。今回、その機序をさらに解析した。【方法・結果】40 週齢の Shp-1 CKO は尿管間質への細胞浸潤とともに線維化を認め、免疫組織染色では Vimentin, α -SMA の発現増加がみられた。Shp-1 CKO の腎内に浸潤する単核球をフローサイトメトリー (FCM) により解析したところ、Shp-1 CKO では F4/80 と CD11c 共陽性の rMoPh が著増していた。さらに、細胞内染色を用いた FCM による解析では、Shp-1 CKO の rMoPh では Shp-1 欠損が確認され、さらにこれらの細胞において Vimentin の発現増加がみられた。in vitro の解析では、Shp-1 CKO の rMoPh は M-CSF 刺激に対するリン酸化シグナルが亢進していた。【結論】CD11c 特異的な Shp-1 の欠損により、rMoPh は M-CSF シグナルが亢進して活性化し、その結果として腎の線維化が誘導されると考えられた。

P-054

Dahl 食塩感受性ラットの腎間質線維化における CD47-SIRP α 系の関与¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学大学院組織細胞生物学分野
井上 大¹, 小畑 陽子¹, 鳥越 未来¹, 鳥越 健太¹, 小路 武彦², 西野 友哉¹

Dahl 食塩感受性 (DS) ラットでは、高食塩食 (HS) の摂取により腎間質線維化を認め、その進展にはマクロファージの浸潤が関与していると報告されている。一方、CD47 をリガンドとする SIRP α は、マクロファージ等に発現する膜貫通型糖タンパク質で、マクロファージ活性化に関与するが、DS ラットの腎間質線維化進展における CD47-SIRP α 系の関与については明らかでない。そこで、今回 DS ラットの腎間質線維化進展における CD47-SIRP α 系の関与を検討した。【方法】6 週齢の雄性 DS ラットに HS または通常食塩食 (NS) を 6 週間摂取させ、血圧・体重測定、血液検査、腎組織採取を行った。腎組織は Masson & Trichrome 染色で評価し、マクロファージのマーカーである ED-1, CD47, SIRP α 発現を免疫組織化学で検討した。【結果】HS 群では、NS 群と比較して有意に収縮期血圧・血清 Cr 値が上昇した。また HS 群は腎間質線維化を呈し、尿管・血管での CD47 陽性面積が増加していた。ED-1 陽性マクロファージの間質への浸潤を認め、浸潤マクロファージの半数程度で SIRP α 陽性であった。【結論】HS 摂取による DS ラットの腎間質線維化への進展機序には、尿管や血管での CD47 発現増加に起因する浸潤マクロファージにおける SIRP α シグナルの活性化が関与している可能性が示唆された。

P-055

ラット線維芽細胞における epimorphin の線維化保護作用
東京医科大学八王子医療センター腎臓病センター腎臓内科・血液浄化療法室

山田 宗治, 酒井 敬史, 小島 亜希, 井上 暖, 小松 秀平,
大島 泰斗, 廣瀬 剛, 小島 糾, 杉崎 健太郎, 富安 朋宏,
吉川 憲子, 尾田 高志

【目的】我々はこれまで片側尿管閉塞マウス腎において、間質細胞が産生し上皮組織の形態形成に関わる epimorphin が線維化腎の組織修復に関与していることを報告した。また、ヒト間質性腎炎においても間質病変部において epimorphin の発現増強を認め、 α -SMA との局在から線維化に関与している可能性があることを報告してきた。今回我々は培養ラット腎線維芽細胞 (NRK-49F) における TGF- β 刺激下でのエビモルフィンの作用について検討した。【方法】70-80% confluent に達した NRK-49F 細胞を低濃度血清培地地下で放置した後、TGF- β (5 ng/ml), リコンビナント epimorphin (20 μ g/ml) および双方を添加した。添加 24 時間後に細胞を回収し、リアルタイム RT-PCR により α SMA 発現を検討した。【結果】TGF- β 添加群では、 α SMA 発現が対照群と比較し有意に増加していたが、epimorphin との共添加群では有意に発現が抑制されていた。【結語】NRK-49F 細胞において epimorphin が TGF- β による α SMA 発現増強を抑制し、線維化の進展抑制に関与している可能性が考えられた。

P-056

Klotho 過剰発現は、マウス腎における線維化、細胞周期の停止、酸化ストレス蓄積といった老化性変化を抑制する
広島大学腎臓内科

大石 展盟, 土井 盛博, 中島 歩, 土井 俊樹, 正木 崇生

【目的】Klotho 過剰発現マウスは長寿であることが示されている。腎の老化の特徴として、腎線維化や細胞周期の停止した細胞の蓄積、酸化ストレスの増加があげられる。本研究では、高齢 Klotho 過剰発現マウスにおけるこれらの発現を明らかにする。【方法】Klotho 過剰発現マウスとワイルドタイプマウスにおいて、8 週齢および 24 か月齢での腎の線維化マーカー (α -smooth muscle actin, collagens, vimentin), 細胞周期の停止した細胞のマーカー (p16, p53, p21, proliferating cell nuclear antigen), 酸化ストレスレベル (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 3-nitrotyrosine, catalase) の発現を検討した。また、これらの作用発現機序として考えられる transforming growth factor- β 1, insulin-like growth factor-1, Wnt の増殖因子シグナルの発現についても比較検討した。【結果】加齢により腎線維化は促進し、細胞周期の停止した細胞が蓄積、酸化ストレスレベルも上昇した。Klotho 過剰発現マウスではこれらの発現は有意に抑制されていた。増殖因子シグナルにおいても、Klotho 過剰発現マウスでは有意に抑制されていた。【結論】高齢 Klotho 過剰発現マウスでは、腎線維化、細胞周期の停止した細胞の蓄積、酸化ストレスレベルが軽減する。

P-057

放射線誘導による細胞老化と腎臓病変の関わり—モデルラットを用いた検証—

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
荒谷 紗絵¹, 田川 雅子², 酒井 行直¹, 清水 章², 鶴岡 秀一¹

【背景】「細胞老化」とは、細胞が不可逆的に分裂を停止し、一方で代謝が維持された状態を言う。細胞老化の一因に放射線の DNA 障害がある。私たちは放射線に誘導された細胞老化が、糸球体腎症の発症機序に関与することを近年報告した。【目的】放射線に誘導された細胞老化と腎臓内の血管、尿管への関わりを、放射線モデルラットを作成し、機能・形態的に解析する。【方法】DA-ラット、雄、7-8 週齢を照射群と正常群へ分け、照射群の片側腎臓に放射線 18 Gy, あるいは両側腎臓に 15 Gy を照射した (各 n=4-6)。照射後 3 カ月 (早期) と 9 カ月後 (晚期) に、全身状態、腎機能、腎病理像、細胞老化を評価した。【結果・考察】9 カ月目に、照射群のラットは正常群と比較して、高血圧、BUN 上昇、蛋白尿上昇を認めた。照射側の腎病理像では、虚脱糸球体、糸球体の血栓性微小血管症、尿管萎縮が認められた。また尿管上皮細胞や小動脈に細胞老化のマーカー (SA- β -gal 染色や 21 染色) 陽性を認めた。腎臓内の血管や尿管にも放射線により細胞老化が誘導されていることが示唆され、糸球体病変と合わせて晩期の腎機能障害の進展に寄与する可能性が考えられた。

P-058

腎線維化において架橋修飾される新規基質タンパク質の同定と解析

名古屋大学創薬科学研究科
辰川 英樹, 人見 清隆

腎線維化の病態形成において尿管上皮細胞の形質転換等を介した筋線維芽細胞の誘導およびコラーゲンなどの線維性タンパク質の過剰産生・蓄積が関与する。タンパク質のグルタミン-リジン残基間をインペプチド結合により架橋するトランスグルタミナーゼ (TGs) は、線維形成の誘導に関わるサイトカインの活性化に関与する等、線維症の病態形成への寄与が報告されているが、疾患発症に関連する分子機構については未だ不明な点が多い。本研究は腎線維症の病態形成に伴う TGs の役割を解明し、腎疾患の新たな治療・予防法およびバイオマーカーの開発に繋げることを目的とした。片側尿管閉塞により腎線維化を誘導したところ、尿管上皮および間質領域で TGs の活性上昇が見られ、これがコラーゲンや E カドヘリンの発現と関連すること、これらの活性阻害や遺伝子欠損が線維化を顕著に抑制することを明らかにした。次に、当研究室で開発した TG1 および TG2 のアインザイム特異的に反応する Gln 含有基質ペプチドを組織抽出液と反応させ、基質ペプチドと架橋した候補基質タンパク質群を質量分析により網羅的に同定した。これらの知見は、腎線維化の新規の分子メカニズムの解明や治療標的としての病態制御薬剤の開発に貢献できることが期待される。

P-059

培養細胞における CTGF と VEGF-C との関連の検討

¹愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科, ²ユトレヒト大学病理部, ³名古屋大学腎臓内科
鬼無 洋¹, Tri Q. Nguyen², 鈴木 康弘³, 勝野 敬之¹, 水野 正司³, 丸山 彰一³, Roel Goldschmeding², 伊藤 恭彦¹

【背景・目的】腎臓線維化や PD 関連腹膜線維症において、リンパ管新生の促進が報告されている。我々は培養細胞を用いて、線維化のメディエーターである CTGF とリンパ管成長因子である VEGF-C との関連について検討した。【方法】近位尿管細胞である HK-2 細胞を培養し、CTGF 蛋白と siRNA を用いて VEGF-C の発現調節系を検討した。また、様々な腹膜透過性を示すヒト腹膜透析排液由来の培養腹膜中皮細胞 (n=21) を TGF- β 1 により刺激し、CTGF と VEGF-C 発現の相関を解析した。【結果】HK-2 において、CTGF 蛋白投与により VEGF-C 発現の有意な増加を認めた。また、TGF- β 1 刺激による VEGF-C 発現増加は、siRNA を用いた CTGF 抑制治療により有意に減少した。腹膜中皮細胞において、TGF- β 1 刺激により CTGF と VEGF-C mRNA 発現は様々な程度に増加し、両発現の間に有意な正の相関を認めた。【結語】腎臓線維化と腹膜線維症において、CTGF と VEGF-C との有意な関連が示唆された。

P-060

脳水代謝における水チャネルの役割: 低 Na, 高 Na 血マウスにおける発現動態の解析

明治薬科大学薬学科
小池 伸, 田中 靖子, 石橋 賢一

血液脳関門での水輸送はアストロサイト AQP4 のみが注目されてきたが、マイクロ RNA で抑制されている AQP11 が脳出血で増加して脳浮腫を悪化させることが最近報告された (J Biol Chem. 293: 20042, 2018)。脳毛細血管内皮の AQP11 が細胞増殖、運動、水透過性を制御している可能性がある。そこで、水 + DDAVP or 2MNaCl を腹腔内注射して急性低 Na or 高 Na 血症をマウスで作成し、脳 AQP1, 4, 11 の mRNA 発現を real-time PCR で比較し、脳水分量は 4 日間 80°C の乾燥重量から求めた。投与前 (Na 153.3 vs. 150.7 mEq/L) の AQP11KO マウスの AQP4 が野生型の 1/2 で、脳水分量に差がなかった。低 Na 血 (123.6 vs. 126.0 mEq/L) で AQP11KO マウスの AQP4 は 2 倍となったが AQP1 は不変。野生型で AQP1, 4, 11 は不変で、脳水分量に差がなかった。高 Na 血 (199.5 vs. 208.0 mEq/L) で AQP11KO マウスの AQP4 は 2 倍で AQP1 は 1/2 になったが、野生型で AQP1, 11 は 1/2 で AQP4 は不変で、脳水分量は AQP11KO マウスで低下 (75.34 vs. 76.65%)。血液脳関門はビオチン透過アッセイで保たれていた。以上より AQP11 は AQP4 と発現が相補的に調節されることで血液脳関門での水輸送を一定に保っていることが示唆された。

P-061

慢性の高度低 Na 血症における過補正についての検討

¹川崎市立多摩病院腎臓・高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科

角 浩史¹, 富永 直人¹, 柴垣 有吾², 今井 直彦²

【背景】低 Na 血症は頻度の高い電解質異常の一つである。低 Na 血症の過補正は重篤な合併症である浸透圧性脱髄症候群を引き起こす可能性があることは知られているが、過補正の有無については十分な検討がされていない。【目的・方法】2015年1月から2017年12月までに当院救急外来を受診した18歳以上かつ高度低 Na 血症(血清 Na 濃度 125 mEq/L 未満)を呈した患者のうち、入院となった50名につき、過補正の有無およびそれに関連する因子の検討を行った。過補正は24時間で8 mEq/L以上、48時間で18 mEq/L以上と定義した。【結果】患者の平均年齢は79.5歳、女性は46%、初診時の血清 Na 濃度の平均値は117.6 mEq/Lで、全例ともに慢性経過であった。入院後24時間の血清 Na 濃度の平均変化値は+5.1 mEq/Lであり、12名(24%)の患者に過補正を認めた。また、症候性低 Na 血症であることと過補正との関連を認めた(p=0.029)。【考察】慢性低 Na 血症において、血清 Na 濃度の補正上限が推奨されているが、慢性低 Na 血症の中で、さらに症候性/無症候性以上に付けた補正上限は明確にされていない。本研究では症候性の低 Na 血症であることと過補正との関連を認めたことより、慢性の低 Na 血症患者においては症候性/無症候性に拘らず、慎重に血清 Na 濃度の補正を行う必要があることが示唆された。

P-062

低ナトリウム血症による入院の季節変動に関する検討

労働者健康安全機構関西労災病院腎臓内科

松下 泰祐, 今井 淳裕, 島田 直幸, 北村 香奈子, 勝間 勇介, 松岡 佑季, 大田 南欧美, 末光 浩太郎, 和泉 雅章

【背景・目的】救急症例において、気温が高い季節にナトリウム(Na)が低い症例が多い傾向があることが報告されている。当科における低 Na 血症補正のための入院も夏季に多い印象があったため月別の推移と気温の関係について検討を行った。【対象・方法】当院で2018年1月から12月に低 Na 血症の補正目的に入院となった全症例に関して、月別の症例数、気温、低 Na 血症の原因などについて後ろ向きに検討した。【結果】対象22例の平均年齢は74.2歳(男女比4:7)入院時の平均 Na 濃度は120.1 mEq/Lであった。月別の低 Na 血症の入院患者数は春から夏にかけて気温の上昇と共に増加し、8月に最大となった。平均気温が20℃以上の6ヶ月間と20℃未満の6ヶ月間を比較すると20℃以上の6ヶ月間の方が低 Na 血症による入院が多くなった。月毎の最高気温、最低気温、平均気温と低 Na 血症入院患者数は正の相関関係を有する傾向が認められた。【結語】低 Na 血症による入院と気温には関連性が認められる可能性があるが、更に観察期間を長くしての検討が必要である。

P-063

聖路加国際病院における高 Na 血症に対しての緩徐補正アプローチの成績

聖路加国際病院腎臓内科

種本 史明, 長浜 正彦, 中島 大輔, 孫 楽, 伊藤 雄伍, 瀧 史香, 丹野 有道, 中山 昌明

【背景】浸透圧脱髄症候群(ODS)は低 Na 血症の過補正との関連で知られているが、急性高 Na 血症との関連も近年報告されている。一方で、慢性高 Na 血症に対する急速補正は脳浮腫のリスクとして知られている。臨床経過が明確でないことが多い高 Na 血症に対し、その補正速度に関するエビデンスが乏しい中で、我々は緩徐補正アプローチを基本としている。この治療成績を報告する。【対象】2018年1月~12月の当科入院患者で、入院時に血清 Na 値155 mEq/L以上の高 Na 血症を呈した4例。【結果】4例の中で意識障害が遷延した2例において頭部MRIで、高 Na 血症の急性発症を疑わせる ODS 所見が確認された。緩徐補正アプローチは24時間で10 mEq/Lを補正上限とするもので、この2例に対しても本治療を実施した。治療経過中に全例で新規の脳浮腫は認められず、ODS 2例についても意識障害・画像所見ともに経時的に改善を認めた。【考察】高 Na 血症による器質性病変は十分認識されていないが、急速な浸透圧上昇に伴って発症する ODS は一定の頻度で起きていると考えられる。このような例に対する安全な Na 補正速度についてのエビデンスは乏しいが、緩徐補正アプローチは治療効果も期待できる安全な補正法であると考えられる。

P-064

Na 濃度異常を伴う血液浄化療法患者の Na 濃度変化予測式の検討

北海道大学病院内科 II

近藤 桂一, 中沢 大悟, 石川 康暢, 西尾 妙織, 渥美 達也

【背景と目的】著しい血清 Na 濃度異常を伴う患者に対する血液浄化療法は浸透圧性脱髄症候群や脳浮腫を避けるため緩徐な Na 濃度補正が必要である。今回、透析条件、透析中の補液の電解質濃度を考慮した血液透析(HD)、血液濾過透析時の血中 Na+K 濃度予測式を作成し、その妥当性を評価した。【方法】2018年に北海道大学病院で Na 濃度異常を伴った急性腎障害(AKI)に対して血液浄化療法を施行した患者のうち、透析条件や採血データを得られた4例を後ろ向きに検討した。【結果】4例の内訳は低 Na 血症3例(HD 2例、血漿交換(PE)+HD 1例)、高 Na 血症1例(PE+HDの後、補正点滴併用の持続血液濾過透析(CHDF))であった。HD時はすべての症例で透析液濃度の調整がされていた。HD時に1時間毎、CHDF時に数時間毎に採血されたすべてのデータで予測値との乖離が1.7 mEq/L未満であった。【考察・結語】Na 濃度異常を伴う患者に対する血液浄化では持続的静脈血濾過時の予測式の既報があるのみである。今回 HD に対応でき、さらに補液などの電解質濃度も考慮できる予測式を作成し実測値とほぼ合致した。本予測式は様々な条件で Na 濃度調整をかねた血液浄化療法を可能とする。

P-065

慢性腎臓病患者における低ナトリウム血症の頻度と関連因子に関する検討：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, ²九州大学病態機能内科学, ³奈良県立医科大学腎臓内科

井上 めぐみ¹, 中井 健太郎¹, 田中 茂², 石松 由季子¹, 古原 千明¹, 山本 修太郎¹, 高江 啓太¹, 黒木 裕介¹, 満生 浩司¹, 中野 敏昭², 鶴屋 和彦³, 北園 孝成²

【背景】低ナトリウム(Na)血症は、慢性腎臓病(CKD)患者の予後因子であることが報告されているが、低 Na 血症の規定因子については十分な検討がなされていない。【方法】医療機関に通院するCKD患者4,476人において、低 Na 血症の関連因子について横断的に検討した。変数減少法を用いて変数選択したロジスティック回帰モデルによって、低 Na 血症(血清 Na 値135 mEq/L未満で定義)の関連因子を探索した。【結果】低 Na 血症は88例(2.0%)にみられ、ステージ3b以降の高度CKD群において有意に増加した。最終モデルに選択された関連因子とそれぞれの調整後オッズ比は、低BMI(1.11; 95%信頼区間[CI], 1.04-1.19)、CKDステージ(1.51; 95%CI, 1.05-2.16)、低Hb(1.32; 95%CI, 1.13-1.53)、CRP(1.24; 95%CI, 1.06-1.46)、ベンゾジアゼピン服用(2.33; 95%CI, 1.40-3.91)であった。【結論】CKDステージの進行に伴い低 Na 血症の頻度は有意に増加した。痩せ、貧血、炎症、CKD進行、睡眠薬使用が低 Na 血症の独立した関連因子である可能性が示唆された。

P-066

高K血症にて救急受診した患者における加療と腎予後の検討

¹熊本赤十字病院総合内科, ²熊本赤十字病院腎臓内科

緒方 聖友¹, 濱之上 哲², 藤井 巳加¹, 石塚 俊紀², 川端 知晶², 豊田 麻理子², 早野 俊一², 上木原 宗一²

【背景】透析可能な三次救急病院では、高K血症に対する加療目的(主に緊急透析)に受診する患者が少なくない。【対象・方法】2012年4月~2018年3月の6年間で入院した患者群のうち、当院で高K血症が主病名で緊急入院を要した患者において、治療としての緊急透析を要する場合のリスク因子や、加療後の腎予後について後ろ向きに検討した。【結果】高K血症に対する緊急透析は、入院時eGFRが15未満の患者で有意に多く、緊急透析前にGI療法等の併用例が多かった。ACE阻害薬/ARBやスピロラクトンなどの高K血症を惹起する薬剤は緊急透析への影響が少なかった。また、その後の透析導入に関しては、多変量解析にて高輸、入院時GFRの関与が示され、治療としての緊急透析は差を認めなかった。【結論】CKDstage 5の患者では高K血症時に緊急透析を要するリスクが高い。高K血症を惹起する薬剤は緊急透析への関与は低く、加療としての緊急透析が腎予後に直結するわけではない。

P-067

RAS 系阻害薬は高カリウム血症の遷延に寄与する

大阪労災病院

川西 早秀, 河岡 孝征, 野見 洋基, 藁田 明希, 増山 慧, 徳山 敦之, 芳賀 亮太, 森 大輔, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】薬剤性高カリウム (K) 血症における高 K 血症の遷延に関する報告は少ないが、遷延が長期になると医療費増大などを含む副次的問題にも発展しうる。そこで代表的な高 K 血症惹起薬である RAS 阻害薬が高 K 血症の遷延にどの程度寄与するのかを検討した。【方法】単施設後方視的症例集積研究。2014年2月から2018年12月までの当院における K 6.5 mEq/L 以上の症例のうち維持透析症例、同日死亡に至った心肺停止症例を除いた201名を対象とし、RAS 阻害薬内服群152名と非内服群49名に分けて K 値正常化 (4.9 mEq/L 以下) までの日数を解析した。【結果】背景は年齢 (内服群 75 ± 10 歳 vs 非内服群 74 ± 12 歳), 男 (68% vs 55%), eGFR (16.1 [10.6, 23.5] ml/分/1.73 m² vs 11.3 [5, 21.5] ml/分/1.73 m²) [25%tile 値, 75%tile 値], 糖尿病 (58% vs 39%) であった。K 値正常化までの日数は RAS 阻害薬内服群で有意に長かった (Wilcoxon 順位検定 P=0.008)。また RAS 阻害薬は COX 比例ハザードモデルにて年齢, 性別, eGFR, 糖尿病の有無で補正後も K 値正常化までの日数の有意な予測因子であることが分かった (HR 1.6 95% CI [1.0-2.5] P=0.04)。【考察】RAS 阻害薬は高 K 血症の遷延に寄与しており、RAS 阻害薬内服例では K 値に注意してより慎重に血圧コントロールをする必要があると示唆された。

P-068

日本人補正期用量反応試験におけるジルコニウムシクロケイ酸水素ナトリウム (SZC) の有効性の部分集団解析

¹川崎医科大学, ²草津総合病院, ³春日井市民病院, ⁴千葉東病院, ⁵湘南鎌倉総合病院, ⁶聖マリアンナ医科大学病院, ⁷AstraZeneca K.K.

柏原 直樹¹, 西尾 利樹², 坂 洋祐³, 今澤 俊之⁴, 大竹 剛晴⁵, 柴垣 有吾⁶, 金 孝成⁷, 矢島 利高⁷, 皿井 伸明⁷

SZC は無味無臭、無機の経口カリウム吸着剤である (米国, 欧州で高 K 血症の適応で承認)。日本人用量反応試験 (Kashihara, ASN2018) において, SZC 5 g, 10 g はプラセボに比して有意に K を低下し, 良好な安全性と忍容性のプロファイルも確認された。今回, 高 K 血症をきたす基礎疾患の有無にかかわらず SZC の効果があるかを調べるため部分集団解析を行った。高 K 血症 (5.1-6.5 mmol/L) 患者を, SZC 5 g, 10 g またはプラセボに割付し, 1 日 3 回, 2 日間投与した。48 時間までの対数換算した K の変化速度と K 正常域 (3.5-5.0 mmol/L) に達した患者の割合を評価項目とした。部分集団は心不全 (HF), 糖尿病 (DM), 慢性腎臓病 (CKD), レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RAASi) の有無を用いた。103 名の日本人が SZC 5 g, 10 g, プラセボに各々 34, 36, 33 名割付けられた。HF, DM, CKD, RAASi は各々 13.6%, 60.2%, 75.7%, 77.7% であった。HF, DM, CKD, RAASi の有無に寄らず K 低下速度と正常化患者の割合は同様で, SZC の有効性は一貫していた。

P-069

HARMONIZE Global Study—日本人におけるジルコニウムシクロケイ酸水素ナトリウム (SZC) の有用性—

¹AstraZeneca K.K., ²JA とりで総合医療センター, ³AstraZeneca, Gaithersburg
皿井 伸明¹, 前田 益孝², Zhao June³, 金 孝成¹, 矢島 利高¹

【目的】SZC は無機結晶性の経口カリウム吸着剤であり, 米国および欧州で高 K 血症の適応で承認されている。267 名の主にアジア人を組入れた HARMONIZE Global Study (Zannad, ASN2018) において SZC 5 g, 10 g はプラセボに比して有意に血清 K (mmol/L) 低下を示し, 忍容性も確認された。今回, 日本人コホートのみのサブ解析を行った。【対象と方法】K ≥ 5.1 mmol/L の患者 68 名が登録された。SZC 10 g を 1 日 3 回, 48 時間投与した (補正期)。K が正常域 (3.5-5.0 mmol/L) に達した患者を 28 日間の維持期に 2 : 2 : 1 の割合で SZC 5 g, 10 g またはプラセボに無作為に割付けた。主要評価項目は維持期の平均 K, 副次評価項目は補正期の 48 時間及び維持期の K 正常患者の割合を, 安全性は有害事象を評価した。【結果】補正期は 67/68 名で血清 K が正常化した。維持期は 26, 27, 13 名がそれぞれ SZC 5 g, 10 g, プラセボに割付けられた。平均 K は SZC 5 g, 10 g, プラセボで 4.81 (名目上の p=0.003), 4.38 (p<0.001), 5.32, K 正常患者の割合は 76.9, 88.9, 30.8% であった。安全性の特段の懸念は示唆されなかった。【結論】日本人集団における有効性と安全性は全検討集団と一貫していた。

P-070

低 K 血症の補正が尿管マーカーに及ぼす影響の検討

国立病院機構大阪医療センター

野津 翔輝, 岩谷 博次, 東 優希, 別所 紗妃, 朝比奈 悠太, 小泉 信太郎, 木村 良紀, 倭 成史

【背景】我々は第 45 回本学会西部大会において, 低 K 血症で上昇した尿管マーカーが K 正常化に伴って改善した一例を報告している。今回, 尿管マーカーに影響を及ぼす因子に関して, 低 K 血症状態において検討した。【方法】2015 年 5 月から 2018 年 11 月までの間に低 K 血症があり, 当科で治療を有し, 尿 β₂-ミクログロブリン (β₂-MG) を 2 回以上測定した患者 22 例のうち, 血清 Alb 値 < 3.0 g/dL の症例を除外した 17 例を対象とした。尿 β₂-MG に関連する因子を後方視的に検討した。【結果】患者背景は, 年齢中央値 60 (四分位範囲 47-76) 歳, 男性 6 名 (27%), 血清 K 2.6 (2.2-3.0) mEq/L, eGFR, 59 (36-73) mL/min/1.73 m², 尿 β₂-MG 9820 (1850-13819) μg/L であった。血清 K 値は尿 β₂-MG の有意な負の予測因子 (β = -9259, p=0.0486) であった。また観察期間 11 (7-43) 日後の低 K 血症加療後は, 血清 K 4.1 (3.7-4.7) mEq/L, eGFR 45 (35-68) mL/min/1.73 m², 尿 β₂-MG 750 (350-4755) μg/L であった。血清 K 変化量 (β = -8733, p=0.0008) と初回観察時 eGFR (β = -132, p=0.0152) は, 共に独立した, 尿 β₂-MG 変化量の有意な負の予測因子であった。【考察】低 K 血症では尿管機能低下により尿濃縮力障害があるとされるが, 低 K 血症において上昇した尿管マーカー β₂-MG が, 低 K 血症の補正で比較的早期に低下し, 尿管機能が改善することが示唆された。

P-071

救急外来患者における低 K 血症の診断フローチャートアルゴリズムの有用性

東京都立多摩総合医療センター

吉田 駿, 千野 蘭, 鈴木 聡一郎, 崔 賢姫, 高桑 章太郎, 飯田 慎人, 土岐 徳義, 九鬼 隆家, 紀平 裕美, 羽田 学, 西尾 康英

【背景】低 K 血症の病因診断のためのフローチャートアルゴリズムは良く知られているが, 救急外来においては尿生化学検査が必須のアルゴリズムは非現実的で, 病歴や内服薬等の臨床情報のみで診断がつく例が多い。【目的】救急外来の低 K 血症患者の病因診断における臨床情報・フローチャートアルゴリズムの有用性を検討した。【方法】2017 年 4 月から 2018 年 12 月まで当院救急外来を受診・入院した低 K 血症 (血清 K 3.5 mEq/L 未満) が入院時 problem に挙げられた症例を対象とした。蓄尿検査が提出されていない場合は随時尿での K/Cre, TTKG, FEK 値を用いて腎性の K 排泄亢進の有無を判断した。【結果】対象患者のうち, 血液ガス分析, 尿生化学検査が提出されアルゴリズムの適応が可能な症例は 51 例であり, そのうち 35 例 (68.6%) は臨床情報で診断し得た。一方で 16 例 (31.4%) はアルゴリズムが有用と判断されたが, その多くが臨床情報のみで推察できない症例であった。【結論】救急外来における低 K 血症患者は臨床情報で多くは推察可能であるが, 病歴から推察できない約 3 割の症例においてはアルゴリズムが有用であった。

P-072

一般地域住民における血清クレアチニンによる推定糸球体濾過量 (eGFR) の季節差

¹東北大学腎・高血圧・内分泌内科, ²東北大学東北メディカル・メガバンク機構

良知 弘務¹, 土屋 業歩², 平田 匠², 中谷 直樹², 中村 智洋², 成田 暁², 小暮 真奈², 栗山 進一¹, 菅原 準一¹, 呉 繁夫¹, 宮崎 真理子¹, 寶澤 篤²

【目的】高血圧患者で夏期に eGFR が低下するという報告がある。これが, 一般地域住民ではまるかば不明である。また一般地域住民での性・年齢別の腎機能の季節差を示した報告はない。本研究では一般住民について性・年齢別に eGFR が季節間で差があるか横断的研究で検討した。【方法】東北大学東北大学腎・高血圧・内分泌内科の地域住民コホート調査のデータを用いて分析した。宮城県在住の 20 歳以上の男女で, ベースライン調査 (2013~2016 年) に参加した 54,952 人のうち, 採血・既往症の欠損のない, 51,313 人を分析対象とした。検査時の季節を夏期 (6-9 月), 冬期 (12-3 月), 他期 (その他) とし, 男女別, 年齢階級別に, 共変量を既往歴, BMI, 飲酒, 喫煙歴とした。共分散分析を行い eGFR 値の最小二乗平均を求めた。【結果・結論】全年齢において女性の最小二乗平均した eGFR (95% 信頼区間) は夏期 68.5 (66.0-71.0), 冬期 71.5 (69.1-73.9) であり, 男性は夏期 71.3 (65.3-77.3), 冬期 72.6 (66.6-78.6) と男女共, 夏期と冬期で有意な差が示された (男性 p=0.0036, 女性 p<0.001)。女性, 若年において季節差が大きい傾向を示した。

P-073

腹直筋を用いた Inulin clearance の有効性の検討

¹佐賀大学医学部内科学講座腎臓内科, ²嬉野医療センター腎臓内科

福田 誠¹, 末永 敦彦¹, 水田 将人¹, 山崎 政虎¹, 力武 修一¹, 吉原 万貴¹, 高島 毅², 宮園 素明¹, 池田 裕次¹

腎機能評価には, Creatinine (Cr), CystatinC (CysC) および各 eGFR, Creatinine Clearance (CCr) が用いられている。実際の腎機能評価には Inulin clearance (CIn) が有効であるが, 検査は煩雑であり施行例は限られている。当院で施行した CIn 検査を筋肉量の観点から評価することとした。**【方法】**2013年から2018年の間に38名がCIn検査を受けていた。そのうちCr, CysC, CCr, 腹部CTが行われていた22名を対象とした。筋肉量の指標として, CTでの腹直筋の厚みを用いた。腹直筋の厚みが10mm以上と未満の2群(各11例)に分類しCInとCCrの測定値差, 各種パラメータ, 腎不全進行速度を比較した。**【結果】**全体の平均年齢は58.5(17-91)歳。腹直筋の厚みは10.7(6.1-17.2)mmであった。CCrとCInの測定差は腹直筋が薄い群では37.6±29.6%に対して, 腹直筋が厚い群では30.5±17.8%であった。**【考察】**慢性腎臓病の症例は腹部CTを行っていることが多い。腹直筋の厚みが薄い症例ではCCrのみでは腎機能過大評価の可能性があり, CInを行う意義があると考えられた。その他, 各種パラメータに関しても報告する。

P-074

当院の腎生検患者における eGFR slope の検討

春日井市民病院

丹羽 俊輔, 加藤 彰寿, 峠田 直人, 野田 悠平, 三村 哲史, 坂 洋祐, 成瀬 友彦, 渡邊 有三

【緒言】腎疾患患者の natural course や腎機能悪化の危険因子は患者のみならず, 医療者の関心も高く, メルクマールがあれば外来診療の一助にもなる。昨今, 腎機能推移のマーカーとして eGFR slope が注目されている。今回我々は当院で腎生検を施行し診断に至った腎疾患患者の eGFR slope を評価し, natural course や腎機能悪化の危険因子の検討を行った。**【方法】**2011年7月から2017年12月の間に当院で腎生検を施行した患者, 計225名の解析を行った。1年フォロー群(腎硬化症, 糖尿病性腎症, IgA腎症, MCNS, 膜性腎症), 3年フォロー群(IgA腎症, MCNS, 膜性腎症)の疾患別の eGFR 推移を解析し, IgA腎症においては性別, 喫煙の有無, 高血圧症の有無, 脂質異常症の有無, 蛋白尿 (cut off は1g/日), ステロイド使用の有無での eGFR 推移を解析した。**【結果】**1年フォロー群において, 糖尿病性腎症はIgA腎症, MCNSに比べて eGFR 低下率が有意に高かった(p<0.01)。3年フォロー群において, IgA腎症, MCNS, 膜性腎症に eGFR 低下率の差は無かった。IgA腎症は喫煙により3年後の eGFR 低下率が有意に高かった(p=0.037)。**【結語】**糖尿病性腎症では他疾患に比較して早期に腎機能が低下し, IgA腎症は喫煙による腎予後悪化が示唆された。

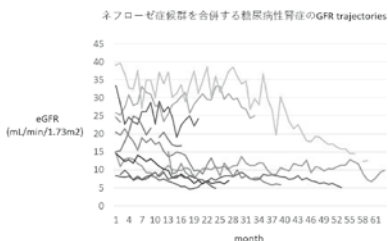
P-075

ネフローゼ症候群を合併する糖尿病性腎症の GFR trajectory

中山寺いまいクリニック

今井 圓裕

ネフローゼレベルの尿蛋白を合併する糖尿病性腎症の予後は極めて悪いが, 尿蛋白が減少し, 寛解に至る症例が25%あることも報告されている。2012年から2018年に当院を受診したネフローゼ症候群を合併する糖尿病性腎症患者連続10例に減塩と低たんぱく食を指導し, RAS系阻害薬を投与, 血圧を130/80 mmHg未満に治療して観察した。男性7例, 女性3例, 年齢64.4±11.3歳, 平均観察期間35か月であった。3.5 g/day以上の尿蛋白を認めた時点での血清Cr値3.27±1.87 mg/dL, eGFR 19.8±9.1 mL/min/1.73 m²。尿蛋白6.0±2.4 g/dL, 血清アルブミン値3.1±0.6 g/dL。尿蛋白が減少した5例において eGFR slope は減少した。尿蛋白が変わらないか, 増加した5例では eGFR slope は増加した。内2例は尿蛋白が減少しなくても GFR は一定期間安定した。厳格な降圧とRAS阻害薬による50%以上の尿蛋白の減少はCKD5においてもGFRを安定させる。



P-076

Fontan 循環を持つ患者の腎機能評価

高知大学小児思春期医学

石原 正行, 長尾 佳樹, 藤枝 幹也

【はじめに】Fontan 循環を持つ患者では, 腎機能についての長期的評価は確立されていないため, 当科で経過観察中の患者の腎機能について評価した。**【目的】**当科通院中のFontan 循環を持つ患者の腎機能について評価する。**【方法】**平成30年12月31日時点で当科循環器外来通院中の患者14名について推定GFR値を算出した。推定GFRの算出方法は, 18歳未満は小児腎臓病学会の上村の五次式を, 18歳以上は日本腎臓学会の推算式を用いた。データ欠損の1名, 腹膜透析中の1名は計算から除外した。**【結果】**最終検査時年齢中央値は20.6歳(7.4-39.1), 男性(児)6名女性(児)6名であった。手術時年齢中央値は3.0歳(1.3-15.7), 手術から最終検査時までの中央値は18.45年(2.4-28.2)であった。推定GFR平均値は104±19 mL/min/1.73 m² (73.6-136.7)。CKD stage 1が9名, stage 2が3名であった。CKD stage 2の3名のうち2名は30代後半であったが, 1名は7.9歳でeGFR値は12名中最も低い73.6 mL/min/1.73 m²であった。腹膜透析中の1名は腎機能障害と難聴の濃厚な家族歴を有する27.5歳女性で15歳時に腹膜透析導入となった。**【考察】**評価した12名中3名25%がCKD stage 2の腎機能障害を有しており, 今後の腎機能障害の推移について評価が必要である。現在CKD stage 1の患者も含めFontan 循環を持つ患者の長期的腎予後評価は患者のQOLを考える上でも大切であると思われる。

P-077

潜在性甲状腺機能低下症を合併した慢性腎臓病患者の腎機能の推移

山梨大学医学部第3内科

諏訪 博史, 山口 安乃, 古屋 文彦, 北村 健一郎

【背景】潜在性甲状腺機能低下症における甲状腺ホルモン低下は生体での恒常性の維持を困難にし, 生活習慣病などの悪化の誘因の一つである。潜在性甲状腺機能低下症を合併する慢性腎臓病(CKD)患者に対する甲状腺ホルモン補充の適応については明確な基準はない。目的: 甲状腺機能とCKD患者の腎機能悪化との関連を明らかにする。**【方法】**TSH 2.5 IU/ml以上の潜在性甲状腺機能低下症を合併するCKD患者38人の甲状腺機能の基礎値(甲状腺ホルモン(fT3, fT4), TSH), 尿蛋白量, eGFR, CKD基礎疾患との関連を検討する。また1年間のΔeGFRとの関連についてretrospectiveに解析した。**【結果】**腎硬化症73.7%(28人), 糖尿病性腎症26.3%(10人)。エントリー時点での尿蛋白量と血中TSHは正の相関があり, 尿蛋白量はfT3/fT4と負の相関を認めた。経過中のGFRの低下はTSHと負の相関があり, fT3/fT4とは正の相関を認めた。**【結語】**慢性腎臓病患者における, 甲状腺機能低下の合併は, 尿蛋白の増加や腎機能障害増悪の危険因子となる可能性がある。fT3/fT4比も同様に, 尿蛋白および腎機能障害増悪との相関がみられた。CKD患者における潜在性甲状腺機能低下症には, 慢性炎症に起因する non-thyroidal illness (低T3症候群)の病態を合併する症例が含まれている可能性があり考慮する必要がある。

P-078

超音波検査を用いた腎皮質計測による腎不全進行予測の縦断的検討

鳥取大学機能病態内科学

寶意 翔太郎, 高田 知朗, 伊田 絢美, 前 ゆかり, 福田 佐登子, 宗村 千潮, 磯本 一

【背景】腎臓の大きさは腎機能と関連するが, 慢性腎臓病の進行のリスクかどうかは明らかになっていない。本研究の目的は超音波検査を用いた腎臓の大きさの形態学的な評価により腎不全の進行予測が可能かを検討することである。**【方法】**87名の慢性腎臓病患者の腎長径, 腎体積, 腎皮質径, 腎髓質径を含む腎臓の形態学的指標を超音波検査で計測し, 体格で補正した。腎機能をベースラインと2年後に測定し, 2年間での腎機能の低下率と腎臓の形態学的指標との関連について解析した。**【結果】**身長で補正した腎皮質径は腎機能低下と関連がみられた(r=0.426, p<0.001)。身長で補正した腎皮質径による腎機能低下の予測は, ROC曲線のAUCが0.786であった。身長で補正した腎皮質径が4.0 mm/mをカットオフとした場合, 30%以上の腎機能低下あるいは透析導入のリスクの感度は72.5%, 特異度は80.0%であった。**【結語】**腎不全の進行予測の新しい方法として, 超音波検査を用いた腎皮質径の測定が有用である。

P-079

慢性腎臓病患者における腎機能低下予測因子としての血漿アンピリン濃度の意義

富山大学第二内科

掛下 幸太, 小池 勤, 平澤 慧里子, 高嶋 英子, 藤岡 勇人, 山崎 秀憲, 絹川 弘一郎

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者において, 1 年間の eGFR の変化に関連する因子を調べ, 血漿アンピリン (AVP) 濃度の腎機能低下予測因子としての意義を検討した。【方法】当院で治療中の患者 100 例を対象に, 血漿 AVP 濃度および既知の腎機能低下予測因子 (蛋白尿や血圧など) を測定した。対象患者を腎機能正常群 (G1, G2) 50 例と CKD 群 (G3a~G5) 50 例に分けて, 測定した項目と 1 年間の eGFR の変化 (1 年後の eGFR 値 - ベースラインの eGFR 値: Δ eGFR) との関連を評価した。【成績】CKD 群では, Δ eGFR はベースラインの eGFR 値との間に正の相関関係 ($r=0.25$, $p<0.05$), 収縮期血圧および尿蛋白/Cr 比との間に負の相関関係 ($r=-0.30$, -0.41 , 各々 $p<0.05$) を認めた。また, Δ eGFR は血漿 AVP 濃度の上昇とともに低下した ($r=-0.28$, $p<0.05$)。 Δ eGFR を目的変数, ベースラインの eGFR 値, 収縮期血圧, 尿蛋白/Cr 比, 血漿 AVP 濃度を説明変数として重回帰分析を行った結果, 血漿 AVP 濃度はベースラインの eGFR 値, 収縮期血圧, 尿蛋白/Cr 比とともに Δ eGFR の独立した規定因子となった。一方, 腎機能正常群では, CKD 群で認められた血漿 AVP 濃度と Δ eGFR との関連はなかった。【結論】CKD 患者では, 血漿アンピリン濃度が腎機能低下予測因子として有用であることが示唆された。

P-080

進行期腎障害患者における“1年以内透析導入予測スコアリングモデル”の開発

聖路加国際病院腎臓内科

瀧 史香, 中島 大輔, 種本 史明, 孫 楽, 伊藤 雄伍, 長浜 正彦, 丹野 有働, 中山 昌明

【背景・目的】透析導入に際し, アクセスの作成は少なくとも導入の半年から 1 年前が望ましいとされており, “導入まであと 1 年”を臨床予測できることは腎臓内科医にとって有用である。これらを予測するためのリスクスコアモデルの作成につき検討した。【方法】2004 年 4 月から 2017 年 12 月末まで, 当院外来に通院中であった CKD4・5 期の患者において, 初診時から 1 年以内に透析になった患者 (D 群) とそれ以外の患者 (ND 群) との間での臨床背景・検査データの違いにつき抽出し多変量解析を行った。これらの結果からリスクスコアモデルを作成した。【結果】全患者 612 人のうち, 67.3% は男性, 平均年齢は 68.1 歳, 原疾患は DM 腎症 62% であった。D 群は 47 人, 7.6% であり, D 群と ND 群とでは, eGFR, DM 合併の有無, 利尿剤使用の有無, Hb, 蛋白尿量に有意差があった。これらのうち, eGFR (Stage 4: 0 点, Stage 5: 5 点), DM 合併の有無 (+: 2 点, -: 0 点), 利尿剤使用の有無 (+: 5 点, -: 0 点), 蛋白尿量 (<1 g/gCrn: 0 点, $1-5$ g/gCrn: 3 点, >5 g/gCrn: 7 点) とし, リスクスコアを作成した。このスコアの感度は 0.78, 特異度は 0.91 であった。Validation の結果等に加え報告する。

P-081

出生時における腎機能評価としての血清シスタチン C の検討

¹倉敷中央病院小児科, ²たけだ小児科, ³倉敷中央病院産婦人科
澤田 真理子¹, 金藤 三花¹, 上田 和利¹, 吉崎 加奈子¹, 徳増 智子¹, 久保田 真通¹, 高橋 章仁¹, 綾 邦彦¹, 武田 修明², 長谷川 雅明³, 渡部 晋¹

【緒言】新生児の腎機能評価に, 血清クレアチニン値 (SCr) は広く使用されている。しかし, 出生時 SCr は母体の影響を強く受け, 児の腎機能を反映しない。出生時 SCr と血清シスタチン C (CysC) を測定し, 検討した。【方法】出生直後から当院 NICU で管理した新生児のうち, 臍帯血 CysC と SCr を測定した症例を対象とした。診療録を用いて後方視的に臨床情報を収集した。SCr は酵素法, CysC はラテックス免疫比濁法を用い, 室温で測定した。臨床経過から, 正常群, 母体慢性腎臓病 (CKD) 群, 急性腎障害 (AKI) 群, 腎不全群の 4 群に分けて検討した。院内の倫理委員会の承認を受けて実施した。【結果】症例は全 10 例, 男児 5 例, 女児 5 例, 在胎週数 27~41 週, 出生体重 859~3,390 g であった。SCr と CysC は全く相関しなかった。母体 SCr と臍帯血 SCr は, ほぼ一致し, よく相関した ($R^2=0.90$)。CysC は, 正常群 1.26~1.53, 母体 CKD 群 1.60, AKI 群 1.78~2.17, 腎不全群 4.09~7.07 mg/L であった。【考察】CysC は, 正常群, AKI 群, 腎不全群の順に高値を示した。CysC は胎盤を通過せず, SCr と比し, 児の腎機能をより正確に評価し得る。基準値・カットオフ値の十分な検討はなく, 今後の検討を要する。

P-082

低出生体重かつ早産で出生した児の学童期腎機能とその推移

¹嬉野医療センター小児科, ²佐賀大学小児科岡 政史¹, 陣内 久美子², 大塚 泰史²

【緒言】本邦では低出生体重児割合は約 30 年間で 5% から 10% にまで増加している。DOHaD 説により低出生体重を基礎とした CKD 診療が必要と考えられるが, 早産低出生体重児の腎機能を検討した報告は多くない。【対象・方法】1999 年 4 月からの 12 年間に佐賀病院 NICU を生存退院した早産 (在胎 36 週未満) かつ極低出生体重児 (1500 g 未満) 503 名のうち, 6 歳と 12 歳時に検診を受けた 79 名を対象とした。それぞれの検診時の身長と sCr から 5 次式を用いて推算糸球体濾過量 (Cr-eGFR) を求め, その変化と周産期因子 (出生体重, 臍帯血 pH, 肺サーファクタント投与など) との関連を統計学的に検討した。【結果】対象群は男児 50 名 (63.3%), 在胎週数 28.3 \pm 2.8 週, 出生体重 1011 \pm 329 g だった。6 歳と 12 歳時の eGFR はそれぞれ 110.9 \pm 20.0 ml/min/1.73 m², 116.1 \pm 21.3 ml/min/1.73 m² であり, CKD stage 2 以上は 15 名と 7 名 (8.9%) だった。6 歳から 12 歳までの 6 年間で eGFR が 25% 以上低下した対象はなかった。同期間で eGFR が低下した 33 名 (41.8%) と低下しなかった 46 名とで周産期因子の関連を検討したが, 有意な因子は確認できなかった。【結論】本検討では eGFR 低下と周産期因子の関連は明らかではなかったが, 早産極低出生体重児の 41.8% は学童期での腎機能低下が疑われ, 8.9% は 12 歳時に CKD stage 2 以上と考えられた。早産低出生体重児には慎重な観察, 評価が必要である。

P-083

ネフローゼ症候群におけるコレステロール, コリンエステラーゼの変化と臨床的特徴

神戸大学腎臓内科, 腎・血液浄化センター

後藤 公彦, 藤井 秀毅, 河野 圭志, 後藤 俊介, 西 慎一

【背景】総コレステロール (TC), コリンエステラーゼ (ChE) はネフローゼ症候群 (NS) で上昇することが知られているが, その変化と臨床的特徴を述べた研究は少ない。本研究ではこれらについての検討を行った。【方法】2010 年 4 月-2016 年 3 月に NS で当科に入院し, 病学的診断も得られた 102 例を対象とした。入院時の血液, 尿検査データ, 臨床背景, 病理像を検討した。【結果】TC, ChE ともに上昇している群 (A 群) は 48 名 (47%), TC のみ上昇している群 (B 群) は 43 名 (42%), ChE のみ上昇している群 (C 群) は 2 名 (2%), ともに上昇を認めない群 (D 群) は 9 名 (9%) であり, ほとんどが A もしくは B 群であった。A 群は比較的腎機能が保たれており (eGFR: 67.6 \pm 16.4 ml/min/1.73 m²), Alb の低下が大きく, TC の上昇が大きく, 尿比重が高く, FENa が低いという特徴がみられた。一方, B 群は腎機能がやや低下しており (eGFR: 53.7 \pm 24.8 ml/min/1.73 m²), やや高齢で, Alb, FENa の低下, TC, 尿比重の上昇が A 群ほど大きくはないという結果であった。また, A 群では微小変化群 (56%), ついで膜性腎症 (33%) の 2 つがほとんどであり, 一方, B 群は様々な疾患が含まれていた。【考察】NS の臨床経過および生体内での変化が急激な群で, TC, ChE がともに上昇することが推測された。

P-084

統一した監査基準によるネフローゼ症候群の診療記録の改善

¹広瀬クリニック, ²長崎大学病院腎臓内科, ³諫早総合病院腎臓内科, ⁴長崎医療センター腎臓内科, ⁵佐世保市総合医療センター腎臓内科, ⁶川崎胃腸科外科医院

廣瀬 弥幸¹, 井上 大², 石井 拓馬³, 山口 貢正⁴, 高木 博人², 坂本 良輔², 石丸 由佳³, 辻 清和³, 鳥越 健太³, 鳥越 未来², 幸田 久美子², 太田 祐樹², 北村 峰昭², 川崎 智子⁶, 中沢 将之⁵, 山下 裕², 小畑 陽子², 西野 友哉²

【目的】長崎県の 3 医療機関では, 病歴が重要であるネフローゼ症候群 (NS) の診療録の監査基準を策定して 2014 年度より監査を行っている。4 年間の状況から, 診療記録の問題点について検討する。【方法】長崎県内 3 医療機関の腎臓内科に入院した初発の NS を対象とし, 各施設のそれぞれ 1 名の医師が 47 項目の監査を行った。【結果】病歴や臨床経過の平均は改善傾向を示した。項目別には, 体重変動, 身長や皮疹, 抗核抗体や補体, 初期治療計画等が改善傾向した。先行感染や膠原病を示唆する所見, 食事療法の記載は不十分な状態であった。身体所見では比較的施設間の差が大きかった。【考察】全体的には改善傾向と考えられた。身体所見では記載の習慣的なものが影響していることが考えられた。サルコペニアの問題もあり, 食事療法について注意喚起が必要である。【結論】記載状況は全体として改善傾向であるが, 今後も継続し, 標準化を図る。

P-085

治療反応予測因子としての Selectivity Index の有用性
順天堂大学腎臓内科
中山 麻衣子, 鈴木 仁, 高木 美幸, 鈴木 祐介

【背景】本邦では一次性ネフローゼ症候群 (NS) の原疾患として MCD が最も多い。ステロイド治療の反応性はよく、鑑別の初期検査として Selectivity Index (S.I.) が一般的に使用される。しかし、S.I. の鑑別における臨床的妥当性は未だ十分に明らかにされていない。本研究では、NS の原疾患毎の治療反応性、S.I. と治療反応性との関連を解析した。【方法】2013 年から 2018 年に腎生検を施行した NS 患者 77 例のうち、一次性糸球体腎炎 53 例を対象とし、腎生検時の臨床的特徴、ステロイド薬を用いた初回治療による寛解率、再発率を原疾患ごとに評価した。【結果】MCD, MN, FSGS および MPGN の比率は、それぞれ 57%, 30%, 10% および 3% であった。腎生検時、MCD は他の原疾患と比較して尿蛋白量、低アルブミン血症、脂質異常症の程度が最も重度であった (P=0.004)。各原疾患の初期治療による完全寛解率は、MCD 93%, MN 50%, FSGS 40%, MPGN 50% であった。MCD は寛解率が高い一方で、免疫抑制剤投与中にも関わらず 39.2% に再発を認めた。S.I. は MN 患者の 62.5%, FSGS 患者の 60% で高選択性 (S.I.<0.2) を示し、診断的意義は乏しいと考えられた。しかし、原疾患に関わらず高選択性を示す症例では初期治療で高い寛解率を示す傾向がみられた。【考察】S.I. は NS におけるステロイド治療反応性を評価するのに有用と考えられた。

P-086

ネフローゼ症候群における性、年齢、腎機能別の尿蛋白選択性と寛解との関連性についての検討
岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科学分野, 岩手医科大学病理学講座機能病態学分野
田中 文隆¹, 及川 浩樹², 旭 浩一¹, 赤坂 祐一郎¹, 松浦 佑樹¹, 渡邊 取司¹, 高橋 今日子¹, 瀬川 利恵¹, 守屋 雄太¹

【背景】尿蛋白選択指数 (selectivity index : SI) はネフローゼ症候群のステロイド治療反応性の指標であることが古くから知られている。われわれは、ネフローゼ寛解予測上の SI の有用性を性別や年齢、腎機能別に解析した。【方法】新規にステロイド薬を導入したネフローゼ症候群 48 例 (平均年齢 51.1 歳) を対象とした。導入一か月後の随時尿での尿蛋白/クレアチニン比 <= 0.3 g/gCr を寛解と定義し、ステロイド薬導入前 SI の寛解予測精度を ROC カーブ下面積 (AUROC) を用いて解析した。【結果・結論】全体で 21 例 (43.8%) が寛解した。腎機能保持例、男女、若年高年ともに、SI はステロイド治療反応性予測のための比較的優れた指標である (表)。

	n	AUROC	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
性別	Male	29	0.868	0.20	80.0	84.2	72.7
	Female	19	0.886	0.16	63.6	100.0	100.0
年齢 (歳)	< 65	28	0.874	0.18	76.5	90.9	92.9
	≥ 65	20	0.883	0.34	100	68.8	44.5
eGFR (ml/分 /1.73m ²)	≥ 60	21	0.933	0.20	86.7	100	100
	< 60	27	0.754	0.34	100	57.1	40.0

P-087

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-DQ の解析
秋田大学医学研究科, 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター, 秋田大学理工学部
小松田 敦¹, 加賀 一¹, 藤山 信弘², 涌井 秀樹³

【背景・目的】日本人の特発性膜性腎症 (I-MN) では HLA クラス II 遺伝子の 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) も遺伝子的背景として本邦から HLA-DR8 との関連が報告されているが、HLA-DQ との関連の報告は稀で (Biomark Insights 9 : 23-8, 2014)、当科での I-MN と B-MN での HLA-DQ について検討する。【方法】腎生検により I-MN と診断した 31 例と B-MN と診断した 23 例につき HLA-DQ を解析し、それらの頻度を比較検討した。【結果】HLA-DQA1*0102 の頻度は I-MN 群 26.7%, B-MN 群 10.0% であり I-MN で高い傾向にあった (p=0.074)。DQB1*0602 の頻度は I-MN 群 24.1%, B-MN 群 2.4% で I-MN で有意に高かった (p=0.0065)。日本組織適合性学会の HLA-DQA1 と DQB1 推定アレル一覧表との比較では I-MN 群は HLA-DQA1*0102 と HLA-DQA1*0302 で有意差を認めた (13.4% vs 26.7%, p=0.0031, 14.4% vs 3.3%, p=0.024)。B-MN 群は HLA-DQA1*0505 で有意差を認めた (4.4% vs 12.5%, p=0.04)。I-MN 群は HLA-DQB1*0303, HLA-DQB1*0602 で有意差を認めた (15.5% vs 5.2%, p=0.047, 7.2% vs 24.1%, p=1.098x10⁻⁶)。B-MN 群では HLA-DQB1*0301 で有意差を認めた (15.5% vs 5.2%, p=0.047)。【結論】I-MN と B-MN の HLA-DQ のアレル頻度は明らかに異なり、それらの発症に促進的または抑制的なアレルの存在が示唆された。

P-088

尿沈渣の卵円形脂肪体は小児特発性ネフローゼ症候群の簡便な予後予測マーカーになり得る
大阪医科大学小児科, 有澤総合病院血液浄化センター
松村 英樹¹, 芦田 明¹, 藤井 裕子¹, 山崎 哲司¹, 白数 明彦¹, 中倉 兵庫², 玉井 浩¹

【緒言】近年は難治性ネフローゼ症候群 (NS) に対する遺伝子検査が行われ、診断・治療に応用されているが、簡便に行える検査ではない。一方、尿沈渣は日常診療のルーチン検査である。尿沈渣で検出される卵円形脂肪体 (OFB) は、一般には NS で高率に認められるとされ、成人 NS の診断基準では参考所見に挙げられている。腎障害の進行に伴い出現が増加するとの報告もあるが、十分に検討されているとは言い難い。今回、小児特発性 NS において、OFB が難治性 NS の予後予測因子になり得るかどうかが検討した。【方法】当科で経過観察中の小児特発性 NS 患者において、初発時および再発時の OFB の有無を後視的に検討した。【結果】初発あるいは再発時の尿沈渣を調べた 45 名のうち、経過中に OFB を認めたのは 11 名だった。ステロイド抵抗性 NS では 8/13 名 (62%) で認めたのに対して、ステロイド感受性 NS では 3/32 名 (13%) に認めたのみだった。CKD に進展した症例では全例で継続して認めたのに対して、ステロイド感受性 NS では単発で 1~2 回認めただけだった。【考察・結論】小児特発性 NS で継続して OFB を認める症例はステロイド抵抗性 NS である可能性が高く、腎予後も不良である可能性が高い。

P-089

腎疾患における尿中 D ダイマー分子種の解析
JCHO 仙台病院, LSI メディエンス
北本 康則¹, 浜口 裕明¹, 森川 勉¹, 桜井 錠治²

【はじめに】腎炎と凝固線溶異常については古くから多くの研究があるが、未だ不明の点が多い。私たちはこれまでに尿のトロンビンが腎糸球体炎で誘導される糸球体組織凝固活性を示す事を明らかにした。今回、凝固反応により糸球体組織に沈着したフィブリンが溶解される腎組織での線溶系活性化を尿中に排泄される D ダイマーの測定により解析する可能性について検討した。【方法】随時尿が蛋白陽性、潜血陰性、血漿 D ダイマー 0.7~6.7 μg/ml の 5 症例を対象として、尿を濾過フィルターまたは硫酸カットで濃縮後に自動測定機で 3 種の D ダイマー試薬を用いて測定し、これを尿クレアチニン濃度で補正し、D ダイマーの 1 日排泄量とした。血漿 D ダイマー濃度と体重から循環血液中の D ダイマー総量を推算した。ウェスタンブロット法で尿中 D ダイマーの分子種を調べた。【結果】一日当たりの尿中ロスの試算値は最大で循環血漿中の D ダイマー総量の約 4.5% であった。尿中の D ダイマーは分子量 250 kD から 1000 kD まで幅広く見られた。【結論】ネフローゼで糸球体に漏れ出る D ダイマー量は血漿 D ダイマー濃度には影響しない程度と考えられた。糸球体で濾過されない 1000 kD 以上の高分子 D ダイマーが尿中にみられ、これを測定する事により糸球体組織での線溶系活性化を評価できると考えた。

P-090

急性間質性腎炎を合併したネフローゼ症候群の尿中ポドサイトによるステロイド感受性予測
獨協医科大学循環器・腎臓内科
横山 翔平, 阿部 誠, 海賀 安希子, 石光 晃, 内田 麻友, 平尾 潤, 古市 将人, 永瀬 秋彦, 小野田 翔, 大平 健弘, 村山 慶樹, 里中 弘志, 藤乘 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】急性間質性腎炎にネフローゼ症候群を合併した 2 症例で尿中ポドサイトと尿蛋白電気泳動でステロイド感受性を検討した。【方法】腎生検施行時に尿沈渣を抗ポドカリキシン抗体により染色し、ポドサイト数を蛍光顕微鏡により数えた。尿蛋白分画を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離した。【結果】症例 1 は 17 歳男性。イブプロフェン内服 1 週間後に浮腫出現。尿検査でポドサイト 3.5 個/HPF と尿蛋白電気泳動で高分子蛋白質排泄が増加していた。腎生検では微小変化群で、間質性酸液浸潤を認めた。ステロイドパルスと経口ステロイドを 8 週間で緩解せず、シクロスポリンを追加し寛解に 6 か月かかった。症例 2 は 69 歳男性。悪性黒色腫に CTLA4 阻害薬投与後、蛋白尿 8.1 g/gCr と急性腎障害をきたした。尿中ポドサイトは 0.82/HPF で、尿蛋白電気泳動ではアルブミン尿が主体であった。腎生検では微小変化群に間質の濾胞状リンパ球浸潤を認め、ステロイドですぐに完全寛解になった。【結論】急性間質性腎炎合併の微小変化群では尿中ポドサイト数と尿蛋白電気泳動でステロイド感受性が予測できる。

P-091

腎生検患者の尿中ポドサイト排泄と治療反応性

獨協医科大学循環器・腎臓内科

海賀 安希子, 阿部 誠, 石光 晃, 横山 翔平, 内田 麻友, 平尾 潤, 永瀬 秋彦, 古市 将人, 小野田 翔, 村山 慶樹, 大平 健弘, 上野 泰彦, 里中 弘志, 藤乘 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】尿中ポドサイトの脱落は糸球体硬化につながるため、尿中ポドサイトの排泄が腎予後に影響するか検討した。【方法】2017年9月から2018年12月に腎生検を施行した73例の尿中ポドサイト数を蛍光標識抗ポドカレキシン抗体で染色して10視野あたりの平均数を求めた。多変量解析で尿中ポドサイト数、腎生検時の血液・尿検査、腎エコー検査などと腎予後の相関を検討した。【結果】尿中ポドサイト数は尿蛋白量と有意な相関を示した ($R=0.28$, $P<0.05$)。尿中ポドサイト排泄数は治療による完全寛解になった群 (CR, 1.56/HPF)、不完全寛解 (PR, 1.75/HPF)、無反応 (NS, 2.73/HPF) の順に多くなった。腎エコーによる Resistive Index (RI) は NS 群 (0.74) で CR 群 (0.64)、PR 群 (0.64) に比べ有意に高値であった ($P<0.01$) 【結論】尿中ポドサイト排泄量、RI は腎生検後の治療反応性を推測する有用な指標である。

P-092

当院における高齢発症微小変化型ネフローゼ症候群の臨床的検討

¹大阪市立大学代謝内分泌病態内科学, ²大阪市立大学腎臓病態内科学西出 孝蔵¹, 仲谷 慎也¹, 待場 優里¹, 藤元 健太¹, 上殿 英記¹, 津田 昌宏¹, 森 克仁², 絵本 正憲¹, 石村 栄治², 稲葉 雅章¹

【背景】高齢発症の微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) では腎代替療法が必要となる腎障害を来すことがあるが、その臨床的な特徴は不明な点が多い。【目的】高齢発症 MCNS における、腎代替療法を要するリスクの臨床的因子を検討すること。【対象】2009年~2018年の10年間に、当院にて腎生検で診断された、60歳以上のMCNS患者。【結果】10年間でMCNSと診断されたのは59例、60歳以上は23例、その内、透析群は7例 (男性5例、女性2例)、非透析群は16例 (男性11例、女性5例) であった。両群間の腎生検時の背景を比較すると、年齢: $75 \pm 6.6/71 \pm 6.5$ 歳、収縮期血圧 $128 \pm 21/127 \pm 23$ mmHg: 血清アルブミン値: $1.67 \pm 0.56/1.85 \pm 0.43$ g/dL、尿蛋白: $12.0 \pm 4.50/9.83 \pm 5.87$ g/gCr は有意差を認めないが、eGFR: $28.5 \pm 14.9/50.8 \pm 19.1$ mL/min/1.73 m² ($p=0.022$)、体重増加 $11.3 \pm 4.2/4.5 \pm 2.2$ kg ($p=0.002$)、浮腫の発症から腎生検までの日数: $47.6 \pm 27.6/21.0 \pm 13.9$ 日 ($p=0.002$) は有意差を認めた (透析群/非透析群)。腎生検所見では透析群で間質の浮腫が著明であった。【考察】発症後の経過が長くなると、体液量の増加が著明となり、腎鬱血による腎間質の浮腫から、腎機能の悪化が引き起こされ、経過中に腎代替療法が必要となる可能性が推察される。

P-093

微小変化型ネフローゼ症候群におけるステロイド投与方法による治療効果についての検討

近畿大学病院腎臓内科

中野 志仁, 坂口 美佳, 瀬戸口 知央, 樋口 敦, 樋口 侑子, 堀川 亮太, 堀川 有希子, 市川 昌志, 高橋 実代, 清水 和幸, 山本 祥代, 大西 佐代子, 古林 法大, 高見 勝弘, 松岡 稔明, 中谷 嘉寿, 谷山 佳弘, 有馬 秀二

【目的】副腎皮質ステロイドは微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) における第一選択薬であるが、投与方法について一定の見解は得られていない。今回、成人 MCNS 症例に対してステロイドパルス療法、経口ステロイド療法、静注ステロイド療法を用いた際の寛解率、再発率について検討した。【方法】MCNS と診断された63例 (男性31例、女性32例) を対象に、それぞれステロイドパルス群 (パルス群) 26例、経口ステロイド群 (経口群) 24例、静注ステロイド薬群 (静注群) 17例について、寛解率および寛解までの期間、再発率を比較検討した。【結果】年齢は中央値48歳 (IQR: 30-67)、観察期間は中央値455日 (IQR: 232-808) であった。2例を除き全例が完全寛解に至り、治療開始から寛解までの期間は中央値13日 (IQR: 9-22.5) であった。寛解と再燃について、3群間での統計学的有意差は認めないものの、静注群で再発率が高い傾向がみられた。【結論】MCNS の治療においてはステロイドの投与方法が重要である可能性があり、静注薬を使用する際には初期投与量を再考すべきと考えられた。

P-094

小児の特発性ネフローゼ症候群における難治化予測因子の検討

関西医科大学小児科学講座

木野 仁郎, 木全 貴久, 赤川 翔平, 赤川 友布子, 山内 壮作, 辻 章志, 金子 一成

【はじめに】小児の特発性ネフローゼ症候群 (INS) の約40%は難治化するため、初発時に重症度が予測できれば、効果的な層別化治療が可能となる。そこで初発のINS患者の難治化を予測するのに適切な因子を明らかにすることを目的に検討を行った。【方法】当科で診療中のINS患者73名を難治化群 (頻回再発型、ステロイド依存性または抵抗性) 48名と非難治化群25名の2群に分け、背景因子と初発時の各種検査値、治療反応性について後方視的に比較検討した。【結果】多変量解析の結果、発症年齢、性差、アトピー素因、初発時のeGFRには有意差を認めなかったが、初発時の尿タンパク量、治療開始後のタンパク尿陰性化までの日数、および6か月以内の再発の有無について有意差を認めた。各因子の難治化予測の感度および特異度は、初発時の尿タンパク量 (カットオフ値9.5 g/gCr以上) が80%、64%、タンパク尿陰性化までの日数 (8日以上) が58%、69%、6か月以内の再発 (再発あり) が70%、85%だった。【結語】INSの小児において、初発時の尿タンパク量が9.5 g/gCr以上の患者、治療開始後タンパク尿消失までに8日以上要した患者、および6か月以内に再発を認めた患者には標準治療と異なる治療 (層別化治療) を検討しても良いものと思われた。

P-095

小児特発性ネフローゼ症候群における血清中 SMPDL3b

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】近年 podocyte 上に発現する sphingomyelin phosphodiesterase acid like 3b (SMPDL3b) は形態維持に関与する分子で微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) におけるリツキシマブの新たな標的分子として注目されている。われわれは MCNS 患者の尿中 SMPDL3b の排泄量を検討し、健常人と比して MCNS 活動期での低下と寛解期での回復を確認した (Pediatr Int 2017)。SMPDL3b はマクロファージにも発現し、Toll-like receptor を介する自然免疫を制御しているとの報告があるが、MCNS での血清 SMPDL3b の動態は不明である。今回小児特発性 MCNS 患者 (INS) 血清中の SMPDL3b を測定し、臨床症状との関連を検討した。【方法】小児 INS 患者 (活動期 n=6、寛解期 n=6) の血清中の SMPDL3b を ELISA 法にて測定、一部は尿検体と併せて比較検討した。【結果】小児 INS において血清 SMPDL3b 量は、健常人と比して活動期には低下、寛解期には回復傾向があり尿検体と同様の動態が示唆された。【まとめ】Preliminary な結果に留まるが、SMPDL3b は血清にも分泌されており MCNS の病態を反映する可能性がある。

P-096

ネフローゼ症候群を伴う原発性巣状糸球体硬化症 38例に対する寛解導入療法と1年間の寛解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, 寺崎 紀子, 鈴木 理志

【背景】原発性巣状分節性糸球体硬化症 (以下 FSGS) はネフローゼ症候群をきたす疾患のうち難治性の患者が多く、治療には難渋することも少なくない。【対象・方法】1985年から2018年までに腎生検を施行し診断した巣状糸球体148例のうち、ネフローゼにて免疫抑制療法を施行した38例を対象に、治療内容と1年間の寛解率、寛解に寄与する因子を後ろ向きに解析した。【結果】38例中男性29例、年齢47.3歳、平均血圧100 mmHg、尿蛋白10.1 g/日、TP 4.6 g/dL、Alb 2.1 g/dL、BUN 32.8、Cre 1.77 mg/dL、eGFR 46.3 ml/min/1.73 m²、TChol 385 mg/dl であった。治療はステロイド単独治療が32例、1.73 m²、ITDパルス療法併用が16例、cyclophosphamide 併用が1例、cyclosporine 併用が5例であった。寛解を不完全寛解I型と完全寛解と定義すると、寛解率は、治療開始後4週で36.8%、8週55.3%、12週58.1%、24週66.7%、52週66.7%であった。治療開始1年後の寛解をアウトカムとして年齢、血圧、尿蛋白、Alb、RASI 使用などで調整した多変量解析では、eGFR が最も寛解と関連していた (hazard ratio, 1.27 (95%CI, 1.05-1.54), $P=0.0129$)。【結論】FSGS の初期治療において、ステロイド単独療法とステロイドパルス療法は寛解導入に差異を認めなかった。治療開始時 eGFR は1年後の寛解と関連する因子であった。

P-097

アフェレシス療法を施行した巣状分節性糸球体硬化症の長期予後

金沢大学附属病院腎臓内科

北島 信治, 三宅 泰人, 原 章規, 古市 賢吾, 和田 隆志

【背景・目的】難治性ネフローゼ症候群を呈する巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) に対するアフェレシス療法の臨床的有用性が報告されている。今回、LDL 除去療法 (LDL-A) および白血球除去療法 (LCAP) を施行した FSGS 例の長期予後に関して検討を行った。【対象】当院ならびに関連施設で腎生検によって原発性巣状分節性糸球体硬化症と診断した症例のうち、腎生検から1年以上、あるいは末期腎不全または個体死に至るまで観察しえた50例 (男37例, 女13例, 発症時平均年齢39歳, 平均観察期間110ヶ月, 最長観察期間324ヶ月) を対象とした。【結果】6例 (男性4例, 女性2例, 平均年齢43歳, 平均観察期間123ヶ月) にアフェレシス療法 (LDL-A+LCAP 3例, LDL-Aのみ1例, LCAPのみ2例) を施行した。施行群は非施行群に比べ、発症時の尿蛋白が多く (12.1 g/日 vs. 7.0 g/日), 血清 Cr が高値であった (3.0 mg/dL vs. 1.6 mg/dL)。しかし、施行群は、寛解 (完全寛解または不完全寛解 I 型 (ICRI)) に至った症例の割合が高い傾向にあり (83.3% vs. 56.8%), ICRI までの期間も短い傾向にあった (2.5 か月 vs. 4.5 か月)。腎死亡率は施行群で低い傾向にあった (16.7% vs. 25%)。【結語】アフェレシス療法はより重篤な症例で選択される傾向にあり、寛解率や腎予後に対する有用性が示唆された。

P-098

PLA2R 陽性膜性腎症は PLA2R 陰性膜性腎症に比べ尿蛋白選択性が低い

福井大学腎臓内科

高橋 直生, 西川 翔, 西森 一久, 福島 佐知子, 森川 幸恵, 西川 雄大, 小林 麻美子, 横井 靖二, 三上 大輔, 木村 秀樹, 糟野 健司, 岩野 正之

【背景】膜性腎症 (MN) の尿蛋白選択性は低い。これまでに、MN の電顕 (EM) Churg 分類と尿蛋白選択性、あるいは、抗ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) 抗体の陽陰性と尿蛋白選択性に関する報告はない。【目的】われわれは、Churg 分類、あるいは、組織学的 PLA2R 陽陰性で尿蛋白選択性に相違があるかを検討した。【方法】2012-2018 年に当科で腎生検を施行した全 MN 36 例から、Selectivity Index (SI) が評価され、50 歳以上の 22 例を対象に、PLA2R 染色を実施した。組織学的 PLA2R 陽性群 (12 例) と陰性群 (10 例: 悪性腫瘍 4, HCV 1, IgG4RKD 1, 薬剤性 1, THSD7A 陽性 1, 原因不明 2) に分け、各種パラメーターを比較した。【結果】Churg 分類と SI、尿蛋白量、eGFR、s-IgG、s-Alb に関連はなかった。また、PLA2R 陽性群と陰性群で、年齢、性別、尿蛋白量、eGFR、s-IgG、s-Alb、Churg 分類に差を認めなかったが、PLA2R 陰性群は、有意に SI が低値を示した (中央値 0.158 vs. 0.301, $p=0.011$)。ROC 解析で、SI の cutoff 値 0.18 で PLA2R 陽性と陰性の判別が可能であった (AUC 0.83)。【考察】尿蛋白選択性が低いとされる MN の中でも、組織学的 PLA2R 陽性か否かで、SI に差があることが判明した。SI 0.18 以下の MN 症例は、積極的に PLA2R 陰性 MN を想定し、悪性腫瘍を含めた検索が必要である。

P-099

当院における特発性膜性腎症の血清抗 PLA2R 抗体の陽性率及び臨床的検討

¹山形大学第一内科, ²山形大学公衆衛生学講座, ³名古屋大学腎臓内科近 壯一朗¹, 市川 一誠¹, 樺澤 麻美¹, 鈴木 奈都子¹, 工藤 光介¹, 渡辺 昌文¹, 今田 恒夫², 秋山 真一³

【背景・目的】ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) が特発性膜性腎症 (iMN) の原因抗原であることが知られている。当院における iMN 症例の抗 PLA2R 抗体の陽性率とその臨床経過を検討した。【方法】2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに当院で腎生検を行い iMN と診断された 29 例を対象とし、血清抗 PLA2R 抗体陽性率及び臨床像の検討を行った。【結果】腎生検時、平均年齢 66.0±13.3 歳, 男性 13 例, 平均尿蛋白量は 7.05±7.84 g/gCr, 平均血清アルブミン値は 2.50±0.87 g/dL, 抗 PLA2R 抗体陽性は 9 例 (31%) であった。24 例で免疫抑制治療が行われ、ステロイド単独 5 例, 免疫抑制剤併用 19 例であった。観察期間の中央値は 50.0 ヶ月 (21.5-68.5) であり、観察期間中の死亡が 1 例, 透析導入が 3 例であり、再発は 8 例でみられた。PLA2R 陰性群と比較し陽性群で再発例が有意に多かった。最終観察時の血清アルブミン値及び腎機能は陽性群で有意に低く、尿蛋白量が多い傾向がみられた。【結語】本邦では iMN における抗 PLA2R 抗体の陽性率は約半数と諸外国と比較し低いと報告されているが、当院ではさらに低い割合であった。抗 PLA2R 抗体陽性例では陰性例と比べ治療反応に乏しく再発率が高いため治療に難渋する可能性がある。

P-100

Membranous Nephropathy with TIP lesion

¹日本医科大学腎臓内科学, 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, 清水 章², 鶴岡 秀一¹

【背景】TIP lesion は FSGS のみならず IgA 腎症や糖尿病性腎症、MN でも認められると報告されており、MN には 64% に TIP lesion が認められたという報告もある。また、MN に合併した場合は尿細管障害と相関し、later stage で見られるといわれている。しかし、実臨床において FSGS 以外の症例に合併しているはごくわずかである。今回 MN に TIP lesion を合併した 5 症例を経験したため報告する。【方法】当大学 4 施設において過去腎生検を行った症例のうち MN と診断された症例全例において TIP lesion を認めた 5 症例に対して検討を行った。【結果】5 症例全てが男性であり、全ての症例でネフローゼレベルの蛋白尿を認めており、潜血も認めていた。Selectivity index は 1 症例を除いて高選択性であり、Ehrenreich-Churg の病期分類で比較的早期の症例が多かった。PLA2R は 3 症例においてのみ陽性であった。IgG サブクラスでは 1 症例を除いて IgG1 または IgG4 が優位に陽性であった。【考察】既報とは異なり、早期の症例が多く、ネフローゼレベルの蛋白尿を全て呈していたが、治療反応は良好であった。IgG サブクラスと PLA2R を組み合わせた TIP lesion を合併した MN は IMN であり、early stage である可能性が高く、そのため治療反応性が高いと思われた。

P-101

当院における膜性腎症の臨床的特徴と治療および予後に関する検討

福岡東医療センター

松枝 修明, 下村 有希子, 安部 和人, 竹内 実芳, 黒川 真澄, 永江 洋, 片淵 律子

【目的】膜性腎症 (MN) は高齢者に多くプレドニゾロン (PSL) は感染症の Risk があり慎重に使用すべきである。一方でネフローゼ症候群 (NS) 自体が感染や腎予後悪化を来しうる。当院では MN に対する PSL 使用は血清アルブミン (Alb) 2 g/dL 未満の重症 NS に限っている。今回、当院における MN の臨床的特徴と治療効果を明らかにすることを目的に検討を行った。【対象・方法】当院で MN と診断された 45 例について後ろ向きに検討した。【結果】原発性 34 例 (76%), 悪性腫瘍合併 5 例 (11%), 薬剤性 6 例 (13%) であった。NS を呈した原発性 MN は 20 例で、うち PSL 使用 11 例 (PSL 群)、非使用 9 例 (非 PSL 群) であった。PSL 群は非 PSL 群に比べ尿中蛋白/クレアチニン比が多く (11.6 vs. 6.6 g/gCr)、低 Alb 血症がより高度 (1.9 vs. 2.8 g/dL) で、年齢差もみられた (61 vs. 70)。NS による合併症は PSL 群 1 例 (肺塞栓+腎静脈血栓症: PSL 投与前)、非 PSL 群 1 例 (脳梗塞) にみられた。PSL による副作用は 3 例 (ステロイド精神病 2 例, 重症感染症 1 例) に生じ、うち 1 例は心筋梗塞で死亡した。非 PSL 群では誤嚥性肺炎による死亡が 1 例であった。治療効果は完全寛解 (両群 5 例)、部分寛解 (両群 2 例)、血清 Cr 値 1.5 倍化 (PSL 群 2 例 vs. 非 PSL 群 1 例) で両群に差はなかった。【結語】高齢で NS の程度が軽い MN は予後良好であり、PSL 使用は必ずしも必要ないことが示唆された。

P-102

ミゾリピン先行低用量プレドニゾロン治療をおこなった膜性腎症ネフローゼ連続 22 症例の 5 年成績

静岡市立静岡病院腎臓内科

松本 芳博, 嶋田 靖司, 野島 陽一

【目的】特発性膜性腎症 (IMN) 患者はネフローゼ症候群 (ネ症) が持続した場合に腎不全を呈することが少なくない。ネ症を呈する IMN に対しミゾリピン (MIZ) 単独投与後に低用量プレドニゾロン (PSL) を併用すると、多くの症例が早い段階で寛解となった。この方法で治療された患者の 5 年成績を報告する。【方法】2004 年 4 月から 2013 年 10 月まで、膜性腎症によるネ症と診断された症例の中で、自然寛解、悪性腫瘍、肝炎合併例などを除いた連続症例を対象とした。先行して MIZ 150 mg を 4-12 週投与し、その後 PSL 20 mg を併用した。併用後 5 年以上経過した 22 症例の臨床経過を調べた。尿蛋白/Cr 比 (P/C) ≤ 0.5 を完全寛解 (CR), 0.5 < P/C < 3.5 かつ治療前レベルより 50% 以上減少したものを部分寛解 (PR) とした。【結果・考察】MIZ 治療前、ALB 2.5 g/dL (0.8-3.4), Cr 0.85 mg/dL (0.5-1.6), P/C 7.3 (3.7-15.9), SI 0.14 (0.05-0.35) であった。PSL 併用開始 1, 2, 3 年後の CR は 68, 77, 77% であり、5 年後の CR, PR, 無寛解, Cr 倍加, 死亡はそれぞれ 82, 14, 5, 5, 0% であった。73% の患者が 9-53 ヶ月後に治療終了し、CR となった患者の 11% が 3 年以内に再発率した。骨折を含む副作用が 4 例の患者にみられた。高度のタンパク尿を呈する IMN における本治療は有効性が高く比較的安全であると考えられた。

P-103

膜性腎症における短期での治療反応性因子に関する臨床解析
 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, 黒澤 明, 寺尾 政昭,
 清水 泰輔, 小川 智也, 叶澤 孝一, 長谷川 元

【背景】膜性腎症は中長期的な経過で進行し、比較的高齢者に発症するため、免疫抑制薬は短期間での効果的な使用が望ましい。そのため、当院の膜性腎症患者において短期での治療反応性に関わる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82例。ステロイドおよび免疫抑制薬、ARB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。蛋白尿減少率において三分位を設定し、第1分位群（低反応）と第3分位群（高反応）で解析を行った。【結果】解析対象は47例（第1分位群23例、第3分位群24例）で、年齢66.2±11.9歳、eGFR 64.2±18.8 ml/min、尿蛋白量7.03±5.49 g/gCrであった。高反応群で有意に治療開始時の血清BUN (14.5 vs 18.1, p=0.039)・Cr (0.76 vs 0.87, p=0.026) が低値であり、一方でeGFR (72.7 vs 59.7, p=0.018) および尿蛋白量 (6.24 vs 3.32, p=0.039) が高値であった。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、検討を行ったが明らかな関連は認めなかった。【考察】治療開始時の腎機能が、短期での治療反応性と相関する可能性が示唆された。一方でIFの染色性は治療反応性とは関連しない可能性が示された。

P-104

成人発症のステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対する
 リツキシマブの治療成績
 地域医療機能推進機構仙台病院腎センター内科
 益子 茂人, 石山 勝也, 真田 覚, 田熊 淑男, 佐藤 壽伸

【背景】ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症 (SRNS-FSGS) に対するリツキシマブ (RTX) 療法は報告が限られており十分に症例集積されていない。【方法】SRNS-FSGSに対するRTX使用の症例集積研究。【対象】成人発症のSRNS-FSGSに対して当科でRTXを使用した患者。【結果】対象は6例のうち男性3例、RTX投与時の年齢37.5歳 (19-61)、罹病期間47.5ヶ月 (2-178)、尿蛋白6.3 g/gCr (3.5-8.6)、Cr 0.74 mg/dL (0.54-1.3)、Alb 2.5 g/dL (1.7-3.9) だった。全例で前治療に経口ステロイド及びパルス療法、免疫抑制剤が使用され、LDLアフェレシスは2例で行われていた。6例中5例で完全寛解ないし部分寛解 (尿蛋白<3.5 g/gCrかつ50%以上の減少) が達成され、効果発現までの期間は34日 (13-163) だった。観察期間内 (606日 (66-867)) の再発は1例もみられなかった (表記はいずれも中央値 (最小値-最大値))。RTXの有害事象としてinfusion reaction 3例、トランスアミナーゼ上昇1例が認められた。【結語】RTXが投与されたSRNS-FSGSの6例中5例において部分寛解以上の効果が観察された。

P-105

成人治療依存性微小変異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, 宮竹 敦彦, 野村 佳苗, 岡田 圭一郎, 沖野 一
 晃, 向井 清孝, 大串 勇気, 林 憲史, 足立 浩樹, 横山 仁

【目的】治療依存性微小変異型ネフローゼ症候群 (MCNS) に対する低用量リツキシマブ (RTX) 療法の有効性及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ン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 治療中のMCNS 14症例 (男6名, 女8名, 年齢16~65歳, 平均治療期間12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23ヶ月 (7-31ヶ月) でRTX累積投与量は400~1200 mgであった。最終観察時点において、全症例でPSLおよびCyAの減量 (平均投与量: PSL 19→0.9 mg/日, p=0.0002; CyA 98→10 mg/日, p<0.00001)、11例で両薬剤の中止とCRを維持できた (中止期間平均値12ヶ月)。2例でそれぞれ3回 (4, 21, 22ヶ月目) と1回 (12ヶ月目) の再発を認めるもPSLおよびCyAの増量で寛解し、再減量可能であった。全症例で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薬減量に有用であることが示唆された。また、RTXによる寛解維持効果の背景にB細胞非依存性の機序が存在する可能性が推察された。

P-106

演題取消し
¹手稲溪仁会病院腎臓内科, ²北海道腎病理センター
 嶋村 昌之介¹, 滝沢 英毅¹, 前田 卓人¹, 西沢 慶太郎¹, 小
 川 弥生²

P-107

成人MCNSに対するリツキシマブ投与方法の検討
 三重大学病院腎臓内科
 溝口 翔子, 石川 英二, 小田 圭子, 平林 陽介, 鈴木 康
 夫, 春木 あゆみ, 伊藤 貴康, 藤本 美香, 村田 智博, 片
 山 鑑, 伊藤 正明

【背景】成人微小変異型ネフローゼ症候群 (MCNS) に対するリツキシマブ (RTX) 投与方法は確立されていない。【方法】単施設後ろ向き観察研究。2012年3月から2018年12月まで成人MCNSに対しRTXを単回投与した全16症例について検証した。【結果】年齢41±22歳、男性13例 (81%)、初回RTX投与時のプレドニゾン投与量19±11 mg、免疫抑制薬併用14例 (88%) だった。完全寛解は13例 (81%)、再発は7例で、初回投与から再発までの期間は8.4±4.6ヶ月、2回目から再発 (n=6) までの期間は11.5±3.9ヶ月、3回目から再発 (n=2) までの期間は8.5±2.1ヶ月だった。再発症例に対してもRTX追加投与で全例完全寛解した。CD19<1.0%の維持期間は初回投与 (n=10) で7.0±4.1ヶ月、2回目投与以降も同じ傾向だった。初回RTX投与のみで3例が16~18ヶ月完全寛解を維持し、1例は3回投与後に42ヶ月完全寛解維持できていた。【考察】成人MCNSに対し単回RTX投与は寛解率、寛解維持期間とも既報と遜色なかった。RTXの追加投与時期はCD19値によらず再発確認後でよい可能性が示唆された。

P-108

ステロイド依存性頻回再発型微小変異型ネフローゼ症候群に対
 するリツキシマブ治療後長期経過についての検討
 東京女子医科大学病院腎臓内科
 山口 恵理香, 岩淵 裕子, 唐澤 一徳, 森山 能仁, 新田 孝
 作

ステロイド依存性頻回再発型微小変異型ネフローゼ症候群では、副腎皮質ステロイド薬の長期使用による副作用が多く、特に感染症、糖尿病、緑内障、白内障、骨粗鬆症はQOLを低下させるのみならず、生命予後悪化の原因となる可能性がある。近年、ステロイド依存性頻回再発型微小変異型ネフローゼ症候群に対し、新たな治療薬としてCD20モノクローナル抗体であるリツキシマブの有効性が報告され、当施設でも倫理委員会承認を経て、非対照リツキシマブ治療研究を開始した。リツキシマブ単独投与375 mg/m²/kgを6ヶ月毎に2年間計4回投与を行い、2年間の再発回数は108回 (100%) 対8回 (7%) (p<0.001) と有意な減少を認めた。一方で、リツキシマブ治療後に再発する症例も報告され、当院でもいくつか再発例を認めている。これまでリツキシマブ治療後の長期経過についての報告は少ないため、今回、投与開始から5年経過を観察した52例において、再発回数や長期合併症などについて報告する。

P-109

難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性についての検討

旭川医科大学病院腎臓内科

佐久間 寛史, 丸山 啓介, 松木 孝樹, 中川 直樹, 藤野 貴行, 長谷部 直幸

【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、その使用頻度は増加している。【目的】難治性 NS に対し RTX 導入による有効性について当院での使用経験から検討する。【方法】対象は難治性 NS の計 7 例。平均年齢 40 ± 15 歳。成人発症 3 例、小児発症 4 例であった。微小変化型 (MC) が 4 例、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が 3 例であった。RTX 導入前の平均観察期間は 171 ± 100 か月、平均再発回数は 18 ± 24 回であった。全例ステロイドを使用し、5 例で免疫抑制剤が併用されていた。RTX は 375 mg/m² (最大 500 mg) で初回投与し、B 細胞抑制下で 1 回/6 か月で追加投与を継続した。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 29 ± 7 か月、平均投与回数は 5 ± 2 回であった。導入後の再発例は 1 例であった。6 例は完全寛解を維持し、3 例でステロイドを中止できた。副作用では、1 例に infusion reaction と蜂窩織炎を認めた。【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・中止、さらに寛解維持を可能とし、極めて有効な治療手段であると考えられた。一方、治療継続性や長期合併症など課題は多く、今後さらなる検討が必要と考えられる。

P-110

ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する単回リツキシマブ治療の有用性の検討

弘前大学腎臓内科

藤田 雄, 奈川 大輝, 中田 真道, 成田 育代, 村上 礼一, 島田 美智子, 中村 典雄, 大沢 弘, 富田 泰史

【目的】ステロイド依存性ネフローゼ症候群の一部に対してリツキシマブは奏功し、その結果ステロイドの減量・中止が可能となっている。単回リツキシマブ治療の有用性ならびに患者 QOL に与える影響について検討した。【対象と方法】2017 年 1 月から当院でリツキシマブ 500 mg の単回投与を行った 6 例 (年齢中央値 44.5 [31, 48] 歳) に対してステロイドの減量・中止を試み、観察期間 (中央値) 14 [10, 20] ヶ月における再発の有無を検討した。また、導入前、半年後、1 年後における患者 QOL を検討した。【結果】リツキシマブ導入前のプレドニゾロン内服量 (中央値) は 11 [10, 15] mg であり、半年後のプレドニゾロン内服量は 9.5 [5, 12] と 4 例で減量が可能であった。6 例中 3 例は再発なく、1 例は不完全寛解 I 型に改善を認め、経過良好であったが、2 例で再発を認めた。QOL に関しては全体的健康感が導入前と半年後において良好に変化する傾向がみられた (43.1 ± 0.7 vs 50.2 ± 3.8, P = 0.12) のみであった。【考察】単回リツキシマブ治療により、多くの症例でステロイド内服量を減量することが可能であった。しかし、一部の症例では再発を認めており、リツキシマブ不応症例に対する治療計画のさらなる検討が必要と考えられた。

P-111

頻回再発型ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの治療効果についての検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

田口 慎也, 小田 康弘, 松井 賢治, 大木 里花子, 持田 泰寛, 石岡 邦啓, 守矢 英和, 日高 寿美, 大竹 剛靖, 小林 修三

【背景】成人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) の治療効果についての報告は少ない。【方法】当院で頻回再発型 MCNS に対し RTX を 1 回以上投与した 16 名を対象に、投与前後の再発頻度、各種免疫抑制剤投与量、CD19 陽性細胞数、有害事象を検討した。【結果】男性 12 名、RTX 開始時年齢 50.5 ± 20.8 歳、RTX 開始後観察期間 17.4 ± 10.8 か月。全患者が 375 mg/m² (最大 500 mg) 投与され、6 か月に 1 回投与が 13 名、単回投与が 2 名、その他 1 名であった。投与前後で再発は 0.86 ± 0.50 回/年から 0.08 ± 0.20 回/年に減少 (p < 0.001)。また PSL 投与量は 25.5 ± 15.0 mg から 6.2 ± 5.1 mg に減少した (p = 0.002)。CD19 陽性細胞は投与前 11.0 ± 7.4%、6 か月後 0.17 ± 0.44% であった (p < 0.001)。有害事象は帯状疱疹を 1 名、infusion reaction を 1 名発症したが重篤な有害事象は認めなかった。【結論】既報と同様、頻回再発型 MCNS に対する RTX の有効性を認めた。当院と同用量で検討を行った 25 名での報告では平均年齢が 30.1 歳 (最高齢 52 歳) と対象が比較的高年であったが (Medicine 2014; 93 (29): e300)、本検討では平均年齢が高く最高齢は 82 歳であり、高齢者での有効性、安全性が示された。RTX の効果は 6 か月以上維持され用量や頻度を減少できる可能性がある。

P-112

当院における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

¹獨協医科大学埼玉医療センター腎臓内科, ²獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科長堀 克弘¹, 吉野 篤範¹, 川本 進也¹, 竹田 徹朗¹, 上田 善彦²

【背景】ステロイドに免疫抑制薬 (シクロスポリンやミゾリピン) を併用してもステロイドを減量出来ない難治性ネフローゼ症候群 (ステロイド依存性・頻回再発) の症例が存在する。【目的】難治性ネフローゼ症候群にリツキシマブ (RTX) を投与することの安全性と治療効果 (ステロイド減量・再発抑制) を検討する。【方法】難治性ネフローゼ症候群 (微小変化群 MCNS 6 例、膜性腎症 MN 2 例、巣状分節性糸球体硬化症 FSGS 1 例) を対象とした。平均年齢 46 ± 19 歳、男性 7 例、女性 2 例。RTX は 375 mg/m² (Max 500 mg) の単回投与とした。RTX 再投与のタイミングは CD20 と臨床所見 (採血・尿所見など) から判断した。【結果】RTX における副作用として 1 例で infusion reaction を認めた。RTX 投与により 7 症例でステロイド減量効果と寛解維持期間の延長が認められたが、2 症例 (MCNS 1 例、MN 1 例) は RTX の十分な効果が得られなかった。【考察】難治性ネフローゼ症候群における RTX 投与はステロイドと免疫抑制薬の一定の減量効果があると考えられた。RTX 再投与のタイミングに関しても文献的考察をふまえて考察する。

P-113

成人の頻回再発型あるいは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の有効性と安全性の検討

田附興風会医学研究所北野病院

平井 大輔, 櫻木 実, 林 綾乃, 森田 元, 垣田 浩子, 遠藤 知美, 鈴木 洋行, 武曾 恵理, 塚本 達雄

【背景・目的】頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈する成人症例に対してのリツキシマブ (RTX) の有効性と安全性に関する報告は少ない。RTX を投与した当院の成人症例について、ステロイド減量効果や再発抑制効果と有害事象の有無を検討した。【方法】頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群と診断した微小変化型 5 例と巣状糸球体硬化症 3 例を後方視的に検討した。平均年齢は 35.25 (16-54) 歳で発症時期は小児期 2 例、成人期 6 例。RTX は初回 375 mg/m² (最大 500 mg) を週 1 回 2 週連続投与し、既存薬処方調節は主治医の裁量にて行われた。【結果】平均観察期間は 23 (9-36) か月、微小変化型 4 例で追加投与が行われた。ステロイド投与量は、6 か月時点で維持されていた 2 例を除いた 6 例で減量できた (平均 26 mg → 8.8 mg, p = 0.036)。また RTX 投与前 2 年間の再発回数と比較し、すべての症例で再発回数も抑制することができた (平均 2.1 回 → 0.38 回, p = 0.0129)。有害事象として infusion reaction 2 例、マイコプラズマ感染症 1 例を認めた。【考察】RTX は頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群成人症例に対してステロイド減量効果と再発抑制効果がある可能性が示唆された。

P-114

リツキシマブ (RTX) を投与した成人発症難治性ネフローゼ症候群 (NS) 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, 塩田 裕也, 小暮 裕太, 佐野 達郎, 原 宏明, 羽田野 実, 清水 泰輔, 岩下 山連, 小川 智也, 長谷川 元

【目的】難治性 NS に対する RTX の効果および安全性は、小児期発症難治性 NS 患者を対象とした国内臨床第 III 相試験で検証されている一方、成人発症難治性 NS のエビデンスは十分ではない。そこで成人発症難治性 NS に対して RTX を使用した症例の治療効果と安全性を検証する。【方法】2013 年 6 月から 2017 年 11 月の間に当院で RTX を投与 (375 mg/m², 最大投与量は 500 mg/回) を 1-2 週間おきに 1-4 回投与し 6 か月後に再投与した成人発症のステロイド抵抗性、または免疫抑制薬で寛解を維持出来ない NS 11 症例を対象に治療効果と有害事象の有無を後方視的に検討した。【結果】年齢は 35.3 ± 5.3 歳、男性 7 例、女性 4 例。RTX 投与後の平均観察期間は 24.3 ± 4.3 ヶ月であった。原疾患は MCNS が 8 例、FSGS が 2 例、MPGN が 1 例であった。投与後の完全寛解例 (寛解維持を含む) は 9 例、不完全寛解 II 型は 1 例、無効例は 1 例、寛解後の再発例は 3 例、透折導入に至った症例は無かった。2 例を除き免疫抑制薬の減量を行うことが出来た。副作用は infusion reaction を 1 例に認めたのみであった。【結論】成人発症の難治性 NS に対して RTX は有効かつ安全である可能性があるが、さらなる症例の蓄積が必要と考える。

P-115

IgA 腎症における尿蛋白と腎内レニン・アンジオテンシン系の関連

¹琉球大学循環器・腎臓・神経内科学, ²琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部, ³沖縄県立中部病院, ⁴ハートライフ病院, ⁵国際医療福祉大学基礎医学研究センター
金城 孝典¹, 古波蔵 健太郎², 宮里 均³, 張 同輝⁴, 小堀 浩幸⁵, 大屋 祐輔¹

【目的】IgA 腎症における腎内レニン・アンジオテンシン系 (RAS) と尿蛋白の関連を検討する。【方法】対象は当科で実施した前向き介入研究 CAST IgA スタディの参加者 (76 人) で全員, 尿蛋白 0.5 g/gCr 以上で活動性病変を有し RAS 阻害薬未使用者である。治療介入前のベースラインの尿蛋白と腎内 RAS の指標である尿中アンジオテンシノゲン (UAGT) を含む臨床指標や病理学的指標との関連を検討した。【結果】対象者の年齢, 発症後年数, 尿蛋白, eGFR の平均はそれぞれ 36 才, 6.5 年, 1.2 g/gCr, 85 ml/min/1.73 m²。Log 尿蛋白と BMI, NAG, LogUAGT, 半月体 (%), 尿細管間質病変 (%) との間に正の相関を抗酸化力の指標 biological antioxidant potential test (BAP) との間に負の相関をそれぞれ認めた。多変量解析の結果, LogUAGT ($\beta = 0.25, p = 0.003$) が BMI ($\beta = 0.72, p < 0.0001$) が有意に Log 尿蛋白に関連していた。当科で過去に UAGT を測定した IgA 腎症患者 (N=64) における解析でも UAGT は Log 尿蛋白に関連する有意な因子であった。【結論】IgA 腎症で腎内 RAS は尿蛋白に関連しており腎障害進展に関連している可能性が示唆された。

P-116

糸球体腎炎に関わるタンパク質架橋化酵素の機能解明に向けた基礎的研究

¹藤田医科大学医学部腎臓内科学, 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藤田医科大学総合医科学研究科医高分子学研究部門
伊藤 辰将¹, 辰川 英樹², 山口 央輝³, 高橋 和男¹, 人見 清隆², 湯澤 由紀夫¹

【目的】トランスグルタミナーゼ 2 (TG2) は全組織に存在するタンパク質架橋化酵素であり, カルシウム依存的に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。腎間質では線維化への関与が知られており, 作用点が明らかになりつつある。糸球体では IgA 腎症の進展に必須であるものの, 詳細な役割は未だ明らかでない。そこで, 糸球体における TG2 の活性に着目し, 基質候補タンパク質の同定を試みた。【方法】マウス腎を糸球体と間質に分画し, 各画分に対して TG2 特異的基質ペプチドとの反応を誘導し架橋産物を得た。架橋産物を精製し, 質量分析法を用いてタンパク質の同定および定量した。野生型と TG2 欠損型マウスでの結果を比較し, 基質候補タンパク質を選択した。【結果】各画分で既知のものを含む基質候補タンパク質を同定した。また, 各画分で共通する基質候補タンパク質は認めなかった。【結論】腎を糸球体と間質に分画し, 基質候補タンパク質を同定した。各画分で, 全く異なるタンパク質が同定されたことから, 糸球体と間質では異なるメカニズムで TG2 が関与している可能性が示唆された。

P-117

質量分析法を用いた IgA 結合タンパク質の IgA 腎症治療前後比較

¹藤田医科大学腎臓内科学, ²藤田医科大学総合医科学研究科, ³藤田医科大学研究支援推進センター
大山 友香子¹, 高橋 和男¹, 山口 央輝², 松下 祥子¹, 伊藤 辰将¹, 中嶋 和紀³, 林 宏樹¹, 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

【目的】IgA 腎症は, 糖鎖異常 IgA1 を含む免疫複合体の沈着により発症すると言われている。この免疫複合体の構成成分を明らかにするため, 健常者および腎症治療前後の血中 IgA を抗 IgA 抗体カラムで精製し, IgA とともに溶出されたタンパク質を質量分析法で比較する。【方法】IgA 腎症患者治療前後各 10 例, 健常人 8 例の血清 100 μ L から抗 IgA 抗体結合カラムを用いて IgA を精製し, シアリダーゼ処理, トリプシン処理後, high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) を用いて 500 ng の精製 IgA を測定した。Proteome Discoverer 2.2 にてタンパク質を同定し, Perseus (1.6.1.3) を用いてノンラベル定量法で比較した。【結果】IgA 腎症治療前患者と健常人を比較すると, 35 種類のタンパク質が患者群のみに検出された。ノンラベル定量比較では, 健常人に比して 38 個のタンパク質が患者で有意に多く検出された。そのうち治療後に有意に減少したタンパク質を 10 個認めた。【考察】IgA 腎症治療前後の IgA に結合しているタンパク質を比較することは, IgA 腎症の診断や予後予測に関わるバイオマーカー探索に有用であると考えられる。

P-118

IgA 腎症患者扁桃組織における B-cell activating factor と糖鎖不全 IgA1 の発現の検討

山梨大学医学部第 3 内科
大越 貴絵, 四方 美穂, 小西 真樹子, 古屋 文彦, 北村 健一郎

【背景】糖鎖不全 IgA1 (GdIgA1) の過剰産生と GdIgA1 を含む免疫複合体の糸球体への沈着は IgA 腎症発症の機序の一つと考えられている。今回 IgA 腎症患者の扁桃組織・腎病理所見と疾患活動性・治療反応性の関連について検討した。【方法】2016 年に当院で口蓋扁桃摘出術 + ステロイドパルス療法 (扁桃摘出術) を施行した 54 人の口蓋扁桃組織での CD20, GdIgA1, B-cell activating factor (BAF) の発現パターンをスコア化して, 腎病理所見, 腎機能の基礎値, 治療反応性について retrospective に検討し, 解析した。【結果】扁桃摘出術により 48 人 (88.9%) が寛解し, 扁桃摘出術のみで寛解した症例が 27 人いた。完全寛解した群は不完全寛解群と比較して eGFR の基礎値が高く, 尿蛋白量が低値で, 腎病理所見での硬化・半月体形成を伴う糸球体数が少なく, 間質の線維化の程度が軽かった。GdIgA1, BAF の発現パターンと, 疾患活動性, 治療反応性に関連は認められなかったが, 扁桃摘出のみで寛解した群は口蓋扁桃の濾胞胚中心での GdIgA1 の発現が増加している傾向があった。【結語】IgA 腎症患者ではリンパ濾胞における B 細胞の活性化と疾患活動性との関連が報告されている。リンパ濾胞胚中心に担 GdIgA1 形質細胞が存在する群では, 扁桃摘出が疾患活動性の抑制に有効であった可能性がある。

P-119

原発性および二次性 IgA 腎症の鑑別診断における糖鎖異常 IgA1 特異的抗体の有用性について

順天堂大学医学部附属順天堂医院腎臓内科
李明峰, 鈴木 仁, 深尾 勇輔, 狩野 俊樹, 鈴木 祐介

【目的】二次性 IgA 腎症をきたし得る全身性疾患や感染症を併発している症例では, 原発性 IgA 腎症と二次性 IgA 腎症の鑑別は容易ではない。我々は糖鎖異常 IgA1 (Gd-IgA1) 特異的抗体 (KM55) が原発性 IgA 腎症の糸球体に特異的に沈着することを報告した。本研究では, KM55 を用いて二次性 IgA 腎症の鑑別における有用性を検証した。【方法】腎生検が施行され糸球体に IgA 沈着を認める症例のうち, IgA 腎症が疑われるが IgA や C3 の沈着が弱い 6 症例, 急性糸球体腎炎 1 例, HCV 陽性 2 例, 潰瘍性大腸炎 (UC) 合併 1 例, クロウン病 (CD) 合併 1 例, リウマチ関節炎 (RA) 合併 2 例, 全身性エリテマトーデス (SLE) 2 例など確定診断が困難な 15 症例に対し, KM55 免疫染色を行った。【結果】IgA や C3 の沈着が弱い 6 症例中 4 例は Gd-IgA1 陽性であり IgA 腎症と診断した。UC, CD, RA と SLE の 1 症例においても, Gd-IgA1 陽性であることから原発性 IgA 腎症と診断し, 扁桃摘出 + ステロイドパルス療法を行い尿所見異常の改善を認めた。HCV 陽性例においては Gd-IgA1 陰性であり HCV 関連性腎炎と診断し, 抗ウイルス薬投与にて改善傾向を認めた。【結論】Gd-IgA1 特異的抗体を用いた免疫染色により, 原発性 IgA 腎症と二次性 IgA 腎症の鑑別が可能となり, 適切な治療介入において実臨床への応用が期待される。

P-120

コラーゲン結合タンパク質陽性 Streptococcus mutans 株静脈投与ラットの IgA 腎症様病変の検討

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科小児歯科学教室, ⁴兵庫医科大学腎・透析科, ⁵防衛医科大学校腎臓内分内分泌科
三崎 太郎¹, 仲周平², 和唐 薫子³, 清水 吉貴¹, 小野 雅史¹, 鈴木 由美子¹, 長澤 康行⁴, 伊藤 誓悟⁵, 野村 良太³, 仲野 道代², 仲野 和彦³

【背景】我々はヒトにおける齲蝕原性細菌であるコラーゲン結合タンパク (Cnm) 陽性 Streptococcus mutans と IgA 腎症との関連を報告 (Sci Rep 2016) したが, 機序は不明である。【目的】Cnm 陽性 S. mutans 株をラットに静脈投与し IgA 腎症様病変の有無を検討する。【方法】Specific Pathogen Free の Sprague-Dawley ラットにおいて, IgA 腎症患者から分離された Cnm 陽性 S. mutans 静脈投与群 (1×10^8 CFU), 非投与群を設定し, 15, 30, 45, 60 日後の腎臓組織を検討した。【結果】投与群では 30 日で有意に蛋白尿が増加した。30 日, 45 日でメサンギウム細胞・基質の増多を有意に認め, メサンギウム領域に IgA と C3 の沈着を認めた。また電顕ではメサンギウム領域の deposit と hump を認めた。60 日では腎炎の改善を認めた。非投与群では変化を認めなかった。【結論】Cnm 陽性 S. mutans 株は IgA 腎症様の腎炎を来すことが示唆された。IgA 腎症の初期あるいは IgA-dominant 感染関連腎炎の可能性が示唆される。

P-121

IgA 血管炎における消化管出血の腎予後への影響

¹手稲溪仁会病院腎臓内科, ²北海道腎病理センター, ³琴似腎臓内科泌尿器科
嶋村 昌之介¹, 前田 卓人¹, 西沢 慶太郎¹, 滝沢 英毅¹, 小川 弥生², 山地 泉³

【背景】成人発症の IgA vasculitis nephritis (IgAV 腎炎) は小児例に比べて予後不良だが、その腎予後を予測する指標は未だ確立していない。【目的】消化管出血の有無と腎予後、生命予後の関連を後視的に検討した。【方法】2000 年から 2018 年に腎生検で IgAV 腎炎と診断した 29 症例を対象に、消化管出血の有無と寛解、腎死亡 (eGFR 15 未満あるいは腎代替療法導入)、全死亡に関して検討した。【結果】男性: 18 例, 女性: 11 例, 平均年齢: 53 ± 18 歳, 平均追跡期間 2.6 年, ISKDC 分類は II: 6 例, IIIa: 16 例, IIIb: 7 例だった。24 例が PSL 内服治療 (平均 33 ± 8 mg/日) を行い、PSL パルス療法: 14 例, 扁桃摘出術: 6 例だった。転帰は寛解: 17 例, 腎死亡: 6 例, 死亡: 2 例で消化管出血群は非消化管出血群と比べて腎死亡率および死亡率が有意に高く、寛解率が有意に低かった。単変量解析では高血圧・尿蛋白 (>= 3 g/gCr)・消化管出血が腎死亡に関わる予後不良因子だった。年齢・性別で補正後も消化管出血は腎死亡に関わる独立した予後不良因子だった。【考察】成人 IgAV 腎炎では消化管出血が寛解率、腎死亡率および全死亡率と有意な相関を持ち、腎予後予測に有用である可能性が示唆された。

P-122

ステロイド治療後も IgA 強沈着が持続する小児 IgA 腎症の検討

国立病院機構千葉東病院小児科
金本 勝義, 菅谷 雅人, 升田 真依, 小林 雅代, 鶴野 裕一, 松村 千恵子

【目的】小児 IgA 腎症にはステロイド多剤併用療法が行われ予後を改善した。ステロイド治療終了時の追跡腎生検でメサンギウムに IgA 強沈着が持続している症例が多く、この意義を検討した。【方法】2001~2018 年に当科で治療された小児 IgA 腎症 164 例。追跡腎生検で IgA 沈着が減弱した群 (IgA 減弱群: 76 例) と強沈着持続した群 (IgA 強沈着群: 88 例) 間で臨床病理所見を比較した。さらに IgA 強沈着群内で C3 沈着が減弱した群 (C3 減弱群 47 例) と強沈着持続群 (C3 強沈着群 41 例) に分け検討した。【結果】IgA 減弱群は最終予後が良好 (正常 93.4%, 尿潜血 3.9%, 蛋白尿 + 潜血 2.6%) であったが、IgA 強沈着群は悪かった (正常 73.8%, 尿潜血 11.4%, 蛋白尿 + 潜血 14.8%)。IgA 強沈着群では発症年齢が高く、初回腎生検まで長期間であった。初回病理所見に差はなかったが、追跡腎生検で IgA 強沈着群にメサンギウム増殖・管内増多・分節硬化が多かった。IgA 強沈着群内の C3 沈着では、減弱群の予後が強沈着群に比して良好で (正常 95.7% VS 48.8%), 蛋白尿 + 潜血 13 例は全て強沈着群であった。【考察】ステロイド治療後に IgA が強沈着するものは治療不十分の可能性があり、経過により再治療が必要と思われる。さらに C3 も強沈着持続する例は約半数が再燃・増悪するため、より注意が必要である。

P-123

IgA 腎症の 20 年腎予後因子としての最大糸球体径 (Max GD) について

¹東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門, ²亀田総合病院腎臓高血圧内科, ³東京女子医科大学第四内科
片岡 浩史¹, 川地 慧子³, 眞部 俊³, 佐藤 尚代³, 井上 貴博², 小原 まみ子², 森山 能仁³, 望月 俊雄¹, 新田 孝作³

【目的】最大糸球体径 (Max GD) 242 μm 以上の糸球体肥大は 10 年経過観察した IgA 腎症患者の腎予後増悪因子として報告されている。2016 年に改訂された Oxford 分類 (MEST-C) に Max GD ≥ 242 μm を追加した腎予後予測モデルを構築し、IgA 腎症患者の 20 年経過の腎予後について検討した。【対象】亀田総合病院にて 1993 年から 1998 年に IgA 腎症と病理診断され 10 年間フォローされた 43 名。【方法】eGFR 50% 低下をエンドポイントとした腎予後についてロジスティック回帰分析, Cox 回帰分析および Kaplan-Meier 法を用いて検討した。病理評価には Oxford 分類 (MEST-C), Max GD (μm) を使用し、予測モデルの妥当性については、R2, AICc, C 統計量にて評価した。【結果】Max GD ≥ 242 μm の患者は、単変量 Cox 解析 (p = 0.004), Kaplan-Meier 法 (p = 0.002) において有意に腎予後不良であった。腎病理組織による腎予後予測モデルの検討においては、Oxford 分類 (MEST-C) に Max GD ≥ 242 μm を追加することにより、診断力の向上が確認された (R2: 5.4 → 16.8%, AICc: 70.7 → 68.8, C 統計量: 0.69 → 0.79)。【結論】Max GD ≥ 242 μm の糸球体肥大は、20 年経過観察における腎予後増悪因子として有用であることが確認された。

P-124

IgA 腎症患者における血管病変 (細動脈硝子化, 小葉間動脈内膜肥厚) の検討

¹東京女子医科大学第四内科, ²東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門
川地 慧子¹, 片岡 浩史², 眞部 俊¹, 佐藤 尚代¹, 森山 能仁¹, 内田 啓子¹, 土谷 健¹, 望月 俊雄¹, 新田 孝作¹

【背景】IgA 腎症患者の腎予後予測に関する病理因子は限定されているが、細動脈硝子化や小葉間動脈の内膜肥厚といった血管病変は Oxford 分類 (MEST-C) に導入されていない。【目的】IgA 腎症の病理診断における血管病変の腎予後への影響を検討する。【方法】IgA 腎症患者 84 名。ロジスティック回帰分析, Cox 回帰分析および Kaplan-Meier 法を用いて、eGFR 50% 低下をエンドポイントとした腎予後について検討した。血管病変のカットオフ値は ROC 解析で算出し、予測モデルの妥当性については、R2, AICc, C 統計量にて評価した。【結果】小葉間動脈の 80% 以上の狭窄病変を認める患者は、単変量 Cox 解析 (p = 0.02), Kaplan-Meier 法 (p = 0.007) において有意に腎予後不良であった。腎病理組織による腎予後予測モデルの検討においては、Oxford 分類 (MEST-C) に小葉間動脈の 80% 以上の狭窄病変を追加することにより、有意に診断力が向上した (R2: 17.0 → 23.9%, AICc: 72.1 → 68.0, C 統計量: 0.73 → 0.77)。【結論】腎病理診断において血管病変を測定することにより、IgAN 患者の腎予後診断力の向上が期待できる。

P-125

クローン病合併 IgA 腎症の臨床病理学的検討

¹東京山手メディカルセンター腎臓内科, ²病理部, ³昭和大学医学部解剖学講座顕微解剖学部門
秋山 美奈子¹, 下村 浩祐¹, 吉本 宏¹, 阿部 佳子², 本田 一穂³

【背景と目的】近年、腸腎連関に関する研究が進み、腸管免疫と腎疾患の関係が注目されている。本研究はクローン病 (CD) に合併した IgA 腎症 (IgAN) (CD-IgAN 群) と CD を合併しない通常の IgAN (NOS-IgAN 群) を臨床病理学的に検討し、IgAN と CD の関連性を明らかにすることを目的とする。【方法】2009 年から 2017 年に当院の腎生検で IgAN と診断された 29 例を CD-IgAN 群 (18 例) と NOS-IgAN 群 (11 例) に分け、臨床所見と病理所見を検討した。【結果】臨床的には CD-IgAN 群は NOS-IgAN 群に比べ、尿蛋白と血尿に有意な差は見られなかったが sCr が高く、扁桃摘出術を含む治療後の尿蛋白の改善が不良である傾向があった。組織学的には CD-IgAN 群は半月体など糸球体活動性病変の強い傾向があり、糸球体完全硬化 (%) や間質の線維化と尿管管萎縮 (IF/TA) の程度が有意に高かった。CD の病態 (腸管免疫, 感染症, 下痢, 下血, 脱水, 薬剤歴など) が糸球体病変や尿管管間質病変の形成にどのように関与しているか更なる検討が必要である。【結論】CD 合併 IgAN は、生検時に糸球体硬化と尿管管間質病変が進行しており、治療抵抗性を示すものが多い。

P-126

炎症性腸疾患患者に合併した腎炎の検討

¹熊本赤十字病院総合内科, ²熊本赤十字病院腎臓内科
藤井 巳加¹, 濱之上 哲², 緒方 聖友¹, 石塚 俊紀², 川端 千晶², 豊田 麻里子², 上木原 宗一², 早野 俊一²

【背景】炎症性腸疾患 (IBD) 患者における腸管外合併症に関しては、2012 年に九州を中心に検討された報告があるが、腎・泌尿器・生殖器系合併症は 5% にも満たない。最多は尿管結石 (1.7%) で、腎炎~腎機能低下の占める割合は全体の 0.8% である。しかし、実際は腎機能低下を来した症例のコンサルトを受けることも少なくない。【方法・結果】当院もしくは他院で IBD の診断を受け加療されている患者について、2015 年~2018 年の期間に腎生検まで至った症例 (6 例) を検討した。腎生検診断時年齢は 20~34 歳で、治療開始後早期に腎機能低下した症例が 2 例、3~10 年程度の治療経過後に腎機能低下を来した 4 例に分けられた。前者は 5-ASA によると推測される薬剤性間質性腎炎、後者は MPO-ANCA 陽性の ANCA 関連血管炎、膜性腎症、IgA 腎症であった。いずれの症例も原疾患治療に加えステロイド治療を行いある程度維持しているが、1 例は徐々に腎機能低下傾向である。【考察】IBD に合併した腎炎に関するまとまった報告は少ない。IBD 患者の腎機能低下は、下痢による脱水関連 AKI だけでなく、腎炎合併 (アミロイド含む) も念頭に腎機能評価する必要がある。当院フォロー中の IBD 患者の腎機能推移、透析導入患者を含め考察し報告する。

P-127

IgA 腎症患者における腎機能の経時的変化の検討

¹獨協医科大学埼玉医療センター腎臓内科, ²同病理診断科
吉野 篤範¹, 上田 善彦², 竹田 徹朗¹

【目的】IgA 腎症患者の腎機能の経時的変化と治療との関連性を明らかにする。【対象】2010~16年に当科を初診し、初診時CKD4, 5症例を除いた治療後2年以上経過を追えた94例(男51女43)。初診時年齢41.4±17.4歳。観察期間中央値1539日。ステロイドand/or免疫抑制薬を投与した患者(ス免群)71例。非投与患者(非投与群)23例。【方法】半年ごとのeGFRデータを後方視的に最長5年分収集し、初診時eGFRとの増減の比率(%eGFR)を、年齢によるeGFR低下を補正して解析した。【結果】両群間に発症~初診期間、性別、CKD stage、臨床・組織学的重症度、透析リスク、eGFR、UP/Crに統計学的な差はなかったが、ス免群で年齢が低く、尿RBC数が多かった(p<0.01)。両群とも半年でeGFRは低下した(p<0.01)。低下理由にARB使用、硬化性病変等との関与はなかった。半年以降ス免群は低下せず、非投与群は3年以降で低下した(p<0.04)。透析リスク毎の解析ではス免群は半年以降横ばいだったが、非投与群の低・中等リスク群では一部有意差を持って経時的に低下傾向を認めた。この中等リスク群11例中10例はC2H1症例だった。【考察】ス免群では低リスクでも治療を行う傾向にあり年齢に差が生じた。ス免群ではeGFRは保持されたが、非投与群では経時的な低下を認め、たとえ組織学的重症度がH1であってもeGFRが低下する症例が多い。

P-128

軽度から中等度蛋白尿を伴うIgA腎症の自然寛解

聖マリ安娜医科大学病院腎臓・高血圧内科
佐藤 陽隆, 市川 大介, 渡邊 詩香, 小波津 香織, 柴垣 有吾

【背景】1g/gCr未満の軽度から中等度の蛋白尿を伴うIgA腎症において、ステロイドを含む免疫抑制薬を使用するかは議論がある。成人において保存的治療のみで自然寛解を検討した報告はない。【方法】腎生検後から5年以上(平均観察期間10.4±3.4年)免疫抑制薬使用のない保存的治療で経過観察をされた全62例のIgA腎症の解析を行った。血尿寛解は5個未満/視野を連続3回、蛋白尿寛解は0.3g/gCr未満を連続3回とした。【結果】血尿陰性化は59.7%、蛋白尿陰性化は68.2%、血尿蛋白尿の陰性化は33.9%で認められた。腎生検後、血尿陰性化、蛋白尿陰性化までの年数の中央値はそれぞれ2.79年(1.56-4.38)、2.63年(1.23-3.58)であった。蛋白尿0.5g/gCr未満の群では全体より寛解率が増加し、蛋白尿1.0g/gCr以上の群は大きく寛解率は低下した。観察期間に血清Crが1.5倍化した症例は蛋白尿1.0g/gCr以上は8例中5例であったのに対し、蛋白尿1.0g/gCr未満は3例でそれぞれ生検10, 15, 18年経過後であった。生検時の血清Cr、eGFRの平均値と比べて3, 5, 10年後の平均値との間に有意差を認めなかった。【考察】蛋白尿1g/gCr未満のIgA腎症では保存的加療のみで比較的高率に自然寛解した。腎生検時に蛋白尿1.0g/gCr未満であれば自然寛解を期待し、約3年程度までは経過観察を行う事も検討される。

P-129

小児IgA腎症における蛋白尿再燃因子の検討

¹和歌山県立医科大学小児科, ²琉球大学小児科, ³兵庫県立こども病院腎臓内科, ⁴神戸大学小児科
島 友子¹, 中西 浩一², 浜 武継¹, 貝藤 裕史³, 野津 寛大⁴, 田中 亮二郎³, 飯島 一誠⁴, 吉川 徳茂¹

【目的】IgA腎症では一旦蛋白尿寛解が得られても経過中蛋白尿再燃例がある。再燃頻度、関与因子を明らかにする。【方法】1976年7月から2013年6月までに新規発症し、腎生検で診断した538名中蛋白尿寛解を認めた309例(57.4%)を、蛋白尿再燃例(再燃群)と非再燃群にわけ臨床、病理所見を比較検討した。【結果】観察期間中(中央値7.0年)、90名(29.1%)に蛋白尿再燃を認めた。再燃群では非再燃群に比べ発症年齢が高く(中央値11.7 vs 9.7歳, p=.0003)、1990年以前の発症例が多く(68.9 vs 55.3%, p=.03)、発症から蛋白尿寛解までの期間が長かった(中央値3 vs 2年, p=.01)。病理所見では、尿細管萎縮/間質線維化を伴う症例が多かった(65.4% vs 47.4%, p=.005)。腎生存率は再燃群が低く、発症16年で再燃群91.9% [95%CI: 78.5-97.2] vs 非再燃群99.5% [95%CI: 96.2-99.9], p<.04であった。尿蛋白寛解例において、尿蛋白再燃の有無が唯一の腎予後規定因子であった(HR 3.15e⁹ [95%CI: 2.8-2.8], p=.004)。【結論】蛋白尿寛解が得られても1/3は治療に関わらず再燃し、1990年以前発症例、尿細管萎縮の慢性病変保有例が蛋白尿再燃と関連した。蛋白尿再燃例の80%以上は寛解後3年以内に再燃しており、寛解後も注意深い経過観察が必要と考えた。

P-130

性差がIgA腎症の予後・治療効果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, 三宅 泰人¹, 北島 信治¹, 原 章規¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 古市 賢吾¹, 和田 隆志¹, 北川 清樹², 吉村 光弘³

【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について検討した。【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88±45ヶ月)を対象とした。エンドポイントはeGFR 30%減少とした。【結果】患者背景に関して、性差を認めたのはBMI、HDLコレステロールであった。eGFR、尿蛋白量などに性差を認めなかった。51例(21%)の症例でeGFR 30%減少を認めた。生存分析において、男性は女性に比してeGFR 30%減少の多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)。BMI、HDLコレステロールをマッチさせた多変量解析においても、性別は、eGFR、尿蛋白量など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、尿蛋白が共通したリスク因子であり、加えて男性では高血圧(HR 1.9 [95%信頼区間 1.1-3.4], p=0.2)、女性ではHDLコレステロール(HR 0.9 [95%信頼区間 0.92-0.96], p=0.03)が検出された。【結語】IgA腎症の予後に性差がある可能性が示唆された。

P-131

当院でのIgA腎症連続101症例の臨床像

静岡県立総合病院腎臓内科
相馬 悠, 森 潔, 森下 杏早, 岡村 俊介, 山田 龍, 大川 高生, 伊藤 健太, 村上 雅章, 松尾 研, 田中 聡, 森 典子

【目的】IgA腎症における蛋白尿の規定因子を検討する。【方法】対象は当院の2016年2月から2017年12月の腎生検でIgA腎症または紫斑病性腎症と診断された連続101症例。【結果】男性56名、女性55名、平均年齢46.2歳、体重59.6kg、BMI 22.5、血圧128.3/76.4 mmHg、尿蛋白1.85g/gCr、eGFR 64.7 ml/min/1.73 m² (CKD stage 1: 24名, 2: 31, 3a: 17, 3b: 14, 4: 8, 5: 7)、血清クレアチニン1.82 mg/dl、総コレステロール205.6 mg/dl、アルブミン3.85 g/dl、HbA1c 5.7%。尿蛋白と正相関を示したものはBMI・収縮期血圧・HbA1c、負相関を示したものはeGFR・アルブミン、有意相関なしは年齢・体重・総コレステロール・拡張期血圧であった。【結論】IgA腎症の治療においても血糖、肥満、高血圧のコントロールが重要であることが示唆された。腎予後についても解析する。

P-132

C-grade IIのIgA腎症に対する治療法の検討

東京女子医科大学病院腎臓内科
小倉 彰太, 森山 能仁, 唐澤 一徳, 内田 啓子, 新田 孝作

【目的】IgA腎症では、扁桃腺摘出+ステロイドパルス(扁桃腺摘出療法)が良好な尿所見の寛解率が得られているものの重症度に応じた明確な適応基準はない。そのため、今回、蛋白尿が少なく腎機能は保たれたC-grade IIで蛋白尿1g/日未満の症例に対して、扁桃腺摘出療法を含め治療法を検討した。【方法】1980年から2015年に当科にて腎生検でIgA腎症と診断され、かつ前述の条件に該当した症例において、扁桃腺摘出療法(TSP)群(n=34)、内服ステロイド(oPSL)群(n=33)、保存的治療(CON)群(n=50)の3群間で、5年間の尿所見の寛解率、10年の腎予後を後向きに比較した。【結果】3群間で診断時の尿蛋白(0.62, 0.70, 0.70 g/日)・沈査赤血球(すべて20.0/HF)・eGFR(86.8, 91.5, 79.7 ml/min/1.73 m²)とH-gradeに有意差はなかった。TSP群とoPSL群の寛解率はCON群と比較し、血尿、蛋白尿、臨床的寛解すべて有意に高値であったが、TSP群とoPSL群の比較では血尿のみ有意であり(94.2 vs. 60.4%, p=0.0321)、多変量解析ではoPSLと比較しTSPの有意性はすべての寛解率において認めなかった。また30%eGFR低下、末期腎不全到達率は、3群間で有意差はなく、末期腎不全症例はなかった。【結語】蛋白尿が少なく、腎機能の保たれている症例では、治療により尿所見の寛解率に差が認められたが予後に影響はなかった。

P-133

IgA 腎症に対する追加ステロイドパルス治療効果の検討

東京都保健医療公社大久保病院腎内科

戸田 美波, 小島 佳織, 中村 優香, 大久保 里枝, 今泉 雄介, 吉川 佳奈恵, 小川 ひな, 石渡 亜由美, 川西 智子, 亀井 唯子, 小川 俊江, 阿部 恭知, 遠藤 真理子, 若井 幸子

【背景】IgA 腎症に対する扁桃摘出+ステロイドパルス治療（以下扁桃摘出）の確立により、早期治療介入が可能となったが、治療抵抗例や再燃例も少なくない。当院ではそのような症例に対し、追加ステロイドパルス治療を実施している。【目的】IgA 腎症患者の扁桃摘出への治療反応性に関わる因子を検討し、追加パルスの治療成績を調査する。【対象】2005年4月～2017年12月、扁桃摘出治療を受け、治療後も十分な期間フォローアップされているIgA 腎症418症例。【結果】男性175例、女性243例。推定発症年齢は平均27.5(±11.7)歳。扁桃摘出での血尿寛解率は71.7%であった。尿所見の寛解率に関与する因子はC-grade (p=0.018)とステロイドパルスの投与間隔 (p=0.002)であった。初回パルスで寛解に至らなかった症例のうち103例に追加パルスを施行した。追加パルスの平均回数4.2(±2.57)回。追加パルス後の血尿寛解率は57.8%であった。追加パルス開始が早期であるほど、血尿/蛋白尿は有意な改善傾向を示した (p<0.01)。【考察】扁桃摘出治療に抵抗性/寛解後再燃を示すIgA 腎症に対し、追加パルスを行うことで、より高い寛解を得られる可能性が示された。

P-134

IgA 腎症の臨床的寛解において扁桃摘出にステロイドを併用する意義

順天堂大学腎臓内科

深尾 勇輔, 鈴木 仁, 牧田 侑子, 狩野 俊樹, 鈴木 祐介

本邦では、IgA 腎症に対する扁桃摘出+ステロイドパルス (TSP) 療法の有効性が多数報告されている。IgA 腎症の病態において、扁桃を主体とする粘膜免疫応答異常が糖鎖異常 IgA1 の産生に関与していることが解明されつつあるが、一方で、海外の大規模臨床試験によりステロイドの効果については議論の余地がある。扁桃摘出のみで効果が得られる症例がみられるが、ステロイドを併用する臨床的意義については明らかではない。本研究では、2012年から2016年までに腎生検で診断され、TSP (109名) または扁桃摘出のみ (扁桃摘出, 28名) 施行されたIgA 腎症患者を後ろ向きに観察し、治療開始後2年間の治療別臨床的寛解を評価した。腎生検時のUPCRはTSP群0.8g/gCr、扁桃摘出群0.3g/gCrであり、血尿の程度はTSP群で重度であった。年齢およびeGFRは両群で有意差はみられなかった。TSP群の尿蛋白寛解率(84%)は、扁桃摘出群(38%)と比較し著明に高く、血尿の寛解率(82%)についても、扁桃摘出群(56%)より優れていた。また、血尿単独症例(n=50)でも、扁桃摘出では血尿寛解率がTSPに比し低く(60% vs 80%)、TSP治療のみ腎機能低下を抑制できた。血尿単独で腎障害が軽度であってもTSPと扁桃摘出で血尿寛解率と腎予後に有意差がみられた。以上より、priming siteである扁桃を摘出するだけでなく、ステロイドを併用する必要性が示された。

P-135

重症小児 IgA 腎症に対する早期の扁桃摘出術は 10 年後の蛋白尿を有意に減少させる

¹近畿大学医学部小児科学教室, ²串本町立病院塩谷 拓嗣¹, 宮崎 紘平¹, 大島 理奈¹, 宮沢 朋生¹, 岡田 満¹, 竹村 司², 杉本 圭相¹

【背景・目的】小児IgA 腎症に対する扁桃摘出術の有効性は示されているが、その施行時期についての報告は少ない。今回、扁桃摘出術の時期による長期的な治療効果を明らかにする。【方法】対象は扁桃摘出術を施行した小児期発症(0歳～15歳)の重症IgA 腎症患者。IgA 腎症の診断から扁桃摘出術までの時期が3年未満(早期群)、3年以上(後期群)の2群に分け、診断後10年における尿蛋白量、およびeGFR、尿潜血、血清Cr、IgA/C3、UAを解析した。【結果】扁桃摘出術施行前にステロイドパルス療法を行い、診断後10年の経過を観察した33例(早期群:18名、後期群15名)。診断時の2群間の患者プロフィールに有意差は認めなかった。10年後の尿蛋白量は早期群0.05g/日、後期群0.18g/日であり、前者で有意に蛋白尿が減少した(P<0.01)。一方、eGFR、尿潜血、血清Cr、IgA/C3、UAに有意差は認めなかった。【考察・結論】IgA 腎症にはpoint of no remissionとなる時期が存在する。尿蛋白の腎予後への関与から、IgA 腎症の初期診断後、扁桃摘出術を3年未満に実施することが長期予後を改善させることが示された。小児IgA 腎症の臨床組織学的には急性病変が主体であり、早期治療後、3年未満に扁桃摘出術を併用することが有効である。

P-136

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川越駅前クリニック山本 亮¹, 小暮 裕太¹, 下郷 優¹, 中村 裕美子¹, 佐藤 紗映子¹, 高柳 佳織², 清水 泰輔¹, 叶澤 孝一¹, 小川 智也¹, 長谷川 元¹

【目的】当院のIgA 腎症に対する扁桃摘出+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2017年3月にTSPを受けたIgA 腎症患者51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 30mg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。蛋白尿は、尿蛋白0.5g/gCr以下へ低下または治療前より50%以上減少を有効とした。血尿は、尿中赤血球が4未満/HPFへ減少または20以上/HPFが20未満/HPFへ減少を有効とした。上記を共に満たす例を有効例とした。【結果】データ欠損例を除いた解析対象は40例で、年齢34.2±10.9歳、eGFR 73.8±25.7 ml/min、尿蛋白量0.98±0.79 g/gCr、血清IgA 317±74.1 mg/dlであった。有効例20例、非有効例20例であった。2群間の比較では、有効群で有意に血清IgAが低く(284.9 vs 352.3 mg/dl, p=0.004)、尿蛋白量が少なかった(0.71 vs 1.25 g/gCr, p=0.028)。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1.016, p=0.011)。【結語】蛋白尿のみならず血清IgAが低い症例ほど、TSPの有効性が高い可能性が示唆された。

P-137

IgA 腎症患者の扁桃における歯周病菌の感染率の検討

¹兵庫医科大学腎透析科, ²聖隷浜松病院腎臓内科, ³大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学, ⁴防衛医科大学校腎臓内分泌内科,⁵岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児歯科学
長澤 康行¹, 三崎 太郎², 野村 良太³, 仲 周平⁴, 伊藤 誓悟⁵, 和唐 薫子³, 味村 泰幸¹, 蓮池 由起子¹, 倉賀野 隆裕¹, 石原 正治¹, 仲野 道代⁴, 仲野 和彦³

【背景】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た。歯周病がIgA 腎症の病態に関連していることを示している【目的】IgA 腎症患者の扁桃での歯周病菌の陽性率を検討する【方法】IgA 腎症患者23人と慢性扁桃炎患者53人の扁桃摘出におけるC. rectus や T. denticola および P. gingivalis の陽性率の検討を行った【結果】IgA 腎症群は、平均33±14歳、慢性扁桃炎では平均27±7歳であった。C. rectus 陽性率はIgA 腎症患者で76%と慢性扁桃炎群62%と比較して有意差を認めなかった。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%と比較して有意に陽性率が高かった(P=0.0001)。IgA 腎症患者の中で、C. Rectus 陽性患者では尿蛋白が1.2±0.4 g/gcre と陰性患者の0.5±0.3 g/gcre と多い傾向があった。P. gingivalis 陽性患者では尿蛋白にと差を認めなかった【結論】歯周病菌がIgA 腎症の病態に影響を与えていることが示唆された

P-138

成人 IgA 腎症における扁桃摘出前後の骨密度変化

東京都保健医療公社大久保病院腎内科

石渡 亜由美, 中村 優香, 小島 佳織, 今泉 雄介, 吉川 佳奈恵, 戸田 美波, 亀井 唯子, 川西 智子, 小川 俊江, 阿部 恭知, 遠藤 真理子, 若井 幸子

【背景】成人発症IgA 腎症に対するステロイド治療は短期的であることが多く、その前後での骨密度変化の報告は過去にない。【目的】IgA 腎症に対するステロイドパルス3クール(以下パルス)前後での骨密度変化と骨粗鬆症予防内服の影響について検討する。【方法】2016年1月から2017年12月に当院でIgA 腎症に対し新規にパルスを行った成人69例を対象に、ステロイド性骨粗鬆症の予防内服群(VitD, BP製剤, VitD+BP製剤併用)と非予防内服群でのパルス前後における骨密度変化を比較検討した。【結果】パルス施行69例は平均年齢42±13歳、男:女21:48で、パルス前後(follow-up期間10.6±3.9か月)で腰椎骨密度T score -0.016±1.142→-0.113±1.119 (p=0.0037)、大腿骨頸部骨密度T score -0.468±1.034→-0.570±1.011 (p=0.0014)へと優位に低下した。予防内服群(n=29)は非予防内服群(n=40)に比べ、大腿骨頸部骨密度変化ΔT scoreが有意に小さかった(-0.03±0.04 vs -0.19±0.05, p=0.02)。腰椎骨密度変化ΔT scoreには両群で有意差がなかった(-0.10±0.08 vs -0.09±0.07, p=0.91)。【結論】IgA 腎症に対するパルス前後で骨密度は優位に低下したが、骨粗鬆症予防内服により大腿骨頸部の骨密度低下を抑制できた。

P-139

ループス腎炎における APE1 とヒストン H3-K4 トリメチル化の役割—酸化ストレス産生との関連
旭川医科大学・循環・呼吸・神経・腎臓・病態内科
藤野 貴行, 山田 夏生, 松田 正大, 林 望美, 佐久間 寛史, 松木 孝樹, 中川 直樹, 佐藤 伸之, 長谷部 直幸

【目的】ヒストン H3K4 トリメチル化 (H3K4me3) は、活性化したクロマチン領域に認められる。apurinic pyrimidinic endonucleases 1 (APE1) は酸化ストレス (ROS) に反応して抗酸化作用を示すことが知られている。腎臓における APE1 の H3K4 me3 と ROS 調節機構はいままで明らかにされていない。【成績】培養ポドサイトでは、LPS 刺激された腹腔内マクロファージとの共培養による刺激により、H3K4me3 レベルおよびミトコンドリアにおける NOX4 発現および ROS 産生増加、GSK3-β/Thr218 リン酸化上昇を認め、H3K4 methyltransferase 複合体の主要なコンポーネントである MLL3 shRNA 投与により抑制された。培養ポドサイトでは、LPS 刺激された腹腔内マクロファージとの共培養による刺激により NOX4 プロモーターレベルで H3K4me3 レベルは上昇し、これらは MLL3 shRNA 投与により抑制された。培養ポドサイトにおいて、APE1 shRNA 投与により、H3K4 me3 および ROS 産生を亢進させた。ループス腎炎において、コントロールと比較して、ポドサイトで APE1 の上昇とともに H3K4me3 発現低下を認めた。【結論】APE-1 がポドサイトにおいて H3K4 me3 と関連して ROS 産生調節に関与し、ループス腎炎の病態形成に関与する可能性が示唆された。

P-140

aPL (antiphospholipid antibodies) 陽性ループス腎炎における腎予後と抗血小板療法の有効性
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
伊藤 真弓, 山口 真, 岩垣津 志穂, 野畑 宏信, 鬼無 洋, 勝野 敬之, 坂野 章吾, 伊藤 恭彦

【目的】antiphospholipid antibodies (aPL) 陽性ループス腎炎 (LN) における腎予後と抗血小板療法の有効性を検討する。【方法】対象は 2009 年から 2018 年に当院にて腎生検を施行し、初発 LN と診断した 41 例。aPL の有無による完全寛解 (CR: EULAR/ERA-EDTA 基準) 達成率と期間、腎予後との関連について後方視的に解析した。APS の診断基準を満たさない aPL 陽性患者 11 例について、抗血小板療法の有無による CR 達成と維持、腎予後について検討した。【結果】平均年齢 40.2±5 歳で女性 32 例。腎組織分類は I: 2 例, II: 3 例, III: 6 例, IV: 11 例, III/IV+V: 10 例, V: 9 例。aPL の有無による CR 達成率と期間については有意差を認めなかった。腎予後は、aPL 陽性 (13 例) は陰性 (28 例) に比して治療開始 2 年後、3 年後の eGFR が低値であった。aPL 陽性かつ APS の診断基準を満たさない 11 例では、抗血小板療法を施行した群で 2 年後の eGFR が有意に改善していた (p=0.0313)。【結論】LN 患者において、aPL 陽性群では陰性群に比し腎予後が不良である可能性がある。APS の診断基準を満たさない aPL 陽性 LN 患者では、従来の免疫抑制療法に加え抗血小板療法を追加することで腎予後が改善される可能性が示された。aPL 陽性 LN に対する抗血小板療法についてより広い適応があることを示唆する。

P-141

ループス腎炎患者に対するベリムマブの効果についての臨床的検討

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
中村 典雄¹, 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

【目的】全身性エリテマトーデスに対する初の分子標的薬であるベリムマブの臨床的効果を、ループス腎炎患者において検討する。【方法】弘前大学医学部附属病院腎臓内科にて管理している、組織学的分類が確認されているループス腎炎患者 8 例にベリムマブを投与し、その効果を検討した。SLE disease activity index (SLEDAI) による病勢、尿所見、腎機能の推移、ステロイドを含めた薬物投与量の変化などについて投与前後で検討した。【結果】観察期間は平均 5.6 か月間 (2~8 か月) であり、8 例中 2 例は皮下注、残りは点滴静注投与だった。組織学的分類は、IV+V が 4 例、その他は III, IV, V, III+V がそれぞれ 1 例ずつであった。ベリムマブ投与後、SLEDAI は改善傾向であったが、尿所見、腎機能は変化がみられなかった。二重鎖抗 DNA 抗体は 4 例で低下が認められた。また、ベンリスタ導入後、ステロイドは 5 例で減量となった。【結論】ベリムマブはループス腎炎患者の病勢のコントロールやステロイドの漸減に有用であると考えられたが、今回の検討では、尿所見、腎機能への明らかな効果が確認できなかった。

P-142

当院におけるベリムマブの使用経験について
岡崎市民病院腎臓内科
越川 佳樹, 清水 里佐子, 柴田 克晃, 志貴 知彦, 宮地 博子, 朝田 啓明

【目的】ベリムマブは既存の標準治療を行っているにも関わらず、疾患活動性が高い SLE 患者に併用することで、その活動性を抑制し PSL・免疫抑制剤の減量効果が期待されている。今回、自験例をもとにベリムマブの有効性について報告をする。【方法】当院通院中の SLE 患者 3 名に対して、ベリムマブ投与後の PSL・免疫抑制剤投与量の変化および検査結果 (各種抗体, C3, C4, Cre, 蛋白尿) の変動について検討した。【結果】3 例ともに検査結果の悪化なく、内服投与量をベースラインより減量することが可能であった。3 例中 2 例は PSL 減量、残る 1 例は MMF の減量を行っている。【結論】ベリムマブは既存の治療に追加併用することで、SLE の活動性を悪化させることなく PSL・免疫抑制剤の減量が可能であった。

P-143

全身性エリテマトーデス (SLE) に対する belimumab の使用経験
名古屋大学腎臓内科
尾関 晶子, 石本 卓嗣, 前田 佳哉輔, 齋藤 尚二, 丸山 彰一

【目的】ループス腎炎 (LN) 合併例を含む SLE に対 belimumab (BLM) の使用経験を報告する。【症例 1】55 歳女性、罹病歴 37 年、LN なし。Prednisolone (PSL)・tacrolimus (TAC)・mycophenolate mofetil (MMF) にて治療中。Hydroxychloroquine (HCQ) 開始後に TAC 減量したが再燃を認め BLM 開始。以後、PSL を漸減、TAC を中止している。【症例 2】38 歳女性、罹病歴 23 年。LN 既往有。PSL・MMF にて治療中 (HCQ にアレルギー有)。紅斑・関節症状を主とした再燃を認め PSL 増量。以後、PSL 減量困難となり BLM 開始したが改善は乏しく神経症状合併したためステロイド治療を強化。BLM を TAC に変更し改善傾向である。【症例 3】43 歳女性、罹病歴 12 年。3 年前 LN III+V の診断あり PSL・TAC・MMF にて治療中。疾患活動性上昇にて PSL・MMF 増量、HCQ 開始したが CMV 感染にて TAC 中止。PSL 漸減中に BLM 開始したが、その後も PSL 減量困難が続いている。【症例 4】29 歳男性、罹病歴 10 年。PSL・TAC・MMF にて治療中、血小板減少にてしばしば再燃し PSL 増量を要する経過。PSL 漸減にて尿蛋白増加し腎生検施行 (LN V 型)。BLM・HCQ 開始したが活動性は抑制できず、ステロイド治療の強化を要した。【考察】難治性 SLE に対する BLM は、一部の症例で有効性がみられたものの、LN など疾患活動性の高い症例では明らかな有効性は認められなかった。本邦では BLM の報告はまだ少なく、症例の蓄積が必要である。

P-144

全身性エリテマトーデスに対するヒドロキシクロロキンのステロイド減量効果

山梨大学内科学講座第 3 教室
花井 俊一郎, 中込 大樹, 高橋 和也, 古屋 文彦, 北村 健一郎

【目的】ヒドロキシクロロキン (HCQ) によるステロイド減量効果を明らかにすること。【方法】2016 年 4 月から 2018 年 9 月の間に HCQ が開始された全身性エリテマトーデス 40 例の患者背景を検討した。このうち 6 ヶ月経過した 29 例を寛解導入時併用 13 例、維持療法時追加 16 例に分け、開始前後の C3・C4・抗 ds-DNA 抗体価・プレドニゾロン量などについて診療録からデータを後ろ向きに収集し検討した。【結果】年齢 43 歳 (中央値)、女性は 85%、罹病期間 2.5 年、HCQ 開始用量 200 mg。治療対象は皮膚病変 37.5%、血球減少 37.5%、関節炎 20%、ループス腎炎 32.5%、NPSLE 5% だった。副作用中 1 例は 5 例 (肝障害 2 例、薬疹 2 例、しびれ 1 例) で、いずれも開始 2 ヶ月以内に認められた。維持療法群では HCQ 開始前・開始後 6 ヶ月において C3: 78.5±24.5→78.2±22.2 (p=0.88), C4: 16.4±7.6→18.1±9.0 (p=0.05)、抗 ds-DNA 抗体: 20.1±15.4→16.5±8.8 (p=0.12) と改善傾向を示した (平均±S.D.)。プレドニゾロン量は 11.8±5.7→7.8±3.6 (p=0.002) と有意に減量された。寛解導入群でも同様の傾向を示した。【結論】HCQ 追加は寛解導入・維持期双方でプレドニゾロンの減量が期待できる。肝障害や薬疹の副作用に注意が必要である。

P-145

難治性ループス腎炎に対するマルチターゲット療法におけるMMFの増量効果
NTT 東日本関東病院 高血圧・腎臓内科
古殿 孝高, 川村 万里子, 並河 明雄, 高橋 紘子, 渋谷 祐子

【背景】ループス腎炎 (LN) の治療で、Prednisolone と Tacrolimus, Mycophenolate mofetil (MMF) によるマルチターゲット療法 (MT) で MMF は 1 g/日 が推奨されるが、日本人の至適量は明らかでない。【目的】MT で MMF の至適量を検討する。【方法】対象は、症例 148 歳、女、LN III (A), MMF 1 g/日 を 6 ヶ月 (M) 継続したが寛解せず、2.5 g/日への増量から 140 日で寛解。症例 20 歳、男、LN IV-S (A), MMF 1 g/日 を 6 M 継続したが寛解せず、1.5 g/日への増量から 119 日で寛解。症例 33 歳、女、LN IV-G (A)/V, MMF 2 g/日 の投与開始から 96 日で寛解。これらを MMF 1 g/日 の経過と、1.5~2.5 g/日 の経過で、各 6 M 後の各 LN 活動性データと各治療前との増減率を評価する。【結果】症例 1, 2 で 1 g/日 vs 増量で各 6 M 後データと治療前との増減率は、尿蛋白 1260 vs 353 (-35.2% vs -68.1%), eGFR 72.5 vs 86 (+1.4% vs +21.1%), Alb 4.1 vs 4.3 (+14.1% vs +7.5%), TC 231 vs 195.5 (-15.2% vs -12.9%), C3 96 vs 100.5 (+7.9% vs +2.0%), C4 19.3 vs 23.6 (-8.5% vs +4.9%), PSL 17.5 vs 10 (-12.5% vs -38.7%) で 1 g/日 は寛解せず、増量後は寛解。症例 3 は、尿蛋白 250 (-85.9%), eGFR 71 (+4.4%), Alb 4.3 (+65.4%), TC 218 (-27.8%), C3 101 (+240%), C4 +16.5 (270%), PSL 17.5 (-61.2%) で速やかに寛解。MMF 増量は 1 g/日 よりも各データが改善。【結語】従来の MT で寛解導入に難渋する LN に対し MMF 増量は有効で、PSL の早期かつ更なる減量が可能である。

P-146

腎病理所見からみたループス腎炎の病態

¹自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ²自治医科大学病理学講座統合病理学部門, ³国際医療福祉大学予防医学センター・腎臓内科, ⁴獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科
岩津 加奈¹, 岩津 好隆¹, 福嶋 敬宜², 仁木 利郎², 湯村 和子³, 小野 祐子⁴, 上田 善彦⁴, 長田 太助¹

【背景】ループス腎炎の病理所見はループス腎炎の病態を反映する指標であると考えられている。【目的】病理所見の頻度からループス腎炎に関与する病態を推測する。【方法】腎生検の結果、ループス腎炎と診断された 43 例を対象とし、ISN/RPS 分類に基づき病理分類を行った。ループス腎炎の病理所見はワイヤーループ病変、硝子様血栓、ヘマトキシリン体、full-house pattern (FHP), tubuloreticular inclusion (TRI) や指紋様構造とした。【結果】ワイヤーループ病変と指紋様構造はそれぞれ 20 例 (47%) と 7 例 (18%) に認め、IV 型と V 型に認めた。硝子様血栓とヘマトキシリン体はそれぞれ 3 例 (7%) と 4 例 (9%) に認め、全て IV 型であった。FHP は 20 例 (51%) に認め、II から V 型で認めた。TRI は 38 例 (95%) に認められ、I から V 型で認めた。【結論】近年、インターフェロン (IFN) α が全身性エリテマトーデスの病態形成において中心的な役割を果たしていると考えられている。TRI の頻度は非常に高く、ほぼ全ての組織型で認められることから、IFN 活性がループス腎炎の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

P-147

腎疾患における Tubuloreticular inclusion の臨床病理学的検討

¹自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ²自治医科大学病理学講座統合病理学部門, ³国際医療福祉大学予防医学センター・腎臓内科, ⁴獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科
岩津 加奈¹, 岩津 好隆¹, 福嶋 敬宜², 仁木 利郎², 湯村 和子³, 小野 祐子⁴, 上田 善彦⁴, 長田 太助¹

【背景&目的】Tubuloreticular inclusion (TRI) は、インターフェロン (IFN) に反応して生じるため、内因性 IFN 活性を示すマーカーであると考えられている。主にループス腎炎やウイルス関連腎症で認められるが、他の腎疾患においても稀に認められるため、臨床病理学的意義について検討した。【方法】腎生検にて TRI を認め、ループス腎炎やウイルス関連腎症を除外した 21 例を対象とした。【結果】膜性腎症 11 例、IgA 腎症 5 例、膜性増殖性糸球体腎炎 1 例、半月体形成性糸球体腎炎 1 例、アミロイドーシス 1 例、糖尿病性腎症 1 例、分類不能腎炎 1 例であった。基礎疾患としてシェーグレン症候群 3 例、関節リウマチ 2 例、ANCA 関連血管炎 1 例に認めた。膜性腎症ではメサンギウム沈着物を 6 例、内皮下沈着物を 3 例に、IgA 腎症では上皮下沈着物を 4 例、内皮下沈着物を 2 例に認めた。蛍光抗体法で IgG, IgA, IgM 陽性は膜性腎症で 3 例、IgA 腎症で 1 例に、Clq 沈着を膜性腎症で 4 例、IgA 腎症で 1 例に認めた。【結論】TRI を認めた場合、それぞれの組織型に典型的ではなく、ループス腎炎同様 IFN が病態に関与した疾患群である可能性が示唆される。

P-148

当科で経験したループス腎炎の腎病理組織と臨床経過の相関

高知大学内分泌代謝・腎臓内科
堀野 太郎, 猪谷 哲司, 松本 竜季, 島村 芳子, 井上 紘輔, 寺田 典生

【目的】ループス腎炎 (LN) は全身性エリテマトーデス (SLE) に高率に認められ重要な予後規定因子である。LN の障害部位は I, II 型でメサンギウム, III, IV 型で内皮側, V 型で上皮側と考えられ、内皮側および上皮側の障害を併せ持つパターンは単独病型より障害範囲が広いことが予想される。LN 症例の腎病理像と臨床経過の相関を明らかにする。【方法】2001 年から 2018 年までに腎生検で確定しえた LN を有する SLE 68 例について臨床データ、腎病理組織について後ろ向きに検討した。【結果】男性 12 例、女性 56 例、平均年齢 46 ± 2.2 歳であった。腎組織分類 (ISN/RPS) は I: 3, II: 5, III: 14, IV: 13, III/IV+V: 29, V: 4 であった。I 型/II 型単独群 (I, II), III 型/IV 型単独群 (III, IV), V 型を含む病型 (III/IV+V, V) の 3 群で比較すると他群に比較して V 型を含む病型で有意に蛋白尿が高値 (0.5 ± 0.2 vs 1.8 ± 0.4 vs 4.3 ± 0.9 g/gCr; $p < 0.05$)、I 型/II 型単独群で dsDNA 抗体価は最も低値である傾向が見られた。 (70.3 ± 36.1 vs 128.4 ± 32.1 vs 104.9 ± 23.8 IU/ml) であった。V 型を含む病型 (III/IV+V, V) では透析導入 3 例、死亡例 3 例を認めた。治療が奏功した患者では 1 年間および 5 年間の eGFR 低下率に有意差は認められなかった。【結論】dsDNA 抗体高値や高度蛋白尿はそれぞれ内皮障害、上皮障害を反映していると推察された。

P-149

進行性ループス腎炎 III 型、IV 型の現状と課題

¹秋田大学血液腎臓膠原病内科, ²秋田大学生命科学科
阿部 史人¹, 齋藤 雅也¹, 奈良 瑞穂¹, 佐藤 隆太¹, 奥山 慎¹, 小松田 敦¹, 涌井 秀樹², 高橋 直人¹

【背景】昨今のエンドポイント見直しを受けて、ループス腎炎診療を再検討する必要がある。【目的】当科のループス腎炎 (LN) III 型、IV 型症例のエンドポイントを発症 2 年後の eGFR 30% 以上の低下としたとき、これに関わる因子を抽出し、当科の LN 治療の現状と課題を検討すること。【方法】当科レジストリから ISN/RPS 分類 2003 における LN III, IV 型を抽出し、追跡可能であった 22 例について、2 年間で eGFR 30% 以上低下群と非低下群に分類しロジスティック回帰分析を行った。【結果】低下群 3 例と非低下群 19 例で、患者背景: 年齢 (43.3 ± 12.9 vs 23.9 ± 14.7 歳), 分類 III: IV: III/IV+V (1: 1: 1 vs 2: 14: 3), C3 (64.0 ± 18.2 vs 34.69 ± 12.8 mg/dl, $p = 0.997$), 抗 dsDNA 抗体 (9.2 ± 9.2 vs 36.1 ± 29.1 IU/ml, $p = 1.0$)。各パラメータに eGFR 低下との有意な関連を認めなかった。低下群 3 例中 2 例は 2000 年以前の発症で不十分な免疫抑制療法が原因であった。残りの 1 例はタクロリムス減量後に改善し薬剤性腎障害と考えられた。【結論】当科の LN 治療は概ね妥当であり、腎生検に基づく適切な免疫抑制療法が重要であることが再確認された。一方で、タクロリムスによる薬剤性腎障害は無視できない。維持期においてはステロイドのみならずタクロリムスの減量、あるいは MMF やベリムマブへの切り替えも検討すべきだろう。

P-150

当院における過去 7 年間のループス腎炎についての検討

鹿児島大学病院腎臓・泌尿器センター腎臓内科
水間 英美子, 南 真人, 尾田 佑美, 吉嶺 陽仁, 徳永 公紀, 井戸 章雄

ループス腎炎の組織型の割合や組織型毎の寛解率などは施設ごとにさまざまな報告があるものの、本邦でのコンセンサスの得られたデータはまだ明らかになっていない。当院での過去 7 年間のループス腎炎について検討を行った。2011 年 4 月~2018 年 6 月までに当院で腎生検を施行した 408 例のうち、ループス腎炎と診断された初回生検例 35 人を対象とした。エンドポイントは死亡もしくは腎死 (維持透析・腹膜透析・腎移植のいずれか) とし、2018 年 11 月 28 日または最終来院日またはエンドポイント発生のうち、最も早く到達した日までの観察とした。ISN/RPS 分類では Class II が 3 人、Class III が 11 人、Class III+V が 1 人、Class IV-S が 5 人、Class IV-G が 2 人、Class IV+V が 3 人、Class V が 10 人であった。観察期間中 1 人の腎死 (Class III) と、3 人の死亡 (Class III, Class IV-G, Class V が 1 人ずつ) を認めた。死因はそれぞれ肝臓、腹膜炎、出血性ショックであった。Kaplan-Meier 曲線では 5 年腎生存率 86.8%、5 年生存率 90.3% であった。腎予後の悪化に影響を与える因子としては、男性、治療開始または治療強化後 (治療開始または治療強化がない場合は、腎生検後) 1 年後に非寛解であることが挙げられた。

P-151

寛解導入療法を受けた ANCA 関連血管炎患者の感染症予測因子としての入院時 general appearance の検討

浜松医科大学第一内科

後藤 大樹, 松山 貴司, 永田 総一郎, 片橋 尚子, 佐藤 太一, 内藤 善隆, 藤倉 知行, 大橋 温, 加藤 明彦, 安田 日出夫

【背景】ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解導入療法後 1 年間は感染症の頻度が高く AAV 患者の生命予後を悪化させている。重症度と年齢で治療の強弱を判断することが多いが、全身状態を見て感染症を含めた副作用のリスクをしばしば判断している。以上より入院時の General appearance が感染症予測因子であるという仮説を立てた。General appearance のサロゲートマーカーとして入院時の Physical activity および食事摂取量を挙げて、感染症発症を予測するか検証した。【方法】2012 年 1 月から 2016 年 10 月までに当科で寛解導入療法を行った AAV 症例を対象とした。Physical activity として入院時の看護記録から食事摂取、洗面、入浴、更衣、排泄、移動、体位変換の介護必要度を抽出し自立および非自立の 2 群に分けた。また第二病日の食事摂取量を中央値で 2 群に分類した。アウトカムとして重症感染症の発症の有無を 1 年間調査した。【結果】対象は 27 例。平均年齢は 75.9 ± 13.0 歳。重症感染症は 15/27 (55.6%) で発症した。年齢を含めた多変量解析で食事摂取量が低下している群が重症感染症の発症に関与した。【結論】入院時の食事摂取量低下は AAV に対する寛解導入療法後 1 年間の重症感染症の予測因子である。

P-152

ANCA 関連血管炎における重症感染症のリスク因子に関する検討

¹山梨大学医学部内科学講座第 3 教室, ²国立病院機構甲府病院
小西 真樹子¹, 高橋 和也¹, 高 伶², 中込 大樹¹, 花井 俊一郎¹, 古屋 文彦¹, 北村 健一郎¹

【目的】当科の ANCA 関連血管炎患者における重症感染症のリスクファクターを明らかにする。【方法】2012 年 1 月から 2017 年 12 月の 6 年間に当科で ANCA 関連血管炎と診断し、加療を開始した 53 症例を対象とした。入院治療を要した感染症を重症感染症と定義してエンドポイントとし、免疫抑制剤の使用、患者背景との関連について後方視的検討を行った。【結果】男性 29 例、女性 24 例、年齢中央値 75 歳。臨床病型は MPA 45 例、GPA 6 例、EGPA 2 例。診断時、eGFR 45.1 ± 33.1 mL/min/1.73 m²、ANCA 279.1 ± 695.0 IU/mL、34 例で蛋白尿 (尿 TP/Cr ≥ 0.3 g/gCr) を認めた。経過中に 14 例が重症感染症を発生、10 例が透析導入となった。死亡例は 4 例中 3 例で感染症が原因であった。初回入院中の血液透析の有無、IVCY、リツキシマブ投与の有無と重症感染症との関連が認められたが、その他の患者背景、ステロイド初期投与量については関連がみられなかった。【考察】ANCA 関連血管炎において、早期に透析を要する患者は重症感染症のリスクが高いことが示唆され、感染症に留意した治療法の選択、慎重な観察が必要と考えられた。

P-153

当院における ANCA 関連血管炎患者の長期予後に関する検討

¹北里大学メディカルセンター腎臓内科, ²北里大学腎臓内科
島田 芳隆¹, 長場 泰¹, 本間 友香理¹, 高橋 かおり¹, 野々口 博史¹, 島田 肇¹, 竹内 康雄²

【はじめに】ANCA 関連血管炎の基本的な臨床経過は急速進行性腎炎を呈することが多く、急性期治療に関してはガイドラインも作成されている。しかし実際には病勢が再燃する症例も多く治療は急性期では完結せず、長期にわたり維持療法が必要である。また近年、くすり型と称される慢性経過をたどる患者の存在も注目されている。本研究は当院における ANCA 関連血管炎患者の長期予後に関して臨床的検討を行った。【方法】当院にて 2008 年から 2018 年までの間に MPO-ANCA 関連血管炎と診断した 75 例を対象とした。発症時の蛋白尿量、血尿、血清クレアチニン値、治療法と予後、生命予後との関連について検討を行った。【結果】75 例の平均年齢は 73.0 ± 8.3 歳、男女比 37 : 38、初診時血清 Cr 値 4.15 ± 2.52 mg/dL、MPO-ANCA 値 184.8 ± 154.8 IU/mL、1 日蛋白尿量 2.52 ± 1.90 g/日。ネフローゼ症候群を呈した症例数 12 例、観察期間 34.5 ± 21.2 か月。発症 3 か月時点における腎生存率は 68% であったが、3 年後では 45% であった。【結論】ANCA 関連血管炎患者は急性期の治療が最も重要ではあるが、慢性期に透析導入に至る例が少なからず存在する。急性期の治療とともに慢性期の維持療法の確立が望まれる。

P-154

顕微鏡的多発血管炎の予後予測因子に関する臨床的検討

埼玉医科大学総合医療センター

羽田野 実, 佐藤 真理子, 塩田 裕也, 高柳 佳織, 岡田 良美, 原 宏明, 小川 智也, 叶澤 孝一, 長谷川 元

【目的】当教室における顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の診断時における種々の臨床的パラメーターと臨床転帰との関連について後方視的解析を行い、予後予測を試みた。【方法】対象は 2012 年 1 月から 2017 年 12 月までの 6 年間で MPA と診断した 60 例 (男性 34 例、女性 26 例) とした。予後に関して治療開始 1 ヶ月の時点での eGFR 15 mL/min で 2 群間に層別し、1 年予後との関連を調べた。更に 1 年後の維持透析移行に関連する因子を調べる為に、目的変数に維持透析の有無を、説明変数に年齢、eGFR、尿蛋白量、CRP、MPO-ANCA として多重ロジスティック解析を行った。治療はステロイド経口投与を基本に症例によりステロイドパルス、シクロフォスファミドを併用した。【結果】維持透析移行 24 例 (40%)、再発 11 例 (18%)、感染症発症 10 例 (16%)、死亡 5 例 (8%) であった。治療 1 ヶ月の時点で eGFR 15 mL/min 以下の群の 76% が 1 年予後として維持透析となった。また維持透析への移行については初診時 eGFR 15 mL/min 以下、PCR 2.0 g/gCr 以上が有意な関連を示した。【結論】治療開始 1 ヶ月の時点での腎機能は 1 年後の予後に関係することが示唆された。治療に関しては、初診時 eGFR、尿蛋白量や 1 ヶ月の時点での腎機能等を考慮して治療計画を立てるべきと考えられた。

P-155

当科における ANCA 関連血管炎の治療と予後の検討

福岡大学腎臓・膠原病内科

安井 裕貴, 伊藤 建二, 安野 哲彦, 高橋 宏治, 渡辺 真穂, 三宅 勝久, 氷室 尚子, 升谷 耕介, 中島 衡

【背景】ANCA 関連血管炎 (AAV) に関しては、血管炎の視点から、急速進行性腎炎症候群 (RPGN) の視点から、双方のガイドラインがあり、推奨される治療の一部相違がみられ、見解が統一されていない。当院での AAV に対する治療およびその成績をまとめた。【方法】対象は 2009 年 1 月から 2018 年 12 月の間に当科にて AAV と診断し、入院治療した 54 名 (男 : 女 = 22 : 32、平均年齢 69.9 ± 13.0 歳)。それぞれの症例の重症度、障害臓器、腎生検組織像、治療法、予後などを後ろ向きに検討した。【結果】使用された経口プレドニゾロン (PSL) は 0.713 ± 0.20 mg/BW で、PSL パルス療法は 22 例 (40.7%)、シクロフォスファミドの投与は 5 例 (9.3%) で施行された。RPGN 診療指針の推奨治療の遵守率は 40.7% であり、むしろそれより弱い治療をしている症例が 44.4% と多かった。腎死例は 13 例 (24.1%) で、他に 2 例で一過性の透析を要した。死亡したのは 12 例 (22.2%)、うち 7 例は感染死、2 例は肺出血死であった。臨床所見学的重症度 Grade III、IV の症例は優位に予後不良であったが ($p < 0.05$)、治療強度と予後に有意な関連はなかった。【結論】治療関連感染死を避けるため、今後も個々の症例に応じた治療を検討する必要がある。

P-156

急速進行性腎炎を呈する MPO-ANCA 関連血管炎の臨床的検討

和歌山県立医科大学腎臓内科

矢野 卓郎, 大矢 昌樹, 根木 茂雄, 大澤 恒介, 井関 景子, 田中 佑典, 小林 聡, 山本 脩人, 中島 悠里, 龍田 浩一, 美馬 亨, 重松 隆

【目的】急速進行性腎炎 (RPGN) を呈する MPO-ANCA 関連血管炎の臨床的特徴、治療法、1 年死亡の予測因子について後方視的に解析した。【方法】2003 年 1 月から 2018 年 12 月までに当院にて RPGN を呈した MPO-ANCA 関連血管炎 73 例を対象とした。【結果】男性 41 例、女性 32 例、年齢は 72.5 ± 9.3 歳であった。入院時 Cr 4.4 ± 2.9 mg/dL、BUN 56.1 ± 28.6 mg/dL、Alb 2.9 ± 0.7 g/dL、CRP 6.1 ± 7.2 mg/dL、MPO-ANCA 640.3 ± 1670.3 U/mL、臨床所見スコア 3.8 ± 2.0 、肺出血合併は 12.3% (9/73) であった。73 例中経皮的腎生検は 24 例に施行されていた。治療内容では、ステロイド治療は 69 例 (25 例にステロイド・パルス療法) に、シクロフォスファミド・パルス療法は 21 例、単純血漿交換は 8 例に施行されていた。院内死亡率は 9.6% (7/73)、1 年死亡率は 23.9% (16/67) であった。1 年生存群と死亡群では、入院時 Cr 値、BUN 値、Alb 値、CRP 値、臨床所見スコア、肺出血の有無が有意差を認めた。退院後 1 年以内の死亡の原因としては感染症が多かった。1 年死亡の予測因子としては受診時年齢、肺出血の有無であった。【結論】RPGN を呈する MPO-ANCA 関連血管炎において受診時年齢、肺出血の有無が 1 年死亡の予測因子であり、短期予後改善には感染症予防が重要である。

P-157

RPGNを呈するANCA関連血管炎のリツキシマブ治療—当院におけるリツキシマブ治療群と非リツキシマブ治療群—
杏林大学医学部付属病院第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
國沢 恭平, 川嶋 聡子, 池谷 紀子, 川上 貴久, 福岡 利仁, 軽部 美穂, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【目的】リツキシマブ (RTX) は、ANCA 関連血管炎 (AAV) における急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) にも常用量で使用でき、その効果も報告されている。当院における RPGN を呈した AAV を後ろ向きに解析した。【方法】2014 年 1 月～2018 年までに当院にて AAV と診断、初発または再燃時に RPGN を呈した 32 例 (男性 15, 女性 17; MPA 24, MPO-GPA 7, PR3-GPA 1) につき、RTX 使用 (RTX 群: 6 例) と非使用 (non-RTX 群: 26 例) に分け、各種臨床指標を比較検討した。【結果】1) 平均年齢: RTX 群: 73 ± 12.5 歳, non-RTX 群: 77.8 ± 8.3 歳。BVAS: 17.7 ± 1.9, 15.3 ± 2.8.2) 血清 Cr (mg/dl): 3.14 ± 1.25, 3.26 ± 2.56。透析施行: 33% (2/6 例), 23% (6/26 例)。3) ステロイドパルス療法: 83%, 81%, 後療法 PSL 0.8 mg/kg/日以上: 100% (6/6), 73% (9/26 例)。non-RTX 群における初回治療時の免疫抑制薬併用 50% (13/26 例, うち IVCY 12 例)。4) 6 か月後の生存率: 100%, 89%。BVAS 0 かつ PSL 10 mg/日以上となる寛解率: 75% (3/4 例), 41% (7/17 例)。5) 透析離脱率: 100% (2/2 例), 0% (0/6 例)。6) 副作用 (入院を要する感染症): 17% (1/6 例), 24% (4/17 例)。【結論】症例数は少ないが、RPGN を呈した AAV において RTX は有用な可能性が示唆された。

P-158

腎障害を有する顕微鏡的多発血管炎の寛解導入療法におけるアザチオプリンの有効性と安全性
近畿大学医学部附属病院血液膠原病内科
芦田 千聖, 志賀 俊彦, 野崎 祐史, 木下 浩二, 船内 正憲, 松村 到

【目的】顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の寛解導入療法としてシクロフォスファミド (CY) 投与が推奨されているが、副作用のため投与困難な症例が存在する。今回、我々は臓器病変として腎障害合併 MPA 症例において、アザチオプリンを寛解導入療法で用いた場合の有効性と安全性を検討した。【方法】2011 年 10 月から 2018 年 9 月に当科で MPA と診断された 26 例 (CY 群 8 例と AZP 群 13 例) を後ろ向きに検討し、腎病理組織所見、24 か月後の生存率、腎予後、再燃率、及び有害事象発現率について解析した。【結果】年齢、性別、罹病期間、治療開始時の BVAS や腎障害、炎症所見、尿所見では両群間で有意差を認めなかった。治療開始前の腎病理組織所見は半月体性糸球体病変の割合やフィブリノド壊死の有無において有意差は認めなかった。血清クレアチニンは治療開始 6 か月後では CY 群では AZP に比べて低下傾向であったが、治療開始 24 か月後では CY 群に比べて AZP 群で有意に低下していた。生存率や副作用発現率、再燃率やグルココルチコイド減量では 2 群間で有意差を認めなかった。【結論】MPA 寛解導入療法において AZP は CY と同等の有効性が 24 か月後で認められた。AZP は CY 投与困難な症例における有効な治療選択肢となり得る可能性が示唆された。

P-159

当院における高齢者の ANCA 関連血管炎に対する治療介入について
名古屋第二赤十字病院
伊藤 千晴, 渡辺 裕, 村田 実奈子, 田中 章仁, 新城 響, 大塚 康洋, 武田 朝美

【方法】1999 年 6 月から 2018 年 12 月にかけて、当院において腎生検で ANCA 関連血管炎と診断した 86 例を後ろ向きに検討した。MPO-ANCA 陽性例が 81 例、PR3-ANCA 陽性例が 5 例。両方陽性の症例は認めなかった。MPO-ACA 関連血管炎と診断された 81 例を、年齢が 70 歳以上 (H 群 47 例) と 70 歳未満 (L 群 34 例) の 2 群に分け、生命予後や腎予後を比較した。また治療はガイドラインに沿って行い、かつ病理学的組織所見に応じて、免疫抑制強化療法を施行した。【結果】経過中、12 例が死亡し (H 群 7 例, L 群 5 例)、22 例が血液透析導入となった (H 群 10 例, L 群 12 例)。Log-rank 検定において生命予後、腎予後は 2 群間で有意差は認めなかった (P=0.47, P=1.00)。また H 群 47 例のうち 20 例が CY もしくは MZ を追加した強化免疫抑制療法を施行した。壊死性半月体・血管炎を認めた症例で免疫抑制強化療法の使用が多く、生命予後が良い傾向にあった (P=0.57)。【考察】MPO-ANCA 型 RPGN の高齢者例に対して、過剰な免疫抑制療法は感染症に注意すべきと言われている。ただし壊死性血管炎や半月体を認める症例では、高齢者においても強化免疫抑制療法を施行することで、腎予後の改善が見込まれた。年齢や臨床学的重症度のみならず腎生検組織所見が治療介入の指標となりえるだろう。

P-160

RPGN 全国アンケート調査二次研究: 年齢層別の生命・腎予後の検討

¹筑波大学附属病院腎臓内科, ²筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学, ³岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ⁴東京女子医科大学第四内科, ⁵金沢大学腎臓内科学, ⁶田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科, ⁷杏林大学腎リウマチ膠原病内科, ⁸岡山大学, ⁹名古屋大学
高橋 真由美¹, 白井 丈一², 金子 修三², 杉山 齊³, 新田 孝作⁴, 和田 隆志⁵, 武曾 惠理⁶, 有村 義宏⁷, 横野 博史⁸, 松尾 清一⁹, 山縣 邦弘²

【背景】急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 高齢患者の生命予後不良はよく知られてきたが、小児・青年患者の予後報告は限られている。【方法】厚生省進行性腎障害研究班 RPGN 全国アンケート調査 1,771 症例 (1989-2007 年発症) を解析した。年齢層別 (小児期: 0~18 歳, 青年期: 19 歳~39 歳, 中年期: 40 歳~64 歳, 老年期: 65 歳以上の 4 群) に分け、発症から 2 年後の生命予後、腎予後を検討した。【結果】RPGN の生命予後は累積生存率で小児期: 93.9%, 青年期: 92.6%, 中年期: 83.2%, 老年期: 68.8% であり、中年期・老年期と比較し小児期・青年期で良好であった (p<0.05)。一方、腎予後は老年期で不良の傾向であったが統計学的有意差は認めなかった。また、ANCA 関連 RPGN (63.9%) の解析でも RPGN 全体と同様の結果であった。【考察】RPGN 全体および ANCA 関連 RPGN では、高齢者と比較し若年者の生命予後が良好であることが示された。各年齢層の原疾患や臨床所見の比較検討と合わせて報告する。

P-161

C3 陽性 ANCA 関連糸球体腎炎の臨床病理学的検討

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
大庭 梨菜, 神崎 剛, 佐々木 峻也, 岡林 佑典, 春原 浩太郎, 小池 健太郎, 坪井 伸夫, 横尾 隆

【背景】ANCA 関連糸球体腎炎 (ANCA-GN) は病理組織学的に pauci-immune 型で、半月体形成性壊死性糸球体腎炎を特徴とする。かつては ANCA-GN において補体の役割は低いとされていたが、近年いくつかの研究で補体の活性化がその病因として重要であることが示唆された。しかしながら ANCA-GN において、C3 沈着の臨床病理学的意義はまだまだ十分に証明されていない。本研究では C3 陽性の ANCA-GN の臨床病理学的特徴を検証した。【方法】2002 年から 2017 年まで東京慈恵会医科大学付属病院とその関連施設で腎生検を施行された ANCA-GN 患者 41 名の病理検体を対象とした。免疫組織学的検査による C3 沈着陽性群 (N=11) と陰性群 (N=30) で臨床的・病理組織学的パラメータを比較した。C3 沈着陽性は 0~3+ のスケールで 1+ 以上と定義した。【結果】年齢、性別などの患者背景や腎機能、炎症パラメータ、免疫グロブリン、補体の値は両群間で差がなく、その他の血清学的因子は C3 沈着と関連がなかった。C3 陰性と比較して C3 陽性では尿蛋白が多く (p=0.01)、腎生検 1 年後の腎予後がより不良であった。半月体形成の割合に差はなかったが、C3 陽性では全節硬化の割合がより高かった (p=0.089)。【結論】C3 沈着と補体の活性化が ANCA-GN の糸球体障害に重要である可能性が示唆された。

P-162

ANCA 関連腎炎の組織学的重症度と血清シトルリン化ヒストン H3 濃度の関連についての検討

秋田大学医学部付属病院血液膠原病内科学講座
齋藤 雅也, 齋藤 綾乃, 阿部 史人, 加賀 一, 澤村 昌人, 奈良 瑞穂, 佐藤 隆太, 小松田 敦, 高橋 直人

【背景・目的】ANCA 関連血管炎の発症に好中球細胞外トラップ (NETs) が関与していることが明らかとなっている。シトルリン化ヒストン H3 (Cit-H3) は NETs の特異的マーカーであるが、これまで、その血清中濃度と ANCA 関連腎炎の組織学的重症度との関連について検討した報告はない。【方法・対象】1998-2017 年に当科で腎生検により ANCA 関連腎炎と診断、残血清が保存されており組織標本に糸球体が 10 個以上含まれている 82 例と健常者 50 例を対象とし、血清 Cit-H3 濃度を市販の ELISA-kit で測定した。健常者の平均値 + 2 SD をカットオフ値として Cit-H3 高値群を抽出し、Cit-H3 正常群と腎組織所見について比較検討した。【結果】ANCA 関連腎炎の血清 Cit-H3 濃度は健常者に比べて有意に上昇していた (24.6 ± 49.9 vs 8.9 ± 10.3 ng/ml, P=0.023)。Cit-H3 高値群 (n=15) と Cit-H3 正常群 (n=67) では、全硬化糸球体数の割合や活動性半月体糸球体数の割合に有意差は認めなかったが、間質細胞浸潤は Cit-H3 高値群で有意に増加していた (P=0.046)。【結論】ANCA 関連腎炎の血清 Cit-H3 濃度は、腎間質細胞浸潤と関連する。現在、血管炎活動性や腎予後といった臨床データとの関連も検討しており、あわせて報告する。

P-163

ANCA 関連血管炎におけるポドサイト足突起消失の検討

¹日本大学腎臓高血圧内分内分泌科, ²横浜中央病院腎臓・血液透析内科

福家 吉伸¹, 秋谷 友里恵¹, 小熊 秀隆¹, 村田 悠輔¹, 逸見 聖一朗¹, 矢吹 美奈子¹, 藤田 宜是², 阿部 雅紀¹

【目的】ポドサイト障害は様々な糸球体疾患において蛋白尿や糸球体硬化など病態との関連が示されているが, ANCA 関連血管炎 (AAV) では明らかではない。本研究では, AAV におけるポドサイト足突起消失 (foot process effacement: FPE) 率と病態との関係を検討した。【方法】2003 年 1 月から 2018 年 9 月に腎生検を施行した AAV 27 例を対象とし探索的観察研究をおこなった。電子顕微鏡写真から FPE 率 (FPE 長/GBM 長×100%) を算出し, 臨床・腎組織所見および治療反応性との関連を検討した。【結果】年齢 59.7±13.1 才, Cr 45.0±36.7 ml/min, 尿蛋白 1.77±1.04 g/H, FPE 率 42.2±13.4% であった。FPE 率は尿蛋白と正の相関を認め (r=0.615, p<0.001), Cr と負の相関を認めた (r=-0.469, p<0.05)。組織学的検討では, FPE 率は半月体+全節性硬化率と強い相関を認め (r=0.750, p<0.001)。国際組織分類では, 巣状型 (n=12: 33.8±10.8) が半月体型 (n=4: 53.4±11.1) および混合型 (n=10: 45.2±10.0) と比較して有意に低値であった (p<0.05)。一方, 治療開始後 3 ヶ月後の eGFR, UP/Ucr, 腎機能改善率および尿蛋白改善率は FPE 率と有意な相関を認めなかった。【結論】AAV において FPE により示唆されるポドサイト障害は腎障害の重症化など病態に関与している可能性がある。

P-164

ANCA 関連腎炎の Berden 分類修正版における新半月体型の診断ならびに治療反応性の予測への戦略

¹自治医科大学腎臓内科, ²北海道腎病センター, ³国際医療福祉大学腎臓内科, ⁴東北大学大学院病理診断学分野
小林 高久¹, 小川 弥生², 湯村 和子³, 城 謙輔⁴, 長田 太助¹

【背景と目的】ANCA 関連腎炎の Berden 分類修正版による活動性病変の新評価法を昨年本学会で報告した。今回, 早期治療を要する新半月体型 (NC) の治療反応性の予測とその予後を検討した。【対象と方法】2002 年から 2015 年に当院で MPO-ANCA 関連腎炎と診断し, 2 年以上観察を行った 51 例 (男女比 23:28, 年齢 68±9.1 歳) を対象とした。新分類は, 硬化型 (S), 巣状型 (F), 非硬化型糸球体を分母とし, 細胞性および線維細胞性半月体率が 50%以上を NC, 残りを新混合型 (NM) とし, 入院時 eGFR と Cr 変化値 (Δ Cr/day) との関連を解析した。【結果と考察】腎予後は F が最良, NC, S は不良であった (P=0.002)。透析導入予測の入院時 eGFR の cut off 値は 8 mL/min, NC の eGFR は F, NM に比し低値 (p<0.02) であった。また, NC を予測する Δ Cr/day の cut off 値は 0.16 mg/dL/day であった。2 年腎生検例の治療反応性 (Δ eGFR) は, NC と NM に差はなかったが, NC の正常糸球体率が治療反応性と相関し (r=0.727), 正常糸球体を 10%以上有する例で治療反応性を認めた。【結論】入院時 eGFR と Δ Cr/day から早期治療を要する NC を予測すること, 腎生検により治療反応性を分別することが可能であり, 新分類は臨床的に有用であった。

P-165

当院における半月体形成性腎炎症例の検討

東京女子医科大学腎臓内科

高部 朋, 唐澤 一徳, 森山 能仁, 内田 啓子, 新田 孝作

【背景】半月体は様々な疾患で認める組織学的予後不良因子である。原疾患は様々であっても組織学的には各疾患ごとで半月体形成性腎炎に大きな差異はない。しかしながら, 今までの当院における半月体形成性腎炎の検討では, 半月体形成が同程度であっても, ANCA 関連血管炎症例で腎予後が悪く, IgA 腎症では腎予後がいい傾向があった。治療は, 各原疾患ごとの治療法が選択されるが, 半月体形成性腎炎に対しては概ねどの原疾患であってもステロイドパルスを含む高用量ステロイド治療が選択される傾向にあるにも関わらず予後に差がある傾向を示したことからこの原因について当院の症例をもとに検討した。【対象】2003 年 1 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日の間に当院で腎生検を施行し, 病理組織にて半月体形成の所見を認めた患者 434 例を対象とした。【結果】半月体形成が全体の 30%未満, 以上で 2 群に分けた。30%以上半月体形成を認めた症例のうち, 一年以上治療経過が追跡可能であった症例は 41 例であり, 原疾患は, ANCA 関連血管炎 6 例, IgA 腎症 22 例, IgA 血管炎 3 例, ループス腎炎 5 例, MPGN 2 例, 感染後腎炎 2 例, その他 1 例であった。30%以上半月体形成を認めた症例における治療内容, 腎予後を比較し, 各疾患ごとの半月体形成性腎炎に特徴的な所見を抽出し, 報告する。

P-166

ANCA 関連血管炎における腎組織病変とサイトカインプロファイルの相関研究—RemIT-JAV-RPGN 二次研究

¹田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科, ²京都大学腎臓内科, ³東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
遠藤 知美¹, 垣田 浩子¹, 遠藤 修一郎², 堤野 みち³, 針谷 正祥³, 塚本 達雄¹, 武曾 惠理¹

【背景】急速進行性糸球体腎炎を呈する ANCA 関連血管炎 (AAV) では腎生検結果が腎予後予測に有効であることは広く認識されている。一方, AAV では, 急性期に CRP 上昇, リンパ球増加, 蛋白尿や血尿といった臨床所見と並行して, 様々なサイトカインが産生放出される。【目的】AAV における腎組織病変とサイトカインプロファイルの関連について解析し, 病変活動性および予後と関連するサイトカインについて調べる。【方法】「難治性血管炎に関する調査研究班」RemIT-JAV-RPGN 研究に登録された AAV 患者のうち, 各種サイトカイン測定と腎病理解析を共に施行された 18 症例を対象とし, 各種サイトカイン, 臨床パラメーター: 血尿, 蛋白尿, 腎機能, 腎予後, 病理パラメーター (Berden 分類と IF/TA) との関連を解析した。【結果】IL-8, IL-17, GM-CSF が糸球体数における細胞性半月体比率と相関を認めた。【結論】急性炎症と相関するサイトカインクラスターの一部が腎の活動性病変形成に関与する可能性が示唆された。

P-167

ANCA 関連血管炎の病理組織学的検討

¹新松戸中央総合病院腎臓内科, ²佐賀大学循環器内科, ³獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科

出川 まなか¹, 佐藤 英一¹, 小野 貴央¹, 魯 紅梅¹, 松村 大輔¹, 野村 まゆみ¹, 天羽 蘭子¹, 野出 孝一², 小野 祐子³, 上田 善彦³, 中村 司¹

【目的】ANCA 関連血管炎において特に重症びまん性の肺出血は, ANCA 関連血管炎患者の発症早期の主要な死因であり生命予後を規定する重要な病変である。当院において ANCA 関連血管炎症例について腎病理組織学的所見と肺出血との関連について臨床的検討を行ったので報告する。【対象と方法】2007 年 11 月から 2018 年 12 月に施行した腎生検にて ANCA 関連血管と診断した 18 症例を対象とした。糸球体, 血管の病理組織学的所見を評価し, 肺合併症との関連を検討した。ここでの肺合併症は受診後の経過における肺出血と定義した。【結果】肺合併症あり 5 例, なし 13 例でありであった。肺合併症をきたした症例は, 半月体形成もしくは糸球体壊死性変化を認めた症例の 26.3% (5/19×100%) にみられ, 小血管に細胞浸潤, 壊死性変化等を認めた症例の 36.3% (4/11×100%) にみられた。【考察】肺合併症の有無は, 有意差はみられないが, 糸球体病変よりも小血管病変の方に多くみられる傾向にあった。

P-168

当院における ANCA 関連血管炎の腎病理所見と臨床所見の相関について検討

高知大学内分代謝・腎臓内科

堀野 太郎, 猪谷 哲司, 松本 竜季, 島村 芳子, 井上 紘輔, 寺田 典生

【目的】ANCA 関連血管炎において腎病変は高率に合併する重要な予後規定因子である。ANCA 関連血管炎の腎病理所見と臨床所見の相関を明らかにする。【方法】2007 年から 2018 年までに当院にて腎生検を施行した ANCA 関連血管炎 28 例の腎病理組織と臨床経過を検討した。【結果】男性 15 例, 女性 13 例, 平均年齢 70.7±1.9 歳であった。臨床病型は EGPA, GPA, MPA がそれぞれ 5 例 (17.8%), 5 例 (17.8%), 18 例 (64.2%) であった。腎病理組織 (国際分類) は sclerotic, focal, crescentic, mixed がそれぞれ 5 例 (17.8%), 18 例 (64.2%), 4 例 (14.2%), 1 例 (3.5%) であった。19 例 (67.8%) は寛解かつ ANCA 陰性となったが, 9 例 (32.1%) が無効であった。平均入院期間は 71.3±8.0 日で Hb で逆相関, PSL 初期投与量で正相関が認められた。腎病理組織別の尿蛋白量は sclerotic, focal, crescentic, mixed でそれぞれ 1.9±0.9, 0.7±0.5, 1.7±0.4, 2.5 g/gCr と focal が有意に少なかった。腎病理変化のうち全節性硬化は腎予後に相関し, 細胞性半月体は相関しなかった。【結論】腎病理組織で focal は尿蛋白量が高度であり, 入院時尿蛋白量は入院時および 1 年後の腎機能を反映することが示唆された。腎硬化は腎予後に影響する一方で, 半月体形成は治療に反応していた。

P-169

ANCA陽性で半月体形成性糸球体腎炎を呈さなかった症例の検討

京都大学医学部附属病院腎臓内科

大久保 明紘, 横井 秀基, 佐藤 憲明, 石井 輝, 松原 雄, 柳田 素子

【目的】本邦の半月体形成性糸球体腎炎 (CrGN) では ANCA 陽性が多い一方, ANCA 陽性でも CrGN を呈さない症例が存在する。今回, これらの症例を検討した。【方法】対象は 2012 年 4 月から 2018 年 11 月に当院で腎生検を行った MPO, PR3-ANCA 陽性 (≥ 10 U/ml) 例である。CrGN を呈さなかった例を「非 CrGN 群」, 残りを「CrGN 群」とし臨床像を比較した。【結果】全 39 例 (年齢 59.6 歳 男性 51.8%) のうち, 非 CrGN 群は 11 例 (MPO-ANCA 4 例, PR3-ANCA 6 例, 両陽性 1 例) で, 厚労省の MPA/GPA/EGPA の診断基準を満たす例は 2 例 (18.2%) のみであった。また, 5 例に肺疾患 (間質性肺炎 3 例, 肺移植後 1 例, 慢性気管支炎 1 例) が認められた。最終診断は IgA 腎症 3 例, 腎硬化症 3 例, 薬剤性腎障害 2 例, Lupus 腎炎 1 例, 糖尿病性腎症 1 例, 病理変化なし 1 例であった。非 CrGN 群は CrGN 群に比し Cre, CRP が有意に低く, PR3-ANCA の割合が高かったが, ANCA 値, 尿蛋白量は同等であった。非 CrGN 群の併存症に対し 8 例で免疫抑制剤が使用され, 経過中 (観察期間 34.7 ヶ月) に CrGN を発症した症例は初回生検時に Probable MPA とされたが免疫抑制剤未使用の 1 例のみであった。【考察】ANCA 陽性でも診断基準を満たさない症例は予後良好の可能性が示唆されたが, 併存症に対する免疫抑制剤の影響も否定できない。【結語】ANCA 陽性だが CrGN を呈さなかった症例を解析した。

P-170

血漿交換を施行した小型血管炎の腎組織と腎予後に関する検討

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】ANCA 関連血管炎をはじめとする小型血管炎は, 自己免疫異常が背景に存在する全身性の疾患である。治療の主軸はステロイドや免疫抑制剤だが, どのような症例に血漿交換を適応すべきかについては議論の余地がある。【方法】3 年半の間に当科に入院した小型血管炎の症例は 48 例, うち新規は 16 例 (IgA 血管炎 7 例, 抗 GBM 抗体関連疾患 1 例, 顕微鏡的多発血管炎 6 例, 多発血管性肉芽腫症 2 例) であった。16 例を病変の存在する糸球体の割合に基づいて, 組織学的に分類した (Sclerotic, Focal, Crescentic, Mixed)。血漿交換を施行した 10 例について, 腎機能, 尿所見, 炎症所見, 自己抗体の推移を検討した。【結果】10 例中 1 例が透析導入となったが, 残りの 9 例は血漿交換前と比較し退院前には有意に改善した。自己抗体は, 透析導入例では血漿交換施行後に上昇したが, 他はすべて低下した。【考察】ANCA 関連血管炎の腎予後と腎病理との関連について, 硬化糸球体の割合などによって腎予後が推定できるとされるが, 高度腎機能障害を呈する小型血管炎に対し血漿交換が功を奏したとする報告も散見される。よって病理学的には腎予後が悪いと推定される症例においても, 血漿交換によって腎機能を保持できる可能性がある。

P-171

抗糸球体基底膜腎炎における血漿交換の有効性の検討

岩手県立中央病院腎臓リウマチ科

玉山 慶彦, 諸岡 瑞穂, 小山 純司, 後藤 泰二郎, 吉川 和寛, 中屋 来哉, 相馬 淳

【背景】抗糸球体基底膜 (抗 GBM) 腎炎は稀で, 予後不良な疾患である。【方法】当科で 2008 年から 2018 年までに経験した抗 GBM 腎炎 8 例について, 血漿交換 (PE) を含む治療法と予後について検討した。【結果】平均年齢 67 歳, 男性 2 例, 女性 6 例, 症状の認知から初診までの平均期間は 17 日であった。初診時既に 2 例で血液透析 (HD) が導入されていた。全例で血尿・蛋白尿, 2 例で肺出血, 1 例で間質性肺炎を認めた。血清 Cre の平均は 6.75 mg/dL で, MPO-ANCA が 3 例で陽性であった。5 例で腎生検を行い, 全例でほぼすべての糸球体に半月体形成を認めた。HD 未導入の 6 例も平均 8 日で全例 HD 導入となり, HD 導入前に診断に至ったのは 1 例のみであった。1 例はステロイド (CS) + シクロホスファミド + PE, 6 例は CS + PE, 1 例は CS 単剤で治療した。PE は平均 8 回行い, PE 終了時に 6 例で抗 GBM 抗体が陰性化した。治療前の抗体価が 2760, 11000 U/mL と著しく高かった 2 例では PE を 14 回施行しても抗体価は高値であった。全例 HD から離脱できなかったが, 1 年以内の死亡は 1 例のみであった。【結語】抗 GBM 腎炎の腎予後は不良であった。抗体価が著しく高い症例では, 保険適応限度の PE を行っても抗体価が陰性化しない可能性が示唆された。

P-172

IgG4 関連疾患における肺病変の検討

虎の門病院腎センター

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, 早見 典子, 山内 真之, 諏訪部 達也, 星野 純一, 澤 直樹, 高市 憲明, 乳原 善文

【背景】IgG4 関連疾患 (IgG4RD) は腎を含む全身臓器を侵す疾患であるが, 肺病変については十分な検討がなされていない。【方法】当院で IgG4RD と診断された 28 名の胸部 CT を Inoue らの報告 (2009 年) に基づき後ろ向きに分類した。【結果】診断時の年齢中央値は 72 (59-78) 歳, 男性は 23 名, 罹患臓器は腎 18 名, 膵臓 7 名, リンパ節 6 名, 後腹膜 5 名, 眼高腫瘍 1 名, 心膜 1 名 (重複あり)。血清データは IgG 2679 (1810-3324) mg/dL, IgG4 425 (322-1126) mg/dL, IgE 666 (210-1102) IU/mL, C3 67 (48-100) mg/dL, C4 13 (2-21) mg/dL であった。CT 所見があったのは 11 名 (39.3%) で, 内訳は気管支血管束型 5 名, 肺間質型 3 名, 円形すりガラス陰影型 2 名, びまん性すりガラス陰影型 1 名, 肺腫瘍型 1 名であった (重複あり)。全ての患者で免疫抑制療法を必要とする呼吸器症状は起こしてなかった。もっとも頻度の高い気管支血管束型 5 名中 4 名が腎生検で診断された IgG4 関連腎臓病を合併していた。【結論】IgG4RD において胸部 CT の病変がある可能性は低くなく, 特に気管支血管束型の病変と IgG4 関連腎臓病との関連が示唆された。

P-173

セントロメア抗体陽性強皮症の腎障害の検討

高知大学附属病院内分泌代謝・腎臓内科

猪谷 哲司, 堀野 太郎, 寺田 典生

【目的】セントロメア抗体陽性限局皮膚型全身性強皮症 (セントロメア抗体陽性強皮症) は腎障害, 特に腎生検の報告は少ない。セントロメア抗体陽性強皮症患者の腎障害について検討した。【方法】2012 年から 2018 年までに当科を受診したセントロメア抗体陽性強皮症患者を対象とし, 慢性腎臓病患者, 特に腎生検を施行者を対象として臨床データと病理診断を後ろ向きに検討した。【結果】セントロメア抗体陽性強皮症 80 例が当院を受診, 平均年齢は 67.6 歳, 女性が 74 例 (92.5%) であった。慢性腎臓病患者は 37 例 (46.2%), うち eGFR < 60 mg/min/1.73 m² は 22 例 (27.5%), 蛋白尿陽性は 25 例 (31.2%) であった。一方で, 全身性エリテマトーデス (SLE) 関連自己抗体 (dsDNA 抗体, Sm 抗体, RNP 抗体) 陽性例が 17 例 (21.2%) であった。慢性腎臓病患者で腎生検を施行した症例 7 例中 6 例は SLE 関連自己抗体が陽性であり, 腎病理組織もループス腎炎を認めた (class II : 4 例, class III : 1 例, class VI : 1 例)。全例がステロイド治療行い, 反応は良好であった。【結論】セントロメア抗体陽性強皮症の腎障害について, 既報でもループス腎炎の合併の報告が散見される。セントロメア抗体陽性強皮症では高率に SLE 関連自己抗体が陽性でループス腎炎も認めた。セントロメア抗体陽性強皮症-SLE-オーバーラップ症候群といえる一群の存在が示唆された。

P-174

クリオグロブリン血症に対するクリオフィルトレーションの有効性の検討

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

野畑 宏信, 杉山 浩一, 伊藤 真弓, 山口 真, 岩垣津 志穂, 鬼無 洋, 勝野 敬之, 坂野 章吾, 伊藤 恭彦

【目的】クリオグロブリン (CG) 血症は腎臓, 皮膚, 神経を主な障害臓器とした血管炎を起こし, 治療は原疾患の治療に加えて, 免疫抑制による抗炎症, CG 産生抑制, アフェレシス療法による CG 除去が行われている。クリオフィルトレーション (CRYO) の有用性について検討した。【方法】CG 血症に対して CRYO を施行し, CRYO 直前, 直後に検体を採取した 4 例を対象とした。CRYO による Cryocrit, CG-IgG と血清 IgG の除去効率を比較した。CG-IgG は, CG 中に含まれる IgG 濃度で, 血清を保温したまま遠心分離し, 上清を 4℃ で 72 時間冷却したのち, 遠心分離後の沈殿物を復温, 溶解させて IgG 濃度を測定した。【結果】年齢 (中央値) 67 歳, 男性 2 例, 女性 2 例, 併用した免疫抑制剤は, ステロイドパルス 3 例, PSL 30 mg/日, IVCY 1 例, MMF 2 例, TAC 1 例, Rituximab 1 例。CRYO 前検査値は中央値で Cryocrit 24%, CG-IgG 229.4 mg/dl, 血清 IgG 867.1 mg/dl, 蛋白尿 1.83 g/gCre, 血清 Cre 1.71 mg/dl。CRYO による除去率, Cryocrit 67.0%, CG-IgG 67.2%, 血清 IgG 35.6%。同一 CRYO 施行時の CG-IgG と血清 IgG の除去率の比較は, 65.2 ± 41.8 vs 38.8 ± 23.3 (P < 0.001)。【結論】CRYO は, ヘパリンと冷却によってクライオゲルの形成を促すことで, 血清 IgG をなるべく保持しながら, 効率的な CG 除去が可能であった。

P-175

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタンの腎容積増大抑制効果の検討

福島県立医科大学腎臓高血圧内科

田中 健一, 齋藤 浩孝, 岩崎 剛史, 沼田 徳太郎, 小田 朗, 中島 彩, 青柳 佳子, 菅野 真理, 風間 順一郎

【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投与の臨床的効果, 特に総腎容積 (TKV) 増大に対する効果について検証した。【方法】当院の ADPKD コホートの患者のうちトルバプタンが導入され, 1 年以上の観察が可能であった症例を対象にトルバプタン導入前後の腎機能の変化および 1 年あたりの TKV 増加率について検討した。【結果】全コホート 82 例のうち 28 例にトルバプタンが導入された。トルバプタン導入例の年齢は 45.0 (39.3 to 61.5) 歳, 男性 57%, eGFR 55.5 (41.3 to 79.0) mL/min/1.73 m², TKV 1407 (983 to 2000) mL で 3 例が肝障害のため投与を中止された。トルバプタン開始後 1 年以上 (中央値 2.37 年) の観察が可能であった 17 例について開始前後の腎機能, TKV 増加率を比較すると, 1 年後の eGFR は 52.5 (43.0 to 71.8) mL/min/1.73 m² から 48.5 (38.8 to 74.3) mL/min/1.73 m² と低下していたが ($P < 0.01$), 1 年あたりの TKV 増加率は 8.1 (6.3 to 14.8) %/年から 2.0 (-8.6 to 8.2) %/年と有意な改善がみられた ($P < 0.01$)。【結論】トルバプタンによって短期的な腎容積増大は抑制されていた。長期的な腎機能低下抑制効果について検討が必要である。

P-176

多発性嚢胞腎における腎容積増大速度の新しい指標: TEMPO 3:4 Clinical Trial

杏林大学遺伝性腎疾患研究室, 杏林大学泌尿器科, 順天堂大学泌尿器科, 大塚アメリカ東原 英二¹, 堀江 重郎², 福原 浩³, 武藤 智³, Lee Jennifer⁴

【背景】多発性嚢胞腎の腎予後予測モデルとしてメイヨ画像分類 (MIC) が提唱された。このモデルは身長補正総腎容積 (HTKV) が 150 mL/m から一定速度 (AHTKV- a , %/年) で増大すると仮定している。AHTKV- a の変化は腎容積増大速度変化の指標となるか検討した。【方法】多発性嚢胞腎に対するトルバプタンの有効性を検討した 3 年間前向き, 二重盲検, プラセボ対照 TEMPO 3:4 研究の事後解析を行った。AHTKV- a は $HTKV_t$ (t 歳時 $HTKV$) = $150(1 + a/100)^t$ より求めた。【結果】ベースライン (BL) AHTKV- a で MIC 分類を行い, HTKV を対数 Y 軸に, 年齢を X 軸にプロットすれば, 対照群の経年プロットは同一 MIC 分類内に分布し, HTKV はほぼ一定の AHTKV- a で増大する事が示された。トルバプタン群では AHTKV- a は 1~3 年目で各々, 0.168, 0.178, 0.149%/年 BL より低下したが ($P < 0.0001$), 対照群では変化無かった。3 年目の低下幅は 1, 2 年目より低く, トルバプタンの腎容積増大抑制効果は 3 年間持続するが, 3 年目の効果がやや低下する事が示唆された。BL AHTKV- a が高い患者ほど AHTKV- a の低下幅が大きく, 3 年目でも効果が低下しない事が示された。【結論】AHTKV- a は HTKV 単回測定で求められる腎容積増大速度の指標であり, BL からの変化幅は個人別効果評価及び縦断研究に利用できる。

P-177

MRI を用いた腎容積計測における嚢胞腎自動抽出ソフトウェアの有用性

倉敷中央病院放射線技術部, 倉敷中央病院腎臓内科, ザイオソフト株式会社 的場 将平¹, 亀井山 弘晃¹, 浅野 健一郎², 下宮 大和³

MRI による腎容積計測は ADPKD 患者に対する治療介入の指標となるが, 画像処理に時間がかかり測定結果にばらつきが生じやすい。当院の画像処理ワークステーションに嚢胞腎自動抽出機能が追加されたことで, 画像処理の負担軽減が期待される。本検討では, MRI を用いた腎容積計測における嚢胞腎自動抽出機能の再現性と処理時間を評価した。腎臓 MRI を撮像した 4 症例を対象に, 評価者 10 名が画像処理ワークステーション Ziostation2 (zirosoft, Inc) を用い週的に腎容積の測定を行った。測定は, 自動抽出を用いず 3D 作成を行った場合 (従来法) と自動抽出を用いた場合 (ソフトウェア併用法) を各行い, 処理時間と測定結果のばらつきを比較した。平均処理時間は従来法 27 分, ソフトウェア併用法 5 分であった。4 症例それぞれの従来法およびソフトウェア併用法による腎容積は 569 ± 17 mL vs. 582 ± 13 mL, 991 ± 27 mL vs. 1001 ± 12 mL, 2057 ± 69 mL vs. 2025 ± 10 mL, 2336 ± 78 mL vs. 2293 ± 9 mL となり, 両測定法に有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。評価者間のばらつきはソフトウェア併用法が小さかった。MRI を用いた腎容積計測において, 測定結果の再現性を担保しながら処理時間の大幅な短縮が可能な嚢胞腎自動抽出ソフトウェアの有用性は高いといえる。

P-178

常染色体優性多発性嚢胞腎におけるトルバプタンの長期的な効果: Resistive Index の変化とその意義

大阪市立総合医療センター, 香川大学薬理学

森川 真¹, 濱田 真宏¹, 北林 千津子¹, 門澤 啓太¹, 坂田 侑子¹, 長辻 克史¹, 竹内 由佳¹, 山崎 大輔¹, 一居 充¹, 西山 成², 小西 啓夫¹

【背景】トルバプタン (T) は常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の総腎容積 (TKV) の増大や腎機能の増悪を抑制する。機序として腎嚢胞を縮小させて腎間質圧を低下させることが推定される。Resistive Index (RI) は腎間質圧が影響する腎血管伸展性の指標で, 我々は RI が TKV と関連し, 短期間 (数日) の T により有意に低下する事を報告した。しかし長期間 (年) の報告は無いため検討した。【方法】対象は T 治療を行った ADPKD 15 例 (女性 8 例), 年齢 45 ± 8 才, 投与前と投与後 4 日, 1 年, 3 年 (5 例) で RI, TKV (4 日後無) などを評価した。【結果】平均血圧 103 ± 9 mmHg, 推定糸球体濾過量 47 ± 21 mL/分/1.73 m², TKV 1.97 ± 0.79 L, T 開始用量 43 ± 13 mg/日。RI は前 (0.61 ± 0.04), 4 日 (0.57 ± 0.03), 1 年 (0.59 ± 0.03) と一旦 4 日で低下した後, 1 年で軽度上昇した。前と比し 4 日, 1 年では有意に低下した ($P < 0.01$)。前と 1 年の TKV (1.99 ± 0.76 L) に有意な変化は無かった。3 年 (5 例) では 1 年に比し RI は増加 (0.60 ± 0.04 → 0.64 ± 0.05) し, TKV も増加 (2.3 ± 0.67 → 2.7 ± 0.89 L) 傾向にあった。【結論】ADPKD では T により短期的に RI は低下した後, 長期的に増加したことから, 一旦低下した腎間質圧が徐々に上昇した可能性がある。これに TKV の増加が関与していることが示唆された。

P-179

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における腎機能・腎血漿流量に関する検討

筑波大学医学医療系腎臓内科学

甲斐 平康, 田原 敬, 角田 亮也, 藤田 亜紀子, 永井 恵, 金子 修三, 森戸 直記, 斎藤 知栄, 白井 丈一, 山縣 邦弘

【背景】ADPKD は嚢胞の増大に伴い腎虚血や尿管間質の線維化が生じ, 早期の段階では腎血漿流量は低下し濾過率は上昇すると報告もあるが, 病態の進展過程においてどのような変化が生じるか十分に明らかでない。【方法】ADPKD 患者 93 例のスタンダードクリアランス (イヌリンクリアランス; 糸球体濾過量 (GFR) およびパラアミノ馬尿酸クリアランス; 腎血漿流量 (RPF)) を実施し, GFR, RPF, 濾過率 (FF) と各種パラメータの関連を検討した。【結果】検査実施例の平均は年齢 48.6 ± 11.9 歳, GFR 66.0 ± 31.6 (mL/min/1.73 m²), RPF 386 ± 223 (mL/min/1.73 m²), FF 0.18 ± 0.04 , 総腎容積 (TKV) 1581 ± 950 mL であった。GFR は年齢 ($r = -0.512$, $p < 0.05$, TKV ($r = -0.342$, $p < 0.05$) に相関がみられたが, TKV の小さい症例でも GFR が低下している例が見られた。また, トルバプタン使用 22 例に関して開始前後 1 年間の変化を検討したところ, GFR (59.1 ± 30.8 vs 52.6 ± 29.3 mL/min/1.73 m², $p < 0.01$), RPF (313 ± 153 vs 288 ± 134 mL/min/1.73 m², $p = 0.17$), FF (0.20 ± 0.05 vs 0.18 ± 0.04 mL/min/1.73 m², $p = 0.10$) であり FF の変化はなかった。【考察】結論 TKV は腎機能悪化のリスク因子とされるが TKV が小さい症例でも腎機能悪化例が見られる。トルバプタンの長期投与は hemodynamic state に大きな影響を与えなかった。

P-180

多発性嚢胞腎への新規バイオ医薬としての 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内分泌科

馬場 晴志郎, 福田 昇, 常見 明子, 大野 迪子, 阿部 雅紀

【目的】多発性嚢胞腎の嚢胞形成はパソプレシン 2 型受容体を通して cAMP が GSK3β プロモーターの CREB 結合により転写刺激される悪循環によることが分かってきた。PI ポリアミドは 2 本鎖 DNA に塩基配列特異的に結合し転写を抑制する新規ベプチド化合物である。今回我々は多発性嚢胞腎の嚢胞増殖を抑制する目的で, マウスの GSK3β に対する PI ポリアミドを分子設計, 合成し, マウス集合管細胞での効果を検討した。【方法】マウスの GSK3β プロモーターの CREB 結合部位に複数の PI ポリアミドを分子設計, 合成した。ターゲット 2 本鎖 DNA と PI ポリアミドをインキュベートし, ゲルシフトアッセイを行った。マウス集合管 M-1 細胞株に dDAVP を投与し, cAMP 濃度を測定した。WST-1 アッセイを用いて dDAVP 投与時の増殖能を測定, GSK3β に対する PI ポリアミドの作用を検討した。【結果】ゲルシフトアッセイにて PI ポリアミドのターゲット GSK3β 2 本鎖 DNA との結合を確認した。M-1 細胞において, dDAVP 投与により, cAMP 濃度の上昇を認めた。また, dDAVP 刺激による cAMP 濃度の上昇, 細胞増殖能は, PI ポリアミド投与により, 有意に抑制された。【結論】マウスの GSK3β 遺伝子プロモーター CREB 結合部位に特異的 PI ポリアミドは, 多発性嚢胞腎への新規バイオ医薬として開発出来ると考えられた。

P-181 多発性嚢胞腎における Activators of G protein 7 の関与 和歌山県立医科大学小児科 浜 武継, 島 友子

【背景】多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease: PKD) は、嚢胞上皮細胞の増殖、分泌、過形成、等の特徴とする遺伝性疾患である。その病態として、 $G\alpha$ が介するシグナル伝達が注目されてきた。バゾプレシン受容体等の G タンパク受容体刺激による $G\alpha$ 活性、cAMP 上昇、に関連した報告は多い。一方、 $G\beta\gamma$ subunit もシグナル伝達に関わると言われているが、PKD での報告は少ない。さらに近年、G タンパク受容体に依存せず、直接 G タンパク subunit を活性化させるアクセサリータンパクの存在が判明した。その一つ、Activators of G protein signaling 7 (AGS7) は、DNA 修復に働き、 $G\beta\gamma$ と結合すると言われている。PKD における AGS7 についての報告はない。【目的】PKD モデルの *cpk* マウスを用いて、AGS7 の発現、および、 $G\beta\gamma$ との関与について評価する。【方法】生後 21 日の *cpk* マウスと同齢対象マウスを用いた。腎臓から RNA とタンパクを抽出した。AGS7 の RNA 発現を Real Time PCR で評価し、タンパク発現を Western Blotting 等で評価した。【結果】AGS7 の RNA 発現は *cpk* マウスで増加していたが、AGS7 タンパクは *cpk* マウスで減弱していた。タンパクを細胞質と核に分画抽出すると、AGS7 は核に多い傾向が見られた。共免疫沈降の結果、細胞質で、*cpk* マウスでは AGS7 と $G\beta$ の結合が低下していた。【結論】AGS7 タンパク発現の減少、 $G\beta\gamma$ subunit との結合の低下が、PKD の病態に関連する可能性が示唆された。

P-182 2 種類の繊維病モデル動物を用いた多発性嚢胞腎における代謝産物の網羅的解析

¹藤田医科大学疾患モデル教育研究施設、²藤田医科大学学術研究支援推進施設、³藤田医科大学腎臓内科学
釘田 雅則¹、熊本 海生航¹、吉村 文¹、中嶋 和紀²、高橋 和男³、湯澤 由紀夫³

【背景と目的】繊維病は繊維の異常に起因する病気の総称であり、主なものとして多発性嚢胞腎症 (PKD) とネフロン癆 (NPHP) があげられる。どちらも腎臓に多数の嚢胞が形成され、細胞増殖の亢進、組織の線維化、嚢胞液の蓄積などを病態の特徴として持つ。PKD と NPHP における多発性嚢胞腎の相違点を調べることは繊維病の病態を理解する上で有用である。そこで、多発性嚢胞腎の病態を反映する代謝産物を網羅的に解析することとした。【方法】常染色体劣性 (AR) PKD のモデル動物として PCK ラット (20 週齢)、NPHP のモデル動物として *pcy* マウス (17 週齢) およびそれらの対照となる SD ラット、ICR マウスを使用した。腎臓の代謝産物は、Agilent CE-TOFMS system を使用して解析した。【結果と考察】PCK ラットおよび *pcy* マウスの腎臓において、解糖系の亢進および TCA 回路の活性化が見られた。これは、両者とも同じ経路を用いて細胞増殖に必要なエネルギーを生み出していることを示唆する。逆に、PCK ラットでは、グルタチオンの代謝産物は増加していたが、*pcy* マウスでは減少していた。これは、両者の間で酸化ストレスに対する抵抗力が異なることを示唆する。

P-183 NG2 活性化による腎髄質ペリサイト機能温存とラット PCK 多発性嚢胞腎モデルにみられる糸球体病変の軽減

¹藤田医科大学疾患モデル教育研究施設、²奈良県立医科大学泌尿器科、³京都薬科大学、薬品製造学分野、⁴杏林大学医学部遺伝性腎疾患研究室
熊本 海生航¹、釘田 雅則¹、吉村 文¹、藤本 清秀²、千原 良友²、小島 直人³、東原 英二⁴、長尾 静子¹、石橋 道男²

【目的】腎髄質内の直細動脈に局在するペリサイトは血流温存の役割が示唆されている。多発性嚢胞腎疾患モデル動物である PCK ラットでは髄質集合管由来嚢胞が発生し初期に全域に及ぶ事から、腎臓内の血流が変化すると考えられる。ここでは低分子ベンゾイソフラノン化合物の投与が、ペリサイトと血管内皮細胞及び糸球体に与える影響について報告する。【方法】PCK ラット投与群と対照群の腎臓を NG2 抗体 (ペリサイト)、CD31 抗体 (血管内皮) を用いて免疫染色し、別に HE 染色した。【結果・考察】対照群では NG2 陽性細胞が減少し CD31 陽性細胞は部分的であったが、投与群では乳頭起始部から髄質部で NG2 陽性細胞が維持され、近接して CD31 が血管の全周性に発現した。さらに投与群の正常糸球体率は、下降直動脈の循環障害が加味された糸球体病変を含め、対象群と比較して有意に増加していた。以上の事から多発性嚢胞腎における NG2 活性化は、腎臓全体の血流を改善している可能性が示唆された。

P-184 ネコ常染色体優性多発性嚢胞腎における PKD1 および PKD2 遺伝子多型解析 岩手大学共同獣医学科 小林 沙織, 山崎 弥生, 内田 直宏, 佐藤 れえ子

【目的】ネコ常染色体優性多発性嚢胞腎 (fADPKD) は進行性の嚢胞拡大を主徴とする腎疾患であり、ヒト ADPKD と非常に類似した病態を示す。ネコでは、複数の変異部位を持つヒトと異なり、品種に関わらず PKD1 遺伝子のヘテロ型ナンセンス変異 (エクソン 29, c.9891 部位 C>A) の 1 カ所のみが同定されている。我々は以前、fADPKD において同部位での腎上皮細胞での 2 ヒット変異を証明したが、PKD1 遺伝子は巨大であり、これまで fADPKD での全長解析がなされていないことから、他の部位での遺伝子変異も否定できない。そこで、PKD1 および PKD2 遺伝子翻訳領域を解析した。【方法】fADPKD ネコと健康ネコの白血球 DNA の PKD1 および PKD2 遺伝子の全長配列をダイレクトシーケンス法にて解析した。【結果・考察】エクソン翻訳領域に、PKD1 遺伝子では 78 個の一塩基多型 (SNP)、PKD2 遺伝子では 8 個の SNP が存在し、それぞれ 32 個、2 個がアミノ酸置換を伴う nonsynonymous SNP であった。fADPKD 群全頭に共通した特徴的な多型は既知の部位以外には認められなかったが、疾患関連 SNP であるかどうかの検討をしているところである。

P-185 家族歴の明らかでない PKD における遺伝子変異と腎予後

¹虎の門病院腎センター、²東京医科歯科大学腎臓内科
関根 章成¹、星野 純¹、藤丸 拓也²、諏訪部 達也¹、森 崇寧²、蘇原 映誠²、内田 信一²、澤 直樹¹、高市 憲明¹、乳原 善文¹

家族歴のない PKD は、家族歴有する PKD と遺伝的背景が違うと報告されたが、その臨床経過に関する報告は乏しい。我々は昨年、家族歴の明らかでない PKD 43 例の遺伝子変異と年率腎機能悪化速度/腎嚢胞増大率との関係性を報告した。今回 62 例まで症例数を増やし再解析、またカプランマイヤー法による解析で腎予後との関係性が新たに明らかとなったため報告する。左右腎それぞれに 10 個以上嚢胞を認め、両親に明らかな家族歴を認めない PKD 62 例を対象とした。遺伝子解析は次世代シーケンサーにおける嚢胞性腎疾患遺伝子パネルで行った。年率腎機能悪化速度は、PKD1/2 変異を認めなかった群に比べて、PKD1 tr (truncation) 変異群 (-3.08, p=0.007)、PKD1 non-tr 変異群 (-2.10, p=0.02)、PKD2 変異群 (-2.31, p=0.03) で大きかったが、PKD1/2 変異群間での有意差は認めなかった。そこで、CKD stage 5 をエンドポイントとした腎予後との関係性をカプランマイヤー法で解析してみると、中央値はそれぞれ、PKD1 tr 群 56 歳、PKD1 non-tr 群 78 歳、PKD2 群 73 歳と、PKD1 tr 群のみ有意に腎予後が悪いことが明らかとなった (p=0.05)。家族歴の明らかでない PKD 患者では、PKD1/2 変異の有無、特に PKD1 truncation 変異の有無が腎予後を予測するうえでとても重要である。

P-186 糖尿病と嚢胞腎の家族歴を同時に有する患者の遺伝子解析の検討

¹虎の門病院分院腎センター内科、²東京医科歯科大学
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、長谷川 詠子¹、早見 典子¹、山内 真之¹、諏訪部 達也¹、星野 純¹、澤 直樹¹、高市 憲明¹、藤丸 拓也²、森 崇寧²、蘇原 映誠²、内田 信一²、乳原 善文¹

【背景】嚢胞性腎疾患は家族集積が濃厚であり遺伝子異常が同定されつつある。一方で糖尿病にも家族集積が知られているが特定の遺伝子変異として同定されているものは家族性若年糖尿病 (MODY5) の原因とされている HNF1B のみである。【方法】当科外来を受診し親子間で嚢胞腎を認め ADPKD と診断された疾患で糖尿病の家族歴を持つ糖尿病合併患者 6 名において網羅遺伝子検査を行い患者の遺伝子変異と臨床像を後ろ向きに検討した。【結果】6 名中 PKD1 変異単独 1 名、または PKD2 変異単独 1 名、HNF1B と PKD1 の合併 1 名、HNF1b と ARL13B 1 名、PKD1 と ZNF423 の合併 1 名、IFT140、IQCB1 と ANKS6 合併 1 例であった。PKD1、2 と HNF1b に注目すると PKD1 と 2 を単独でもつ 3 例においては典型的な ADPKD の臨床像を示すが、HNF1b をもつ 2 例については ADPKD の画像所見とはやや異なる像を呈した。【考察】糖尿病には家族集積性はあることは周知の事実であるが、未だ特定の遺伝子異常の解析は進んでいない。遺伝子解析の進んでいる嚢胞性腎疾患の立場からの糖尿病合併例での解析は MODY5 を含めた糖尿病の遺伝子解析の一端になることが期待される。

P-187

ADPKD 患者に対するトルバプタンの有効性と安全性 SLOW ADPKD study の中間解析結果

¹順天堂大学遺伝子疾患先端情報学講座, ²東京女子医科大学腎臓内科, ³大塚製薬株式会社, ⁴大塚製薬アメリカ
武藤 智¹, 望月 俊雄², 安田 守良³, 岡田 暢³, オウヤン
ジョン⁴, 福田 泰彦³

【目的】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こと【方法】多施設共同, 観察研究結果: 2018 年 5 月時点で調査票を回収した 1604 例のうち治験から継続している患者を除いた 1520 例を対象とした。有効性: TLV 服用後の TKV の変化率は 2.60%/年であった。TLV 服用前の TKV 変化率は 9.79%/年であり TKV 増大速度の低下が認められた。CKD ステージで 4 群に分けたところ, G1/G2: 0.12%/年, G3a: -2.22%/年, G3b: 3.76%/年, G4: 4.56%/年と, ステージとともに増大速度が大きい傾向が認められたが, 有意差はなかった (p=0.094)。Mayo 分類で分けたところ, 1B: 1.90%/年, 1C: 0.81%/年, 1D: 4.60%/年, 1E: 4.88%/年と, 1D, 1E の増大速度が大きい傾向が認められたが, 有意差はなかった (p=0.4207)。eGFR の低下速度は -3.84 mL/min/1.73 m²/年であった。【安全性】副作用は口渇で 8.6%, 次いで肝機能異常 6.9%だった。ALT が投与前 30 IU/L 以下で投与後 100 IU/L を超えた患者は 6.1%, 300 IU/L を超えた患者は 2.5%だった。【考察】TKV の増大速度, eGFR の低下速度は, TEMPO 試験の日本人 TLV 群とほぼ同程度であった。肝機能異常の頻度は昨年の第 3 回中間集計報告と大きな差はなく, 引き続き注意をする必要があると考えられる。

P-188

当院における ADPKD 患者の動態およびトルバプタン (TVP) の治療効果

東京医科大学腎臓内科学分野

宮岡 良卓, 知名 理絵子, 渡邊 カンナ, 長井 美穂, 長岡 由女, 菅野 義彦

【背景】ADPKD 患者への TVP 治療の有効性が報告され, 使用経験も増えてきている。当院での ADPKD 患者の動態を調査すると共に治療効果を検討した。【方法】2015 年 4 月から 3 年間にわたり当院の ADPKD 患者 (CKD ステージ 5 を除く) の断面調査を行った。また 2018 年 4 月の時点で当院に通院し, ADPKD と診断された患者を対象に後ろ向き調査を行った。【結果】ADPKD 患者は過去 3 年間にわたり毎年増加傾向であった。2018 年の 4 月時点で 54 名 (男 31, 女 27), 年齢: 50±14, eGFR 62.8±23.5 ml/min/1.73 m², 初回測定時総腎容積 (TKV) 1193.9±999.6 mL であった。平均 eGFR 変化は -4.6±6.6 ml/min/1.73 m²/年, TKV 増大率は 7.4±6.7% であった。CT 画像検査にて 2 回以上 TKV を評価できた 28 名の患者の中で, TVP による治療の適応基準を満たした 25 名のうち, 治療が開始されていたのは 8 名であった。患者が TVP 治療を希望しない理由として飲水環境の問題・金銭的理由が多かった。TVP 治療群において現時点で副作用は認めず TVP 投与開始前から開始後の eGFR 低下速度の有意な低下 (ΔeGFR: -9.8 (-18.6 to 7.8) -0.4 (-3.6 to 8.3) ml/min/1.73 m²/年, p<0.05) を認め, TKV 変化率も減少傾向を認めた。【まとめ】TVP の適応群の中で治療を開始できたのは一部だが, 治療群において TVP による良好な治療効果が得られていると考えられた。

P-189

当院における常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン導入例の検討

名古屋第二赤十字病院

新城 響, 平松 絵美子, 渡辺 裕, 伊藤 千晴, 村田 実奈子, 田中 章仁, 大塚 康洋, 武田 朝美

【背景】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は, クレアチニンクリアランス 60 mL/分以上の患者を対象とした国際共同第 III 相試験において, トルバプタンの投与に腎機能進行抑制が報告された。腎機能低下例で報告はまだ少なく, 紹介時や診断時にすでに慢性腎臓病の方も多し。【方法】2012 年以降にトルバプタンを導入した 18 例を対象とした。腎機能低下例を含めて, トルバプタン投与前後の効果と, 安全性について評価を行った。【結果】年齢 47.9±11.5 歳, 男性 27.7%, 血清クレアチニン 1.19±0.59 mg/dL, eGFR 51.9±21.7 mL/min/1.73 m² (CKD stage 1: 1 人 2: 4 人 3a: 5 人 3b: 6 人 4: 2 人) 投与前の腎容積増大速度は 13.5±7.1% であった。投与後腎機能の低下・増大速度の抑制がみられた。投与中止は肝障害 2 人 (11%), 多尿 1 人 (5.6%), 腹痛下痢 1 人であったが, 投与中止で改善し, 入院に至る重篤な副作用の発生は認めなかった。副作用出現は stage 3a, 3b の患者であった。【考察】腎機能低下例においても効果がみられ, 腎代替療法が必要となる時期を遅延させる可能性が示唆された。症例数が少ないものの, 副作用がやや多くみられた。肝障害以外の副作用について, 忍容性を高めるべく少量漸増投与や再投与を考慮してもよいかもしれない。

P-190

ADPKD に対するトルバプタンによる総腎容積変化率, 腎機能低下速度に対する効果の検証

田附興風会医学研究所北野病院

林 綾乃, 櫻木 実, 森田 元, 平井 大輔, 垣田 浩子, 遠藤 知美, 鈴木 洋行, 塚本 達雄

【目的】ADPKD に対するトルバプタンによる総腎容積 (TKV) 増大と腎機能低下速度の抑制効果を検討した。【方法】当院での ADPKD 症例のうち, 三次元画像解析システムで総腎容積を測定したことのある 44 名 (男 27 名) を対象とした。トルバプタン使用群 8 名 (A 群), トルバプタン適応だが未使用群 9 名 (B 群), トルバプタン非適応群 27 名 (C 群) の 3 群にわけ年間 TKV 変化率, 腎機能低下速度を後ろ向きに解析した。A 群でトルバプタン使用平均期間は 23.1 ヶ月, 開始時平均 eGFR は 43.12 ml/min/1.73 m² であった。【結果】3 群において初診時年齢 (50.12 歳), eGFR (57.38 ml/min/1.73 m²), 尿蛋白 (229.42 mg/gCr) に有意差は認めなかったが年間 TKV 変化率は -2.28%/5.85%/0.55% (A/B/C) とトルバプタン使用群で有意に抑制された (p<0.05)。A 群においてトルバプタン使用前後の TKV 変化率も 6.12%/-2.28% と有意に抑制された (p<0.05)。一方で年間 eGFR 低下量は -5.02/-1.30/-0.83 ml/min/1.73 m² とトルバプタン使用群で有意に腎機能低下があった (p<0.05)。【考察】トルバプタンによる年間 TKV 増大抑制を示す結果は得られたが腎機能低下速度の抑制は示されなかった。原因として観察期間の短さ, トルバプタン開始時の腎機能低下, 利尿薬使用での体液量減少による腎機能低下が考慮された。

P-191

当院における常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療介入・非介入例の検討

¹埼玉県済生会栗橋病院, ²東京女子医科大学病院腎臓内科

能木場 宏彦¹, 岩谷 洋介¹, 雨宮 伸幸¹, 山崎 麻由子¹, 杉浦 秀和¹, 新田 孝作²

【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が可能となったが, 早期に治療介入することができない場合がある。その原因について調査した。【方法】2016 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日まで当院に受診歴がある ADPKD 患者 35 例に対して, トルバプタン治療介入の有無を, また, 非介入例の原因について retrospective に検討した。【結果】ADPKD 35 例のうち, CKD 重症度分類 G1 から G4 までが 20 例であった。そのうち, トルバプタン治療介入例が 6 例 (30%), 14 例 (70%) が治療非介入例であった。非介入である理由の内訳は, 腎容量が 750 mL 未満 (29%), 腎容量 2 回目未満 (7%), 拳児希望 (7%), 副作用の心配 (21%), 70 歳以上 (29%), 悪性腫瘍治療中 (7%) であった。腎容量以外の理由で非介入となった 5 例について, Irazabala, MV らの「年齢と身長で補正した両側腎容量によるクラス分けおよびクラス別腎機能低下推移 (予測値)」を用いて, eGFR 10 ml/min/1.73 m² 未満となる時期を推定すると 6 年-13 年であった。【考察】ADPKD に対するトルバプタン非介入例の原因を調査することで, ADPKD 患者への適切な情報提供の一助となると考えられた。

P-192

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタン投与前後の eGFR スロープの変化

獨協医大埼玉医療センター

竹田 徹朗, 三澤 英央, 長堀 克弘, 吉野 篤範, 川本 進也

【目的】ADPKD 患者に対するトルバプタン投与前後の eGFR 推移と関連する因子を明らかにする。【方法】2018 年 12 月までにトルバプタン内服 1 年以上経過した患者 26 名 (男 12, 女 14) に対し, 投与前後の eGFR 推移と総腎容積 (TKV) を検討した。【結果】開始時平均年齢 51.2±12.7 歳, BMI 24.3±3.51, eGFR 45.8±21.1 ml/min/1.73 m² (CKD stage 2: 7, 3a: 4, 3b: 8, 4: 7), TKV 1514±567 ml (中央値 1477 ml), Mayo 分類では B: 10, C: 10, D: 5, E: 1 であった。トルバプタン平均投与量は 68.4 mg, 平均投与期間は 32.5 ヶ月。投与前後の eGFR 低下速度は -4.07±1.87→-1.54±2.41 ml/min/1.73 m²/年に改善した (悪化は 3/26 例)。3 年以上投与例や eGFR<15 に到達した例も各々の低下速度は一定であった。投与前後の TKV 増大率は 11.3±6.7→-0.6±10.6%/年に低下した (悪化・不変は 6/26 例)。TKV 増大率が不変例では eGFR 低下速度も改善されなかった。トルバプタン不応例では蛋白尿陽性例が有意に多かった。【結論】トルバプタンは ADPKD 患者の eGFR 低下を抑制し, eGFR<15 でもその効果は持続していた。

P-193

常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン投与の長期成績

北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室
山本 準也, 西尾 妙織, 楠 加奈子, 武田 紗夜, 中沢 大悟, 渥美 達也

【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治療のエビデンスが示され, Mayo clinic の Image 分類による腎予後予測も報告された。我々は CKD 分類と Mayo 分類を用いて, ADPKD 患者におけるトルバプタン治療の効果を評価した。【方法】当院で 2014 年 6 月-2018 年 12 月までにトルバプタンを開始した ADPKD 患者のうち, 1 年以上治療した 75 例を CKD ステージ・Mayo 分類 (1A-1E) で層別し, eGFR・総腎容積 (total kidney volume: TKV) の変化 (Δ eGFR (mL/min/1.73 m²/年), Δ TKV (%/年)) を治療歴のない 124 人を対照として後ろ向き観察した。【結果】トルバプタン開始から最終来院時までの Δ eGFR は開始前の値と比較して改善 (-2.55 ± 2.98 vs -4.49 ± 5.76 , $p=0.01$) し, 1C-1D 群, CKD3a-3b で改善傾向を認めた。一方, 対照群とは有意差を認めなかった (-2.53 ± 2.96 vs -3.12 ± 5.12 , $p=0.37$)。トルバプタン開始時 eGFR と Mayo 分類の腎予後予測に基づく最終来院時の予測 eGFR (37.1 \pm 18.4) に対し実測 eGFR (38.8 \pm 20.7) は有意に上昇した ($p<0.05$)。トルバプタン群の Δ TKV は対象群より低値で (25.1, 95%CI 1.03-3.99) vs 5.32 (4.04-6.60), 1C-1E 群と CKD1-3b で Δ TKV の改善傾向が認められた。【結語】腎予後予測式はトルバプタン治療の有効性評価に有用である。また, Mayo 分類と CKD ステージに基づく層別化はトルバプタン適応判断に有用である。

P-194

ADPKD におけるトルバプタン治療反応性と臨床的特徴についての検討

¹徳島大学病院腎臓内科, ²川島病院
村上 太一¹, 小野 広幸¹, 島 久登², 田代 学², 井上 朋子², 田時 昌憲², 川原 和彦², 岸 誠司¹, 長井 幸二郎¹, 安部 秀彦¹, 水口 潤², 土井 俊夫¹

【背景】トルバプタンは ADPKD 進行抑制に有効であるが, 治療反応性は患者により様々で, その臨床的特徴は明らかでない。【方法】トルバプタンを導入された ADPKD 患者 24 名を対象に, 治療前および開始 1 年後推定糸球体濾過量変化率 (Δ eGFR) の変化量 ($\Delta\Delta$ eGFR), 腎容積増大速度 (Δ TKV) の変化量 ($\Delta\Delta$ TKV) を反応性指標として相関因子を解析した。【結果】24 名の $\Delta\Delta$ eGFR = 3.0 ± 5.9 mL/min/1.73 m²/年, $\Delta\Delta$ TKV = -13.8 ± 15.1 %/年であった。治療に伴い改善を認めた群で $\Delta\Delta$ eGFR は導入時 eGFR ($p=0.77$, $p<0.01$), 腎容積 ($p=0.54$, $p<0.05$), 治療前 Δ eGFR ($p=-0.91$, $p<0.01$) と, $\Delta\Delta$ TKV は導入時収縮期血圧 ($p=-0.68$, $p<0.01$), 導入時 eGFR ($p=-0.68$, $p<0.01$), 腎容積 ($p=0.75$, $p<0.01$) と有意に相関し, $\Delta\Delta$ eGFR と $\Delta\Delta$ TKV は相関しなかった。【結語】進行早期で腎機能低下速度が速い症例でトルバプタンの有効性が高く, また GFR および TKV への治療効果は独立していることが示唆された。

P-195

CKD G3, 4 の ADPKD 患者におけるトルバプタン長期投与の効果と安全性

武蔵野赤十字病院
久山 環, 藤木 珠美, 小林 伸暉, 坂下 祥太, 平澤 卓, 安藤 亮一

【背景】近年, CKD G3 以降の進行した ADPKD 症例に対しても, トルバプタンが有効であることが報告された (REPRISE trial)。しかし, 1 年以上の長期投与に対する安全生と有効性については不明である。【方法】2015 年 2 月から 2017 年 10 月に当院でトルバプタンを導入した, eGFR < 60 mL/min/1.73 m² の ADPKD 患者 10 症例において, retrospective な観察研究を行った。【結果】年齢 52.8 \pm 7.7 歳, 男性 6 例, 女性 4 例, 治療開始時 eGFR 35.2 \pm 14.5 mL/min/1.73 m² であった。トルバプタンの初期投与量は eGFR \geq 30 mL/min/1.73 m² では 60 mg/日, eGFR < 30 mL/min/1.73 m² では 30 mg/日とした。eGFR 低下速度は, トルバプタン導入直前 1 年間で, -4.58 mL/min/1.73 m²/年 (95%信頼区間 [CI] -7.82 から -1.54) であったのに対し, 導入直後 1 年間で -2.32 mL/min/1.73 m²/年 (95%信頼区間 [CI] -4.84 から $+2.04$) であった。また 2 年間投与された 8 例の eGFR 低下速度は, トルバプタン導入直前 1 年間で, -3.91 mL/min/1.73 m²/年, 導入直後 1 年間で -3.05 mL/min/1.73 m²/年, 導入 1 から 2 年で -3.03 mL/min/1.73 m²/年であった。いずれも有意差は認めなかった。経過中, 肝障害や高 Na 血症は認められなかった。【結語】腎機能低下症例でもトルバプタンの投与量を調整することにより安全に使用することが可能であった。トルバプタン投与により, eGFR 低下速度は抑制される傾向であったが, 有意差は認められなかった。

P-196

多発性嚢胞腎の腎機能低下例に対するトルバプタン投与効果の検討

弘前大学循環器腎臓内科
成田 育代, 藤田 雄, 村上 礼一, 島田 美智子, 中村 典雄, 富田 泰史

【背景】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対する治療としてトルバプタンが推奨されているが, 腎機能低下例における有効性及び安全性は確立していない。【方法】当院にて 2015 年 5 月から 2017 年 10 月までにトルバプタン導入をした 15 例のうち, 当院にて腎機能および総腎容積 (TKV) のフォローアップが可能であった 8 例 (男性 4 名) に対して治療開始後 1 年までの retrospective な観察研究を行った。【結果】トルバプタン導入時の平均年齢は 52.9 \pm 7.2 歳, eGFR 50.6 \pm 20.8 mL/min/1.73 m² (CKD stage G2 2 名, G3 6 名), TKV 2430 \pm 1277 mL であった。投与 1 年後の腎機能改善例は G2 で 1 名, G3 で 1 名であり, TKV 減少例は G2 で 1 名, G3 で 2 名認められた。トルバプタンの最大投与量は 7 例で 120 mg/日, 1 例では肝障害のため 45 mg/日であった。高ナトリウム血症は認められなかった。【結論】当院では腎機能低下例に対しても積極的にトルバプタンを投与している。1 名では肝機能障害のため途中で減量をしたが, その後は増悪なく継続することが可能であった。腎機能低下例においても定期的なフォローアップにより安全に投与可能と思われる。腎容積においても, 数例ではあるが効果が認められており, 今後さらなる追跡を行う予定である。

P-197

心不全合併の ADPKD CKDG5 期におけるトルバプタン維持症例についての検討

大阪府済生会中津病院腎臓内科
藤原 光史, 濱 悠馬, 大原 隆暉, 服部 洗輝, 長谷川 申治, 楠田 梨沙, 嶋津 啓二, 田中 敬雄

【目的】常染色体優性多発性嚢胞腎 (以下: ADPKD) において, トルバプタン高用量の使用は腎容積の拡大抑制・腎機能低下の抑制に効果があるとされている。しかし, 慢性腎臓病 stage G5 (eGFR < 15 mL/min) においては禁忌となっており, 投与中止する事となっている。当院は, これまで溢水を伴う CKDG5 期に対してトルバプタンの長期継続効果を報告してきた。今回, 溢水を伴う ADPKD CKDG5 期 6 名の腎容積, eGFR の変化 (mL/min/month) について調査した。【結果】トルバプタン減量例の 3 症例において, eGFR 低下速度は減量前が, -4.1 であったのに対し, 減量後は -1.9 と改善していた。また, トルバプタン新規投与例の 3 症例のうち, 自尿のある腹膜透析症例を除く 2 例においての eGFR 低下速度は, 投与前が, -1.84 に対し, 投与後は -0.5 と改善していた。腎容積の推移に関しては減量例の 3 症例の年増大率 2.43%, 新規投与の 3 症例は -0.74 % に抑制可能であった。【考察】ADPKD CKDG5 期において, トルバプタン少量投与が嚢胞の増大抑制効果を認めた事, eGFR の低下速度の進行を認めなかったため, トルバプタン 15 mg での長期投与の有効性が示唆された。

P-198

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) におけるトルバプタン (TLV) 服薬中止の影響

日本医科大学付属病院腎臓内科
下田 奈央子, 池田 まり子, 堀越 匠, 楊 朋洋, 荒川 裕輔, 平間 章郎, 三井 亜希子, 酒井 行直, 鶴岡 秀一

【背景】ADPKD 治療薬 TLV は副作用や薬価の面で長期内服が継続困難な例がある。ADPKD 患者が TLV 長期内服後に中止する事への影響を検討した。【方法】国内 TLV 治療に 3 年間以上参加した ADPKD 患者 9 例を対象とし, 治療終了時に内服中止を希望した 6 例 (男性 3 例 女性 3 例, 47 \pm 8 歳) を中止群, 治療後も服薬継続した 3 例 (男性 2 例 女性 1 例, 47 \pm 5 歳) を継続群とした。1/Cr, eGFR, および全腎容積の変化率, 血清 Na 濃度, 尿比重について治療終了までの 36 か月間と終了後 36 か月間で異なるか否かを中止群と継続群でそれぞれ比較した。【結果】中止群では TLV 服薬中止により有意な eGFR 変化率の悪化が見られた (中止群 vs. 継続群 -0.27 ± 0.06 vs. -0.49 ± 0.12 mL/min/1.73 m²/year; $p=0.0442$) が 1/Cr 変化率では有意差はなかった ($p=0.069$)。継続群では eGFR 変化率, 1/Cr 変化率ともに治療終了前後で有意差がなかった。全腎容積には, 継続群, 中止群ともに治療終了前後で有意差がなかった。血清 Na 濃度, 尿比重には両群とも治療終了前後で有意差を認めず, 中止群でも水分摂取励行が継続された可能性が高かった。【結論】PKD 患者において高容量 TLV 内服後, 36 か月間中止すると eGFR 変化率は有意に悪化する。しかし腎容積変化率には有意な差はない。

P-199

常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患 (ARPKD) モデル動物における一次繊毛長と形態に治療が与える影響について

¹藤田医科大学疾患モデル教育研究施設, ²藤田医科大学解剖学II, ³自然科学研究機構生理学研究所, ⁴自治医科大学解剖学講座
熊本 海生航¹, 齊藤 成², 大野 伸彦⁴, 服部 宣子³, 釘田 雅則¹, 吉村 文¹, 長尾 静子¹

【背景】嚢胞性腎疾患の原因遺伝子は、PKD1・PKD2 (多発性嚢胞腎) のように一次繊毛上に存在し、繊毛の機能や形成に寄与する事が知られている。繊毛長の増長による表面積の拡大は、繊毛上に高密度に局在するセンサー蛋白や受容体の配置と量を介してシグナル伝達効率を変更すると考えられる。そこで本研究では嚢胞形成と繊毛長の関係に着目し、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患 (ARPKD) モデル動物における一次繊毛長と形態について治療が与える影響について観察した。【方法】本研究では、正常対照動物としてSDラット、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患 (ARPKD) のモデル動物としてPCKラットを用いて、一次繊毛長と嚢胞形成の関係と比較検討した。【結果・考察】病態中期のPCKラットの腎臓では髓質部分に集合管由来の大きな嚢胞が形成されており、嚢胞周囲の微拡張した集合管においても一次繊毛の変調が確認された。また、嚢胞形成が促進されていると考えられる部分では、平均一次繊毛長が、有意に増大されていた。また治療による一次繊毛長と形態への影響を観察した。

P-200

ADPKD 患者における遺伝子変異と脳血管合併症との関連について

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, 副島 美貴子², 神田 芳郎², 深水 圭¹

【背景】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における未破裂脳動脈瘤 (UCA) やクモ膜下出血 (SAH) は重篤な合併症であるが、遺伝子変異との関連は不明である。【方法】3730-DNA アナライザーを用いたサンガー法によるPKD1・PKD2 遺伝子検査を施行した 29 例を対象とし (男性 16 例・女性 13 例, 平均年齢 52±12 歳), UCA もしくは SAH 既往症例 (n=9) とそれ以外の症例 (n=20) に分けて遺伝子変異や臨床所見を比較した。【結果】29 例中 19 例 (66%) に ADPKD の家族歴を、13 例 (45%) に UCA・SAH の家族歴を確認できた。10 例 (34%) に PKD1 変異, 7 例 (24%) に PKD2 変異を認めた。PKD2 に変異を有する患者に UCA もしくは SAH 既往症例は認めなかった (p=0.04)。【考察】既報と比較し本研究では PKD2 変異の割合が多く、PKD 遺伝子変異には地域差があり、PKD2 変異を有する症例は UCA・SAH の合併が少ない可能性が示唆された。【結語】ADPKD 遺伝子変異には地域差があり、UCA・SAH の発症に関与する可能性が示唆された。

P-201

多発性嚢胞腎と RAAS の関わり 腎動脈塞栓術前後での検討
虎の門病院分院腎センター

渡邊 駿, 小黒 昌彦, 井熊 大輔, 水野 裕基, 平松 里佳子, 山内 真之, 諏訪部 達也, 星野 純一, 澤 直樹, 高市 憲明, 乳原 善文

【背景】多発性嚢胞腎 (PKD) の合併症として高血圧があり、renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) 阻害薬が第一選択とされている。しかしながら、臨床において、RAAS と ADPKD の関する報告はごく少数である。更に当院では ADPKD に対して積極的に腎動脈塞栓術を施行してきたが、塞栓による RAAS への影響は未だ報告されていない。【方法】当院で多発性嚢胞腎と診断され、腎動脈塞栓術を施行した ADPKD 症例 (全て血液透析中) (n=20) に対し、腎動脈塞栓術前後でのレニン活性の変化量と嚢胞腎の縮小率を Spearman の順位相関係数を用いて比較した。【結果】レニン活性の変化量と嚢胞腎の縮小率との間には相関係数 0.62, P 値=0.00352 と正の相関を認めた。【考察】腎動脈塞栓術では腎嚢胞の栄養血管を塞栓することで嚢胞の縮小が得られる。しかしながら、実際には嚢胞腎では非常に細やかな血管が発達しており、すべての血管を塞栓することは困難である。今回嚢胞腎が小さくなればなるほど、レニン活性がより低下するという結果が得られた。これは腎嚢胞が無数の嚢胞に置き換わっていてもレニン分泌能が失われていないこと、そしてレニン分泌能を失わせる程度に塞栓することが嚢胞縮小につながることを示唆すると考えられた。

P-202

ADPKD における性ホルモンの影響

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 重朗¹

【背景】ADPKD において男性は病状進行のリスクファクターである。環境要因や男性の食事嗜好、女性ホルモンによる腎保護の可能性が示唆されているが明らかでなく、自験例における性ホルモンと病状の関係を検討した。【対象、方法】通院中の ADPKD 患者 150 名 (男性 73 名, 女性 77 名) を対象に性ホルモンを測定し、病状との関係を解析した。【結果・考察】平均年齢: 男性 46.4 歳, 女性 53.7 歳, 平均 eGFR: 男性 49.3 ml/min/1.73 m², 女性 40.3 ml/min/1.73 m²。男性ではテストステロンの異常低値は 2.7% と少ないが、女性ではエストラジオール低値は 63.6% であった。テストステロン, エストラジオール共に年齢, eGFR, 有意に相関し, htTKV に逆相関した (p<0.005, p<0.05, p<0.05)。合併症について、女性では高血圧, 脳動脈瘤の有病率は優位にエストラジオール低値群が高かった (共に p<0.05)。閉経前後において、エストラジオール正常値群では高血圧の有病率はそれぞれ 56.5%, 50% だが、低値群では 66.7%, 87% と優位に高く (共に p<0.05)。さらに閉経前でエストラジオールが低い群では脳動脈瘤の合併率が 50% と高かった。女性において、特に閉経前のホルモン値は、ADPKD における合併症の進行に関わると推察される【結語】ADPKD において、性ホルモンは病状、合併症の進行に関わる可能性が示唆された。特に女性の閉経前性ホルモン低値には注意を要する。

P-203

腎生検にて NPHP-MCKD complex と診断された成人症例の遺伝的背景

¹東京医科歯科大学腎臓内科, ²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, 菊地 寛昭¹, 安藤 史顕¹, 森 雄太郎¹, 野村 尚弘¹, 岡戸 丈和¹, 頼 建光¹, 長田 道夫², 内田 信一¹

【背景】ネフロン癆と常染色体優性尿細管間質性腎疾患 (ADTKD) は、NPHP-MCKD complex と称され類似した病理所見を呈する。近年、成人の末期腎不全 (ESRD) 患者の一部にもネフロン癆関連遺伝子変異が認められ非遺伝性疾患との鑑別が重要となっている。【方法】腎生検にて NPHP-MCKD complex と診断された成人患者 21 名を対象に次世代シーケンサーにて遺伝性嚢胞性腎疾患に関連する 69 遺伝子の解析を行い、遺伝的背景と病理所見および臨床所見の関係を検討した。【結果】ESRD の家族歴がある 4 例中 3 例に ADTKD 関連遺伝子変異を認めた (UMOD: 2 例, MUC1: 1 例)。孤発例では 17 例中 5 例にネフロン癆関連遺伝子変異を認めた (NPHPI ホモ接合欠失: 2 例, NPHP3, NPHP4, CEPI64 複合ヘテロ変異: 各 1 例)。孤発例において病的変異の有無による病理所見や腎機能などに明らかな差は認められなかったが、病的変異のある症例は有意に遺伝子解析時の年齢が低かった (中央値, 26 歳 vs 68 歳, P=0.045, Mann-Whitney U test)。【結語】腎生検にて NPHP-MCKD complex と診断された成人患者において、家族歴を有する症例は ADTKD の可能性が高く、孤発例の場合、高齢では既報遺伝子に病的変異を認めにくい。

P-204

当院における常染色体優性遺伝アルポート症候群の組織学的検討

名古屋第二赤十字病院腎臓内科
渡辺 裕, 伊藤 千晴, 村田 実奈子, 田中 章仁, 新城 響, 大塚 康洋, 武田 朝美

【背景】常染色体優性遺伝アルポート症候群 (ADAS) は X 連鎖型や常染色体劣性型アルポート症候群に比べ後良好と報告されている。しかし診断には遺伝子検査が必要であり、正しく診断されていない症例が存在すると考えられる。【方法】当院にて 2010 年以降に遺伝子検査によって ADAS と診断された症例のうち、当院で 2018 年 12 月までに腎生検が施行されていた症例を組織学的に検討した。【結果】臨床経過・病理組織的に、ADAS が疑われた 11 症例について遺伝子検索を依頼し、10 症例で遺伝子変異を確認した。そのうち当院にて腎生検を施行されていた 5 例の症例を検討した。症例はすべて女性、年齢は 26-59 歳であった。組織学的には非薄化基底膜病と診断されたものが 2 例, MGA, FSGS, IgA 腎症と診断したものがそれぞれ 1 例であった。特徴的な所見としては、間質に foam cell を認める症例が 2 例, a5 の染色性が弱い症例が 1 例あった。【考察】臨床経過のみならず、組織学的な所見から同疾患を疑い遺伝子検査を行うことにより ADAS の診断を行う必要がある。いままですら正確に診断されなかった症例もあると考えられるため、今後は長期的な予後の追跡が必要である。

P-205

尿中 mulberry 小体の Fabry 病における臨床的意義の検討

¹大阪大学腎臓内科学, ²大阪大学腎疾患臓器連関制御学, ³大阪大学医療技術部検査部門, ⁴大阪大学生命育成看護科学
余西 洋明¹, 難波 倫子¹, 濱野 高行², 堀田 真希³, 酒井 晋介¹, 藤村 龍太¹, 南 聡¹, 山本 毅士¹, 高橋 篤史¹, 高島 義嗣¹, 酒井 規夫⁴, 猪俣 善隆¹

【背景】Fabry 病 (FD) では、尿蛋白は酵素補充療法 (ERT) による治療効果を反映せず、尿蛋白出現後に治療しても腎予後の改善効果が乏しい。そのため早期診断を可能にし、治療効果を予測するマーカーが必要である。【方法】当院通院中の 54 例の FD 患者を対象に、尿中 mulberry 小体 (uMB) と病理所見および治療効果の関連について検討した。uMB は半定量で評価し (-, 1+ (少数), 2+ (中等度), 3+ (多数))。腎生検例では、Image J を用いて糸球体あたりの podocyte 空胞変性の平均割合を算出した。【結果】uMB を初回検出した 31 例のうち、18 例 (58%) は尿蛋白が陰性であった。他の腎疾患合併例を除けば、uMB 陰性例は全例尿蛋白陰性であった。腎生検を施行した 8 例では、uMB が増加するに従い podocyte 空胞変性の割合が増加した (1.0, 6.1, 6.2, 24.0%; $p=0.02$ for trend) が、蛋白尿ではこのような関連はなかった。1 年間の ERT より uMB は有意に減少した ($p=0.03$) が、蛋白尿、eGFR に有意な変化はなかった。【結論】uMB は蛋白尿に先行して出現し、FD の早期診断および治療効果の指標として有用である。

P-206

当院における Fabry 腎症 5 例の経過～血管傷害と血清脂質変化を中心に～

東都三軒茶屋クリニック腎臓内科
久保田 孝雄, 大坪 茂

【背景】Fabry 腎症では、特徴的な糸球体上皮細胞足突起病変 (Podocytopathy) や腎間質線維化に加え、血管病変 (Vasculopathy) が早期から注目され、酵素補充療法 (ERT) が大いに期待される。【対象】3 家系 9 人の内、腎生検 (一部に反復) を行い ERT 同意した 5 症例に、治療前、早期～18 ヶ月、中期～72 ヶ月間に、(1) 生化学検査: GL-3/Lyso-Gb3, 特に LDL-C. (2) 腎・心症状, (3) 全身評価で Vasculopathy を重視し、腎生検, 脳 MRA 及び体幹 CTA で Macrovascular Lesions を観察。なお、病型/ERT 介入時年齢は、(1) 古典型男性 2 例: 34 歳 Agalsidase alfa, 30 歳 - beta, (2) 非古典型男性 2 例: いずれも 48 歳 - beta, - beta (original→BS), (3) 古典型 (ヘテロ接合体型) 女性 1 例: 62 歳 - beta。【結果】(1) Plasma GL-3 は、早期から低値。(2) eGFR は早期不変, ACR は低下, マルベリー細胞は消滅・同小体も小型化。(3) 心 LVMI は早期不変, その後 BNP 低下。(4) 疼痛・QOL は速やかに軽快傾向。下痢は、早期に改善し体重増加例も。(5) 非古典型で治療前に中大脳動脈狭小化あり、非古典型の治療中期で両側腸骨動脈の高度蛇行延長あり。【結論】1 若年古典型では、ERT による LDL-C 低下を介した病態改善が早期に期待される。2 ERT 介入の遅滞は、全身における動脈硬化性変化を来し血管障害進展など病態の遷延複雑化が課題となる。

P-207

Dent 病および Lowe 症候群の臨床遺伝学的検討

神戸大学小児科

榊原 菜々, 野津 寛大, 青砥 悠哉, 石河 慎也, 長野 智那, 南川 将吾, 山村 智彦, 飯島 一誠

【はじめに】Dent 病には CLCN5 遺伝子異常による Dent-1 と、OCRL 遺伝子異常による Dent-2 があるが、低分子蛋白尿や高 Ca 尿症を伴うものの、いずれも腎外症状に乏しい。また Lowe 症候群は Dent-2 と同じ OCRL 遺伝子異常により発症するが、先天性白内障や発達遅滞を伴うなど、Dent-2 との臨床像は大きく異なり、両疾患で遺伝子変異の違いがあることがわかってきている。【方法】当院で遺伝子解析により診断した Dent-1: 55 例, Dent-2: 10 例, Lowe 症候群: 8 例 (いずれも男性例) について、Dent-1 と Dent-2 の臨床像の差異および、Dent-2 と Lowe 症候群の遺伝子変異の違いについて検討した。【結果】Dent-2 では Dent-1 に比べて、AST ($p<0.001$)、ALT ($p=0.02$)、LDH ($p<0.001$)、CK ($p<0.001$)、尿 Ca/Cr ($p=0.002$) が有意に高値であった。尿蛋白 Cr 比、尿 β 2MG に有意差はなかった。また既報同様 OCRL exon7 以前に truncating 変異を有する例は全て Dent-2 であり、OCRL exon8 以降に truncating 変異を有する例は全て Lowe 症候群であった。【結論】筋原性酵素や尿中 Ca 排泄など、Dent-1 と Dent-2 の臨床像に差異を認めた。また本邦においても OCRL 遺伝子変異の違いにより Dent-2 と Lowe 症候群の臨床的差異を示していた。

P-208

エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査

¹東京女子医科大学腎臓小児科, ²岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科, ³東京都立小児総合医療センター腎臓内科, ⁴国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科
三浦 健一郎¹, 白井 陽子¹, 國島 伸治², 濱田 陸³, 石倉 健司⁴, 服部 元史¹

【背景】エプスタイン症候群は MYH9 遺伝子異常を原因とする指定難病であり、巨大血小板減少症、難聴、進行性腎障害を特徴とする。R702 変異の腎予後が不良であることが指摘されているが、治療介入による長期予後や腎代替療法導入に際しての合併症は不明な点が多い。【方法】平成 23 年度厚生労働科学研究「エプスタイン症候群の全国疫学調査」で得られたコホートをもとに、追跡アンケート調査を行った。【結果】全 44 例中、男性 30 例, R702 変異 14 例, 他の変異 15 例, 遺伝子解析未施行 15 例。腎機能の推移が追えた 27 例 (R702 変異 13 例) のうちレニン-アンギオテンシン系 (RAS) 阻害薬は 19 例 (R702 変異 9 例) に使用され、腎機能障害の抑制効果は明らかではなかった。血液透析は 14 件 (中央値 19 歳), 腹膜透析は 4 件 (23 歳), 腎移植は 9 件 (20 歳) で施行された。手術時合併症として、有効回答 13 件 (血液透析 5 件, 腹膜透析 2 件, 腎移植 6 件) のうち 1 件 (腎移植) で輸血を要する出血を認めた。【結論】エプスタイン症候群における RAS 阻害薬の腎機能障害抑制効果はさらなる検討が必要と考えられる。腎代替療法は概ね重大な合併症なく施行されていた。

P-209

Brown adipocytes contribute to the prevention of kidney stones via expression of uncoupling protein 1

¹Department of Nephro-urology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan, ²Department of Urology, JA Mie Komono Kosei Hospital, ³Department of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University

Teruaki Sugino¹, Yutaro Tanaka¹, Rei Unno¹, Kazumi Taguchi¹, Shuzo Hamamoto¹, Ryosuke Ando¹, Atsushi Okada¹, Tohru Mogami², Hitoshi Yamashita³, Takahiro Yasui¹

Introduction and Objective Recent studies have revealed that kidney stones are associated with metabolic syndrome. We focused on brown adipocytes, which improve metabolic syndrome via the expression of a specific protein, uncoupling protein 1 (UCP1), and investigated the effect of brown adipocytes on kidney stone formation. **Methods** Interscapular brown adipose tissue (iBAT) removal experiment: 8-week-old wild-type mice underwent either iBAT removal (X-BAT group) or sham operation (Sham group). Three weeks after surgery, we induced kidney stones via daily intraperitoneal injections of 80 mg/kg glyoxylate (GOX) for 6 days. UCP1-deficient mouse experiment: 7-week-old wild-type mice (WT group) and UCP1-deficient mice (KO group) were administered daily intraperitoneal injections of 80 mg/kg GOX for 6 days. **Results** iBAT removal decreased the expression of SOD1, an antioxidant stress enzyme, but increased that of proinflammatory factors such as MCP1, F4/80, and TNF α in kidneys. The amount of kidney stones was 2.06-fold higher in the X-BAT group than in the Sham group. In the KO group, the expression of SOD1 was lower and that of F4/80 and TNF α was higher than in the WT group. The amount of kidney stones was 3.28-fold higher in the KO group than in the WT group. **Conclusions** Our results showed that brown adipocytes could prevent kidney stones via the expression of UCP1. To our knowledge, this is the first report on the therapeutic role of brown adipocytes with respect to kidney stone formation.

P-210

Moringa Seeds Extract (Moringa oleifera, Lam.) inhibits the progression of renal dysfunction through increasing renal Superoxide Dismutase (SOD) expression and lowering renal biomarkers level in metabolic syndrome White Rats (Rattus norvegicus) model

¹Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia, ²Pathology Anatomy Department, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia, ³Histology Department, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia
Indah S. Putri¹, Gita N Siwi¹, Ryananda Wicaksana¹, Dyah R Budiani¹, Slamet Riyadi²

Introduction: Metabolic syndrome could lead to organ damaged, including kidney, leading to endogenous antioxidant suppressing and renal dysfunction. Moringa seeds (*Moringa oleifera*, Lam.) contain plenty of secondary metabolites rich in antioxidants. This study aimed to investigate the effect of Moringa seeds extract to renal function improvement by increasing SOD expression in kidney and measuring renal biomarkers in metabolic syndrome white rats (*Rattus norvegicus*) model. **Methods:** This laboratory experimental method study design used twenty-four male Wistar rats which were assigned into 4 groups. Renal biomarkers levels were measured first at day 1. K1 (control) were fed with standard pellet, K2, K3 and K4 were fed with high-fat high-fructose diet for 50 days. Renal biomarkers levels were then measured. Ethanolic extract of Moringa seeds were administered at dose of 150 mg/kgbw for K3 and 200 mg/kgbw weight for K4. After 28 days, renal biomarkers levels were measured again, rats then were terminated and the kidneys were removed for histological study using immunohistochemistry staining. **Result:** Mann whitney test of tubules SOD expression showed that there were significant difference between K1-K2, K2-K3, and K2-K4 ($p<0.05$), while on glomerulus, there were significant difference between all groups ($p<0.05$), except K3-K4. Friedman test and One-way ANOVA test showed that ethanolic extract of moringa seeds for 28 days could significantly reduce serum creatinine levels ($p<0.05$). Paired T Test and One-way ANOVA test also showed that ethanolic extract of moringa seeds for 28 days could significantly reduce uric acid levels ($p<0.05$). **Conclusions:** Moringa seeds extract at dose of 150 mg/kgBW and 200 mg/kgBW significantly increased the expression of SOD expressions and lowered renal biomarkers in metabolic syndrome Wistar rats (*Rattus norvegicus*) model.

P-211

Why current Deep Learning can't diagnose the glomerular images correctly?—From perspective of characteristics of glomerular images—

¹Department of Biomedical Informatics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ²Department of Artificial Intelligence in Healthcare, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ³Department of Healthcare Information Management, The University of Tokyo Hospital, ⁴Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ⁵Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, ⁶Department of Nephrology and Dialysis, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital, ⁷Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, ⁸Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
Ryohei Yamaguchi¹, Yoshimasa Kawazoe², Kiminori Shimamoto³, Emiko Shinohara², Yukako Shintani-Domoto⁴, Hiroshi Uozaki⁵, Tatsuo Tsukamoto⁶, Akira Shimizu⁷, Michio Nagata⁸, Masashi Fukayama⁴, Kazuhiko Ohe¹

In recent years, artificial intelligence-related technologies such as Deep Learning, have been introduced in medical image diagnosis. Especially, CNN (Convolutional Neural Network) has better performance of medical image diagnosis than human doctors in some areas. However, CNN sometimes might have better performance than humans, the reason why CNN did better performance is usually unclear. We annotated about 8000 glomerular images, and trained a CNN using those images. After training was finished, we also implement the GradCAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping) to visualize where CNN is focusing on when CNN sees the glomerular images. Using the result of GradCAM, we'll discuss why current CNN can't diagnose glomerular images.

P-212

The levels of plasma suPAR may discriminate the patients with focal segmental glomerulosclerosis from those with minimal change disease but not the patients with poor therapeutic reactivity

Department of Nephrology, Nagoya University, Nagoya, Japan
Takaya Ozeki, Takuji Ishimoto, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Shoichi Maruyama

Background : Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) was originally reported as a specific biomarker for focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Recently, several studies including Japan negatively showed the importance of suPAR in FSGS. However, there are few reports investigating the utility of suPAR as a marker for predicting therapeutic reactivity among adult minimal change disease (MCD)/FSGS. Methods : Multi-center retrospective cohort study. Among the biopsy-proven MCD/FSGS patients during 2005–2015 at Nagoya university and 14 affiliated hospitals, the patients who collected their plasma at biopsy according their consent were included. Age >20, relapsed cases, non-nephrotic cases or cases who had already received any immunosuppressive treatment at biopsy were excluded. Plasma suPAR level were measured by ELISA (R & D Systems). The patients were divided into 2 groups whether they could attain complete remission within 4 weeks or not (responders or non-responders). We compared suPAR level between MCD/FSGS or responders/non-responders and evaluated the correlation suPAR level and other clinical variables. Results : Ninety-nine cases (MCD/FSGS : 65/34, responders/non-responders : 67/32) were included to the analyses. The patients with FSGS or non-responders demonstrated more impaired kidney function at baseline. The median value of plasma suPAR was MCD/FSGS : 2253.8 vs. 3290.9 pg/mL ($p < 0.001$) and responder/non-responder : 2334.1 vs. 3080.7 pg/mL ($P = 0.020$). There was moderate negative correlation between plasma suPAR levels and eGFR (Spearman's rho : -0.42). When analyzing the patients with eGFR >60, the median value of plasma suPAR was MCD/FSGS : 2253.8 vs. 3290.9 pg/mL ($p < 0.001$) and responder/non-responder : 2334.1 vs. 3080.7 pg/mL ($P = 0.55$). Conclusion : Plasma suPAR level was observed significantly higher among FSGS and non-responders. However, we cannot ignore the affection from the patients' kidney function. Among patients with preserved renal function, plasma suPAR levels were still higher in those diagnosed with FSGS, whereas the levels were not different between non-responders and responders. We plan to present additional results including urine specimen of same patients.

P-213

Therapeutic efficacy of human adipose-derived stem cells for anti-GBM nephritis

¹Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Nephrology, Fujita Health University, School of Medicine
Yuko Shimamura¹, Asuka Horinouchi¹, Yutaka Kamimura¹, Kazuhiro Furuhashi¹, Naotake Tsuboi², Shoichi Maruyama¹

Background : Mesenchymal stromal cells (MSCs), which exert immunomodulatory function, would be one of the promising therapeutic agents for inflammatory disorders. We have been intensively studied adipose derived stromal cells (ASCs) cultured under low serum conditions (LASCs) and recently demonstrated that systemic administration of syngeneic LASCs ameliorated anti-GBM nephritis in rats more effectively than ACSs grown under high serum conditions (HASCs) and bone marrow derived MSCs (BMMSCs). In the current study, we investigated therapeutic potency of human LASCs for rat anti-GBM nephritis. Method : Anti-GBM nephritis was induced by the monoclonal anti-glomerular basement membrane antibody to WKY/NCrj rats. Human LASCs, HASCs or BMMSCs were administered to them intravenously on day 0, 2, 4 and sacrificed on day 7. Therapeutic efficacy was evaluated by serum creatinine, BUN, histological renal damage on day 7. Results : ASC-treatment demonstrated significant effect serologically. Histologically, crescent formation and accumulations of CD68+ or CD163+ macrophages in inflamed glomeruli were significantly decreased in ASC-treated groups compared with the BMMSC-treated group. Although the therapeutic efficacy of HASC slightly surpassed that of LASC, therapy-related animal death occurred in 4 out of 12 HASC-treated rats, while no rats died in LASC-treated group. Conclusion : Human ASCs have therapeutic potential for anti-GBM nephritis as well as syngeneic ASCs compared with BMMSCs. Although HASCs shows slightly superior efficacy, it has a serious safety drawback compared with LASCs. From a comprehensive perspective, LASCs would be advantageous in therapeutic potential for clinical use.

P-214

Nephrolithiasis is frequently observed in anorexia nervosa patients with chronic kidney disease

¹Department of Nephrology, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan, ²Division of Medical Information Technology and Administration Planning, Kyoto University Hospital
Erina Ono¹, Shuichiro Endo¹, Kaoru Sakai¹, Shusuke Hiragi², Takeshi Matsubara¹, Hideki Yokoi¹, Motoko Yanagita¹

Background : Although anorexia nervosa (AN) patients are susceptible to renal failure partly attributable to nephrolithiasis, the prevalence of nephrolithiasis in AN patients with chronic kidney disease (CKD) has not been clarified. Acidic urine has mainly been reported to be associated with nephrolithiasis in AN patients. Urinary pH is assumed to have strong correlation with stone formation. Methods : We extracted AN patients with an estimate glomerular filtration rate of less than 60 mL/min/1.73 m² for more than 3 months from electronic medical record. Collecting their backgrounds, blood tests, arterial blood gas tests, and urine tests, we evaluated the prevalence of urine pH abnormality and nephrolithiasis. Results : We analyzed 12 patients, 11 of whom were female and the median age and body mass index were 41 years old and 14.7 kg/m². The median blood bicarbonate ion concentration was 406 mEq/L. All eight participants who were performed arterial blood gas tests had metabolic alkalosis. Seven out of 12 participants had alkaline urine. All eight participants who were performed computed tomography scan had nephrolithiasis, five of whom had alkaline urine. The median follow-up time was 30.5 months, in which six out of 12 participants progressed to end-stage renal disease (ESRD). On one case with CKD grade 4, increasing sodium chloride intake was effective to improve metabolic alkalosis, alkaline urine, and renal function. Conclusions : Our AN patients tended to have nephrolithiasis with chloride-depletion metabolic alkalosis and progress to ESRD. They also had alkaline urine as well as acidic urine, which could have a risk of nephrolithiasis.

P-215

Urinary N-acetyl-β-glucosaminidase-creatinine ratio is associated with future risk of age-related impairment in the elderly

The Department of Internal Medicine, Toyooka Hospital
Hidaka Medical Center, Hyogo, Japan
Shin-ichiro Tanaka

Background : Recent studies have suggested that chronic kidney disease is closely related to cardiovascular diseases and dementia, both of which are causes of age-related impairment in the elderly. Therefore, we investigated whether kidney injury markers were associated with future risk of age-related impairment in the elderly among a Japanese general population. Methods : We employed 988 individuals dwelling in the community. We measured urinary N-acetyl-β-glucosaminidase : NAG concentrations as a kidney injury marker in the baseline survey in 1993. At the end of 2005, we mailed follow-up questionnaires to the participants asking whether they were using the public long-term care insurance program : PLTC insurance program. A total of 119 individuals reported that they were using this program. We examined the multivariable association between urinary NAG-creatinine ratio and the need for the PLTC insurance program. Results : In age and sex-adjusted analysis, urinary NAG-creatinine ratio was associated with the risk of need for the PLTC insurance program : relative risk : 2.87 ; 95% confidence interval : 1.39–5.96 ; $P = 0.005$. The presence of proteinuria was also associated with the relative risk : 2.73 ; 95% confidence interval : 1.19–6.24 ; $P = 0.017$. After adjustment for other cardiovascular risk factors, the relative risk of urinary NAG-creatinine ratio was 2.52 ; 95% confidence interval : 1.20–5.30 ; $P = 0.015$ and this association was evident in participants without proteinuria, but not in participants with proteinuria. Conclusion : Urinary NAG-creatinine ratios are useful for predicting future risk of age-related impairment in the Japanese elderly, especially in individuals without proteinuria.

P-216

The influence of microvascular disease on cardiorenal events in type 2 diabetes : A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME

¹Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., ²University Hospital Würzburg, Germany, ³Li Ka Shing Knowledge Institute of St Michaels Hospital, University of Toronto, Canada, ⁴Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany, ⁵Boehringer Ingelheim Norway KS, Norway, ⁶St. Michael's Hospital, Division of Cardiology, University of Toronto, Canada, ⁷Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Canada
Seiichiro Nishimura¹, Christoph Wanner², Subodh Verma³, Isabella Zwiener⁴, Anne Pernille Ofstad⁵, Jyothis George⁴, David Fitchett⁶, Bernard Zinman⁷

Background : In people with type 2 diabetes (T2D) and macrovascular disease, the impact of coexistent microvascular disease on cardiorenal outcomes remains unclear. We evaluated the relationship between baseline (BL) history of microvascular disease and cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study. Methods : We explored the association between investigator-reported history of retinopathy, neuropathy and nephropathy at BL and hospitalization for heart failure (HHF), cardiovascular (CV) death, CV death or HHF, incident or worsening nephropathy, 3-point major adverse CV event or HMF (1.30 [0.97, 1.73] ; $p = 0.075$), incident or worsening nephropathy (1.72 [1.40, 2.12] ; $p < 0.0001$) ; 3P-MACE (1.16 [0.92, 1.48] ; $p = 0.214$) ; and all-cause mortality (1.25 [0.93, 1.66] ; $p = 0.135$). An increased risk for cardiorenal outcomes was seen for patients with all three microvascular complications vs. without any microvascular complications in the placebo group. Empagliflozin consistently reduced the risk of all outcomes in those with and without a history of microvascular disease.

P-217

Empagliflozin and progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes complicated by nephrotic-range proteinuria : insights from the EMPA-REG OUTCOME trial

¹Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., ²Wurzburg University Clinic, Germany, ³Yale University School of Medicine, USA, ⁴Mount Sinai Hospital, and University of Toronto, Canada, ⁵Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany, ⁶Clinical Research Center for Rare Diseases "Aldo e Cele Dacco", Italy
Seiichiroh Nishimura¹, Christoph Wanner², Silvio Inzucchi³, Bernard Zinman⁴, Stefan Hantel⁵, Audrey Koitka-Weber⁵, Piero Ruggerenti⁶

Background : In patients with diabetic kidney disease, nephrotic range proteinuria is a major risk factor for accelerated GFR loss, cardiovascular disease and all cause mortality. In this post hoc analysis of the EMPA REG OUTCOME trial, we evaluated the effects of the SGLT2 inhibitor empagliflozin (EMPA) in patients with nephrotic range proteinuria at study inclusion. **Materials and methods :** In the EMPA REG OUTCOME trial, patients were randomised to receive EMPA 10 or 25 mg/day, or placebo (PBO), in addition to standard of care. According to Kidney Disease : Improving KDIGO criteria, nephrotic range proteinuria was defined as urine albumin : creatinine ratio (UACR) over 2200 mg/g. A mixed model repeated measures analysis was used to evaluate changes in eGFR over time. Treatment differences in the average rate of annual loss of eGFR were assessed for pooled EMPA vs PBO using a random coefficient model. **Results :** We identified 112 patients with nephrotic range proteinuria (PBO, n = 42; pooled EMPA, n = 70). At baseline, mean [SD] eGFR (PBO, 63.6 [23.5]; EMPA, 60.3 [19.5] mL/min/1.73 m²) and median UACR [interquartile range] (PBO, 3676 [2713-4865]; EMPA, 3532 [2701-4879] mg/g creatinine) were balanced between groups. After an acute fall in eGFR during the first 4 weeks in both groups, the PBO group experienced a steeper decline in eGFR than the EMPA group. Between week 4 to last value on treatment the annual loss of eGFR was 10.7 mL/min/1.73 m² with PBO and 4.5 mL/min/1.73 m² with EMPA ; thus, yearly eGFR loss was 6.1 mL/min/1.73 m² slower with EMPA than PBO (p=0.0098).

P-218

Effects of empagliflozin versus placebo on cardiorenal outcomes in people with type 2 diabetes and proteinuric diabetic kidney disease : Insights from EMPA-REG OUTCOME

¹Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., ²Wurzburg University Clinic, Wurzburg, Germany, ³Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada, ⁴Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany
Seiichiroh Nishimura¹, Christoph Wanner², Bernard Zinman³, von Eynatten Maximilian⁴, Audrey Koitka-Weber⁴, Isabella Zwiener⁴, Sibylle Hauske⁴

Introduction : We assessed the effect of empagliflozin versus placebo on the primary composite cardiorenal outcome of CREDEnce in the subgroup of people from the EMPA-REG OUTCOME trial who met the key renal inclusion criteria for CREDEnce. **Methods :** In total, 7020 people with type 2 diabetes and prior cardiovascular (CV) disease were randomised 1 : 1 to empagliflozin 25 mg, 10 mg, or placebo. Post-hoc, Cox regression was used to assess the effects of empagliflozin versus placebo on a cardiorenal composite outcome of end stage kidney disease (ESKD, ie, initiation of maintenance renal replacement therapy or sustained eGFR under 15 mL/min/1.73 m²), sustained doubling of creatinine, or renal/CV death. Analyses were performed in participants with CREDEnce-like inclusion criteria (eGFR over 30 under 90 mL/min/1.73 m² and UACR over 300 mg/g) versus a non-CREDEnce subgroup (eGFR over 90 mL/min/1.73 m² or UACR under 300 mg/g). Similarly, we analysed other secondary outcomes : a composite renal outcome ; hospitalisation for heart failure (HHF) and CV death ; and CV death. **Results :** Among all 7020 participants, the post-hoc cardiorenal outcome occurred in 201/4648 [4.3%] of participants allocated to empagliflozin and 169/2325 [7.3%] allocated to placebo, a 43% reduction in relative risk (hazard ratio [HR] 0.57 [95% CI 0.46-0.70]). Of the 7020 EMPA-REG OUTCOME participants, 643 (9.2%) met CREDEnce like criteria for proteinuric DKD. Empagliflozin versus placebo showed consistent treatment effects with an HR of 0.46 [95% CI 0.31-0.68] for the cardiorenal outcome (49/420 [11.7%] versus 48/221 [21.7%]). Similarly, consistent effects were observed for the renal composite outcome, CV death, and the composite of CV death and HHF.

P-219

Diabetes ; Knowledge, attitude, and Treatment practices amongst Wd al Haddad Rural Population in Sudan in 2017

Department of Community medicine, University of Khartoum, Khartoum, Sudan
Amel A. Ibrahim

OBJECTIVES : Diabetes mellitus is a major problem, especially in Sudan where the prevalence of diabetes was found to be 10.6% in 2013. Adequate knowledge and positive practices by the patients are important to effectively control and avoid complications of diabetes. The aim of our study is to assess the knowledge, attitude, and behavior towards diabetes and its management. **METHODOLGY :** This is a descriptive, cross sectional study in 5 villages in Wad alhaddad locality, Gezira state. The data was collected by a pre-tested, validated questionnaire observing systemic random sampling of households. 356 questionnaires were distributed and filled by trained data-collectors. Data was analyzed using SPSS23. **RESULTS :** Of the 356 participants, 29.8% were males and 70.2% females. Prevalence of diabetes was 19% and 95% have heard about Diabetes. Regarding the risk factors of diabetes, most results went with genetics as the number one risk factor (85.8%), followed by consuming large amounts of sugar 78.2%. Nearly 100% of the participants recognized symptoms and complications of the diabetes. In assessing follow-up practice : 48.6% never went, 32.1% went sometimes and only 18% visit regularly. Surprisingly only 11.2% were regularly testing their blood glucose, 60.3% never tested at all. Of 68 diabetics, 94% are on medical treatment, the remaining 6% take herbal remedies. Reasons for poor compliance (11%) were forgetfulness and lack of money. 56% report that expenditure of diabetes management significantly impacts their family. **Conclusion :** The community awareness on diabetes, and the treatment-seeking behavior of diabetics was good. Gender had no effect on the awareness level, however being diabetic increases the knowledge about disease. Results reflect poor practice in diabetes follow up, also the locality needs staff in its Health-care Center.

P-220

99mTc-TRODAT-1 SPECT along with urinary copper are potential biomarkers for restless leg syndrome in end-stage renal disease patients

¹Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan., ²Cardinal-Tien Hospital, School of Medicine, Fu Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan., ³Division of Nephrology, Department of Medicine, Fu Jen Catholic University Hospital, Taiwan., ⁴Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
Yi-Chou Hou¹, Yu-Ming Fan², Yi-Te Lin², Kuo-Cheng Lu³, Ruei-Ming Chen⁴, Yuh-Feng Lin¹

Background : Restless leg syndrome (RLS) is a common complication in patients with end-stage renal disease. However, the biomarkers linking the uremic RLS to dopaminergic neurons are lacking. **Study design :** 31 participants are enrolled in the study and grouped into 3 categories : (1) control group (n = 13) ; (2) : ESRD patients without RLS (n = 8) ; (3) ESRD patients with RLS (n = 10). All participants received the clinical diagnosis for RLS, complete blood count, biochemistry analysis, urinary heavy metal screening and Tc-99m-TRODAT-1 SPECT. Subgroup analysis was performed to compare the difference between ESRD with RLS (n = 8)/control group (n = 13). **Result :** ESRD patients with RLS had higher serum phosphate (6.39 ± 2.21 mg/dL vs 5.92 ± 1.34 mg/dL (ESRD without RLS) vs 3.94 ± 0.86 g/dL (control), p < 0.01), lower hemoglobin (11.05 ± 0.73 g/dL vs 11.11 ± 0.93 g/dL vs 14.63 ± 0.73 g/dL, p < 0.01). The urinary copper was higher in the ESRD with RLS group (3.89 ± 1.31 ug/dL). The total ratio of Tc-99m-TRODAT SPECT ratio was similar (p > 0.05). When comparison with control group, the ESRD with RLS had lower total ratio (1.15 ± 0.33 vs 1.40 ± 0.28, p < 0.05). The urine copper was 3.75 ± 1.27 ug/dL in ESRD with RLS participants (vs 1.67 ± 1.02 ug/dL, p < 0.01). The area under ROC curve for predicting uremic RLS by hemoglobin, urinary copper and total ratio of TRODAT was 1.0, 0.838 and 0.844 respectively. **Conclusion :** In our study, the ESRD patients with RLS had lower serum hemoglobin and higher serum phosphate. When comparing with control group, the serum hemoglobin, urinary copper and the ratio of TRODAT were predictive to uremic RLS.

P-221

Beta-blocker dialyzability and mortality in patients undergoing hemodialysis

¹Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan., ²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan
Yi-Ting Lin¹, Ping-Hsun Wu², Yi-Wen Chiu², Mei-Chuan Kuo², Shang-Jhy Hwang²

Background : Patients with hemodialysis (HD) experienced high cardiovascular (CV) complication. Beta-blockers are recommended for HD patients but it is disputed whether beta-blockers exert a class effect or a difference in efficacy between agents. Recent reported dialyzability among different beta-blockers showed that bisoprolol was considered moderate dialyzability rather than minimal dialyzability. Therefore, dialyzability of beta-blockers and mortality should be re-evaluated in large pharmacoeconomics study. **Methods :** In this population-based retrospective cohort study, prevalent HD patients with newly beta-blockers used were identified from the healthcare databases of Taiwan between 2004-2011. Moderate to high dialyzability beta-blockers (Atenolol, Acebutolol, Metoprolol, and Bisoprolol) were compared to low dialyzability beta-blockers (Betaxolol, Carvedilol, and Propranolol) using multivariable adjustment analysis and propensity score matched analysis. Outcomes were defined as all-cause mortality and CV mortality during 2-years follow-up. CV mortality was defined as death within 30 days after major CV events (acute myocardial infarction, heart failure, and stroke). **Results :** Moderate to high dialyzability beta-blockers (vs low dialyzability) initiation was associated with lower all-cause mortality (HR, 0.77 ; 95% CI, 0.72-0.83) but not CV mortality in multivariable adjustment models (HR, 0.86 ; 95% CI, 0.70-1.05) after controlling confounders (age, gender, comorbidities, and concomitant drugs). In propensity score matched analysis, Moderate to high dialyzability beta-blockers were also related to lower all-cause mortality (HR, 0.80 ; 95% CI, 0.72-0.90) but not CV mortality (HR, 1.10 ; 95% CI, 0.80-1.50). **Conclusion :** Relative to low dialyzability beta-blockers initiation, Moderate to high dialyzability beta-blockers initiation was associated with lower 2-years all-cause mortality but not CV mortality. However, other studies are still needed to confirm our findings and investigate the potential mechanism for these findings.

P-222

Association between control of uric acid and prognosis of end-stage kidney disease patients on hemodialysis

Nephrology Department of Fujita Health University
Eri Koshi, Daijo Inaguma, Kazuo Takahashi, Hiroki Hayashi, Shigehisa Koide, Naotake Tsuboi, Midori Hasegawa, Yukio Yuzawa

OBJECTIVE We investigated association between control of UA and prognosis of those patients. **PATIENT SELECTION** Among 1520 patients enrolled in AICOPP study from October 2011 to September 2013, 1486 patients were selected whose serum UA were ascertained at initiation of dialysis. **METHODS** First, we investigated factors related to survival by Cox regression analysis. Second, we divided the patients into 4 groups according to UA (8 mg/dl was set as cutoff) and use of allopurinol. The 4 groups were as follows. Q0 (N = 207), without allopurinol and low UA ; Q1 (N = 648), without allopurinol and high UA ; Q2 (N = 359), with allopurinol and low UA ; Q3 (N = 272), with allopurinol and high UA. We compared Kaplan-Meier curves by logrank test and investigated association between the situation of UA control and prognosis by Cox regression analysis. **RESULTS** Median age was 70 years old and male accounted for 67.6%. Median follow-up period was 1005 days. Hazard ratio of UA and use of allopurinol adjusted by age, gender, serum creatinine, hemoglobin and albumin were 1.050 (95%CI 1.008-1.093, p=0.020) and 1.378 (95%CI 1.124-1.689, p=0.002), respectively. Moreover, incidents of all-cause death between the 4 groups were significantly different (p=0.006), and hazard ratio of Q2 and Q3 to Q0 adjusted by above-mentioned factors were 1.60 (95%CI 1.106-2.319, p=0.013) and 1.96 (95%CI 1.348-2.843, p<0.001), respectively. There was no significant difference about symptoms of heart failure at initiation of dialysis between the 4 groups. **CONCLUSION** High serum UA requiring allopurinol was suggested to be associated with poor prognosis.

P-223

Associations of fetuin-A and calcification propensity with mortality in hemodialysis patients : The DREAM cohort study

¹Department of Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ²Department of Vascular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ³Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ⁴Division of Internal Medicine, Inoue Hospital, Suita, Japan
Katsuhito Mori¹, Tetsuo Shoji², Shinya Nakatani³, Hideki Uedono³, Akinobu Ochi³, Yoshihiro Tsujimoto⁴, Masanori Emoto³, Masaaki Inaba³

Background : Fetuin-A inhibits precipitation of calcium-phosphate crystals by forming calciprotein particles (primary CPP and subsequent secondary CPP). A novel T50 test, which measures transformation time from primary to secondary CPP, is thought to reflect calcification propensity. Both lower fetuin-A and shorter T50 were associated with higher mortality in CKD patients. However, the causal relationship between fetuin-A and T50 for mortality is unclear. **Methods :** This was a prospective cohort study in 513 hemodialysis patients. Serum fetuin-A and T50 were measured by ELISA and nephelometry, respectively. The patients were divided into tertiles of fetuin-A (lowest F1 to highest F3) and tertiles of T50 (T1 to T3), respectively. The main outcome was all-cause mortality during subsequent 5 years. **Results :** The median of fetuin-A was 268 (IQR, 238-304) $\mu\text{g/mL}$. Since the distribution of T50 was skewed with a median of 176 (140-219) min, log-transformed T50 was utilized. Fetuin-A was significantly correlated with T50 ($p = 0.598$, $p < 0.001$). During follow-up, 104 deaths were recorded. Crude survival analyses showed that F1 (as compared with F3) and T1 (as compared with T3) were associated with higher risk of mortality ($p < 0.0001$ and $p = 0.0034$, respectively). Lower fetuin-A was inversely associated with mortality independent of age, sex, dialysis duration, diabetic nephropathy, and history of cardiovascular events, and the same was true for lower T50. However, when fetuin-A and T50 were simultaneously included as independent variables in the model, both failed to associate with mortality. **Conclusions :** Fetuin-A and T50 appeared to share a common causal pathway to mortality.

P-224

Comparative analysis of the iron-based phosphate binders in hemodialysis

¹Yokohama Daiichi Hospital, ²Yokohama City University Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Graduate School of Medicine
Takeo Ishii¹, Hironori Tayama¹, Chika Hori¹, Ohta Yoriko¹, Kayo Tsuruoka¹, Kunio Oyama¹

<Object>A comparative analysis of ferric citrate (FC), sucroferric oxyhydroxide (SF), and lanthanum carbonate (LC) was performed to assess phosphate-binding and secondary iron uptake capacities in maintenance dialysis patients. There are 188 Sucroferric oxyhydroxide SO group, 131 Ferric citrate hydrate FC group, 817 lanthanum carbonate hydrate LC group. **<Methods>**Each group was observed for 120 weeks (25 years)/from the start of prescription. The case without a prescription for more than 3 weeks was treated as censor. For this repeated measured data, the response variable was set to $\text{Pi } 6.0 \text{ mg/dl}$ or less according to the guide line, and the effect between drugs was evaluated with a generalized linear model (GLM). **<Results>**SO group had age 63.5 ± 4.0 years old, BMI 23.1 ± 4.0 , mean dialysis period was 63.3 ± 63.6 months, $\text{Pi } 6.6 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$, $\text{Fe } 72.5 \pm 14.2 \text{ } \mu\text{g/dl}$, ferritin $86.2 \pm 49.1 \text{ ng/ml}$. FC group had age 68.2 ± 11.7 years old at baseline, the average dialysis period was 75.2 ± 83.1 months, BMI $22.4 \pm 17.5 \text{ kg/m}^2$, $\text{Pi } 6.4 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$, $\text{Fe } 73.9 \pm 11.3 \text{ } \mu\text{g/dl}$, ferritin $139.9 \pm 90.2 \text{ ng/ml}$. LC group had baseline age 64.4 ± 11.9 years old, BMI $21.1 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$, Mean dialysis period was 184.9 ± 130.5 months, $\text{Pi } 5.4 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$, $\text{Fe } 75.4 \pm 15.5 \text{ } \mu\text{g/dl}$, ferritin $105.9 \pm 41.1 \text{ ng/ml}$. At the end of each observation period, Pi was in SO group $5.8 \pm 1.9 \text{ mg/dl}$, FC $4.9 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$, LC $5.3 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$. The ferritin values were, SO $88.7 \pm 9.1 \text{ ng/ml}$, FC 128.8 ± 23.3 , LC $98.3 \pm 86.3 \text{ ng/ml}$. In GLM analysis, differences of binding capacity between drugs were not significantly recognized by SO vs FC, but further study is required. **<Conclusion>**Iron-based phosphate binders showed an increase of iron accumulation in long-term prescription, but no significant difference in phosphate-binding capacities was observed.

P-225

Efficacy and Safety of Vadadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, Being Evaluated for the Treatment of Anemia Due to Chronic Kidney Disease (CKD) in Japanese Subjects : Results from Phase 2 Studies

¹Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan, ²Akebia Therapeutics, Inc., Cambridge, MA, USA, ³The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan
Yasuhiro Komatsu¹, Zeeshan Khawaja², Wenli Luo², Dennis Vargo², Youssef Farag², Emil deGoma², Masaomi Nangaku³

Background : Vadadustat was studied in two phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled studies in Japanese subjects with anemia due to CKD in non-dialysis-dependent (NDD) and dialysis-dependent (DD) subjects. **Methods :** Both studies consisted of a 6-week fixed-dose, placebo-controlled, primary efficacy period and a 10-week dose adjustment period. In each study, subjects were randomized to vadadustat 150 mg, 300 mg, 600 mg, or placebo. After 6 weeks, subjects randomized to placebo were switched to vadadustat : all subjects had their dose adjusted according to Hb response. **Results :** Fifty-one NDD and 60 DD subjects were randomized in these studies. In both studies, mean changes in Hb from baseline to Week 6 were statistically significant in all vadadustat treatment arms compared with placebo. In both studies, treatment with 300 mg or 600 mg vadadustat was associated with statistically significant increases in total iron binding capacity and decreases in transferrin saturation, ferritin, and hepcidin from baseline to Week 6. The incidence of AEs during the 6-week period in the vadadustat (150 mg, 300 mg, 600 mg) and placebo groups was 33%, 58%, 54%, and 36% in NDD study and 53%, 73%, 40%, and 40% in DD study. During the 16-wk treatment period and 2-wk follow-up period, the most common AEs reported in NDD study were hypertension and viral upper respiratory infection, and in DD study were nasopharyngitis, diarrhea, and headache. Thirteen SAEs were reported in 11 NDD subjects and 10 SAEs were reported in 7 DD subjects. No deaths were reported. **Conclusions :** These data support continued development of vadadustat for patients with anemia of CKD.

P-226

Longer treatment hours on extended-hours hemodialysis can be effective in improving mortality on elderly dialysis patients

¹Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan, ²Kamome Clinic, Yokohama, Japan
Masaki Okazaki¹, Takahiro Imaizumi¹, Manabu Hishida¹, Shimon Kurasawa¹, Fumika Kaneda², Sawako Kato¹, Yoshinari Yasuda¹, Shoichi Maruyama¹

Introduction : Amid the global problem of aging among dialysis patients, it has become more difficult to improve prognosis among elderly dialysis patients. Prior studies on extended-hours hemodialysis (HD) have shown a strong relationship between weekly dialysis hours and better survival. However, it remains unclear whether longer treatment hours improve survival on the elderly patients undergoing extended-hours HD. **Methods :** Retrospective cohort study : we included 240 consecutive patients over the age of 70 who had been receiving in-center extended-hours HD ($> = 6$ hours/sessions) in four facilities during July 2008 to June 2017. In order to evaluate the patients who underwent eight-hour HD at least once a week, we divided patients into two groups according to the weekly dialysis hours at the enrollment : group L $> = 22$ hours/week ; group S < 22 hours/week. The primary outcome was all-cause mortality. **Results :** Mean age was 77.1 years in group L and 78.3 years in group S. Median weekly dialysis hours were 24.0 hours for group L, and 19.3 hours for group S. Median follow-up for group L was 3.7 years, group S was 3.2 years. The crude mortality in group L was 6.8 deaths per 100 patient-years compared with 11.5 deaths per 100 patient-years in group S. In Cox proportional hazard models, hazard ratio of longer treatment group was 0.50 [95% confidence interval : 0.28-0.88] with shorter treatment group as a reference, adjusted for age, sex, body mass index, dialysis vintage, underlying kidney disease, diabetes, cardiovascular disease, active malignancy, and vascular accesses. **Conclusions :** For elderly patients undergoing extended-hours HD, longer treatment hours could improve their survival.

P-227

The prevalence of frailty and its associated factors in kidney transplant recipients : a cross-sectional study

¹Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan., ²Department of Medical Statistic, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.
Akihiro Kosoku¹, Junji Uchida¹, Tomoaki Iwai¹, Nobuyuki Kuwabara¹, Daijiro Kabata², Ayumi Shintani², Tatsuya Nakatani¹

Purpose : Frailty is a risk factor for death or progression to ESKD in CKD patients. However, no cross-sectional studies have been made on frailty in kidney transplant recipients. The aim of this study was to investigate 1) the prevalence of frailty and 2) the factors associated with frailty in kidney transplant recipients. **Methods :** We conducted a single-center cross-sectional study of kidney transplant recipients at Osaka City University Hospital, to assess frailty calculated by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study index (J-CHS) and the Kihon Checklist (KCL). Multivariable ordered logistic regression was performed to evaluate the relationship between the frailty score and clinical variables. **Results :** A total of 205 recipients were enrolled in this study. The median age was 55 years, and 72.7% were 65 years and older. The prevalence of frailty was 12.2% and 11.2% on J-CHS and KCL, respectively. Age, eGFR and dialysis duration were associated with KCL frailty score, but there were no factors significantly associated with J-CHS frail score. The both criteria frailty score tended to increase with increasing age, dialysis duration and BMI, and decreasing time after transplant, serum ALB and eGFR. **Conclusion :** We demonstrated that the prevalence of frailty in the kidney transplant population might be higher than that in the general population but lower than that in the hemodialysis population. Our results suggested that early kidney transplantation should be performed in ESKD patients and that it might be an effective intervention for frailty.

P-228

Socioeconomic status and age at initiation of dialysis : A single-center analysis in Japan

Division of Nephrology and Dialysis, Saiseikai Shiga Hospital, Shiga, Japan
Tetsuya Makiishi, Shinya Ono, Yuki Tanaka

Purpose : To investigate the association between socioeconomic status and age at initiation of dialysis therapy. **Background :** Socioeconomic disparities have recently been shown to have significant impact on chronic kidney disease progression in several developed countries. In Japan, however, where social inequality is relatively narrow, studies in this area are still limited. **Methods :** 178 patients who started maintenance dialysis therapy at our institution during the last five years were investigated for their clinical data (age, cause of dialysis therapy, and co-morbidity) and socioeconomic status (household income and the number of people living together) by reviewing the electric medical and payment records. Each patient's household income is categorized into five groups (extremely low, very low, low, middle, high) according to their self-pay burden ceiling amount of the Medical Payment for Services and Supports for Persons with Disabilities (Jiritsu-Sien Iryo in Japanese). Patients were divided into two groups according to whether the age of dialysis initiation is younger or older than the median age of 70. Those who started dialysis at 69 years old or younger ($n = 83$) are assigned as Early group, or group E, and those who started dialysis at 70 years old or older ($n = 95$) are assigned as Late group, or group L. **Results :** Diabetic kidney disease was the leading cause for dialysis in both groups (56.6% for group E, 34.7% for group L, respectively). The percentage of patients categorized as extreme low and very low for household income tended to be higher in group E than in group L (31.3% vs 21.1%, $p = 0.11$). When only male patients were analyzed, the percentage was statistically significant (33.9% in group E vs 11.5% in group L, $p = 0.003$), while no such tendency was seen among female patients. The ratios for the number of people living together were not significantly different between two groups. **Conclusion :** Household income is associated with the age of dialysis initiation in Japanese men, though the study cannot address its causal relationship.

P-229

新規血管新生因子 LRG1 の 2 型糖尿病性腎症における意義の検討

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

白 善雅, 涌井 広道, 浦手 進吾, 山地 孝弘, 金口 翔, 小林 竜, 田村 功一

糖尿病性腎症の発症初期に異常血管新生が生じ、血管新生促進因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) の病態形成への関与が明らかにされている。Leucine-rich α -2 glycoprotein 1 (LRG1) は、血管内皮細胞において異常血管新生を促進することが報告された新規血管新生因子である (Wang X, et al. Nature, 499: 306-311, 2013.)。しかし腎臓における LRG1 の発現分布やその機能に関しては明らかではない。我々は「LRG1 は腎糸球体内皮細胞において発現し、糖尿病性腎症において VEGF よりも早期にその発現が増加し、異常血管新生の促進作用を介して糖尿病性腎症の発症・進展に役割を担っている可能性が示唆され、糖尿病性腎症における先制治療の新たな標的となる可能性がある。

P-230

糖尿病腎症モデル NSY マウスへの桑の葉投与は腎臓障害を進行させる

¹山梨大学生命環境学専攻, ²山梨生大学生命環境学部地域食物科学科松浦 弘貴¹, 望月 和樹¹, 鈴木 梨奈²

【背景・目的】桑の葉には α -グルコシダーゼ阻害剤であるデオキシノジリマイシンや抗酸化成分であるポリフェノールが多く含まれ、糖尿病状態において血糖降下作用や酸化傷害低減作用が期待されている。しかしながら、デオキシノジリマイシンは体内で吸収されたのちに、グリコーゲン分解の阻害や糖鎖の分解阻害をする可能性がある。さらに、デオキシノジリマイシンやポリフェノール類は、腎症患者においては排泄されにくくなる可能性もある。そこで本研究では桑の葉摂取の腎臓障害作用の検証を行った。【方法】4 週齢のオスの NSY マウスを搬入し、通常食を 4 週間自由摂取させた。その後、高米粉食摂取群 (48%米粉 w/w)、低桑の葉摂取群 (高米粉食+0.2%桑の葉 w/w)、高桑の葉摂取群 (高米粉食+1.0%桑の葉 w/w) に群分けし、試験食を 18 週間投与した後に解剖を行い、PAS 染色による腎臓糸球体の形態観察、腎臓の抗酸化関連遺伝子発現量測定と尿中アルブミン量測定を行った。【結果】桑の葉摂取群では腎臓糸球体におけるメサンギウム基質領域の増大がみられた。また、腎臓の抗酸化関連遺伝子の発現量の低下と、尿中のアルブミン濃度の増大が確認された。【考察】糖尿病腎症進行マウスへの桑の葉の投与は、腎臓障害を促進する可能性が示唆された。

P-231

糖尿病性腎症に対する新規バイオ医薬 USF1 PI ポリアミドの開発

日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科

岡村 真喜登, 福田 昇, 堀越 周, 常見 明子, 深沢 みゆき, 阿部 雅紀

【目的】最近、USF1 は、高糖条件下で TGF- β 1 発現を特異的に上昇させる転写因子である事が報告された。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 に対する PI ポリアミドの TGF- β 1 のプロモーター活性、メサンジウム細胞での TGF- β 1 mRNA の発現を検討した。【方法】HEK293 細胞に TGF- β 1 プロモータープラスミドを導入し、高糖条件下でルシフェラーゼ活性を測定した。ラット USF1 結合 E-box 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を行った。メサンジウム細胞での高糖条件下における TGF- β 1 mRNA 発現に対する USF1 PI ポリアミドの効果を検討した。【結果】ゲルシフトアッセイにて PI ポリアミドのターゲット dsDNA への結合を確認した。HEK293 細胞において、高糖条件下では TGF- β 1 のルシフェラーゼ活性は上昇した。メサンジウム細胞において、高糖条件下で TGF- β 1 の mRNA は上昇し、ラット USF1 に対する PI ポリアミドは TGF- β 1 mRNA 発現を抑制した。糖尿病ラットの腎組織では、USF1 は近位尿管上皮細胞に発現しており TGF- β 1 の局在と重なった。【結論】USF1 に対する PI ポリアミドは高糖条件下において、TGF- β 1 の発現を抑制した。USF1 に対する PI ポリアミドは糖尿病性腎症の新規遺伝子制御薬として開発出来ると考えられた。

P-232

Smad1 と Smad3 の新規相互リン酸化制御機構による糖尿病性腎症の病態解析

徳島大学腎臓内科

小野 広幸, 安部 秀育, 田蒔 昌憲, 富永 辰也, 岸 史, 岸 誠司, 村上 太一, 長井 幸二郎, 土井 俊夫

【背景・目的】転写因子 Smad1 の C 末端のリン酸化 (pSmad1C) は IV 型コラーゲン (Col4) の発現を誘導・亢進することで、糖尿病性糸球体硬化の発症・進展に関与している。一方、Smad1 の Linker 部のリン酸化 (pSmad1L) は pSmad1C と拮抗するが、糖尿病および糖尿病性腎症での検討はない。また、TGF- β -Smad3 シグナルの糖尿病性腎症への関与も報告されているが、Smad3 による糸球体硬化関連蛋白の制御機構の詳細は不明である。そこで、pSmad1L の制御機構を Smad3 との関連性も含めて探索した。【方法・結果】Smad3KO-db/db マウスを作製し 24 週齢で db/db マウスとの比較解析をおこなった。Smad3KO-db/db マウスでは糸球体硬化は軽減し、Col4 の発現は減弱した。さらに Smad3KO-db/db マウスでは pSmad1C の発現は減弱し、pSmad1L の発現は増強した。次に培養メサンギウム細胞に pSmad1L を強制発現させ、終末糖化産物 (AGE) を添加し、糖尿病条件に誘導すると pSmad1C の発現が減少した。Smad3KO 培養メサンギウム細胞に AGE 刺激を加えると、pSmad1C の発現は減少し、pSmad1L の発現は増加した。【結論】糖尿病性腎症において Smad3 が pSmad1C に対しては促進的に、一方 pSmad1L に対しては抑制的に作用した。また、pSmad1L が糸球体硬化を抑制し、新たな治療標的となる可能性が示唆された。

P-233

2 型糖尿病性腎症モデルラットにおける腎組織中キノリン酸の分布解析

¹藤田医大腎内, ²藤田医大疾患モデル, ³藤田医大レギュラトリーサイエンス, ⁴藤田医大病態制御, ⁵藤田医大術研究支援, ⁶藤田医大先進診断システム, ⁷浜松医大国際マシメーシングセンター松下 祥子¹, 高橋 和男¹, 吉村 文², 熊本 海生航², 伊藤 辰将¹, 坪井 直毅¹, 毛利 彰宏³, 山本 康子⁴, 藤垣 英嗣⁴, 中嶋 和紀⁵, 釘田 雅則², 國澤 和生⁶, 鍋島 俊隆⁶, 齋藤 邦明⁴, 瀬藤 光利⁷, 長尾 静子², 湯澤 由紀夫¹

糖尿病性腎症では、血清中キヌレニン経路代謝物プロファイルの変動を認める。我々は 1 型糖尿病モデルマウスの腎皮質においてキヌレニン経路代謝物であるキノリン酸の上昇を明らかにした。しかし、糖尿病性腎症に進行した腎組織におけるキノリン酸の分布は不明である。そこで、糖尿病性腎症を発症するモデルラットを作製し、イメージング質量分析を用いてキノリン酸の変動を解析した。15、20、25 週齢の腎凍結切片を作製し、 m/z 100-400 の陰イオンを測定した。2 型糖尿病性腎症モデルラットではコントロールに比して腎皮質におけるキノリン酸の検出強度が上昇していた。また、時系列変化を調べたところ、25 週齢において低下がみられた。糖尿病性腎症モデルラットの皮質において組織学的変化が生じるより前にキノリン酸が上昇していたことから、糖尿病性腎症の皮質病変との関連が示唆された。

P-234

SDT-fatty rat における Empagliflozin・Linagliptin 併用による腎保護効果

久留米大学病院

児玉 豪, 甲斐田 裕介, 伊藤 佐久耶, 中山 陽介, 深水 圭

エンパグリフロジン (EMPA)・リナグリプチン (LINA) 及び両者の併用が腎保護効果に及ぼす影響について 2 型糖尿病モデルである SDT-fatty rat を用いて検討した。【方法】8 週齢雄 SDT-fatty ラットに 0.5% 生理食塩水を投与し、1) EMPA (30 mg/kg) 12 週投与群 (EMPA), 2) LINA (3 mg/kg) 12 週投与群 (LINA), 3) EMPA 6 週→EMPA+LINA 6 週投与群 (EMPA/EMPALINA), 4) LINA 6 週→LINA+EMPA 6 週投与群 (LINA/LINAEMPA), 5) 未加療 SDT-fatty 群 (SDT), 6) SD ラット群 (SD) を作製。治療 6 週目に血圧測定、11 週目に Transcutaneous GFR monitor を用いて GFR 測定を行った。12 週目に屠殺し各パラメータを評価した。【結果】血圧は治療 6 週目で SD と比較し SDT-fatty 全群で有意に上昇したが、12 週目には治療群全てで低下を認めた。尿蛋白は SD と比較し SDT で有意に上昇し、治療群で変化なかった。また、治療群で糸球体硬化病変の改善は認めなかった。GFR は SD と比較し SDT で有意に上昇し、LINA, LINA/LINAEMPA においてさらに有意な上昇を認めた。糸球体径は SD より有意に拡大し、各治療群で改善は認めなかった。間質線維化は SD と比べ SDT で有意に進行し、各治療群で改善したが、その効果は LINA/LINAEMPA で最も強かった。【結語】2 型糖尿病モデルラットにおいて、LINA 先行投与後の EMPA 併用により間質線維化の改善を認めた。

P-235

糖尿病性腎症における糸球体血管内皮障害に対するポドサイトオートファジーの役割

¹滋賀医科大学, ²京都大学, ³熊本大学吉林 護¹, 久米 真司¹, 山原 康佑¹, 武田 尚子¹, 山原 真子¹, 大澤 紀之¹, 金崎 雅美¹, 横井 秀基², 向山 政志³, 荒木 信一¹, 前川 聡¹

糖尿病性糸球体血管内皮障害に伴うポドサイト障害におけるポドサイトオートファジーの役割を検討した。タモキシフェン誘導性ポドサイト特異的オートファジー不全マウス (TM-PodoAtg5KO) は、NO 産生低下と内皮グリコカリックス消失を生じる高脂肪食負荷糖尿病状態で、顕著なポドサイト障害とアルブミン尿の増加を呈した。特に走査電子顕微鏡を用いた検討では、高脂肪食負荷 TM-PodoAtg5KO マウスにおいて、障害内皮に隣接したポドサイトで足突起構造の破綻を認めた。eNOS 欠損マウスと掛け合わせた TM-PodoAtg5KO では、eNOS 欠損マウスで見られるアルブミン尿の増悪は認められなかったが、内皮グリコカリックスの消失をもたらすノイラミナーゼ投与では、TM-PodoAtg5KO マウスで顕著なアルブミン尿の増加を認めた。糖尿病状態で惹起される構造的血管内皮障害に対して、ポドサイトオートファジーはポドサイト保護に働き、その破綻が高度蛋白尿に至る可能性が示唆された。

P-236

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悪化させる

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】糖尿病性腎臓病において、脂肪毒性及び糸球体内細胞連関による自然炎症が重要である。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、ポドサイト傷害との関連は不明である。【方法】高糖濃度条件下メサンギウム細胞培養上清 (MC-sup) 刺激がポドサイト (MPC5) に与える影響を *in vitro* で検討し、その結果を踏まえて小胞体関連分解 (ERAD) 阻害薬 (ERADi) が MPC5, db/db マウス腎症に与える影響を評価した。【結果】MPC5 への MC-sup 刺激は、Derlin や XBP1 などの ERAD 関連分子の発現を抑制、アポトーシスを誘導した。一連の結果は低糖濃度条件と比較して高糖濃度条件下 MC-sup で増強した。また MPC5 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 の発現が低下した一方、TGF- β や α SMA, FN1 などの線維化遺伝子発現が亢進しアルブミン尿が増悪した。【考察】近年、ポドサイト機能における ERAD 経路の重要性が報告されている。今回、高糖濃度条件に暴露された MC とのクロストークがポドサイトの正常な ERAD プロセスを阻害し、腎症悪化をもたらす可能性が示された。

P-237

糖尿病性腎症における、血管内皮 NO とポドサイト NFAT2/HPSE のクロストーク

¹国立国際医療研究センター, ²日本医科大学解析人体病理学, ³バンダービルト大学医学部腎臓内科片桐 大輔¹, 永坂 真也², 高橋 景子³, Zhang Ming-Zhi³, 清水 章², Raymond C Harris³, 高橋 孝宗³

【背景】糖尿病 eNOS 欠損マウスは進行性のポドサイト障害を呈するが、その機序は不明である。【方法】DN における eNOS の役割を解明するため、floxed eNOS マウスを作成した。STZ を用いて、糖尿病を発症させた後に血管内皮 eNOS を欠損させるマウスモデル (E-eNOSKO) を作成した。ポドサイトにおける転写因子 NFAT2 の役割を検討するため、ポドサイト特異的 NFAT2 欠損 eNOSGKO マウスも作成した。【結果】糖尿病 E-eNOSKO マウスは進行性 DN を呈した。培養ポドサイトで NFAT2 は NO ドナー投与で発現が抑制され、糖尿病 E-eNOSKO マウスに NO ドナーを投与すると蛋白尿が改善した。ポドサイト特異的 NFAT2 欠損 eNOSGKO マウスでは DN の進行が抑制された。NFAT2 はポドサイトにおけるヘパラネース (HPSE) の発現を亢進させ、進行性の糖尿病性患者および糖尿病 E-eNOSKO マウスでは HPSE 発現が亢進していた。HPSE は Syndecan4 の shedding を介して培養ポドサイトにおける detachment を促進させた。HPSE inhibitor を糖尿病 E-eNOSKO に投与すると蛋白尿が改善した。【考察】eNOS の欠乏は、ポドサイトにおける NFAT2-HPSE カスケードを介して糖尿病性腎症を促進させる可能性が示唆された。

P-238

糖尿病性腎症における糸球体ポドサイトのミトコンドリア超微形態観察

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

佐々木 環, 和田 佳久, 内田 篤志, 城所 研吾, 長洲 一, 佐藤 稔, 柏原 直樹

【目的】糸球体ポドサイト (足細胞) は、複雑な立体構造や糸球体基底膜やスリット構成の蛋白を産生するため多くの ATP を必要とする推測される。糖尿病性腎症 (DM 腎症) における足細胞のミトコンドリア (Mt) の大きさ・数・分布と形態変化との関連を検討し、ATP の需要について考察した。【方法】2013-18 年の DM 腎症の腎生検例で電子顕微鏡により 10 個以上の足細胞の観察が可能であった症例を検索した。足細胞の胞体における目視で同定可能な Mt の数と長径を計測し、同時に同細胞の超微形態像をあわせて観察解析した (川崎医科大学倫理委員会 承認番号 3249)。【結果】一般に、正常糸球体での足細胞胞体では Mt は目立たない。DM 腎症は、細胞の胞体当たり 23.8 個 (7 個から 92 個) の Mt が観察され、その長径は 396.5 nm (288.7 nm から 486.0 nm) であった。長径が長い Mt が、集積分布した足細胞の存在が観察された。この足細胞は細胞質の延長、空胞形成、リソソーム拡大、基底膜病変を認めた。また、DM 腎症で抗 VEGF 抗体薬使用例では、長径の短い Mt が多く観察された。【結語】DM 腎症では長径が長い Mt 数が増加し、分布も集積した足細胞が観察され、同時に種々の細胞質の傷害像を伴っていた。背景に大量の ATP 需要とする傷害過程との関連を疑う。

P-239

糖尿病性腎臓病患者の空腹時 C ペプチド規定因子

西奈良中央病院腎臓・糖尿病内科血液浄化センター

原田 幸児

【目的】2 型糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者の空腹時 C ペプチド規定因子を検討する。【対象と方法】対象は、当院通院中でグルカゴン負荷試験が実施された DKD 患者 72 例である。空腹時 C ペプチドによる内因性インスリン分泌能の判定的中率と重回帰分析による空腹時 C ペプチドと臨床パラメータの関係を検討した。【結果】空腹時 C ペプチドによる内因性インスリン分泌能の判定陽性的中率は 59.4%、陰性的中率は 100% であった。性別と年齢で調整した検討では、空腹時 C ペプチドは尿蛋白と尿アルブミンとの間に正の相関が、血色素量、グリコヘモグロビン、HDL コレステロール、および推定 GFR の間には負の相関が認められた。これらの要因で調整した重回帰分析では、空腹時 C ペプチドはグリコヘモグロビン、HDL コレステロール、および推定 GFR との間には有意な負の相関が認められた。【結語】DKD 患者では腎機能の悪化に伴い空腹時 C ペプチドが上昇するため、正確な内因性インスリン分泌能の評価にはグルカゴン負荷試験が必要である。

P-240

糖尿病患者における慢性腎臓病ステージ分類にみる GA/HbA1c 比の変化

津田沼中央総合病院

渡辺 英綱

【目的】2 型糖尿病患者の腎機能を推算 GFR で評価し、血糖コントロール指標として HbA1c および GA を治療経過中測定し、GA/HbA1c 比と各種臨床データと比較検討し、その影響を検討した。【方法】糖尿病外来通院治療中の患者において GA/HbA1c 比を測定しえた 1932 名に推算 GFR および尿中アルブミン排泄量を測定し、慢性腎臓病重症度分類の各測定項目と GA/HbA1c 比の関連性を検討した。【結果】糖尿病患者の GA/HbA1c (JDS) 比は慢性腎臓病ステージ分類において、G2 から徐々に増加し、G4 および G5 でさらに増加した。推算 GFR 30 以上ある群で慢性腎臓病重症度分類で進行しても BMI に変化はないが、Hb および HbA1c は低下し、GA/A1c 比は軽度高値を示した。HbA1c (JDS) 6% 台で統一した糖尿病患者群で、肥満を有する患者は、年齢が若く、Hb も高値、A1c に比して GA は、やせや標準体重の患者より低値を示した。eGFR 30 で 2 群に分けても、GA は BMI と負の相関関係を有した。【総括】腎性貧血により HbA1c は過小評価され、GA/HbA1c (JDS) 比は、増加した。一方で、eGFR によらず、GA は肥満により低値を示し、血糖コントロール状況を過小評価する可能性がある。

P-241

高度蛋白尿を伴う糖尿病性腎臓病に対する LDL コレステロール 厳格管理

信州大学医学部附属病院腎臓内科

山口 晃典, 原 悠太, 藤井 一聡, 藤田 識志, 山田 洋輔, 増田 知恵, 園田 光佑, 小川 洋平, 橋本 幸始, 上條 祐司

【目的】糖尿病性腎臓病において LDL コレステロール (LDL-C) < 70 mg/dl を目指した厳格脂質管理が腎保護に及ぼす影響について検討した【方法】後方視的観察研究。保存期糖尿病性腎臓病患者で尿蛋白 3.5 g/gCre 以上を呈した既往のある 66 例を対象とした。動脈硬化改善目的で LDL-C < 70 mg/dl の厳格脂質管理を行った A 群 13 例と、通常脂質管理をした B 群 53 例の臨床経過を比較した。尿蛋白 < 1 g/gCre への改善を尿蛋白改善と定義した【結果】両群の年齢、初診時の HbA1c・腎機能・尿蛋白量 (A 群 5.8 ± 3.1 vs B 群 4.3 ± 3.6 g/gCre)。観察期間に差はなかった。最終観察時 LDL-C は A 群 57.5 ± 10.7 mg/dl, B 群 85.5 ± 32.3 mg/dl, B 群でも 17 例が < 70 mg/dl まで低下していた。尿蛋白改善例は A 群で改善維持が 4 例 (30%), 一時的改善が 4 例存在した。B 群では改善維持が 2 例 (3.7%), 一時的改善が 17 例存在したが、前者 2 例と後者のうち 14 例は LDL-C < 70 mg/dl となった時期に尿蛋白改善が得られていた。最終観察時まで 1 年間の eGFR 変化は A 群が有意に緩後だった (3.4 ± 4.9 vs 7.3 ± 6.4 ml/min/1.73 m²/年, p = 0.04)【結語】LDL-C の厳格管理は高度蛋白尿を伴う糖尿病性腎臓病の尿蛋白を改善し腎機能を維持する可能性がある。

P-242

蛋白尿を呈する糖尿病性腎症に対する Low density lipoprotein apheresis の腎障害進展抑制効果とその機序に関する検討

北野病院腎臓内科

垣田 浩子, 鈴木 洋行, 遠藤 知美, 塚本 達雄, 武曾 恵理

Low density lipoprotein apheresis (LDL-A) による、糖尿病性腎症の蛋白尿と腎機能低下の進行抑制作用が報告され、その効果発現機序として血中脂質除去、凝固因子除去、炎症性サイトカイン吸着等が想定されている。今回、当院で LDL-A を 3 か月 12 回施行した糖尿病性腎症 2 症例で LDL-A 前後での蛋白尿量と 1/Cr の傾きを比較し、治療効果について評価した。更に、LDL-A 前後で血清サイトカイン濃度を比較し、その免疫学的影響について検討した。2 症例とも、LDL-A 開始後 1/Cr の傾きは正の値に改善し、LDL-A 終了後も症例 1 は 154 日間、症例 2 は 82 日間持続したが、その後、負の値に転じた。蛋白尿は LDL-A 施行前値と変化なかったが、終了後増加した。LDL-A の腎機能低下および蛋白尿増加抑制効果は一定期間に限られているため、現行の施行期間、回数、妥当性を検討することが必要と考えられた。血清サイトカインについては、両症例で有意に IL-12, Eotaxin, RANTES, VEGF が LDL-A 直後に低下した。Eotaxin 及び RANTES は血管内皮細胞の活性化に関与し、VEGF は糸球体の podocyte の維持に必要であるが、過剰でも過剰でも内皮細胞障害につながる。LDL-A はこれらのサイトカインの適正化を介し、血管内皮細胞や podocyte 機能を改善させて糖尿病性腎症の病態を改善させる可能性が考えられた。

P-243

糖尿病性腎臓病患者における腎予後と尿蛋白の関連について

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沁代謝内科, 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

岩崎 剛史¹, 田中 健一¹, 齋藤 浩孝¹, 沼田 徳太郎¹, 小田 朗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】糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者における尿蛋白量と腎予後の関連について検討する。【方法】当科の CKD 患者コホート 1,696 例のうち、他の腎疾患の合併が明らかでない eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満の糖尿病患者 616 例を DKD としてベースラインの尿蛋白量と腎イベント (末期腎不全またはベースラインからの血清 Cr 倍化) 発生について検討した。【結果】年齢 69.0 (62.0-74.8) 歳, eGFR 45.1 (34.9-52.1) ml/min/1.73 m²で全体の 57%, G4 以降の 24% が尿蛋白陰性であった。観察期間 2.7 年 (中央値) のうちに 55 例が腎イベントに到達した。尿蛋白の増加とともに腎イベント頻度は増加し、ベースラインの尿蛋白 0.5 g/gCr 未満を reference とすると腎イベントに対するハザード比は 0.5-3.4 g/gCr で、3.3 (95%CI 1.3-8.2), 3.5 g/gCr 以上で、15.2 (95%CI 5.6-41.3) と有意な上昇がみられたが (年齢, 性別, BMI, 喫煙歴, 高血圧および eGFR に調整), 腎イベント到達例の 13% は尿蛋白陰性であった。【結論】DKD 患者の腎予後に尿蛋白レベルは大きく影響するが、尿蛋白陰性でも腎障害が進行する群が存在する。

P-244

糖尿病性網膜症と腎予後との関連についての検討

虎の門病院腎センター内科

山内 真之, 乳原 善文, 星野 純一

【目的】腎不全合併 2 型糖尿病患者における糖尿病性網膜症と腎予後との関係を検討した。【方法】1985 年から 2016 年までに当院で腎生検にて糖尿病性腎症と確認され同時期に網膜症も評価されていた 2 型糖尿病患者 232 名を対象とした。糖尿病性網膜症は国際重症度分類にて評価し、糖尿病性腎症組織分類との相関をカイ二乗検定で検討した。また、腎予後 (透析導入) との相関を Kaplan-Meier 法を用いて単変量解析で評価し (腎生存率の群間比較は log-rank test で評価した), Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析で評価した。【結果】患者背景は平均年齢 57 歳, 男性 8 割, 平均 eGFR 44 ml/min, 平均尿蛋白 3.6 g/gCre であった。中央値 3.2 年の追跡期間において 232 名中、115 名のアウトカムを認めた。網膜症重症度と腎症重症度とに正の相関を認めた (p < 0.001)。単変量解析では累積 5 年, 10 年腎生存率は糖尿病性網膜症の重症度が上がるにつれ低下していた (p < 0.001)。糖尿病性網膜症重症度分類において重症度が高い群が腎予後を規定する独立因子であった (no DR を reference とし mild NPDR: HR 2.1 (95%CI: 0.7-6.2), moderate NPDR: HR 3.3 (95%CI 1.6-7.1), severe NPDR 3.1 (95%CI 1.5-6.2), PDR 3.1 (95%CI 1.5-6.1))。【考察】糖尿病の細小血管障害と知られる糖尿病性網膜症と腎症であるが、糖尿病性網膜症の重症度分類は腎予後予測因子として有用であることが示唆された。

P-245

GFR が低下しているにも関わらずアルブミン尿を伴わない 2 型糖尿病の臨床像と予後

江戸川病院糖尿病・代謝・腎臓内科

安徳 進一, 伊藤 裕之, 草野 英司, 松本 涼子, 上村 公介, 山崎 知子, 森 俊子, 当金 美智子

【目的】糖尿病性腎臓病の中で、GFR が低下しているにも関わらずアルブミン尿を伴わない非典型的な腎症の臨床像と予後を検討した。【対象と方法】2 型糖尿病患者 209 例 (男性 52%, 69 ± 10 歳) を 4 年間観察した。【結果】観察開始時点において、77 例で eGFR の低下 (60 ml/分/1.73 m²未満) が認められた。このうちの 39 例の尿中アルブミン/クレアチニン比 (uACR) は 30 mg/gCr 未満であった (= 非典型群)。同群の年齢, 性, 糖尿病罹病期間, 高血圧症/脂質異常症/高尿酸血症の合併頻度は、eGFR が低下し、uACR ≥ 30 mg/gCr であった 38 例 (= 典型群) と比べて有意な差を示さなかったが、網膜症 (17% 対 38%), 末梢神経障害 (52% 対 76%) が低頻度であった。非典型群における観察開始時点での eGFR は 49 ± 11 ml/分/1.73 m² で、4 年後にも 50 ± 14 ml/分/1.73 m² と維持されていたが、典型群では 46 ± 11 ml/分/1.73 m² から 42 ± 12 ml/分/1.73 m² へ有意に低下した (うち 2 例で透析導入)。また、観察期間中における大血管症の新規発症と突然死を合わせた頻度は両群とも 13% であった。【結論】GFR が低下しているにも関わらずアルブミン尿を伴わない 2 型糖尿病では、腎機能予後は比較的良好であるが、心血管イベントに対する配慮は古典的腎症と同様に必要と思われた。

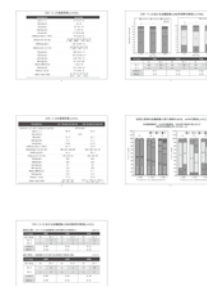
P-246

血糖変動は糖尿病性腎臓病 (DKD) の発症, 進展に関与する可能性がある

松山赤十字病院腎臓内科

上村 太郎, 福満 研人, 原田 篤実, 近藤 美佳, 平島 佑太郎, 相原 成志, 岡 英明

【目的】血糖変動と DKD 発症, 進展の関連を検討【対象】2003 年から 2017 年血糖管理入院し血糖 7 検, HbA1c, eGFRcr, UACR を同日測定した 2 型 DM 958 例 (コホート 1)。その後再入院し上記全て再検した 92 例 (コホート 2)。【方法】血糖変動は GOOD (M 値 < 19), FAIR (19 ≤ M 値 < 31), POOR (31 ≤ M 値) に分類。コホート 1 は各群の UACR と eGFRcr から血糖変動と DKD 有病率を評価。コホート 2 は初回入院時の血糖変動と再入院時の UACR, eGFRcr の変化量から DKD 発症, 進展を評価。【結果】コホート 1 で DKD 有病率は GOOD 群 29%, FAIR 群 36%, POOR 群 44% と M 値の大きな群で有意に高かった (p < 0.01)。コホート 2 で UACR, eGFRcr に増加傾向は認められたが有意差はなし。しかしコホート 2 初回入院時 DKD 有病率に 3 群間の差はなかったが、再入院時に M 値が大きな群で DKD 有病率が有意に増加 (p = 0.04)。【結語】血糖変動は DKD 発症や進展に寄与する可能性がある。



P-247

血中 HDL アポ蛋白 ApoL1 はインスリンシグナルに制御され 2 型糖尿病における糸球体濾過量と相関する

¹徳島大学腎臓内科, ²川崎医科大学総合臨床医学

西村 賢二¹, 村上 太一¹, 小野 広幸¹, 上田 紗代¹, 柴田 恵理子¹, 田蔭 昌憲¹, 岸 誠司², 長井 幸二郎¹, 安部 秀斉¹, 土井 俊夫¹

【背景】APOL1 遺伝子変異はアフリカ系米国人の腎機能予後関連因子だが, 血中 ApoL1 蛋白は腎機能や尿蛋白との相関はないとされている。一方脂質異常症や 2 型糖尿病 (T2DM) との関連は報告があり, T2DM の病態と関連を検討した。【方法】20~60 歳の 126 名の非糖尿病ボランティアで血中 ApoL1 値と臨床パラメータの相関ならびにポ蛋白分画での局在を検討した。また, T2DM 患者 36 名で糖代謝, 腎機能との関係を検討した。【結果】ボランティア群多変量解析では高 BMI, 高中性脂肪, 低 HDL コレステロールが独立した規定因子であった。さらに非肥満と腹部肥満の比較でメタボリックシンドローム (Mets) 患者で血中 ApoL1 が有意に高く, HOMA-R と正相関した。局在解析では largeHDL 分画優位に蛋白が発現したが, Mets では largeLDL でも発現増加した。血中 ApoL1 値は T2DM 群でも Mets で高値だったが, インスリン分泌低下に伴い減少し, 糸球体濾過量と正相関した。【結論】血中 ApoL1 発現はインスリンシグナル, 腎機能と関連が示唆された。

P-248

糖尿病性腎症における血糖管理が推定糸球体濾過量に与える影響の検討

諏訪中央病院

荒木 真

【背景・目的】2018 年の ACP の声明により, HbA1C の管理目標値が揺らいでいる。そこで, 単純に, 血糖管理が eGFR に与える影響について, 当院の現状を検討した【方法】単一施設後方視的 (2008~2017 年) 観察研究。HbA1C の初回測定日を起点とし, 5 年連続して HbA1C, Cr 値の data がある者を抽出・検討対象とした。血液検査項目については, HbA1C の初回測定日を起点に 1 年毎に区切り, 年毎の平均値を算出した。初年度の HbA1C が高値である可能性を考慮し, 2 年目以降の平均 HbA1C 値で 6~9% の 4 群の比較を行った。人工透析患者, 未成年は検討対象から除外した。【結果】平均 HbA1C 6~9% の 4 群はそれぞれ 630, 399, 95, 23 名抽出された。平均年齢はそれぞれ 64.6, 65.0, 60.6, 61.0 歳で, 経過中の平均 HbA1C は 6.5 ± 0.3 , 7.4 ± 0.3 , 8.4 ± 0.3 , $9.4 \pm 0.3\%$, 1 年目の eGFR は 69.6, 70.7, 75.7, 78.4 ml/min/1.73 m² であった。eGFR スロープは -1.2 ± 2.8 , -1.2 ± 2.7 , -1.5 ± 3.3 , -2.6 ± 3.6 ml/min/1.73 m²/年 で HbA1C 値が高値であるほど, スロープが大きくなる傾向が認められた。急速腎機能低下者 (>5 ml/min/1.73 m²/年) は各々 7.3, 6.5, 10.5, 21.7% で, eGFR スロープと同様の傾向が認められた。さらに, ほぼ同様の値を示した 6% と 7% 群だけで, 背景因子をマッチングさせて解析したが, 有意差は認めなかった (P=0.74)。【総括】HbA1C 6% 台と 7% 台とでは, eGFR スロープでも急速腎機能低下群の比率でも, 有意な差は認めなかった。

P-249

糖尿病専門医不在の当院における糖尿病のコントロール状況と腎機能低下速度

三原赤十字病院内科

田中 宏志

【背景】糖尿病治療の進歩の一方で, 糖尿病専門医不在の病院においては糖尿病患者へのアプローチはまだ不十分であると実感する。糖尿病専門医不在の当院における糖尿病コントロール状況および腎症の発症状況を確認する。【方法】2015 年 10 月から 2018 年 12 月までの当院での全検査から, 3 回以上 HbA1c 測定があり, HbA1c (期間内中央値) 6.5% 以上である 17 歳以上の患者 888 名 (69±12 歳, m±SD; M:F 473:415) を抽出した。各種検査値 (いずれも期間内中央値), および 365 日以上経過を観察できた患者については eGFR 低下速度について, 検討した。【結果】HbA1c (期間内中央値) 分布は, 6.5-/7.0-/7.5-/8.0-/9.0-/10 以上 (n=367/220/133/94/35/11, 42.7/25.6/15.5/10.9/4.1/1.3%) であった。HbA1c 10.0 以上の患者では他群と比較し, eGFR が高く (HbA1c 10.0% 以上 vs 10.0 未満: 84 vs 70 ml/min, median), eGFR 低下速度が緩徐であった (-0.124 vs -1.79 ml/min/1.73 m²/yr, median)。持続性尿蛋白 (期間内中央値 1+ 以上) は 11.7% の患者に認めた。【結論】血糖コントロール不良患者への集学的アプローチが望まれる。

P-250

糖尿病性腎症症例の病理組織学的検討

¹新松戸中央総合病院腎臓内科, ²三愛会総合病院糖尿病内科, ³佐賀大学循環器内科, ⁴獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科

佐藤 英一¹, 出川 まなか¹, 小野 貴央¹, 魯 紅梅¹, 松村 大輔¹, 野村 まゆみ¹, 天羽 蘭子¹, 古守 知典², 野出 孝一³, 小野 祐子⁴, 上田 善彦⁴, 中村 司¹

【目的】糖尿病性腎症の病理組織学的所見と腎予後を検討した。【対象と方法】腎生検にて糖尿病性腎症の診断を得た 79 症例を対象とした (2007 年 8 月~2018 年 12 月)。「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」にしたがい組織所見をスコア化し検討した。透析療法導入か血清 Cre 値が倍加した時点を腎イベントありとした。【結果】男性 54, 女性 25 例, 年齢 36~81 歳 (mean±SD 58.3±11.5), 血清 Cre 0.58~8.35 mg/dL (1.94±1.50), eGFR 4.6~117.7 ml/min/1.73 m² (40.0±21.9), 尿蛋白量 0.1~20.8 g/gCre (5.5±4.2), HbA1c (NGSP) 3.1~19.9% (7.1±2.4), 病期分類は第 2 期 7 例, 第 3 期 45 例, 第 4 期 27 例であった。腎イベントあり 19 例, なし 60 例であった。腎予後と組織所見との検討では, 糸球体と血管では軽度傷害群と高度傷害群との間に有意差を認めず (p=0.96, 0.98), 間質では軽度傷害群は高度傷害群に比して有意に腎イベントが減っていた (p<0.01)。【考察】間質病変が腎予後に影響を与える可能性が示唆された。また早期腎症期でも滲出性病変や高度動脈硬化がみられており, 早期の病期からの治療介入が必要かと考えられた。

P-251

糖尿病モデルマウスにおける SGLT2 阻害薬の腎マクロファージに対する直接的な効果の検討

防衛医科大学校腎臓内分泌内科

山形 瑛, 伊藤 誓悟, 今給黎 敏彦, 大島 直紀, 熊谷 裕生

【背景】糖尿病腎症では腎にマクロファージの浸潤がみられ, 微小炎症 (microinflammation) が病態として存在する。【目的】Dapagliflozin (SGLT2 阻害薬) の腎マクロファージに与える影響を検討した。【方法】糖尿病モデルマウスに 12 週間 Dapagliflozin を投与し, 尿中アルブミンの評価を行った。また, 免疫染色や Real-time PCR で腎組織におけるマクロファージの浸潤や炎症性サイトカインの産生等について評価した。さらに, フローサイトメトリーにより, 腎マクロファージにおける SGLT2 の存在や腎の組織マクロファージと浸潤マクロファージの分布の変化等について検討した。in vitro において, Dapagliflozin 投与によるマクロファージの炎症性サイトカイン産生について評価した。【結果】(1) 尿中アルブミンは Dapagliflozin 投与群で有意に減少した。(2) 腎組織において Dapagliflozin 投与群でマクロファージの浸潤が抑制された。(3) Dapagliflozin 投与群で腎における炎症性サイトカインの産生は抑制された。(4) 糖尿病腎症早期の腎浸潤マクロファージの一部では膜表面に SGLT2 の存在が示唆され, SGLT2 阻害薬により遊走や機能が抑制された。【結論】Dapagliflozin は腎マクロファージに直接的に作用し, 糖尿病腎症における腎の微小炎症を軽減する可能性が示された。

P-252

SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン) の抗蛋白尿効果についての検討

¹日高病院腎臓病治療センター, ²くぼじまクリニック

野原 惇¹, 野原 ともい¹, 永野 伸郎¹, 筒井 貴朗¹

【背景】エンパグリフロジン (以下 EMPA) は血糖改善, CVD の二次予防だけでなく, 腎保護効果 (抗蛋白尿効果) など多面的な作用が報告されている。【方法】2017/1/1~2018/5/19 までに当院で EMPA を処方した 2 型糖尿病患者 59 名を対象に, 血糖, 蛋白尿, 腎機能, 血圧, 脂質に関するデータを後ろ向きに解析した。【結果】HbA1c は開始後 3~12 か月の間で有意に低下し, HbA1c 7% 未満の達成割合も増加した。Alb 尿は ARB 併用下で有意に改善し, HbA1c 高値は Alb 尿改善を規定する独立因子であった。eGFR は投与 3 か月で有意な低下を示したが, 12 か月後では投与前値と有意な差はなく, 既存の報告と同様だった。また, 血圧, 脂質データも改善傾向であり, 管理目標値の達成割合が増加した。【考察】2 型糖尿病患者の蛋白尿改善には, ARB と EMPA の併用が有用である可能性が示唆された。

P-253

併用薬の影響からみた SGLT2 阻害薬の腎血行動態作用

¹東京ベイ浦安市川医療センター腎臓・内分泌・糖尿病内科, ²東京歯科大学市川総合病院内科
北村 浩一¹, 吉野 かえで¹, 坂井 正弘¹, 林 晃一², 鈴木 利彦¹

【背景】SGLT2 阻害薬の尿細管糸球体フィードバック (TGF) による輸入細動脈収縮, 糸球体内圧低下, GFR 低下が腎保護に関与することが示唆されている。しかし, 併用薬による腎血行動態作用への影響は明らかでない。【目的】併用薬 (DPP4 阻害薬, 降圧薬, フロセミド) が SGLT2 阻害薬投与初期の GFR 低下に与える影響を検討した。【方法】糖尿病患者 (平均 57.6 歳, BMI 28.3, HbA1c 8.4%, eGFR 73.6 ml/min/1.73 m², アルブミン尿 316.5 mg/gCr) のうち, 除外項目 (HbA1c>11.0, ステロイド, 免疫抑制薬や NSAID 内服, その他急性疾患罹患) を除いた 218 人の患者において, SGLT2 阻害薬投与前後の eGFR の変化を評価した。【結果】SGLT2 阻害薬による GFR 低下は, DPP4 阻害薬の併用で同様に低下し (p>0.5), フロセミド併用では低下しなかった (p<0.05)。輸入細動脈拡張作用を有する Ca 拮抗薬の併用では, GFR 低下しなかった (-6.21±1.36 vs -3.73±1.23, p>0.1) が, 輸出細動脈拡張作用を有する RAS 抑制薬ならびに T 型 Ca 拮抗薬の併用で GFR がより低下した。【結語】腎保護作用と関連する SGLT2 阻害薬の GFR 低下作用は種々の併用薬の存在下で影響を受け, その機序として, TGF の腎輸入・輸出細動脈作用に干渉する可能性が推察された。

P-254

糖尿病性腎臓病患者の血圧の食塩感受性亢進に対するエンパグリフロジンの効果

大阪市立総合医療センター

一居 充, 井上 侑子, 門澤 啓太, 長辻 克史, 山崎 大輔, 濱田 真宏, 北林 千津子, 森川 貴, 小西 啓夫

【背景と目的】糖尿病性腎臓病患者において血圧の食塩感受性が亢進することを我々は以前報告した。食塩感受性高血圧が非感受性高血圧に比し, 心血管イベントが多いことも知られている。近年糖尿病患者に SGLT-2 阻害薬が使用可能となり, SGLT-2 阻害薬による心血管イベントの発生率, 死亡率の低下が報告されている。また, 糖尿病モデルラットにおいては SGLT-2 阻害薬前後で食塩感受性高血圧の改善が報告されているが, 現在までヒトでの報告は少ない。そこで我々は今回, 糖尿病性腎臓病患者において SGLT-2 阻害薬により食塩感受性の亢進が改善されるかを検討した。【方法】eGFR が 45 ml/min/m² 以上の 2 型糖尿病患者に対して, 減塩期, 増塩期を各々 4 日間行い, 24 時間血圧による平均血圧の変化を尿中 Na 変化量で除して食塩感受性指数を測定した。さらに SGLT-2 阻害薬のエンパグリフロジン使用し, 食塩感受性指数の変化を検討した。【結果】5 例中 3 例の症例でエンパグリフロジン内服後に食塩感受性指数は改善していた。今後症例を増やし, さらに検討予定である。

P-255

SGLT2 阻害薬の長期的腎保護作用の検討

JA とりで総合医療センター腎臓内科

前田 益孝, 近藤 円香, 野水 歩, 戸島 範之, 小原 由達, 田中 智美

【目的】2 型糖尿病治療薬として使用が拡大している SGLT2 阻害薬 (SG2I) の腎保護効果について長期間の検討を行う。【対象と方法】当院で 2014 年から 2018 年 9 月までの間に SG2I を投与された 968 例の内, 同剤投与前 3 年, 投与後 3 年以上の期間にわたり同種同一用量の SG2I を投与され, 経過観察が可能だった 35 例 (男/女: 25/10, 年齢 62.3±8.6 才, HbA1c 7.8±0.7%, luseoglitazone 20 例, dapagliflozin 6 例, canagliflozin 5 例, ipragliflozin 4 例) を対象として, 腎機能の推移を検討した。【結果】投与前 3 年, 投与直前, 投与後 3 年の eGFR (mL/min/1.73 m²) はそれぞれ 74.2±17.3, 71.1±18.9, 70.3±20.7 であり, 投与前 3 年間の有意 (p=0.03) な eGFR 減少は投与後消失した。【考察】SG2I の投与により HbA1c 値の低下 (7.84→7.16%/2 年) とともに eGFR も投与後 2 年で eGFR は安定 (71.1→71.0 mL/min/1.73 m²) し, その効果は翌年も持続した。SG2I の腎保護作用は短期にとどまらず長期間に及ぶことが確認された。【結論】SG2I は単一施設での投与全症例の後ろ向き観察研究において, 投与後 3 年間にわたり腎機能の安定化をもたらした。

P-256

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 SAPPHERE 中間報告第 2 報～

田辺三菱製薬株式会社育薬本部

馬場 園絵, 加藤 杏子, 小門 善正, 佐々木 一代, 中村 秀和

【目的】カナグリフロジンの長期使用に関する特定使用成績調査 SAPPHERE における中間集計を行い, 腎機能低下例における安全性及び投与 1 年までの有効性について検討した。【方法】本調査は本剤の投与が開始された国内 2 型糖尿病患者を対象とし, 観察期間を 3 年間としている。2014 年 12 月～2018 年 3 月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状況等を検討した。本調査は GPSP に準拠し田辺三菱製薬が実施した。【結果】本剤投与開始後の副作用の発現は, G1: 6.28% (171/2,723 例), G2: 7.49% (399/5,326 例), G3a: 9.75% (113/1,159 例), G3b: 14.09% (42/298 例), G4: 16.98% (9/53 例) の症例で認められた。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 1 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本剤投与 1 年時の HbA1c 変化量の最小二乗平均値は, G1: -0.82% (1,594 例), G2: -0.79% (3,175 例), G3a: -0.77% (671 例), G3b: -0.67% (174 例), G4: -0.44% (20 例) であった。

P-257

アルブミン尿陰性糖尿病患者の尿細管間質障害に対する SGLT2 阻害薬の効果について

¹東京医科大学茨城医療センター, ²いわき内科クリニック

下畑 誉¹, 岩城 祥樹², 山下 真里奈¹, 大木 健太郎¹, 辻本 隆史¹, 丸山 浩史¹, 高安 真美子¹, 平山 浩一¹, 小林 正貴¹

【背景】糖尿病性腎臓病患者に対する SGLT2 阻害薬のアルブミン尿減少効果を含めた腎保護作用については, いくつかの大規模臨床試験で証明されているが, アルブミン尿出現前の尿細管障害に対する効果についての検討は少ないため本研究を行った。【方法】アルブミン尿陰性の糖尿病患者 14 名について, 尿中 NGAL を測定し尿細管障害の有無で 2 群に群分けし, それぞれの群の特徴を検討した。また, すべての患者に Tofogliflozin 20 mg を投与し, 投与前, 投与 1, 3 か月後の尿中 NGAL, 8-OHdG, NAG の推移および血清学的パラメーターの推移を検討した。【結果】尿細管障害の有無で群間に有意差のある検査値は見られなかった。薬剤投与により HbA1c の有意な改善, 体重減少および Hb の有意な上昇を認めた。また, 尿中 NAGL, 8-OHdG は低下傾向を示したが, NAG は変化がなかった。【結語】SGLT2 阻害薬はアルブミン尿陰性の尿細管障害に対し改善効果を認め, そのメカニズムに酸化ストレス改善が関与している可能性が考えられた。

P-258

顕著な尿蛋白を有した糖尿病モデルにおける SGLT2 阻害薬の腎保護効果: アデノシンシグナルの意義

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

島田 圭司, 高垣 雄太, 金崎 啓造, 古家 大祐

顕性腎症例に対して SGLT2 阻害薬は優れた腎保護効果を発揮するが, 多量の尿タンパクを有する糖尿病モデルに対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果・分子機序は不明である。STZ 誘導糖尿病 CD-1 マウス (8 週齢) を 4 週間飼育後, 14 日間 30% ウシ血清アルブミン (0.3 g/30 gBW) の腹腔内投与 (S+BSA 群) および一部 SGLT2 阻害薬 TA-1887 の経口投与を行った。遺伝子網羅的解析を mRNA アレイで, 組織学的解析をマッソントリクローム染色, シリウスレッド染色で各々行なった。GFR はイヌリンクリアランスで評価した。S+BSA 群は, 糸球体過剰濾過と顕著な尿細管障害を呈し, 線維化惹起遺伝子発現も増加したが, TA-1887 はこれらを全て抑制した。S+BSA 群で低下したアデノシン産生に必須である ecto5'-nucleotidase (5'-NT) の発現は, TA-1887 により増加した。免疫組織化学解析では 5'-NT はメサンギウム細胞を含む糸球体と皮質-髓質尿管に発現しており, S+BSA 群で抑制されたが, TA-1887 は 5'-NT 発現を正常化した。アデノシン 1 型受容体阻害剤投与は, S+BSA 群における TA-1887 による糸球体過剰濾過抑制と尿細管保護効果を消失させた。これらの結果からアデノシンシグナルが SGLT2 阻害薬による糖尿病腎保護効果に重要な役割を演じることが示唆された。

P-259

慢性腎臓病合併2型糖尿病症例におけるSGLT2阻害薬長期投与の影響

¹神奈川県内科医学会高血圧・腎疾患対策委員会, ²東海大学医学部腎内分泌代謝内科, ³横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

小林 一雄¹, 菱木 俊匡¹, 羽鳥 信郎¹, 堺 浩之¹, 古木 隆元¹, 佐藤 和義¹, 豊田 雅夫², 田村 功一³, 宮川 政昭¹

【背景・目的】我々は実地医家における慢性腎臓病(CKD)合併2型糖尿病に対するSGLT2阻害薬によるアルブミン尿低下効果をこれまで報告した。今回、さらなる長期投与における腎への影響を明らかにすることを目的とした。【方法】CKD合併2型糖尿病にてSGLT2阻害薬を1年以上継続投与中の症例を対象とした。【結果】症例数は753例, 年齢(才)60.7±11.6, 投与期間は中間値33.0か月。SGLT2阻害薬投与により, アルブミン尿(mg/gCr)は36.0 [12.7, 87.0] から27.5 [10.8, 87.0] (p<0.01)と有意に低下した。重回帰分析では, 投与前アルブミン尿の対数値, 収縮期血圧変化量, 拡張期血圧変化量, HbA1c変化量が, アルブミン尿変化量に対する有意な独立した因子であった。一方eGFR (mL/min/1.73²)は77.5±22.2から72.7±22.4 (p<0.01)と有意に低下し, 投与前アルブミン尿の対数値, 体重の変化量, 年齢, 投与前eGFR値, 投与期間, 投与前拡張期血圧値が, eGFR変化量に対する有意な独立した因子であった。【結論】SGLT2阻害薬長期投与によるアルブミン尿低下を確認できたが, eGFRは低下を認めた。今後, 症例の背景や併用薬についてさらなる検討が必要と考える。

P-260

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平塚市民病院内科, ²佐野厚生総合病院腎臓内科

鳥光 拓人¹, 村上 円人²

【目的】進行性DKDのCKDG3以降におけるSGLT2阻害薬の腎保護作用を評価するために全例の後ろ向き調査を昨年に引き続き第2報として報告する。【対象と方法】対象はDKD13例(年齢68.8±14.6歳, eGFR28.6±11.0, 尿蛋白2.89±2.02g/gCre)。観察期間(2015年6月から2018年10月), SGLT2阻害薬(エンバグリフロジン10mg, イプラグリフロジン25mg), ARB併用(11例)。eGFRと尿蛋白の変化を, 一元配置分散分析法にて検討した。eGFRは3か月(3M)毎の減少量(ΔeGFR)を比較した。【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)した。ΔeGFRの低下は, 投与後18-21M及び24-27Mで投与前と比較して有意に抑制(p<0.05)された。全例で有害事象を認めず透折導入例はなかった。【考案】本薬は腎不全時に蓄積するため3年以上にわたり少量投与を行った。その尿蛋白抑制効果は投与後早期に出現するが, eGFR低下抑制効果は12M以降に有意となるため, 本薬の長期投与を行うことがDKDの透折導入阻止のために重要と考えられた。

P-261

糖尿病性腎症におけるSGLT2阻害薬の腎機能および貧血に対する効果

日本大学腎臓高血圧内分内分泌科

高島 弘至, 丸山 高史, 鄭 立晃, 古川 哲也, 北井 真貴, 吉田 好徳, 丸山 範晃, 阿部 雅紀

【目的】糖尿病性腎症におけるアルブミン尿, 尿細管間質マーカー, eGFR, およびその他のパラメータを測定し, SGLT2阻害薬の腎臓へ対する影響を評価した。【方法】RAS阻害薬を投与されている糖尿病性腎症患者eGFR45-90mL/分/1.73m²かつアルブミン尿(UACR30-2000mg/gCr)の基準を満たす60例を対象とし, カナグリフロジン100mg/dayを追加するSGLT2阻害薬群(n=30)と従来の治療を継続するコントロール群(n=30)の2群間で52週間観察した。【結果】ベースラインからのUACR変化率はSGLT2阻害薬群-49.6%, コントロール群23.9%と有意差が認められた(P<0.0001)。尿中L-FABP, NAG, β2MGもSGLT2阻害薬群で有意な低下が認められた。eGFRはベースラインから, SGLT2阻害薬群0.7mL/min/1.73m², コントロール群-3.4mL/min/1.73m²で有意差が認められた(p<0.05)。HbA1c, 体重, 血圧はSGLT2阻害薬群で有意な低下が認められ, Hb値は13.0±1.7g/dLから13.9±1.6g/dLへ有意な上昇が認められた。層別解析の結果, eGFR<60mL/min/1.73m²群においてもHb値の上昇が認められた。【結語】SGLT2阻害薬は, 糖尿病性腎症に対し, UACRのみならず, eGFR保持効果, 尿細管間質障害マーカーの改善, Hb上昇効果が認められた。SGLT2阻害薬の尿細管間質領域の保護効果が貧血改善に関与している可能性が示唆された。

P-262

中等-重度腎機能障害(RD)を有する2型糖尿病(T2DM)に対するSGLT2阻害薬(SGLT2i)の腎保護効果に関する後方視的検討

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

叶澤 孝一, 佐藤 紗映子, 佐藤 真理子, 下郷 優, 中村 裕美子, 寺尾 政昭, 廣瀬 賢人, 山本 亮, 河合 雄一郎, 小川 智也, 長谷川 元

【目的】血糖非依存的なSGLT2iの腎保護作用が注目されているが, 高度RDを有するT2DM患者では国内外で検討も行われていない。そこで中等-重度RD患者に対するSGLT2iの腎機能への影響を検討する。【方法】SGLT2iが2011年10月以降に1年以上投与された, eGFR45mL/min/1.73m²未満のT2DM患者を対象に, 投与前6ヶ月-投与時と投与時-投与後6, 12ヶ月, および直近までの月平均の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27例(うち12例はeGFR30mL/min/1.73m²未満), 投与開始時のeGFRは29.2±11.5mL/min/1.73m²であった。投与前6ヶ月-投与時に対して投与時-投与後6, 12ヶ月, および直近(29±13ヶ月後)までのeGFRの変化はそれぞれ, -3.4±4.5に対して-1.2±2.9, +0.2±4.8, -2.0±7.1mL/min/1.73m²/月であり, SGLT2i投与後eGFRの低下が抑制されていた(p<0.01)。期間中RRTの開始は2例のみで, eGFR6mL/min/1.73m²をRRT開始基準とすると, 25例中18例(72%)が期間中のRRT導入を回避できたと予測できた。一方でRRT以外の有害事象は認めなかった。【結論】中等-重度RD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-263

腎機能障害を合併したRA系阻害薬投与中の2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬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腎臓内科

金子 昌平, 植田 裕一郎, 伊藤 聖学, 平井 啓之, 大河原 晋, 森下 義幸

【目的】腎機能障害を合併したRA系阻害薬投与中の2型糖尿病患者においてSGLT2阻害薬を併用することの有用性と安全性は十分に検討されていない。【方法】2015年から2018年までに自治医科大学附属さいたま医療センターでSGLT2阻害薬を6ヶ月以上投与され, かつeGFR60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害を合併したRA系阻害薬投与中の2型糖尿病患者20名(G3b:5名;G4:15名)を対象とした。SGLT2阻害薬投与開始から6か月間の体重, 収縮期血圧, HbA1c, 尿蛋白, eGFR, ΔeGFRの変化を後ろ向きに検討した。【結果】SGLT2阻害薬投与6ヶ月後のHbA1cは投与開始時と比較し有意に低下した(6.8±0.8to6.5±0.7%, p<0.05)。体重, 収縮期血圧, 尿蛋白は有意な変化を認めなかった。ΔeGFRは投与開始前と比較し有意な改善を認めた(-9.0±11.3vs-1.9±7.1mL/min/1.73m²/year, p<0.05)。泌尿生殖器系感染症, 急性腎障害, 低血糖などの有害事象は観察されなかった。【結論】SGLT2阻害薬はRA系阻害薬投与中の腎機能障害を合併した2型糖尿病患者においても血糖コントロール改善作用と腎機能低下抑制作用を示した。

P-264

糖尿病性腎臓病(DKD)に対するipragliflozinの腎保護効果に対する検討

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

佐藤 紗映子, 叶澤 孝一, 岡田 良美, 原 宏明, 岩下 山連, 清水 泰輔, 小川 智也, 長谷川 元

【目的】IpragliflozinによるDKD進展抑制機序を短長期的に探求する。【方法】DKD合併2型糖尿病(T2DM)患者にipragliflozinを投与し, 投与前, 投与1および12ヶ月後に以下の項目を比較検討した。HbA1c, 診察室平均血圧(OMBP), eGFRcreat, eGFRcys, FEUA, FENa, FEK, FECL, FEMg, FECA, FEP, u-ACR, u-L-FABP, u-NAG, u-β2MG, FGF-23, u-MCP-1, u-ColIV, MDA-LDL, u-8OHdG, Hb, Hct, NT-proBNP, PRA, PAC【結果】対象は34例。HbA1c, OMBPとも1, 12ヶ月とも有意に低下した。eGFRcreatは56.4±22.9→54.2±23.2→56.3±24.2mL/min/1.73m²と1ヶ月後に有意に低下し(p<0.05), 1→12ヶ月後では有意に上昇した(p<0.05)。u-ACRは1, 12ヶ月で(いずれもp<0.01), L-FABP(p<0.05), u-MCP-1は12ヶ月(p<0.05)で, MDA-LDLは1ヶ月(p<0.01), 12ヶ月(p<0.05)で有意に低下していた。eGFRcreat, eGFRcysの投与1→12ヶ月後の変化率と, 有意に変化した他の項目の変化率との間にいずれも関連はなかったが, eGFRcreatが投与1→12ヶ月後で低下した群と上昇した群に分けて解析した結果, 低下群に比べて上昇群で1ヶ月でu-ColIV(p<0.05), MDA-LDL(p<0.05), u-8OHdG(p<0.05)が, 1→12ヶ月ではMDA-LDL(p<0.01), u-8OHdG(p<0.05), NT-proBNP(p<0.05)が有意に低下した。【結論】DKDに対するipragliflozinの腎保護作用は, 血糖や血圧非依存的に長期的には炎症/酸化ストレスの抑制が主として作用する可能性がある。

P-265

SGLT2 阻害剤の長期投与と腎機能推移に関する検討

¹虎の門病院内分泌代謝科, ²虎の門病院腎センター
池田 更¹, 西村 明洋¹, 森 保道¹, 菊野 庄田¹, 長澤 薫¹,
大久保 実¹, 関根 章成², 川田 真宏², 長谷川 詠子², 高市
憲明², 星野 純²

【目的】SGLT2 阻害剤は浸透圧利尿や TGF の抑制により投与初期に GFR が低下するが、その後回復傾向を示すことが報告されている。本研究では SGLT2 阻害剤投与後の腎機能推移と、eGFR 変化量に影響する因子を単一施設の多数例で検討した。【方法】2014 年 4 月～2018 年 9 月に当院内分泌代謝科又は腎センターで SGLT2 阻害剤を新規導入された 379 例中、導入後 1 ヶ月およびその後 1 年間で 3 点以上の腎機能評価歴のある 74 例 (男性 61 例, 女性 14 例, 年齢中央値 (M) 58 歳 [IQR 53～68]) を対象とした。なお、20 歳未満, DKD 以外の明らかな腎障害の併存, 投与開始 1 年未満の症例は除外した。【結果】投与開始時は eGFR 74.1 ml/min/1.73 m² [M, IQR 64.3～85.6], HbA1c 8.8% [M, IQR 8.0～9.4] であった。eGFR 変化量は投与 1 ヶ月後 -3.40 ml/min/1.73 m² [M, IQR -7.80～0.00], 12 ヶ月後 -3.15 ml/min/1.73 m² [M, IQR -8.45～1.85] であった。HbA1c の変化率は投与 12 ヶ月後で -13.5% [M, IQR -18.2～-5.7] であった。【考察】SGLT2 阻害剤投与初期に eGFR の低下を認めたと、1 年後に更なる進行は認めなかった。症例ごとのばらつきが見られ、SGLT2 阻害剤投与後の eGFR 推移に関連する因子 (年齢, 開始時腎機能, 初期 eGFR 変化量の程度, 併用降圧剤など) について解析を行う。

P-266

SGLT2 阻害薬の長期投与による体液貯留改善効果の検討

¹自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ²那須南病院内科
大原 健¹, 増田 貴博¹, 森成 正人², 宮沢 保春², 前嶋 明
人¹, 秋元 哲¹, 齋藤 修¹, 長田 太助¹

【背景】体液貯留は、腎予後及び生命予後悪化の危険因子である。最近我々は、SGLT2 阻害薬には短期の Na 利尿作用と体液貯留改善効果があることを報告している (Ohara K et al. Nephrology 2018)。しかし、SGLT2 阻害薬の長期間に渡る投与によって体液分布がどのように変化するかは不明である。【方法】体液貯留のある糖尿病性腎症患者 8 名 (eGFR 31.5±7.8 ml/min/1.73 m²) に SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンを投与し、投与前と 1 週間後、1 年後に生体電気インピーダンス法を用いて体液量を測定した。【結果】細胞内水分量, 細胞外水分量 (ECW), 総水分量 (TBW) は、いずれも 1 週間後に有意に低下し、1 週間後と 1 年後は同等であった。体液貯留の指標である ECW/TBW は、投与前 (0.411±0.004) と比較し、1 週間後 (0.407±0.003, p=0.031), 1 年後 (0.403±0.004, p=0.021) で共に有意に低下したが、1 週間後と 1 年後では有意差を認めなかった (p=0.214)。eGFR は、1 週間後に有意に低下したが (29.2±7.4 ml/min/1.73 m², p=0.033), 1 週間後と 1 年後 (30.8±6.6 ml/min/1.73 m²) を比較すると差を認めなかった (p=0.390)。【結論】SGLT2 阻害薬は、体液貯留を 1 週間程度という割合短期間で改善し、その効果を長期間維持可能であることが示された。

P-267

糖尿病腎症患者における SGLT-2 阻害薬服用における身体組成の変化

¹川崎医療福祉大学医療技術学部臨床栄養学科, ²川崎医科大学
附属病院栄養部, ³川崎医科大学糖尿病代謝内分泌内科学, ⁴川崎
医科大学腎臓・高血圧内科学
市川 和子¹, 蜂谷 祐子², 菊池 菜央子², 下田 将司³, 神田
英一郎⁴

【目的】SGLT-2 阻害薬の投与に伴って体重減少は観察される。しかし、体重減少の内訳に関する報告は少ないため、栄養状態からみた身体組成との関係について調査を行った。【方法】糖尿病腎症 2 期・3 期で糖尿病透析予防指導を受講している患者 10 名を対象とした後ろ向きコホート研究である。SGLT-2 阻害薬を服用開始前, 3 か月後, 6 か月後において、血液検査, 身体計測, 栄養摂取量の評価を行い、栄養状態との関係を解析した。【結果】体重並びに血糖管理, 脂質管理, albumin 尿の改善を認めた。体組成の変化を評価したところ、体脂肪減少のみならず筋肉量が減少した群と筋肉量が増加した群に分類された。筋肉量減少群 (7 名) では BMI が高く、エネルギー摂取量は増加していた。一方、筋肉量増加群 (3 名) では BMI に明らかな変化を認めず、HDL コレステロール値が高値であった。【結論】SGLT-2 阻害薬の投与に伴った筋肉量の変化を認めた。SGLT-2 阻害薬開始に際しては、体組成をフォローしつつ栄養指導を行う必要がある。

P-268

Na-グルコース共輸送体阻害薬は腎機能低下した糖尿病患者でも体液量を減少させる可能性がある

田附興風会医学研究所北野病院
森田 元, 櫻木 実, 林 綾乃, 平井 大輔, 垣田 浩子, 遠藤 知美, 鈴木 洋行, 塚本 達雄

【目的・背景】Na-グルコース共輸送体 (SGLT2) 阻害薬は心・腎保護効果が報告されているが、腎機能低下例での有効性及び安全性については知見が乏しい。eGFR 45 ml/min/1.73 m²未満を呈する当院の 2 型糖尿病性腎臓病患者において、SGLT2 阻害薬の腎機能に及ぼす影響に関して調べた。【方法】対象患者 10 例 (男性 7 例, 投与時 eGFR 18.8±12.5 ml/min/1.73 m², 年齢 68±10.8 歳) について、SGLT2 阻害薬投与前後の eGFR 低下速度および体重変化について後視的に検討した (観察期間 154.6±102.6 日)。【結果】SGLT2 阻害薬投与により eGFR 年間低下率は 10.46±6.97 から 8.23±17.98 ml/min/1.73 m²に変化した。有意差は認めなかった。HbA1c および蛋白尿も投与前後では変化を認めなかったが、体重は投与前よりも 3.5% と有意に減少した。尿路感染などの有害事象は観察期間内には認めなかった。【結論】腎機能低下のある 2 型糖尿病患者において SGLT2 阻害薬は腎機能低下を有意に緩和しなかったが、体液貯留改善に役立つ可能性が示唆された。

P-269

腎機能低下 2 型糖尿病患者におけるテネリグリプチンの安全性及び有効性～特定使用成績調査 RUBY～

田辺三菱製薬株式会社育薬本部
佐々木 一代, 小門 善正, 松川 美幸, 山田 侑佳

【目的】DPP-4 阻害薬テネリグリプチンの長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、腎機能低下例における安全性及び有効性を検討した。【方法】本調査はテネリグリプチンの投与が開始された国内 2 型糖尿病患者を対象とし、観察期間を 3 年間としている。本剤投与開始時点の腎機能を CKD 重症度分類の eGFR 区分 (透析例を除く) にて層別し、副作用発現状況, 腎機能及び血糖コントロール状況等を検討した。また、透析例についても同様に検討した。本調査は GPSP に準拠し、田辺三菱製薬が実施した。【結果】本剤投与開始後の副作用の発現は、G1: 3.14% (63/2,005 例), G2: 4.09% (205/5,009 例), G3a: 4.01% (61/1,523 例), G3b: 3.21% (18/560 例), G4: 6.94% (15/216 例), G5: 6.67% (4/60 例), 透析: 3.92% (6/153 例) に認められた。腎機能は投与 3 年間においてほぼ維持されていた。投与前値で調整した投与 3 年時の HbA1c 変化量の最小二乗平均値は、各々 G1: -0.75% (768 例), G2: -0.66% (2,192 例), G3a: -0.66% (624 例), G3b: -0.72% (233 例), G4: -0.61% (67 例) であった。透析例の GA 変化量の平均値は、投与 3 年時で -3.08% (37 例) であった。なお、本抄録中の数値は 2018 年 6 月時点のものである。

P-270

シタグリプチン長期併用中の 2 型糖尿病患者における腎機能の推移

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
大野 敦

【目的】シタグリプチン (以下 S) の 5 年以上の長期投与例の有効性, 特に腎機能の推移を検討した。【方法】S を 5 年以上継続し SGLT2 阻害薬の追加投与をしていない 2 型糖尿病患者 189 名をカルテベースに後ろ向きに解析した。5 年の間に S 以外の糖尿病治療薬は HbA1c 等を参考に随時追加・変更したが、SGLT2 阻害薬使用例は除外した。S 開始時の eGFR (ml/min/1.73 m²) が 1) 90 以上, 2) 60-89.9, 3) 60 未満の 3 群, 尿タンパク定性が 4) 陰性, 5) ±, 6) 1+ 以上の 3 群に分類し、HbA1c, eGFR の推移を検討した。【結果】開始時と 5 年後の比較で、HbA1c は 1) 9.4→7.3%, 2) 8.7→7.4%, 3) 8.1→7.3%, 4) 8.7→7.4%, 5) 8.9→7.3%, 6) 9.1→7.2% に改善した。eGFR は 1) 108.4→92.2 (5 年後の低下率: -14.9%), 2) 74.2→67.4 (-9.2%), 3) 49.3→43.4 (-12.0%) で、S 開始時の腎症ステージが G1 よりも G2, G3 の方が eGFR 低下率は低い傾向を認めた。一方 4) 80.9→73.6 (-9.0%), 5) 81.4→70.4 (-13.5%), 6) 80.1→65.6 (-18.1%) で、尿タンパク陽性例は陰性例よりも eGFR 低下率は大きかった。【結論】SGLT2 阻害薬以外の糖尿病治療薬の追加・変更により HbA1c を平均で 7% 台前半に 5 年間コントロールが可能であった S 併用中の 2 型糖尿病患者において、S は G2 以降でも腎機能低下の抑制に好影響の可能性を認めた。一方で尿タンパク陽性例では腎機能の悪化が速いことより、腎機能保護作用を期待するにはより早期からの併用が望まれる。

P-271

GLP-1 受容体作動薬による腎保護治療中に認められた夜間無自覚遷延性低血糖とその解決

¹千葉県循環器病センター看護局, ²千葉県立佐原病院看護局, ³皆野病院看護部, ⁴千葉県循環器病センター栄養科, ⁵皆野病院栄養室, ⁶すなわ内科クリニック, ⁷自治医科大学さいたま医療センター腎臓内科, ⁸千葉県循環器病センター総合診療内科 須藤 富子¹, 西原 晴美¹, 佐々木 淳子¹, 斎藤 真須美², 小泉 千秋³, 石橋 裕子⁴, 新井 香織⁵, 砂川 博司⁶, 平井 啓之⁷, 平井 愛山⁸

GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) の Liraglutide および Dulaglutide は、3 期以降の糖尿病性腎臓病 (DKD) の患者で、eGFR の低下率を改善する作用があり、DKD の重症化予防に活用されている。GLP-1RA の遷延性低血糖の報告は少ない。GLP-1RA 単独療法中の腎症 3~4 期の DKD 患者で低血糖の有無について、FreeStyle リブレプロ (プロ) を用いて検討を行った。GLP-1RA 以外の血糖降下薬を用いていない腎症 3~4 期の DKD 患者で、プロを用いて持続血糖測定を行い、夜間遷延性低血糖が見られた場合にはその対策についても検討を加えた。GLP-1RA 単独療法中の腎症 3~4 期の DKD 患者の半数近くで、4~6 時間持続する夜間無自覚遷延性低血糖を認めた。要因として、GLP-1RA のグルカゴン分泌抑制、DKD の進展に伴う腎皮質糖新生能の低下等が考えられる。その対処法として、就眠前に少量の炭水化物と各種の脂質を摂取したところ、少量 (10 g 前後) の中鎖脂肪酸の摂取で夜間無自覚遷延性低血糖回避効果が認められた。

P-272

GLP-1 受容体作動薬が糖尿病性腎臓病に及ぼす影響の検討

国立病院機構大阪医療センター

東 優希, 岩谷 博次, 木村 良紀, 野津 翔輝, 別所 紗妃, 朝比奈 悠太, 小泉 信太郎, 倭 成史

【目的】GLP-1 受容体作動薬 (G 薬) が 2 型糖尿病患者の腎機能や体重、血圧等に及ぼす影響を検討する。【方法】2011 年 6 月~2018 年 10 月に G 薬 (デュラグルチド 14 例, リラグルチド 8 例) を開始した 2 型糖尿病患者 22 例 (年齢 70 [58-74] 歳, 男/女 15/7, eGFR 21 [14-42] ml/min/1.73 m², 尿蛋白 1.6 [0.4-6.0] g/gCr, BMI 27 [22-34], 体重 66 [57-95] kg, 平均血圧 (MAP) 94 [87-104] mmHg) を対象として、eGFR, 尿蛋白, 血圧, 体重, BMI などについて開始から 6 か月での変化を、DPP4 阻害薬 (D 薬: ビルダグリブチン 16 例, シタグリブチン 5 例) を開始した対照 2 型糖尿病患者 21 例 (年齢 70 [57-76] 歳, 男/女 17/4, eGFR 38 [18-67] ml/min/1.73 m², 尿蛋白 1.9 [0.8-3.1] g/gCr, BMI 23 [21-27], 体重 61 [47-72] kg, MAP 89 [81-98] mmHg) と Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、後方視的に比較検討した。【結果】体重, BMI, MAP の変化は各々、G 薬群 66 [57-95] → 62 [52-75], 27 [22-34] → 24 [22-30], 94 [87-104] → 97 [90-104], D 薬群 60 [49-71] → 61 [47-72], 24 [21-26] → 23 [21-27], 89 [81-107] → 97 [87-101], D 薬群に比して G 薬群で有意な抑制 (各々 P=0.0057, P=0.0076, P=0.0125) を認めた。eGFR, 尿蛋白の変化は両群間で差を認めなかった。【考察】DPP4 阻害薬に比して、GLP-1 受容体作動薬の投与 6 か月での変化は、体重, BMI, 平均血圧が有意に抑制されたが eGFR, 尿蛋白には有意差を認めなかった。

P-273

リラグルチドの腎機能保護効果について

愛知県厚生連江南厚生病院腎臓内科

平松 武幸, 奥村 彰太, 淺野 由子, 鈴木 克彦, 井口 大旗, 古田 慎司

【はじめに】リラグルチドの腎保護効果についてはクレアチニンに基づき述べられているが、リラグルチドは体重減少をきたす可能性があり、筋肉量の減少も予想される。今回シスタチン C に基づいた eGFR を用いてリラグルチドの効果を検討した。【方法】平均年齢 63.3 歳, 平均糖尿病歴 10.2 年の 20 名に対し新たにリラグルチドを使用し、投与前 6 ヶ月から 3 ヶ月毎, 投与後 3 ヶ月毎 24 ヶ月にわたりクレアチニン (Cr) とシスタチン C (Cys) を測定し eGFR を計算、その変化を検討した。【結果】eGFR_{Cr} は 6 ヶ月前, 変更時, 12 ヶ月後, 24 ヶ月においてそれぞれ 49.0, 46.4, 46.3, 44.3 mL/min/1.73 m², eGFR_{Cys} も 52.3, 48.0, 48.3, 45.5 mL/min/1.73 m² と変化がなかった。腎機能保持効果は蛋白尿が 0.3 g/日以下, BMI<22 の患者に著明であった。変更前と変更後の eGFR の 1 年間の変化率は、eGFR_{Cr} で -8.57 から -0.75 mL/min/1.73 m²/年に有意に改善 (P=0.001), eGFR_{Cys} では -5.77 から -1.99 mL/min/1.73 m²/年と改善傾向 (P=0.22) であった。また BMI<22 の患者では eGFR_{Cys} の変化率は、eGFR_{Cr} の変化率より改善していた。【結論】eGFR_{Cys} でのリラグルチドの腎機能保護効果は eGFR_{Cr} によるものと大差はないものの、大きな BMI 症例では小さく、小さい BMI 症例では効果は大きかった。リラグルチドの体重減少効果による筋肉量減少は、BMI の大きい症例で目立ったようであった。

P-274

エクソン 4 欠失 (プロ) レニン受容体の V-ATPase 機能に与える影響

¹東北医科薬科大学医学部内科学第三 (腎臓内分内分泌科), ²東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 廣瀬 卓男¹, 松木 琢磨², 高橋 知香¹, 矢花 郁子¹, 中村 はな¹, 衣笠 哲史¹, 室谷 嘉一¹, 谷 淳一¹, 森 建文¹

【目的】(プロ) レニン受容体 [(P) RR] はレニン・プロレニンに対する受容体として同定されたが、V-ATPase の付随ユニットとしても機能していることが報告されている。また、(P) RR に遺伝子変異を持つ患者ではエクソン 4 の欠失した (プロ) レニン受容体 [(P) RRΔe4] が過剰発現しているが、その役割は不明である。本研究では、この (P) RRΔe4 の V-ATPase 機能に与える影響を検討した。【方法】HEK293T 細胞および HeLa 細胞に (P) RR siRNA と (P) RRΔe4 pcDNA をリポフェクタミンにて導入した。V-ATPase の発現や機能は、細胞分画法やリソソームプローブである FITC-Dextran, 酸性オルガネラ内の pH 変化を観察できる LysoTracker を用いて解析した。【結果】(P) RRΔe4 過剰発現 HEK293T 細胞のリソソームでは V-ATPase 活性が低下していた。(P) RRΔe4 過剰発現 HeLa 細胞では、酸性オルガネラの平均 pH が上昇していた。また、膜分画では、V-ATPase の膜内在性 V0 ドメイン発現は保たれていたものの、親水性触媒頭部 V1 ドメインの発現が低下していた。【結論】(P) RRΔe4 は酸性オルガネラに発現する V-ATPase の膜上での安定性に関与し、酸性オルガネラ内の pH 調節に関与している可能性が示唆された。

P-275

腎うっ血における (プロ) レニン受容体の発現

¹東北大学小児科, ²東北医科薬科大学病院腎臓内分内分泌科, ³東北大学腎臓高血圧内分内分泌科

松木 琢磨¹, 廣瀬 卓男², 島田 佐登志³, 高橋 知香², 矢花 郁子², 中村 はな², 衣笠 哲史², 室谷 嘉一², 谷 淳一², 伊藤 貞嘉³, 森 建文²

【目的】腎うっ血により進行する腎障害は患者の長期予後における重要な課題である。我々はこれまで下大静脈結紮による新たなラット腎うっ血モデルについて報告した。本研究では、この腎うっ血モデルにおける (プロ) レニン受容体 [(P) RR] の発現を検討した。【方法】ラット下大静脈の左腎静脈合流部と右腎静脈合流部の間を結紮し、左腎のみうっ血となるモデルを作成した。3 日後に両腎摘出、尿・血液を採取し屠殺した。左右の腎臓間で (P) RR, 線維化マーカーなどを定量的 PCR, ウェスタンブロット, 免疫組織染色で比較した。【結果】(P) RR の mRNA 発現, タンパク質発現は、うっ血した左腎の皮質, 髄質で低下していた。Fibronectin や Vimentin, Collagen1, Kim1 など線維化マーカーは左腎で mRNA, タンパク質の発現が上昇していた。また、細胞内で (P) RR と共局在する液胞型 ATPase (V-ATPase) の各サブユニットの mRNA 発現も左腎で低下していた。これらの傾向について雌雄差は認められなかった。また手術群の右腎と Sham 群とも差は認められなかった。【結論】(P) RR 並びに V-ATPase の発現低下がうっ血による腎障害に関与している可能性が示唆された。

P-276

DOCA/食塩高血圧ラットにおける腎障害に対するフィンゴリモドの短期投与の効果

¹自治医科大学臨床検査医学講座, ²自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ³自治医科大学抗加齢学研究部 岩津 好隆¹, 武藤 重明², 三浦 裕³, 岩津 加奈², 椎崎 和弘³, 黒尾 誠³, 山田 俊幸¹, 谷口 信行¹, 長田 太助²

【背景】我々は SIP 受容体調整薬フィンゴリモド (FTY720) の長期投与 (4 週) が、DOCA/食塩高血圧ラットにおいて thrombotic microangiopathy の発症に関与することを報告した (Hypertension 72 : 776, 2018)。一方で FTY720 は様々な腎疾患モデルで腎障害を軽減すると報告されている。【目的】FTY720 短期投与 (2 週) は腎障害を軽減するかどうかを検討した。【方法】Sprague-Dawley ラットを左腎摘後、DOCA+食塩水 (D 群), DOCA+食塩水+FTY720 (0.5 または 1.0 mg/kg 体重/日) (F0.5 または F1.0 群), vehicle+食塩水 (C 群) を 2 週投与し、血圧, 腎重量 (体重補正), 尿蛋白, 尿中アルブミン, 血清クレアチニン, クレアチニンクリアランスについて検討を行った。【結果】収縮期血圧は、C 群<D 群=F0.5 群<F1.0 群の順で有意な増加を示した。腎重量は C 群と比べ D 群および F0.5 群で増加し、F1.0 群で有意に抑制された。尿蛋白や尿アルブミンは、C 群と比べ D 群で増加し、F0.5 群および F1.0 群で有意に抑制された。血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランスは有意差を認めなかった。【結論】FTY720 短期投与は血圧とは無関係に腎障害を軽減する可能性が示唆された。

P-277

食塩感受性高血圧においてプラスミンは糸球体傷害を誘導する

¹熊本大学腎臓内科, ²山梨大学内科学講座第3教室
岩田 康伸¹, 柿添 豊¹, 中川 輝政¹, Deng Qinyuan¹, 泉 裕一郎¹, 桑原 孝成¹, 安達 政隆¹, 北村 健一郎², 向山 政志¹

【目的】私達は食塩感受性高血圧 (SSHT) において, 合成セリンプロテアーゼ (SP) 阻害薬メシル酸カモスタット (CM) がSPによるENaC活性化を抑制し降圧効果を持つこと, 降圧非依存的な糸球体保護効果を持つことを報告したが, 糸球体傷害に関与するSPは不明である。近年, *in vitro* の系でSP・プラスミン (PL) がポドサイトを直接傷害する可能性が報告された。本研究ではSSHTにおいてPLがポドサイトに直接傷害に関与しているか, CMの糸球体保護効果がPL抑制によるかを検討した。【方法】Dahl食塩感受性ラットをControl群, 食塩負荷群, 食塩+CM群に分け7日間飼育し, 血圧, 蛋白尿や腎組織学的変化, PLを含めたSP活性, 腎組織のPLG (プラスミノゲン)/PLの発現を評価した。【結果】Day 7では3群間で有意な血圧の変化を認めなかったが, CMは糸球体血行動態非依存的にHSによる尿中アルブミン排泄の亢進を抑制した。HS群では糸球体内PLG/PL沈着と尿中PL活性の亢進を認めたが, CMはこれらを抑制した。【結論】SSHTにおいてPLがポドサイト傷害を誘導している可能性が示唆された。SP阻害薬は降圧効果に加え, PLによる直接的な糸球体傷害を抑制すると考えられた。

P-278

メカノセンサー分子Piezo1, Piezo2の腎臓における発現解析と, 圧負荷による影響

杏林大学解剖学
長瀬 美樹

昨今, メカノバイオロジー研究の進歩に伴い, 圧感受応答機構が分子レベルで解明されつつある。Piezo1, Piezo2は圧により活性化されるイオンチャネルで, Piezo1の血管や高血圧における役割, Piezo2の感覚神経や肺における役割, 圧受容器反射におけるPiezo1, Piezo2の協調的関与が報告された。本研究では, Piezo1, Piezo2の腎臓における発現局在を調べ, 圧負荷の影響を解析した。正常マウスを4%PFAで灌流固定し, Piezo1, Piezo2, TrpC6の発現を*in situ* hybridizationにて解析し, 各種細胞局在をマーカーとの比較を行った。腎臓と糸球体分画, 培養ポドサイト株における遺伝子発現をqPCRで比較解析した。さらに培養ポドサイトに周期的伸展刺激 (10%, 0.5 Hz) を負荷した際のメカノ関連分子の発現変化を調べた。マウス腎臓において, Piezo1, Piezo2, TrpC6とも糸球体に発現を認めた。Piezo1は尿管にも発現していたが, Piezo2は糸球体に限局した発現を呈していた。Piezo1は腎臓, 糸球体分画, 培養ポドサイトで同レベルの発現だったが, Piezo2は腎臓に比し糸球体分画で著明に高く, 培養ポドサイト株では糸球体分画より低かったが発現していた。培養ポドサイトにおいて伸展刺激によりPiezo2の発現抑制を認めた。以上より, Piezo1, Piezo2が糸球体のメカノバイオロジーに関係する可能性が示唆された。

P-279

脈拍の増加は慢性腎臓病患者の腎臓内 renin-angiotensin system 活性亢進と関係する

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
大橋 温¹, 磯部 伸介¹, 石垣 さやか², 青木 太郎¹, 松山 貴司¹, 藤倉 知行¹, 加藤 明彦², 安田 日出夫¹

【目的】脈拍高値は心不全や心血管疾患の危険因子のひとつである。腎臓内 renin-angiotensin system (RAS) の活性化が高血圧や腎臓障害の発症・進展に重要な役割を呈する。しかし, 慢性腎臓病 (CKD) 患者の脈拍と腎臓内 RAS 活性の関係は不明であり, この関係の解明を目的とした。【方法】(対象) 当院に入院となった脈拍に影響する薬剤やRAS抑制薬を内服していないCKD患者。[72例 (男性27例/女性45例), 年齢: 50.0±17.4歳, eGFR: 54.4±27.5 ml/min/1.73 m², 血圧: 120.5±72.9 mmHg, 脈拍: 67.3±8.9/分]。 (方法): 24時間自由行動下での血圧と脈拍, 及び24時間蓄尿を行い, 腎臓内 RAS 活性の指標として尿中アンジオテンシノーゲン (AGT) 排泄率を, 6時から21時を昼間, 21時から翌6時を夜間として評価した。加えて, 21時を昼間, 6時を夜間の血液サンプルとして評価した。【結果】(1) 脈拍は, 昼間と夜間共に血清Crと有意な正の相関を認めた。(2) 脈拍は, 昼間と夜間共に尿中AGT排泄率と有意な正の相関を認めた。(3) 脈拍は, 重回帰分析で昼間でなく夜間に年齢, 性別, 体格指数と血清Crを補正した後も, 有意な正の相関を認めた ($\beta = 0.31, p = 0.034$)。【結論】脈拍増加は, CKD患者で特に夜間の腎臓内 RAS 活性亢進と有意な正の相関を示す可能性が示唆された。

P-280

CKDにおける尿中アンジオテンシノーゲン排泄量と腎機能低下の関係

¹浜松医科大学附属病院血液浄化療法部, ²浜松医科大学附属病院卒業教育センター, ³浜松医科大学第一内科
石垣 さやか¹, 大橋 温², 青木 太郎³, 田代 傑³, 後藤 大樹³, 松山 貴司³, 永田 総一郎³, 佐藤 太一³, 内藤 善隆³, 藤倉 知行², 加藤 明彦², 安田 日出夫³

【目的】CKD患者の尿中アンジオテンシノーゲン (AGT) 排泄量と腎機能低下の関与を検討する。【方法】2012年から2016年までにCKDステージ1-4の患者62名 (男性25:女性37) を対象とし, 腎臓内 RAS 活性の指標として尿中AGT排泄量, 循環RAS活性の指標として血漿アンジオテンシンII (AngII) を測定した。各対象のeGFRの経年変化を2018年まで追跡し, 尿中AGT排泄量および血漿AngIIとの関係を検討した。【結果】平均追跡期間3.4±1.5年, 年齢48.5±17.7歳, sCr 1.05±0.45 mg/dl, Δ eGFR -0.93±6.16 ml/min/1.73 m²/年。尿中AGT排泄量と Δ eGFRの間には有意な負の相関を認めた ($r = -0.31, p < 0.05$)。また, 尿中AGT排泄量から4群に分けると, 排泄量の最も多い群では, 他の群より有意にeGFRが低下していた。血漿AngIIと Δ eGFRとの間に相関関係を認めなかった。【結論】尿中AGT排泄量高値は, その後の腎機能低下のリスクとなり得る。

P-281

非ネフローゼ性慢性腎臓病における腎内レニンアンジオテンシン系に関連する因子

¹琉球大学大学院循環器・腎臓・神経内科, ²琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
平良 浩美¹, 古波蔵 健太郎², 宮城 剛志¹, 大城 菜々子¹, 大嶺 久美子², 砂川 祥頌¹, 中村 卓人¹, 座間味 亮², 金城 孝典¹, 山里 正演¹, 石田 明夫¹, 大屋 祐輔¹

【目的】非ネフローゼ性慢性腎臓病 (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ーゲン (UAGT) に関連する因子を検討した。【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を測定した非ネフローゼ性CKD患者100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 (dROM), 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。【結果】対象者の年齢, 尿蛋白, eGFRの平均はそれぞれ44歳, 1.1 g/gCr, 75 ml/min/1.73 m²であった。Log UAGTは, 血清クレアチニン, LDLコレステロール, Log尿蛋白, Log細動脈硝子化indexとの間にそれぞれ正の相関を認めた。重回帰分析の結果, Log尿蛋白 ($\beta = 0.43, p < 0.0001$) とLog細動脈硝子化index ($\beta = 0.26, p = 0.03$) がLog UAGTに有意に関連していた。IgA腎症に限定した解析でも同様な結果であった。【結論】CKD患者において蛋白尿と腎細動脈硬化症が腎内RASに関連している可能性がある。

P-282

RAS抑制薬の朝食後から夕食後内服への変更は, 腎臓内RAS活性抑制により尿中アルブミン排泄を減少させる

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
青木 太郎¹, 大橋 温¹, 磯部 伸介¹, 松山 貴司¹, 佐藤 太一¹, 藤倉 知行¹, 安田 日出夫¹, 石垣 さやか², 加藤 明彦²

【目的】RAS抑制薬の内服時間変更による腎臓内RAS活性, 血圧と腎臓障害の変動やそれらの関係性を解明する。【方法】当院に入院したRAS抑制薬内服中の患者 [36名 (男24名/女12名), 年齢: 59.7±19.0歳, eGFR: 31.6±26.5 ml/min/1.73 m²], 24時間自由行動下で血圧測定と蓄尿を行い, 腎臓内RAS活性および腎臓障害の指標として, 尿中アンジオテンシノーゲン (AGT) 排泄率, 尿中アルブミン (Alb) 排泄率を, 6時から21時を日中, 21時から翌6時を夜間として分割して評価した。その後, RAS抑制薬内服時間を変更し4.1±0.5日後, 同様の検討をした。【結果】RAS抑制薬の朝食後から夕食後への内服時間変更により, 特に non-dipper や riser 型といった血圧の日内変動患者やeGFR 45 ml/min/1.73 m²未満の腎機能低下患者で, 血圧の夜間/日中比低下, 日中と夜間の尿中Alb排泄率低下, 夜間の尿中AGT排泄率低下を認めた。尿中AGT排泄の朝/夕食後内服比 (M/A比) は, 尿中Alb排泄と日中血圧のM/A比と正の相関を認めたが, 夜間血圧のM/A比との相関を認めなかった。【結論】RAS抑制薬の夕食後内服は, 主に夜間血圧を低下させ, 尿中Alb排泄を減少させるが, 尿中Alb排泄減少には腎臓内RAS活性の抑制を介している可能性がある。

P-283

原発性アルドステロン症患者の食塩摂取量は相当多く、MR拮抗薬治療後も継続した減塩指導が必要

¹国際医療福祉大学医学部腎臓内科、²国際医療福祉大学三田病院腎臓高血圧内科、³国際医療福祉大学三田病院診療看護師
佐藤 大晟¹、富岡 治美²、小島 智亜里¹、石黒 喜美子¹、吉村 寧紘¹、佐藤 敦久¹

【目的】原発性アルドステロン症 (PA) は頻度が高く臓器障害が多いため適切な治療が大切である。最近 MR 拮抗薬治療中血漿レニン活性 (PRA) が抑制されている症例は、抑制が解除されている症例より心血管系合併症が有意に高いことが報告された。PRA 抑制の主要因として食塩過剰摂取が考えられる。PA 患者の食塩摂取量と減塩効果について検討した。【方法】PA 二次スクリーニングで入院し最終的に PA と診断、食塩摂取のプロファイルが確認できた 18 症例を対象とした。入院日随時尿と塩分チェックシートから普段の食塩摂取量を推察、入院中は通常食とし血圧を評価した。【結果】約 40% の症例で食塩摂取量は 9 g 以上 (最大 19 g) であった。塩分チェックシートでは約 80% の症例が「食塩摂取 (かなり) 多め」であった。入院中通常食にもかかわらず血圧は有意に低下 3 症例で降圧薬が中止となった。【結論】アルドステロンは中枢 (脳室周囲) MR を介し食塩嗜好性を上げることが知られており PA 患者の食塩摂取量に影響を与えている可能性がある。MR 拮抗薬治療後も減塩を徹底させることが PRA 抑制を解除し予後の改善につながると考えられた。

P-284

原発性アルドステロン症に対する MR 拮抗薬を中心とした内科的治療時のレニン、アルドステロンの推移と意義

国際医療福祉大学三田病院腎臓高血圧内科
石黒 喜美子、小島 智亜里、吉村 寧紘、佐藤 敦久

【目的】PA に対しアルドステロン拮抗薬を中心とした内科的加療を施行後、その拮抗作用によりレニン・アルドステロンが上昇するが、この意義は未だ十分に解明されていない。今回、当院で内科的治療を継続している PA 症例の、加療前後のレニン、アルドステロンの推移とその意義について検討した。【方法】過去 6 年間に高血圧症で当初診し、外来での血漿アルドステロン濃度 (PAC) と血漿レニン活性 (PRA) の比 (ARR) が 200 以上であり、入院の上、二次スクリーニングで PA と診断し、エプレレノン投与後 1 年以上の 45 例 (男女 20 : 25) について検討した。【結果】治療期間 3.4 ± 1.5 年、エプレレノン開始後、血圧は有意に低下した (151 ± 19/93 ± 12 → 132 ± 8/80 ± 7 mmHg)。治療前後で eGFR は -11 ± 9 と低下したが、尿 Alb は -5 ± 19 mg/gCr と改善。治療後の PRA < 1 の群 (25 例) と ≥ 1 の群で、治療前後の eGFR は -14 / -13%、尿 Alb +12 / -26%、PAC +356 / +486、ARR +38 / -37% であった。【結論】アルドステロン拮抗薬を中心とした内科的治療開始後の、PAC、PRA の推移は、腎保護の指標となる可能性が示唆された。今後も症例数を増やして検討していく必要がある。

P-285

若年高血圧を契機に診断されたグルココルチコイド奏功性アルドステロン症の遺伝的解析

山梨大学附属病院第 3 内科
山口 安乃、古屋 文彦、北村 健一郎

グルココルチコイド奏功性アルドステロン症 (GRA) は、アルドステロン合成に関わる CYP11B2 遺伝子とグルココルチコイド産生に関わる CYP11B1 遺伝子の不均等交差によって生じる稀な家族性の原発性アルドステロン症である。今回高血圧、低 K 血症を呈した若年男性を発端とし、GRA の遺伝学的解析を行った。発端者は 13 歳男性。12 歳時に嘔吐、四肢のしびれを主訴に来院し、初診時血圧 200/125 mmHg、K 2.7 mEq/L と高血圧緊急症および低カリウム血症を指摘された。降圧薬および経口もしくは静注によるカリウム補正で改善したが、レニン活性 (PRA) < 0.2 ng/mL/hr、血漿アルドステロン (PAC) 266 pg/mL であった。カプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験の結果から原発性アルドステロン症と診断した。母親および母方親族に高血圧や比較的若年での心血管疾患の家族歴を認め、家族性アルドステロン症を疑い 3 世代での家系調査を行った。発端者および同胞、母方親族の 7 名に CYP11B1/B2 キメラ遺伝子解析により GRA と診断した。正常血圧から降圧薬 1 剤内服にとどまっている陽性者や低カリウム血症を認めない陽性者も認め、同一家系にも関わらず表現型が異なる興味深い家系であり、文献的考察を含めて報告する。

P-286

2 型糖尿病、肥満合併高血圧患者における直接的レニン阻害薬 (DRI) 単独治療による腎保護効果

東京女子医科大学高血圧・内分泌内科
森本 聡、関 康史、木村 しほり、高野 倫嘉、山下 薫、吉田 尚弘、木田 可奈子、佐々木 信和、谷田部 緑、谷田部 淳一、渡辺 大輔、市原 淳弘

【背景】内臓脂肪蓄積型肥満において脂肪組織のレニン-アンジオテンシン系の亢進が報告されているが、DRI の有効性は明らかではない。【方法】2 型糖尿病又は肥満合併本態性高血圧患者 58 例を無作為にアリスキレン (D 群)、カルシウム拮抗薬アムロジピン (A 群) の 2 群に割り付け、それぞれ単剤による治療を行った。【結果】対象は年齢 58 ± 13 歳、腹囲 99.1 ± 12.8 cm、内臓脂肪面積 (VFA) 134.9 ± 50.5 cm²、血圧 142 ± 16/86 ± 6 mmHg、eGFR 75.1 ± 15.0 mL/分/1.73 m² であった。腹囲、VFA は両群とも治療前後で有意な変化はなかった。収縮期血圧は A 群では治療前と比べ 12・24 週後に低下を示したが、D 群では 24 週後でのみ低下した。eGFR は A 群で 24 週後に低下したが、D 群では変化はなかった。尿中アルブミン排泄量 (UAE) は A 群では変化しなかったが、D 群で 24 週後に低下した。【結論】DRI 単独治療はカルシウム拮抗薬単独治療と比べ降圧効果は劣るものの、UAE が減少し腎機能が維持されたことから、優れた腎保護効果を有する可能性が示唆された。

P-287

八味丸による中年期以降の冷え・痛みの治療に伴う降圧薬の緩やかな減量効果

¹尼崎永仁会クリニック腎臓内科、²国際医療福祉大学熱海病院腎臓内科、³市立島田市民病院漢方内科
小野 孝彦¹、横山 健²、鈴木 大輔³、山崎 玄蔵³

【目的】八味地黄丸・八味丸の適応として、高血圧の随伴症状、下肢痛、腰痛、浮腫、脳卒中後遺症などの記載がみられる。今回、冷えや痛みなどを訴える患者に八味丸を投与し、その後の血圧経過を観察した。【方法】生薬未混合丸剤の八味丸を 45 歳以上、平均年齢 71 歳の 12 例において変化を観察した。八味丸の適応症状として夜間の頻尿、冷え、ほてり、しびれ、痛み、疲労感を調査し、血圧・検査所見を検討した。【結果】冷えと痛みは、3 ヶ月後の評価で有意に改善した。この時点で血圧の変動は明らかでなかったが、9 ヶ月以上の八味丸服用を希望した 9 症例のうち、8 症例で降圧薬治療がされていた。うち 4 症例で 9 ヶ月までに ARB 3 例と Ca 拮抗薬 1 例で降圧薬の減量があった。八味丸治療前の収縮期血圧は平均 127、9 ヶ月後は 128 mmHg にて、減量にもかかわらず安定していた。【考察】これまで八味丸に含まれる地黄に培養 MDCK II 細胞における ADMA 分解酵素 DDAH2 の発現を亢進する作用を報告してきた。降圧薬治療中の患者に対して八味丸の長期間の服用により永続的な血管の安定化と血圧低下をもたらす可能性があり、血管内皮保護作用が推測されるとともに、これからの高齢化社会における有用性が示唆される。

P-288

血液透析患者におけるエネルギー摂取不足起因性高血圧：新規概念

¹腎臓・代謝病治療機構、²東京家政学院大学、³望星新宿南口クリニック
中尾 俊之¹、金澤 良枝²、高橋 俊雅³

【目的】血液透析 (HD) 患者において高血圧を生じる要因としてのエネルギー摂取不足を明らかにし、新規の概念を提唱する。【方法】対象は HD 患者 23 例。エネルギー摂取通常期と同摂取不足期での血圧を比較した。血圧は HD 開始直前と開始後 1 時間ごと終了前までの収縮期血圧の平均値にて検討した。エネルギー摂取量は管理栄養士による食事摂取調査に基づいて算出した。高血圧を生じた時の血圧関連ホルモン濃度を測定した。【結果】エネルギー摂取通常期の収縮期血圧は 130.1 ± 13.0 mmHg に対し、エネルギー摂取不足期では 169.6 ± 12.7 mmHg と有意に高値 (p < 0.001)、食塩摂取量は有意に少なく (p < 0.05)、血清尿素窒素、リン濃度も有意に低値 (p < 0.05) であった。対象者のうち、エネルギー摂取量を増加し得た患者では血圧が低下あるいは降圧薬が減量できた。高血圧時の PRA は平均 2.2 ± 5.2 ng/mL/hr、PAC 52.2 ± 67.5 pg/mL、アドレナリン 0.03 ± 0.02 ng/mL、ノルアドレナリン 0.41 ± 0.3 ng/mL、ドーパミン 0.03 ± 0.07 ng/mL、HANP 217.6 ± 244.9 pg/mL であった。【結論】HD 患者では、エネルギー摂取不足が高血圧の原因となる。HD 患者のエネルギー摂取不足起因性高血圧に対しては、透析除水量の調整や降圧薬投与と同時にエネルギー摂取増加対策をとらないと低栄養状態 (PEW) となるおそれがある。

P-289

内因性抗凝固因子：スルファチド代謝に与える高血圧の影響について

¹信州大学腎臓内科, ²信州大学代謝制御学

上條 祐司¹, 山田 洋輔¹, 青村 大輝¹, 原田 真¹, 園田 光佑¹, 山口 晃典¹, 原 悠太¹, 藤井 一聡¹, 増田 知恵¹, 橋本 幸始¹, 中島 岳郎², 青山 俊文²

【目的】スルファチド (sulf) は抗凝固・抗血小板作用を持つスフィンゴ糖脂質であり腎不全患者では血清 sulf 値が低下し心臓血管病 (CVD) と関連することが示唆されている。高血圧はCKDとCVDの危険因子であるが、高血圧が血清 sulf 値や sulf 代謝に影響するか不明であるため検討した。【方法】アンジオテンシン II (AngII) 持続投与マウスにおける血清 sulf 値と sulf 代謝の変化および4種の降圧薬 (losartan, irbesartan, nifedipine and hydralazine) による効果を検討した。【結果】血清 sulf 値は AngII による高血圧マウスで低下, 降圧薬投与マウスで上昇, 高血圧+降圧薬投与マウスで高血圧による血清 sulf 値の低下が改善した。ARB群は他降圧薬より効果が強く, 特に核内調節因子 PPAR α 活性化作用を持つ irbesartan で最も顕著だった。血清 sulf 値の改善は sulf 合成酵素である cerebroside sulfotransferase の発現と強く関連し, 各降圧薬の持つ降圧効果, 酸化ストレス改善作用, PPAR α 活性化作用が影響したことが示唆された。【結論】AngII により誘導された高血圧は sulf 合成酵素の発現低下を介し血清 sulf 値を低下させる。降圧薬による血清 sulf 異常の改善は, 高血圧やCKDに関連したCVDを減らすことに寄与する可能性がある。

P-290

本態性高血圧患者における血清 Growth differentiation factor-15 と腎 RI・尿中アルブミンの関係

¹愛媛大学循環器・呼吸器・腎高血圧内科学, ²愛媛大学地域救急医療学講座

七條 聖¹, 大蔵 隆文², 長尾 知明¹, 牧田 愛祐¹, 莖田昌敬昌敬¹, 三好 賢一¹, 山口 修¹

【背景と目的】Growth differentiation factor-15 (GDF-15) は TGF- β スーパーファミリーに属し, 臓器の虚血や炎症性サイトカインなどによって発現が増加する。GDF-15は慢性腎臓病の進行と相関することが報告されている。本研究では本態性高血圧患者においてGDF-15と腎障害のマーカーである腎 RI や尿中アルブミンとの関連を検討した。【方法】対象は本態性高血圧患者80名, 血清GDF-15, 血圧, 一般血液検査, 腎 RI, 尿中アルブミンを評価した。【結果】血清GDF-15と各因子の相関分析では年齢 ($r=0.30$, $p=0.007$) や eGFR ($r=-0.68$, $p<0.001$) のほか, RI ($r=0.47$, $p<0.001$)・尿中アルブミン ($r=0.49$, $p<0.001$) と相関した。腎 RI を従属変数として血清GDF-15と年齢, eGFR, 血圧, HbA1c で重回帰分析を行ったところ, RI の独立した規定因子は血清GDF-15 ($\beta=0.31$, $p=0.005$) と収縮期血圧 ($\beta=0.35$, $p=0.001$), 拡張期血圧 ($\beta=-0.74$, $p<0.001$) であった。尿中アルブミンを従属変数として同様に重回帰分析を行ったところ, 尿中アルブミンの独立した規定因子は血清GDF-15 ($\beta=0.42$, $p=0.003$) であった。【結論】血清GDF-15は腎障害のマーカーであるとともに, 本態性高血圧患者の腎障害の進展に重要な役割を担っている可能性がある。

P-291

CKDにおいて血圧が Resistive index (RI) の経時的上昇へ与える影響の検討

大手前病院腎臓内科

山口 嘉土, 赤垣 冬子, 中森 綾, 杉浦 寿史

【背景・目的】我々はCKD患者における腎臓超音波検査での Resistive index (RI) の年あたり上昇率 (Δ RI per year; dRIpy) は糖尿病, eGFR, LDL, RAS 阻害薬の有無が関与することを報告した (CEN, in press)。今回, 血圧の関与につき検討した。【方法】段階で腎臓超音波検査を受け, 検査日より1年以上前に同検査を受けたCKD stage 3以上の176例を対象とし, 従属変数を dRIpy = $\frac{([\text{最終検査 RI}] - [\text{初回 RI}])}{([\text{初回 RI}] \times [\text{観察期間 (年)}])} \times 100 (\%/year)$ として血圧と dRIpy の関連につき解析した。【結果】対象患者 (eGFR 30.1 ± 13.2 mL/min/1.73 m², 観察期間 3.4 ± 1.9 年) において, dRIpy と収縮期 (SBP), 拡張期血圧 (DBP) の関係は J カーブを呈し, さらに SBP (mmHg) により以下2群: As 群は <110 or $140 \leq$, Bs 群は $110 \leq$, <140 に分けたところ, dRIpy は Bs 群で有意に低く (2.5 ± 4.0 vs 1.0 ± 4.2 , $p=0.01$), また同様に DBP (mmHg) でも以下2群: Ad 群は <70 or $90 \leq$, Bd 群は $70 \leq$, <90 に分けたところ, dRIpy は Bd 群で有意に低かった (2.7 ± 4.0 vs 1.0 ± 4.1 , $p=0.01$)。【考察・結論】RI は病理学的に間質障害との関連, 間質障害は腎不全進行との関連が報告されており, また間質障害は虚血によっても過剰血流によっても進行することが報告されている。CKD では血圧高値及び過降圧により腎不全進行や末期腎不全への移行との関連が報告されているが, 血圧の高度高値及び高度低値によっても dRIpy が高値となることが示唆された。

P-292

腎障害を伴う悪性高血圧 15 例の臨床的検討

日本医科大学付属病院

中里 玲, 三井 亜希子, 荒川 裕輔, 平間 章郎, 酒井 行直, 鶴岡 秀一

【背景】加速型-悪性高血圧は拡張期血圧が $120-130$ mmHg 以上で腎機能障害が急速に進行し, 全身症状が急激に増悪する予後不良の病態である。降圧治療の普及や社会環境改善に伴い発症頻度の減少や5年生存率の改善はあるが, 高血圧症を背景とした腎硬化症に伴う透析導入患者数は増加がみられ未だ迅速な対応を要する。【方法】過去10年間で腎機能障害を伴う悪性高血圧により当科で入院となった15例の臨床的特徴を検討した。【結果・考察】全例で健診及び異常値指摘後の定期受診の欠如がみられ, 40%は肥満 (BMI 25) 体型であった。観察期間中15例中8例は維持透析導入に至った。透析導入例では診断時の平均年齢45.5歳, 血圧 $215/130$ mmHg, 血清Cr 7.6 mg/dL, 尿蛋白 4.46 g/gCr, LDH 370 IU/L, 非透析例では年齢43.4歳, 血圧 $233/149$ mmHg, 血清Cr 3.9 mg/dL, 尿蛋白 5.17 g/gCr, LDH 756 IU/L であった。年齢に有意な差はなく, 血清Cr値は透析導入例で高い傾向を認めた。入院1年後すでに透析導入となった症例では画像上腎萎縮がみられベースにCKDの存在が示唆された。また, 非透析例では診断時LDHが高い傾向にあり, 腎予後の予測因子となる可能性が示唆された。

P-293

腎動脈狭窄の治療と腎予後の検討

富山県立中央病院内科

小林 拓, 山本 侃暉, 小林 詩織, 玉井 亨, 上川 康貴, 能勢 知可子, 川端 雅彦

【目的】腎動脈狭窄に対する腎血管拡張術 (PTA) 施行例の臨床背景と腎機能予後を明らかにする。【対象と方法】2006年以降, 当院の画像診断で腎動脈狭窄と診断されPTA治療を施行した症例を後ろ向きに調査した。【結果】狭窄の原因として粥状硬化が8例, 線維筋性異形成 (FMD) が1例, 平均年齢は前者が69.3歳, 後者は18歳。合併症は高血圧が8例, 糖尿病1例, 喫煙歴4例, FMD症例と粥状硬化の各1例以外はステントが挿入された。PTA施行前の血清Creが平均 1.20 mg/dL, 施行1, 2ヶ月後は 1.28 mg/dL, 施行1年後は 1.11 mg/dL, 3年後は 1.07 mg/dL であった。施行前の平均血圧は全症例で 99 mmHg, 施行1ヶ月後は 90 mmHg と下降した。観察期間は1~12年で, その予後は, 挿入2年後には開存していたステントが11年後の大動脈解離合併時に閉塞と患側腎の萎縮を確認した1例と, PTA治療の2年半後に虚血性心疾患により心不全死が1例あった。血清Cre値倍化例や末期腎不全に至った例はなかった。【結論】腎動脈狭窄に対するPTA治療は, RA系阻害薬による治療との間で賛否があるが, 適応症例を選択しての施行では腎機能の保持に有利と考えられる。

P-294

腎うっ血評価としての腎内静脈波形パターンと下大静脈径の検討

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

島田 典明¹, 川副 智宏¹, 澤木 了¹, 生田 悠¹, 西川 真那¹, 神崎 資子¹, 福岡 晃輔¹, 福島 正樹², 浅野 健一郎¹

【目的】腎うっ血の評価法として腎内静脈波形が報告されている。従来の血管内容量負荷の指標と比較した報告は少なく検討した。【方法】2017年から2018年に腎内静脈波形および下大静脈径を計測した109例を後ろ向きに研究した。腎内静脈波形は正常では連続波 (Co) であるが, 右心系負荷をきたすと拡張末期ドブラーが消失 (Pu), 更にうっ血が進むと2相性 (Bi), 単相性 (Mo) へと変化する。下大静脈 (IVC) の最大径と呼吸性変動率 (cIVC) を比較した。【結果】年齢は 67 ± 15 歳, 男性71例, 女性38例, 血清Cr 2.04 ± 1.6 mg/dL, eGFR 40.3 ± 26.1 mL/min/1.73 m²。腎静脈波形は Co: 83例, Pu: 14例, Bi: 11例, Mo: 1例であった。最大IVC径 $21 < \text{mm}$ または cIVC $< 50\%$ では, 腎内静脈波形は全例 Pu, Bi または Mo であった。それぞれの腎内静脈波形において最大IVC径 ≤ 21 mm 例は Co: 100%, Pu: 79%, Bi/Mo: 50%, cIVC $50 \leq$ 例は Co: 100%, Pu: 64%, Bi/Mo: 8% であった。BNPを測定した63例において, BNP $200 \leq$ pg/mL は Co: 14%, Pu: 64%, Bi/Mo: 63% であった。【考察】最大IVC径が 21 mm 以下または cIVC が 50% 以上でも腎内静脈波形はうっ血パターンをきたしている例を認め, 早期の腎うっ血を指摘できる可能性が示唆された。【結論】腎内静脈波形はIVC径による評価より早期にうっ血パターンの波形をきたす。

P-295

潜在性甲状腺機能低下症における甲状腺刺激ホルモンと腎血行動態の関連性

¹大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学, ²大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学, ³大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器科病態学

津田 昌宏¹, 石村 栄治², 待場 優里¹, 上殿 英記¹, 永田 友貴¹, 仲谷 慎也¹, 藏城 雅文¹, 山田 真介¹, 森 克仁², 内田 潤次³, 絵本 正憲¹, 仲谷 達也³, 稲葉 雅章¹

【背景】甲状腺機能低下症では、心拍出量低下、輸入細動脈血管抵抗 (R_a) の増大等 (Martha, et al: Am J Physiol. 2009) により腎血症流量 (RPF) 及び糸球体濾過量 (GFR) が低下することが報告されている。また、潜在性甲状腺機能低下症 (SCH) は動脈硬化のリスクとされている (Nagasaki, et al. Eur J Endocrinol 2008)。しかし、SCHにおける甲状腺機能と腎血行動態との関連性については詳細に検討されていない。【方法】GFRはイヌリンクリアランス、RPFはパラアミノ馬尿酸クリアランス、 R_a はGomezの式を用いて評価した。【対象】生体腎移植ドナーで、 $4.5 \mu\text{IU/mL} < \text{TSH} < 10 \mu\text{IU/mL}$ であった17症例。【結果】年齢 61.6 ± 13.3 歳、男性7例。年齢とTSHは関連性を認めなかった。TSHはGFR ($r = -0.59, p = 0.01$), RPF ($r = -0.61, p = 0.01$) と有意に負の相関を示し、 R_a ($r = 0.63, p = 0.01$) と有意な正の関連性を認めた。年齢はGFR ($r = -0.61, p = 0.02$), RPF ($r = -0.50, p = 0.06$) と負の相関関係にあったが、 R_a とは相関関係にはなかった。【考察】SCHレベルのTSH高値でも、 R_a が高値によりRPF、GFR低値となることが考えられた。【結語】SCHにおいてTSH高値は R_a 高値、RBF及びGFR低値と関連する。

P-296

Carfilzomibを投与した多発性骨髄腫患者における腎障害の検討
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター腎臓内科
中土井 崇人, 渡邊 慶太, 中納 弘幸, 寺見 直人, 山崎 浩子, 太田 康介

【緒言】proteasome阻害剤である再発性/難治性多発性骨髄腫 (MM) 治療薬のcarfilzomib (CFZ) では腎障害が報告されている。今回当院血液内科CFZの腎障害について検討した。【対象方法】2016~8年にCFZ治療を施行したMM患者41例 (継続中含む)、男性26名、年齢 64.6 ± 11.6 歳、 $\text{Cre} 1.01 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$ ($\text{eGFR} 62.4 \pm 22.8$)。多くは治療抵抗性MM、一部は骨髄移植後の地固め療法。レジメは24例KRd (CFZ, lenalidomide, dexamethasone), 17例Kd (CFZ, dexamethasone), 両者2例、その他2例。投与量は添付文書準拠した。【結果】平均5コース (1~20) 施行し終了ないし中止が30例、中止理由は有害事象や治療効果不十分など。継続は11例。治療中ないし中止1ヶ月以内に、22例でCreが25%以上の上昇 (25~590%) を呈し、うち6例はCreが2倍以上上昇した。Cre最高時期は半数が治療開始1ヶ月以内。3例を除きCFZ治療中ないし中止にてCreは前値程度に復した。血液透析施行例は3例、いずれも離脱。レジメの比較ではKdがKRdよりややCre上昇症例が多く、両者施行した2例はCreが倍増した。高齢者や体表面積少ない例でCre上昇する傾向あり、治療前の腎機能による差はなかった。腎生検を施行した3例は骨髄腫腎や尿管障害を示唆する所見であった。【考察】腎障害発症には患者に属する要因に加えレジメによる違いも考えられた。

P-297

多発性骨髄腫による腎障害により、透析導入に至った5例の検討

¹大分県立病院腎臓内科・膠原病内科, ²大分県立病院血液内科, ³大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
竹野 貴志¹, 丸尾 美咲¹, 柴富 和貴¹, 縄田 智子¹, 大塚 栄一², 福長 直也³, 柴田 洋孝³

【目的】多発性骨髄腫による腎障害は有名であるが、透析導入に至ったその後の治療、合併症などについて検討している報告は少なく、当院で経験した症例について比較検討する。【対象】症例は当院で多発性骨髄腫による腎障害により透析導入に至った5例で、導入時の年齢は61歳から77歳。導入後の平均観察期間は310.8日 (174日~528日)。5例中1例は慢性の経過であったが、4例は急性腎障害を呈し透析導入に至った。【結果】5例中2例は途中で治療中止となったが、治療が継続されている3例のうち、2例にBD療法が、1例にVMP療法が施行され、1例が完全寛解、1例は部分寛解に至った。合併症として、1例に肺血栓塞栓症が認められた。全例血液透析を導入し、現在も維持透析を継続中であるが、全例生存している。【結論】多発性骨髄腫の透析患者の生命予後は不良であり多くの文献で3~20か月と報告されている。予後規定因子として化学療法の反応性が報告されており、化学療法が奏効している2例については比較的長期の生命予後が見込まれる。

P-298

ALアミロイドーシス症例の心エコー所見と腎機能・高血圧との関連

¹神戸大学大学院腎臓内科, ²京都鞍馬口医療センター血液内科, ³熊本大学医学部附属病院神経内科, ⁴福井大学大学院分子病理学分野

西慎一¹, 藤井 秀毅¹, 島崎 千尋², 植田 光晴³, 安東 由喜雄³, 内木 宏延⁴

【背景】AL腎アミロイドーシス (A) 症例の心エコーパラメーターと腎機能・高血圧との関連性は明確でない。両者の関連性を検討した。【方法】厚労科研Amy研究班の全国調査データを基に解析をした。【結果】240例のAL腎A症例 (男性130例, 女性110例) を対象とした。平均年齢 66.7 ± 10.3 歳, $\text{eGFR} 59.3 \pm 29.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $\text{IVST} 11.2 \pm 3.2 \text{ mm}$, $\text{LVPWT} 10.9 \pm 2.9 \text{ mm}$, $\text{LAD} 35.2 \pm 6.5 \text{ mm}$, $\text{EF} 67.2 \pm 9.4$, $\text{E/e}' 14.6 \pm 9.5$ 。高血圧合併例182例 (75.8%) であった。eGFRとIVT, LVPWTは有意な逆相関 ($p < 0.05$) を、LAD, EF, E/e'には有意な相関性はなかった。男性においてIVT, LVPWT, LADは有意に高値であった ($p < 0.05$)。年齢及び高血圧の有無と心エコー所見との間には有意な関連性は認められなかった。性、年齢, eGFR, イモグロビン, 尿蛋白量, 高血圧を独立因子とした重回帰分析では、IVT, LVPWT, に対して性, eGFRのみが独立寄与因子で ($p < 0.05$) であり, EF, E/e'に対する有意な寄与因子はなかった。【結論】AL腎A症例では、心筋へのアミロイド沈着による壁厚は高血圧、年齢とは関連無く腎機能低下とともに進行する。また、収縮能・拡張能障害に腎機能低下は関連しない。

P-299

アミロイドーシスのスピクラについて—LVSEMによる観察
松本大学・大学院健康科学研究科
江原 孝史

アミロイドの沈着した糸球体に出現するスピクラを低真空走査型電子顕微鏡 (LVSEM) で観察した。PAM染色ではスピクラは糸球体係蹄から伸びるスパイク状の突起として認められる。膜性腎症で認められるスパイクをLVSEMで観察すると、基底膜が高輝度でスパイク部分が基底膜から連続した高輝度の突起として見える。アミロイドーシスでスピクラの少ない例では、膜性腎症のように、スピクラは高輝度の突起としてしか見えなかった。次にスピクラ形成の目立つ例で観察したところ、スピクラの形成されている基底膜部分の輝度は高くなく、スピクラ部分は基底膜からのびる針状の突起ないし円柱状構造の集まりとして立体的に観察された。時には円柱の横から小さな突起がでていた場合もあった。観察したアミロイドーシス例でスピクラの形成が目立つ症例がこのような立体的な構造所見を呈していた。アミロイドーシスのスピクラの形成過程を調べるのにLVSEMが重要なツールであることがわかった。

P-300

骨髄異形成症候群における腎障害 [第一報:—DNAメチル化阻害剤投与前状態からの考察—]

¹順天堂・医・浦安病院・病理診断科, ²順天堂・医・病理腫瘍, ³順天堂・医・浦安病院・腎・高血圧内科, ⁴順天堂・医・浦安病院・血液内科, ⁵獨協医大・名誉教授
富田 茂樹¹, 佐伯 春美², 島山 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, 飯高 和成⁵

【目的】骨髄異形成症候群 (MDS) は予後不良の難治性造血器疾患である。MDSでの腎障害率のまとまった報告はない。昨今、DNAメチル化を介したポドサイト形質調節が報告されている。現在、MDS治療薬としてDNAメチル化阻害薬が薬価収載されている。今回我々は同治療薬投与前MDS症例の腎障害頻度について検討を行った。【対象・方法】DNAメチル化阻害薬投与前MDS症例 (62症例) を対象とした。腎機能 (BUN, Cre, eGFR, 62例), 尿所見 (蛋白尿, 尿糖, 潜血反応の有無, 60例) について検討した。【結果・考察】平均年齢69.7歳 (48~89歳)、男女比は4.6:1と高齢男性が多い傾向にあった。腎機能の平均値はBUN 19.3 mg/dL , Cre 0.97 mg/dL , eGFR $63.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ と腎機能低下傾向にあった。尿所見は蛋白尿 ($- : 35/ \pm : 8/ + : 8/2+ : 11$), 尿糖 ($0 : 55/ + : 5$), 潜血 ($- : 42/ \pm : 4/ + : 3/2+ : 6/3+ : 5$) と血尿が若干目立って確認された。今回結果が良性腎硬化症等の高齢症例が多数を占めることによる影響を反映した結果である可能性を含め文献的考察とともに総会で言及する。

P-301

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5例の検討

¹名古屋第一赤十字病院腎臓内科, ²名古屋第一赤十字病院血液内科

田中 友規¹, 清水 仁美¹, 中瀬 裕貴子¹, 鷺野 将也¹, 尾崎 正英², 遠藤 信英¹, 宮村 耕一², 石川 英昭¹

同種造血幹細胞移植後にネフローゼ症候群 (NS) を呈し腎生検を行った5例から得られた臨床的知見を報告する。対象は当院で2008年から2017年までに行われた443件の同種造血幹細胞移植のうちNSを呈し腎生検を行った5例である。原疾患は血液悪性疾患4例, 慢性活動性EBウイルス感染症1例で, 男性4例, NS発症時平均年齢39.2±12.7歳, 発症までの移植後平均日数667±300日であった。全例で慢性移植片対宿主病 (GVHD) を認め, ステロイドを含む免疫抑制剤は2例で漸減中, 3例は終了していた。腎生検病理診断は1例で微小糸球体変化, 3例で膜性腎症, 1例は分類困難 (半月体形成, 血管内皮障害, 膜性腎症による複合的所見) であった。微小変化型はプレドニゾロン (PSL) 単独内服, 膜性腎症1例はPSL単独内服, 2例はPSLとシクロスポリン内服で加療を行い, 微小変化型を含む3例で完全寛解, 1例で不完全寛解I型を得た。1例は経過観察のみとしたが, NSの悪化を認めず安定した。観察期間中において全ての症例で末期腎不全への進行を認めなかった。当院の症例からは骨髄移植後のNSの発症は, 慢性GVHD, 免疫抑制剤の減量と関連し, 治療反応性は比較的良好である事が示唆された。

P-302

レンバチニブの血圧への影響とその臨床的特徴

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
齊藤 慶, 河野 圭志, 藤井 秀毅, 西 慎一

【背景】チロシinkinase阻害剤 (TKI) は多くの進行がんの治療に用いられている。TKIには高血圧の副作用が知られているが, その発症機序や臨床的特徴については不明な点が多い。TKIでも高血圧の発症頻度が高いレンバチニブ (LEN) 使用後の血圧と関連因子を検討した。【患者/方法】2018年4月から12月までに当院で切除不能肝細胞癌に対してLENを導入した連続29人の患者に対し, 治療開始前と開始後1週間に24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) を実施した。また, 腎機能, 尿蛋白, 尿中Na排泄量, 処方薬剤, 浮腫など臨床症状を治療開始前, 開始後1週間, 3週間に評価した。【結果】LEN開始1週間後の血圧は開始前と比べて有意な上昇を認めた (Δ SBP 15.6±9.1 mmHg, Δ DBP 8.6±5.4 mmHg, $p < 0.05$)。夜間高血圧症例は全体の17.2%から51.7%に増加した。1週間時点では腎機能や尿中Na排泄量は有意な変化を認めなかったが, 治療開始後3週間目にはいずれも有意に低下した。浮腫増悪または利尿剤を開始・増量された患者は1週間後では認めなかったが3週間後で有意に増加した。【結論】LEN導入直後は体液貯留を伴わない高血圧が発症し, 続いて腎機能や尿中Na排泄量の低下から体液貯留による血圧上昇が発症する。

P-303

TKI使用CML 95例での腎負荷の検討

¹由利組合総合病院内科, ²秋田大学血液・腎臓・膠原病内科, ³薬剤部, ⁴生命科学科

澤村 昌人¹, 小松田 敦², 斎藤 雅也², 鏡屋 舞子³, 奈良 瑞穂², 黒木 淳¹, 涌井 秀樹⁴, 朝倉 健一¹, 高橋 直人²

【背景・目的】慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) はBCR-ABL tyrosine kinaseの過剰活性化に起因し, tyrosine kinase inhibitor (TKI) により治療成績は劇的に向上した。CML患者がTKI治療中に14%腎障害を認めた報告 (Cancer 2015; 121: 3894-3904) があるが, 検査異常を含めた報告は少ない。TKI使用中CML患者の腎血管系含む合併症を検討する。【方法】秋田大学附属病院・血液内科, 由利組合総合病院・内科に通院中のCML患者95名が対象。血尿・蛋白尿, Cr推移, AKI, 心血管障害・血栓症, 糖尿病 高血圧, 脂質異常, 腎生検歴をTKI使用歴も含め集積し後方視的に解析した。【結果】平均初発年齢は49.3歳, 観察期間は7.8年, 延べ人数はImatinib 41名, Nilotinib 72名, Dasatinib 23名, Bosutinib 29名, Ponatinib 4名, 導入時の平均eGFR 86.0, CKD stage 3以上は8名, 直近ではeGFR 69.9, 28名でeGFR変化率は-2.1%/年でBosutinibで最も低下した ($p = 0.0005$)。尿蛋白定性で+以上は7例, 血尿陽性は8例であった。合併症は高血圧36例, 脂質異常36例, 糖尿病23名, AKIはなく, 腎生検は尿蛋白3+で1例行い腎硬化症と診断。【考察】日本人のGFRの低下速度は0.36 mL/分/1.73 m²という報告があり, TKI治療中CML患者のeGFR低下率が高いと考えられた。合併症も多く, CKD管理が重要である。

P-304

抗VEGF抗体による薬剤性TMAの臨床病理学的検討

¹秋田大学第3内科, ²大曲厚生医療センター

小澤 政豊¹, 長谷川 諒², 井上 武², 茂木 陸仁², 仁村 隆², 小松田 敦¹, 涌井 秀樹¹, 高橋 直人¹

【背景】抗VEGF抗体による薬剤性TMAの発症機序は未だ明らかではない。【方法】2017年4月から2018年11月までに秋田大学に集積された薬剤性TMA 6症例の臨床病理像について検討した。【結果】過去に集積された抗VEGF抗体による腎機能障害やネフローゼ症候群の報告と同様に, 内皮障害の障害や基底膜の二重化などの病理組織所見を6症例全例に共通して認め, かつ上皮細胞の障害を一部で認めた。診断的治療としてPSL投与を行った症例が一部あったが, 診断確定後は抗VEGF抗体を漸減中止しており全例で特異的な治療を要せず安静, 利尿による対症療法で腎機能, 尿所見は共に改善し, 予後は比較的良好であった。薬剤性TMAの発症機序としてVEGF, VEGFR相互シグナルの破綻との関連が示唆されているが未解明であるため, 腎生検組織を用いた免疫染色によりVEGFの発現を検討した。全症例でコントロールに比べて糸球体上皮細胞でのVEGF強発現を認めた。【結語・考察】抗VEGF抗体の種類によらず同様の病理組織像を呈し, VEGF抗体免疫染色にて糸球体上皮細胞でのVEGFの強発現を認めた。糸球体内でのVEGF, VEGFR相互シグナルの恒常性が糸球体内皮細胞の維持に重要であるが, 抗VEGF抗体による薬剤性TMAの病態はこの相互シグナルの破綻であることが示唆された。

P-305

再発性直腸癌に対しRamucirumab治療中にネフローゼ症候群を発症した3例の臨床病理学的検討

¹都立駒込病院, ²東京女子医科大学第四内科

川副 健太郎¹, 西澤 雄貴¹, 藤井 照大¹, 原 正樹¹, 新田 孝作², 太田 哲人¹

【背景】抗VEGF薬による有害事象としてネフローゼ症候群 (NS) がある。再発性直腸癌に対しRamucirumab (Rmab) 投与後にNSを呈した3症例を経験した。【症例1】50歳女性, 直腸癌にてBevacizumab (Bmab) よりRmabに変更1回投与後NS発症 (尿蛋白6.9 g/gCr)。【症例2】73歳女性, 直腸癌にてFOLFIRI療法, Bmab治療中, Rmabへ変更し1回投与後にNS発症 (尿蛋白8.8 g/gCr)。【症例3】72歳男性, 進行直腸癌にてFOLFIRI・Bmab治療中, Rmabへ変更し2回投与後NS発症 (尿蛋白6.94 g/gCr)。【考察】RmabによるNSの3症例を経験した。既報にて抗VEGF薬によるNSの報告はあるが, Rmabでの報告は少ない。BmabによるNSは開始後, 平均5か月 (0.5-14ヶ月) と報告され, RmabによるNSは投与開始直後 (平均17.5日) にNSを発症していた。腎生検 (2例) にて共にFoam細胞を伴う血管内皮細胞障害の所見を認めた。薬剤中止にて改善し可逆性の病態であることが示唆され, Rmab投与後のNS発症には早期発見が重要である。

P-306

抗癌剤使用後に腎障害を呈した5症例の臨床病理学的検討

¹虎の門病院腎センター内科, ²虎の門病院血液内科, ³虎の門病院病理部, ⁴川崎市立川崎病院リウマチ膠原病痛風センター

平松 里佳子¹, 澤 直樹¹, 渡邊 駿¹, 長谷川 詠子², 内田 直之², 葉末 亮¹, 水野 裕基¹, 山内 真之¹, 諏訪部 達也¹, 小黒 昌弘¹, 井熊 大輔¹, 川田 真宏¹, 関根 章成¹, 星野 純一¹, 藤井 丈士², 乳原 善文¹, 高市 憲明¹

悪性腫瘍に対する分子標的薬による腎障害を呈した5症例の臨床病理学的検討を行った。VEGF阻害薬4例 (抗VEGF抗体ベバシズマブ1例, マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブ1例, bcr-ablチロシinkinase阻害薬ダサチニブ2例), PD-1モノクローナル抗体ニボルマブ1例。これら薬剤使用後に蛋白尿や腎障害を認め腎生検を行った。VEGF阻害薬では高血圧と1 g/gCre以上の蛋白尿を認め, 腎生検では共通して内皮細胞腫大や二重化, 内皮下腔の拡大と硝子様物質浸出などTMA (thrombotic microangiopathy) 所見を認めたが, 腎機能低下や血小板減少は比較的軽度であった。マルチキナーゼ阻害薬ではTMAに加えメサンギウムへのIgA沈着, 尿管間質へのびまん性リンパ球浸潤を認めた。ニボルマブでは腎機能が漸増し腎生検では尿管間質に広範囲にリンパ球浸潤を認め間質性腎炎を呈していた。VEGF阻害薬使用例では薬剤中止に伴い蛋白尿は改善, ニボルマブ使用例ではPSL治療を要し腎機能は改善した。各種薬剤の病理組織学差異につき文献的考察を加え報告する。

P-307

腎生検施行を契機として悪性腫瘍の診断に至った症例の検討

¹公益財団法人天理よろづ相談所病院病理診断部, ²公益財団法人天理よろづ相談所病院総合内科
藤田 久美¹, 八田 和夫²

当院における2008年から2018年までの腎生検例は724例で、追跡調査の結果、このうち48例において腎生検とほぼ同時に、ないしはその後に悪性腫瘍の診断に至っていた。19例は腎生検とほぼ同時に、29例では後に悪性腫瘍と診断された。また、2例は悪性腫瘍の経過中の再燃と同時に腎炎症候を認め腎生検を施行した。悪性腫瘍の内訳は、癌が47例、悪性リンパ腫が3例で、癌の原発巣は胃12例、大腸8例、肺8例、膀胱含む尿路系4例、前立腺4例、皮膚3例、婦人科系2例、喉頭2例、乳癌1例、膀胱癌1例、原発不明1例であり、特徴的な傾向はみられなかった。腎生検の後に悪性腫瘍と診断されたものでは、6か月以内が3例、1年後が4例、2年後が3例、3年後が7例、4年後が2例、5年後が2例であった。組織型は、膜性腎症10例、巣状分節性壊死性糸球体腎炎10例(うちANCA陽性9例)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)9例、糖尿病性腎症6例、IgA腎症5例などであり、MPGNで原因不明のものなど、既知の分類に当てはまらず診断に苦慮した例も多くみられた。原因のはっきりしない腎生検適応例に遭遇したときは、悪性腫瘍の合併も念頭において検索することが勧められる。

P-308

保存期CKD stage 4-5 患者の開心術における術中透析の有用性

¹亀田総合病院腎臓高血圧内科, ²亀田総合病院心臓血管外科,
³亀田総合病院泌尿器科, ⁴むなかたクリニック
井上 貴博¹, 赤沼 高史¹, 伊藤 靖子¹, 渡邊 喜彦⁴, 福田 純子¹, 小原 まみ子¹, 田邊 大明², 久慈 弘士³, 鈴木 智⁴

【目的】心臓血管手術はAKIのリスクファクターであり、CKD stageが上がるほど、AKI発症率が上昇することが報告されている。当院では2013年8月から保存期CKD患者において術中透析を施行しており、その効果を後方視的に検討した。【方法】2008年1月から2018年12月に当院で施行した開心術症例1198例のうち、術前にCKD重症度分類G4またはG5に分類され、緊急開心術を除いた61例を対象とした。術中透析を施行した28例(術中透析群)と術中透析を行わなかった33例(非透析群)において在院日数、術後挿管時間、緊急透析施行率、術後合併症などについて比較した。【結果】術前腎機能G4 47人 (eGFR 12.6±2.0), G5 14人 (eGFR 23.8±3.1)。術中透析群と非透析群で在院日数、術後挿管時間、退院時の腎機能に有意差はなかったが、術後の体重増加量、CKDG4患者で術後の緊急透析施行率において1/18例 vs 8/28例(術中透析群 vs 非透析群 p=0.043)と有意差が認められた。【結論】腎機能低下症例では術中透析による体液量の適正化が術後透析リスクの軽減・安定した周術期管理に奇与する可能性が示唆された。

P-309

腎機能障害と左室拡張能低下との関連

¹金沢大学附属病院検査部, ²金沢大学附属病院腎臓内科
宮嶋 良康¹, 遠山 直志², 北島 信治², 原 章規², 岩田 恭宜², 坂井 宣彦², 清水 美保², 古市 賢吾², 和田 隆志²

【背景】腎機能障害は心不全のリスク因子であることが知られているが、左室拡張能低下との関係は明らかではない。【目的】左室拡張能低下のリスク因子としての腎機能障害について検討する。【方法】金沢大学附属病院において、心臓超音波検査を経時的に施行し、心機能が保たれた症例を前向きに検討した。器質的心疾患は除外した。左室拡張能の指標として、心エコーにおける拡張早期の左室流入血流速度のE波と、僧帽弁輪移動速度e'の比(E/e')を用い、E/e' > 14を左室拡張能低下と定義した。Cox比例ハザードモデルを用いて、左室拡張能低下が発症するまでの時間と観察開始時の腎機能との関連について検討した。【結果】対象は1,210名で平均観察期間は3.2年であった。推算糸球体濾過量(eGFR) ≥ 90 mL/min/1.73 m²の群を基準(リスク比1)とした。eGFR 60-89 mL/min/1.73 m², 45-59 mL/min/1.73 m², < 45 mL/min/1.73 m²の群における拡張能低下発症のハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ1.19 (0.83, 1.71), 1.44 (0.91, 2.28), 2.84 (1.87, 4.30)であった。糖尿病群によるサブグループ解析では、腎機能低下時の左室拡張能低下のリスクが増加した。【結論】腎機能障害は左室拡張能低下のリスク因子である可能性が考えられた。

P-310

慢性腎臓病の転帰における末期慢性心不全の影響

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院, ²ゆみのハートクリニック
城谷 優花¹, 中田 純一郎¹, 弓野 大², 田中 宏和², 清水 友希¹, 福崎 晴奈¹, 野原 奈緒¹, 鈴木 祐介¹

【背景】慢性心不全(CHF)は年々増加し、高齢化に伴い末期までの在宅医療を望む声が大きくなっている。CHFの転帰に慢性腎臓病(CKD)の存在が影響するとの報告は多いが、CKDに対する治療介入の時期や方法については明らかではなく、介入主体も非腎臓専門医であることが多い。さらに、CHFがCKDの進展に与える影響についても明らかにはなっていない。【目的】CKDの転帰におよぼすCHFの影響を検討する。【方法】在宅医療を受けているCKD患者をCHF群と非CHF群の2群に分け、介入開始時から24か月間の腎機能および関連パラメータの推移を観察する。【結果】平均年齢は84.1±9.5歳、CHF群154名の平均年齢は84.1±9.9歳、非CHF群104名では84.0±9.0歳であった。介入開始時のCKDステージはCHF群で進行しており、CKDステージ1・2では、CHF群で明らかに腎機能の低下が急速であった。一方進行したCKDでは、CHFの有無にかかわらず介入により腎機能は改善傾向であった。【考察】CHFを有するCKD患者では、CKDに対しては早期における介入が重要と考えられる。

P-311

慢性腎臓病患者の透析導入時心電図における左室肥大(LVH)所見と予後に関する検討

大阪急性期・総合医療センター
高塚 泰輔, 上床 隆太, 芳村 大介, 岩田 幸真, 奥嶋 拓樹, 川村 知央, 飯尾 麗, 勝二 達也, 林 晃正

【目的】慢性腎臓病患者の透析導入後の予後を透析導入時心電図におけるLVH所見(Sokolow Lyon分類: SV1+RV5 ≥ 35 mm)の有無から検討すること。【対象, 方法】2012年~2015年に当院で新規透析導入となった456例のうち導入時に心電図および心エコーを計測された327例を解析対象とし、導入時のLVH所見と導入時病態ならびに生命予後、心血管イベント(MACE)との関連について検討。【結果】導入時年齢70歳、男性64%。心電図LVH所見を2割の症例で認めた。非LVH群262例、LVH群65例の2群間でeGFR (mL/min/1.73 m²)はそれぞれ4.77と4.72で差はなかったが(P=0.10)、心血管疾患既往(CVD)は112例(42.7%)と43例(66.2%) (P<0.01)、BNP (pg/mL)は228と477 (P<0.01)と有意差を認めた。平均観察期間21ヶ月で、生命予後に関するKaplan-Meier曲線は有意差を認めなかったが(Log-rank test: P=0.93)が、MACEはLVH群で有意に多く発生した(Log-rank test: P=0.03)。多変量Cox比例ハザード解析の結果、MACEに関連する因子はAlb, Hb, CVD, 心電図LVH所見であったが、心エコー上のLVHは予後とは関連しなかった。【結論】透析導入時心電図におけるLVH所見はMACEに関する独立したリスク因子である。

P-312

HD導入時におけるC3値と心血管イベント(CVE)発症リスクとの関連

JCHO 大阪病院
松井 翔, 伊東 明香根, 加藤 紗香, 森岡 史行, 前田 志穂美, 釘宮 愛子, 岩橋 恵理子, 鈴木 朗

【目的】非透析患者における横断研究においてC3値とCVE既往が関連すると報告されているが、これまでHD患者においてC3とCVEの関連を検討した報告はない。今回我々はHD導入期のC3値と導入後CVE発症との関連を後ろ向きに検討した。【方法】2013年4月~2018年10月に当院でHD導入された193例のうち、導入期にC3を測定されなかった17例、導入期に死亡した9例を除外し、167例を対象とした。C3の中央値で高値群、低値群の2群に分け、CVEあるいは全死亡(OA), CVEあるいは心血管死(OB)という2つの複合アウトカムとの関連を解析した。【結果】対象の平均年齢は67.2±14.4歳、男性112例(67.0%)、糖尿病94例(56.3%)、観察期間23.5±17.5ヶ月、C3 81.2±17.6 mg/dL, OAは49例(29%), OBは43例(26%)発生した。Kaplan-Meier曲線ではC3高値群で有意にOAもOBも増加した(log rank 検定 OA: p=0.004, OB: p=0.002)。年齢、性別、糖尿病、CVE既往、Alb, CRP, LDL-Cholで調整したCox modelにおいてもC3高値群でOAもOBも増加した(OA: HR: 2.23 p=0.025, OB: HR: 2.54 p=0.021)。【結論】HD導入時のC3高値はCVE発症の予測因子であることが示唆された。

P-313

血液透析患者における心肥大、心機能とFGF23値の関連性について

¹川島病院, ²徳島大学先端酵素学研究所
田代 学¹, 島 久登¹, 井上 朋子¹, 高士 祐一², 宮 恵子¹,
川原 和彦¹, 岡田 一義¹, 福本 誠二², 水口 潤¹, 川島 周¹

【目的】透析患者においてFGF23値の臨床的な意義は不明な点が多い。今回、FGF23値を縦断的に採血し、臨床像との関連性を検討した。【方法】2016年にFGF23値を測定した血液透析患者119人で、2018年に外来通院を継続している88人のFGF23値を測定し、血液生化学検査、骨密度、心エコー所見、血圧、動脈硬化指標等を比較検討した。【結果】FGF23の変化率とCa (P=0.016), P (P=0.002), GNRI (0.003), EF (0.004), IVC (P=0.034)に有意な相関を認めた。また、FGF23の増加群(60人)、減少群(28人)の2群比較では、EF (P=0.022), LVMI (P=0.04), 血清Ca (P=0.003), ALP (P=0.012)で有意差がみられた。(FGF23増加群でEF低値, LVMI高値, Ca高値, ALP低値であった。)【結語】FGF23値の変動は、透析患者の心肥大、心機能に関与していることが示唆された。

P-314

酸塩基平衡が心不全入院患者の生命予後に及ぼす影響

大阪労災病院腎臓内科
増山 慧, 河岡 孝征, 川西 早秀, 野見 洋基, 藁田 明希,
徳山 敦之, 芳賀 亮太, 森 大輔, 長門谷 克之, 山内 淳

【背景】アシドーシスは心筋収縮力低下やカテコラミン反応性の低下等で、アルカローシスは低カリウム血症等で心機能抑制や不整脈誘発に関与する。心不全ではアシドーシスにもアルカローシスにも傾きうるが、その生命予後についての報告は少ない。【方法】単施設後方的観察研究。2014年9月から2016年3月までに急性心不全及び慢性心不全増悪で当院のCoronary Care Unitに入院した100人を対象とした。観察期間3.0年(中央値)。生命予後に影響を与える因子について解析した。【結果】入院時の背景として、年齢は74.8歳±12.1歳、男性が58人(58%)、平均血圧が115±32.8 mmHg、重炭酸イオン濃度が21.0±4.4 mmol/L、推定糸球体濾過量が37(16-58) ml/min/1.73 m²、左室駆出率が50(38-67)%であった。血清重炭酸イオン濃度はCOX比例ハザードモデルで年齢や性別、平均血圧、血清カリウム値で補正後も有意な予後予測因子であることが示された(HR:1.15, (1.04-1.28) 95% CI, p=0.0068)。【結論】急性心不全及び慢性心不全増悪患者において代謝性アルカローシスの存在が独立した予後予測因子となる可能性もあり、酸塩基平衡是正の必要性が示唆された。

P-315

当院における心房細動を合併した維持透析症例に対するカテーテル・アブレーション治療とその検討

大阪府済生会泉尾病院腎臓内科
萩野 朋子, 岸本 菜央, 菅 桃子, 森 泰清

【背景】透析患者は糖尿病などの心血管病の合併が多く、さらに透析による循環血漿量や電解質の急激な変化が引き起こされることで心房の電気的・構造的リモデリングが誘発され心房細動(AF)の発生率が高いと言われていた。AF合併の透析患者は非合併例に比べ年死亡率が2倍近く高いものの、腎機能障害のために使用できる抗不整脈薬に限られること、生命予後に関与する脳梗塞に対する抗凝固療法に確立した手法がないこと等のジレンマがある。

【目的】当院での肺静脈隔離アブレーション(ABL)治療について検討した。【方法】2006/12/20~2017/4/27にAF合併透析患者14症例に対し全例ABLを行った。再発例に対しては追加焼灼を行った。【結果・考察】1回のABL後、7か月後までの洞調律維持率は8/14例(57%)であった。再発例6/14例(43%)に対し2回目のABLを施行、2回目ABL後は全例再発を認めていない。通常、ABL治療では1度のABLで70-80%の症例が洞調律を維持できるとされている。透析患者のAFに対するABL治療は非透析例に比してABL後の再発率が高い。しかし複数回のセッションにより根治を目指すと考えられる。透析困難症や自覚症状の改善および塞栓症の予防にABL治療はその選択肢となりうる。生命予後への寄与については今後の研究が必要である。

P-316

維持透析患者における透析後カリウム値と心血管死

¹東京女子医科大学東医療センター内科, ²吉川内科医院
大前 清嗣¹, 吉川 昌男², 堀本 藍¹, 西沢 恭子¹, 青山 有美¹, 細田 祐未¹, 樋口 千恵子¹, 小川 哲也¹

【背景】以前より心疾患合併例(CD)では血清カリウム(K)が心血管死(CVD)の危険因子(RF)と報告されている。CDが多い透析(HD)患者においてHD後カリウム(post K)の至適値は明らかではない。今回我々は吉川内科HD Databaseからpost KとCVDとの関連を検討した。【方法】対象は2006年4月以降databaseに登録された患者である。対象を心疾患合併(CD-HD)、非合併(nonCD)に分け各群に対しCVDを目的変数としたCox比例Hazard法による多変量解析を行った。説明変数には観察開始時の年齢、性別、血圧、使用薬剤と観察期間の平均検査値を用いた。抽出されたRFはROC曲線からcut-off値(CO)と予後予測能(AUC)を求めた。【結果】対象は415例で年齢63.9歳、男性253、女性162名、平均観察期間5.8年でCVDは94名であった。CD-HD 141、nonCD 274例でCD-HDのpost Kは3.63(2.82-4.35)、nonCDは3.58(2.86-4.25) mEq/Lであった。CD-HDのRFはHD前Creatinine、Ferritinとpost K、Calcium、Phosphorusであり、post KのHazard比6.851(+1 mEq/L毎)で、CO 3.63 mEq/L、AUC 0.704で予後予測に有用と考えられた。その他因子のAUCは<0.7であった。一方nonCDのRFにpost Kは抽出されなかった。【結語】CD-HDではpost K 3.63 mEq/L以上でCVD増加との関連が示唆された。一方HD後低KとCVDとの関連は両群ともに認められなかった。

P-317

外来維持透析患者の大動脈弁狭窄症の実態：多施設共同観察研究

藤田医科大学
笹川 祐司, 稲熊 大城, 古志 衣里, 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】維持透析患者における大動脈弁狭窄症(AS)の罹患率ならびに関連する因子の抽出を行う。【対象】東海4県の研究参加74施設による多施設前向き観察研究のデータベースを用いた。透析導入後1年以上経過した外来維持透析患者のうち、2017年7月から2018年6月に経胸壁心エコー検査を施行した患者3450例のうち、詳細なデータを確認した1881例を対象とした。【方法】大動脈弁の弁口面積(AVA)≤1.0 cm²、平均圧較差(meanPG)≥20 mmHg、最高血流速度(Vmax)≥2.0 m/sのいずれかを満たす症例をAS群と定義した。AS群と非AS群の2群に分け、透析条件、併存症、既往症、使用薬剤(特に骨ミネラル代謝関連)、血液検査等を比較した。更にASパラメーターに関連する因子を抽出した。【結果】全体の21.1%にあたる381例にASを認めた(AVA 1.56±0.59 cm²、meanPG 16.3±9.9 mmHg、Vmax 2.49±0.52 m/s)。AS群は非AS群と比較し、有意に高齢であり(AS群73.0±10.7歳、非AS群66.7±11.8歳;p<0.001)、透析歴も長かった。性別や血清補正Ca値、血清P値では差を認めなかった。各ASパラメーターは年齢、透析歴、心胸比と相関を認めた。【結論】21.1%の患者にASを認め、年齢や透析歴と強い関連を示した。今後、生命予後に関しても調査する方針である。

P-318

維持透析患者における僧帽弁輪石灰化(MAC)の頻度とその予測因子について

中濃厚生病院内科
小田 寛, 宇野 香美

【背景】MACは全身の血管石灰化の発現と、冠動脈疾患、脳血管障害、うつ病、心不全等の心血管疾患の発症とに密接に関連しており、CKDとくにESRDでは高頻度に認められると報告されている。透析患者でのMACの存在にはどのような因子が影響を与えているかについてはまだ不明の点が多い。【方法】当院にて維持血液透析中で経過の安定した症例を対象に心エコーを施行し、MACの有無を評価した。年齢、性別、透析期間、糖尿病の有無などの背景因子、また血管石灰化の予測因子として今までに挙げられているCa、P、Ca×P、PTH、Mg、CRP、Alb、LDL-Cなどの検査値とMACの有無との関連を検討した。心エコーの描出が不良な症例、心臓弁膜症手術歴のある症例は除外した。MACの予測因子はロジスティック回帰分析による多変量解析を用いて探索した。【結果】対象症例は104例、年齢72±10歳、透析期間8±8年、男性58%、糖尿病40%で、MACは全体の38%に認められた。背景因子を調整後、統計学的に有意なMACの予測因子として透析期間、年齢、P、Ca×Pが選択され、その他の性別、糖尿病、Ca、PTH、Mg、CRP、Alb、LDL-Cとは有意な関連を認めなかった。【結論】維持透析患者におけるMACの有意な予測因子は透析期間、年齢、P、Ca×Pの4項目である。

P-319

保存期CKD患者の冠動脈石灰化に対する酸化マグネシウム及び球形吸着炭の効果—ランダム化比較試験

¹大阪大学腎疾患臓器連関制御学, ²Division of Nephrology and Hypertension, University of California, ³貴生病院, ⁴大阪大学腎臓内科, ⁵大阪大学先端移植基盤医療学, ⁶大阪大学キャンパスライフ健康支援センター, ⁷大阪大学検査情報学
坂口 悠介¹, 濱野 高行¹, 小尾 佳嗣², 門田 智香子³, 松井 功⁴, 高畠 義嗣⁴, 高橋 篤志⁴, 貝森 淳哉⁵, 守山 敏樹⁶, 山本 陵平⁶, 堀尾 勝⁷, 猪阪 善隆⁴

【目的】保存期CKD患者の冠動脈石灰化に対する酸化マグネシウム (MgO) と球形吸着炭 (AST-120) の効果を検証すること【方法】対象は血管石灰化の危険因子 (糖尿病, 喫煙, 高LDL血症, 心血管既往) を有するstage 3-4CKD患者。試験デザインは非盲検ランダム化比較試験であり, 対象者をMgO投与群・非投与群およびAST-120投与群・非投与群に割付 (2×2 factorial), 各薬剤の効果を評価した。試験開始時と2年後の冠動脈石灰化スコア (CACS) から算出したCACS上昇率をアウトカムとした。目標症例数は250例であり, 中間解析を一回実施した。【結果】125例目の試験終了時点 (有効解析対象96例) で実施した中間解析の結果, MgO投与群のCACS上昇率は非投与群よりも有意に低く (11.3% vs 39.5%; P<0.001), 本試験は早期終了となった。AST-120投与群と非投与群のCACS上昇率には有意差を認めなかった (23.1% vs 31.9%; P=0.57)。【結論】MgOはCKD患者の冠動脈石灰化の進行を抑制した。

P-320

シナカルセト1日25mgで管理できている症例におけるエボカルセト切り替えの検討

¹(医) 一陽会横川クリニック, ²(医) 一陽会原田病院, ³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, 正木 崇生³

【目的】エボカルセトの臨床試験はintact PTH (以下PTH) が240 pg/mL以上の症例を対象とした試験が殆どであり, 60以上240 pg/mL以下に管理されている症例における情報は乏しい。エボカルセトは強力なカルシミメチクスであり, シナカルセト1日25 mgでPTHが60以上240 pg/mL以下に管理されている症例においては下がりすぎも懸念される。そこでエボカルセト切り替えの効果を検討した。【方法】当院通院中の維持血液透析患者7例を12週間観察した。エボカルセトは添付文書に従い1 mg/日で開始した。連続変数は中央値で記載した。【結果】患者背景は年齢67歳, 透析歴8年, 4例がマキサカルシトール併用, 1例が経口ビタミンD₃製剤を併用していた。変更前, 12週後のPTHは113 pg/mL, 172 pg/mL, 4週後に2例が, 8週後に別の2例が>240 pg/mLに上昇した。12週後に60以上240 pg/mL以下を維持できたのは3例で, 3例が>240 pg/mLであった。12週後のエボカルセト投与量は1 mg/日2例, 2 mg/日3例, 4 mg/日2例であった。【考察】71%が2 mg/日以上を必要とし, 1 mg/日で開始することによりPTHは漸増した。過度のPTH低下を懸念するよりも, 速やかに2 mgに増量すべきと考えられた。【結論】切り替え後の過度のPTH低下は生じなかった。

P-321

透析患者でのエテルカルセチドの効果

¹名古屋共立病院腎臓内科, ²偕行会セントラルクリニック内科
春日 弘毅¹, 岡田 慶子¹, 谷本 一美¹, 伊藤 裕紀子¹, 山下 憲子¹, 森下 令子², 加藤 朋美², 水越 俊博¹

【目的】エテルカルセチドは, 静注カルシウム受容体作動薬として臨床使用可能となった。当院での治療効果について報告する。【方法】通院透析中でエテルカルセチド投与量の推移を18か月間追跡し, シナカルセト先行投与の有無, vitD投与状況と併せて比較した。【結果】エテルカルセチド投与量は開始時12 mg/週, 18か月後12.5 mg/週と変化なかった。intact PTHは開始時309.7 pg/mLから速やかに低下し, 18か月後107.1 pg/mLと安定して推移した。補正Caも開始時9.5 mg/dLから速やかに低下し, 18か月後8.8 mg/dLと推移した。シナカルセト先行投与の有無に関わらず, intact PTHコントロールは良好であった (開始時は先行投与群337 pg/mL, 先行投与無群278 pg/mLだったが, 18か月後は106 pg/mL, 109 pg/mL)。一方, 1か月後の補正Caはシナカルセト先行投与無群8.5 mg/dL (有群9.1 mg/dL), 経口vitD投与群8.2 mg/dL (静注vitD群9.0 mg/dL) と, 両群で補正Ca低下がより顕著になる傾向があった。【結論】エテルカルセチドは二次性副甲状腺機能亢進症の治療に有用である。ただし, Ca低下について配慮が必要である。

P-322

シナカルセトからエテルカルセチドへ変更後18ヶ月間のCKD-MBD関連薬の医療費の推移

¹東京女子医科大学血液浄化療法科, ²東京女子医科大学第四内科, ³東京女子医科大学臨床工学科, ⁴練馬桜台クリニック内科
亀井 大悟¹, 土谷 健¹, 新田 孝作², 峰島 三千男³, 永野 正史⁴

【背景】透析医療費の適正化は重要な課題である。透析患者はCKD-MBD関連薬の錠数が多く, 服薬アドヒアランスが悪い。【目的】CaSR作動薬の内服から静注剤への変更により服薬アドヒアランスの改善が長期使用においてCKD-MBD管理や医療費に与える影響を評価する。【方法】シナカルセトからエテルカルセチドへ変更した外来維持透析患者のうち, 変更後18ヶ月の採血データとCKD-MBD関連薬の経過を追えた20例を対象とした。【結果】変更前CKD-MBD関連薬の週平均薬剤費は15025±4739円, 変更後18ヶ月には9986±4547円と有意に低下し, cCa/P/iPTHは8.6 (±0.7)/5.9 (±1.5)/426 (±309) から8.9 (±0.8)/4.7 (±1.0)/172 (±105) と変化した。【結論】CaSR作動薬の錠剤から静注剤への切替は18ヶ月の長期使用において, CKD-MBD管理が困難になることはなく, 医療費適正化につながった。

P-323

エテルカルセチド投与下, 当院透析患者のCKD-MBD管理と栄養状態の検討

¹久里浜クリニック, ²横須賀クリニック, ³逗子桜山クリニック, ⁴三浦シーサイドクリニック
中西 太一¹, 稲葉 直人¹, 木村 寿宏², 田村 慎一², 福留 裕一郎³, 東海林 隆男⁴, 小澤 潔²

【目的】透析患者でCKD-MBD管理と栄養状態は相互に関連。Etelcalcetide (以下ete) 投与時上記推移を検討。【対象と方法】透析患者約360名の一外来施設で直近1.5年のete投与患者で, i-PTH値, P及びP+補正Caの透析学会ガイドライン (GL) 達成率, geriatric nutritional risk index (GNRI) 等の推移を診療録で後向き観察【結果】ete投与時, PTHは前503±111から1年274±104と順調下降しその後維持。達成率でP前66%が, 投与時67~90%推移, P+補正Caは前56%が投与時57~90%推移, GNRIは前(32) 91.1±6.6, 6月(26) 93.3±6.4, 1年(16) 92.6±5.8, 1.5年(10) 90.7±6.8%と維持 () 内は例数。個別の症例でも合併症入院等のイベントでの一過性の低下以外ではGNRIは維持。【考察と結論】当院でのete投与下, P, Ca管理しつつPTHを下降させ, GNRIから栄養状態は維持。Ca受容体作動薬は消化器症状で栄養低下の一因となるが, 当院ete投与下では問題なく実臨床上有用。

P-324

腎不全ラットの骨髄由来間葉系幹細胞におけるリン負荷の影響

¹昭和大学横浜市北部病院内科, ²昭和大学腎臓内科, ³昭和大学口腔生化学講座
加藤 憲¹, 溝渕 正英², 朝倉 慶¹, 和田 紗矢香¹, 山本 真寛¹, 伊藤 英利¹, 上條 竜太郎³, 緒方 浩顕¹

【背景】腎不全病態に伴う二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の骨髄の間葉系幹細胞 (MSC) への影響は明らかではない。今回SHPT腎不全ラットの骨髄よりMSCを分離し, 骨芽細胞分化に対する性質変化を解析した。【方法】SHPTモデルとして5/6腎摘 (Nx) + 高リン食 (HP) ラットを用い, 正常ラット (Nc) + 通常食 (NP) 群およびNx+NP群を比較対象とした。8週後に大腿骨より骨髄細胞を採取し骨芽細胞へ分化誘導した。【結果】Nx+HP群ではNx+NP群よりも血清P, iPTH, iFGF23が有意に高値であった。骨形態計測では骨形成, 骨吸収共にNx+HP群がNx+NP群よりも亢進していた。分化誘導後のALPmRNA発現はNc+NP群と比較してNx+NP群で低下し, Nx+HP群ではさらに減少していた。ALP染色・活性およびアリザリンレッド染色も同様の傾向を示した。【結論】腎不全ラットではMSCの骨芽細胞への分化能は低下し, SHPT状態ではさらに顕著となる傾向がみられた。腎不全および高リン負荷ではMSCの分化能が障害される可能性がある。

P-325

保存期腎不全における尿中P測定の意味

¹白鷺病院, ²大阪市立大学腎臓病態内科学, ³大阪市立大学代謝内分泌病態内科学

庄司 繁市¹, 豊川 美生¹, 宮脇 仁朗¹, 岡崎 久宜¹, 乗峯 京子¹, 首藤 亜佑美¹, 山川 健次郎¹, 奥野 仙二¹, 山川 智之¹, 石村 栄治², 稲葉 雅章³

【はじめに】CKDではFGF23が上昇しPTHが上昇し血清Pの上昇はeGFRが40をきってからである。血清Pを上げないためにFGF23とPTHの2重の抑制がかかっている。FGF23の測定が保険で出来ないため、尿中のP測定をしてFGF23の働きを知ることが出来ないかと考えた。【目的】保存期CKD患者における随時尿中のPの測定意義を検討【方法】当院の外來通院中の保存期CKD患者74名(Cr: 3.26 ± 1.81 mg/dL)を対象にした。1. 随時尿中P/Cr, P/Cr/eGFR, %TRP, iPTHについて検討。2. クエン酸第二鉄内服による尿中Pの変化を検討した【結果】尿中P/Crは腎機能, iPTHと相関はなかった。尿中P/Cr/eGFRは腎機能, iPTH, %TRPと有意な相関があった。%TRPはeGFRと正の相関があるが、腎機能が低下しても%TRPが81%以上の症例が見られた。%TRPが81%は尿中P/Cr/eGFRの0.015に相当した。クエン酸第二鉄の投与で尿中P/Crおよび尿中P/Cr/eGFRは低下傾向を示し、尿中P/Cr/eGFRが0.015を切る症例も見られた。【結論】保存期CKDにおいて尿中P(尿中P/Cr/eGFR)の測定は意義があると思われた。

P-326

リン吸着薬の血清リン値低下効果に対する胃酸分泌抑制薬の影響

¹慶應義塾大学血液浄化・透析センター, ²誠賀会渋谷ステーションクリニック, ³正賀会代々木ステーションクリニック
水口 齊¹, 吉田 理¹, 冠城 徳子², 藤野 鉄平³, 山下 賀正³, 大家 基嗣¹

【背景】炭酸カルシウムの血清リン値低下効果は胃酸分泌抑制薬(PPI)の影響を受けることが知られている。しかし、PPIが炭酸ランタン(LA), クエン酸第二鉄(FC), スクロオキシ水酸化鉄(SFOH)の効果に与える影響については未だ不明である。【方法】2016年1月から2017年12月の間に3透析施設において、慢性維持透析患者に対してLA, FC, SFOHのいずれかが新規に投与開始された際、11-28日後における血清リン値低下の程度を後ろ向きに検討した。【結果】PPIを内服していない場合LAは血清リン値を-18%まで低下させた(n=9, 平均内服量500 mg/日)が、PPI内服群(n=10, 平均内服量700 mg/日)では-3%のみにとどまり、血清リン値低下効果はPPI内服群において有意に減弱していた。FCは、PPI非内服群(n=7, 平均内服量571 mg/日)で-18%, PPI内服群(n=20, 平均内服量638 mg/日)で-17%のリン低下効果を示した。SFOHは、PPI非内服群(n=7, 平均内服量393 mg/日)で-7%, PPI内服群(n=18, 平均内服量556 mg/日)で-13%のリン低下効果を示した。【結論】FCやSFOHの効果は影響を受けない一方で、LAの血清リン値低下効果はPPIの影響を受けることが示唆された。

P-327

保存期CKD-MBD患者におけるクエン酸第二鉄水和物のFGF23に対する効果

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科
宮澤 晴久, 植田 裕一郎, 賀来 佳男, 平井 啓之, 大河原 晋, 森下 義幸

【目的】FGF23はCKD患者で保存期から上昇し、心血管疾患発展に関与していることが分かっている。しかし保存期CKDにおいてリン(P)吸着薬別のFGF23に対する効果は十分解明されていない。本研究では保存期CKD患者でクエン酸第二鉄水和物(FCH)のFGF23に対する効果を沈降炭酸カルシウム(CaCO3)と比較検討した。【方法】単施設前向き研究として、当科外來で血清P値4.0 mg/dL以上の保存期CKD患者にFCHとCaCO3を無作為割付投与し、投与前と3カ月後に血清FGF23, P, cCa, iPTHを測定し変化を解析した。【結果】同意の得られた39例の保存期CKD患者(年齢70.4±1.9歳, 男/女:25/14, eGFR 13.7 ± 1.0 ml/min/1.73 m², CKD stage: G3b 2名, G4 9名, G5 28名, P 4.7 ± 0.1 mg/dL)を対象とした。FCH群(17例)で統計学的有意差はないもののFGF23の低下傾向を認めた(3.99 ± 0.86 vs 2.96 ± 1.30 pg/mL p=0.54)が、CaCO3群(15例)では有意変化を認めなかった(2.49 ± 0.55 vs 2.49 ± 0.65 pg/mL p=0.99)。両群でP, cCa, iPTHは有意変化を認めなかった。【考察】保存期CKD-MBDにおいてクエン酸第二鉄水和物はFGF23を低下させる可能性が示唆された。今後研究を継続していく。

P-328

クエン酸第二鉄水和物錠(リオナ)投与による血液透析患者に対する貧血および高リン血症の改善効果

済生会熊本病院腎臓科

井上 浩伸, 副島 一晃, 入江 亮輔, 中川 美悠紀, 村田 真紀, 中川 輝政, 白井 純宏, 副島 秀久

【目的と方法】高リン血症かつ鉄欠乏を呈した当院維持透析患者に鉄含有リン吸着剤であるリオナを1500 mg/日を追加もしくは他剤から一部切り換え投与し、12ヶ月の経過を検討するスタディを行ったため報告する(UMIN000025478)。【結果】50例で分析した。12ヶ月後の投与量は 1010.0 ± 696.3 mg/日***であったが、血清リン値は $5.4 \pm 1.2 \rightarrow 5.0 \pm 1.1$ mg/dl*に改善した。フェリチン値は $38.0 \pm 21.2 \rightarrow 178.4 \pm 123.8$ ng/ml***に上昇したが、Hbが $10.4 \pm 1.1 \rightarrow 11.3 \pm 1.1$ g/dl***と改善した一方でESA製剤使用例での同薬剤投与量は開始時の63.8%***へ大幅に減量できた。経過中、重大な副作用を生じた症例はいなかった。(*p<0.05, ***p<0.001)【考察と結語】血液透析では残血による鉄喪失が避けられない。リオナ投与はリン低下効果と同時に、鉄補充によるHbの上昇やESA製剤の減量にも寄与する効果があることが示された。

P-329

腎不全環境、高リン環境が副甲状腺細胞周期に与える影響の検討

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, 横尾 隆

【背景】CKDは単に腎機能が低下するだけではなく、貧血や骨粗鬆症、易感染性などの合併症を引き起こす重篤な疾患である。中でも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。副甲状腺では、細胞増殖が著しく上昇することが知られている。【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、副甲状腺の細胞周期に関わる重要な遺伝子の発現を解析した。【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2週間与え作製した。解析する遺伝子群はサイクリン, サイクリン依存性キナーゼ(CDK), CDK阻害因子(CKI)に関わる遺伝子をターゲットとして解析した。【結果】腎不全環境に高リン環境が加わったとき、G1チェックポイントの分子機構において重要なCDKN1Bの発現が有意に減少し、またCDKN1Aは腎不全環境下でむしろその発現が上昇、さらに腎不全環境下でCDK4, サイクリンD2(CD2)の発現は低下した。【結論】SHPTの進展過程において重要な細胞増殖はCDKN1Bの発現低下により惹起され、CDKN1A, CKD4, CD2は細胞増殖に対して負に制御すべく遺伝子発現が変化していた可能性が示唆された。

P-330

軽度鉄濃度低下環境でのFGF23産生

¹大分県立看護科学大学, ²東海大学, ³福島県立医科大学
岩崎 香子¹, 末延 里沙¹, 一瀬 美穂¹, 濱中 良志¹, 大和 英之², 深川 雅史², 風間 順一郎³

【背景・目的】線維芽細胞増殖因子23(FGF23)は慢性腎臓病(CKD)初期から骨での産生が亢進している。この産生亢進にはリン濃度、副甲状腺ホルモン、炎症性サイトカインなどが関与する。一方、CKDでは鉄欠乏状態も頻発し、鉄欠乏もFGF23産生を亢進する要因と考えられているが、軽度な鉄不足環境での骨細胞応答は不明である。【方法】8週齢マウス下肢骨から単離した骨細胞を低用量の鉄キレート剤デフェロキサミン(DFO)添加培地で培養した。【結果】DFO添加により鉄濃度が軽度低下した培地では骨細胞のFGF23産生増加がみられた。同時にこの鉄不足環境では骨細胞のアポトーシスが生じていた。20 μM DFO添加培地では培養液中のATP量が増加し、細胞内Caの増加がみられたが、ATP依存性非選択的陽イオンチャネル(P2X7)受容体遺伝子発現は変わらなかった。【考察】鉄不足環境では骨細胞にアポトーシスが生じるが、この時産生されるATPが陽イオンチャネルP2X7を開口し、細胞外からのカルシウム流入を増加させることによりFGF23産生を亢進させる可能性が考えられた。

P-331

Fetuin-A-containing calciprotein particles (CPP) による fetuin-A 翻訳後修飾について

¹大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学, ²大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学, ³大阪市立大学大学院医学研究科血管病態制御学

上殿 英記¹, 森 克仁², 藤元 健太¹, 越智 章展¹, 仲谷 慎也¹, 津田 昌宏¹, 三木 祐哉¹, 森岡 与明¹, 庄司 哲雄³, 絵本 正憲¹, 稲葉 雅章¹

【目的】 Fetuin-A は約 60 kDa の糖蛋白質で Ca, P とコロイド状の CPP を形成し, 血管石灰化を抑制するが, CPP の生理的・病的意義は不明である. 本研究では CPP の肝 fetuin-A 発現に対する影響を検討した. 【方法】 既報通り CPP を合成した肝 HepG2 細胞に対して添加実験を行った. 【結果】 CPP は 60 kDa の fetuin-A の蛋白発現を上昇させたが, mRNA 発現には影響しなかった. CPP で誘導された 60 kDa の fetuin-A のバンドはグリコシダーゼ処理で下方へシフトし, また小胞体からゴルジ体への輸送阻害剤である brefeldin A は CPP による 60 kDa の fetuin-A 蛋白発現を抑制したため, CPP の糖鎖付加への関与が示唆された. 電顕では合成 CPP の細胞内取り込みは否定的であったが, 細胞内 Ca キレート剤である BAPTA-AM は CPP による 60 kDa の fetuin-A 蛋白発現を抑制した. 【結語】 CPP は HepG2 細胞において細胞内 Ca 濃度の変化を介して fetuin-A の翻訳後修飾を抑制することが示唆された.

P-332

血液透析患者の生命予後と透析導入前の各因子との検討

高知高須病院

池辺 弥夏, 水口 隆, 沼田 明, 末廣 正

【背景】血液透析患者の導入後の生命予後は様々な因子が関与している. しかし, 保存期腎不全患者の透析導入前の状態と生命予後の関係をみた解析は少ない. 今回は血液透析導入前半年間のデータと導入後の生命予後を検討した. 【対象と方法】 当院腎臓内科外来に通院中で 2010 年 1 月 1 日以後, 血液透析導入になった 521 例 (男性/女性: 340/181 例, 導入時年齢 70 ± 13 歳), 糖尿病合併 251 例, 血液透析導入 6 か月前～導入直前の臨床検査データの平均を用いて, 導入後の全原因の死亡を outcome とし, その要因を検討した. 【結果】 観察期間中 80 名が死亡. 4 分位で最も予後の悪い群では BMI, 血清アルブミン, GNRI が定値であった. 糖尿病の有無は生命予後に差がなかったが, 糖尿病合併者は導入時期年齢が 5 歳若かった. 生存者と死亡者の差では後者が導入年齢が高い, BMI が低い, HDL-C 値が低い, 血清 Cr とリン値が低い結果であった. Cox ハザードモデルでは導入時年齢とクレアチニンが関連した. 導入年齢が 70 歳までは予後に大きな差はないが, 70 歳代以上では著名に短くなった. Kaplan-Meier 法ではクレアチニン値が低いほど予後が悪かった. 【結論】 血液透析導入後の生命予後は導入時年齢以外に, 導入前 6 か月間の栄養状態不良が予後不良に関与している可能性があり, 保存期末期の栄養管理も重要と考えられた.

P-333

慢性腎臓病患者の透析導入時血清カリウム値と生命予後・心血管イベント・感染症イベントとの関連について

春日井市民病院

野田 悠平, 加藤 彰寿, 峠田 直人, 丹羽 俊輔, 三村 哲史, 坂 洋祐, 成瀬 友彦, 渡邊 有三

【緒言】慢性腎臓病 (CKD) 患者では, カリウムの排泄障害に加え, アシドーシスの合併や RAS 系阻害薬の併用によって高カリウム血症をきたしやすい状態にある. その一方で, 全身状態や栄養状態の低下および利尿剤の影響を反映して低カリウム血症で呈する患者も存在する. 今回血液透析導入時の血清カリウム値と 1 年後の全死亡率・心血管 (CVD) イベント・感染症イベントの関連性について検討を行った. 【方法】当院での 2013 年 4 月から 2018 年 3 月までの全透析導入患者 388 人を対象とした. 透析導入時の血清カリウム値において, 中央値である 4.7 mEq/L を基準に高 K 群と低 K 群の 2 群にわけて解析した. 【結果】低 K 群では Alb 値が低く, 利尿薬の使用歴が多かった. 低 K 群では高 K 群に比較して全死亡率は有意に高く ($p=0.015$), CVD イベント・感染症イベントの発生率も高い傾向を認めた. 多変量解析では独立した危険因子とまではならなかったが, 低 K 群において死亡リスクは高い傾向にあった. 【結語】透析導入時の血清カリウム値は, 栄養状態を反映している可能性があるが, 死亡率との関連性が示唆された.

P-334

糖尿病透析患者の HbA1c は透析導入後早期に上昇する

福岡会ふくみクリニック

尾上 友朗, 佐内 透, 福満 東馬

【緒言】糖尿病透析患者は増加の一途であり透析導入原疾患第一位となって久しいが, 残念ながら透析導入後の血糖コントロールに対する注目度は低い. 透析導入後に糖尿病コントロールは改善するとする考えも見られるが, それを示唆する知見は乏しく実態は明らかでない. そこで当院における糖尿病透析患者の導入後の血糖コントロールの推移についてまとめたため報告する. 【方法】 当院にて 12 ヶ月以上外来維持透析を行っている 2 型糖尿病を原疾患とする透析患者 31 名 (男 24 : 女 7, 導入時年齢中央値 65 歳) について, 透析導入時と導入後の HbA1c (NGSP 値; JDS 値の場合は換算式 NGSP 値 = $1.02 \times \text{JDS 値} + 0.25$ を用いた) の推移を後ろ向きに評価した. 【結果】 平均 HbA1c は透析導入 3 ヶ月の時点より有意に上昇し, 以後高値を維持した. 同時に平均アルブミン値は導入 1 ヶ月後から有意に上昇しており栄養状態の急激な改善を示唆した. HbA1c とアルブミン値には相関は見られなかった. 【考察】 透析導入により HbA1c が改善することはなく, むしろ増悪することが示された. それは透析導入により栄養状態が大きく改善することが寄与している可能性が示唆された. 糖尿病合併症の発症進展を抑制する目的でも糖尿病透析患者の血糖コントロールは予後を規定する上で重要であり, 導入後の急激な HbA1c の上昇には注意が必要である.

P-335

透析導入時の血清 HDL コレステロール値は透析導入後の心血管イベントと関連する

藤田医科大学

小島 昌泰, 稲熊 大城, 小出 滋久, 古志 衣里, 高橋 和男, 林 宏樹, 坪井 直毅, 長谷川 みどり, 湯澤 由紀夫

【目的】透析導入時の血清 high density lipoprotein cholesterol HDL (HDL-C) 値と透析導入後の心血管イベントとの関連について検討する. 【方法】新規透析導入患者を対象とした愛知県多施設共同前向き観察研究 (AICOPP) の登録症例のうち, 透析導入時の血清 HDL-C 値が測定されていた 1,161 例を対象とした. 血清 HDL-C 値を 4 分位 (低い方から Q1, Q2, Q3, Q4) で分類し, 心血管イベント発生を logrank 検定にて比較した. また, Cox 比例ハザードモデルによる解析で, 心血管イベント発生に関連する因子を抽出した. 【結果】経過中に 382 名 (32.9%) が心血管イベントを発症した. 血清 HDL-C 値の上昇に伴い有意に心血管イベントの発生率が低下した. 年齢, 性別などで補正した多変量 cox 比例ハザードモデルでは Q1 を対照とした場合, ハザード比ならびに 95% 信頼区間はそれぞれ, Q2 (0.82, 0.61-1.10), Q3 (0.72, 0.54-0.96), Q4 (0.57, 0.42-0.79) であった. 【結語】透析導入時の血清 HDL-C 値は, 透析導入後の心血管イベント発生と関連する.

P-336

75 歳以上の新規透析導入例の生命予後と導入前血清アルブミン・尿素窒素値の変動に関する検討

埼玉医科大学

小野 淳, 友利 浩司, 井上 勉, 岡田 浩一

【目的】高齢者の血液透析導入は増えているが生命予後は必ずしも良好ではない. 導入後の予後因子を明らかにすることは腎代替療法選択時の判断に重要である. 【方法】2008 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日に血液透析を導入した 75 歳以上の 225 例のうち, 導入前 24 か月間の検査データと導入後の生命予後を追跡可能な 91 例 (生存 76 名, 死亡 15 名), 年齢 81.1 [77.0-84.5] 歳, 透析 (観察) 期間 49.8 [24.0-77.5] ヶ月を対象とし, 年齢, 性別, 原疾患, アルブミン (Alb), 尿素窒素 (BUN) 等の検査値と ADL を調査. 【結果】Cox 比例ハードモデルでは導入時 Alb と ADL が生命予後に有意な因子であった. 導入前 24 ヶ月間の Alb と BUN の変動係数は死亡群で有意に高かった (Alb : 0.066 vs 0.083, $p=0.02$, BUN : 0.27 vs 0.44, $p=0.02$). 導入前 24-13 ヶ月 (遠隔期), 12-1 ヶ月 (直前期) に分けて検討すると, Alb, BUN の各期間の中央値は生存・死亡の両群間で差はないが, 死亡群で Alb 値が有意に低下 (3.3→2.7 $p<0.01$), 変動係数が有意に上昇 (0.056→0.082 $p=0.02$). 血清 Cr, Ca, P, Hb, T-cho の変動係数は有意差なかった. 【結語】高齢者では導入時の Alb 値に加えて保存期の Alb と BUN の変動係数も生命予後に有意に関連した. Alb が低下する症例では先んじて変動係数の上昇がみられた. 今後 Alb の変動係数を規定する患者背景を検討予定である.

P-337

高齢透析導入患者における透析導入時のアニオンギャップと透析導入後早期死亡との関連性

¹国立国際医療研究センター (NCGM), ²横須賀共済病院
坂本 絵美¹, 新井 洋平¹, 田中 啓之², 塩路 慎吾¹, 別府 寛子¹, 近藤 勲¹, 三谷 佑望¹, 片桐 大輔¹, 多田 真奈美¹, 日ノ下 文彦¹

【背景】末期腎不全ではアニオンギャップ (AG) 開大性の代謝性アシドーシスを呈しやすいが、透析導入 (導入) 時の AG と導入後の早期死亡との関連性に関する報告はない。【目的】高齢者で導入時の AG と導入後 1 年以内の死亡との関連を検討する。【対象】NCGM と横須賀共済病院で導入した 75 歳以上の患者 279 例。【方法】AG の変化量 (Δ AG) の算出: Δ AG = Na (mEq/l) - Cl (mEq/l) - HCO₃⁻ (mmol/l) - 12。 Δ AG により 3 群に分類 (G1: Δ AG > 3, G2: $0 \leq \Delta$ AG \leq 3, G3: Δ AG > 0)。死亡を主要評価項目として導入後 1 年間追跡。導入時の Δ AG と導入後 1 年以内死亡との関連性を Cox 比例ハザードモデルで解析。【結果】G1: 121 例, G2: 115 例, G3: 43 例で、死亡は 98 例 (G1: 46 例, G2: 35 例, G3: 17 例) だった。G2 に対する G1 と G3 のハザード比は G1: 1.33 (0.86-2.06), G3: 1.39 (0.78-2.48) で、背景因子で調整すると G1: 1.59 (1.00-2.53), G3: 0.83 (0.42-1.66) だった。【考察】AG は導入後の早期死亡を予測する新たな注目因子である。

P-338

本邦における導入時透析原疾患の経年的推移—80 歳以上の高齢透析患者に注目して—

こね森内科医院
小根森 元

【はじめに】2018 年 12 月の日本透析医学会の報告によると、透析導入患者の原疾患の第 1 位は糖尿病性腎症であり、横ばいで推移している。一方、高齢患者の増加は近年著しい。そこで透析原疾患の経年的推移と高齢者 (80 歳以上) の透析導入時原疾患の特徴を明らかにするため、過去 7 年間の日本透析医学会の統計調査 (CD-ROM 版) のデータを用い、導入時原疾患の経年的推移を統計学に検討した。【結果】(1) 79 歳以下の成人では、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎は減少し、腎硬化症は増加していた ($p < 0.01$, Cochran-Armitage trend test)。 (2) 80 歳以上では、a) 7 年間で患者数は 1.34 倍に、罹病率は 1.07 倍に増加した ($p < 0.01$)。 b) 糖尿病性腎症の占める割合 (平均 28.8%) に増減はなかった。【考察】7 年間で 80 歳以上の人口は 1.25 倍に増加しているため、80 歳以上の患者数の増加は人口増加と罹病率増加の相乗効果 ($1.25 \times 1.07 = 1.34$) であると考えられた。80 歳以上では、糖尿病性腎症だけでなくほとんどの原疾患で増加していた。糖尿病性腎症の占める割合が増減はなかったため、糖尿病により患者が増えているというよりも、80 歳以上の高齢者人口の増加に関連して患者が増加しているものと考えられた。【結論】過去 7 年間で、79 歳以下の成人の糖尿病性腎症は既に減少に転じていた。80 歳以上の透析患者の増加は、高齢者人口の増加が主因である。

P-339

新規透析導入患者における初年度心胸比の改善は良好な生命予後に関与する: 日本人前向きコホート研究

¹名古屋大学腎臓内科, ²明陽クリニック, ³藤田医科大学医学部
加藤 佐和子¹, 中内 佳奈², 鶴田 良成², 湯澤 由紀夫³, 丸山 彰一¹

【目的】末期腎不全患者は溢水に陥り易く、心機能障害や栄養障害の合併症例では特に顕著である。心胸比 (CTR) は透析患者の体液管理の指標として頻用されている。そこで透析導入後の CTR の変化が生命予後に関与するか検討した。【方法】新規透析導入患者前向きコホート研究 (Nagoya Immune system in ESRD study) の 137 名について、透析導入一年後の CTR と透析導入時の CTR の差 (Δ CTR: 1 年後 - 導入時) と、透析導入一年後からの全死亡と心血管死について解析した。【結果】CTR 悪化群 (Δ CTR: $0.1 \sim 9.8\%$) と CTR 改善群 (Δ CTR: $-15.7 \sim -0.1\%$) に分け Kaplan-Meier 生存曲線にて比較すると、CTR 悪化群では全死亡率 (Log rank 4.28, $P = 0.039$)、心血管死亡率 (Log rank 6.73, $P = 0.0095$) とともに上昇していた。CTR 改善群に対する CTR 悪化群の心血管死に対するリスク比は、年齢、性別、糖尿病、心血管既往で調整後 3.81 (Cox hazard model, 95% CI: 1.05-15.48)。CTR が 1 上昇した時の単位リスク比は 1.15 (95% CI: 1.002-1.33) と算出された。透析導入時の CTR 値は生命予後の予測に寄与しなかった。【結論】新規透析導入患者において、導入時に心胸比が大きいことより、導入後心胸比が改善できることが、その後の良好な生存に関与する可能性が示された。

P-340

維持透析患者における p50 の臨床的意義の探索

淀川キリスト教病院

宮川 博光, 富田 弘道, 福井 理沙子, 中川 真理, 高折 佳央梨, 加藤 かおり, 吉田 俊子

【背景】p50 は血液ガス分析の演算結果の 1 つで、酸素解離曲線の左右へのシフトを表す。透析患者では酸素解離曲線をシフトさせる要因として貧血、アシデミアを有する。したがって、p50 は透析患者においてこれらの値と何らかの関連を示す可能性があるが、その有用性はあまり議論されていない。また、透析患者の透析前 CO₂ 濃度は 22 mmol/L 以上が推奨されているが、酸素解離曲線の観点からは評価されていない。【目的】維持透析患者において、p50 と Hb, HCO₃⁻, 酸素運搬能 (CI × Hb で代用) との関連を評価する。【方法】後方視的横断研究。対象は当院外来維持透析患者 86 名 (男性 60 名)。心エコーは 72 名で実施。平均年齢 66.6 才, 透析歴 98.6 ± 71.3 ヶ月。【結果】p50 と Hb 濃度には相関を認めなかったが、心係数 (CI) との間には負の相関があると考えられた。また、p50 が正常範囲 (< 28) になる透析前 HCO₃⁻ 濃度のカットオフ値は 20.6 mmol/L であった。【結論】p50 は CI の参考となりうる。また、酸素解離曲線の観点から求めた透析前 HCO₃⁻ 濃度カットオフ値は、K/DOQI ガイドラインの推奨値に近い値となった。

P-341

透析患者におけるトランスフェリン飽和率 (TSAT) と予後の関連

¹東京女子医科大学病院第四内科, ²東京女子医科大学病院血液浄化療法科, ³常磐病院腎臓内科
鈴木 俊嗣¹, 花房 規男², 小松 水樹³, 潮平 俊治³, 岡崎 真之³, 渡邊 良太³, 川口 洋³, 土谷 健², 新田 孝作¹

【背景】維持透析患者において、トランスフェリン飽和率 (TSAT) は 20% 未満となることで赤血球造血刺激因子 (ESA) 低反応性が増加することが示されてきた。しかし炎症の有無において、TSAT の値と予後との関連がどう変化するかはわかっていなかった。【目的】維持透析患者において炎症の有無によって、TSAT の値と予後との間の関連が異なるかを検討した。【方法】常磐病院で維持透析中の 400 名の患者を対象として、観察期間 25 カ月の生命予後と、TSAT \geq 20%, CRP \geq 0.2 mg/dl、さらにはそれらの交互作用項との関連を検討した。その後、CRP 0.2 mg/dl で二群に分けた層別解析で TSAT と予後との関連を検討した。【結果】TSAT と CRP との間には、有意な交互作用を認めた ($p = 0.008$)。さらに、CRP \geq 0.2 mg/dl の群で、TSAT 低値が良好な予後と関連した ($HR = 0.34$, $p = 0.004$)。【考察】炎症の存在下においては TSAT が低い方が予後良好であり、TSAT 低値が望ましい可能性がある。【結論】炎症の有無で、TSAT と生命予後との関連は異なり、炎症存在下では TSAT が低値の方が予後がよい。

P-342

維持血液透析患者における NT-proBNP 値の予後予測能に関する検討

¹東広島医療センター, ²一陽会横川クリニック, ³広島大学病院透析内科, ⁴広島大学病院腎臓内科
佐藤 彩加¹, 内藤 隆之², 土井 盛博³, 正木 崇生⁴

【目的】海外の維持透析患者において NT-proBNP 値は総死亡および心血管関連死を予測するマーカーとして報告されているが、わが国の維持血液透析患者における NT-proBNP 値と予後に関する大規模で長期間の調査は乏しい。そこで NT-proBNP 値の長期予後予測能および透析前と後どちらがより予後に関連しているかを検討した。【方法】2011 年 12 月 1 日から 2012 年 11 月 30 日の間に、広島県内 14 の透析施設で維持血液透析中の 1430 例を登録し、5 年間前向きに観察し生命予後を調査した。1 年後、3 年後、5 年後における総死亡および心血管関連死に対する予測能を透析前と後 NT-proBNP 値を用いて Receiver operating characteristic 曲線で比較し、area under curve (以下、AUC) およびカットオフ値を検討した。【結果】患者背景は年齢 66 歳、男性 61%、糖尿病 36%。370 例が死亡し、心血管関連死を 153 例認めた。追跡完遂率は 82% であった。5 年総死亡および心血管関連死に対する透析前 NT-proBNP 値の AUC は 0.67, 0.63 で、カットオフ値は 4450 pg/mL, 5331 pg/mL であった。1 年後、3 年後、5 年後いずれにおいても総死亡および心血管関連死に対する NT-proBNP 値の AUC は透析前と後で有意な差を認めなかった。【結論】NT-proBNP 値は透析前と後で総死亡および心血管関連死に対する予測能に差を認めない。

P-343

血液透析患者の胸部大動脈石灰化スコアと予後との関連

¹三井記念病院内科, ²新小岩クリニック, ³新小岩クリニック船堀

羽柴 豊大¹, 本田 智子¹, 岸 智¹, 小倉 吉保¹, 竹中 悠人¹, 古川 恵美¹, 安倍 寛子¹, 真弓 健吾¹, 古瀬 智¹, 西尾 恭介², 正木 一伸², 加納 達也³, 三瀬 直文¹

【背景】透析患者の胸部大動脈石灰化は予後と関連するとの報告がある。【方法】維持血液透析患者321例(男211例, 64±11歳, 透析歴10±8年)を対象に, 2012年1-3月胸部レントゲンで大動脈弓部石灰化の程度が低い順に4段階(0, 1, 2, 3群)に分類し, 2018年12月まで7年間の予後を調べた。【結果】大動脈石灰化は0群:88例(27%), 1群:145例(45%), 2群:54例(17%), 3群:34例(11%)。石灰化スコアが高くなる程, 全死亡(0群:17例(19%), 1群:51例(35%), 2群:25例(46%), 3群:24例(71%), $p<0.0001$), 心血管死亡(0群:6例(6%), 1群:18例(12%), 2群:8例(15%), 3群:7例(21%), $p=0.038$)ともに有意に増加した。Cox-Hazard解析では, 石灰化3群と全死亡(HR:2.83, 95%CI 1.43-5.72, $p=0.003$), 心血管死亡(HR:4.46, 95%CI 1.29-16.0, $p=0.02$)が相関していた。【考察】胸部大動脈石灰化が強いほど全死亡, 心血管死亡が多く, 特に石灰化3群は独立した危険因子だった。胸部レントゲンをういた大動脈石灰化スコアは予後予測に有用である。

P-344

血液透析患者のCTによる大動脈石灰化の評価と石灰化に関与する因子の検討

¹日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科, ²敬愛病院腎臓内科
丸山 範晃¹, 樋口 輝美², 大野 迪子¹, 小熊 秀隆¹, 丸山 高史¹, 阿部 雅紀¹

【目的】マルチスライスCT(MSCT)にて血液透析患者の大動脈の石灰化を評価し, 石灰化と関連を示す因子, 危険因子となりうる要素を検討した。【方法】維持血液透析患者190名(男性131名, 女性59名, 平均年齢69±11歳, 平均透析歴53±59ヶ月, 原疾患が糖尿病性腎症58%)を対象とした。64列MSCTにて, 大動脈弓部頂部から腹部大動脈の総腸骨動脈分岐部まで撮影を行い, Agatston法にて石灰化を定量化し解析を行った。また多変量解析にて大動脈弓部と腹部大動脈の石灰化に対する危険因子を検討した。【結果】大動脈石灰化との間に正の相関関係を示したものは, 年齢, 透析期間, CTR, n-PCR, baPWV, リン値, Ca×P値, CRP値, IL-6濃度であった。一方, 負の相関関係を示したものは血小板数であった。多変量解析の結果では, 大動脈石灰化の独立した危険因子として, 大動脈弓部では, 透析期間, baPWV, Ca×P値, iPTH濃度, CRP値であった。一方, 腹部大動脈では, baPWV, Ca×P値であった。【結論】血管石灰化の危険因子は大動脈弓部と腹部大動脈の間に違いがあることが確認された。一方, 共通する危険因子はbaPWVとCa×P値であることが確認された。

P-345

透析患者の血管石灰化における終末糖化産物(AGEs), 慢性炎症の役割の解明

¹順天堂大学医学部腎臓内科, ²久留米大学糖尿病性血管合併症病態治療学講座, ³海部医院
長澤 肇¹, 上田 誠¹, 藪内 純子¹, 大塚 智之¹, 山岸 昌一², 海部 久美子³, 鈴木 祐介¹

血管石灰化は, CKD患者において心血管イベントの強力な危険因子である。一方, 糖尿病(DM)やCKDで蓄積するAGEsは動脈硬化などの血管合併症のみならず血管石灰化への関与が示唆されているが, 透析患者における詳細な役割は不明である。同意が得られた37名の当院外来維持透析患者を対象に, AGEs, 慢性炎症マーカーを測定し, 腹部CTにおける腹部大動脈石灰化スコア(CS, Agaston score)との関連を比較した。さらには, CSの進展速度(後ろ向き, 過去CTとの比較)との関連を比較した。対象患者において, AGEsは有意に増加を認め, geriatric nutritional risk index(GNRI)と有意に相関を認めた。また血管石灰化はAGEs, Ca, Pではなく年齢, ABI, ADMAと有意に正の相関を認めた。そして血管石灰化進展にはHs-CRP, IL-6, TGと有意な相関を認めた。透析患者において, AGEsの上昇に栄養状態が, さらには血管石灰化の進展には慢性炎症が関与している可能性が示唆された。

P-346

血液透析患者でのマトリック Gla 蛋白の一塩基多型の大腿骨骨密度への影響

¹兵庫医科大学病院, ²明和病院, ³住吉川病院
深尾 亘¹, 蓮池 由起子¹, 山川 朋², 豊田 和寛², 長澤 康行¹, 倉賀野 隆裕¹, 中西 健³

【目的】マトリック Gla 蛋白(MGP)は血管石灰化や骨折に関与する蛋白質である。MGPには一塩基多型(SNP)がプロモーター領域に存在し, その1つであるT-138Cは3種類(CC型, CT型, TT型)あることが知られている。今回, 血液透析患者のMGPのSNPの種類により血管石灰化や骨代謝への影響があるかを比較検討した。【方法】維持透析患者51人においてT-138Cをシークエンス解析により同定し, 一般血液検査, 血管石灰化に関連する検査として胸部X-p, 腹部CTの石灰化を評価した。また骨代謝の検査として大腿骨の骨密度および骨マーカーを開始前と1年後に測定した。【結果】CC型が9名, CT型が17名, TT型が25名であった。開始時での3群の各パラメーターの違いは認めなかったが, 1年後CT型で大腿骨の骨密度が有意に低下した。胸部X-pを用いた血管石灰化は3群で変化はなく腹部CTによる評価で3群ともに石灰化が有意に増加した。【結論】透析患者において, MGP-138CT型は骨密度の低下と関連する可能性が示唆された。

P-347

血液透析患者におけるカルニチン補充療法による除脂肪体重と身体機能の維持効果

¹日本大学内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野, ²敬愛病院腎臓内科, ³明理会中央総合病院腎臓内科
丸山 高史¹, 丸山 範晃¹, 宮里 紘太¹, 奈倉 千苗美¹, 高島 浩之¹, 北井 真紀¹, 樋口 輝美², 菊池 史³, 阿部 雅紀¹

【目的】レボカルニチン欠乏は血液透析患者で頻度が高い。しかしレボカルニチン補充による除脂肪体重(LBM)や身体機能改善の有効性に対して明らかにされていない。そこで今回我々は血液透析患者に対してレボカルニチン投与後12か月後の変化を除脂肪体重や各身体機能についてコントロール群と比較検討した。【方法】試験デザインは多施設, 無作為化, 2群並行群間とした。週3回の維持血液透析を受けている患者91例に対して1000mgのレボカルニチン注射を週3回投与する群とコントロール群の2群に分けて行った。主要エンドポイントはLBMのベースラインからの変化率とした。副次エンドポイントとして上腕筋周囲(AMA)と握力, 栄養状態について評価した。【結果】LBMやAMAの他, ドライウエイトや体格指数(BMI), 握力についてカルニチン投与群では前後で有意な変化が無かったのに対してコントロール群では有意な減少が見られた。【結論】血液透析中のカルニチン欠乏症を呈する患者に対してレボカルニチンの補充はLBMや身体的機能を維持するのに有用である。

P-348

透析患者におけるカルニチン欠乏症の頻度とカルニチン除去率の検討

¹日本大学内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野, ²優人クリニック腎臓内科, ³敬愛病院腎臓内科
丸山 高史¹, 畑中 善成¹, 秋谷 友里恵¹, 堀上 友美¹, 鄭 立晃¹, 古川 哲也¹, 富田 兵衛², 樋口 輝美³, 阿部 雅紀¹

【目的】レボカルニチン欠乏症は血液透析患者で頻度が高い。今回我々はカルニチン欠乏症の有病率を調査した。また, 血液透析および血液濾過透析による血清カルニチン除去率について検討した。【方法】カルニチン欠乏症を血清遊離カルニチン濃度 $<20 \mu\text{mol/L}$, カルニチン機能不全をアシルカルニチン濃度/遊離カルニチン濃度 >0.4 と定義して150例の血液透析患者において調査した。さらに血液透析施行群および血液濾過透析施行群で除去率の比較を行った。【結果】透析患者全体においてカルニチン欠乏症とカルニチン機能不全の割合はそれぞれ25.3%と86.7%であった。血液透析と血液濾過透析法の遊離血清カルニチンの減少率は, $64 \pm 4\%$ と $75 \pm 7\%$ であり, 後者は有意に除去率が高値であった($P<0.0001$)。【結論】血液透析患者におけるカルニチン欠乏症の有病率は高頻度で認められた。血清カルニチン除去率は, 血液透析濾過で有意に高値であった。今後, 透析患者において, レボカルニチン投与により臨床症状の改善が得られるか検討する必要がある。

P-349

透析患者におけるカルニチン欠乏症に対する治療効果についての検討

¹峰毅会吉田病院泌尿器科, ²峰毅会吉田病院内科
田代 孝一郎¹, 垣田 朋子², 吉田 直正¹

【目的】以前より透析患者においては血中カルニチン濃度が低下していることが指摘され、補うことで腎性貧血、足のつりのなどの症状の改善などが報告されている。近年、医薬品として処方できるようになったが血中濃度が測定できず評価ができなかった。今回我々はカルニチン欠乏症に対する評価と治療後の評価をおこなったので報告する。【方法】当院で通院している血液透析患者38名(男性29名女性9名)を対象にカルニチン血中濃度を測定しカルニチン欠乏症と考えられた32名を対象にレボカルニチン製剤投与群(24名)と栄養指導群(8名)にわけ開始前と6か月後に血液検査と体の状態に関するアンケート調査をおこなった。【結果、考察】6か月後にレボカルニチン製剤投与群ではすべての患者においてカルニチン欠乏は解消されていたが栄養指導群では改善されていなかった。エリスロポエチン製剤の使用量や足のつりのといった筋症状については一部改善されたものの大部分の患者に変化はなかった。短期間のカルニチン投与のみでは自覚他覚症状とも改善効果を認めず長期期間の観察が必要と考えられた。

P-350

慢性透析患者の内分泌疾患について

¹総研会五井クリニック, ²帝京大学ちば総合医療センター第三内科
堀川 哲彦¹, 岡崎 亮², 松崎 健三¹

【目的】視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系は内分泌機能調節系の中でも重要な部分であるが、慢性腎不全患者のHPA系機能障害の報告は少ない。今回我々は維持透析患者に、ACTH単独欠損症、pseudo Cushing state、ACTH単独欠損症に甲状腺機能低下症を合併した症例を経験した。それを踏まえて、維持透析患者におけるHPA系について検討を行ったので報告する。【対象・方法】対象は当クリニックにて通院透析を行っている安定維持透析患者50名。週初めに15分以上の安静臥床を保った後に、ACTH、コルチゾール、血糖、ナトリウム、カリウムを採血した。尚、症例患者では迅速ACTH試験、4者負荷試験、デキサメタゾン抑制試験等を施行して、診断を行った。【結果】平均値はそれぞれACTH 26.7±16.9 pg/mL(基準値:7.2~63.3)、コルチゾール 12.0±3.4 μg/dL(基準値:4.5~21.1)であった。ACTHとコルチゾール、および年齢・透析歴・性別・血糖・ナトリウム・カリウムで各相関関係を調べたが、有意な相関はなかった。【考察】維持透析患者では、透析により電解質や血糖が強制的に補正されてしまうために内分泌疾患を見逃す場合がある。維持透析患者の不定愁訴の中にはHPA系異常をきたしている可能性があり、積極的に測定することが望まれる。

P-351

低T3症候群は血液透析患者でどのような病態を反映しているか

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】血中甲状腺ホルモンは、飢餓や疾病が持続すると、軽症ではT3は低下し、重症化して長期化するとTSHの上昇をともなわずにT4の低下をきたすことが報告されている。今回、血液透析(HD)患者で、低T3症候群がどのような病態を反映しているか検討した。【方法】導入3か月以上経過したHD患者116名(男性46名/女性70名、平均年齢69.5歳)を対象とした。原疾患は糖尿病性腎症51名/非糖尿病性腎症65名である。測定項目は、血圧、ヘモグロビン、アルブミン、Ca×P、LDL-C、CRP、IL-6、FT3、FT4、TSHであり、HD患者のTSH、T3、T4が低値を示す割合、低T3症候群の臨床的特徴、FT3とIL-6、CRP、アルブミンとの関係について検討した。【結果】HD患者で、TSHは12.1%、FT3は49.1%、FT4は28.4%で低下していた。また、CRPならびにIL-6が上昇するにつれてFT3は低下したが、アルブミンとの関係は認められなかった。【結論】潜在性の感染、炎症が低T3症候群の発症に関与していることが、また、低T3が持続することによりHD患者の予後に影響を与えていることが示唆された。

P-352

2型糖尿病を合併した維持血液透析患者におけるグルカゴン測定法の検討

¹新潟大学機能分子医学講座, ²新潟大学病態栄養学講座, ³新潟県立大学健康栄養学科, ⁴甲田内科クリニック, ⁵信楽園病院, ⁶片桐記念クリニック, ⁷新潟大学保健管理センター, ⁸三和化学研究所, ⁹群馬大学生体調節研究所, ¹⁰新潟大学腎膠原病内科
吉澤 優太¹, 細島 康宏², 蒲澤 秀門², 田邊 直仁³, 甲田 豊⁴, 島田 久基⁵, 高澤 哲也⁵, 伊藤 孝仁⁶, 鈴木 芳樹⁷, 宮地 淳⁸, 浜島 齊⁸, 小林 雅樹⁹, 北村 忠弘⁹, 成田 一衛¹⁰, 斎藤 亮彦¹

【背景】サンドイッチELISA法(ELISA法)によるグルカゴン測定は従来のRIA法に比べ、より正確に測定が可能であるとされている。だが、慢性腎不全患者の血漿では交差分子が増加している可能性があり、正確性の詳細は不明である。【方法】我々が行った「2型糖尿病を合併した維持血液透析患者におけるリナグリプチンとの比較によるオマリグリプチンの有効性・安全性及び患者QOLへの影響に関する非劣性試験」の被検者26人(男性20名、平均年齢67.4歳、平均透析年数5.8年)の試験開始時における、透析前後の血漿52検体を用い、ELISA法(W社、M社)及び高精度に測定可能な質量分析法でグルカゴンを測定し、相関を検討した。【結果】W社及びM社のELISA法によるグルカゴン値と質量分析法によるグルカゴン値との相関係数は、各々0.86(p<0.001)、0.95(p<0.001)であった。【結論】血液透析患者の血漿においてもELISA法で、正確にグルカゴン測定が可能である。

P-353

血液透析患者における血清炭酸ガス濃度と重炭酸イオン濃度の関連性の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター
平井 啓之, 青松 昭徳, 伊藤 聖学, 賀来 佳男, 大河原 晋, 森下 義幸

【目的】血清中の炭酸ガス(血清CO₂)は重炭酸イオン(HCO₃⁻)と強い相関があると報告されているが、血液透析患者患者での報告はない。【方法】シャントからの採血時に血清CO₂とHCO₃⁻を同時測定した149検体を解析対象とした。血清CO₂とHCO₃⁻の関連をピアソンの相関係数にて検討し、さらにCO₂のアシドーシス(HCO₃⁻<24 mmol/L)およびアルカローシス(HCO₃⁻≥24 mmol/L)の評価における診断能を2×2分割表を用いて解析した。【結果】血清CO₂とHCO₃⁻は強い相関を認めた(r=0.92, p<0.001)。血清CO₂の診断能は感度100%、特異度50%、陽性予測値96.5%、陰性予測値100%、正診率96.6%であった。【結論】血液透析患者において血清CO₂はHCO₃⁻と強い相関を認め、代謝性アシドーシスとアルカローシスの判別に有用であることが示唆された。

P-354

維持HD患者の低マグネシウム血症と体組成

¹一陽会原田病院腎臓内科, ²一陽会一陽会クリニック, ³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, 丹治 知恵², 碓井 公治², 土井 盛博³, 正木 崇生³, 重本 憲一郎¹

【目的】HD患者の血清マグネシウム(Mg)値と体組成の関連を調べた。【方法】維持HD患者を対象とし、透析前採血と透析30分後のBody Composition Monitorによる体組成分析を行った。MgのTertile(T)により群別し、生存率とLogistic分析によるT1群の規定因子を調べた。【結果】対象(n=215)の年齢、透析期間は夫々73(65-81)歳、44(8-96)ヵ月であった。MgはT1:T2:T3は<2.3 mg/dl, 2.3-3.5 mg/dl, >3.5 mg/dlでT1, T2, T3群のBody cell mass index (BCMI) (5.7±1.9, 6.4±2.1, 6.6±2.2 kg/m², p<0.05), Overhydration/Extracellular water (OH/ECW) [11.7 (4.5-21.9), 4.8 (1.0-14.1), 8.5 (-0.5-15.0) %], p<0.01には有意差が認められたが、Body mass index, Lean tissue index, Fat tissue indexには有意差がなかった。T1群はT2, T3群に比し高齢で、透析歴が短く、血清Albumin [3.3 (2.8-3.5), 3.4 (3.1-3.6), 3.5 (3.1-3.8) g/dl], 尿酸, nPCR, nPNAは低値で、CRP [0.44 (0.10-1.66), 0.20 (0.05-0.98), 0.17 (0.06-0.47) mg/dl]は高値であった(p<0.05)。累積3年生存率はT1群57.7%, T2+T3群で67.9%であった(p<0.05)。BCMI [OR (95% CI): 0.86 (0.74-1.00), p<0.05], OH/ECW [OR (95% CI): 1.03 (1.01-1.06), p<0.05]はいずれも年齢、透析歴、血清アルブミンと独立してT1群の有意な規定因子であった。【結論】維持HD患者の低Mg血症は低3年生存率、筋消耗、溢水を反映する体組成のBCMI, OH/ECWと有意な関連を示した。

P-355

透析症例における亜鉛値と補充療法

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

【背景】近年、亜鉛の役割の解明が進み、食欲低下、味覚障害、褥瘡治療遅延、精線機能不全、貧血などに関与し、銅不足では貧血、MDS、亜急性性連合性骨髄変性症が起こる。今回、自験透析例の亜鉛値の実態と補充療法の経緯を報告する。【対象と方法】二条駅前クリニック通院透析者65名、対照として東寺南病院の健診者67名を対象に分析した。統計解析はEXCEL統計2015を用いた。【結果】1. 亜鉛欠乏 ($60 \mu\text{g}/\text{dL}$) は42%、潜在性亜鉛欠乏 ($80 \mu\text{g}/\text{dL}$) を含めると94%を占めた。2. 亜鉛値分布では透析群は健診群に比し、低値を示した ($P<0.001$)。3. 亜鉛値は、午前値が午後値より、高値を示した ($P<0.01$)。4. 低亜鉛の予測変数はアルブミンである ($\text{AUC } 0.7729$)。5. 亜鉛と銅は逆相関、亜鉛とHbは順相関を示した。7. 低亜鉛血症への酢酸亜鉛 (50 mg) の投与1ヶ月で上昇した ($P<0.05$)。【総括】1. 亜鉛値分布からみると透析者群と健診者群は別集団である。2. 低亜鉛の予測変数はアルブミンであり、低アルブミンが低亜鉛を招来すると考えられる。3. 銅低値を起こさない亜鉛補充上限値は $123 \text{ mg}/\text{dL}$ である。4. 亜鉛の補充療法に際しては、銅値の低下に注意を払うべきである。

P-356

日本人透析患者における性差と予後についての検討

¹名古屋大学腎臓内科, ²安城更生病院腎臓内科, ³深津医院, ⁴藤田医科大学腎臓内科

小崎 陽平¹, 森永 貴理², 加藤 規利¹, 石本 卓嗣¹, 小杉 智規¹, 稲熊 大城¹, 玉井 宏史², 深津 敦司³, 丸山 彰一⁴

【背景】透析患者の生命予後は欧米では性差がないが、日本人では女性が男性より死亡率が低いとされる。我々は日本人透析患者で性差と予後について検討した。【方法】愛知県の17施設が参加した透析導入コホートAICCOP研究の1395名(女性458名)を対象として背景因子を検討。3年総死亡をアウトカムとして年齢、性別、体格指数(BMI)、糖尿病、CRP、血清アルブミン、スタチン使用、心血管疾患(CVD)および悪性疾患歴で調整しロジスティック回帰分析。【結果】糖尿病(女49.8% vs 男56.0%; $P=0.028$)、CVD(38.2 vs 49.8%; $P>0.001$)は有意差あり。年齢(mean \pm SD, 68.2才 \pm 12.7 vs 67.7 \pm 12.8; $P=0.51$)、BMI(23.3 \pm 5.3 vs 23.5 \pm 3.9; $P=0.30$)は差なし。多変量解析で女性(オッズ比OR 0.66; 95% CI 0.47-0.91)は独立した予後良好因子であった。3年総死亡をCVD有無で層別化するとCVD非合併群では女性は予後良好(女9.2% vs 男17.7%; $P=0.001$)、CVD合併群では性差なし(28.6% vs 30.0%; $P=0.73$)。【結論】CVDを合併した女性には積極的な治療介入が有益である可能性がある。

P-357

当院における高齢透析導入患者の認知機能とフレイル状態

¹東北大学病院血液浄化療法部, ²東北大学医学部医学系研究科腎・高血圧・内分泌科
藤倉 恵美¹, 吉田 舞¹, 山本 多恵², 宮崎 真理子²

【背景】高齢者の予後因子としてフレイルが目されている。透析患者において、フレイル有病患者が多く、フレイルの患者は入院リスク、死亡リスクともに高いことが知られている。高齢透析患者においては認知機能も自立した療養生活を送る上で重要な役割を果たす。【目的】高齢CKD患者の透析導入時における身体機能、認知機能の低下リスクを明らかにする。【対象】当院で2017年1月-2018年12月に血液透析に導入した患者104名のうち、自宅に退院し外来維持透析に移行した65歳以上の患者54名を対象にした。【方法】透析導入後退院可能となった時点でMini Mental Statement Examination (MMSE)、フレイル評価各項目、栄養関連の検査データ、CONUTスコア、バイオインビータン法による体組成分析を行った。【結果】年齢と栄養指標関連の検査データ、CONUTスコア、体脂肪率等の身体指標は相関がみられなかった。MMSEのスコアも年齢とは相関していなかった。MMSEの結果認知症が疑われたのは9名(17%)であった。認知機能低下とフレイル状態は関連があり、浮腫率はMMSEスコアとよく相関していた。【考察】認知機能低下が疑われる高齢CKD患者は、体液過剰状態でやせが進行しており、身体的フレイルを呈するリスクが高い。

P-358

脳MRSによる血液透析患者の認知機能評価

¹あさおクリニック, ²筑波技術大学, ³北柏りハビリ総合病院
大和田 滋¹, 平山 暁², 金井 俊樹³

【目的】健康成人とHD患者の後部帯状回脳代謝関連物質NAA (N-acetylaspartate), Cr (creatinine), Mionositol (MI) をMRSで測定し認知機能との関連性を検討した。【方法】2015年から3年間、健康成人(N)延49名、認知機能正常透析患者延57名(HD-N)、MCI患者延33名(HD-M)、認知症患者延30名(HD-D)を対象に帯状回後部のNAA, Cr, MI各濃度を計測し各物質に対するCr比を算出した。また3年間の経過観察で認知症が進行した10名についてこれらの推移を計測した。【結果】HD群はNAA減少, MI増加がみられ、NAA/Cr, MI/Cr比は夫々HD-Nで 1.58 ± 0.17 , 0.90 ± 0.27 、HD-M 1.70 ± 0.20 , 1.00 ± 0.29 、HD-Dで 1.53 ± 0.20 , 0.96 ± 0.25 とNの 1.69 ± 0.17 , 0.78 ± 0.21 と比較し有意な異常値を示した。進行例ではNAA/Crは1.1~1.9倍の低下、MI/Crは0.7~37.5倍の増加を示した。【考察】様々な神経・精神疾患において脳視床下部や海馬など各部位のNAA減少, MI増加は指摘されている。透析患者での報告は睡眠障害や記憶力低下について上記の変動が認められている。しかし、認知機能に問題がないHD患者でもNAA/Cr, MI/Crは健康成人と比べ有意な変動を示したことからHD患者の脳代謝機能判定にMRSの有用性が示唆された。MIは浸透圧調整に関与する物資でもあるが、NAAはニューロン数のみではなく髄鞘形成・維持に重要な働きをしていることも報告されておりニューロンミトコンドリア機能を含め今後詳細な検討が必要である。

P-359

血液透析(HD)患者における海馬傍回・海馬鉤の虚血領域の1年変化についての検討

¹東京西徳洲会病院, ²湘南藤沢徳洲会病院, ³葉山ハートセンター, ⁴湘南鎌倉総合病院

真柴里 恭子¹, 持田 泰寛⁴, 石岡 邦啓⁴, 岡 真知子², 福内 史子³, 守矢 英和⁴, 日高 寿美⁴, 大竹 剛靖⁴, 小林 修三⁴

【目的】HD患者における1年間の海馬傍回・海馬鉤の虚血領域変化と関連因子を探る。【方法】脳卒中歴のないHD患者16名(平均69.1 \pm 11.4歳, 男:女11:5)を対象に¹²⁵I-IMPによる安静脳血流シンチを行い定量的統計解析により海馬傍回・海馬鉤の虚血領域総量(extent \times severity)を算出した。1年後虚血領域拡大の有無について、ベースラインの各種パラメーターと比較・検討した。1年後の変化量はカテゴリー化した。【結果】ベースライン時、左右の海馬傍回・海馬鉤虚血領域は併存疾患による差はなかった。総ホモシステイン(tHcy) $19.0 \mu\text{mol}/\text{L}$ 以上の高tHcy群は13例($28.4 \pm 8.1 \mu\text{mol}/\text{L}$)おり、正常tHcy群と比較し1年後左海馬鉤で有意に虚血領域が拡大($p=0.03$)した。葉酸を服用した5例は非服用群に比べ1年後右海馬傍回で有意に虚血領域が縮小した($p<0.01$)。【考察】血液透析患者の海馬傍回・海馬鉤の虚血に対し葉酸投与や高tHcy血症の改善は有用と考えられた。

P-360

透析患者の至適血圧の評価

¹JCHO 相模野病院, ²北里大学病院腎臓内科学

宮坂 竜馬¹, 高橋 遼¹, 渡會 梨紗子¹, 青山 東五², 竹内 康雄²

【背景・目的】透析患者の至適血圧や、家庭・透析中血圧のどちらが有用か、明確な基準はない。そのため、透析患者の家庭・透析中血圧と左室心筋重量係数(LVMI)、上腕-足首間脈波伝播速度(baPWV)との関係を明らかにした。【方法・対象】対象は、2015年4月1日から3年間当院で維持透析を行い、家庭血圧・透析開始時・返血後血圧が評価できた症例。各4点の収縮期血圧(SBP)と拡張期血圧(DBP)の平均値を求めた。1年毎の血圧平均値と、その年の心臓超音波検査から算出したLVMI, baPWVが相関するかを検討した。【結果】対象は、22名(男12人, 女10人)。平均年齢69.0歳。糖尿病性腎症8名(36%)。3年間の平均値 \pm SDは、早朝血圧 $150 \pm 12/77 \pm 9 \text{ mmHg}$ 、透析開始時血圧 $157 \pm 14/80 \pm 9 \text{ mmHg}$ 、返血後血圧 $154 \pm 12/81 \pm 10 \text{ mmHg}$ 、就寝時血圧 $147 \pm 15/75 \pm 11 \text{ mmHg}$ 。各年のLVMI(平均値 \pm SD)は、 $147 \pm 48 \cdot 146 \pm 47 \cdot 143 \pm 44 \text{ (g/m}^2\text{)}$ 、baPWVは、 $2217 \pm 1082 \cdot 2247 \pm 798 \cdot 2448 \pm 910$ であった。LVMIは、2015年の早朝SBP、透析後SBPと各4点の拡張期血圧には相関しなかった。それ以外の各年のSBPとDBPは相関 ($0.51 < r < 0.64$, $p < 0.05$) した。baPWVは、各年4点のSBPとDPBすべてに相関 ($0.62 < r < 0.87$, $p < 0.01$) した。【結論】維持透析患者の年平均血圧は心血管イベントや予後に関する鋭敏な予知因子である。また、透析前後の血圧に加え家庭血圧の重要性も示唆された。

P-361

電解水透析では呼気水素が増え、1回の透析で血糖が低下しLDL-Cが増加する

国立病院機構大阪医療センター腎臓内科
岩谷 博次, 朝比奈 悠太, 小泉 信太郎, 倭 成史

【目的】分子状水素を含む透析液を用いた電解水透析は、維持透析患者の予後を改善すると報告されている。本効果が透析液から取り込まれた水素によるものかを調べるため、電解水透析が呼気水素へ及ぼす影響を検討した。また糖、脂質代謝への影響も検討した。【方法】対象は、本研究に同意した8名の入院血液透析患者。電解水透析と通常透析を行い、透析開始から終了後30分までの呼気水素濃度を経時的に測定し、AUCを計算した。また各透析の前後で血糖、脂質を測定した。統計解析はWilcoxon符号順位検定を用いた。【結果】患者は年齢中央値74(四分位範囲63-79)歳、女/男3/5。呼気水素AUCは、電解水透析で502(261-1541)ppm×時、通常透析で45(11-149)ppm×時と有意差を認めた($p=0.0078$)。LDL-C(mg/dL)は電解水透析で75(39-102)から78(43-105)と有意に($p=0.0156$)増加し、通常透析では79(45-105)から78(49-103)と差は認めなかった。血糖(mg/dL)は電解水透析で142(111-168)から117(99-144)と有意に($p=0.0078$)低下し、通常透析では144(111-184)から129(105-166)と差は認めなかった。【考察】通常透析に比べ、電解水透析では呼気水素量が有意に増加し、透析液より体内に分子状水素が取り込まれたことが示唆された。電解水透析の1セッションで、血糖を抑制し、LDL-Cを上昇させた。

P-362

血圧解析プログラムで評価したオンラインHDFの血圧に対する効果について

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久里浜クリニック
小澤 潔¹, 木村 寿宏¹, 田村 慎一¹, 福留 裕一郎², 東海林 隆男³, 稲葉 直人⁴, 中西 太一⁴

【目的】1) オンラインHDFは血圧安定性に有用か。2) 前希釈と後希釈で差があるかを検討する。【対象】1) 1年以上の透析歴があり、前希釈オンラインHDFに変更後1年以上経過した患者123名(男83名、女40名、平均年齢63歳、平均透析歴14.9年)。2) 2018年3月全患者を前希釈から後希釈に変更した。変更時3か月以上のHDF歴のある患者152名。【方法】眞仁会の血圧解析プログラムは常時最新4週間の曜日別)透析回数、2) 血圧<90、<100を生じた透析回数、3) 体重増加量、増加率、除水量、透析前と後の血圧、透析中の最大血圧差の(4週間での最小値、最大値、平均値)、4) 最小血圧出現時間と補液回数/総量を一覧表示できる。各月最後の1枚をその月の結果として残す。また、2005年から約200万回の透析の解析結果を保存している。【結果】1) HDと前希釈HDFの各1年の解析では、血圧下降(BP<90、BP<100)を生じる頻度、透析前後の血圧、透析中の最大最小血圧差、補液回数、補液総量に有意差はなかった。2) 前希釈の2月に比べ、後希釈の4月は、除水量、透析中血圧変動に差はないものの、血圧<90、<100となる頻度は増加した。季節差を考慮し、発表時には前後1年での解析をする。

P-363

透析モードによる透析中血漿量減少への予防効果の検討

新久喜総合病院腎臓内科/透析科
種本 雅之、小迫 幸男、岡崎 幸生

【背景】血液濾過透析(HDF)は血液透析(HD)と比較し、透析中血圧低下(IDH)の頻度を減少させることが報告されている。IDHの主因と推測される透析除水による透析中血漿量減少(IPVD)を透析療法間で比較した。【方法】維持透析導入後1年以上の透析歴を持つ患者を対象に透析中のヘモグロビン濃度(Hb)とヘマトクリット(Ht)変化に基づき算定したIPVDを、115、59、39、33セッションの通常HD、push pull法HDF(pp-HDF)、前希釈法HDF(pre-HDF)、後希釈法HDF(post-HDF)で比較した。【結果】通常HD、pp-HDF、pre-HDF、post-HDFで、ドライウエイトに比較した除水による透析間体重減少(IBWL/DW)は 4.8 ± 1.3 、 4.6 ± 1.6 、 4.7 ± 1.4 、 4.9 ± 1.3 ($P=0.16$)と同程度であった。同程度の体重減少に対し、Hbで計測したIPVDは 10 ± 6 、 11 ± 7 、 10 ± 5 、 10 ± 6 ($P=0.73$)、Htで計測したIPVDも 10 ± 7 、 11 ± 7 、 10 ± 6 、 10 ± 6 ($P=0.48$)と、共に、通常HD、pp-HDF、pre-HDF、post-HDF間で同程度であった。【考察】同程度の体液除去を伴う透析で、透析モードによるIPVDに有意な違いは無く、血液濾過の併用はIPVDに対して防止効果を示さなかった。既報のHDFによるIDH頻度減少効果は、IPVD防止以外の効果によると推測される。

P-364

透析におけるルビプロストンの尿毒素に対する効果

¹岩切病院、²東北大学薬学部、³東北大学腎高血圧内分沁
尾形 佳昭¹, 金井 秀明¹, 金塚 完¹, 中嶋 俊之¹, 鈴木 千登世³, 浅地 圭², 金光 祥臣², 松本 洋太郎², 富岡 佳久², 阿部 高明³

【背景】慢性維持透析患者の心血管疾患による死亡の割合は約3割でありその進行を抑制することは重要な課題であり透析で除去できない尿毒素の低減は一つの方法であると考えられる。我々は便秘治療薬ルビプロストンに尿毒素低減効果がある事を報告した。【目的】慢性維持透析患者にルビプロストンを投与して血中尿毒症物質の濃度を行い、その効果を検討する。【方法】倫理委員会の承認のもと対象者20例にルビプロストンを1日1cap(24μg)を投与した。投与前から13週間でインドキシル硫酸(IS)、メチルアミンN-オキサイド(TMAO)、血清リン(IP)の透析前の血中濃度測定し、他の緩下剤投与群5例、非投与群12例と比較した。【結果】本剤を投与した3名のIS変化率は投与前から4週目で有意に低下し、TMAO変化率も13週目で有意に低下した。さらにIP変化率は他の緩下剤や非投与群と比較して有意に低下した。【結論】ルビプロストンは慢性維持透析患者において尿毒症物質の蓄積を低下することが明らかになった。

P-365

透析患者の母乳哺育の可能性—母乳内尿毒素と栄養素の解析—

¹田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科、²京都大学腎臓内科
学、³長尾助産院、⁴池田クリニック、⁵滋賀県立大学生生活栄養学
科、⁶東北大学病院薬学部、⁷関西医科大学小児科、⁸東北大学分子
病態医学
遠藤 知美¹, 横井 秀基², 森 慶太², 長尾 早枝子³, 池田 嘉
宏⁴, 廣瀬 潤子⁵, 金光 祥臣⁶, 金子 一成⁷, 阿部 高明⁸, 塚
本 達雄¹, 柳田 素子²

【背景】近年少数ながらも透析患者の妊娠出産成功例を認める。一方、母乳哺育の母子への健康効果は高く、WHOも生後1年間は母乳哺育の継続を推奨している。血液から産生される透析患者母乳は栄養分だけでなく尿毒症物質を含むと考えられる。【目的】透析患者の母乳哺育の可能性を考える。【方法】対象は出産直後の維持血液透析患者1名。健常対照群は腎疾患歴のない授乳婦4名。産後2、4ヶ月時点での母乳内尿毒素(Cre, mIA, TMAO, PS, pCS, InS)をLC/MSで測定し、栄養素として蛋白質とミネラルを測定解析した。透析患者では透析前後の母乳と血漿濃度も測定した。【結果】健常母乳に比して透析患者の母乳は総じて尿毒素濃度が高く、透析前後での尿毒素低下は少なかった。一方、透析患者の母乳の栄養素は健常人とはほぼ同等であった。なお、本患者の児は2歳9ヶ月の現時点で成長・発達ともに正常である。【結論】透析患者の母乳内尿毒素濃度は高いが母乳哺育は可能であると考えられ、今後児への尿毒素移行等の検討が望まれる。

P-366

当施設における透析患者のrestless legs syndromeの臨床的特徴の検討

秋田赤十字病院腎臓内科
齋藤 綾乃, 朝倉 受康, 畠山 卓

【背景】Restless legs syndrome (RLS)は安静時及び入眠時の四肢の異常感覚を特徴とし、症状発現部位の筋肉を活動させることによって軽減する。RLSはCKD患者、特に血液透析患者に高率に合併することが知られているが既報の患者背景は様々であり日本人での報告は少ない。【目的】当院の血液透析患者におけるRLSの有病率と臨床的特徴について調査する。【方法】2018年11月から12月の間、当院の維持透析患者にInternational RLS Study Groupの診断基準に準じ質問票を配布した。診断基準4項目の全てを満たした患者の病歴(年齢、性別、透析期間、原疾患、高血圧、糖尿病、心血管病変の有無)や血液生化学所見(血算、ferritin, Fe, TSAT, Ca, P, iPTH, CRP, β2MG, spKt/V, URR, CSR, nPCR, GNRI, %CGR)について検討した。【結果】調査の同意を得た患者46名中RLSは3名で、有病率は6.5%だった。サンプルサイズが小さいため統計学的解析が困難であった。RLS3名の特徴としてHb濃度が $12.0(11.5-12.5)$ g/dlと維持されていたが、ferritin濃度は $15(12-38)$ ng/mlであり全例で鉄欠乏を認めた。【考察】RLSの原因として鉄欠乏や貧血の可能性が指摘されているが、本研究でもRLS全例で鉄欠乏を認めた。Hb濃度が維持できていても鉄欠乏に注意が必要なが示唆された。

P-367

中性透析液による長期腹膜透析の腹膜組織への影響

¹光寿会春日井病院, ²順天堂大学, ³愛知医科大学, ⁴昭和大学, ⁵名古屋大学

多和田 光洋¹, 濱田 千江子², 鈴木 康弘⁵, Sun Ting⁵, 鬼無洋³, 勝野 敬之³, 丸山 彰一⁵, 本田 一穂⁴, 水野 正司⁵, 伊藤 恭彦³

【目的】酸性透析液による腹膜組織変化は知られている。しかしながら中性透析液による長期腹膜組織変化は十分に検討されていない。今回長期の中性透析液による腹膜組織と機能変化を検討した。【方法】酸性透析液, 中性透析液使用患者の抜去時腹膜組織を検討した。【結果】酸性透析液使用群 54 名, 中性透析液使用群 73 名の腹膜病理を検討した。腹膜肥厚, 血管狭窄率 (L/V 比), 終末糖化産物 (AGEs) の沈着において有意差を認めた。また PD 歴が 4~10 年の各 33 名の比較においても同様の結果であった。さらに L/V 比と D/P Cr は酸性透析液において透析期間とともに有意な変化を認めたが, 中性液では変化はなかった。また, 腹膜肥厚や CD31 陽性血管数においてはどちらの透析液でも有意な変化は認めなかった。【結論】中性透析液によって腹膜組織や腹膜機能への障害が軽減できることが示唆された。

P-368

腹膜機能における mini-PET および排液中線維化関連因子の意義

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²富山市立富山市民病院腎臓内科
堀越 慶輔¹, 坂井 宣彦¹, 越智 雅彦², 牧石 祥平², 佐藤 晃一¹, 三宅 泰人¹, 山内 博行¹, 北島 信治¹, 遠山 直志¹, 原章規¹, 岩田 恭宜¹, 清水 美保¹, 古市 賢吾¹, 大田 聡², 石田 陽一², 和田 隆志¹

【背景】腹膜透析長期継続の問題点に腹膜機能劣化がある。近年短時間腹膜平衡試験 (mini-PET) における透析液 Na 濃度差 (ΔNa) が自由水移動 (FWT) と相関する事が報告されている。一方我々は, 腹膜線維化関連因子としてリゾフォスファチジン酸 (LPA) シグナル依存性の connective tissue growth factor (CTGF) の意義を報告してきた。以上から, mini-PET 指標と腹膜機能関連指標および排液中線維化関連因子の関連を検討した。【方法】腹膜透析患者 43 名 (延べ 60 例) に mini-PET を施行し腹膜機能関連指標を評価した。さらに排液中線維化関連因子として LPA 産生酵素である autotaxin (ATX) および CTGF 濃度を測定した。全例で standard-PET を行い mini-PET 指標との関連を評価した。【結果】 ΔNa は FWT ($r=0.86, p<0.01$), D/P Cr ($r=-0.28, p<0.05$), D/D0 ($r=0.40, p<0.01$) と相関を認めた。経年変化を追った 16 例において, 1 年目の ΔNa は 2 年目の FWT ($r=0.82, p<0.01$) および 2 年目の D/P Cr ($r=-0.65, p<0.01$) と相関を認めた。さらに ΔNa は排液 ATX ($r=-0.80, p<0.01$) および CTGF ($r=-0.75, p<0.01$) と相関を認めた。【結論】mini-PET による ΔNa 評価および排液中線維化関連因子測定が, 腹膜機能を反映する可能性が示された。

P-369

糖尿病の有無と腹膜透析導入早期の腹膜機能との関係について

小張 綜合病院腎臓内科
渡辺 修一, 岩永 伸也

【目的】糖尿病の有無と腹膜透析導入早期 (2-6 か月後) の腹膜機能との関係について検討した。【対象と方法】対象は血液透析よりの移行症例を除く CAPD に導入した DM 71 例 (M/F=45/26) 平均年齢 59.2±11.4 歳, 平均 PD 期間 3.7±1.3 ヶ月, non DM 60 例 (M/F=40/17), 平均年齢 59.2±15.3 歳, 平均 PD 期間 3.6±1.3 ヶ月である。CAPD 早期の腹膜機能検査 (PET) の諸因子と血清アルブミン濃度との関係を検討した。PET は標準法に準じ, 2.5% 透析液 2L を停滞なしに注排液をおこない, すぐに, 2.5% 透析液 2L を 4 時間腹腔内に貯留後, 中間点採血し, 4 時間排液中の Interleukin-6 (IL-6), type IV コラーゲン濃度, および血中 (P) と排液中 (D) の creatinine (Cr) を測定し, Cr の D/P 比を求めた。D/D0 ブドウ糖比も測定した。【結果】1. 糖尿病の有無で, Cr, Alb の D/P 比, D/D0 glucose 比および血清アルブミン濃度は有意差があった。2. 排液中の IL-6, type IV コラーゲン濃度では有意差がなかった。【結論】糖尿病の有無は腹膜機能に影響を与える可能性が高い。

P-370

後期高齢者は PD 腹膜炎発症が少ない

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

高橋 俊介¹, 中島 歩², 田中 芳樹¹, 京田 尚子¹, 有馬 隆弘¹, 正木 崇生²

【背景】腹膜炎は腹膜透析に合併する重大な合併症であり, 腹膜透析離脱の主要原因の 1 つである。後期高齢者に対しては患者教育が困難であり, 加齢に伴う易感染性も有している。一方で後期高齢者の腹膜炎発症は多くはないとの指摘もある。【方法】当院で 2012 年から 2018 年までに腹膜透析導入した患者を, 導入時年齢で 75 歳以上群と 75 歳未満群の 2 群に分けて, 腹膜炎発症率を比較した。両患者群において, 腹膜炎の初回発症までの日数を算出し, Kaplan-Meier 法を用いて検討した。全観察期間において, 接続システムは「くりーんフラッシュ」あるいは「つなぐ」を使用した。【結果】75 歳以上群 (10 名: 平均年齢 82.1 歳) における腹膜炎の発症は 0.051 回/年, 75 歳未満群 (41 名: 平均年齢 65.1 歳) における腹膜炎の発症は 0.304 回/年であり, 75 歳以上群の腹膜炎発症率は低かった。Kaplan-Meier 法を用いた検討では, Log rank $\chi^2: 2.92, P=0.08$ であった。【考察】75 歳以上群における腹膜炎の発症頻度は, 75 歳未満群よりも低かった。また, 初回の腹膜炎発症に関する検討では, 75 歳以上群の患者数が少ないため有意差はつかないものの, 75 歳以上群において初回の腹膜炎発症が少ない傾向が認められた。

P-371

PD 関連腹膜炎と心臓の形態学的特徴の関連についての検討

大阪急性期・総合医療センター
飯尾 麗, 上床 隆太, 高塚 泰輔, 芳村 大介, 川村 知央, 岩田 幸真, 奥嶋 拓樹, 勝二 達也, 林 晃正

【背景】腹膜透析 (PD) 関連腹膜炎は PD 継続を困難にさせる重篤な合併症である。体液過剰状態が腹膜炎に関連するという報告があるが, 心機能低下した PD 患者では体液過剰を来しやすい。そこで心血管病 (CVD) の既往ならびに心臓の形態学的特徴と腹膜炎の関連を検討した。【方法】後方視的コホート研究。2008 年 1 月から 2018 年 11 月末までに当院で PD 導入した 82 例に関して, PD 関連腹膜炎発症に関連する因子を Poisson 回帰にて解析した。また心臓超音波検査での特徴を検討した。【結果】PD 導入時平均年齢 59.4 才, 男性 63 例 (76.8%), 糖尿病既往 34 例 (41.5%), CVD 既往 18 例 (22.0%) であり, 観察期間中の腹膜炎発症は 45 回 (0.21 回/年) であった。多変量解析で CVD 既往 (adjusted IRR 2.68 [95%CI 1.40-5.11], $p=0.003$), PD 導入時年齢 (adjusted IRR 0.97 [95%CI 0.94-0.99], $p=0.03$), Alb 値 (adjusted IRR 0.22 [95%CI 0.11-0.42], $p<0.001$) は腹膜炎発症と関連した。LVMI は腹膜炎発症に関連する傾向を認めた (adjusted IRR 1.01 [95%CI 1.00-1.02], $p=0.05$)。【結語】CVD 既往や心臓の形態学的特徴は腹膜炎発症に関連する可能性が示唆された。

P-372

真菌性腹膜炎とヒト腹膜組織における補体制御因子発現の関連

¹名古屋大学腎臓内科, ²愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科, ³名古屋大学泌尿器科, ⁴名古屋市立大学免疫学
福井 聡介¹, 水野 正司¹, 尾関 俊和¹, 山下 良子¹, 小林 和磨¹, 多和田 光洋¹, 石井 貴子¹, 小島 博², 鈴木 康弘¹, 鬼無洋², 松川 宜久³, 今井 優樹⁴, 丸山 彰一¹, 伊藤 恭彦²

腹膜透析 (以下 PD) 患者における真菌性腹膜炎 (以下 FP) は, 致命的な被覆性腹膜炎の契機となり得る重要な合併症の一つである。これまで動物実験にて, FP モデルにおける補体制御因子障害と腹膜炎発症の関与が報告されているが, 今回それを踏まえてヒト腹膜における検討を行った。FP を契機にカテーテル抜去した際に採取したヒト腹膜組織を対象として, 腹膜表面の補体制御因子 (CD46, 55, 59: 以下 CRegs) の発現を始め, 炎症細胞浸潤・線維化等を評価した。同様に非腹膜炎患者群, 細菌性腹膜炎患者群から採取した腹膜組織も評価し, 各々を比較した。上記の結果, FP 群では表層の腹膜中皮細胞の脱落が目立ち, 非腹膜炎群では中皮細胞層は良く保たれていた。同組織を免疫染色で評価したところ, FP 群では中皮細胞の脱落と一致して CRegs の発現が低下していた。PD 患者における FP では, 他患者と比べて強い腹膜中皮細胞と膜補体制御因子の障害を呈し, 補体活性亢進に伴う腹膜炎持続の経過を示すものと考えられる。

P-373

腹膜透析患者における脳内局所酸素飽和度の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター

北野 泰佑, 宮澤 晴久, 伊藤 聖学, 星野 太郎, 大河原 晋, 森下 義幸

【背景】血液透析患者における脳内局所酸素飽和度 (rSO₂) は健康人に比べ有意に低いことが報告されているが、腹膜透析 (PD) 患者での詳細は現在のところ明らかではない。【目的】PD 患者の脳内 rSO₂ 値、および臨床的パラメーターとの関連について検討する。【方法】対象は当院 PD 患者 34 例 (男 20 例, 女 14 例, 年齢 61.7±13.2 歳, PD 施行期間 27.6±29.6 か月) の脳内 rSO₂ 値を INVOS 5100C (Covidien Japan) を用いて測定し、臨床的パラメーターとの関連について検討した。【結果】平均脳内 rSO₂ 値は 57.3±8.5% で、血清アルブミン (Alb)、PD 施行期間、D/P Cr、D/P Glu、CRP 値と相関傾向 (p<0.10) を認めた。多変量解析では、Alb および PD 施行期間が脳内 rSO₂ の独立因子として抽出された。【結論】PD 患者の脳内 rSO₂ は、Alb 値および PD 施行期間と関連する。脳内酸素代謝の観点から、Alb 維持を含めた栄養状態の維持に努める必要がある。

P-374

腹膜透析患者における皮膚掻痒症と関連する因子の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター

湊 さおり, 平井 啓之, 進藤 充稔, 星野 太郎, 大河原 晋, 森下 義幸

【目的】皮膚掻痒症は透析患者の QOL を低下させる要因の 1 つである。腹膜透析 (PD) 患者においては皮膚掻痒症の程度や関連因子に関して十分に検討されていない。本研究では PD 患者において皮膚掻痒症の詳細と関連因子に関して検討した。【方法】当院の PD 患者 (n=46 人, 男/女 31/15, 年齢 59.4±14.7 歳, 平均 PD 歴 29.2±25.2 ヶ月) を対象にした。皮膚掻痒の部位・時間・程度を日中と夜間それぞれ Visual analog scale (VAS) を用いて自己評価してもらい、皮膚掻痒症に関連する臨床的パラメーターを重回帰分析で解析した。【結果】皮膚掻痒は夜間に強く (日中 3.5±2.7 vs 夜間 4.5±3.3)、背部 (70%) と下肢 (67%) の頻度が高かった。日中の VAS には性別 ($\beta=0.310, p=0.036$) が有意に関連しており、男性のほうが女性に比べて痒みが強かった。夜間の VAS には腹膜透析歴 ($\beta=0.415, p=0.004$) と皮膚外用薬使用 ($\beta=0.345, p=0.019$) が有意に関連していた。【結論】PD 患者では、性差や PD 施行期間に留意した皮膚掻痒症対応が必要である。

P-375

慢性 C 型肝炎合併腹膜透析患者への経口抗ウイルス薬使用についての検討

¹鶴見病院腎臓内科, ²同肝臓内科, ³大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科有馬 誠¹, 内田 大貴¹, 宗像 さやか¹, 安森 亮吉¹, 中島 宏², 大河原 均², 福長 直也³, 柴田 洋孝³

CKD 患者における HCV 感染率は一般人口より高く、腎機能が低下し CKD ステージが進行するほど HCV 抗体陽性率は上昇する。HCV 感染を起こすと約 7 割が慢性肝炎となり炎症の持続により肝繊維化が惹起され肝硬変、肝細胞癌へと進展する。医療の進歩により、長期透析患者が増加し生存期間が延長することとなり透析患者においても HCV 感染が生命予後を悪化させる因子であり積極的に抗ウイルス治療を考慮すべきであると考えられる。腹膜透析患者への経口抗ウイルス薬投与についての報告は少なく、当院での腹膜透析患者への経口抗ウイルス薬使用について報告する。【症例】63 歳男性、ゲノタイプ 2、ウイルス量 4.0 log₁₀ IU/ml。【症例】74 歳男性、ゲノタイプ 1、ウイルス量 7.0 log₁₀ IU/ml に対しグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠を 8 週間投与した。2 症例とも有害事象の出現なく投与 2 週後に HCV の排除が確認され、その後も SVR12 を達成でき有用な治療法と考える。経口抗ウイルス薬による HCV 排除後の発癌抑制効果が IFN 治療と同等か、同薬の腹膜透析患者への安全性など十分な検証が必要であり、症例の集積を行い腹膜透析患者に最適の C 型肝炎治療法の確立が望まれる。

P-376

腹膜透析患者の長期予後と CAPD と APD の予後比較

南長野医療センター篠ノ井総合病院

中村 裕紀, 穴山 万理子, 牧野 靖, 田村 克彦, 長澤 正樹

【背景】腹膜透析 (PD) の長期予後および導入時の治療法の違いによる予後については十分に検討されていない。【目的】CAPD と APD の予後とそれらに関連する導入時因子を検討した。【方法】1 施設過去起点コホート研究で、対象は 1998 年-2015 年に PD 導入した 125 例 (CAPD 58 例, APD 67 例)。導入時背景は中央値で年齢 65 歳, BUN 72 mg/dL, Cr 8.3 mg/dL, D/PCr 0.66 であった。PD 継続率、生存率、予後因子の解析には生存時間分析、Cox 回帰分析を用いた。【結果】全体の PD 継続期間は 45.0 ヶ月 (中央値)、生存期間は 96.0 ヶ月。PD 継続率は 5 年 38.9%、10 年 0.049%、生存率は 5 年 63.1%、10 年 38.7%。PD 継続期間と生命予後に影響する因子の検討では、年齢 (HR, 1.12; 95%CI, 1.07-1.17; p<0.001) のみが生命予後規定因子であった。CAPD と APD の導入時比較では、年齢: 69.7 歳 vs 60.3 歳 (CAPD vs APD)、ARB 内服: 44.4% vs 63.3%、Cr: 7.3 mg/dL vs. 8.8 mg/dL に有意差を認めた。PD 継続期間は CAPD: 32.0 ヶ月 vs APD: 59.0 ヶ月 (p=0.130)、生存期間は 61.0 ヶ月 vs. 116.0 ヶ月 (p=0.002) で CAPD の方が短かった。導入時背景因子による CAPD を選択した傾向スコアで調整すると PD 継続期間 (p=0.719)、生存期間 (p=0.633) とともに治療法による差は認めなかった。【結論】当院における PD 患者の長期予後は諸外国の報告と比較し良好である可能性があり、導入時の PD 療法の違いは PD 継続や生命予後に影響しないことが示唆された。

P-377

腹膜透析患者のカルニチン欠乏症の実態とレボカルニチン内服が心機能と貧血へ与える影響

岡崎市市民病院

志貴 知彦, 朝田 啓明, 宮地 博子, 越川 佳樹, 柴田 克晃, 近藤 里佐子

【背景】体内のカルニチンは経口摂取の低下、吸収の低下、遊離カルニチン排泄の増加などの病態により欠乏する。HD 患者でのカルニチン欠乏症に関して、カルニチン投与による貧血改善など有効性の報告があるが、PD 患者でのカルニチン欠乏症についての報告は少ない。【目的】PD 患者のカルニチン欠乏症の有無を調査する。また、カルニチン欠乏症に対してエルカルニチン製剤内服を開始した後の心機能、ESA 使用量の変化などを調査する。【方法】当院の PD 患者の PET 施行時に採血にてカルニチン分画を測定した。カルニチン欠乏症と診断された患者にレボカルニチン 750 mg 内服を開始した。開始時に心エコーを施行。その 24 週後に同項目を測定し、ESA 使用量や心機能についてレボカルニチン製剤使用前後を比較し検討する。【結果】PET 検査にて血中カルニチン分画測定を行った 31 名中 30 名がカルニチン欠乏症もしくはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態と診断された。その後、同意をえられた計 18 名にレボカルニチン製剤を追加して経過観察中である。PD の治療状況などを踏まえてその有用性を文献的考察を加えて考察する。

P-378

相模原市における CKD シールに関する患者アンケート調査

相模原市内科医会

小林 一雄, 伊藤 俊, 陳 勁一, 高田 信和

【背景・目的】かかりつけ医における慢性腎臓病 (CKD) 対策は十分でない可能性を我々はすでに報告し、昨年より CKD 啓発活動として CKD シール活用を開始した。添付と同時に、対象症例にアンケートを実施し CKD の実態を明らかにすることを本調査の目的とした。【方法】2018 年 9 月以降 CKD 症例の「お薬手帳」に CKD シールを添付し、218 名 (男: 女, 128: 90, 72.7±11.3 歳, eGFR 46.8±12.0) がアンケートに回答した。【結果】「自分の腎機能低下」については、「頻繁、又は時々」が 39 例 (18%)、一方「ほとんどない」が 169 例 (78%) であった。同様に、「薬局で腎機能への配慮を受けた経験」については、「頻繁、又は時々」が 14 例 (7%)、一方「ほとんどない」が 187 例 (86%) であった。【結果】CKD 患者における eGFR の理解は十分とは言えず、実際に腎機能に配慮した薬物投与が行われていない可能性も明らかになった。CKD シール活動により CKD への認知が変わるかについて再度の調査を実施し、この啓発活動の意義を明らかにしていく。

P-379

当院CKD患者指導におけるチーム医療の現状と課題

¹高松赤十字病院腎臓病総合医療センター看護部, ²高松赤十字病院腎不全外科
筒井 幸枝¹, 光宗 仁美¹, 南原 愛子¹, 山中 正人²

【はじめに】当院ではCKD患者指導の取り組みを医師・看護師・薬剤師・管理栄養士が協働し、1995年より一般受講者を対象に腎臓病教室を年2回開講し年間約60名の参加がある。2009年にCKD対策委員会を立ち上げ、CKD教育入院バスやCKDステージ毎の個別指導、地域への啓発活動、世界腎臓デーに市民公開講座等の活動を行っている。2018年8月に腎不全外科・泌尿器科・腎臓内科・小児科が統合し子供から高齢者すべての年齢層の患者に、CKD早期から透析導入に至るまで幅広い専門医療とシームレスケアを提供する腎臓病総合医療センターを開設した。【現状】指導内容は電子カルテの指導記録でチーム間の情報共有を行っている。しかし指導後の患者のセルフマネジメント・行動変容に繋がる指導体制の構築ができていない。【今後の課題】(1)腎臓病療養指導士を中心にCKD患者がその人らしい生活やセルフマネジメント・行動変容に繋がる指導体制の構築を検討する。(2)CKDから透析導入前患者の多職種合同カンファレンスを行うことで、情報を共有しチーム医療を推進する(3)かかりつけ医と患者教育の継続と連携のあり方を検討する。

P-380

慢性腎臓病患者の意思決定支援プログラムの腎機能・血圧への効果の検証

¹東京医科歯科大学, ²中京学院大学, ³虎の門病院分院腎センター, ⁴虎の門病院腎センター, ⁵テネシー大学腎臓内科
小坂 志保¹, 濱田 昌実², 山内 真之³, 早見 典子³, 住田 圭一⁵, 関根 章成⁴, 澤 直樹³, 星野 純一⁴, 乳原 善文³

【目的】本研究は、慢性腎臓病（CKD）患者の疾患管理における意思決定支援に資するため開発した「CKD患者の疾患管理意思決定支援プログラム（CKD-SDM app）」を使用したランダム化比較試験を実施し、家庭血圧・腎機能・腎代替療法（RRT）選択希望に与える影響について検討することを目的とした。【方法】腎臓内科外来を受診しているeGFR 60未満の非透析CKD患者を対象とし、介入群にはCKD-SDM appを登録した視聴覚機器と通信機能付き血圧計の貸与を行い2ヶ月間の介入を実施した。評価指標は、2ヶ月間の家庭血圧測定値、腎機能、RRT選択希望とした。【結果】対象者は54名（介入群：28名、対照群26名）であり、対象者属性には有意差は見られなかった。両群共に介入前後で家庭血圧測定値は有意に低下し（ $p < .05$ ）、女性において介入群で朝の収縮期血圧が有意に低下した（ $p < .05$ ）。男性において介入群では腎機能が維持する傾向が見られた。RRT選択希望では男性において介入群で保存的療法の希望者が有意に低下した（ $p < .05$ ）。【結論】CKD患者に対する有用な情報提供は、望ましい疾患管理への意思決定を促進し血圧や腎機能への有用な効果を与えることが示唆された。

P-381

当院におけるCKD診療の実態

¹佐賀県医療センター好生館腎臓内科, ²佐賀大学医学部付属病院腎臓内科
松本 圭一郎¹, 竹下 千紘¹, 池田 裕貴¹, 中村 恵¹, 末永 敦彦², 水田 将人², 福田 誠², 力武 修一², 宮園 素明², 池田 裕次²

【はじめに】2016年、慢性腎臓病は世界中で119万人が死亡し、2006年よりも28.8%増加している。慢性腎臓病としての報告は乏しく、透析導入原因で代用されるものの疫学もよくわかっていない。【方法】2013年5月1日-2017年12月31日までに当科を初診した774名を対象とし、CKDの原疾患を検索した。また、初診時の臨床検査結果を用いて検査結果をまとめた。近年、新たな概念である糖尿病性腎臓病（DKD）のうち、古典的な糖尿病性腎症患者（DMN）とそれ以外のDKDについて、末期腎不全をエンドポイントとしてKaplan-Meier曲線を作成し、Log-rank検定で比較検討を行った。【結果】全体の男女比は416名（53.7%）:358名（46.3%）、年齢の中央値は67（四分位範囲50-78）歳、Cre 1.32（0.79-2.8）mg/dL、eGFR 37（16-70）ml/min/1.73m²であった。病態はCKD 570名（73.6%）、AKI 43名（5.6%）。慢性腎臓病の原疾患は慢性糸球体腎炎が221名（36.8%）と最も多く、次いで腎硬化症116名（20.4%）、DKD 111名（19.5%）が続いた。DMN vs それ以外では、62（57-73）vs 70（65-79）歳、Cre 2.58（1.44-4.43）vs 2.55（1.36-4.69）mg/dLとDMN群が8歳ほど若年であった。予後に差は見られなかった（ $P = 0.785$ ）。【考察】短期間、少数例での比較となったがDMN以外のDKD患者も予後が悪いことが観察された。文献的考察を加え、報告する。

P-382

多職種協働による地域包括ケアとCKD患者管理

¹医療法人清清会清田クリニック, ²京都大学大学院
清田 敦彦¹, 永田 素彦², 谷口 泰子¹

【目的】透析患者の自立した生活支援を実現するために、リフレクティング・プロセスという心理療法を、多職種連携会議に応用した。【方法】透析クリニックに通院する、独居高齢透析患者を対象にした。主治医と透析ナース、基幹病院に所属する訪問看護師、ケアマネジャー、ヘルパー、介護福祉用具の社員達が一堂に会した。医師と患者で構成するチームと、それら以外の多職種で構成するチームの二つに分ける。この2グループの間に衝立を置き、互いのチーム同士は見えないようにした。主治医が聞き役となり、患者に現在の思い、希望、或いは不安に思っていることなどを、自由に話させる。それを多職種チームは衝立を隔てて、じっと傾聴する。約10分後に、今度は多職種チーム同士が、先に話された医師-患者の会話に沿った内容で、自由に話し合う。それを医師、患者はじっと傾聴する。多職種の話し合いがひと段落した後、再び医師と患者が多職種同士の話の内容に沿って、結論的な話に向けて会話を進めていく。【結果】医療現場および、在宅の場では知り得なかった患者さんの本音が発露された。また、医療、介護者の患者を思いやる、素直な感情が患者さん側にも伝わり、この会議の参加者同士の理解が深まり、最後に患者の決意表明の言葉が発せられて、会議が終結した。【結論】患者も含めた多職種間の話し合いを、互いの垣根を低くした状態で行い、そのことによって、参加者の内省が深まった。

P-383

当館におけるCKD教育入院の実態

¹佐賀県医療センター好生館, ²佐賀大学腎臓内科
中村 恵¹, 池田 裕貴¹, 松本 圭一郎¹, 福田 誠², 力武 修一², 宮園 素明², 池田 裕次²

【背景と目的】CKD診療における腎臓専門医の介入意義について、当館にご紹介いただいたCKD患者をもとに検討し、2013年に報告した。今回は当館でCKD教育入院を行った患者についての検討を行い、より効果的な介入方法を模索した。【方法】2012年4月から2018年11月に当館でCKD教育入院を施行された241名（内男性169名）を電子カルテ上で拾い上げ、その後の経過と関連する要因について検討した。【結果】平均年齢70.3歳（男性70.2歳、女性70.9歳）。原疾患では慢性糸球体腎炎28.7%、糖尿病性腎臓病27.5%、腎硬化症27.0%が多く、併存疾患としては糖尿病、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症が多く認められた。入院時から退院後の経過においては、血圧、尿酸値の低下が認められ、eGFR低下率も改善した。糖尿病合併患者のeGFR低下率は、非合併患者に比較して有意差はなかった。【考察】バス化されたCKD教育入院におけるある程度の経過の改善効果は期待できるが、年齢、疾患、eGFR値によってその程度が大きくこととなり、今後はそれらに応じた患者ごとの教育スケジュールを構築する必要があると考えた。

P-384

当院での慢性腎臓病教育入院患者の実態の検討

京都大学医学部附属病院腎臓内科
谷垣 克哉, 石井 輝, 武呂 幸治, 近藤 尚哉, 坂井 薫, 遠藤 修一郎, 横井 秀基, 松原 雄, 柳田 素子

【目的】糖尿病（DM）等による慢性腎臓病（CKD）進展の抑制には多職種による患者教育が推奨される。今回当院でのCKD教育入院患者の実態について検討した。【対象と方法】2014年4月から2018年11月に当科に教育入院となり、入院中に24時間蓄尿検査を2度施行した27例を対象とした。うち利尿薬を含めた降圧薬の変更がなかった15例（DM群8例、非DM群7例）について臨床像の比較検討を行った。【結果】27例の平均年齢は72.2±12.1歳。原疾患は腎硬化症18例、糖尿病性腎臓病11例、IgA腎症3例などであった。入院7日間で平均体重は66.1→63.6kgと減少、収縮期血圧は142.7→134.2mmHgと低下、蓄尿下の尿蛋白は2.0→1.5g/dayと減少した。次にDMの有無での比較検討では、入院時血圧はDM群で高く（DM群：140.7mmHg vs 非DM群：134.7mmHg）、尿蛋白が多い（DM群：2.9g/day vs 非DM群：1.4g/day）傾向を認めた。一方、入院7日間の血圧低下率はDM群で顕著（DM群：8.0% vs 非DM群：2.7%）であったのに対して、蛋白尿減少率は小さい（DM群：2.3% vs 非DM群：2.8%）傾向を認めた。【考察】今後教育入院患者の長期的なフォローを行い、より有効な教育プログラムを構築したいと考えている。

P-385

慢性腎臓病教育入院は Stage G5 の透析導入までの期間を延長させる

聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科

韓 蔚, 小坂橋 賢一郎, 柴垣 有吾, 櫻田 勉

【背景】これまでに我々は軽度から中等度の腎機能障害患者において慢性腎臓病 (CKD) 教育入院がもたらす腎機能障害の進行抑制効果を報告した。今回我々は CKD 教育入院が Stage G5 での透析導入までの期間と導入時の患者状態に与える影響を調べた。【方法】初診から透析導入までの当科通院期間が 6 ヶ月以上の患者で 2011 年 1 月から 2018 年 9 月までに透析導入した全 291 人を対象とした。Stage G5 までに教育入院を受けた教育入院群 41 人と受けなかった非教育入院群 250 人に分類し、年齢、eGFR 値、性別で傾向スコアによるマッチング (1:1) を用いて調整し、eGFR 15 mL/min/1.73 m² に到達した時点から導入までの期間、透析導入時 eGFR 値、導入時の血液生化学検査所見、導入入院日数を比較した。【結果】Stage G5 の透析導入までの期間は 344 日 vs 257 日と教育入院群で有意に長かった (P=0.004)。また、教育入院群では、透析導入時の血清 Alb 値が高く (3.4 g/dL vs 3.1 g/dL, p=0.040)、導入時の入院期間も短かった (14 日 vs 18 日, p=0.027)。【考察】CKD 教育入院は透析導入までの期間を延長させ、良好な状態での導入を可能とし、入院期間を短縮させた。

P-386

講演会参加者を通じた CKD 疾患啓発の試み

名大 CKD・腎内

西川 千寛, 安田 宜成, 柴田 典子, 加藤 佐和子, 丸山 彰一

【背景】CKD 患者数は成人の 8 人に 1 人にあたる約 1,300 万人とされており頻度が高いが一般市民の CKD の認知度は低い。CKD 対策の重要性を理解している CKD 患者を通じ、家族や友人への CKD 疾患啓発が有効であると期待される。【目的】CKD 講演会参加者が、CKD について家族や友人と情報共有が出来るかを調査した。【方法】対象は名古屋大学で春秋年 2 回実施されている「なごや腎臓病教室特別講演会」に 2017 年以降参加した 441 名 (CKD 患者ではない医療関係者を除く)。講演会では家族や友人への CKD 疾患啓発を促し、無記名のアンケートで健康診断の重要性や腎臓にやさしい生活について、家族・友人と理解しあえているか、その過程でトラブルがあったかを調査した。【結果】対象者は 70 歳代が 46.5% と多く、女性は 44.7% であった。CKD 患者は 58.7%、家族 22.0%、友人を含むそれ以外が 15.2% であった。家族・友人と理解しあえているのは 325 人 (73.7%) であった。過去に本講演会に参加した、CKD 患者、家族と暮らしている、血圧を週 5 回以上測定している人は理解しあえている割合が高かった。CKD について話し合うことでトラブルになった参加者はいなかった。【結語】家族や友人への CKD 疾患啓発を促す講演会に参加し、家族と暮らしていると CKD 疾患啓発がトラブル無く行える可能性が示唆された。

P-387

腎臓病教室参加からみた透析導入時の入院日数とカテーテル導入率の検討

春日井市民病院

加藤 彰寿, 峠田 直人, 野田 悠平, 丹羽 俊輔, 三村 哲史, 坂 洋祐, 成瀬 友彦, 渡邊 有三

【背景】当院では慢性腎臓病ステージ 4 以上の患者に対し年 2 回の腎臓病教室を開催し、緊急導入を避けるための指導を施行している。腎臓病教室の有用性を検討するため、透析導入時のパスキュラーアクセス・入院日数を評価した。【方法】対象は当院で H25 年 4 月～H30 年 10 月に透析導入された 428 例を、腎臓病教室参加の有無及び腎臓内科紹介日から透析導入までの期間を (A) 0-29 日 (B) 30-59 日 (C) 60-89 日 (D) 90 日-の 4 群に分け、透析導入時の入院日数、短期留置カテーテル導入率、導入後の予後などを検討した。【結果】入院日数は腎臓内科フォローの長い群 (D 群) においても腎臓病教室参加者で有意に減少し (A) p<0.001 (B) p<0.001 (C) p<0.001 (D: 24.1 ± 24.2 vs. 13.1 ± 14.1, p<0.001)、また短期留置カテーテルによる導入は (A) p<0.001 (B) p=0.026 (C) p=0.031 (D) p=0.064 と (A)～(C) 群で有意に減少した。予後については、有意差は認められなかった。【考察】紹介日数からの通院期間が短い患者においては腎臓病教室の参加が有効である一方で、90 日以上通院している長期フォロー患者では専門医の外来指導により短期留置カテーテル導入率を減少させていると考えられた。【結語】透析導入時の入院日数・カテーテル導入を減らすには末期腎不全患者の腎臓病教室参加が有効であると示唆された。

P-388

当院の糖尿病性腎臓病 (DKD) の重症化予防の取り組み: 高度腎機能障害患者指導加算のツールとワークフロー

¹千葉県循環器病センター内科, ²千葉県循環器病センター看護局, ³千葉県循環器病センター栄養科
平井 愛山¹, 西原 晴美², 佐々木 淳子², 須藤 富子², 石橋 裕子³

当院は、国が策定した『糖尿病性腎症重症化予防プログラム』の実践遂行により糖尿病性腎臓病 (DKD) の重症化予防に取り組んでいる。平成 30 年 4 月から導入された糖尿病透析予防指導管理料の高度腎機能障害患者指導加算 (100 点加算) のツールとワークフローを中心に紹介する。対象患者は、通院中の全糖尿病患者を疾患管理 MAP に登録し、eGFR 低下率を用いて層別抽出している。腎保護治療薬として ARB、GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) および SGLT2 阻害薬を用いている。腎保護治療の効果最大化は、減塩と脱水予防を中心に行い、腎保護治療のリスク最小化は、1) GLP-1RA による夜間無自覚遷延性低血糖を持続血糖モニタリング (CGM) と栄養指導で回避し、2) GLP-1RA による皮下アミロイド沈着を CGM および CT の活用で早期診断し、注射部位の適正化を行っている。100 点加算を、GLP-1RA による薬剤性フレイル・サルコペニアの重症化予防に絞る。1) 開眼片足立ち時間など 6 種類の動態評価による筋力評価、2) InBody による筋肉量評価、3) 蛋白摂取量を中心とした栄養評価の 3 本柱で行い、患者の病態にあわせた運動プログラムの提供と栄養指導を行っている。毎月 20 名前後の加算を行っている。

P-389

糖尿病透析予防指導の効果についての検討

¹順天堂大学附属練馬病院腎・高血圧内科, ²順天堂大学附属練馬病院糖尿病・内分泌内科, ³順天堂大学腎臓内科
石坂 匡則¹, 井尾 浩章¹, 中野 貴則¹, 毎熊 政行¹, 作本 容子¹, 高橋 聡美², 川角 正彦², 鈴木 祐介³

【背景】平成 24 年から糖尿病透析予防加算が導入された背景には、年々増え続ける透析患者のうち、新規透析患者で糖尿病腎症を原疾患とする割合が 4 割を超えている現状があり、糖尿病性腎症に対する集学的チーム医療の必要性が高まっている。【目的】2016 年 4 月から 2018 年 3 月において当院における糖尿病透析予防指導の効果を検証する。【方法】2 年間追跡調査し得た糖尿病透析予防介入患者 40 名において推定糸球体濾過量 (eGFR) の推移を評価した。【結果】糖尿病透析予防前後の eGFR の平均は指導 6 ヶ月前 eGFR 63.5 mL/min/1.73 m²、指導時 58.8 mL/min/1.73 m²、指導 6 ヶ月後 58.7 mL/min/1.73 m² であった。糖尿病透析予防指導前 6 ヶ月と指導時と比較すると 46 名中 30 名が eGFR の低下を認め、残りの 10 名が eGFR は同じもしくは改善を認めた。指導時と指導 6 ヶ月後の比較においては 40 名中 20 名が eGFR の低下を認め、残りの 20 名が eGFR は同じもしくは改善を認めた。【考察】糖尿病透析予防指導介入の効果として、腎症進行の抑制に一定の効果を見た。【結語】透析予防指導介入は、腎症進行の抑制に寄与する可能性がある。

P-390

マニュアル配布と薬剤師参加型 CKD 病診連携 “ふじえだ CKD ネット” 第 2 報、CKD 診療と市民健康管理の改善

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藤枝市立総合病院心臓血管外科, ⁴藤枝市立総合病院歯科口腔外科, ⁵志太医師会, ⁶藤枝薬剤師会, ⁷藤枝市健康推進課
山本 龍夫¹, 中山 勲², 川勝 祐太郎¹, 山本 琢己¹, 石神 直之³, 渡貫 圭⁴, 高橋 博⁵, 曾根 庸介⁶, 吉村 里枝⁷

【目的】我々は昨年の本学会でマニュアル配布と薬剤師参加型 CKD 病診連携 “ふじえだ CKD ネット” 開始後 1 年でのレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬関連 eGFR 低下と高 K 血症による入院の減少を報告した。今回我々は、ネット開始後 2 年間の CKD 診療と市民健康管理を調べた。【方法】ネット開始前 1 年と後 2 年間で藤枝市立総合病院の全入院患者 22,993 例の入院時服用薬と eGFR、維持透析を除いた腎臓内科入院患者 245 例の RAS 阻害薬関連 eGFR 低下 ≥ 30% と高 K 血症 ≥ 6.0 mEq/L、市民 36,042 人の国保特定検診結果を調べた。【結果】ネット開始後、全入院患者で非ステロイド性抗炎症薬からアセトアミノフェンへの変更、高齢の腎機能低下者で RAS 阻害薬から Ca 拮抗薬、利尿薬への変更が進み、入院時 eGFR < 60 および < 30 mL/分/1.73 m² の患者が減り、RAS 阻害薬関連 eGFR 低下と高 K 血症での入院が減った。また、CKDG3a-3b、糖尿病予備軍、脂質異常症の市民が減少した。【結論】マニュアル配布と薬剤師参加型 CKD 病診連携は、地域医療における CKD 診療と市民健康管理の向上に有用と考えられた。

P-391

ポリファーマシーとCKD患者の予後との関連

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, 沼田 徳太郎¹, 中島 彩¹, 青柳 佳子¹, 菅野 真理¹, 島袋 充夫², 旭浩一³, 渡辺 毅⁴, 風間 順一郎¹

【目的】透析導入前CKD患者におけるポリファーマシーと予後との関連を明らかにする。【方法】CKD患者コホート1351例を対象にポリファーマシーと腎イベント、および死亡との関連について検討した。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、ポリファーマシーは服薬数6種類以上とそれぞれ定義した。【結果】CKDステージ進展とともに服薬数は増加し、ポリファーマシーの割合は有意に増加した (G1+2: 50%, G3a: 66%, G3b: 77%, G4: 87%, G5: 90%, $P < 0.01$)。ポリファーマシーの有無により患者を2群に分け、年齢、性別、心血管疾患の既往、糖尿病、肥満、血圧、eGFR、補正Ca値、P値、HDL、LDLコレステロール、AlbおよびHbによりマッチングした476例での検討では、Cox回帰分析にてポリファーマシーと腎イベント、および死亡との有意な関連を認めた (それぞれHR 3.1 (95%CI 1.02-9.61), HR 2.7 (95%CI 1.08-6.96))。【結語】CKD患者におけるポリファーマシーは腎予後および死亡と関連している可能性が示唆された。

P-392

腎臓病治療に対する先駆的な薬剤師業務の実践と薬業連携による治療体制の構築

¹金城学院大薬, ²名大病院腎, ³名大病院栄養管理, ⁴名大病院薬等 浩太郎¹, 安田 宣成², 加藤 佐和子², 金子 奈央³, 矢野 亨治⁴, 網岡 克雄¹, 中尾 誠¹, 山田 清文⁴, 丸山 彰一²

慢性腎臓病 (CKD) は新たな国民病とも考えられており、多剤服用中の患者も多く存在するため、薬剤師による関与が治療に大きく影響する疾患である。当院ではCKD外来において、薬剤師が患者の服用薬を確認し、腎機能に応じた適切な薬物の用法用量の確認、副作用や相互作用の回避、有効性のモニタリングを行うとともに、外来へのお薬手帳の持参率、服薬コンプライアンス、かかりつけ薬局の保有率について調査を行った。2018年10月から12月の期間中、74名のCKD患者に対して指導を行った結果、外来へのお薬手帳の持参率は81.1%、服薬コンプライアンスが良好 (飲み忘れの回数が1週間に1回未満) な患者の割合は66.2%、かかりつけ薬局を有する患者の割合は63.5%であった。患者の服薬コンプライアンスをさらに改善すべく、今後は、患者が来局する頻度の高い薬局薬剤師との連携による地域での継続したフォローアップ (薬業連携) が必須であると考えられる。当院では2018年12月より、病院薬剤師とかかりつけ薬局との情報共有化に向けた取り組みを開始しているため、その成果についても報告を行う予定である。

P-393

一般住民におけるポリファーマシーと慢性腎臓病との関連についての検討

弘前大学腎臓内科

島田 美智子, 成田 育代, 藤田 雄, 中田 真道, 村上 礼一, 中村 典雄, 富田 泰史

【目的】ポリファーマシー (多剤併用) について現在、明確な定義はないものの、一般的には6剤以上の内服薬を指すことが多い。ポリファーマシーには、薬剤性腎障害、相互作用の問題やアドヒアランスの低下など様々な問題がある。腎臓内科ではポリファーマシーの患者が多いという報告もあるが、これまで腎臓学会における研究は、非常に少ない。【方法】岩木健康増進プロジェクトは青森県弘前市岩木地区において一般住民を対象に健康増進、寿命の延長を目指し2005年以来行われている大規模な疫学調査である。2017年に調査を実施した1073名 (平均54.5歳, 男性441名, 女性632名) においてお薬手帳から抽出した処方薬情報をもとに6剤以上の内服薬を処方されているものをポリファーマシーとした。【結果】何らかの処方薬を内服していたのは507名 (47%) であった。ポリファーマシーに該当したのは213名で、eGFR 60未満のCKDの割合はポリファーマシーにおいては17.8% (38/213)、非該当では7.2% (62/859) であった ($P < 0.05$)。このうち、65歳以上におけるCKDの割合はポリファーマシーにおいては26.4% (33/125)、非該当では17.4% (36/206) であった ($P < 0.05$)。【考察】ポリファーマシーは慢性腎臓病とも関連しており、その対策の重要性が示唆された。

P-394

NDBオープンデータを用いた慢性腎臓病関連薬処方量の都道府県差に関する検討

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

井上 玲子, 西 裕志, 田中 哲洋, 南学 正臣

厚生労働省は平成21年よりレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を構築している。保険請求情報の95%以上が集められたNDBは、保険診療の特徴を明らかにする上での有用性が期待されている。今回平成27年度分のレセプト情報を抽出した第2回NDBオープンデータを元に、慢性腎臓病 (CKD) 関連薬、リン吸着薬、エリスロポエチン製剤 (ESA)、高カリウム血症治療薬、球形吸着炭、都道府県別処方量を比較した。また、CKD患者あたりの処方量と、各種医療・社会的因子との相関係数を求めた。さらに、男性率、人口密度、世帯収入、病床数、腎臓専門医数を説明変数として多変量解析を行った。1年間の総処方量は、リン吸着薬が585,485,115錠、ESAが2,373,777本であった。CKD患者あたりのリン吸着薬及びESAの処方量は、それぞれ4.9、6.1倍の都道府県差があり、いずれもCKD患者あたりの腎臓専門医数と有意な正の相関 (いずれも $r = 0.69$) があった。多変量解析では、CKD患者あたりの腎臓専門医数のみがCKD患者あたりのリン吸着薬及びESA処方量の有意な説明変数であった。比較的均一な医療制度下の本邦においても、CKD関連薬の処方量に地域差があり、その要因について更なる検討が望まれる。

P-395

薬剤師は透析予防指導において重要な役割を担う

¹京都桂病院薬剤科, ²同内分泌・糖尿病内科, ³同腎臓内科 溝手 彩¹, 三上 有希¹, 小林 由佳¹, 山野 言², 長嶋 一昭², 宮田 仁美³

【背景・目的】平成24年に糖尿病透析予防指導管理料が新設され、薬剤師の配置が望ましいとされているものの必須ではない。しかし指導対象患者は薬物療法を行っており、薬のアドヒアランス向上や適正使用推進において薬剤師の役割は大きい。当院では、本指導開始当初より薬剤師が介入しており、その実態について検討を行った。【方法】2014年3月~2018年12月に、当院で本指導を行った患者のうち薬剤師が指導介入した94名を対象とした。指導開始時の内服薬剤数・処方元数・市販薬や健康食品等の服用の有無を調査し、薬剤師の指導、処方提案内容を検討した。【結果】内服薬剤数は中央値6剤 [0-20] であり、処方元は中央値2件 [1-5] であった。また、市販薬・健康食品等の服用者数は28名であった。指導内容は服用忘れ時の対応が比較的多く、痛み止めや下剤についての相談など多岐に亘った。外来主治医・連携医への提案29件のうちアドヒアランス向上のための用法変更の提案は11件、腎機能に応じた用量変更・他剤へ変更の提案は6件であり、H₂blocker・NSAIDs・高尿酸血症薬などがあげられた。【考察】患者が服用している薬の一元的な確認、服薬アドヒアランス向上や副作用の予防・早期発見のために、指導施設における薬剤師の参加が重要である。

P-396

体液管理が血圧管理と降圧薬ポリファーマシーに及ぼす影響

¹淀川キリスト教病院, ²大阪急性期・総合医療センター

富田 弘道¹, 上床 隆太², 福井 理沙子¹, 中川 真理¹, 高折 佳央梨¹, 加藤 かおり¹, 吉田 俊子¹

【背景】腎不全治療の二大目標は腎保護と心臓血管系合併症の抑制である。その治療戦略の一つは血圧管理であるが、腎不全患者では体液過剰のために治療抵抗性を呈し、降圧薬ポリファーマシー状態の患者も少なくない。このような患者では、体液量の適正化で血圧が低下し、降圧薬も減量できることが多いが、定量的に調べた報告は少ない。【目的】体液量の適正化が、血圧管理、降圧薬投与量、腎機能に与える影響を明らかにする。【方法】後方視的観察研究。対象は当科に教育入院したCKD患者50名、透析導入目的に入院した患者50名。塩分制限は6g/日未満とし、体重過剰率 (%), 血圧変化 (mmHg), 降圧薬内服数変化 (錠: 添付文書における各薬剤の標準用量を1錠で計算), 腎機能, 尿蛋白の変化を比較した。【結果】入院時体重は、退院時比で平均5.0%過剰であった。退院時、降圧薬は平均0.9錠減少し、収縮期血圧は16.9 mmHg低下した。CKD群において、腎機能はeGFR 18.4→16.7 ml/min/1.73 m², 尿蛋白 4.22→2.69 g/gCrと低下した。CKD群の17%、HD導入群の34%で、降圧薬と利尿薬の変化のみでポリファーマシー加算を得てきた。【結論】体液量の適正化は、高血圧を改善し、降圧薬ポリファーマシーの改善に寄与する。

P-397

GLP-1 受容体作動薬の長期投与による“インスリンボール”形成の早期診断と注射部位の適正化

¹千葉県循環器病センター看護局, ²千葉県循環器病センター総合診療内科

西原 晴美¹, 佐々木 淳子¹, 須藤 富子¹, 平井 愛山²

GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) は, 3 期以降の糖尿病性腎臓病 (DKD) の患者で, eGFR の低下率を改善する作用があり, DKD の重症化予防に活用されている。持効型インスリン製剤は, 同一部位への長期反復注射で, 皮下に“インスリンボール”と称されるアミロイド沈着を生じ, 薬剤の吸収遅延により血糖コントロールの不良を招く為, 治療効果の発現には注射部位の適切な選択が不可欠である。このアミロイド沈着は, 腹壁 CT により検出される。インスリン製剤と異なり, GLP-1RA については, 長期投与によるアミロイド沈着および同部位への注射による治療効果の減弱の報告はない。GLP-1RA 単独療法中の腎症 3~4 期の DKD 患者で, 2 週間の持続血糖モニタリング (CGM) を行い, 注射部位の違いによる血糖コントロールの変動を調べ, アミロイド沈着が疑われる場合には, 腹壁 CT 検査をおこなった。GLP-1RA を同一部位へ反復注射している患者で, 注射部位のわずかな違いによる血糖コントロールの変動があり, 腹壁 CT で CT 値高値のアミロイド沈着と考えられる病変が認められた。同部位を避けて注射することにより血糖コントロールが安定化した。CGM と腹壁 CT は, GLP-1RA によるアミロイド沈着の早期診断と注射部位の適正化に有用である。

P-398

地域診療連携における CKD 患者の高尿酸血症管理の検討

¹自治医科大学附属さいたま医療センター, ²日高病院, ³さいたま市民医療センター

矢内 克典¹, 松山 桃子¹, 陸好 祐子², 植田 裕一郎³, 大河原 晋¹, 森下 義幸¹

【背景】高尿酸血症は CKD 患者で腎心血管障害の促進因子であり適切な管理が必要である。また CKD 診療にはかかりつけ医と腎臓専門医との診療連携が重要である。高尿酸血症の地域別 CKD 診療連携については十分報告されていない。【方法】当センターはさいたま市 (人口約 130 万人) にある 100% 紹介型の総合医療センターであり, さいたま市の CKD 診療連携解析モデルになると考え, 2017 年 4 月-2018 年 3 月までの 1 年間の初診 CKD 患者における高尿酸血症管理の実態解析調査を行った。【結果】調査期間中, 当科を初めて紹介受診した 409 名 (男/女 235/174 名, 平均年齢 62.1±19.8 歳) を対象とした。紹介時平均 eGFR は 49.7±35.3 ml/min/1.73 m²であった。紹介時 CKD ステージ別尿酸値と尿酸値 8 mg/dL 以上での尿酸降下薬使用頻度は CKD stage 1, 2 (65 名: 5.5±1.5 mg/dL, 0%:0/5), CKD stage 3a (64 名: 6.4±1.4 mg/dL, 18%:2/11), CKD stage 3b (56 名: 6.2±1.6 mg/dL, 44%:4/9), CKD stage 4 (84 名: 6.6±1.7 mg/dL, 33%:6/18), CKD stage 5 (45 名: 7.2±2.1 mg/dL, 17%:2/12) であった。【考察】当科初診 CKD 患者では尿酸値 8 mg/dL 以上でも尿酸降下薬使用は低率にとどまっており今後対策を検討する必要がある。

P-399

地域診療連携における CKD 患者の高血圧症管理の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター

松山 桃子, 矢内 克典, 陸好 祐子, 杉山 倫子, 大河原 晋, 森下 義幸

【背景】高血圧症は CKD 患者で腎心血管障害の促進因子であり適切な管理が必要である。また CKD 診療にはかかりつけ医と腎臓専門医との診療連携が重要である。地域別 CKD 患者での高血圧診療連携については十分報告されていない。【方法】当センターはさいたま市 (人口約 130 万人) にある 100% 紹介型の総合医療センターであり, さいたま市の CKD 診療連携解析モデルになると考え, 2017 年 4 月-2018 年 3 月までの 1 年間の初診 CKD 患者におけるかかりつけ医の高血圧症管理の実態解析調査を行った。【結果】調査期間中, 当科を初めて紹介受診した 409 名 (男/女 235/174 名, 平均年齢 62.1±19.8 歳) を対象とした。紹介時平均 eGFR は 49.7±35.3 ml/min/1.73 m²であった。紹介時 CKD ステージ別初診時血圧と収縮期血圧 130/mmHg 以上の降圧薬の使用頻度は, CKD stage 1, 2 (65 名: 137±27/88±15 mmHg, 42.1%), CKD stage 3a (64 名: 140±22/87±16 mmHg, 73.0%), CKD stage 3b (56 名: 152±24/86±17 mmHg, 82.8%), CKD stage 4 (84 名: 144±27/84±16 mmHg, 78.1%), CKD stage 5 (48 名: 150±21/81±16 mmHg, 78.3%) であった。また, 初診時に当科で血圧測定を行っていなかった患者が 135 名いた。【考察】当科初診 CKD 患者ではかかりつけ医の CKD 降圧目標にそった降圧薬使用率は高いと考えられた。

P-400

糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおける個別相談および市民講座の成果—ふじみ野市の取り組み—

¹埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科, ²ふじみ野市保健センター

叶澤 孝一¹, 岡崎 めぐみ², 中村 智子², 花見 安子², 大竹 寿枝², 安田 邦彦¹, 小暮 裕太¹, 黒澤 明¹, 清水 泰輔¹, 岩下 山連¹, 小川 智也¹, 長谷川 元¹

【目的】埼玉県は全国に先行して糖尿病性腎症重症化予防プログラム (SPPDN) を実施しており, 昨年の本学会にてふじみ野市で行っている, 個別相談会 (IC) の有用性を非参加者との比較で報告した。同市では生活指導や栄養指導を併せた IC の他, グループワークや健康相談を併せた市民講座 (CL) など工夫を凝らした対策を行っており, それらの成果を検証する。【方法】H25 年度から H26 年度のふじみ野市の基本健診において SPPDN の対象となり, 3 年後の健診データのある IC 参加者 15 名と CL 参加者 65 名の検査結果を比較した。【結果】3 年間の eGFRcreat の推移は IC 参加者で 48.9±14.6→49.7±17.4 ml/min/1.73 m²と低下を認めず, CL 参加者でも 60.2±14.4→60.8±12.5 ml/min/1.73 m²と低下していなかった。いずれの eGFRcreat の変化も HbA1c の変化との間に相関はなかった。一方尿蛋白は 3 年間で, IC 参加者で 9 名 (60%) が改善, 悪化は 2 名 (13%) であった。CL 参加者では, 27 名 (42%) が改善, 悪化は 2 名 (8%) であった。【結論】SPPDN における IC および CL は, いずれも血糖とは独立して腎症の重症化を予防する可能性があり, 症例に応じていずれも選択しうる。

P-401

大分県臼杵市における『糖尿病性腎症重症化予防プログラム』の実践とその成果

臼杵市医師会立コスモス病院内科

近藤 誠哉, 舩友 一洋

【目的】平成 28 年国により策定された『糖尿病性腎症重症化予防プログラム (PG)』に対する当地の取り組みと成果について報告する。【方法】臼杵市では医療と行政の連携協働による糖尿病重症化予防を目指し, 平成 22 年に『臼杵市糖尿病等生活習慣病対策推進会議』を設立した。専門医療機関である当院は, かかりつけ医との循環型連携診療体制の構築により糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者の適正医療機関配置 (当院への集約) を図り, 平成 26 年より糖尿病透析予防外来を開設し, 透析導入高リスク DKD 患者に減塩実践支援と GLP-1 受容体作動薬を活用した腎保護治療を行い, 糖尿病透析予防指導管理料 (350 点) 算定を開始した。平成 30 年からは高度腎機能障害患者指導加算 (100 点) を開始している。平成 28 年には市と医師会の代表からなる『臼杵市腎症判定会議』の設置により, 特定健診データから eGFR 低下率を用いた透析導入高リスク者の抽出及び専門医療機関への紹介体制を整備した。【結果】高リスク DKD 症例 (n=22) への介入では, eGFR 低下率は 82% 改善し, 67% の症例で透析導入回避または延長が得られた。市国保調べでは新規透析導入及び全透析患者数の減少ならびに透析医療費の増加抑制を認めた。【結論】減塩と腎保護治療による PG の実践は透析導入減少及び医療費の適正化に有効である。

P-402

高齢 CKD 患者 (75 歳以上) の地域診療連携における処方降圧薬の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター

松山 桃子, 矢内 克典, 陸好 祐子, 杉山 倫子, 大河原 晋, 森下 義幸

【背景】CKD 診療ガイドライン 2018 では急性腎障害のリスクなどから 75 歳以上の高齢者 CKD stage 4, 5 では Ca 拮抗薬がファーストラインとして推奨されているが, 地域診療連携での使用実態は十分明らかでないため検討した。【方法】当センターはさいたま市 (人口約 130 万人) にある 100% 紹介型の総合医療センターであり, さいたま市の CKD 診療連携解析モデルになると考え, 2017 年 4 月-2018 年 3 月までの 1 年間の 75 歳以上の初診 CKD 患者におけるかかりつけ医の処方降圧薬の実態解析調査を行った。【結果】調査期間中, 当科を初めて紹介受診した 75 歳以上の stage 4, 5 CKD 患者 (69 名, 年齢 81.9±5.1 歳, 男/女 41/名, stage 4/5: 20/49 名) を解析対象とした。降圧薬服用患者は 53 名で Ca 拮抗薬は 72%, RAS 阻害薬は 67% に処方されていた。内訳は Ca 拮抗薬+RAS 阻害薬 35%, Ca 拮抗薬単独 26%, RAS 阻害薬単独 21%, Ca 拮抗薬+RAS 阻害薬+その他の降圧薬 11%, その他の降圧薬 7% であった。【考察】当科初診 75 歳以上の stage 4, 5 の CKD 患者におけるかかりつけ医の降圧薬処方では Ca 拮抗薬がガイドラインに則して多く処方されていた。一方 RAS 阻害薬単独処方でも 2 割程度認められ, 急性腎障害, 高 K 血症など副作用に注意が必要である。

P-403

高齢化医療過疎地域におけるCKDフォローアップ事業5年目の成果

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科, ²美作市保健福祉部
竹内 英実¹, 内田 治仁¹, 宮地 功大², 甲斐 明子², 山下 富貴子², 和田 淳¹

【背景】M市は人口約28000人, 高齢化率38.9%, 内科17件, 腎臓内科1件という高齢化医療過疎地域である。同市は2013年度より国保特定健診において独自にCKDフォローアップ対象者を設定し, 自宅訪問による積極的な保健指導を行っている。【方法】2013年度M市国保特定健診受診者(40-74歳)でeGFR 50 ml/min/1.73 m²未満もしくは<50-90 ml/min/1.73 m²で尿蛋白+以上のものをCKDフォローアップ対象者とし, 2017年度まで受診した者の腎機能および関連因子について検討した。【結果】対象は63人, 初年度医療機関を受診できたのは23人(36.5%)であった。eGFRは0.4 ml/min/1.73 m²/年の低下で, 尿蛋白+以上は20人(31.7%)から9人(14.3%)へと減少した(P=0.034)。eGFR, 尿蛋白の変化は医療機関受診の有無によらず傾向は同様であった。2013年度から2017年度までのΔeGFRに対する各種因子の影響を多変量解析で検討したところ, 医療機関受診による影響は有意でなく, 尿蛋白の程度(Coefficient 4.360, P<0.001), 年齢(Coefficient 0.478, P=0.002), 喫煙(Coefficient 5.770, P=0.022)で独立した有意な影響が認められた。【結論】本事業は医療機関受診の有無に関わらず, 腎機能に好影響を与え, 実践された積極的な介入事業は高齢化医療過疎地域での良いモデルケースとなる可能性がある。

P-404

岡山市国保健診フォローアップ事業開始後5年間の新規透析患者数の推移

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岡山市保健所
岡本 修吾¹, 内田 治仁², 梅林 亮子¹, 山吹 美紀³, 山本 静子³, 松岡 宏明³, 杉山 齊¹, 和田 淳¹

【目的】H23年度より岡山市国保特定健診フォローアップ(CKD)事業が開始された。同事業開始後の岡山市国保の新規透析患者数の推移を調査した。H23年からH28年まで国保健診データを解析した。また岡山市のKDB帳票から, 特定疾病療養受療証(慢性腎不全)新規交付件数および人工透析患者数を調査し, この事業との関連を検討した。【結果】H23年度全健診受診者2830人中受診勧奨対象者が440人だった。毎年受診群は5年後腎機能低下がなかったが, 毎年健診受診をしなかった人(散受診群)は有意に腎機能が低下した。また, H23年度の保健指導対象者は686人だったが, eGFRは毎年受診群で0.3/年の低下に対し散受診群では0.8/年の低下だった。特定疾病療養受療証新規交付件数は, H25年度がピークで122名だったが以後漸減しH28年度には91名と初めて100名を下回った。一方新規人工透析患者数は, H25年度前半が54名だったが以後緩やかに減少し, H28年度後半には38名と低下した。【結論】当事業開始後, フォローアップ対象者のCKD進展抑制とともに, 新規透析患者抑制に寄与している可能性が考えられた。CKD対策は少なくとも5年間継続することが効果的と考えられた。

P-405

新潟県魚沼地域における腎疾患重症化予防の取組

新潟大学地域医療教育センター
飯野 則昭

新潟県の魚沼地域では, 平成27年度より行政や医師会を巻き込んだ, 南魚沼慢性腎臓病対策推進協議会を設立した。まず, 地域の新規透析導入患者の原疾患を調査した。糖尿病が40.5%, 慢性腎炎が32.6%, 腎硬化症が11.9%と, 全国と比べて, 慢性腎炎で透析に導入される比率が非常に高いことが明らかになった。慢性腎炎の重症化予防には, 早期診断早期治療が重要であり, 健診を活用した取組が有効であると考えた。新潟県では, 特定健診受診者を対象として, eGFRと尿蛋白の程度から, ある一定以上の異常がある受診者については, かかりつけ医ではなく, 腎専門医受診を直接勧奨するガイドを作成していた。このガイドを南魚沼市, 湯沢町に適用し, さらに, 住民向けCKD講演会, 医師会向けCKD講演会などを年に複数回実施して, CKD対策の重要性を広く啓蒙した。取組の成果の一つとして, 南魚沼市においては, 特定健診で要医療と判定された者のうち実際に医療機関を受診した例は, 平成27年度62.5%, 平成28年度72.5%, 平成29年度86.3%と年々向上している。これは腎疾患重症化予防につながる重要な一歩であると考えられる。

P-406

熊本市CKD病診連携システムの実態調査

¹熊本市健康づくり推進課, ²熊本大学腎臓内科, ³熊本市CKD病診連携プロジェクト会議
中尾 紗綾¹, 桑原 孝成³, 向山 政志², 熊本市CKD病診連携プロジェクト会議メンバー³

【目的】熊本市は2009年よりCKD対策の要となるCKD病診連携システムを構築・運用している。現状・問題点を把握する目的で実態調査を行った。【方法】CKD病診連携登録医(以下連携登録医)と腎臓専門医に郵送によるアンケート調査を実施。対象:連携登録医353名, 腎臓専門医35名【結果】回収状況:連携登録医 有効回収数170(回収率48.2%), 腎臓専門医 有効回収数15(同42.9%) 調査結果:(連携登録医対象)日常診療での腎機能評価についてもeGFRで評価している(97.6%), 尿検査や尿蛋白/クレアチニン比を定期的に診るようになった(90%以上), 登録後腎臓専門医と連携したことがある(89%)。連携により早期予防につながっていると推察される。「連携した感想は, 「安心して診療でき, 患者にも安心感が生まれる」が最も多く, かかりつけ医・患者双方に良好な反応があると考えられた。一方で, 「紹介状の改善」等, 病診連携の課題もみえた。(腎臓専門医対象)病診連携の利点として「早期に介入でき, 治療方針が立てやすい」が最も多く, 連携により早期予防につながっていると推察される。【結論】連携登録医及び腎臓専門医ともに病診連携システムの利点を実感し, 円滑な運営が行われていると考えられた。

P-407

岡山市CKDネットワーク(OCKD-NET)におけるCKD病診連携8年後の追跡調査

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科, ²CKD・CVD地域連携包括医療学, ³血液浄化療法人材育成システム開発学, ⁴岡山医療センター, ⁵岡山済生会総合病院, ⁶川崎医科大学総合医療センター, ⁷岡山中央奉還町病院, ⁸重井医学研究所附属病院
大西 康博¹, 内田 治仁², 大高 望¹, 田邊 克幸¹, 森永 裕士¹, 木野村 賢¹, 前島 洋平¹, 杉山 齊³, 太田 康介⁴, 丸山 啓輔⁵, 平松 信⁵, 大城 義之⁶, 森岡 茂⁷, 福島 正樹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)を設立し病診連携を積極的に行っている。追跡調査開始後8年時点での経過を報告する。【方法】2010年2月から2018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176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, そのほか心血管イベント発症, および最終観察時の血圧, 脂質, 尿酸の管理状況を検討した。【結果】平均追跡期間60±28ヶ月, 登録時eGFR44.3±25.3, 透析導入は26例, 死亡は19例, CVD発症は14例(急性冠症候群6例, 心不全4例, 脳卒中2例, 大動脈解離2例)だった。病診連携の有無で比較すると血圧, 脂質, 尿酸の管理目標達成率に差はなかったが, 病診連携あり群で腎代替療法・死亡は抑制される傾向が得られた(p=0.064)。【結論】CKD患者の予後改善のため, かかりつけ医と腎臓専門医の継続した連携が重要と考える。

P-408

重度発達障害・自閉症患者の腎疾患に関わる地域医療連携

¹愛知県心身障害者コロニー中央病院, ²中京クリニカル, ³藤田医科大学
吉田 太¹, 小森 拓², 佐々木 ひと美³

【背景と目的】小児期発症の重度発達障害のある患者は増加しておりその成人期以降の医療対応やトランジションなどが喫緊の課題である。腎疾患における医療連携は不可欠であるが現実には困難事例も多い。【方法】当院内科と大病院で結節性硬化症(TSC)治療を通して連携が進んでいる4症例(円滑群)と市中病院紹介後に継続できなかった末期腎不全患者4例(困難群)を題材に, 成人重度発達障害・自閉症患者の診療の実際を検証する。併せて当施設に寄せられた基幹病院医師352名からのアンケート結果も踏まえて今後のあり方を考える。【結果】円滑群はTSC治療にエベロリムスを投与する事を目的に大病院を紹介, 何れも3年以上継続して薬物治療の効果も3例において確認された。照会先の柔軟な対応と病院間の垣根を越えた継続的チーム医療が重要と考えられた。一方で困難群では患者独自の障害特性に加え親と担当医師の透析医療などに対する理解と納得が得られないままに終末期を迎えている。当院実施アンケート結果からは受け入れ側が経験に乏しい事とコメディカルの理解が今後の課題と考えられた。【考察】かかりつけ医, 障害専門病院, 総合病院の継続的な相互連携と障害児者医療に対する啓蒙が重要と思われ今後に向けて提言したい。

P-409

行政と医師会の協働による腎臓病重症化予防のためのシステム構築

¹長崎大学病院腎臓内科, ²宮崎内科医院, ³長崎医療センター腎臓内科, ⁴川崎胃腸科外科医院, ⁵大村市立病院腎臓内科, ⁶くすもと内科クリニック, ⁷大村市医師会, ⁸たなか循環器内科, ⁹岡循環器内科, ¹⁰ともなが内科クリニック
小畑 陽子¹, 宮崎 正信², 前川 明洋³, 川崎 智子⁴, 芦田 隆一⁵, 楠本 泰博⁶, 中村 ますみ⁷, 田中 協栄⁷, 岡 浩之⁷, 朝長 昭光⁷, 西野 友哉¹

腎臓病重症化予防では、重症化リスクの高い患者に対する受診勧奨や保健指導などに加え、かかりつけ医と専門医の連携が重要である。今回、我々は、糖尿病性腎臓病重症化予防プログラム開始を契機に、行政（大村市）と医師会（かかりつけ医）、専門医（糖尿病・腎臓）の協働により、腎臓病重症化予防システムを構築した取り組みについて報告する。まず、行政と医師会、専門医が構成メンバーとなり、大村市腎臓病重症化予防部会を設置し、特定健診結果から重症化リスクの高い患者を抽出した。尿蛋白・eGFR、HbA1cなどの経過がまとめられた糖尿病管理台帳をもとに、患者本人とそのかかりつけ医に対して、健診結果へのコメントならびに診療の参考になるような助言を部会で作成し、それぞれに送付した。行政と医療者が協働で腎臓病重症化予防への取り組みを行うことにより、今後、保健指導のスムーズな受け入れや専門医への適切な時期の紹介促進につながる可能性が期待される。

P-410

過疎地の公立病院におけるCKD透析予防活動

宇陀市立病院内科
丸山 直樹

【はじめに】奈良県宇陀市は人口約3万人、宇陀市立病院では10人いた常勤内科医師が、現在は5人まで減少している。近隣には透析施設が無く、外来血液透析患者はすでに飽和状態となっており、将来的に血液透析に移行する患者を少しでも減らすため、2017年7月よりCKD透析予防外来を開始した。【方法】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、尿蛋白量を算出した。原疾患を診断し腎機能悪化の要因を分析、患者の食生活を評価し、医師、透析室看護師、管理栄養士がチームで指導する。かかりつけ医の医療には介入せず、定期的に24時間蓄尿検査を実施してCKD透析予防外来を受診とする。【結果】2017年7月より2018年12月末まで、45名（男性36名、女性9名、平均年齢66歳、BMI 24.7、HbA1c 6.9%、平均GFR 50.1 mL/min/1.73 m²）に継続指導をした。原疾患は、2型糖尿病28名（糖尿病合併CKD 8名、糖尿病性腎症2期10名、腎症3期4名、腎症4期6名）、非糖尿病17名であった。初回指導での蓄尿検査は、平均1日蛋白摂取量61.1 g/日、1日塩分摂取量10.1 g/日であったが、指導により塩分摂取量が減少した。【結論】患者の病状や生活習慣を分析し、適切な指導を継続して実施することは、医師だけでは難しくチーム医療として総合的に介入することがより簡便で効率的である。過疎地の公立病院におけるCKD透析予防活動について報告する。

P-411

職域健診者のプレCKDにおける食品性酸負荷の評価

¹畿央大学健康栄養学科, ²奈良東病院内科
金内 雅夫¹, 金内 規巳子²

【目的】メタボリックシンドロームや食事性酸負荷が慢性腎臓病のリスク因子と考えられている。食事性酸負荷の指標として内因性酸産生NEAPや潜在的腎臓酸負荷PRALなどが臨床研究に用いられてきた。今回、より具体的な摂取食品を反映できる食品性酸負荷スコアを導入した。【方法】対象は糖尿病を除外した職域健診男性448名のうちeGFR 90~60の369例である。食品性酸負荷スコアは8種の食品群（果物、野菜、牛乳、パン、麺類、魚、肉、卵）の摂取量から算出した。【結果】食品性酸負荷スコアの低3分位群に対する高3分位群での腹部肥満リスクは1.84倍（p=0.03、年齢、エネルギー摂取、蛋白摂取、脂肪摂取、喫煙、飲酒で調整）であったが、MSリスクとの関連は有意でなかった。【結論】プレCKDにおいて食品性酸負荷は独立して腹部肥満と関連している。CKD予防にはその前段階から食事に気を付ける必要があり、食品性酸負荷への配慮は食事指導の新しい側面になると思われる。

P-412

CKD患者に対する低たんぱく食事療法における栄養状態の評価

¹東京家政学院大学, ²腎臓・代謝病治療機構
金澤 良枝¹, 城田 直子¹, 中尾 俊之², 高橋 俊雅²

【目的】慢性腎不全の低たんぱく食事療法（LPD）における栄養状態について検討する。【方法】対象はCKD患者43名、年齢68.7±11.4歳、全例外来時にG1, 2, 3aでは食塩5gと活動量に適したエネルギー量（28~38 kcal/kg）、G3bではこれに加え軽度たんぱく質制限（0.7~0.8 g/kg）、G4, 5では低たんぱく食（0.69~0.5 g/kg）を適応。食事相談は外来受診ごとに、24時間蓄尿検査とともに繰り返し実施し綿密に行った。栄養状態の評価には身体計測を実施し日本人の基準（JARD2001）と比較、protein-energy wasting（PEW）を判定し、たんぱく質摂取量（PI）との関連を検討した。【結果】PIは、Ccr低値者ほど少なく抑えられており、Ccrとは相関関係（p=0.001）を認めた。エネルギー摂取量は腎機能が低下しても適切に維持されておりCcr低値者で少ない傾向は認めなかった。平均BMIは23.6±3.9 kg/m²、JARD2001との比較（%）は、上腕周囲（AC）105±15%、上腕三頭筋皮下脂肪厚（TSF）98±36%、上腕筋圍（AMC）107±13%、上腕筋面積（AMA）115±28%で、これらの身体計測値はCcr低下と関連を認めず、全例PEWに該当せず、PIの多・少とBMI、Alb、AC、TSF、AMC、AMAとは関連性を認めなかった。【結論】慢性腎不全保存療法期のLPDは、綿密かつ継続的な繰り返しの食事指導下で実施することによりPEWに陥ることなく、栄養状態の悪化を呈しない。

P-413

CKD食事療法が及ぼす腎機能抑制効果に対する多施設研究〜第2報〜

¹東京医療保健大学医療栄養学科, ²東京医科大学腎臓内科学分野
北島 幸枝¹, 菅野 義彦²

【目的】我々は管理栄養士の食事療法指導のもとG3a以降の患者の腎機能低下速度の抑制効果の検証や適正なエネルギー摂取量の検討等を目的に参加者を募り、2年間追跡研究を実施している。第1報に続き登録症例の状況を報告する。【対象】2018年12月末時点（参加登録施設23施設）でデータベース登録された症例。【方法】登録時、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月の経過を観察。【結果】登録54例。（登録時）平均年齢66.1±11.6歳、CKD分類G3aA1: 8名、G3aA2: 1名、G3aA3: 1名、G3bA1: 10名、G3bA2: 6名、G3bA3: 3名、G4: 17名、G5: 8名。糖尿病合併: 9ヶ月後登録14例、6ヶ月登録症例の登録時からの変化はBMI 22.5±3.5 kg/m²から22.6±3.9 kg/m²、Cr 2.27±1.34 mg/dLから2.18±1.24 mg/dL、摂取エネルギー量は31.1±4.9 kcal/IBW kg、たんぱく質質量0.8±0.2 g/IBW kg、食塩量6.3±2.2 g/日であった。経過途中の指示栄養素量の変更は2例であった。【結語】摂取栄養素量の評価方法は施設により異なるが、BMIの維持は適正な摂取エネルギー量であると考えられる。引き続き症例数を増やし検討を行いたい。

P-414

CKD患者における24時間蓄尿検査による食事療法評価

名大CKD・腎内
柴田 典子, 安田 宣成, 加藤 佐和子, 丸山 彰一

【背景・目的】CKDでは食事療法が重要であるため、食事療法実践状況を24時間蓄尿検査で解析する。【方法】対象は名大腎臓内科外来で食事指導を受け2010~17年に24時間蓄尿検査を行った489名、最近の推定食塩、たんぱく質摂取量（g/日）を算出し検討した。【結果】食塩、たんぱく質摂取量は男性345名（67.8±13.0歳、eGFR 39.5±17.4）で9.3±4、61.8±18.4、女性144名（66.9±13.5歳、eGFR 43.7±21.6）で8.0±3.4、52.5±15.7だった。食塩は過小（<3）8名（1.6%）、適正（3~5.9）106名（21.7%）、過多1（6~7.9）119名（24.3%）、過多2（8~9.9）107名（21.9%）、過多3（10以上）157名（32.1%）で、性別、年齢、BMI、身長、体重、GFRで群間差を認めた。たんぱく質（g/kgBWt/日）はG3a群（110名）で過小（<0.8）23名（20.9%）、適正35名（31.8%）、過多1（<）52名（47.3%）で、過多ではBMIが低かった。G3b~群（315名）は過小（<0.6）21名（6.7%）、適正79名（25.1%）、過多（0.8<）215名（68.3%）で、年齢とGFRが適正、過多になるほど高かった。初回の蓄尿検査で食塩摂取が過多3では最終の検査で男性13.2±2.9から11.3±4.8、女性12.5±2.7から9.1±2.9と有意に改善したが、適正は男性が6名（6.4%）、女性が3名（13.0%）だった。【結語】CKD患者では食事指導を受けても摂取過多が多いが、たんぱく質過小摂取もある。G3b~高齢者はたんぱく質摂取が多いがフレイルとならない食事指導が重要である。

P-415

血液透析患者における栄養状態の指標と各種パラメータの関連についての検討

関東労災病院腎臓内科

濱田 透真, 吉田 洋輔, 中村 沙織, 久野 芳裕, 矢尾 淳, 鎌田 一寿, 横地 章生

【目的】血液透析患者は、慢性的な炎症下にあることや食事制限により栄養状態が不良の患者が散見される。栄養状態を評価するために、実臨床では様々なパラメータが使用されており、その関連について検討した。【対象】導入後6ヶ月以上経過した血液透析患者49名【結果】検討対象は49名(男性36名, 女性13名), 年齢 72.2 ± 8.1 歳であった。nPCRはTP($r=0.30, p<0.05$), Alb($r=0.44, p<0.05$), GNRI($r=0.47, p<0.05$), 体重増加率($r=0.49, p<0.05$)と正の相関を認めた。その他HDL-C($r=0.29, p<0.05$)と正の相関, TG($r=-0.28, p<0.05$)と負の相関, カルシウム・リン積($r=0.52, p<0.05$)と正の相関を認めた。【結論】nPCRは栄養状態の評価に有用であり、脂質代謝やカルシウムリン代謝とも相関を認め、心血管イベント発生との関連についてさらなる調査が必要である。

P-416

保存期CKD患者の筋肉量・筋力に及ぼすたんぱく質摂取量と運動習慣の影響

¹博文会紀泉KDクリニック, ²良秀会藤井病院大谷 晴久¹, 大谷 真美¹, 雑賀 保至², 坂頭 美智子¹, 前田 有香¹, 児玉 直也¹, 児玉 敏宏¹, 前田 明文¹, 湯川 進¹

【目的】保存期CKD患者において低たんぱく食療法や運動がサルコペニア(SP)発症に与える影響を検討する。【方法】201例の保存期CKD患者(男性76%, 中央値年齢70歳)において筋肉量測定(InBody: SMI)と体力測定(開眼片足立ち, Timed Up and Go, 10m速歩, 30秒立ち上がりテスト, 握力)を実施し、蓄尿検査にてたんぱく質摂取量(PI, g/kg体重)を評価。【結果】SPの有病率(AWGS)は, SP17例(8.46%), 予備群34例(16.9%)。ステージ別ではG1+2(n=17):SP5.9%, 予備群17.7%, G3a(n=28):SP0%, 予備群0%, G3b(n=55):SP10.9%, 予備群21.8%, G4(n=62):SP9.6%, 予備群24.2%, G5(n=39):SP10.3%, 予備群10.3%と, G3b, G4, G5のSP有病率はほぼ同等であった。60歳以上のG4+5患者(n=84)の検討では, PI0.6以下群(n=47):SP5例(10.6%), 予備群8例(17.0%), PI0.7以上群(n=37):SP4例(10.8%), 予備群7例(18.9%)であり, PIとSP有病率との関連を認めなかった。運動習慣とSMIとの関連は認めなかったが, 10m速歩や握力などの筋力との有意な関連を認めた。【結論】保存期CKD患者, 特にG4+5の患者ではPI0.6以下の高度なタンパク制限でもPI0.7以上の軽度制限に比べてSPは増加しておらず, 適切なエネルギー摂取や動蛋白などを配慮した栄養指導や運動習慣がSPを予防している可能性がある。

P-417

透析中腎不全用アミノ酸製剤の経静脈投与下におけるアミノ酸動態

¹帝京大学ちば総合医療センター, 腎センター, ²産業技術総合研究所, ³医)緑の里クリニック藤原 正子¹, 安藤 一郎¹, 寺脇 博之¹, 根本 直², 宍戸 洋³

透析患者へ栄養補給の目的でアミノ酸製剤投与が行われるが個別のアミノ酸について、さらに体内プールから血中への正味の収支で議論したものはない。そこで透析中、糖尿病患者2名に腎不全用アミノ酸製剤のみを経静脈的持続投与した時の28種のアミノ酸動態を検討した。個別アミノ酸の動態は様々ではないが、廃液への総アミノ酸排出量は製剤投与がない透析で13~15gで既報の倍近い量となった。体内プールから血中への流出を見ると12~13gで、製剤投与によって流出は抑制されたが、なお1~2gの流出となった。必須アミノ酸は投与しない時に約4gの流出、投与により約4.5gの体内プールへの吸収があった。投与時でも非必須アミノ酸の流出総量は約6gに達した。体内からの流出は、異化を促しサルコペニアを招く要因となり得る。代謝異常をもつ糖尿病患者に対しては、透析によるアミノ酸代謝の擾乱を避け、アミノ酸バランスを考慮した製剤組成の投与が望まれる。

P-418

CKD患者における塩味の感じ方と食事指導方法の検討

¹名古屋大学医学部附属病院栄養管理部, ²名古屋大学医学部附属病院腎臓内科, ³金城学院大学薬学部金子 奈央¹, 安田 宜成², 加藤 佐和子², 等 浩太郎³, 柴田 典子², 丸山 彰一²

【背景・目的】CKDの食事療法では塩分管理が重要であるが、塩分に対する意識や塩味の感じ方には個人差がある。そこで当院CKD患者における塩分に対する意識と味覚を調査し、食事指導の影響と今後の食事指導方法について検討した。【方法】当院CKD公開講座参加者(男性55名, 女性55名, 平均年齢69.92才)を対象に、異なる塩分濃度(0.6%・0.8%・1.0%)の味噌汁による塩分の味覚テストとアンケート調査を行った。アンケートの項目は、食事指導受講歴の有無・日頃の減塩意識の有無・塩分の味覚テストの結果とした。【結果】食事指導有りの群では無しの群と比較し、有意に減塩意識が高まっていた。味覚テストの結果は0.8%の塩分濃度の味噌汁を選択するものが多かったが、栄養指導の有無や減塩意識の有無に関わらず有意な差は認められなかった。【考察】食事指導により減塩を意識することが示唆されたが、減塩を意識していても味覚には差がなかった。今後の食事指導では、味覚も考慮した指導法を検討することが必要である。

P-419

塩分交換表を用いた院外調剤薬局での減塩指導

¹日本慢性疾患重症化予防学会, ²大館市立総合病院, ³千葉県循環器病センター高橋 友美¹, 池島 進², 平井 愛山³

【背景】大館市立総合病院では、糖尿病性腎臓病の透析予防として、減塩指導を積極的に施行している。特に、減塩指導のツールとして簡便に指導できる塩分交換表を作成し、減塩指導に利用している。一方、当院の処方箋には、測定したCrやeGFRの検査結果に加え、尿検査の推定塩分摂取量を記載している。そこで、処方箋に記載された検査結果をもとに調剤薬局で減塩指導を施行する医薬連携を始めたので報告する。【方法】当科通院中の糖尿病患者で、処方箋に記載された推定塩分摂取量が10gを超える症例を中心に、院外調剤薬局で薬剤師による減塩指導を行った。その際、食事内容聞き取りから塩分摂取量を推定できる塩分交換表を作成し、その使用経験がある看護師が調剤薬局に向き、薬剤師に指導方法を説明した。また、各薬局で利用できる共通の指導ツールを作成した。指導後は、薬局と当科で情報交換を行い、その後の減塩指導に繋げている。今後、指導前後での推定塩分摂取量の変化、腎機能の変化などを評価し、その効果を検証していく予定である。【結語】減塩は、糖尿病性腎臓病治療のみならず、生活習慣病全般に重要な課題である。しかし、目標を達成するのに困難の症例も多く、調剤薬局含めた多職種による介入が有効になっていくと思われる。

P-420

CKD患者の食塩摂取量(Si)ー24時間蓄尿(24h-UC)による調査一

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, 平沢 博¹, 坂東 梨恵¹

CKDの進行を防ぐには、Siの制限も大切である。1330万人と言われるCKD患者のSiの実態は報告されていない。4000万人の高血圧患者のSiは6g/日未満を目標としているが、この領域のSiの実態調査ですら不十分と思われる。当院では通院しているCKD患者の80%が受診毎に24hUCを行っている。2017~18年に、通院しているStage4, 5のCKD患者422人でSiの調査を自宅での24h-UCにもとづき行った。1例につき連続した12回のSiを求め、正規分布を示す例の最頻値をその例のSiとした。なお正規分布を示した例は91.7%だった。男性280例のSiは 8.19 ± 2.52 g/日、女性220例のSiは 7.14 ± 2.05 g/日だった。男性は $2.49 \sim 19.39$ g、女性は $2.90 \sim 14.60$ gに分布した。SiはCRIC研究(2016)でCKDの生存率を高めるには6.90g/日未満に制限するのが良いとされている。しかし今回の成績でCKMで真剣に食塩制限を行っていても6.90g/日未満に制限できない例が多いことがわかる。女性では目標値に達している例は47.7%とかなり高く、減塩指導はそう難しくないが、男性では目標値に達している例が31.0%と少なく、とくに男性の減塩指導体制を確立する必要がある。減塩にはSiと蛋白摂取量が正相関する($r=0.6182, p<0.0001$)ことから、まず蛋白摂取量をCKDガイドラインの蛋白0.6~0.8g/標準体重kgに制限することが大切と思われる。

P-421

シリアル食品（フルグラ）の減塩効果の検証—維持血液透析患者における予備的検討

¹順天堂大学医学部腎臓内科, ²海部医院, ³順天堂大学医学部グラノーラ健康科学・予防医学講座
長澤 肇¹, 小林 敬¹, 大塚 智之¹, 藪内 純子¹, 海部 久美子², 上田 誠二¹, 三井 久美³, 鈴木 祐介¹

至適血圧を超えて血圧が高くなるほど心血管病, CKD および死亡リスクは高くなる。減塩などの高血圧対策は重要な課題だが, 本邦の食塩摂取量は依然として多い。シリアル食品であるフルグラノーラ（フルグラ）は, 1 食分 50 g あたりの塩含有量は 0.5 g と低く, 一般的な朝食と置換すると, 1 日 3-5 g の減塩が期待できる。加えて原材料であるオーツ麦には脂質低下作用を有する β グルカンや食物繊維, 鉄分も豊富に含有している。本研究の目的は, 減塩が必須かつ食物繊維, 鉄分が不足しがちな透析患者の朝食をフルグラに置換することが, 体液, 貧血管理, 脂質プロファイルに如何に影響するか検証することである。5 名の維持透析患者の朝食を 8 週間フルグラへと置換した。プロトコル逸脱のため 2 名が脱落したが, 有害事象はなく, 透析間平均体重増加量は約 30% 低下, BNP も約 17% 低下, 収縮機血圧は 164.3 ± 17.7 から 148.7 ± 4.6 へと低下した。貧血や鉄動態, 脂質は, 本観察期間では変化は認めなかった。本予備的検討から透析患者におけるフルグラは減塩の有用なツールである可能性が示唆され, 現在規模を拡大し, 長期投与効果も検証中である。

P-422

2018 年腎生検二次アンケート調査結果（小児）

¹東京女子医科大学腎臓小児科, ²東北大学腎臓・高血圧・内分泌科, ³国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科, ⁴佼成病院小児科, ⁵大阪医科大学小児科, ⁶松戸市立病院小児科, ⁷三重大学附属病院腎臓内科, ⁸国立病院機構千葉東病院腎臓内科, ⁹奈良県立医科大学腎臓内科, ¹⁰虎の門病院腎臓センター内科
三浦 健一郎¹, 長澤 将², 小椋 雅夫³, 倉山 亮太⁴, 松村 英樹⁵, 松本 真輔⁶, 石川 英二⁷, 川口 武彦⁸, 鶴屋 和彦⁹, 乳原 善文¹⁰

【背景】腎生検診療実態の全国調査【方法】2018 年秋に Web アンケートにて二次調査を施行した。【結果】小児科からの回答は 18 施設であった。血尿単独の腎生検結果は経験なし 50%, Alport 症候群 33%, IgA 腎症 28% であった。腎生検は 78% が病棟処置室で実施していた。迷走神経反射予防のための薬剤使用は 44% であった。腎腫瘍生検は 1 施設のみ経験あり, 偶然腎生検で悪性腫瘍の診断経験はなかった。月経中でも 56% が腎生検を行っていた。抗血小板薬中止時期は消化器内視鏡ガイドラインに準じるのが 67%, 再開時期は 1-2 週間後が半数程度であった。抗凝固薬中止時期は消化器内視鏡ガイドラインに準じるのが 61%, 再開時期は 1-2 週間後が 4 割程度であった。新規経口凝固薬およびヘパリン置換は 8-9 割が経験なしまたは無回答であった。Fibrinogen 値は 33% が参考にしていない。【考察】腎生検の実施状況や出血リスクへの対応は施設間で多様性がみられた。

P-423

当院の 75 歳以上後期高齢者腎生検の検討

名古屋記念病院腎臓内科
立松 美穂, 坂本 いずみ, 榎原 雅子

【背景】超高齢化社会となり, 入院患者に高齢者が占める割合が高まり, 高齢者に腎生検を行う機会が増えた。【対象】2013 年から 2018 年に当院で腎生検を施行した 123 例中 75 歳以上の後期高齢者 20 例。受診経緯, 臨床症候群, 組織診断, 治療, 腎生検・治療の合併症, 転帰, 予後について報告する。【結果】20 例中 18 例が紹介受診。初診科は腎臓内科 7 例, 救急科 5 例, その他内科 7 例, 泌尿器科 1 例。年齢 82.45 ± 4.07 歳。男性 7 例・女性 13 例。主要臨床症候群はネフローゼ症候群 (NS) 9 例, 急速進行性腎炎 (RPGN) 11 例。組織診断は, 半月体形成性壊死性糸球体腎炎 10 例, 微小糸球体変化 2 例, 膜性腎症 3 例, 巣状分節性糸球体硬化症 1 例, アミロイド腎症 1 例, その他の腎症 3 例。腎生検時合併症は肋骨骨折 1 例, 腎生検当日原疾患悪化にて死亡 1 例の計 2 例。20 例全例で診断が付き, 12 例でステロイド加療施行。9 例でステロイドパルス, 7 例で免疫抑制剤を併用した。1 例治療を自己意思にて中断。治療合併症は, 認知症 5 例, カリニ肺炎 1 例, 肝膿瘍 1 例, 腎死 6 例, 4 例が維持透析へ移行。死亡 7 例。腎生検から 3 年が経過した 11 例中 8 例が 3 年以上生存。【まとめ】当院の 75 歳以上の腎生検例は NS もしくは RPGN であった。腎生検時, ステロイド治療中に多岐の合併症が起りうるが, 後期高齢者であっても, 積極的な腎生検, 治療が望ましい。

P-424

腎生検を行った 75 歳以上の高齢者の腎疾患の特徴について

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】腎生検を行った 75 歳以上高齢者の腎疾患, とくに糸球体疾患の特徴について報告する。【方法】腎生検が行われた 75 歳以上の 19 名 (男性 9 名, 女性 10 名) の臨床症状ならびに組織診断の特徴について検討した。【結果】5 年間で腎生検を行った 366 名のうち 75 歳以上は 19 名, 5.2% であった。臨床診断はネフローゼ症候群 12 名, 急速進行性腎炎症候群 4 名, 慢性腎炎症候群 1 名, 急性腎炎症候群 1 名, 紫斑病性腎炎 1 名であった。ネフローゼ症候群の組織所見は膜性腎症 > 微小変化群 > アミロイド腎 > イムノグロブリン腎症の順であった。急速進行性腎炎症候群はすべて MPO-ANCA 陽性の半月体形成性糸球体腎炎であった。病歴と検尿所見から 19 名中 14 名で腎生検前の予測した組織診断と生検後の組織診断が一致した。腎生検による高度な合併症はなく, 呼吸停止が可能であれば高齢者でも比較的 safely に施行できた。【結論】75 歳以上の高齢者でも腎生検は安全に施行でき, 膜性腎症, 半月体形成性糸球体腎炎, アミロイド腎が多く認められた。

P-425

高齢者に対する腎生検の有用性に関する検討

大阪労災病院腎臓内科
森 大輔, 河岡 孝征, 川西 早秀, 野見 洋基, 藁田 明希, 徳山 敦之, 増山 慧, 芳賀 亮太, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】高齢者に対する腎生検 (RB) 施行の意義については一定の見解がない。当院で RB を施行した高齢患者の腎予後を解析し, 高齢者に対する RB 施行の有用性を検討する。【方法】過去 18 年間に当院で RB 施行した 961 人を対象とし, RB 時年齢が 65 歳未満 (若年群 729 人) と 65 歳以上 (高齢群 232 人) に群分けし, RB 施行時の臨床背景の解析を行った。さらにそのうち高齢ネフローゼ症候群 (NS) 123 人に対して, 同期間内に NS と診断されたが年齢を考慮し RB 施行しなかった 65 歳以上の患者 31 人を比較対象としてその後の腎予後を解析した。【結果】全 RB 症例の臨床背景を比較すると, NS (若年群: 23.7% vs 高齢群: 53.0%), 腎機能低下 (4.8% vs 23.3%) と高齢群では NS, 腎機能低下例が多かった (いずれも $p < 0.001$)。高齢 NS 患者の RB 有無による腎予後の比較では, COX 比例ハザードモデルにて年齢, 診断時 eGFR を調整後も RB 施行は尿蛋白 $< 1 \text{ g/gCr}$ 達成に有意に関連する因子として同定され (HR 2.49, 95% CI 1.24-5.01, $p = 0.011$), 診断 1 年後 Δ eGFR を目的変数とした重回帰分析でも RB 施行は有意な規定因子と同定された ($\beta = 8.12$, 95% CI 0.90-15.35, $p = 0.028$)。【結論】高齢者でも RB 施行により正しい組織診断に基づいた治療が行われることで腎予後改善につながることを期待される。

P-426

BMI 30 以上 腎生検例の検討

¹大分県厚生連鶴見病院腎臓内科, ²大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科
安森 亮吉¹, 内田 大貴¹, 宗像 さやか¹, 有馬 誠¹, 福長 直也², 柴田 洋孝²

【はじめに】BMI 25 以上は肥満と定義され, 肥満では蛋白尿が出現しやすく, 蛋白尿や CKD の発症に対する有意な危険因子であり, 末期腎不全に対する有意な危険因子でもある。今回, BMI 30 以上の腎生検例について疾患別特徴・予後などについて検討した。【対象】1994 年から当院で腎生検を施行した 1112 例中 BMI 30 以上 81 例 (男 35 例, 女 46 例, NS 20 例, 非 NS 61 例, 平均年齢 48.8 歳, BMI 35 以上は 10 例)。【結果】NS 20 例は, MCNS 6 例, 膜性腎症 6 例, 糖尿病性腎症 3 例, その他 5 例。非 NS 61 例は, IgA 腎症 22 例, 非 IgA 腎症 39 例。高血圧・高脂血症・DM 合併頻度が高かった。予後に関しては, HD 移行例 10 例, 死亡 8 例。特に, DM 腎症例で予後不良であった。IgA 腎症では, 高齢で腎硬化を伴い, 腎血管病変合併例で不良であった。組織的には, FSGS は 3 例であった。腎硬化・腎血管病変は, 比較的若年者から見られる傾向にあった。【まとめ】NS は 20 例で組織は多彩であった。非 NS では, IgA 腎症が多く, 腎硬化・腎血管病変合併例を多く認めた。肥満例では, 比較的若年層が多く, MetS 合併例も多く, 今後, 腎組織所見を加味した長期予後観察が必要と考えられた。

P-427

腎生検後にTAEとなった患者背景についての検討

¹東北大学腎臓・高血圧・内分泌科, ²国立病院機構千葉東病院腎臓内科, ³愛知医科大学病院腎臓内科, ⁴大阪市立総合医療センター腎臓内科, ⁵聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科, ⁶神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科, ⁷三重大学医学部附属病院, ⁸東京女子医科大学腎臓小児科, ⁹奈良県立医科大学腎臓内科, ¹⁰虎の門病院腎センター内科
長澤 将¹, 川口 武彦², 勝野 敬之³, 森川 貴⁴, 丸井 祐二⁵, 原 重雄⁶, 石川 英二⁴, 三浦 健一郎⁸, 鶴屋 和彦⁹, 乳原 善文¹⁰

【背景】腎生検後にTAEとなったものは0.2%であった(2018アンケート)。TAEとなった症例の背景について考察した研究は少ない。【目的】腎生検後にTAEとなった症例の背景について検討する。方法:二次アンケートを解析した。【結果】31施設44例の回答があった。患者は58±17歳,男性52%,エコー下腎生検89%,抗凝固療法が9例,抗血小板療法が5例で行なわれていた。腎生検前のCr 1.5 (0.9-3.7 mg/dl), Hb 10.7 (9.6-13.0 g/dl), Plt 20.6 ±9.0 万/μl, PT-INR 1.0 (1.0-1.1) APTT 29.9 (27.2-33.3) secであった。腎生検の適応は慢性糸球体腎炎疑いが15例と最多。腎生検後にTAEとなるまでの時間は6時間未満が22例と最多で,一週間後以降になったものが9例と二番目であった。TAEのリスクを上げるパラメーターは見いだせなかった。【結論】TAEとなるリスクは確率的であり,すべての腎生検手技において注意する必要があると示唆された。

P-428

2018年腎生検二次アンケート調査結果(腎生検リスク要因:成人)

¹三重大学腎臓内科, ²東北大学腎臓・高血圧・内分泌科, ³千葉東病院腎臓内科, ⁴愛知医科大学腎臓内科, ⁵大阪市立総合医療センター腎臓内科, ⁶東京女子医科大学腎臓小児科, ⁷聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科, ⁸神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科, ⁹奈良県立医科大学腎臓内科, ¹⁰虎の門病院腎センター内科
石川 英二¹, 長澤 将², 川口 武彦³, 勝野 敬之⁴, 森川 貴⁵, 三浦 健一郎⁶, 丸井 祐二⁷, 原 重雄⁸, 鶴屋 和彦⁹, 乳原 善文¹⁰

【背景】腎生検診療実態の全国調査【方法】2018年秋に行ったWebアンケート調査から腎生検リスク要因を集計した。【結果】成人腎生検有効回答数95施設。血尿単独の腎生検結果はIgA腎症が72%,腎生検は6割が病棟処置室で実施。硫酸アトロピン,ヒドロキシジン塩酸塩の使用は約4割だった。腎腫瘍生検,偶然腎生検で悪性腫瘍の診断経験は約1割で,主な診断は腎細胞癌,悪性リンパ腫だった。月経中は56%が腎生検を原則行わず,妊婦の生検経験は12施設で,いずれも妊娠27週未満であった。抗血小板薬中止時期は7~14日前53%,3~5日前38%,抗凝固薬中止時期はワルファリン3~5日前,DOAC 1~2日前が約9割であった。ヘパリン置換開始は前日が21%,3日・5日前が各15%だった。Fibrinogen測定は約1/3の施設が有用と回答した。【考察】腎生検適応や出血リスクへの対応は施設で異なり,診療の多様性が伺えた。

P-429

腎生検による検体採取数と合併症の関連:コホート研究

佐久総合病院

大沢 紘介,村上 稔,降旗 俊一,山口 博,池添 正哉

【目的】腎生検により複数の検体を採取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2017年に当院で自己腎生検を受けた患者220名。【要因】要因は3検体以上の採取(複数群)。対照は2検体の採取(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)。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。傾向スコアによる重み付けで交絡因子を調整した。【結果】メジャー合併症は複数群64名中1名(1.6%),通常群156名中1名(0.6%)であった(調整リスク比0.95 [95%CI 0.06-15.94])。複数群の67.2%,通常群の67.3%にマイナー合併症を認めた(調整リスク比0.93 [95%CI 0.57-1.51])。採取した糸球体数の中央値(四分位範囲)は複数群29(20-39),通常群19(13-27)であった(P<0.001)。【結論】腎生検による3検体以上の採取は合併症の増加と関連しないことが示唆された。

P-430

腎生検時に行っているOGTTは臨床的に有用か?

三重大学医学部附属病院

村田 智博,溝口 翔子,小田 圭子,平林 陽介,伊藤 貴康,片山 鑑,石川 英二,伊藤 正明

【背景】当院では腎生検目的の入院症例に対してOGTTを行っている。既知の糖尿病症例,ステロイド投与例などでは担当医の判断で行われない。しかしOGTTの必要性については疑問であり,腎生検を受けた症例を対象にOGTTの結果を評価した。【方法・結果】対象は2016年1月から2018年12月まで当院で腎生検を行った270例(平均53歳,男性141例)。OGTTが施行されたのは162例であった。正常型77例,耐糖能異常型72例,糖尿病型13例。各年代別にみても正常型は約半数で,糖尿病型と診断されるのは30歳代以降であった。OGTTと腎生検施行前に行ったresistive index (RI),全節硬化の割合,尿管障害の割合を比較したところ,OGTT未施行群がOGTT施行群に比べ高値であった。OGTTの結果では正常型に比べ耐糖能異常型がRI,尿管管間質障害の割合が高かった。しかし糖尿病型では差は見られなかった。【考察】過去の報告と比べると耐糖能異常型が多く,糖尿病型が少ない結果であった。既知の糖尿病症例が除外されていることは糖尿病型が少ない結果につながる。しかし耐糖能異常型が多い原因は不明である。RI,尿管管間質障害などの割合が耐糖能異常型で高いことは動脈硬化が起り始めている傍証と考え、耐糖能異常型のきめ細かいフォローアップが大事であると考え

P-431

18G針による腎生検についての検討

春日井市民病院

峠田 直人,坂 洋祐,加藤 彰寿,野田 悠平,丹羽 俊輔,三村 哲史,成瀬 友彦,渡邊 有三

【背景】入院日数が長く社会的な理由で腎生検できない症例が多かったため,当院では2008年8月より生検針を15G針から18G針に変更して入院日数を短くする取り組みを行っている。【方法】2008年8月から2018年3月までに18G針で腎生検を行った215例と,2001年1月から2008年7月までに15G針で腎生検を行った124例とで,採取糸球体数,診断率,入院日数について比較した。一方合併症については日本腎臓学会腎生検ガイドブック改訂版と比較した。【結果】採取糸球体数は,18G群では11.8(±5.9)個,15G群では11.1(±6.0)個であり,採取糸球体数に有意差はなかった(p=0.28)。18G群で診断不能は1.47%,15G群では診断不能は2.44%であり,診断率に差はなかった。18G群での合併症は,肉眼的血尿が1.89%,膀胱洗浄が0.94%であった。輸血,開腹による止血,塞栓術による止血,腎臓摘出,死亡は認めなかった。日本腎臓学会腎生検ガイドブック改訂版と比較すると肉眼的血尿は少なく,膀胱洗浄は多い傾向にあったが,有意差は認めなかった。【考察】18G針での腎生検は採取糸球体数,診断率に影響を与えず,重篤な合併症を認めなかった。入院期間を短縮することで社会的な事情で腎生検できない症例が減り,当院の腎生検症例は増える傾向にあった。症例数が少なく有意差は出なかったものの18G針では合併症が少ない傾向にあり,更なる検討が待たれる。

P-432

腎生検病理診断に必要な臨床情報

筑波大学腎・血管病理学

佐賀 信之,井藤 奈央子,坂本 和雄,川西 邦夫,長田 道夫

【背景】腎生検病理診断には臨床情報が不可欠である。【方法】当科で診断した複数施設の腎生検病理診断約200例のうち,診断依頼書の臨床情報が不十分だったものを抽出し解析した。【結果】依頼書の質に施設間差が大きかった。必要とする情報は疾患により異なった。不足すると困る情報は,1.重要な全身病(糖尿病,高血圧)の既往や家族歴:記載がないと診断が困難。2.時系列の臨床経過:検診や前医での経過,検査異常や腎機能障害の発症形態と時系列推移。この情報不足で蛍光抗体法陰性かつ陳旧病変が主な場合には病態解釈が困難。3.全身病の状態の詳細:糖尿病性腎症や腎硬化症,ループス腎炎などでは基礎疾患の診断や治療コントロール状況に関する記載不足により,類似病変を呈する疾患との鑑別困難。4.他臓器の病態:浮腫や間質炎,尿管障害など非糸球体病変の場合心不全や肝硬変など循環不全を示唆する情報が必要。5.無記入:陰性なのか未検討なのか判断できず診断に影響。病理カンファレンスのある施設では問題が解消され病態解釈可能になった。【結論】腎生検病理診断に有意義な臨床情報は,腎臓病を全身病の一部と捉えた経時的な臨床経過であり,発症経過や前医情報の不足が問題である。依頼書は施設間差があり記載者教育が必要で,臨床病理カンファレンスは効果的である。

P-433

腎生検検体に対する顕微鏡観察の有用性の検討

¹信州大学医学部附属病院腎臓内科, ²相澤病院病理診断科
園田 光佑¹, 橋本 幸始¹, 山田 洋輔¹, 青村 大輝¹, 原 悠太¹, 栗原 重和¹, 山口 晃典¹, 下条 久志², 上條 祐司¹

【背景】腎病理標本は、皮質割合や糸球体数が多いほど良好とされる。これらの確保のために、未処理の腎生検検体を顕微鏡で観察し、検体処理を行うことが有用とされている。しかし、その有用性を実際に検討した報告は乏しい。【目的】腎生検検体に対する顕微鏡観察の有用性を検討する。【方法】2018年8月から12月まで当院で腎生検を施行した症例を対象とした。腎生検検体を光学顕微鏡で観察し、写真撮影で記録した。写真と病理標本所見の関連について検討した。【結果】対象は42例であったが、データ欠損により5例を除外した。平均年齢53歳、男性24例、平均eGFRcreat 53 ml/min/1.73 m²、病理診断はIgA腎症が最多の7例であった。腎生検検体の皮質割合の平均は8.0割、病理標本は7.8割で両者に強い相関（相関係数0.87）を認めた。糸球体数の平均はそれぞれ35個、28個であり、両者に相関（相関係数0.47）を認めた。尿管間質障害が強い場合に腎生検検体の糸球体を確認しづらい傾向があった。免疫蛍光抗体法および電子顕微鏡検索目的の検体すべてに糸球体が含まれていた。【結論】未処理の腎生検検体の顕微鏡観察所見は、その病理標本の皮質割合や糸球体数と関連があり、検体処理の際の参考所見として有用である。

P-434

抗H因子抗体に起因するC3腎症の3症例

滋賀医科大学小児科

澤井 俊宏, 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）の制御異常に関連して生じる慢性糸球体腎炎である。従来は病理組織所見によって膜性増殖性糸球体腎炎と分類されてきたが、病因によって再分類された比較的新しい疾患概念で、2013年に診断基準が明確にされた。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ている。今回我々は、APの主要な制御因子であるH因子に対する自己抗体産生によってC3Gを発症したと考えられた3例を経験したので報告する。【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抗H因子抗体をELISA法にて測定した。陽性症例に対しては断片化H因子を用いて抗原認識部位を特定した。【結果】77例中3例で抗H因子抗体陽性が判明した。うち2例は小児例（5歳男児、7歳女児）で溶連菌感染後に半年以上遷延する低補体血症、血尿、蛋白尿のため腎生検されC3Gと診断された。1例は52歳女性で、高血圧と蛋白尿、低補体血症を契機にC3Gと診断された。いずれの症例のH因子抗体もC3bに結合して不活化を担うN末端側を認識すると考えられ、APの制御異常に関連すると推測された。

P-435

移植腎における2次性巣状糸球体硬化病変が移植腎予後に与える影響の検討

¹兵庫県立西宮病院泌尿器科, ²兵庫県立西宮病院病理診断部
山中 和明¹, 岡 一雅², 今中 岳洋¹, 谷口 歩¹, 吉田 栄宏¹, 岸川 英史¹, 西村 憲二¹

【目的】移植腎において、Transplant glomerulopathyやカルシニューリン阻害剤による薬剤性障害などの様々な影響により、2次性に糸球体効果(FSGS)病変が出現する。2次性FSGS病変と移植腎予後について検討した。【対象・方法】当院で腎移植後FSGS病変が認められた27症例のうち、再発性腎炎の8症例と転帰不明な1症例を除外した18症例について検討を行った。【結果】レシipientの移植時年齢の中央値（range）は40歳（19-58）、移植腎生検時期は移植後64ヵ月（3-365）、男女比は11:7（男:女）、ドナー年齢は67歳（44-77）、男女比は4:13（男:女）であった。FSGS病変は全例がnot otherwise specifiedであった（ロビンシア分類）。現在までの観察期間中18例中6例がgraft lossしており、FSGS病変を認めてからの移植腎生着率は1年後94.4%、3年後78.7%、5年後52.5%で、graft lossまでの生着期間中央値は75ヵ月であった（ Kaplan-Meier法）。移植腎予後を予測するパラメーターとして、FSGS病変の割合など検定したが、有意な因子とはならなかった。【結論】移植腎にFSGS病変が認められた場合でもgraft lossまで半数は5年以上の生着が望めるが、FSGS病変を有する症例の予後因子についてはさらなる検討が必要である。

P-436

移植腎生検にみられる二次性FSGS

自治医科大学附属病院腎臓外科

新里 高広, 久保 太郎, 清水 俊洋, 南木 浩二, 八木澤 隆

【背景】移植腎生検においてFSGSは比較的良好に観察され、これまで移植腎における再発FSGSは多数報告されているが二次性FSGSについての報告はわずかである。【対象と方法】2016年4月から2018年12月の間に当院で移植腎のエピソード生検を行った71例91回（14例で2回以上腎生検施行）の腎生検病理についてColumbia分類およびFSGSの病因につき検討した。またFSGSがみられた群とみられなかった群で腎機能、蛋白尿、潜血尿などを比較した。【結果】12例でFSGSがみられ、2回以上FSGSが観察された症例はなかった。Columbia分類ではcollapsing 4例、cellular 4例、NOS 3例であった。病因は拒絶反応5例、CNI毒性3例、IgA腎症2例、逆流性腎症1例であり、再発や新規発症の特異性と考えられるFSGSはなかった。FSGSがみられた群とみられなかった群では腎機能及び潜血尿で有意差はみられなかったが、蛋白尿はFSGSがみられた群で1.61 [0.37-7.68] g/gCr、FSGSがみられなかった群で0.56 [0-6.43] g/gCrでありFSGSがみられた群で有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。【結語】今回の研究では移植腎のエピソード生検において13.2%にFSGSがみられ、すべて二次性であり、FSGSがみられない症例に比し有意に蛋白尿が高度であった。

P-437

障害糸球体上皮細胞の形態学的変化：低真空走査型電子顕微鏡による検討

¹鳥取大学産科・小児医学分野, ²鳥取大学解剖学講座

岡田 晋一¹, 横山 浩己¹, 北本 晃一¹, 山田 祐子¹, 稲賀 すみれ²

【目的】糸球体上皮細胞障害は蛋白尿の原因となる。今回、糸球体上皮細胞の障害とその形態異常との関連について、糸球体上皮細胞障害により発症するpuromycin aminonucleoside (PAN)腎症ラットで低真空走査型電子顕微鏡(LVSEM)を用いて検討した。【方法】6週齢雄性SDラットにPAN 15 mg/kg体重を腹腔内投与しPAN腎症を発症させた。第9日に一日尿蛋白定量、血液生化学検査を施行し、腎組織学検査を光顕、免疫染色とLVSEMにより行った。また正常対象としてSDラットについて同様の検討を行った。【結果】PAN腎症群は一日尿蛋白494.3±179.5 mg、尿素窒素20.1±2.9 mg/dl、Cr 0.37±0.07 mg/dl、Alb 2.35±0.33 g/dlとネフローゼの状態であった。光顕像ではPAN腎症群も微小変化型であった。免疫染色ではPAN腎症群が正常対象群よりもpodocin, synaptopodinの発現が低下していた。LVSEM観察では、PAN腎症群の糸球体上皮細胞足突起がその形態を保持しておらず、また、糸球体上皮細胞体の球形も認められた。【考察】PAN腎症においてLVSEM観察で糸球体上皮細胞体の形態変化が認められ、この所見は糸球体上皮細胞障害を示していると考えられた。またその形態変化は糸球体上皮細胞の細胞骨格に変化が生じた結果である可能性が示唆された。

P-438

腎生検標本におけるFGF23と間質線維化(IF)の関連について

¹国立病院機構九州医療センター腎臓内科, ²国立病院機構福岡東医療センター腎臓内科

片瀨 瑛介¹, 福井 明子¹, 関 雅紀子¹, 津田 晋¹, 酒匂 哲平¹, 片瀨 律子², 中山 勝¹

【目的】FGF23が腎におけるIFを誘導するとの論文は動物実験レベルで数種あるが、ヒトにおいてFGF23とIFの関連に関する研究は未だない。今回、ヒト腎生検標本において、FGF23とIFの関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。【対象・方法】腎生検を施行した患者168例（IgA腎症96例、膜性腎症22例、FSGS22例、良性腎硬化症10例、微小変化型ネフローゼ症候群3例、その他15例）を対象に、画像解析ソフトを使用して、MT染色標本で線維化面積の割合をデジタル分析した。また糸球体硬化、細動脈硝子化および細動脈壁肥厚を半定量的に測定し、線形回帰分析を用いてFGF23とIFとの関連を検討した。【結果】単回帰分析では、FGF23はIFと有意な相関を認めた（ $\beta = 0.39, P < 0.01$ ）。年齢、性、喫煙、SBP、脂質異常症、糖尿病、eGFR、Hb、BMI、1日尿蛋白排泄量、血清Alb、CRP、血清カルシウム、血清リン、intactPTH、活性型Vit D、糸球体硬化、細動脈硝子化、細動脈壁肥厚を調整因子とした重回帰分析においても、FGF23はIFと有意な関連を認めた（ $\beta = 0.18, P = 0.048$ ）。【結論】ヒト腎生検標本において、FGF23は他のCKD-MBDマーカーおよび病理学的パラメーターとは独立して間質線維化に寄与することが明らかになった。

P-439

成人発症紫斑病性腎炎における腎予後及び組織学的予後因子の検討

大阪労災病院

芳賀 亮太, 河岡 孝征, 川西 早秀, 野見 洋基, 藁田 明希, 徳山 敦之, 増山 慧, 森 大輔, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】成人発症紫斑病性腎炎は小児例と比較し予後不良とされている。組織学的にはISKDC分類が頻用されるが、小児例中心に作成されており、成人例においては腎予後と相関しない可能性がある。そこで当院における成人発症紫斑病性腎炎の腎予後及び組織学的予後因子を検討した。【方法】2000年から2018年に腎生検で紫斑病性腎炎と診断した16歳以上の28例を検討した。平均観察期間は73か月。【結果】年齢は 46 ± 21 歳、eGFRは 73 ± 34 ml/minであった。組織学的には22例がISKDC3型であり、治療としてはステロイド加療が25例に施行された。22例で寛解を得られ、4例で再発を認めたが、腎死に至ったものは1例であった。最終フォロー時に腎機能が正常かつ検尿異常も認めない群 (A群:16例) とそれ以外 (B群:12例) を比較検討したところ、A群は優位に若年かつ発症時の腎機能が良く、扁桃摘出術を施行されている傾向にあった。組織学的にはISKDC分類は予後と相関せず、IgA腎症の組織学的重症度及び全節性硬化糸球体の割合が予後と相関した。【結論】当院における成人発症紫斑病性腎炎は比較的予後良好であり、積極的治療の効果が示唆された。IgA腎症の組織学的重症度及び全節性硬化糸球体の割合が予後予測に有用であると示唆された。

P-440

成人発症紫斑病性腎炎における臨床病理学的特徴と予後の検討

岩手県立中央病院

諸岡 瑞穂, 中屋 来哉, 玉山 慶彦, 小山 純司, 後藤 泰二郎, 吉川 和寛, 相馬 淳

【背景】紫斑病性腎炎 (HSPN) はIgA血管炎に伴う腎炎であるが、確立した予後因子は明らかではない。【方法】2009年から2017年までに当科に入院し、診断された18歳以上のHSPNのうち1年以上経過観察可能であった25例 (男性12例, 女性13例) を対象とした。診断時に透析導入されていた3例は除外した。アウトカムはeGFRの30%低下, 透析導入, 死亡の複合とし、臨床病理学的特徴と予後について検討した。【結果】観察期間中央値は744日, 平均年齢は55.7歳, 平均eGFRは 50.8 mL/min/1.73 m²であった。20例で腎生検を施行し、組織型はメサンギウム増殖性糸球体腎炎12例, 半月体形成性糸球体腎炎5例, 管内増殖性糸球体腎炎2例, 膜性増殖性糸球体腎炎1例であった。治療法の内訳は経口ステロイド単剤が8例, ステロイドパルス併用が7例, シクロホスファミド併用が8例, 扁桃摘出術併用が4例, 保存的治療が2例であった。15例にアウトカムが発生し、eGFRの30%低下が10例, 透析導入が4例, 死亡が1例であった。単変量解析では糖尿病の合併, 血清IgA値が予後と関連していた。尚、既に透析導入されていた3例は、いずれもIgA血管炎のために早期に死亡した。【結論】成人発症HSPNの予後は不良であり、糖尿病の合併や血清IgAが予後因子である可能性が示唆された。

P-441

IgA血管炎に伴う腎炎において、糸球体係蹄におけるIgAとC3の沈着は尿蛋白量及び半月体形成と関連する

東京女子医科大学病院腎臓内科

許田 瑞樹, 神山 理明, 唐澤 一徳, 中谷 裕子, 佐藤 尚代, 内田 啓子, 森山 能仁, 新田 孝作

【背景】IgA血管炎に伴う腎炎 (IgAVN) はIgA腎症 (IgAN) と同様に、糖鎖欠損IgA1 (Gd-IgA1) の糸球体沈着が病因の一つと考えられているが、Gd-IgA1及び他の免疫グロブリンや補体の糸球体内局在についての病的意義は依然として不明である。【方法】腎生検でIgAVNと診断された33例について後ろ向き研究を行い、臨床病理学的特徴と腎予後に関して1g/日以上的高度尿蛋白群と1g/日以下の軽度尿蛋白群に分け比較検討した。【結果】高度尿蛋白群 (n=18) では平均尿蛋白 3.17 g/日であり、糸球体係蹄にIgA1の沈着を8例で認めた。一方、軽度尿蛋白群 (n=15) は平均尿蛋白 0.46 g/日であり、糸球体係蹄にIgA1の沈着は2例のみで、糸球体係蹄壁へのIgA1沈着は高度尿蛋白群で優位に多かった。更に、糸球体係蹄上のIgA1とC3の沈着は尿蛋白量および半月体形成と正の相関を認めた。ステロイド加療を受けた症例数は同等で、ステロイドパルス療法を併用した症例は高度尿蛋白群で多い傾向であった。【結論】糸球体係蹄におけるIgAとC3の沈着は尿蛋白量や半月体形成と有意に関連したことより、IgAの係蹄壁への沈着は病態に深く関連する因子であることが示唆された。本検討結果をGd-IgA1染色との比較やIgANとの相違点も含め検討し報告する。

P-442

当院におけるIgA血管炎の臨床病理学的検討

近畿大学病院腎臓内科

山本 祥代, 中野 志仁, 瀬戸口 知央, 樋口 敦, 樋口 侑子, 堀川 亮太, 堀川 有希子, 市川 昌志, 高橋 実代, 清水 和幸, 大西 佐代子, 古林 法大, 高見 勝弘, 松岡 稔明, 中谷 嘉寿, 坂口 美佳, 谷山 佳弘, 有馬 秀二

【目的】成人発症のIgA血管炎は小児例と比較し予後不良とされているが、治療法は未だ確立されていない。今回、IgA血管炎におけるステロイド療法の効果について検討した。【方法】当院で紫斑および腎生検によりIgA血管炎と診断した成人25例 (男性15例, 女性10例) を対象とし、ステロイド投与群 (19例) および非投与群 (6例) について、臨床所見, 病理所見, および6ヵ月時点での治療効果を比較検討した。【結果】年齢中央値61歳 (IQR: 30-73) で、UTP中央値 2.3 g/gCr (IQR: 1.05-3.82), Cr中央値 0.7 mg/dl (IQR: 0.61-1.04), eGFR中央値 0.7 mg/dl (IQR: 52-99), ISKDC分類は2:3例, 3:17例, 4:5例であった。両群においてeGFRの変化率に差はなかったものの、UTPはステロイド投与群で有意に改善した。【結論】成人発症のIgA血管炎は、ステロイドへの反応が不良である可能性が示唆された。今後症例を重ねるとともに長期予後についてもさらなる検討が必要である。

P-443

IgA腎症のOxford分類と日本分類 (組織学的重症度分類) の腎機能予後予測に関する比較

¹東北大病理診断学分野, ²国立病院機構千葉医療センター循環器内科, ³慶應大病理学, ⁴日本医科大人体病理学, ⁵産業医大病理学, ⁶国立病院機構福岡東医療センター, ⁷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, 久野 敏⁵, 片瀨 律子⁶, 川村 哲也⁷

【目的】IgA腎症のOxford分類 (M:メサンギウム細胞増多, E:管内細胞増多, S:分節状硬化, T:尿細管萎縮, C:活動性半月体) と日本分類 (C, G:全節性硬化, S, 線維性半月体の糸球体総数に対する割合を4段階評価 (HG1-HG4) の腎機能予後予測能を比較した。【方法】AMED前向き多施設共同研究に登録された905症例 (平均年齢38歳, 腎生検時尿蛋白 (PU) 1.1 g/day, 平均観察期間48ヶ月, 平均eGFR 77 mL/min/1.73 m², 腎機能低下率 -0.95 mL/min/1.73 m²/y) の腎機能予後予測能をHarrell's C統計により比較した。【結果】ステロイド使用 (ST) 66%, RAS阻害薬 (RASB) 54%, 扁桃 (TON) 42%, 血清クレアチニン値の1.5倍をエンドポイントとして、日本分類ではHG4, HG3, HG2, eGFR (HR 28, 6, 4, 1; Harrell's C 0.82) が、Oxford分類ではT2, T1, M, E, eGFR (HR 5, 3, 3, 1, 1; Harrell's C 0.80) が独立した予後因子として選ばれた。【考察】Oxford分類と日本分類の腎機能予後予測能に有意差はなかったが、前者ではMESTCの組み合わせの段階的評価がない一方、後者ではGradeにより段階的評価が可能で臨床応用に優れていた。

P-444

IgA腎症のOxford C病変は免疫抑制治療による蛋白尿寛解効果はあるものの、腎予後はT病変に依存する

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, 齋藤 快児, 森本 真有, 寺崎 紀子, 田中 宏明

【背景】IgA腎症のOxford C病変は免疫抑制療法による蛋白尿や腎予後の改善が期待されるが、慢性病変であるT病変との組み合わせによる効果は不明である。【方法】IgA腎症と診断し1年以上観察可能であった、もしくは1年以内に腎代替療法を開始した694例のうち、C病変のある137例を対象として後方視コホート研究を行った。C病変ありでT病変なし (C1T0), C病変T病変ともにあり (C1T1) における、ステロイド治療による蛋白尿寛解および腎予後 (eGFR 50%減) について検討した。また傾向スコア (PS) を用いて、同様の検討を行った。【結果】C1T0およびC1T1は各々103例, 34例で、C1T1で年齢・平均血圧が高く、蛋白尿が多く、eGFRが低値であった。C1T0ではステロイド治療により蛋白尿寛解と腎予後改善効果がみられたが、C1T1では蛋白尿の寛解効果はみられたものの、腎予後改善はみられなかった。またPS matched コホートにおいて、C1T0ではステロイド治療による有意な蛋白尿寛解効果と腎予後改善が得られたが、C1T1では蛋白尿寛解率は高い傾向はみられたが、腎予後は差がみられなかった。【結論】C病変はステロイド治療による蛋白尿寛解が得られものの、T病変があればステロイド治療によっても腎予後は不良である。

P-445

IgA 腎症の生検時の臨床データと病理所見の関連性

¹日本医科大学解析人体病理学, ²東北大学病理診断学分野, ³慶應大病理学, ⁴産業医大病理学, ⁵国立病院機構福岡東医療センター, ⁶慈恵医大腎高血圧内科
鎌野 千佐子¹, 清水 章¹, 城 謙輔², 橋口 明典³, 久野 敏⁴, 片瀧 律子⁵, 川村 哲也⁶

【目的】IgA 腎症の生検時の臨床と病理ならびに病変間の相関性について検討した。【方法】IgA 腎症と診断された 790 人を対象とし, eGFR, 蛋白尿/日, 平均血圧 (MPA), 血清尿酸 (UA) 値と急性病変 (活動性半月体) 並びに慢性病変 (全節・分節性硬化, 線維性半月体) 相関を小児, 若年成人, 高齢者の 3 群に分類して検討した。【結果】高齢者と成人群では蛋白尿は全ての病理所見と相関を認め, eGFR, MAP, UA 値は慢性病変と相関した。小児群では, 蛋白尿が急性・慢性病変と相関した。病変間では, 高齢者と成人群において急性病変同士, 慢性病変同士が相関したが, 小児群では急性と慢性病変間にも相関を認めた。【結論】IgA 腎症の生検時, 蛋白尿は全ての病理所見を反映していた。小児群は, 急性期あるいは急性期から慢性期へ移行過程の症例が多いと考えられた。高齢者群では活動性半月体と全節性硬化糸球体の間にも相関を認め, 長期罹患の影響ならびに加齢の影響も認められた。

P-446

βヒドロキシ酪酸はエピジェネティック制御を介してシスプラチン誘導性腎尿管細胞アポトーシスを抑制する

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, 西森 一久, 西川 雄大, 森川 幸恵, 横井 靖二, 高橋 直生, 糟野 健司, 岩野 正之

【背景】近年, 腎領域において DNA 変化を伴わず, 細胞環境により遺伝子発現を変化させるエピジェネティック制御の存在が注目されている。βヒドロキシ酪酸 (βOHB) は, ケトン体のうち 70% を占める代謝物質である。βOHB は, エピジェネティック制御に関与し臓器保護に作用することが報告されている。【方法】ヒト尿管細胞培養細胞にアポトーシス誘導作用を有するシスプラチンを添加し, βOHB によるアポトーシス抑制作用と分子機構をフローサイトメトリー法, ウェスタンブロット法を用いて検討した。【結論】βOHB はシスプラチン誘導性尿管細胞アポトーシスを有意に抑制した。さらにシスプラチン誘導性 AMPK のリン酸化を有意に抑制した。この βOHB の抗アポトーシス効果は, HDAC4/5 阻害剤の共添加および siRNA を用いた HDAC5 のノックダウンにより解消された。【考察】βOHB はシスプラチン誘導性尿管細胞アポトーシスを, HDAC5 の活性により抑制することが示された。βOHB がエピジェネティック制御によるシスプラチン腎症の新規治療となる可能性が示唆された。

P-447

虚血性急性腎障害における HiCEP を用いた遺伝子解析

株式会社日本バイオリサーチセンター

杉浦 孝宏, 杉山 美樹, 今泉 隆人, 平澤 康史

【背景・目的】腎臓移植や腎臓温存手術において, 急性腎障害は頻繁に発症し依然として高い致死率が報告されている。血流の遮断による虚血性急性腎障害モデルは, いまだ治療のない急性腎障害に対して, 薬効評価及び病態解明を短期間で評価出来る優れたモデルである。我々は agmatine が虚血性急性腎障害モデルに対して保護効果を持つことを報告した。しかし, agmatine の腎保護効果の詳細なメカニズムは分かっていない。そこで, HiCEP を用いて agmatine の詳細な腎保護メカニズムを調べた。【方法】Cr1: CD1 雄性マウスの右腎臓を摘除し 2 週間後, クランプを用いて 50 分間, 左腎臓の動脈の血流を遮断することにより虚血性急性腎障害モデルを作製した。agmatine は虚血処置 5 分前に静脈内投与した。血流再開 6 時間後に, 左腎臓を摘出し, HiCEP を用いて遺伝子変動を測定した。【結果】その結果, 虚血再灌流処置 6 時間後に, TRXR, synbindin, ADAMTSL1, PEA15 の遺伝子変動が確認された。

P-448

自然発症 2 型糖尿病ラットにおける急性腎障害による炎症進展の検討

東北医科薬科大学腎臓内分泌内科

室谷 嘉一, 太田 耕平, 中山 晋吾, 廣瀬 卓男, 衣笠 哲史, 森 建文

糖尿病腎症は急性腎障害 (AKI) への疾患感受性が高いとされているが, その障害進展機序や感受性に関わる因子は明らかではない。また, AKI 寛解後もその既往は慢性腎臓病 (CKD) 増悪に深く関わりとされるが, 糖尿病における腎内炎症の程度や進展過程の特徴は明らかではない。本研究では, SD ラットおよび自然発症 2 型糖尿病腎症 (T2DN) ラットの虚血性 AKI 前後の腎内炎症を免疫蛍光染色, 蛍光活性化細胞選別 (FACS; Fluorescence Activated Cell Sorting) を用いて検討した。両側腎虚血再還流 24 時間後の血漿クレアチニン (Cr) は, T2DN ラットにおいて 3.4 ± 0.1 mg/dl に上昇し, SD ラット (1.8 ± 0.1 mg/dl) よりも有意に高かった。両コントロール群における腎内 ICAM-1 と E-セレクチンの発現量, および腎内浸潤白血球 (CD45+ Leucocyte, CD3+ T cell, CD3-/CD4+ Monocyte, CD8A+ NK cell, CD45R+ B cell, CD68+ Macrophage) の数は, T2DN ラットにおいて SD ラットに比して有意に増加していた。しかし, AKI 前後の腎内 ICAM-1 陽性脈管数の増加は SD ラットと T2DN ラットで著明な差は認めなかった。本研究より, 糖尿病腎症の AKI 感受性亢進には糖尿病による ICAM-1, E-セレクチンおよび免疫細胞浸潤の発現の増加が関連していることが示唆された。

P-449

LPS は近位尿管から間質への尿漏出を引き起こし, 急性腎障害における乏尿・輸液不感受性を引き起こす

香川大学薬理学

中野 大介

急性腎障害において, 輸液が乏尿の改善を起さないことが多々ある。我々は敗血症性急性腎障害において, 糸球体ろ過速度が正常であっても, 尿管腔において尿速が減少することで, 乏尿を引き起こされうることを報告しており, これは上記輸液不感受性の原因となりうるため, 本研究において検討した。LPS (5 mg/kg) は投与早期 (6 時間後) において, 尿流速の減少, 腎臓内での水, Na^+ 含量および Na^+/K^+ 比の増大, FITC 標識イヌリンの尿管腔細胞間隙への漏出, 間質静水圧の上昇および乏尿が確認され, これらは近位尿管 TLR4-KO (cKO) マウスにおいて顕著に抑制された。比較的後期 (LPS 投与 24 時間後) においては, 糸球体ろ過速度の減少が生じており, cKO マウスにおいても乏尿がみられた。輸液蘇生によりろ過液を増大させたところ, cKO マウスでは対照マウスと比べて有意な尿量の増大, 血中尿素窒素の上昇抑制が確認された。以上の結果より, LPS による急性期乏尿の原因として, 尿管腔から腎間質への尿の漏出が示唆された。また, この漏出が輸液などによる腎血行動態補助を施行しても改善しない乏尿の原因である可能性が考えられた。

P-450

敗血症性急性腎障害 (AKI) 動物モデルの腎組織における血管生理活性物質の発現と尿管組織変化

¹茨城県立医療大学, ²やまき内科クリニック

山口 直人¹, 山木 万里郎², 鹿野 直人¹, 大瀬 寛高¹, 中島 光太郎¹, 小山 哲夫¹

【目的】リポ多糖 (LPS) 投与による敗血症性 AKI モデルにおける血管生理活性物質の発現と腎病理組織学的所見や腎組織内 NGAL 発現等との関係を解析した。【方法】Wistar 系ラットの腹腔に LPS を投与し, 血液と腎組織のエンドセリン (ET) 系, アンジオテンシン II (ATII) 系, 一酸化窒素 (NO) 系の発現を 6 時間後まで観察した。【結果】組織学的には尿管障害は軽微であったが, 生化学的には TNF α や IL-6 などの炎症指標の著増と NGAL 上昇を組織内に認めた。ET1, ATII, 誘導型 NOS および NO (nitrite/nitrate) は経過中持続的な増加を示し, ATII 1 型受容体 (血管収縮作用) の増加, ATII 2 型受容体 (同拡張作用) の低下を認めた。免疫組織化学では ET1, ET-A 受容体 (血管収縮作用), ET-B 受容体 (同拡張作用) の発現の亢進を腎細小動脈系に認めた。【結論と考察】軽微な尿管障害像であっても腎内 NGAL 上昇は有意で, 腎組織内の ET 系, ATII 系, NO 系は著変を示した。これらの生理活性物質のアンバランスな過剰発現は, 腎微循環系の自動調節機能の破綻をもたらす可能性が示唆された。さらに敗血症性 AKI 症例での造影 CT 画像所見等を参照し, 動物実験系で認められた病態の臨床的意義を考察する。

P-451

マクロファージ除去による敗血症性急性腎障害への効果について

近畿大学血液膠原病内科

李 進海, 野崎 祐史, 酒井 健史, 岸本 和也, 木下 浩二, 船内 正憲

【目的】クロドロン酸がマクロファージに対して一時的抑制作用を有することが知られている。今回、我々は敗血症性急性腎障害 (AKI) モデルマウスを作製し、クロドロン酸を用いることでマクロファージを除去させ、AKIにおける腎機能障害や炎症性サイトカインについて検討した。【方法】C57BL/6マウスにリボ多糖体 (LPS) 30 mg/kg を腹腔内投与した AKI モデルマウスを用いて、クロドロン酸投与群と非投与群における LPS 投与 18・120 時間後について検討した。【結果】BUN 値は、18 時間後では非投与群が高値、120 時間後では投与群が高値を示した。さらに、投与群において 120 時間後の生存率改善を認めた。腎尿細管間質の評価は、18 時間後の非投与群で Kim-1 mRNA 発現量が高く、Kim-1 免疫染色の程度が強かった。120 時間後では投与群で腎尿細管間質の障害を強く認めた。また、血清 IL-18 測定は、18 時間後の非投与群で高値、120 時間後の投与群で高値であった。また、腎尿細管組織の CD206 染色において、組織障害など炎症に関する M1 マクロファージが 120 時間後の投与群に有意に増加していた。【結論】LPS 誘導性 AKI において、IL-18 はマクロファージと密接な関係を示し、マクロファージは急性期腎機能障害進展に対する役割や回復期の腎組織修復に対する保護的な作用を有すると考えられた。

P-452

急性腎障害における予後不良因子の検討

金沢大学附属病院腎臓病内科

迫 恵輔, 山村 雄太, 岩田 恭宜, 坂井 宣彦, 清水 美保, 古市 賢吾, 和田 隆志

【背景】急性腎障害 (AKI) は予後因子として重要である。最近では AKI の回復期間や AKI の再発の重要性も報告されている。今回、AKI の回復期間・再発と予後の関連を検討した。【方法】2006 年 11 月 1 日からの 1 年間に当院で採血検査を施行した 21,939 例を対象とした。KDIGO の AKI 診断基準を満たす成人症例を、血清 Cr 値から抽出した。AKI 発症時をエントリーとし、2 年間の短期予後と 2018 年までの長期予後を評価した。AKI 後に腎障害が 3 日以上遷延したものを persistent AKI、3 日以内に改善したものを transient AKI とした。【結果】少なくとも 1 回の AKI を発症した症例は 367 例 (1.67%) であった。そのうち、persistent AKI が 158 例、transient AKI が 209 例であった。平均年齢は 61.2±15.5 歳と 63.2±15.3 歳、性別は男性 102 例 (64.6%) と 143 例 (68.4%) と差はなかった。2 年以内に AKI を再発した症例は、persistent AKI 群で 56 例、transient AKI 群で 69 例であった。Transient AKI 群と比較し persistent AKI 群は有意に予後不良であった ($p<0.001$)。また、transient AKI 群でも AKI 再発を起こした症例は、persistent AKI 群と同様に予後不良であった ($p<0.001$)。【結論】AKI の遷延する症例は予後不良であった。また、早期に AKI から回復する症例も、AKI の再発により、予後不良な転帰をたどる可能性があり、AKI 後も注意深い経過観察が必要である事が示唆された。

P-453

熱中症により AKI を発症した患者の背景因子についての検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

松井 賢治, 小田 康弘, 大木 里花子, 田口 慎也, 持田 泰寛, 石岡 邦啓, 守矢 英和, 日高 寿美, 大竹 剛晴, 小林 修三

【目的と方法】熱中症による救急受診は社会問題化しており、特に高齢、基礎疾患の存在などが予後不良因子とされる。2018 年に当院を受診し熱中症の診断となった患者において、AKI の発症に関連する因子を検討した。【結果】全患者 252 人 (年齢 52.2±28.2 歳, 男性 46%) のうち、受診当日入院は 8.3%、発症後 30 日以内死亡は 0.4% であった。AKI を発症したのは 7.9% で、そのうち 30% が KDIGO Stage 3 に該当したが、RRT を施行された患者はいなかった。AKI 群 20 人は非 AKI 群 232 人と比較して、年齢が高く (65.4±21.1 vs. 51.1±28.6 歳, $p=0.04$)、男性が多く (70 vs. 44%, $p=0.04$)、仕事中の発症が多かった (40 vs. 13%, $p<0.01$)。また基礎疾患として高血圧 (60 vs. 22%, $p<0.01$)、認知症 (15 vs. 3%, $p=0.04$)、うつ病 (15 vs. 3%, $p=0.03$) の割合が高く、RAS 阻害薬 (40 vs. 13%, $p<0.01$)、利尿薬 (30 vs. 5%, $p<0.01$) を内服している割合が高かった。一方で CKD の存在や NSAIDs の内服については有意差がなかった。多変量解析では、仕事中の発症 ($OR=4.5$, $p=0.02$)、うつ病 ($OR=17.7$, $p<0.01$) が AKI 発症の独立したリスク因子となった。【結論】熱中症発症時の AKI 合併には、十分な水分摂取が制限される状況が関与している可能性があり、特に注意喚起が必要と考えられる。

P-454

ビタミン D 製剤による高カルシウム血症で腎障害をきたした 21 例の検討

NTT 東日本関東病院

川村 万里子, 並河 明雄, 高橋 紘子, 古殿 孝高, 渋谷 祐子

【背景】患者の高齢化に伴い、複数の併存症を持つ骨粗鬆症患者に対するビタミン D 製剤処方が増えている。【目的】ビタミン D 製剤による高カルシウム (Ca) 血症で腎障害をきたした症例の特徴を明らかにし、問題点を抽出する。【方法】2013 年 4 月から 2018 年 12 月にビタミン D 製剤による高 Ca 血症で腎障害をきたした 21 例を解析した。【結果】男性 7 例, 女性 14 例, 平均年齢 79.8 歳, 内服は平均 10.6 種。19 例は背景に慢性腎臓病を持ち、うち 15 例が腎硬化症と推定された。原因となったビタミン D 製剤はエルデカルシトール 16 例, アルファカルシドール 5 例, 処方元は他院 16 例, 当院他科 5 例。腎障害で当科紹介されその時点でビタミン D 製剤中止指示が出ているのは 3 例のみ。Ca 製剤併用は 4 例, NSAIDs/ARB/利尿薬併用は 16 例。診断時の補正 Ca 12.0 mg/dl, Cr 2.75 mg/dl, ビタミン D 製剤開始 3 か月以内の発症 3 例。ビタミン D 製剤中止後は、外来 13 例すべてで初回フォロー時点 (平均 18 日後), 入院 8 例中 7 例で 2 日以内に補正 Ca, Cr はビークアウトした。入院症例の在院日数は平均 16 日, 外来症例と比較し補正 Ca 高値で症候性が多かった。【結論】ビタミン D 製剤使用時の定期的な Alb, Ca 測定は高 Ca 血症による腎障害の予防に重要である。

P-455

ビタミン D 製剤による高カルシウム血症性腎障害の検討～富士市 CKD ネットワークの実績より～

¹富士市立中央病院腎臓高血圧内科, ²東京慈恵会医科大学付属病院高橋 康人¹, 土谷 千子¹, 増田 直仁¹, 嵯峨崎 誠¹, 笠井 健司¹, 横尾 隆²

【背景】高齢化に伴いビタミン D 製剤の投与頻度は増加していること、CKD 症例においては尿中カルシウム排泄量の増加から高カルシウム性腎障害を来しやすいたことが報告されている。【目的・方法】行政、専門病院、医師会による地域医療連携システム・富士市 CKD ネットワークが発足し、2013 年 4 月から 2018 年 3 月までに当院に紹介された CKD 患者 1255 例から、血清補正 Ca \geq 11 mg/dl 以上かつビタミン D 製剤使用した症例を後ろ向きに検討した。【結果】紹介された CKD 患者の 1.67% (21 例) に高カルシウム性腎障害を認めた (女性 76.1%, 年齢 75.4±11.1, Cr 1.4±1.8 mg/dl, eGFR 28.7±15.4 ml/min/1.73 m²)。CKD 別では CKDG3a 3 例, G3b 6 例, G4 7 例, G5 5 例であった。ビタミン D 製剤の内服に関しては、エルデカルシトール 15 例, アルファカルシトール 5 例, カルシトリオール 2 例, ビタミン D 軟膏 1 例であった。【結論】CKD 進行例、高齢女性、高容量のビタミン D 製剤投与例では高カルシウム血症性腎障害のリスクは高く、ビタミン D 製剤を内服中の高齢者では高 Ca 血症からの AKI もきたしうるので、定期的な血清 Ca, Cr 値の測定が重要である。

P-456

Septic AKI 症例における敗血症発症前腎機能は短期死亡率に影響する

¹久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門, ²久留米大学病院高度救命救急センター福田 理史¹, 牟田 隆則², 鍋田 雅和², 高須 修², 深水 圭¹

【背景】腎機能障害は敗血症における予後不良因子であるが、Septic shock を伴った Septic AKI 症例に限定した報告はない。【目的】Septic shock を呈した septic AKI 症例において、敗血症発症前の腎機能が短期的な予後に影響を与えるか明らかにする。【方法】2014 年 1 月から 2016 年 3 月の期間に、久留米大学病院高度救命救急センターに搬入された shock 症例の中から、持続的腎代替療法を施行した Septic AKI 症例を対象とした。症例を生存群、死亡群と群別し retrospective に統計学的な検討を行った。【結果】対象症例は 58 症例であった。症例全体では年齢は 70.2 歳, 48.3% が男性, APACHE 2 score が 30.2±7.7 であった。生存群が 46 症例, 死亡群が 12 症例であったが、死亡群では慢性腎臓病の併存の割合が多く、敗血症発症前 eGFR 値が有意に低値であった。敗血症発症前 eGFR の ROC curve を作成したところ、AUC は 0.745 で cut off 値は、61.1 mL/min/1.73 m² であった (感度 67.4%, 特異度 66.7%)。【結論】Septic shock を伴い、持続的腎代替療法を要した Septic AKI 症例では、敗血症発症前の eGFR 低値が短期的な予後不良因子である可能性が示唆された。

P-457

敗血症性急性腎障害の病態別クリニカルコースの検討

浜松医科大学第一内科

田代 傑, 橋本 紘幸, 佐藤 太一, 藤倉 知行, 大橋 温, 加藤 明彦, 安田 日出夫

【背景】敗血症に伴う急性腎障害 (AKI) の病態は複雑である。一過性 AKI には血流低下が関与し、持続性 AKI には炎症とうっ血の病態が関わっていると考えられる。目的は病態別にその臨床経過の特徴を明らかにすることである。【方法】対象は 2015 年から 2017 年まで当院 ICU 入室 6 時間以内に敗血症性ショックと診断した患者。入室 48 時間で AKI でない non AKI (N) 群、一過性 AKI (T) 群、持続性 AKI のうち一度でも CVP 12 mmHg 以上になった患者をうっ血 (Pc) 群、それ以外の炎症が関連している患者を (Pi) 群に分類。血圧、尿量、乳酸、腎代替療法導入、院内死亡を検討した。【結果】Pc 群は 6 時間までの尿量は低値で院内死亡が高い傾向にあった。【考察】腎うっ血を伴う症例は尿量が少なく、生命予後が悪い可能性がある。

	n	平均血圧(mmHg)	尿量(ml/kg/hr)		乳酸(mmol/l)	腎代替療法導入数(率)		死亡数(率)
			ICU入室前	ICU入室後		入院中	入院中	
N群	16	69.6±10.5	1.87±1.36	1.76±1.01	0(0)	0(0)	5(31.3)	
T群	18	71.2±11.9	2.03±1.32	1.95±0.81	0(0)	0(0)	2(11.1)	
Pi群	6	54.0±10.4 †#	1.19±1.09	4.33±2.10	3(50.0)	3(50.0)	2(33.3)	
Pc群	13	65.9±14.2	0.64±0.65 †#	3.06±1.17 †#	7(53.8)	7(53.8)	6(46.2)	

†:p<0.05 vs N群, #:p<0.05 vs T群

P-458

尿中ポドシン：ネフリン mRNA 比は半月体形成性壊死性糸球体腎炎の活動性を反映する

宮崎大学腎臓内科, 大分大学腎臓内科

皆川 明大¹, 福田 顕弘², 菊池 正雄¹, 佐藤 祐二¹, 北村 和雄¹, 藤元 昭一¹

【目的】尿中ポドシン mRNA：クレアチニン比 (U-Pod/CR), 尿中ポドシン：ネフリン mRNA 比 (U-PNR) は糸球体障害を非侵襲的に評価しえる。前者はポドサイト脱落量を、後者は腎障害時ネフリンがポドシンより発現低下する事からポドサイトストレスを反映する。今回我々は、U-PNR, U-Pod/CR が半月体形成性壊死性糸球体腎炎 (CNGN) の病勢評価に応用できると考え、実験を行った。【方法】CNGN と組織診断した 23 例 (男性 12 名) を対象とした。病理所見は EUVAS 基準に沿って分類し、半月体数を計測した。Transducin-like enhancer protein4 (TLE4) 染色を行い、組織中ポドサイト数・密度を評価した。腎生検当日の尿からポドサイト特異的 mRNA・クレアチニン濃度の評価を行った。【結果】病理所見で 3 例が Sclerotic class, 8 例が Focal class で 6 例ずつ Crescentic class と Mixed class を認め細胞性・線維細胞性半月体形成率は 32.0±0.2% だった。TLE4 染色で Crescentic class はポドサイト密度が低下していた (p=0.02)。細胞性・線維細胞性半月体形成率と PNR の間に正相関を認めたが (R²=0.40, p<0.01)、U-Pod/CR の間では Crescentic class を含めない場合のみ相関を認めた (R²=0.46, p<0.01)。【結論】U-PNR は U-Pod/CR と比較してポドサイト枯渇した状態でも CNGN の活動性を反映し、非侵襲的評価方法として有用となりえる。

P-459

糸球体腎炎の活動性マーカーとしての尿中可溶性 CD163 の臨床的意義

富山大学第二内科

山崎 秀憲, 小池 勤, 平澤 慧里子, 高嶋 英子, 藤岡 勇人, 掛下 幸太, 絹川 弘一郎

【背景】糸球体腎炎の病勢把握には腎生検が有用であるが、侵襲的な検査のため、経時的に評価できる尿バイオマーカーの利用が望まれる。近年、活動性腎血管炎と M2 マクロファージの組織浸潤との関連について注目されているが、その表面に発現し、尿中へ排泄される可溶性 CD163 (sCD163) の臨床的有用性については不明な点が多い。【目的】尿 sCD163 と糸球体腎炎の活動性指標との関係について調べる。【対象と方法】腎生検を施行した糸球体腎炎 45 例 (46±19 歳, 男性 21 例, 女性 24 例, IgA 腎症 24 例, IgA 血管炎 7 例, ANCA 関連腎炎 8 例, ループス腎炎 6 例) において、腎生検時およびフォローアップ時 (941±864 日) の尿蛋白、尿潜血スコア、eGFR、尿 sCD163 を比較し、尿 sCD163 の変化 (ΔsCD163) と各指標の変化との関係について評価した。【結果】IgA 腎症の 8 例を除きステロイド療法を含む治療がなされた。フォローアップ時、尿 sCD163 は有意に低下し (6582±10827 to 1837±4510 pg/mgCr, p<0.01)、ΔsCD163 と Δ尿蛋白との間に正の相関関係がみられた (r=0.60, p<0.01)。ΔsCD163 と Δ尿潜血スコア、ΔeGFR との関係はみられなかったが、尿 sCD163 の 60% 以上の減少は蛋白尿寛解 (<0.3 g/gCr)、86% 以上の減少は血尿寛解 (-〜±) を予測した。【結論】尿 sCD163 は糸球体腎炎の病勢把握に有用であることが示唆された。

P-460

糖尿病性腎臓病における血中・尿中 KIM-1 と腎機能との関連性

順天堂大学腎臓内科, 広島赤十字・原爆病院内分泌・代謝内科
合田 朋仁¹, 亀井 望², 山岸 宏子¹, 越田 剛生¹, 足立 恵理¹, 市川 沙紀¹, 李 梓¹, 村越 真紀¹, 鈴木 祐介¹

尿中 KIM-1 濃度は、ヒトや動物モデルにおいて近位尿管障害の程度と関連することが報告されている。また、尿中 KIM-1 は急性腎傷害や慢性腎臓病のバイオマーカーとして認識されているが、血中 KIM-1 の意義については明らかでない。本研究では、推算糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/分/1.73 m² 以上の 2 型糖尿病患者 602 人を対象に尿中および血中 KIM-1 を測定して、アルブミン尿や eGFR との関連性を検討した。eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満と以上の患者を比較すると、血中 KIM-1 は腎機能低下患者で有意に高値であったが、尿中 KIM-1 は両群間に差は認めなかった。また血中・尿中 KIM-1 は、いずれもアルブミン尿とは正相関、eGFR とは負相関を認めた。次に、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満あるいはアルブミン尿 (30 mg・gCr 以上) を規定する因子を同定するために行った多変量ロジスティック解析では、血中 KIM-1 は腎機能低下あるいはアルブミン尿増加を規定する因子であったが、尿中 KIM-1 はアルブミン尿増加のみ規定する因子であった。血中 KIM1 は、尿中 KIM1 より eGFR やアルブミン尿と関連している可能性が示唆された。

P-461

腎疾患における各種尿バイオマーカーの比較検討

国立病院機構新潟病院臨床研究部, 新潟大学生体液バイオマーカーセンター, 信楽園病院臨床検査科
藤中 秀彦¹, 山本 格²

【目的】尿管障害を反映する既知の尿バイオマーカーを比較した。【方法】対象は健常者 11 例, IgA 腎症患者 21 例, 非薄基底膜症候群 (TBMD) 患者 9 例とした。尿 B2M をラテックス比濁法で測定, 尿 L-FABP, NGAL, KIM-1 を市販の ELISA キットで測定した。次に抗体を用いた表面プラズモン共鳴法 (ProteON, Bio-Rad) による尿中蛋白質発現量解析を行った。【結果】1) IgA 腎症患者群は健常者群に比較し L-FABP と KIM-1 が有意に高値であった (p<0.05)。2) B2M, NGAL は健常者群にも高値例があった。3) IgA 腎症患者で組織学的に間質尿管障害が高度でも B2M 低値例があり、その例では L-FABP が高値であった。4) L-FABP と KIM-1 が高値の IgA 腎症患者でも、間質尿管障害の軽微な例もあった。5) L-FABP と KIM-1 は IgA 腎症患者群で TBMD 患者群に比較して有意に高値であった (p<0.05) が、TBMD 患者群と健常者群では差がなかった。6) ProteON を用いた測定でも同様の結果が得られた。【結論】L-FABP や KIM-1 は B2M や NGAL よりも尿管障害をよく反映する可能性があるが、肝臓などでも産生されるため、尿中増加は必ずしも障害された尿管由来を意味せず解釈が難しい場合がある。尿バイオマーカーと腎組織病変の関連をさらに多数の検体で検討していくため、ELISA よりも簡便な ProteON による測定が有用と考えられた。

P-462

メタボリックシンドロームと尿バイオマーカーの関連について

新潟大学健康増進医学講座, 新潟大学病態栄養学講座, デンカ生研 (株) 研究開発センター, 新潟大学機能分子医学講座,
新潟大学腎・膠原病内科学
蒲澤 佳子¹, 細島 康宏², 伊藤 由美¹, 黒澤 寛之³, 平山 吉朗³, 斎藤 亮彦⁴, 成田 一衛⁵

【背景】メタボリックシンドローム (MetS) は CKD の危険因子のひとつであり、MetS による腎障害を簡便に診断できる尿バイオマーカーを探索することは重要である。【目的・方法】人間ドック受診者を対象に、MetS の診断項目数と尿バイオマーカーの関連を検討した。MetS 診断項目は腹部肥満、血圧高値、高血糖、高中性脂肪血症、低 HDL-C 血症、尿バイオマーカーは電解質、アルブミン (Alb)、α₁-ミクログロブリン (α₁MG)、β₂-ミクログロブリン (β₂MG)、A-メカリン、C-メカリン、N-アセチル β グルコサミニダーゼ (NAG) を評価した。【結果】対象は 348 人 (男性 52.9%, 平均年齢 61.3 歳, Alb 300 mg/gCr 以上は除外) で、糖尿病 20 人 (5.8%)、高血圧は 134 人 (38.5%) を含み、中央値で BMI は 22.6 kg/m²、eGFR は 74.4 ml/min/1.73 m²であった。MetS の診断項目数の増加は尿バイオマーカーの、Alb, α₁MG, β₂MG, A-メカリンとの関連を認め、Alb 高値, α₁MG 高値, A-メカリン高値の割合とも関連が認められた。【結論】MetS の診断項目数と複数の尿バイオマーカーが関連することが示唆された。今後は、これらのバイオマーカーの MetS による腎障害の早期マーカーとしての有効性を検討する必要がある。

P-463

末期腎不全における血清レジスチン様分子 β は、消化管合併症発症の有用な新規マーカーである

¹東久留米駅前クリニック, ²朝日生命成人病研究所, ³沖中記念成人病研究所

田中 健太郎¹, 櫛山 暁史², 原 茂子³, 小澤 尚¹

【目的】レジスチン様分子 (RELM) β は、消化管 (腸) 及び気管支上皮細胞から分泌される蛋白質で局所免疫応答調節に寄与すると報告されている。RELM β は実験的に、糖尿病、大腸癌のような慢性炎症や動脈硬化に関連するが、ヒト末期腎不全 (ESRD) 例での報告はない。今回、ESRD での RELM β の役割を調べるため血液透析前後の血清 RELM β レベルを測定し、消化管合併症 (GC) との関連性を分析した。【方法】血液透析 67 例を対象。ELISA 法で測定した血清 RELM β を健康人と比較。さらに、測定後の ESRD 例の GC 発症 (出血/腸炎/痛/穿孔) を調査。【結果】透析前血清 RELM β レベルは対照群と比し著しく上昇し (中央値 152 対 60 pg/ml, $p=0.0008$)。透析後に除去されなかった。観察期間中 (中央値 37 か月) GC 発症は 20 例 (29.8%)。血清 RELM β (<90 pg/ml) の第一三分位例は GC 未発症。血清レベル 10 pg/mL の増加が GC と有意に関連 (HR 1.04, 95%CI 1.01-1.07, $p=0.002$) し、多因子調整後も有意な関連を認めた (1.07, 1.03-1.13, 0.0006)。【結論】血清 RELM β は ESRD 例で高く、RELM β の血清レベルが高いことは GC 発症と関連していた。これらの結果から、RELM β が ESRD における GC の病態生理学において原因となる役割を果たし、新規の有用なマーカーであることが示唆された。

P-464

維持血液透析患者における血清可溶性 (プロ) レニン受容体値と予後との関連

¹守口敬仁会病院, ²東京女子医科大学内分内分泌内科学講座

甘利 佳史¹, 森本 聡², 関 康史², 吉田 尚弘², 木田 可奈子², 佐々木 信和², 谷田部 緑², 谷田部 淳一², 渡辺 大輔², 奥田 英伸¹, 飯田 剛嗣¹, 万木 孝富¹, 中嶋 章貴¹, 市原 淳弘²

【背景】(プロ) レニン受容体 [(P) RR] は種々の臓器で発現し、組織内でレニンの非活性型前駆体であるプロレニンを活性化する為、組織レニン-アンジオテンシン (RA) 系において重要な役割を担う。(P) RR は細胞内で切断され、プロレニン結合部位を含む細胞外領域が可溶性 (s) (P) RR として細胞外に分泌される。よって、血中 s (P) RR 値は組織 RA 系を反映する可能性が示唆されている。我々は過去に維持血液透析 (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 値と予後との関連を検討した。【方法】s (P) RR 値と 5 年間の追跡期間における予後との関連を Kaplan-Meier 法にて検討した。【結果】追跡期間中に死亡が確認されたのは全 258 例中 106 例 (心血管死: 50 例) で、血清 s (P) RR 高値群では低値群より総死亡 ($P=0.0218$) 及び、心血管死 ($P=0.0055$) の割合が高く、心血管死との関連は Cox 比例ハザード分析において、各種患者背景因子での補正後も認められた (ハザード比 1.0535, $P=0.0095$)。【結論】維持 HD 患者の血清 s (P) RR 高値は心血管死の独立したリスク因子であることが示唆された。

P-465

血液透析患者における血中可溶性 CD40 リガンド (sCD40L) 濃度の影響

杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科

軽部 美穂, 山田 裕信, 鈴木 裕子, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【目的】透析患者での心血管病変 (CVD) リスクは、高血圧、脂質異常、糖尿病などの古典的危険因子で補正しても有意であり、CKD 特有の要因が考えられている。sCD40L 濃度は動脈硬化の進展に関与することが知られており、血液透析患者における sCD40L 濃度を検討した。【方法】対象は当院にて血液透析を施行し、かつ本研究の選定条件に適合し同意が得られた血液透析患者 16 例。透析前、1、4 時間後の sCD40L 濃度を測定した。【結果】透析前の sCD40L 濃度は平均 235.6 pg/ml で、糖尿病患者 ($n=7$) 183.5 pg/ml、非糖尿病患者 ($n=9$) 276.1 pg/ml であった。原疾患 SLE の患者 ($n=1$) は 450.3 pg/ml と平均より高値だった。健康人 ($n=3$) は 34.3 pg/ml であった。透析前 sCD40L 濃度と年齢、透析歴、CRP、ABI には相関がみられなかったが、血小板数に正の相関関係を認めた。sCD40L 濃度の動態は、透析 1 時間後に 282.5 pg/ml と一旦上昇し、4 時間後 167.3 pg/ml に低下した。平均除去率は 29.0% で、ダイアライザーの偏向はなかった。【考察】血液透析患者の sCD40L 濃度は健康人より高値であり、特に SLE 患者は糖尿病患者より高値であることが判明した。まだ小人数であるが、透析を含む CKD 患者の慢性炎症状態が示唆され、さらに透析による血小板活性化が、アテローム性動脈硬化の進展に関与している可能性が考えられた。

P-466

慢性血液透析患者において血中 ANGPTL2 濃度は動脈硬化関連マーカーとなる：横断研究

¹熊本大学腎臓内科学, ²熊本大学分子遺伝学, ³山梨大学第三内科

深水 大天¹, 森永 潤¹, 尾池 雄一², 北村 健一郎³, 向山 政志¹

【目的】慢性血液透析患者は糖尿病や高血圧、骨ミネラル代謝異常等を背景として動脈硬化が全身性に進行している。動脈硬化は、血管内膜や内皮細胞における種々の傷害、刺激因子に対する慢性持続性炎症反応が病態の基盤となる。今回我々は、炎症性マーカーのひとつである Angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) に着目し、動脈硬化との関連を検討した。【方法】熊本県下の 5 つの医療機関における 412 人の維持血液透析患者を対象とした横断研究を行った。動脈硬化の指標は血圧に依存しない Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) を用い、年齢、性別、既往症、透析歴、 $P \times Ca$ 等の動脈硬化関連因子で調整を考慮した一般化線形混合モデルを用いて、血中 ANGPTL2 濃度との関連性を多変量的に解析した。【結果】慢性血液透析患者における血中 ANGPTL2 濃度は右に袖を引く分布をとり、中央値 3.3 ng/mL (四分位範囲 2.5-4.0 ng/mL) であった。また、血中 ANGPTL2 濃度は他の因子と独立して、CAVI と有意な関連性を認めた (回帰係数 0.59, 95%信頼区間: 0.04-1.14, $p=0.034$)。【結論】血中 ANGPTL2 濃度は透析患者において、年齢・性別等とは独立した動脈硬化関連因子である事が示唆された。

P-467

血液透析患者における心血管合併症および予後予測因子としてのインドキシル硫酸の有用性検証

¹熊本大学臨床薬物動態学分野, ²熊本大学病院血液浄化療法部,

³熊本大学病院薬剤部

松下 馨介¹, 米田 剛¹, 中田 悦史¹, 西 一彦², 城野 博史³, 齋藤 秀之³

【目的】透析患者における心血管疾患 (CVD) を予測することは予後改善において重要な臨床的課題である。本研究では、心腎連関の介在因子であるタンパク結合型尿毒症物質インドキシル硫酸 (IS) とパラクレジル硫酸 (PCS) に着目し、CVD 発症との相関および予後予測因子としての有用性検証を試みた。【方法】当院関連施設における血液透析患者 66 名の患者情報並びに血清を解析に用いた。血清中 IS および PCS の総濃度及び遊離濃度を測定するとともに心機能マーカーを精査した。解析結果を踏まえ ROC 曲線により算出した各検査データの CVD 発症に対するカットオフ値を基準とした患者群の層別化を行い、単変量及び多変量解析により CVD 発症リスクの差を評価した。【結果】血中総 IS 濃度のカットオフ値を基準にして層別化した患者群間において、IS 高値群では生命予後が有意に悪化していることが判明した。さらに、血中総 IS 濃度は透析患者の CVD リスクに相関を示した年齢及び心機能マーカーのいずれとも相関を認めず、CVD の独立したリスク因子であった。【考察】血中総 IS 濃度は、透析患者における CVD 発症リスクに関与し、予後予測因子として有用である可能性が示された。

P-468

尿中 procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP) におけるステロイド治療の影響

JCHO 大阪病院内科

前田 志穂美, 松井 翔, 森岡 史行, 釘宮 愛子, 岩橋 恵理子, 鈴木 朗

【背景】type III collagen は正常の糸球体や尿管基底膜には発現せず、病的線維化部位に発現する。その過程で産生する N 末端ペプチド (PIIINP) は線維化マーカーとして利用され、尿中 PIIINP (U-PIIINP) が腎間質線維化や腎予後と相関するという報告がある。【目的】腎間質線維化と U-PIIINP との関連、ステロイド治療による影響を検討する。【方法】2017 年 4 月~2018 年 12 月に当院で腎生検を行い、U-PIIINP を測定した 66 例から重篤な肝疾患等を除外した 59 例を対象とした。U-PIIINP/Cr を説明変数とし、腎線維化スコア (IFscore) との関連を線形回帰分析にて検討した。腎生検 1 年後に U-PIIINP を測定、その変化とステロイド治療による影響について検討した。【結果】平均年齢 56 歳、U-PIIINP/Cr は中央値 1.5 $\mu\text{g/gCr}$ 、IFscore は中央値 32.7% であった。単線形回帰分析では U-PIIINP/Cr は IFscore と有意な正の相関を持ち ($\beta=0.072$, $p=0.025$)、重回帰分析でも年齢、性別、eGFR、尿蛋白、BMI、血清 PIIINP に独立して IFscore と有意な正の相関を示した ($\beta=0.081$, $p=0.037$)。1 年後の U-PIIINP を測定した 19 例のうち 14 例がステロイド治療を行い、10 例で U-PIIINP/Cr が低下した。ステロイド治療に関わらず 1 年後の U-PIIINP/Cr が上昇した 4 例では eGFR 低下速度が加速する傾向にあった。【結論】尿中 PIIINP/Cr は腎間質線維化と相関し、ステロイド治療により低下することが示唆された。

P-469

トロンボモデュリンαの抗酸化の解析と尿毒症物質に対する保護効果の検討

¹崇城大学薬学部, ²熊本大学薬学部

馬場 汐里¹, 松山 留巳¹, 福永 雅樹², 成田 勇樹², 丸山 徹², 平田 純生², 瀬尾 量¹, 門脇 大介¹

【目的】播種性血管内凝固症候群 (DIC) 治療薬であるトロンボモデュリンα (TMα) は抗炎症作用を有し、動物実験で糖尿病性腎症に有効であることが報告されている。これは一部抗酸化作用の寄与を示唆するが、その詳細については明らかでない。そこで本研究では *in vitro* において TMα の抗酸化作用の解析を行った。【方法】TMα の O₂^{•-}, OH[•] に対する直接的なラジカル消去能の評価については電子スピン共鳴 (ESR) 法及びルミノールを用いた化学発光法を用いて行った。ONOO⁻ については SIN-1 を用いた蛍光分析法を用いて行った。また、血管内皮細胞 (HUVEC), 近位尿管上皮細胞 (HK-2) を用い、各種尿毒症物質により誘導された活性酸素種 (ROS) に対する TMα の抗酸化効果を評価した。【結果】TMα は O₂^{•-} に対する直接的なラジカル消去能は観察されなかったものの、OH[•] 及び ONOO⁻ に対してはラジカル消去能が示唆された。さらに、細胞系においても抗酸化効果が観察された。【考察】TMα は抗酸化能を有するが、ラジカルの種類により消去能の有無が異なることが示された。また、直接的なラジカル消去以外の抗酸化メカニズムが示唆されるため、今後の検討課題である。

P-470

低リン食誘発アルカリ尿は、集合管 IC-B 管腔膜 Pendrin からの HCO₃⁻ 過剰分泌が原因である

¹北里大・医・生理, ²北里大・医療衛生・医療検査, ³北里大・メディカルセンター・一般内科, ⁴仙台白百合女子大・健康栄養学

安岡 有紀子¹, 大嶋 友美¹, 佐藤 雄一², 高橋 倫子¹, 野々口 博史³, 河原 克雅⁴

代謝性アシドーシス-アルカリ尿 (逆説的アシドーシス) を呈する低リン食 (LP) 飼育 (1 wk) マウス (C57BL/6) は、血漿 [Ca²⁺] 高値を示し、集合管 IC-B の管腔膜 Pendrin 及び側膜 Ca²⁺ 感受容体 (CaSR) の発現量 (IHC) が増加した (日本腎臓学会, 2016)。Pendrin ノックアウトマウス (KO) を用いて、LP 誘発-血漿 [Ca²⁺] 高値に起因する病態機序 (逆説的アシドーシスの分子機序) を調べた。【結果】標準食飼育 KO (KO-C) の尿は酸性化し、血漿 pH はアルカリ化した (低 Cl⁻ 性-高 [HCO₃⁻])。LP 飼育 KO (KO-LP) は、血漿 [Ca²⁺] 高値以外 KO-C 同様の血液・尿データを示した。血漿 pH: 7.37±0.01 (WT-C), 7.32*±0.02 (WT-LP), 7.36±0.01 (KO-C), 7.38±0.01 (KO-LP) [* and #: p<0.05 vs. C and WT, respectively]。以下同順。血漿全 Ca: 7.73±0.14, 9.80*±0.29, 7.26±0.16, 9.02*±0.14 mg/dl。血漿 HCO₃⁻: 19.05±0.44, 16.23*±0.41, 21.5*±0.39, 22.96*±0.40 mM。尿 pH: 6.18±0.08, 7.31*±0.09, 5.17*±0.04, 4.97*±0.05。【結論】LP 誘発-血漿 [Ca²⁺] 高値が、非生理的管腔膜 Pendrin の高発現・機能亢進をもたらし、逆説的アシドーシス (代謝性アシドーシス-アルカリ尿) を引き起こした。IC-B 側膜 CaSR-管腔膜 Pendrin 軸による新規疾病を示唆する。

P-471

Txn1 遺伝子ミスセンス変異をもつ新規 CKD モデルラット

¹岡山大学大特別支援教育学, ²大阪大学実験動物学, ³岡山大学大分子腫瘍学, ⁴名古屋大学病理病態学講座生体反応病理学/分子病理診断学

大守 伊織¹, 真下 知士², 大内田 守³, 豊國 伸哉⁴

【目的】Txn1 (チオレドキシン) は、細胞内外の酸化還元を調節し、様々な生命現象に関与している。Txn1 遺伝子のミスセンス変異を有するラットの表現型解析により、チオレドキシンの機能異常が個体としての全身臓器に及ぼす影響を明らかにする。【方法】ENU-mutagenesis によって作製された Txn1 遺伝子ミスセンス変異ラットを用いた。野生型と変異型ラットにおいて、生後 1 ヶ月から 2 ヶ月毎に生化学検査を行い、衰弱死亡前に全身の主たる臓器を摘出し、病理学的変化を検討した。【成績】Txn1 遺伝子変異ラットの平均寿命は、ホモ接合体で 112 日、ヘテロ接合体で 349 日であった。生化学検査では、尿中アルブミンの増加、Bun 上昇、高コレステロール、高 P 血症等が認められた。死亡前の病理学的検討では、腎臓で硬化した糸球体が多くみられ、一部は石灰化を伴い、半月体形成もみられた。間質では、尿細管萎縮・拡張、線維化が認められた。心筋では、炎症細胞の浸潤と線維化、血管では中膜の変性、石灰化を認めた。【結論】Txn1 ミスセンス変異ラットでは、主に慢性腎臓病症状を示し、心血管病変を伴うことが明らかになった。

P-472

Euglena gracilis Z 由来 β-1,3-D-グルカン (パラミロン) は、慢性腎不全ラットにおいて腎障害を保護する

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科

永山 嘉恭, 山野 水紀, 成山 倫之, 柳澤 尚紀, 松井 克之

【目的】パラミロンは表面に無数の孔を有し、物質の貯蔵・排泄など様々な機能がある。今回、慢性腎不全ラットにおいてパラミロンの腎保護効果を調べた。【方法】慢性腎不全モデルは、8 週齢の雄性 Wistar ラットを 5/6 腎摘して作成。Sham コントロール群と 5/6 腎摘ラット群 (Nx) に正常餌を、5% パラミロン (PAR) を含む治療餌 (株式会社ユウグレナより提供) を 5/6 腎摘ラット群 (Nx+PAR) に 8 週間投与して、血液・尿検査、組織学的解析、CE-TOFMS による血清メタボローム解析を施行した。【結果】Nx と Nx+PAR 間で体重、食事・水分摂取量に有意差はなかった。Nx における尿蛋白の増加は有意に Nx+PAR で抑えられた。血清メタボローム解析により、Nx で有意に増加し Nx+PAR で有意に抑えられる 21 カチオンと 6 アニオンを同定した。その中には尿素窒素, ADMA, SDMA などの尿毒症が含まれた。また Nx+PAR は Nx と比較して組織学的に腎障害が軽減された (糸球体硬化化指数 1.8±0.4 vs. 0.9±0.2, p<0.05; 尿細管障害指数 2.8±0.3 vs. 1.0±0.2, p<0.05; 尿細管間質 PCNA 陽性細胞数 72±10 vs. 36±6.5, p<0.05)。【結論】パラミロンは尿毒症物質の除去により、慢性腎不全ラットにおいて腎障害を軽減する新規の化合物である可能性が示された。

P-473

5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットの心レニン-アンジオテンシン系への長期的運動の効果

¹獨協医科大学日光医療センターリハビリテーション部, ²東北大学内部障害学, ³東北医科薬科大学リハビリテーション学

山越 聖子¹, 中村 貴裕², 森 信芳², 須田 千尋², 上月 正博², 伊藤 修³

【目的】慢性腎臓病 (CKD) は心疾患を高頻度で合併する。長期的運動 (Ex) の心血管イベント減少効果や心保護効果の報告は多いが、CKD に伴う心疾患への Ex の効果についての報告はほとんどない。そこで、慢性腎不全ラットにおいて心臓の組織像やレニン-アンジオテンシン (RA) 系への Ex の影響を今回検討した。【方法】6 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに 5/6 腎摘除 (Nx) もしくは偽手術を行い、10 週齢時から Nx ラットに 12 週間のトレッドミル運動を実施した。収縮期血圧を測定し、心臓の組織像および RA 系の蛋白発現を検討した。【結果】Nx は高血圧、左室肥大、心筋細胞肥大、間質線維化を惹起し、Ex は左室肥大、心筋細胞肥大には影響しなかったが、高血圧と左室間質線維化を改善させた。Nx は左室のコラーゲン, TGF-β1, アンジオテンシン変換酵素, アンジオテンシン II 1 型受容体蛋白発現を増加させ、Ex はそれらを有意に低下させた。また、Nx はアンジオテンシン II 2 型受容体蛋白発現を低下させ、Ex はそれを有意に増加させた。【結論】慢性腎不全ラットにおいて、Ex は心臓 RA 系の変化の回復を伴って左室間質線維化を改善する。

P-474

5/6 腎摘ラットを用いたノイロトロピンの腎保護効果の検討

¹熊本大学薬学部, ²崇城大学薬学部

福永 雅樹¹, 門脇 大介², 末吉 美優¹, 内田 朱美², 成田 勇樹¹, 丸山 徹¹, 瀬尾 量², 平田 純生¹

【目的】ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン; NTP) は多成分含有医薬品であり、古くから帯状疱疹後神経痛など神経障害性疼痛の治療に用いられている。最近、NTP の抗酸化作用による様々な臓器保護効果が見出されてきており、NTP 構成成分の 1 つである NZ-419 が抗酸化作用を有し腎保護効果に関連することが示唆されている。そこで、本研究では慢性腎臓病 (CKD) モデルラットを用い、NTP の腎保護効果を *in vivo* において検討した。【方法】5/6 腎摘ラットを作製後、vehicle 群, NTP 群, アスピリン群の 3 群に割り付け、各薬物を 4 週間連日経口投与した。薬物投与期間における生存率、腎機能パラメータ、酸化ストレスマーカー、マソントリクローム染色による腎線維化の評価を行った。【結果】アスピリン群で生存率低下の傾向が示された。一方、NTP 群では生存率に変化はなく、腎機能低下を抑制する傾向が観察された。また vehicle 群と比較し、NTP 群で血中 Thiol 濃度の上昇が示され、NTP の抗酸化作用が認められた。さらに NTP 群で腎組織線維化の抑制が観察された。【考察】NTP の抗酸化作用に加え、抗線維化作用による腎保護効果への寄与が示唆され、腎保護メカニズムについての詳細を解析する必要がある。

P-475

心腎連関病態モデルマウスの確立と解析

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, 室町 直人², 金 俊達², 加香 孝
一郎², 山縣 邦弘¹, 深水 昭吉²

【背景・目的】「心腎連関」は、全身の循環動態に密接に関係する心臓および腎臓の機能が劣ると、両者が加速度的に悪化していく病態である。しかし、詳細な病態形成メカニズムは不明な点が多く、その理由として病態動物モデルが少ないことが挙げられる。本研究では心腎連関病態を呈する動物モデル、および病態に関与する因子の探索を目的とした。【方法】近年、アンジオテンシンII投与(A)、片腎摘(N)、食塩水負荷(S)により心機能低下や心肥大などの病態を呈する心不全モデルマウス(ANSマウス)が報告された(Am. J. Physiol., 2013)。本研究では、同マウスの腎臓機能に着目し、蛋白尿やクレアチニンクリアランスなどの腎臓の病態解析を行った。また、質量分析器を用いて同マウスにおける血中の低分子アミンを探索した。【結果・考察】ANSマウスの病態解析では、心不全病態に加え蛋白尿や腎機能低下を認め、同マウスは心腎連関の病態形成機序の解明に有用なモデルであると考えられた。また、同マウスの血漿では、低分子アミンであるヒスタミンがコントロール群と比べ上昇しており、ヒスタミンが心腎連関病態に関与している可能性が示唆された。

P-476

動脈硬化進展におけるFcα受容体の関与

順天堂大学腎臓内科
出崎 雄也, 金丸 裕, 鈴木 柘介

動脈硬化は慢性炎症として捉えられ、マクロファージにおける脂質の取り込み(泡沫現象)と、それに伴う免疫ならびに炎症反応を特徴とする。一方で、IgAに対する活性型Fc受容体(FcαRI)は、近年単量体IgA(mIgA)と会合しFcRγ鎖を介した抑制性シグナルの存在も報告されている。本実験では、マクロファージに発現しているFcαRIに着目し、酸化LDLならびにLPSシグナル伝達系による動脈硬化進展を同受容体が制御できるのかを検討した。FcαRI/FcRγキメラ受容体細胞株は、より強力な抑制効果を有するため、マウスマクロファージ由来のRAW264.7にこのキメラ受容体を発現させた細胞株(I3D)を作成した。一方で、FcαRI及びFcRγ鎖を生理的条件下で発現しているMono Mac 6(MM6)を比較検討目的で使用した。I3Dにおいて、酸化LDL刺激によるマクロファージ泡沫現象を、脂肪染色で評価し、I3DならびにMM6において、酸化LDL及びLPS刺激下での、MAP(mitogen-activated protein) kinase 活性をウェスタンブロット法で、TNF-α量をELISA法により評価した。本実験により、マクロファージ泡沫現象がmIgAにより抑制されることを証明した。また、FcαRIとFcRγ鎖との会合バランスが細胞の種や条件により抑制シグナルに影響をもたらすことが考えられる。今後、mIgAが動脈硬化の分子治療となりうる可能性も示唆された。

P-477

腎不全患者血清、及び腎線維芽細胞由来エクソソームによる動脈硬化促進因子発現の検討

¹津島市民病院腎臓内科, ²名古屋大学附属病院腎臓内科
西尾 文利¹, 加藤 規利², 船橋 嘉夫², 丸山 彰一²

Exosomesは、全ての細胞が放出する細胞外小胞であり、細胞間情報伝達物質としても注目を集めている。悪性腫瘍、心筋由来のexosomesは、遠隔臓器に働きかけ、それぞれ癌の転移、動脈硬化に役割を持っている事が知られているが、腎由来exosomesの、他臓器に対する役割は知られていない。我々は、CKD患者血清より精製したexosomesが、ヒト臍帯静脈内皮細胞に対して動脈硬化促進因子として知られるPIGF(placental growth factor)の発現亢進を引き起こす事を見出し、腎由来のexosomesが心腎連関に役割を持つという仮説に至った。障害腎において活発に増殖する、myofibroblast由来のexosomesに着目し、一側尿管結紮モデルマウスの腎臓より線維芽細胞の初代培養を行い、培養上清よりexosomesを回収した。線虫由来のmiRNAにより標識し、経静脈的投与した所、exosomesは脳を除く臓器に幅広く取り込まれている事がわかった。in vitroにおいて、TGF-β刺激により活性化されたラット腎線維芽細胞培養上清より回収したexosomesにより、ラット大動脈内皮細胞を刺激した所、CKD患者由来exosomesと同様にPIGFの発現亢進を認めた。活性化腎線維芽細胞由来exosomesがPIGFの発現に関与していることが示され、CKD患者における動脈硬化の促進に役割を持っている事が推測された。

P-478

頻尿モデルに対するα₁受容体遮断薬シロドシンまたはPDE5阻害薬タダラフィルの効果

¹高知大学小児思春期医学講座, ²高知大学薬理学講座, ³高知大学医学科, ⁴高知大学動物実験施設
長尾 佳樹¹, 清水 翔吾², 清水 孝洋², 片岡 環³, 鎌田 栞穂³, 東 洋一郎², 新武 享朗², Zou Suo², 津田 雅之⁴, 石原 正行¹, 藤枝 幹也¹, 齊藤 源顕²

【背景・目的】膀胱血流量低下は、頻尿や夜間頻尿といった畜尿障害を惹起することが報告されている。自然発症高血圧ラット(SHR)は遺伝的に高血圧、膀胱血流量低下及び頻尿を呈する動物モデルである。本研究では、SHR膀胱機能に対するα₁受容体遮断薬シロドシンまたはPDE5阻害薬タダラフィルの効果を検討した。【方法】12週齢の雄性SHRに対し、シロドシン(100 μg/kg)またはタダラフィル(2 or 10 mg/kg)を6週間経口投与した。その後、排尿動態測定、膀胱内圧測定、膀胱血流測定及び膀胱組織中の酸化ストレスマーカーmalondialdehyde(MDA)および炎症性サイトカイン(IL-6, TNF-α)を測定した。【結果】SHRでみられた排尿筋過活動症状や膀胱血流量低下、MDAの増加は、シロドシンまたは高用量のタダラフィル投与により改善がみられた。一方、SHRで増加していたIL-6及びTNF-αは、薬物投与での有意な改善はみられなかった。【結論】シロドシンまたはタダラフィルは膀胱血流量の増加並びに酸化ストレスの軽減を介し、頻尿や夜間頻尿を抑制することが示唆された。

P-479

CKDにおけるdysbiosisは腸管tight junctionの発現低下及び尿毒素蓄積からインスリン抵抗性とサルコペニアを惹起する

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科
内山 清貴, 脇野 修, 入江 潤一郎, 伊藤 裕

【背景】CKDでは腸内細菌叢が変化するが(dysbiosis)、病態との因果関係は明らかでない。一方、CKDにはインスリン抵抗性(IR)やサルコペニアといった代謝異常が合併する。【目的】CKDにおけるdysbiosisとこれら表現型の因果関係の検討。【方法】まずICRマウスにおいてアデニン投与によりCKDを誘発した。次に無菌ICRマウスに対し、PBS投与のみ行ったVehicle群、Controlマウス、CKDマウスから糞便移植(FMT)を行ったControl-FMT群及びCKD-FMT群を用意し、2週間アイソレーター内で飼育した。【結果】CKD-FMT群において、Control-FMT群およびVehicle群と比較したインスリン負荷試験におけるIRを認めた。またCKD-FMT群では、Control-FMT群と比較して握力及びトレッドミルでの走行距離が有意に低下しており、精巣上体周囲脂肪組織の萎縮及び、腓腹筋の萎縮・中性脂肪含有量の増加を伴っていた。さらにCKD-FMT群では、腓腹筋でのAkt及びp70S6K1リン酸化が有意に減弱しており、腸管tight junctionの発現低下、IL-6及びindoxyl sulfate, phenyl sulfate, hippuric acidといった尿毒素の血中濃度上昇、indole及びphenolの便中濃度上昇を伴っていた。【結論】CKDにおけるdysbiosisは、腸管透過性亢進や血中尿毒素の増加などを介して、異所性脂肪沈着を伴うIR及びサルコペニアを惹起する。

P-480

胎児期低栄養での幹細胞異常による成人期腎障害および高血圧発症機序の検討

¹日本大学小児科学, ²日本大学腎臓高血圧内科学, ³日本大学細胞再生移植医学, ⁴千葉大学分子腫瘍学
清水 翔一¹, 福田 昇², 片川 まゆみ³, Chen Lan³, 深澤 みゆき², 金田 篤志⁴, 諸橋 環¹, 阿部 雅紀², 森岡 一朗¹

【目的】胎児期低栄養の出生児が成人期に腎障害、高血圧を発症する事が報告されているが、その機序は明確でない。今回胎児期低栄養及びタウリン欠乏が胎児の組織幹細胞のエピジェネティクス異常により成人期に腎障害、高血圧を発症するか検討した。【方法】正常栄養妊娠ラットからの産仔ラット(コントロール群)、低栄養妊娠ラットからの産仔ラット(LP群)、妊娠低栄養にタウリン付加ラットからの産仔ラット(LP-T群)で体重・血圧の推移を観察した。またlabel-retaining cell(LRC)数、CD44陽性間葉系幹細胞(MSC)のTGF-β1による分化、MSCのエピジェネティクス解析を行った。【結果】30週齢以降、LP群の血圧は他群より有意に高かった。LP群で腎内LRC数は有意に低下したが、LP-T群は低下しなかった。LP群のMSCはコントロール群に比し、既にαSMA陽性間葉細胞に分化しレニンが発現していた。またLP群のMSCはエピジェネティクスに差異を認めた。【結論】胎児期低栄養は産仔腎臓内組織幹細胞のエピジェネティクスに変化を与え、成人期に組織障害修復するLRC数の低下、MSCの分化異常から腎障害、高血圧を引き起こす事が示唆された。

P-481

CKD 患者における血清インドキシル硫酸 (IS) の解析

1名大CKD・腎内, 2名大検査部

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あり, CKD と CVD の発症・進展に関わると報告されている。酵素法による IS 測定法が開発されたため, CKD 患者において IS の関連因子を解析した。【方法】対象は 2009~2014 年に血清を保存した名大病院の CKD 患者 150 名。IS ($\mu\text{mol/L}$) を酵素法 (ニプロ) で測定し, 球形吸着炭内服, CVD 発症との関連を解析した。【結果】患者背景は年齢 69 ± 10 歳, 女性 29%, eGFR 44 ± 20 mL/min/1.73 m², ~G3a: 43%, G3b: 29%, G4: 24%, G5: 4%。蛋白尿 2.8 ± 3.5 g/gCr, A1: 29%, A2: 29%, A3: 42%。高血圧 83%, DM 39%。IS は 10.5 ± 7.5 で, ~G3a: 1.8 ± 0.6 , G3b: 2.1 ± 0.6 , G4: 15.8 ± 8.1 , G5: 22.9 ± 13.5 であり, eGFR と強く相関した ($r=0.518$, $p<0.001$)。IS 低 (<6), 中間, 高 (≥ 12) 値群において単変量では年齢, eGFR, Hb, iPTH, LDL-C, 多変量では eGFR のみが有意な関連因子であった。球形吸着炭内服 2 例 (eGFR 3.8 と 3.7) の IS は 8.1 と 10.3 であり G5b として低かった。観察期間 5.1 ± 1.0 年で CVD イベントは 9 例 (6%), IS・GFR 比 (IS/GFR) の 3 群間で低群は 1 例 (2%), 中~高群では 8 例 (8%) 発生した。【結語】酵素法による血清 IS は腎機能と強く相関し, 球形吸着炭により改善出来る可能性が推測された。IS と CVD 発症リスクについてはさらなる検討が必要である。

P-482

慢性腎臓病患者の血液レオロジー

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

持田 泰寛, 小田 康弘, 大木 里花子, 田口 慎也, 松井 賢治, 石岡 邦啓, 守矢 英和, 日高 寿美, 大竹 剛晴, 小林 修三

【目的】慢性腎臓病 (CKD) と血液レオロジーの関係を今回検討した。【方法】2017 年 10 月から 2018 年 9 月までに当院で腎生検施行する患者の腎生検日に採取した血液 50 μL の血液通過時間を MC-FAN (micro Channel Array Flow Analyzer) を用いて測定し, 血液レオロジーと臨床データ (血液・尿検査) との関連性を検討した。MC ファンで測定した 92 名のうちヘパリン投与中の患者 11 名 (1 次性ネフローゼ症候群 8 人, 糖尿病性腎症 1 人, その他 2 人) を除いた合計 81 名で検討した。【結果】線形重回帰分析を用いて, 血液レオロジーに関わる血液尿検査のデータを検討したところ, 50 μL の血液通過時間は fibrinogen ($p<0.001$), Hct ($p=0.03$), CRP ($p=0.007$) とそれぞれ独立して相関していた。さらに 50 μL の血液通過時間 (Hct40%補正) は CKD-stage が進むにつれ高値であった。 ($p=0.005$, Jonckheere-Terpstra 検定)。原疾患別に血液通過時間を検討したところ, 1 次性ネフローゼ症候群, 糖尿病性腎症, 腎硬化症, 慢性糸球体腎炎, 急速進行性糸球体腎炎, その他の群において 50 μL 血液通過時間 (Hct40%補正) はそれぞれ, 21.0 ± 6.2 秒, 30.4 ± 16.1 秒, 27.1 ± 7.0 秒, 29.5 ± 26.6 秒, 40.9 ± 16.2 秒, 33.6 ± 37.7 秒で明らかな有意差はなかった。 ($p=0.11$) 【考察】CKD stage が進むにつれ血液粘度が増加する。

P-483

生体電気インピーダンス (BIA) 法による CKD ステージ G5D と非 CKD 患者の浮腫値と年齢変化の検討

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】これまで我々は, BIA 法による浮腫値の測定は CKD5D 患者の体重設定に有効であることを報告してきた。今回, 我々は CKD5D 患者の年齢による浮腫値変化とその規定因子を検討し, 非 CKD 患者との相違点について新たな知見を得たので報告する。【方法】CKD5D 患者 159 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, 臨床検査値との関連を調べた。【結果】CKD5D 患者の透折後浮腫値は非 CKD 患者より有意に高かった (0.402 ± 0.011 vs. 0.385 ± 0.008 , $P<0.001$)。年齢による影響は非 CKD 患者では 40 歳で最も低く, 若年層と高齢層で高値となる二次曲線 (浮腫値 $= 9.3 \times 10^{-6} \times \text{年齢}^2 + 2.2 \times 10^{-3} \times \text{年齢} + 0.4$, $R=0.45$, $P<0.001$) を示した。一方で CKD5D 患者では正の直線 ($3.1 \times 10^{-4} \times \text{年齢} + 0.4$, $R=0.29$, $P=0.0008$) となった。更に浮腫値と単回帰分析で有意差を得た因子に対してステップワイズ法を施行し, CKD5D 患者では Alb に次いで年齢が, 非 CKD 患者では年齢が浮腫値の増減に最も影響を与える因子であった ($R=0.54$, $\beta=0.22$, $P=0.003$ vs. $R=0.62$, $\beta=0.34$, $P<0.001$)。【結論】CKD5D 患者の浮腫値は非 CKD 患者と同様に年齢により規定されるが相関パターンが異なり, Alb 値が低い高齢者では補正が必要となる可能性が示唆された。

P-484

低真空走査型電子顕微鏡 (LVSEM) による尿沈渣の観察の有用性

獨協医科大学病院循環器・腎臓内科

阿部 誠, 内田 麻友, 平尾 潤, 古市 将人, 小野田 翔, 永瀬 秋彦, 大平 健弘, 村山 慶樹, 里中 弘志, 藤乗 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】尿沈渣は腎疾患の障害部位と程度を知ることでできるリスクフリーの検査である。尿沈渣を 3 次元的な評価した研究は少なく, LVSEM により新たに見えてくる尿沈渣の諸像を検討した。【方法】腎生検患者の尿沈渣を Sternheimer 染色し, カーボンナノフィルターを通した後に LVSEM (Hitachi TM4000 Plus) で観察した。【成績】尿沈渣の結晶成分のうちシュウ酸カルシウム結晶は正八面体や亜鈴状構造が光学顕微鏡ではよく知られている。3 次元構造を LVSEM でみると正八面体の間に糸巻き車のような層状構造が見られることが分かった。尿路感染の起炎菌の同定にも有用であり, 尿中の真菌感染の菌糸と胞子が明瞭に同定できる。尿道カテーテル挿入患者に規則正しい格子状円柱を同定した。【結論】低真空 SEM は尿沈渣の観察に有用であり, 尿中結晶成分や細菌・真菌感染などの新たな形態観察の手法になり得る。

P-485

腎疾患の血小板活性化への影響

1焼津市立病院内科, 2焼津市立病院腎臓内科, 3静岡県立大学臨床栄養学, 4藤枝市立病院腎臓内科, 5錦野クリニック

池谷 直樹¹, 植村 祐公¹, 大島 一憲¹, 吉田 卓矢³, 熊谷 裕通³, 山本 龍夫⁴, 関 常司², 菱田 明²

【背景】幼若血小板である網血小板は血小板が活性化された状態で, 血栓形成に関与しうる。腎疾患では, 凝固異常が生じ血栓形成と出血の両方が生じるが, 血小板の動態については明らかでない。今回, 各種腎病態と網血小板との関連を検討した。【方法】保存期腎臓病 (CKD) 235 例, 急性腎障害 (AKI) 32 例, 血液透析 (HD) 75 例において網血小板絶対数 (IPC) を比較した。IPC は自動血球測定装置にて測定した。次に, HD において IPC とトロンボポエチン (TPO), IL6 との相関を検討した。【結果】CKD では IPC は腎機能低下とともに減少したが有意ではなかった ($G1+2: n=69$, 0.71 ± 0.33 , $G3: n=83$, 0.66 ± 0.35 , $G4+5: n=83$, $0.62 \pm 0.38 \times 10^4/\mu\text{L}$)。HD は CKD より有意に低値を示した ($0.47 \pm 0.33 \times 10^4/\mu\text{L}$, $p<0.05$)。AKI ではクレアチニンのピーク時に有意な高値を示した。また, HD のカテーテル導入群がシャント導入群より有意に高値であった。一方, 血小板数は HD, AKI では CKD に比し同様に低値であった。HD で, IPC は TPO ($r=-0.159$), IL6 ($r=0.223$) と有意な相関は認めなかった。【結論】HD では CKD に比し血小板数と網血小板数の低下を認め, 産生低下が示され, AKI では血小板数低下と網血小板数の増加が認められ, AKI での血小板の産生, 消費の亢進が示唆された。

P-486

電解水透析長期実施患者のアルブミン酸化還元状態—通常血液透析患者との比較

1砂田橋クリニック, 2大幸砂田橋プランチクリニック, 3大幸砂田橋クリニック, 4藤田医科大学臨床工学科, 5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, 大橋 篤⁴, 坂下 恵一郎⁵, 前田 憲志³

【目的】血液透析 (HD) における酸化ストレス軽減のために HD 液に水素を溶存させた電解水透析 (EW-HD) を 2014 年 1 月から実施し, アルブミン (Alb) の酸化還元状態を調べてきたが, 3 年以上の長期実施でのアルブミン酸化還元状態を通常 HD と比較検討した。【方法】EW-HD 患者 51 名と通常 HD 患者 23 名を対象に, HD 前後での血清 Alb と Alb 還元型・酸化型 (HMA・HNA) を測定。【結果・考察】HD 前後の HMA 分画の平均値は, EW-HD が $49.8 \rightarrow 69.3\%$, 通常 HD が $45.0 \rightarrow 66.6\%$ と, EW-HD も通常 HD も有意に増加した。HMA 分画の HD 前では EW-HD が有意に高値であったが, HD 後は有意差はなかった。Alb 値・HMA 値・HNA 値 (HD 前/後; g/dL) の平均値は, EW-HD が $3.5/3.8 \cdot 1.8/2.7 \cdot 1.8/1.2$, 通常 HD が $3.6/3.9 \cdot 1.6/2.6 \cdot 2.0/1.3$ で, HD 後の HNA 値に有意差がみられた。EW-HD は通常 HD に比べ, HMA が高く, MHA は低かった。EW-HD の長期実施により HMA を高め, その効果は透析液中の水素濃度が高いほど大きいことが示唆された。【結論】EW-HD 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。

P-487

糖尿病や高血圧を有さない集団において、正常高値アルブミン尿はeGFRよりも慢性腎臓病の発症と強く関連する

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共同研究講座, ³NTT西日本中国健康管理センター
大久保 愛子¹, 中島 歩², 土井 盛博¹, 土井 俊樹¹, 上野 敏憲¹, 前田 和也¹, 山根 公則³, 正木 崇生¹

【目的】正常高値アルブミン尿は慢性腎臓病 (CKD) の進行と関連することが報告されている。糖尿病や高血圧のない集団におけるCKD発症の関連因子について検討した。【方法】eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m², 尿中アルブミンクレアチニン比 (UACR) $<$ 30 mg/gCrかつ糖尿病と高血圧を有さない1,146人の日本人男性 (平均年齢44歳) を対象とし, 10年後のCKD発症について後ろ向きに検討した。UACRは上位四分位数 (UACR \geq 5.6 mg/gCr) 以上を正常高値アルブミン尿とした。eGFRとUACRで群分けし10年後のCKD発症について検討した。【結果】137人 (13%) が10年後にCKDを発症した。CKDを発症した症例ではUACR, 年齢, BUN, Cr, 尿酸が有意に高かった。正常高値アルブミン尿群では対照群 ($<$ 5.6 mg/gCr) と比較しCKD発症のリスクが高かった。CKD発症に対するロジスティック回帰分析では, 正常高値アルブミン尿を有しかつeGFR \geq 90 mL/min/1.73 m²の集団はCKD発症のリスクが高く, この関連はeGFRを含む因子で補正しても有意であった。【結論】糖尿病や高血圧を有さない集団において, 正常高値アルブミン尿はeGFRよりもCKDの発症と強く関連することが示唆された。

P-488

生活習慣病, 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 庸道

【目的】蛋白尿 (UP) から微量アルブミン尿 (MA) とその変化を予測できるか検討した。【方法】文書承諾をえた生活習慣病, 慢性腎臓病で, UP 1 (+) 以下, 初回UP 0.5 g/gCr未満で, G5と尿路感染を除外した。随時尿を1例に3回採取し, MA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, アルブミン尿 (UAlb) は免疫比濁法で測定した。【結果】225例, 67.4 \pm 13.8 (SD) 歳, 原疾患は糖尿病93例, 糖尿病以外の生活習慣病129例, 腎炎3例で, eGFR 60以上91例, 60未満30以上110例, 30未満24例であった。675回の測定で, UPとUAlbは正相関を示したが (UAlb = 603.9 UP - 2.4, r = 0.90, p = 1.4 \times 10⁻²³⁷), 2次曲線のAICはさらに低かった。UAlb 30 mg/gCr未満以上はUPで判別でき, CO 0.09 g/gCr, AUC 0.87 (0.85-0.90), p < 0.0001であった。UAlb 10 mg, 150 mg/gCr未満以上はそれぞれUP 0.06 g/gCr, 0.20 g/gCrで判別された (ともにp < 0.0001)。逆にUP 0.15 g/gCr未満以上をわけるUAlbのCOは69 mg/gCr, AUC 0.93 (0.91-0.96) p < 0.0001であった。225例で単回のUPはMAの予測に有用であるが (p < 0.0001), 単回のUAlbよりAUCが低かった (p = 0.001)。3回のUP合計はMAの予測に有用で (CO 0.21 g/gCr, AUC 0.91 (0.86-0.94), p < 0.0001), 判別能は単回蛋白尿より高く (p < 0.05)。2回目UAlbより低い, 1, 3回目のUAlbと差はなかった。2回と1回目のUPの差とUAlbの差は正相関を示し (p = 1.14 \times 10⁻⁵⁰), UP 0.1 g/gCrの増減はUAlb 54 mg/gCrの増減に相当した。【結論】微量アルブミン尿とその変化は蛋白尿より予測できる。

P-489

小学生学校検尿の残余検体を用いた尿試験紙蛋白Cr比の尿蛋白検出力の評価

¹滋賀医科大学小児科, ²のむら小児科, ³名古屋第二赤十字病院小児腎臓科, ⁴東京都立小児総合医療センター腎臓内科
坂井 智行¹, 一岡 聡子¹, 山本 かずな¹, 澤井 俊宏¹, 野村 康之², 後藤 芳充³, 濱田 陸⁴, 本田 雅敬⁴

【目的】尿定量蛋白Cr比 (uTP/Cr) は正確だが, 検診検尿では費用面から尿試験紙蛋白Cr比 (P/C) が注目されている。実際の学校検尿において, uTP/Cr値と尿定性, P/C各々の尿蛋白検出力を比較した。【方法】滋賀県小学生48,211名 (全県の57.4%) のうち2次検尿の対象となった生徒の残余検体を用い, uTP/Crと尿試験紙法 (定性, P/C) による尿蛋白陽性者数を調査した。尿蛋白陽性はuTP/Cr 0.15 g/gCr以上とし, 試験紙/自動分析装置はウロペーパー aIII “栄研” 7C/US-3100Rplusを用いた。また学校生活管理指導表の診断名を用い, 判定基準の変更による腎炎疑い・管理中の生徒の検出状況の変化を調査した。【結果】対象455名 (うち陽性49名)。腎炎疑い・管理中の診断5名 (全て陽性) <尿蛋白> (1+) 以上陽性31名 (感度63.3%, 特異度7.1%), 腎炎診断偽陰性2名 (2+) 以上陽性12名 (同24.5%, 同0%), 同偽陰性4名 (<PC比> (1+) 以上陽性43名 (同87.8%, 同35.5%), 同偽陰性1名 (dilute判定), (2+) 以上陽性16名 (同32.7%, 同8.1%), 同偽陰性4名 (dilute判定1名)。【考察】P/C (1+) 以上が, 尿蛋白検出に優れており腎炎診断偽陰性例も少ない。【結論】小学生の2次検尿では従来の尿定性法よりもP/C (1+) 以上が尿蛋白検出法として優れている。

P-490

尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) の場合, 尿蛋白は尿細管性蛋白であることを示唆する

¹東北大学小児病態学分野, ²藤田医科大学小児科
熊谷 直憲¹, 近藤 朋実², 松本 祐嗣², 池住 洋平²

【背景】尿蛋白は, 中・高分子主体の糸球体性蛋白と低分子主体の尿細管性蛋白に大別されるが, 簡易に鑑別する指標はない。【対象・方法】eGFR低下のない低分子蛋白尿症3例 (A群), eGFR低下があり著明な低分子蛋白尿を認める腎機能障害3例 (B群) を対象に検討した。【結果】A群は3例いずれにおいても, 尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) は高い相関を示した。B群3例中2例で尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) は高い相関を示していた。残りの1例では尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 > 尿中 β 2 mg (μ g/L) であったが, ACE阻害薬の使用により尿蛋白は減少し, 尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) に近似した。尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) に高い相関を示した1例では, ACE阻害薬の使用によって尿蛋白の減少は認められなかった。【考察】尿細管性蛋白主体の低分子蛋白尿症において尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) は高い相関を示し, 糸球体性蛋白減少効果を示すACE阻害薬に影響を受けないことから, 尿蛋白は尿細管性蛋白であることが示唆された。【結論】尿蛋白 (mg/dL) \times 1000 = 尿中 β 2 mg (μ g/L) の場合, 尿蛋白は尿細管性蛋白であることを示唆する。

P-491

CKDの末期腎不全への進展阻止のための蓄尿検査併用診療について

¹湘南東部総合病院腎臓内科, ²千葉大学, ³五井病院, ⁴山王病院
守尾 一昭¹, 徳田 崇利¹, 糸川 直樹², 川越 一男³, 佐野 元昭⁴

【はじめに】CKDの治療介入で2010年から10年で減塩食でstageG5 (妊娠高血圧症腎症疑い), G4 (IgA腎症1例, 囊胞腎1例), G3a (腎硬化症), G2 (IgA腎症3例, 膜性腎症1例) の儘の反面, 減塩できずにG2から3a (腎硬化症1例), G3aからb (腎硬化症), G3bから4 (腎硬化症) への進行例があり短期より長期で差が生じる。eGFRは簡便で有用であるが治療介入後のs-Crと尿蛋白量とに解離がみられ患者の合意が得られないことがある。我々は当学会で過剰濾過が蛋白摂取量より塩分摂取量に大きく影響される事を報告した。今回蓄尿検査を併用することによるCKD診療を検討した。【方法】窒素出入が平衡ではない熱量不足, 感染症, ステロイド等の異化亢進症例, 多量尿糖で過剰濾過症例は除き蓄尿検査で経過を追ったCKD 108人 (男73人, 女35人) を対象としeGFR, Ccr, 塩分摂取等を比較した。【結果】塩分摂取は尿蛋白と正相関 (p = 0.0013, r = +0.447), s-Crと逆相関 (p = 0.0273, r = -0.315) し, s-Crは尿蛋白と逆相関 (p = 0.0082, r = -0.398) した。【まとめ及び考察】腎機能に関し塩分摂取が多いとプレナーが提唱した予後不良の要因となる過剰濾過が惹起されs-Crが下がりeGFRは上がるが, 尿蛋白は増加した。【結論】eGFRに蓄尿検査の尿蛋白, 塩分摂取測定の定期的な併用は末期腎不全への進展阻止に有用である。

P-492

CKD患者の血清アルブミン低値はトルバプタン反応性の予測因子として有用である

¹自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ²自治医科大学臨床工学部, ³那須南病院内科
増田 貴博¹, 大原 健¹, 永山 泉¹, 松岡 諒², 村上 琢哉¹, 中川 早紀¹, 五十嵐 祐介¹, 深谷 幸祐³, 宮澤 保春³, 前嶋 明人¹, 秋元 哲¹, 齋藤 修¹, 長田 太助¹

【背景】低アルブミン (Alb) 血症を伴う糖尿病性腎症や肝硬変において, パゾプレシ V2 受容体拮抗薬トルバプタン (TLV) による体液貯留改善作用が報告されている。しかし, 血清Alb値がTLV反応性の予測因子となり得るかは不明である。【方法】体液貯留を伴うCKD患者12名 (eGFR 16.9 \pm 11.9 mL/min/1.73 m², 血清Alb 2.8 \pm 0.8 g/dL) にTLVを投与し, 投与前と1週間後, 生体電気インピーダンス法 (BIA法) により体液量を測定し, 血清Alb値との関連を検討した。【結果】TLV投与前の血清Alb値は, 1週間後の細胞内水分量変化率 (r = 0.580, p = 0.048), 細胞外水分量変化率 (r = 0.715, p = 0.009), 総水分量変化率 (r = 0.657, p = 0.020) と有意な正相関を示した。また, 体重が1.5 kg以上減少した患者の血清Alb値は, それ以外の患者に比べて有意に低値であった (2.3 \pm 0.6 vs. 3.2 \pm 0.8 g/dL, p = 0.026)。ステップワイズ法による重回帰分析では, 血清Alb値が総水分量変化率の独立した説明因子であった (p = 0.020)。【結論】体液貯留を伴うCKD患者における血清アルブミン低値は, 良好なトルバプタン反応性の予測因子となることが示された。

P-493

ネフローゼ症候群や末期腎不全に対するトルバプタンの有用性に関する検討

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

勝野 敬之, 山口 真, 岩垣津 志穂, 野畑 宏信, 鬼無 洋, 坂野 章吾, 伊藤 恭彦

【背景】CKD 合併心不全に対するトルバプタン (TLV) の有用性が報告されてきている。【目的】本研究ではネフローゼ症候群や末期腎不全に焦点をあてて、TLV の有効性を評価する。【方法】2014 年から 2018 年に体液管理目的で TLV を新規導入した腎疾患 34 症例を対象とした。観察期間は 1 週間で、尿量や体重、血清 Na 値、腎機能を評価項目とした。【結果】年齢、血清 Cr 値、eGFR の中央値は各々 75.5 歳、2.41 mg/dL、18 ml/min/1.73 m²。17 症例 (50.0%) はネフローゼ症候群で、eGFR 15 未満は 14 症例 (41.2%) であった。尿量は有意に増加し (P<0.005)、体重の中央値は 1 週間で 3 kg 減少した (P<0.001)。eGFR は維持され、フロセミドの投与量が減少した。ネフローゼ症候群や eGFR 15 未満の症例に限定してサブ解析しても同様の有効性が認められ、体重減少はそれぞれ 2.4 kg (P<0.001)、3.6 kg (P<0.05) であった。また両群とも eGFR の低下は観察されなかった。TLV の反応性に関する群間比較では、ネフローゼ症候群やフロセミド投与量が多い症例で良好な反応性が認められた (P<0.05)。【考察】TLV が有効性を示す機序として、尿蛋白の影響が少なく、髄質集合管に血管側より作用する点などが考えられた。【結論】TLV はネフローゼ症候群や末期腎不全でも有効である可能性が示唆された。

P-494

CKD 症例の浮腫に対するトルバプタンの効果についての検討

杏林大学医学部付属病院腎臓・リウマチ膠原病内科

福岡 利仁, 小澤 祐子, 兵動 智夏, 李 恵怜, 國友 理恵, 池谷 紀子, 山本 仁, 軽部 美穂, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【背景】Tolvaptan (以下 TV) は現在、心不全、肝硬変に伴う体液貯留に対して保険適応となっている。しかし、近年、腎疾患による体液貯留に関して有用性が報告されている。【目的】腎疾患による乏尿、体液貯留に対する TV の効果を検証する。【方法】当院において、腎疾患を原因として心不全に至ったとして TV を投与された症例について、後方視的に効果を観察する。【結果と考察】2012-18 年までの間に、当院腎臓内科で TV の投与をうけた CKD 合併症例は 71 例あり、29 例 (38%) がネフローゼ症候群をともなった全身浮腫を呈していた。ネフローゼ症候群を呈していた症例では糖尿病性腎症の患者が多く、古典的糖尿病において TV は全身浮腫による透析導入を遅延させる効果があることが示唆された。さらに糖尿病症例では、タンパク尿の軽微ないわゆる糖尿病性腎臓病 (DKD) 症例においても SGLT2 阻害薬との併用によって、eGFR の悪化を軽減させる効果が認められた。【結論】Vasopressin の阻害薬である TLV は、囊胞腎、心不全、肝硬変など多くの疾患に対して、有用性が示されている。今回の検討で、腎不全合併の浮腫に対しての有用性が示唆された。

P-495

胆汁酸トランスポーター阻害薬エロビキシバットによる腎保護作用の検討

東北大学

秋山 由雅子, 何 欣蓉, 金光 祥臣, 前川 正充, 菊地 晃一, 鈴木 健弘, 三島 英換, 一條 真梨子, 鈴木 千登世, 眞野 成康, 富岡 佳久, 伊藤 貞嘉, 阿部 高明

【背景】胆汁酸は腸内細菌による代謝を受ける一方、胆汁酸自体が腸内細菌叢に影響することが知られている。また腸内細菌叢の変化が CKD 進行に関与すると報告もある。従って腸管からの胆汁酸輸送調節は腎不全において血中尿素濃度や腎機能に影響する可能性が示唆される。【目的】腎不全モデルに胆汁酸トランスポーター阻害薬エロビキシバットを投与してその効果を検討した。【方法】アデニン腎症マウスにエロビキシバット (30 mg/kg) を 2 週間経口投与し腎機能、組織変化、尿素素物質、血中、便中、肝臓中胆汁酸組成、腸内細菌叢の変化を検討した。【結果】エロビキシバット投与アデニン腎症マウスではコントロールと比較して血清クレアチニンや尿素素 (インドキシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキド等) の有意な低下を認め、腎組織も改善していた。さらに腸内細菌叢を変化させ胆汁酸組成に著明な変化をもたらした。【結論】エロビキシバットはアデニン腎症マウスの腎機能を有意に改善した。

P-496

透析患者の骨粗鬆症に対するイバンドロネート経口製剤の効果

高岡市民病院内科

平田 昌義

【目的】骨粗鬆症を伴う透析患者に対するイバンドロネート静注製剤については骨粗鬆症に対して効果的であるとする報告はあるが、経口製剤の報告は少ない。今回、透析患者に対してイバンドロネート経口製剤を用いて治療を行い、4 カ月間経過観察した。【対象】透析患者 6 例 (女 2)、平均年齢 63.5 歳。【方法】イバンドロネート経口製剤 100 mg を月 1 回内服し、4 か月後の骨マーカー、骨密度を測定した。【結果】骨吸収マーカーである TRACP-5b は 613.20 から 356.7 mIU/dl へと前例で低下、骨密度の指標である YAM 値は 73.3 から 75% へと増加した。【結語】CKD 患者の骨粗鬆症に対してイバンドロネート経口製剤は骨吸収阻害作用から骨密度増加をもたらす可能性がある。

P-497

ピペラシリン・タゾバクタム使用中の腎機能障害頻度の臨床的検討

公立陶生病院

安田 和史, 澤田 知洋, 大脇 明子, 春原 啓佑, 森 佳子, 長屋 啓, 稲葉 慎一郎

【目的】日常臨床においてピペラシリン・タゾバクタム (PIPC/TAZ) 使用中の急性腎障害を経験することが多い。PIPC/TAZ 使用時の急性腎障害リスク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、セフトリアキソン (CTRX)、アンピシリン・スルバクタム (ABPC/SBT)、メロペネム (MEPM) を使用し、使用開始時の eGFR が 60-120 ml/min/1.73 m² である患者 2086 例を診療録から収集し、臨床情報、併存疾患、併用薬剤、経過について後方視的に解析した。各群の背景を傾向スコアマッチングで合わせた。主要評価項目は腎機能障害頻度の薬剤間比較とした。【結果】平均年齢は 72.2 歳、男性は 1335 (64.0%) 例、治療前平均 eGFR は 82.3 ml/min/1.73 m² であった。急性腎障害を発生した患者は 98 例 (4.7%) であった。PIPC/TAZ 群と比較して、CTRX 群 (6.9% vs 2.0%, p<0.05) では有意に腎障害の頻度が少なかったが、ABPC/SBT 群 (5.7 vs 4.4%, p=0.44)、MEPM 群 (8.0% vs 5.3%, p=0.25) とは有意な差を認めなかった。【結論】PIPC/TAZ 使用時の腎障害の頻度は CTRX 群より高く、ABPC/SBT 群、MEPM 群とは差を認めなかった。

P-498

プロトンポンプ阻害薬と H2 受容体拮抗薬の長期使用による腎機能に対する影響の比

¹高知大学附属病院内分泌代謝・腎臓内科、²高知大学医学部附属医学情報センター
松本 竜季¹, 堀野 太郎¹, 永田 桂太郎², 畠山 豊², 奥原 義保², 寺田 典生¹

【背景・目的】プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は使用頻度の高い薬剤であり、近年、H2 受容体拮抗薬 (H2RA) と比較して慢性腎臓病の進行の誘因となる可能性が高いとする報告が散見される。当施設における PPI、H2RA の長期使用患者の腎機能に対する影響について検討した。【方法】1981 年から 2015 年までに当院を受診した患者のうち PPI、または H2RA の単独で 1500 日以上長期使用者について検討した。PPI/H2RA 未使用患者群を比較対象とし、一次イベントはベースライン eGFR から 30% 以上の低下とし生存曲線から log rank 検定を行った。【結果】PPI 群または H2RA 群はそれぞれ 3211 例、2638 例であった。コントロール群と比較して PPI 群または H2RA 群のいずれも有意にイベント発症率が高かったが、PPI 群と H2RA 群の 2 群間の比較では有意差は認めなかった。PPI 群と H2RA 群の両群ともにコントロール群と比較して投与開始に高齢であり、糖尿病・慢性腎臓病有病率、AKI 発症率が高率であった。【考察】腎 PPI 群と H2RA 群の両群ともにもとも慢性腎臓病の高リスクの基礎疾患を有している患者群である可能性が示唆された。本検討では既報と異なり PPI 群が H2RA 群に比して慢性腎臓病を高率に発症することはなかった。

P-499

ラクツロースの腸内環境および腎不全に対する効果

¹熊本大学薬学部, ²崇城大学薬学部, ³三和化学研究所
末吉 美優¹, 門脇 大介², 福永 雅樹¹, 中島 淳志³, 田中 雅久³, 村瀬 貴代³, 成田 勇樹¹, 平田 純生¹, 丸山 徹¹

【目的】慢性腎臓病 (CKD) において腸腎連関を改善するためのターゲットとなりうるのは、便秘の解除、腸内環境の正常化、尿毒症物質の蓄積抑制であるが、ラクツロース (Lac) は排便促進作用、腸内環境改善作用を有することから、腸腎連関に影響を及ぼすことが推察される。そこで、本検討では腎不全モデルラットを用いて、Lac の効果について検討した。【方法】10 週齢の Wistar/ST 系雄性ラットに、0.75% アデニン含有飼料を 3 週間与えて腎不全モデルを作製し、アデニン中止後に 3.0% 及び 7.5% の用量にて Lac を 4 週間混餌投与することで、腎機能及び腸内環境の評価を行った。【結果】Lac 投与により、腎機能低下の抑制とともに、腎性貧血の悪化抑制など合併症も抑制することが確認された。腸内環境に関して、Lac 投与により腸内環境は変動した。尿毒症物質であるインドキシル硫酸、バラクレシル硫酸の有意な蓄積抑制とともにトリメチルアミン-N-オキシドの蓄積抑制傾向が認められた。さらに、Lac の濃度依存的な線維化抑制作用が確認された。【考察】Lac は腸内環境を変化させることで、尿毒症物質の蓄積による腎線維化を抑制し腎保護的に作用することが示唆され、腸腎連関調節薬として期待される。

P-500

慢性腎臓病患者のセフトリアキソンによる偽胆石症リスク

増友草加病院

生方 政光, 原 正樹, 浅尾 りん, 鈴木 博貴, 中村 裕也, 西田 洋文, 中村 雅将, 大澤 勲, 後藤 善和, 後藤 博道

【背景・目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者のセフトリアキソン (CTRX) による偽胆石症のリスク因子について検討した。【方法】当院で 2016 年 2 月から 2018 年 8 月に CTRX で治療された成人慢性腎臓病患者を対象とした。CTRX の投与以前に胆嚢結石と診断されている患者や胆嚢摘出術歴のある患者を除外した。CTRX 投与後 60 日以内に胆石・胆泥の生じた例を偽胆石症と定義した。CTRX 投与量の平均値で 2 群に層別化して各種因子を比較し、偽胆石症の累積発症率を調べ Kaplan-Meier 法で解析した。偽胆石症の発症関連因子を決定するために多変量 Cox 回帰分析を用いて、調整ハザード比 (HR) を求めた。【結果】観察期間において 201 例の CKD 患者に CTRX が投与され、胆嚢結石 33 例、胆嚢摘出術 18 例が除外され、150 例が解析対象となった (男性 91 例, 平均年齢 73.8 歳)。その中で計 13 例 (8.7%) の CKD 患者に偽胆石症が生じた。高投与量群 50 例のうち 11 例 (22%)、低投与量群 100 例のうち 2 例 (2%) に偽胆石症が生じ、有意差を認めた ($P < 0.001$)。高投与量群の偽胆石症の累積発症率は低投与量群と比し有意に高値であり ($P < 0.001$)、投与量の HR 11.29 (95% CI 2.99-73.52, $P < 0.001$) と有意に高値であった。【結論】CKD 患者において CTRX の投与量は偽胆石症の発症リスクであることが示唆された。

P-501

良性腎硬化症におけるイコサペント酸エチル (EPA) 投与による腎障害と動脈硬化の進展抑制効果の検討

昭和大学藤が丘病院腎臓内科

井上 嘉彦, 高見 礼示, 梶谷 英人, 藤岡 愛, 天笠 允仁, 水上 礼, 西脇 宏樹, 佐藤 芳憲, 長谷川 毅, 小岩 文彦

【目的】良性腎硬化症 (BNS) を原疾患とする CKD 症例に対し、EPA 投与による腎障害と動脈硬化の進展抑制を検討した。【方法】対象は脂質異常症がある BNS による CKD stage 3-4 の 28 症例。EPA 投与群 (1800 mg/day) 20 例、非投与群 8 例に対し、EPA、EPA/AA 比、DHA、DHHA、eGFR、尿蛋白、T-cho、LDL-cho、中性脂肪 (TG)、左右脈波伝搬速度 (baPWV)、左右総頸動脈最大内膜中膜複合体厚 (max IMT)、最大 plaque などの推移を 5 年間比較検討した。【結果】EPA 投与群では、EPA/AA 比は 0.38 ± 0.15 から 5 年後 1.47 ± 0.46 に、TG は 215.2 ± 104.1 mg/dl から 137.0 ± 45.1 に有意に改善した ($p < 0.05$)。baPWV も左右共に改善 (右 1724.3 ± 291.5 cm/s から 1596.5 ± 203.7 , 左 1762.8 ± 338.5 から 1613.4 ± 218.9 , $p < 0.05$) し、max IMT においても左右共に有意に改善した。EPA 非投与群では baPWV, max IMT 共に 5 年後有意差を認めなかった。最大 plaque は、両群共に 5 年後有意差を認めなかった。EPA 非投与群では eGFR の増悪を認めたが、EPA 投与群では、 41.1 ± 10.3 ml/min/1.73 m² から 43.9 ± 12.6 と増悪は認めなかった。EPA 投与群の中で eGFR 増悪群 (n=7) は、改善群 (n=13) と比べて開始時、5 年後共に EPA、DHA 値が有意に低かった。【結論】EPA 投与は、BNS による CKD への動脈硬化性変化を抑制し、腎機能障害を制御する可能性がある。

P-502

漢方薬「六君子湯」による腎保護効果の検討

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

畝田 一司, 小豆島 健護, 涌井 広道, 大城 光二, 春原 浩太郎, 小林 竜, 金口 翔, 山地 孝弘, 浦手 進吾, 田村 功一

【背景】レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の亢進は腎組織の炎症・線維化を促進し、慢性腎臓病の成因となる。漢方薬「六君子湯」はグレリン系の活性化を介して臓器の炎症・線維化を抑制すると報告されているが、腎障害に対する作用は明らかではない。【目的】アンジオテンシン II (Ang II) 負荷腎障害モデルにおける、六君子湯の腎保護効果を検討した。【方法と結果】10 週齢の 129/Sv マウスに生食もしくは Ang II (500 ng/kg/min) を 4 週間投与した (生食群, Ang II 群)。六君子湯は餌と混成し、Ang II 群の一部に経口投与した (六君子湯群)。4 週間後の体重、摂餌量は 3 群で同等だったが、Ang II 群、六君子湯群は生食群と比較して血圧と血清 Cr 濃度の上昇、アルブミン尿の増加を認めた。一方、腎における MCP-1、IL-6 の発現は Ang II 群が生食群より有意に高値だった (MCP-1: $P < 0.01$, IL-6: $P < 0.001$) が、六君子湯群は生食群と有意差を認めなかった。同様に腎におけるコラーゲン 3 の発現は Ang II 群が生食群に比べて有意に高値だったのに対し、六君子湯群は Ang II 群より有意に低値だった ($P < 0.01$)。【結論】六君子湯は Ang II 負荷腎障害モデルにおける腎臓の炎症・線維化を抑制する可能性がある。

P-503

腎臓病の原疾患鑑別における血清クレアチニン/シスタチン C 比の有用性の検討

¹佐賀大学医学部附属病院腎臓内科, ²幸善会前田病院, ³嬉野医療センター

力武 修一¹, 末永 敦彦¹, 水田 将人¹, 山崎 政虎², 吉原 万貴¹, 福田 誠¹, 高島 毅³, 岸 知哉¹, 宮園 素明¹, 池田 裕次¹

【目的】血清クレアチニン/シスタチン C 比 (Cr/Cys) を用いた原疾患鑑別の可能性を検討する。【方法】2011 年 4 月から 2017 年 3 月までの 6 年間に、当科を紹介受診した 1,334 例の内、初診時に Cr と Cys を同時に測定し、かつ Cr が 2.5 mg/dl 未満であった 616 例を後ろ向きに観察し検討を行った。原疾患を 4 群 (一次性腎疾患, 糖尿病性腎症, 膠原病, その他 (原疾患不明含む)) に分類し、初診時の Cr/Cys を比較検討した。【結果】各群の内訳は一次性腎疾患 195 例, 糖尿病性腎症 66 例, 膠原病 14 例, その他 340 例で、Cr/Cys はそれぞれ一次性腎疾患 0.952 ± 0.015 , 糖尿病性腎症 0.913 ± 0.026 , 膠原病 0.800 ± 0.057 , その他 0.959 ± 0.012 と、膠原病群が他の群より有意に ($p = 0.01$) 低値を示した。【結論】今回の検討で、Cr/Cys が原疾患鑑別のツールとして利用できる可能性が示唆され、年齢・性別などその他の影響する要因も調整した分析を行うなど詳細な検討を行い、鑑別のために有用なカットオフ値の検討を進めていく必要があると考える。

P-504

保存期慢性腎臓病患者におけるピキサロマーのアシミア改善効果

埼玉石心会病院腎臓内科

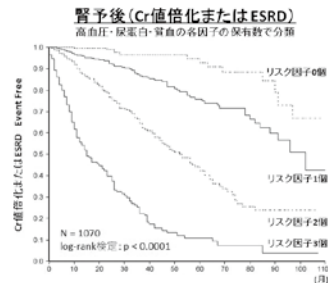
元 志宏, 小川 晃生, 塚田 美保, 金井 弘次, 岡島 真里, 野辺 香奈子, 池田 直史

【目的】高リン血症を伴う保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者ではリン吸着薬の使用により予後が改善する可能性がある。また CKD 患者に代謝性アシドーシスが見られた際にはアシドーシスの補正が推奨されている。リン吸着薬のうちピキサロマーは血液透析中の患者でリンを低下させるだけでなく、血液重炭酸イオン (HCO₃⁻) を上昇させる作用を持つ薬剤だが、保存期 CKD 患者での効果は知られていない。そこで保存期 CKD 患者にピキサロマーを投与し、投与前後での HCO₃⁻ 濃度を評価した。【方法】当院に通院中の高リン血症を有する保存期 CKD 患者 7 名に 6 ヶ月間ピキサロマーを投与し、血清 Cre、リン、静脈血 pH、HCO₃⁻ などを比較した。【結果】6 ヶ月で血清 Cre は 4.10 から 6.69 mg/dL、eGFR は 11.8 から 8 ml/min/1.73 m² と有意に低下していたが ($P = 0.038$, $P = 0.038$)、静脈血 pH は 7.27 から 7.33、HCO₃⁻ は 20.5 から 21.2 mEq/L となり、アシミアは改善傾向だったが有意差はなかった。 ($P = 0.086$, $P = 0.494$) 【考察】保存期 CKD 患者におけるピキサロマーのアシミア改善効果を証明できなかったが、腎機能が有意に低下している中で静脈血 pH、HCO₃⁻ とも上昇しており、ピキサロマーにはアシミア改善効果があるのかもしれない。

P-505

CKD患者では腎機能増悪因子の保有数が多いほどリスクは高い
近江八幡市立総合医療センター腎臓内科
門 浩志, 瀬川 裕佳, 八田 告

【背景】高血圧や尿蛋白は腎機能増悪因子として広く知られているが、貧血は意見が分かれている。また、腎機能増悪因子が重なる場合のリスクを検討した報告は少ない。【方法】当科で介入したCKD (G3a以上)患者を対象とし、観察開始時からのCr値倍化・腎代替療法開始を複合エンドポイント (EP)とし、1070名を解析した。【結果】観察開始時の収縮期血圧 (HR 1.22, 1.15-1.30)、尿蛋白 (HR 1.18, 1.12-1.24)、Hb (HR 0.86, 0.80-0.93)、eGFR (HR 0.92, 0.91-0.94)はEPに関連する因子であった。次に高血圧 (24時間平均収縮期血圧 130 mmHg以上)、高度尿蛋白 (0.5 g/day以上)、貧血 (Hb 11.0 g/dl未満)を定義し、観察開始時のリスク因子保有数で4群に分類した。EPに関する生存分析では、各群間に有意差があった (図)。【結論】CKD患者の収縮期高血圧、高度尿蛋白、貧血は腎機能増悪因子であり、その保有数が多いほど腎機能増悪のリスクは高まる。



P-506

高齢の進行した慢性腎不全患者の予後の検討
公立陶生病院腎臓内科
春原 啓佑, 澤田 知洋, 大脇 明子, 森 佳子, 長屋 啓, 稲葉 慎一郎

【目的】高齢の進行した慢性腎不全患者について、長期に観察した際の死亡率や透析導入の有無について検討する。【対象と方法】2010年1月1日から2012年12月31日の期間で当院腎臓内科外来通院中の80歳以上かつeGFR 10-20 mL/min/1.73 m²であった症例112例のうち、60ヶ月後の生存情報、透析導入の有無が確認可能であった110例を後ろ向きに検討した。【結果】年齢は中央値で84 (IQR 81-87) 歳、男性54例 (49%)、eGFR 16.5 (13.3-18.5) mL/min/1.73 m²であった。原疾患は腎硬化症が35例 (32%)で最多であった。心血管疾患既往が45例 (41%)であり、自立外出ができないADL不良患者が49例 (45%)であった。60ヶ月後に死亡していた患者は66例 (60%)で死亡までの期間の中央値は44ヶ月であった。また、45例 (41%)が透析導入して、導入までの期間の中央値は26ヶ月であった。60ヶ月後の生存例44例のうち24例 (55%)が、死亡例66例のうち21例 (32%)が透析を行っていた。生存期間に関連する背景因子を多変量解析すると、年齢、性別、ADL不良が有意な項目であった。60ヶ月後の死亡例について透析導入の有無で患者背景を比較したところ、有意と思われる項目はなかった。【結語】ADL不良がみられる高齢慢性腎不全患者においては、死亡リスクが高いことを念頭におく必要がある。

P-507

後期高齢慢性腎臓病患者における腎死のリスク因子の検討
福岡東医療センター腎臓内科
永江 洋, 竹内 実芳, 黒川 真澄, 松枝 修明, 片渕 律子

【目的】後期高齢慢性腎臓病 (CKD) 患者では、腎臓専門医が介入すべきStageについては議論が多い。今回、この点を明らかにすることを目的に後期高齢CKD患者の腎死のリスク因子について検討した。【方法】2007-2018年に当科外来で1年以上観察された75歳以上のCKD患者を対象に腎死に関連する因子について後ろ向きに検討した。血管炎、骨髄腫、多発性嚢胞腎症例は除外した。栄養状態はGeriatric nutritional risk index (GNRI = 14.89 × Alb (g/dL) + 41.7 × (現在体重/理想体重)) で評価し、四分位に分類した。【結果】297例 (男性66%、平均年齢77.7歳、観察期間中央値24.5ヶ月)のうち、102例 (34%)が腎死に至った。CKD Stage別の腎死は、G3a 1/34例 (3%)、G3b 7/82 (9%)、G4 40/115 (35%)、G5 54/66 (82%)であった。CKD Stage G3aで腎死に至った1例は重症IgA腎症でSteroid抵抗性であった。多変量調整後、CKD Stage G4、G5、尿蛋白陽性、GNRI 103以下、尿酸高値、リン高値は腎死の独立した危険因子であった。【結論】後期高齢CKD患者では、Stage G4以降で腎死のリスクが急激に上昇するが、Stage G3bでも9%が腎死しており腎臓専門医の介入時期はStage G3b以降であると思われた。また、GNRIが腎死の独立した危険因子であったことから栄養管理の重要性が示唆された。

P-508

高齢者における慢性腎臓病重症度分類と腎死リスクについて
東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科
板橋 美津世, 橋 靖子, 山中 法子, 武井 卓

【目的】75歳以上の高齢者における慢性腎臓病 (CKD) 重症度分類の分布および腎死や心血管死のリスクを明らかにし、CKD重症度分類の有用性を検討する。【方法】当科を受診し血清クレアチニン (Cr)、シスタチン C (Cys)、尿蛋白/Crを同時に測定し、12ヶ月以上経過観察が可能であった520例 (女性258例、男性262例、平均年齢82.7歳、糖尿病罹患172例)を対象とし、CKD重症度により全死亡、腎死のリスクを評価した。【結果】平均2.3年の経過観察期間で全死亡81例 (心血管死18例)、腎死66例であった。CKD重症度では、eGFR-CrによるとG1:4、G2:64、G3a:70、G3b:150、G4:176、G5:60例に対しeGFR-CysではG1:0、G2:14、G3a:37、G3b:123、G4:189、G5:159例であり分布差がみられた。全死亡はCKD区分に差はみられなかった。腎死はeGFR-CreではG1/2/3aに対しG5はリスク比2.4 (CI 1.6-3.6)、<0.0001であった。一方eGFR-CysではG1/2/3a/3bに対しG5はリスク比1.3 (CI 1.1-1.6)、p=0.009であった。CKDG5A3はeGFR-CrでCKDG1/2A1に対しリスク比2.6、p<0.0001、eGFR-CysでCKDG1/2/3aに対しリスク比1.8、p0.004であった。糖尿病有無は死亡、腎死とは有意な関連性は見出せなかった。【結論】高齢者においても腎機能、尿蛋白の程度が進行すると腎死のリスクは大きくなったが全死亡については重症度分類と一致しなかった。

P-509

Proton pump inhibitors (PPI) 内服と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, 沼田 徳太郎¹, 中島 彩¹, 青柳 佳子¹, 菅野 真理¹, 鳥袋 充夫², 旭浩一³, 渡辺 毅⁴, 風間 順一郎¹

【背景】Proton pump inhibitor (PPI) 内服とCKD発症の関連が示唆されている。今回我々は透析導入前CKD患者におけるPPI内服と腎予後の関連について検討を行った。【方法】対象はCKD患者コホートの1351例。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定義し、PPI内服と腎イベントとの関連について検討した。【結果】観察期間の中央値は2.8 (2.2-3.8) 年。ベースラインでのPPI内服の有無により患者を2群に分け、年齢、性別、心血管疾患の既往、糖尿病、肥満、血圧、eGFR、尿蛋白、AlbおよびHbによりマッチングした590例で検討を行ったが、腎イベントに対するPPI内服のハザード比は0.95 (95%CI 0.58-1.56)と有意な関連を認めなかった。【結語】今回の検討ではPPI内服と腎予後に有意な関連を認めなかった。より長期的な観察が必要である。

P-510

地域在宅高齢者の慢性腎臓病と認知機能障害の関連性
東京都健康長寿医療センター
武井 卓, 山中 法子, 橋 靖子, 谷口 優, 北村 明彦, 新開 省二, 板橋 美津世

【目的】地域在宅高齢者の慢性腎臓病と認知機能の関連性を明らかにする。【方法】2018年に調査した草津町長期縦断研究 (高齢者健診) で収集したデータ (552名、平均年齢76歳) を解析した。eGFRは体表面積未補正としCrより算出した。認知機能はMMSE得点を用いた。【結果】平均eGFRとACRは52.8 ± 12.3 mL/min、25.2 ± 63.0 mg/gCrであった。MMSE得点は平均28.4 ± 2.1点で25点以下の認知症疑いおよび認知症は46名であり、年齢が高く (p<0.001)、女性が多く (p=0.01)、教育年数が短く (p=0.02)、独居が多く (p=0.02)、脳血管疾患既往有が多く (p=0.02)、フレイル得点 (p<0.001) とGDS得点 (p<0.001) が高く、BMI (p=0.008) が低く、Hb (p=0.04) が低く、eGFR (p=0.003) が低かった。年齢、フレイル得点、eGFRは独立した危険因子であった。腎機能グレードではCKDG1・2で4.3%、G3aで9.1%、G3bで9.2%、G4・5で29.4%であり、CKD1・2に対するCKDG4・5の認知機能障害該当オッズ比は7.3 (95%CI 2.0-26.3, p=0.002)であった。尿蛋白グレードではCKDA1で7.2%、CKDA2で13.3%、CKDA3で10.0%であった。CKD1に対するCKDA2・3の認知機能障害該当オッズ比は2.0であった (1.0-3.8, p=0.04)。【結論】地域在宅住民を対象として早期のCKDと認知機能障害の関連性を明らかにした。高齢CKD患者の早期発見・治療は認知機能障害および認知症の発症抑制に寄与する可能性が示唆された。

P-511

CKD 教育入院における CKD 患者の血中亜鉛濃度とその関連因子の検討

松下記念病院腎不全科

安田 考志, 萩原 暢久

【目的】保存期腎不全患者において、血中亜鉛濃度が及ぼす臨床的影響を調査する。【方法】2018年1月1日から12月31日までに教育入院を行い血中亜鉛濃度の測定を行った患者17名を対象に、血中クレアチニン濃度、貧血や血中電解質、尿中蛋白質量などを測定し、亜鉛濃度が各項目に及ぼす影響を統計的に解析した。【結果】血中亜鉛濃度が低値(80 μ g未満)の患者は14名と過半数に及んだ。うち、亜鉛欠乏症(60 μ g未満)を呈した患者は7名で、全体での中央値は63 μ gであった。【考察】亜鉛欠乏症は味覚異常や貧血を呈する事が知られており、腎機能に対し悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。近年、亜鉛欠乏の臨床的影響の報告がなされるとともに、酢酸亜鉛水和物などの治療薬が発売され、亜鉛欠乏症の診断、および治療介入の重要性が高まっている。今後は、対象を外来保存期腎不全患者にも広げ、その関連因子の検討を予定している。

P-512

非糖尿病性CKDの長期腎予後における arterial stiffness の意義【第2報】

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東京慈恵会医科大学総合診療部

清水 昭博¹, 小此木 英男², 川村 哲也¹, 横手 伸也¹, 隅山 昌洋¹, 松本 啓¹, 小池 健太郎¹, 坪井 伸夫¹, 宮崎 陽一¹, 池田 雅人¹, 小倉 誠¹, 横尾 隆¹

【背景・目的】Stiffnessの包括的指標であるCAVIは、血管機能を反映し心血管疾患予後との関連が示されているが、長期腎予後との関連は明らかではない。我々はCAVIと長期腎予後との関連を本会で報告してきたが、観察期間を延長し再検討した。【方法】過去起点コホート研究。2008年2月~2009年3月に腎生検時にCAVIを測定した患者の内、血管炎及び糖尿病合併例を除外し、1年以上経過を観察し得た症例を対象とした。アウトカムを腎生検時よりeGFR 30%低下とし、Cox比例ハザードモデル(CoxPHM)を用いて検討した。【結果】対象は46名(年齢中央値53歳)。観察期間は中央値82.5ヶ月(最長123ヶ月)で、18名がアウトカムを発症した。年齢、高血圧、尿酸で調整したCoxPHMでは、CAVIとeGFRが有意な予後因子であった。アウトカムを推測するROC解析では、CAVIは良好な推測能が認められ(AUC 0.845)、CAVIカットオフ値は7.6であった。CAVI 7.6で2群に分けKaplan-Meier法で解析すると、CAVI \geq 7.6群でアウトカム発症が多く、2群間に統計学的有意差が認められた(p=0.0048, log-rank検定)。【結論】非糖尿病性CKDにおいて腎生検時CAVIは長期腎予後と関連する。

P-513

CKD 患者における血管障害発症・進展のリスク因子解析

名大CKD腎臓内科

丹羽 操, 安田 宣成, 今井 順子, 加藤 佐和子, 丸山 彰一

【背景】CKD患者はCVDハイリスクであり、粥状硬化と血管異所性石灰化が進行する。【目的】CKD患者の血管障害と発症・進展のリスク因子を解析した。【方法】対象は名大病院のCKD患者のうち、頸動脈超音波でMaxIMT(重症側)、腹部単純CTで下大動脈動脈分岐部より総腸動脈分岐部の石灰化指数(ACI)を2008年~2012年とその約5年後に評価した81名。血管障害の有無と進展リスクを解析した。【結果】患者背景は年齢69.3 \pm 10.3歳、女性30.9%、eGFR 42.7 \pm 19.7、~G3a:40.7%、G3b:30.9%、G4:24.7%、G5:3.7%。蛋白尿2.49 \pm 3.45g/gCr。A1:24.2%、A2:21.2%、A3:54.5%。高血圧84%、DM 42%。MaxIMTは~G3a:1.83 \pm 0.73、G3b:2.0 \pm 0.94、G4:2.14 \pm 0.98、G5:2.0 \pm 0.64で、75名(92.6%)で病変を認め、高値(1.9以上)群は有意にACIが高く、高齢であった。ACIは~G3a:15.9 \pm 15.1、G3b:24.7 \pm 17.6、G4:16.6 \pm 15.7、G5:14.0 \pm 15.0で、79名(97.5%)で病変を認め、高値(14.8以上)群はdBpとMaxIMTと年齢が高く、多変量ではMaxIMTのみが有意に関連した。観察期間5.0 \pm 1.06年で、MaxIMTは0.72 \pm 1.54、ACIは5.8 \pm 6.9有意に増悪した。ΔMaxIMTはiPTHとのみ関連し、ΔACIの高値群はACI、Pが有意に高かった。【結語】CKD患者の粥状硬化と血管異所性石灰化は関連し、血管障害進展抑制にはCKD-MBD治療が重要である。

P-514

保存期慢性腎不全患者での正球性貧血に対する大球性貧血の特徴

大阪労災病院

野見 洋基, 河岡 孝征, 川西 早秀, 藁田 明希, 徳山 敦之, 増山 慧, 芳賀 亮太, 森 大輔, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】腎性貧血は正球性であることが多いが、大球性の症例も散見される。しかし、腎不全との関係性や原因についての報告は少ない。そこで当院の保存期腎不全患者における大球性貧血の特徴を検討した。【方法】単施設後方視的症例集積研究。2011年1月から2014年12月に当院の慢性腎不全患者で貧血を認めた症例のうち、透析期症例と小球性貧血、腎不全以外の明らかに原因のある貧血(鉄欠乏性貧血、巨赤芽球性貧血、便潜血陽性)を除き大球性貧血(MCV 100fl以上)と正球性貧血(80<MCV<100)の2群に分けて腎不全関連項目やESA製剤などの貧血治療との関連について解析した。【結果】透析患者を含む慢性腎不全患者で貧血を認めた全818例のうち対象は473例、うち大球性貧血145例(30.7%)であった。背景(大球性vs正球性)は年齢(76vs71)歳、男性(69.2vs65.1)%, ESA製剤の使用症例(24.7vs10.7)%であった。ESA製剤の使用症例は多項ロジスティック回帰分析で年齢、性別、eGFR、Hb、網状赤血球で補正後でも大球性貧血群で有意に多かった(オッズ比3.895%CI [1.9-7.2], P<0.001)。【結論】腎性貧血においてESA製剤の投与によりMCVが上昇している可能性があり、MCVの上昇がESA製剤の反応性の指標になりうるかもしれない。

P-515

慢性腎臓病(CKD)患者における尿中アンモニウムイオン(NH₄⁺)測定

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²厚木市立病院内科

畑中 彩恵子¹, 松本 直人¹, 神崎 剛², 波多野 聡², 佐々木 峻也¹, 岡林 佑典¹, 春原 浩太郎¹, 小池 健太郎¹, 坪井 伸夫¹, 横尾 隆¹

【目的】腎臓は主としてアンモニウムイオン(NH₄⁺)排泄により酸排泄を行い、尿中NH₄⁺の排泄低下は、早期アシドーシスの病態形成や腎予後との関連が報告されている。しかしながら、尿中NH₄⁺は実地診療で測定困難であり、臨床的意義についても未だ不明である。そこで我々は尿中NH₄⁺の新規パラメーター(u-estimated NH₄⁺/u-Cr)の有用性について検討した。【方法】明らかな酸塩基平衡異常のない(5.0<尿中pH<7.0かつ20mEq/L<HCO₃⁻かつ重曹非内服)外来患者を対象とした。u-eNH₄⁺は尿浸透圧と尿予測浸透圧の差である尿浸透圧ギャップを2で除した値とし、それを尿中Cr排泄量で除したものをu-eNH₄⁺/u-Crとした。【結果】解析対象は388症例(平均年齢は65.9 \pm 16.4歳、男性40.9%、慢性腎臓病(CKD)患者56.0%、高血圧患者68.5%、糖尿病患者37.6%)であった。u-eNH₄⁺/u-Crは腎機能eGFRと正相関(P<0.0001)を示したが、年齢、BMI、平均血圧、血清pH、HCO₃⁻とは相関性を示さなかった。また腎機能ステージ毎の解析ではCKD stage 3a以降にてu-eNH₄⁺/u-Crが有意に低値を示した。【総括】酸塩基平衡異常のないCKD患者において、u-eNH₄⁺/u-Crは低値を示し、アシドーシス形成以前の尿中NH₄⁺の排泄低下が示唆された。

P-516

早朝尿pHと随時尿pHの違いに見た経口アルカリ性化剤による腎保護効果

¹東北大学病院, ²東北メディカル・メガバンク機構

阿部 倫明¹, 佐藤 文俊¹, 佐藤 博¹, 工藤 正孝¹, 森本 玲¹, 中道 崇¹, 小川 晋¹, 沼田 健裕¹, 清元 秀泰², 庄子 睦美¹, 三木 俊¹, 赤石 哲也¹, 石沢 興太², 石井 正¹, 伊藤 貞嘉¹

【はじめに】慢性腎臓病(CKD)では体内に蓄積した尿毒症物質を排泄するため酸性尿が生じる。我々は「慢性腎臓病における経口アルカリ性化剤による腎保護効果の検討:UMIN0010059」の無作為対照コホート試験を施行した。酸性尿の改善が腎機能を保護する可能性を検証するため、早朝尿pHおよび随時尿pHと腎機能(血漿Cr値とeGFR)との関係を調査した。経口アルカリ性化剤には重曹とクエン酸Na/K塩を使用した。【研究計画】登録患者はCKD stage G2-G3bの101名、年齢(65歳)・性別・糖尿病の有無・eGFR(eGFR 45 ml/min/1.73 m²)について層別無作為化法により標準治療群・重曹群・クエン酸Na/K塩群の3群に割付けた。0, 6, 12, 24週における早朝尿pH・随時尿pHと腎機能を比較した。【結果】経過中、3群とも早朝尿pHは上昇しなかったが、随時尿pHは薬剤により上昇した。全体では早朝尿pHが高いほど腎機能が改善している傾向が認められた。群別で比較すると、標準群では酸性尿の改善が腎機能を保護している傾向が認められた。早朝尿を指標にすれば経口アルカリ性化剤による腎保護治療戦略が可能となる可能性が示唆された。

P-517

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
松岡 奈津美¹, 内田 治仁², 大高 望¹, 大西 章史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 斉¹, 伊藤 浩³, 和田 淳¹

【目的】Kakusyo 3C Study 登録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人について解析した。登録時と登録2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2年後13.1±2.0 g/dLと横ばいで推移した。ESA製剤使用者は、登録時7.1% (13/184)、2年後11.0% (19/153)と有意差はないものの増加した。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78.9%に、11.0 g/dL以上達成率は38.5%から47.3%と増加した。Hb 11.0 g/dL未満の患者でのESA使用率は32.0%から45.5%と増加していた。【結語】登録後2年間ではHb値に有意差を持った変化はなかった。一方でESA製剤使用率は増加傾向にあり、登録患者の腎機能増悪に伴い腎性貧血が顕在化し、多くの患者で介入が始まったと考えられる。しかし目標Hb達成率はまだ低く、十分な管理がなされていない。貧血に影響を及ぼす因子および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-518

BRIGHTEN試験に登録された患者の経過についての検討

岡崎市民病院

柴田 克晃, 清水 里佐子, 越川 佳樹, 志貴 知彦, 宮地 博子, 朝田 啓明

【背景】当院でBRIGHTEN試験に登録された患者の転機・腎機能・ESA投与・貧血の経過について検討した。【方法】BRIGHTEN試験に登録された患者の死亡または透析導入までの経過について後ろ向きに検討した。ダルベポエチンアルファ180 µg投与にてHb 11 g/dL以上を達成できず、エポエチンベータベゴル投与へ変更した症例においては変更前後の腎機能・ESA投与間隔・Hbについて比較検討した。【結果】63人がBRIGHTEN試験に登録。6人が試験中、4人が試験終了後に死亡。5人が透析導入。8人はESAの製剤変更はなく、45人はエポエチンベータベゴル投与へ変更。32人がダルベポエチンアルファ180 µg投与にて目標Hbを達成できずエポエチンベータベゴル投与へ変更した。変更前と比較して変更後のeGFR・Hb低下とESAの投与間隔短縮を認めた。【結語】ダルベポエチンアルファ180 µg投与で目標Hbを達成できない症例でエポエチンベータベゴル投与に変更してもHb低下とESAの投与間隔短縮を認めた。eGFRの低下が原因と考えられた。

P-519

腎性貧血患者における血清フェリチン値相関因子の検討

¹順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科, ²順天堂大学医学部腎臓内科

細谷 玲奈¹, 井尾 浩章¹, 毎熊 政行¹, 石坂 匡則¹, 作本 容子¹, 中野 貴則¹, 鈴木 祐介²

【背景】腎性貧血患者の血清フェリチンに関わる因子を解析した報告は少ない。【対象と方法】順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科を受診したerythropoietin stimulating agents (ESA) 使用の保存期腎不全患者217名(平均eGFR 17.13, フェリチン 222.6)の血清フェリチン値に相関する因子を解析した。【結果】血清フェリチンは血清鉄(Fe) (r2=0.137, p<0.001)、総鉄飽和度(Tsat) (r2=0.245, p<0.001) CRP (r2=0.03, p<0.05)と正相関を示した。フェリチンは心血管イベント発症(CVE)や糖尿病(DM)の有無で有意差は無かったが、フェリチン/CRPはCVE有群で有意に低かった。フェリチンに関わる独立関連因子は多変量解析でTsat, CRPであった。またエポエチンベータベゴル使用群ではダルベポエチンα使用群より有意に低かった。eGFRとの相関はなかった。DM有群は有意に早期に透析導入となっていた。2年間の観察期間における透析導入について、フェリチン300以上と未満の2群間に有意差を認めなかった。【結論】保存期腎不全においてフェリチン値はCRP値と相関し、フェリチン/CRPはCVE有群で有意に低値だった。至適フェリチン値や適正ESA使用については今後のさらなる検討が必要であると思われた。

P-520

腎代替療法導入時Hbと予後の検討

大阪急性期・総合医療センター

奥嶋 拓樹, 上床 隆太, 高塚 泰輔, 芳村 大介, 岩田 幸真, 川村 知央, 飯尾 麗, 勝二 達也, 林 晃正

【背景】腎代替療法(RRT)導入時のHbと導入後予後の関係は明らかではない。【対象と方法】単施設後ろ向きコホート研究。2006年～2015年に当科でRRT導入した1123例(血液透析1057例・腹膜透析66例)。【方法】RRT導入時のHb(g/dL)で1群<8.0(275例)2群8.0～<9.0(261例)3群9.0～<10.0(284例)4群10～<11.0(187例)5群11≤(116例)に分け、患者背景・導入時病態ならびに各群のRRT導入後のMACE(急性心不全、血行再建を要した冠動脈疾患、急性心筋梗塞、致死的不整脈、脳卒中、突然死)・全死亡を比較検討した。【結果】RRT導入時年齢は69[60-77]歳、男性64%、eGFR 5.35[4.28-6.74] ml/min/1.73 m²、観察期間は34[15-36]ヶ月であり、MACEは207例、全死亡は184例に見られた。Cox比例ハザード解析で上記Hb5群のMACE発症・全死亡のリスクを年齢・性別・BMI・収縮期血圧・合併症・薬剤・血液検査結果で補正し検討した。MACE発症リスクは5群間で有意差は見られなかったが、全死亡リスクは、4群に比し他の群でリスクが高い傾向が見られ、2群は有意に高リスクであった(HR 2.05 [95%CI 1.09-3.86])。】

P-521

当院における慢性腎臓病合併妊娠例の長期腎予後検討

¹自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科, ²自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科

石井 洋輝¹, 森野 諄紀¹, 王 良誠², 平井 啓之¹, 桑田 知之², 大河原 晋¹, 高木 健次郎², 森下 義幸¹

【背景】妊娠中は腎血流量増加などにより腎負荷が増大する。このため慢性腎臓病(CKD)合併妊娠はハイリスクであることが知られ、妊娠中は厳重な管理が行われる。一方で分娩後の腎予後の検討は少ない。本研究ではCKD合併妊娠例の腎予後を分娩後長期間検討した。【方法】2013年1月から2016年12月までに分娩し、経過追跡可能であったCKD合併妊娠例を対象とした。妊娠前蛋白尿を0.5 g/gCr以上及び0.5 g/gCr未満で群分けし腎機能(eGFR)の変化を解析した。【結果】対象患者は14例(年齢:32.5±4.2歳)で合併腎疾患はIgA腎症10例、ループス腎炎1例、原因不明3例でCKD stageは1, 2:11例, 3a:2例, 3b:1例であった。妊娠前蛋白尿が0.5 g/gCr以上の群では妊娠前と比較し分娩後にeGFRの低下を認めた(妊娠前:92.0±35.1 ml/min/1.73 m², 分娩1年後:79.2±37.4 ml/min/1.73 m², <0.05, 分娩2年後:78.6±34.2 ml/min/1.73 m², p<0.05)。一方、妊娠前蛋白尿が0.5 g/gCr未満の群では妊娠前と比較しeGFRに変化は認めなかった(妊娠前:91.9±29.5 ml/min/1.73 m², 分娩1年後:86.8±23.5 ml/min/1.73 m², p=0.46, 分娩2年後:92.3±29.6 ml/min/1.73 m², p=0.93)。【結語】CKD合併妊娠例で妊娠前に0.5 g/gCr以上の蛋白尿を認める症例は出産後長期に腎機能が低下する可能性がある。

P-522

当院における腎疾患合併妊娠の現状

¹大分県立病院腎臓内科, ²大分県立病院産婦人科, ³大分大学医学部附属病院内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

丸尾 美咲¹, 竹野 貴志¹, 柴富 和貴¹, 縄田 智子¹, 佐藤 昌司², 福長 直也³, 柴田 洋孝³

【背景】腎疾患合併妊娠は妊娠高血圧症候群(PIH)、早産、低出生体重児のリスクとなりうる。また妊娠出産が腎機能増悪のリスクと報告されている。【目的・方法】2013年から2017年に当院周産期センターで分娩管理を行った患者のうち、腎疾患を合併した35例の症例を後ろ向きに検討した。【結果】腎疾患の内訳は慢性糸球体腎炎26例(IgA腎症8例, IgA血管炎, 非IgA腎症1例, ループス腎炎1例, 原疾患不明15例)、尿細管間質障害3例(間質性腎炎1例, 尿管障害2例)、腎盂腎炎既往2例、腎梗塞既往1例、解剖学的異常または腎尿路手術後3例、分娩時年齢31.0±6.2歳、分娩週数37.6±3.3週、出生体重2595±707.9 g、低出生体重児12例(双胎1例)、早産5例うち34週未満が3例あった。周産期の合併症はPIH 8例、胎児機能不全1例、新生児仮死6例、胎児発育不全4例であった。母体2例が分娩後15か月以内に透析導入に至った。【考察】腎機能障害、尿蛋白はPIH、早産、低出生体重児の危険因子と考えられた。透析導入に至った2例は分娩後も高血圧が持続しており、腎機能増悪に影響したと考えられた。分娩後の厳格な血圧管理の必要性が示唆された。

P-523

慢性腎臓病 (CKD) 患者に対するクレメジンの動脈硬化進展抑制効果の検討—微小循環改善の可能性

¹湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター, ²静岡県立大学食品栄養科学部

大竹 剛靖¹, 松井 賢治¹, 田口 慎也¹, 大木 里花子¹, 小田 康弘¹, 持田 泰寛¹, 石岡 邦啓¹, 守矢 英和¹, 日高 寿美¹, 小林 修三¹, 熊谷 裕通²

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者に対するクレメジンの動脈硬化進展抑制効果の有無を前向き介入試験として検討した。

【方法】CKD ステージ G3a-G5 の CKD 患者 30 名 (74.0±7.6 歳 男性 23 名 女性 7 名) を対象に, 球形吸着炭クレメジン を 6g/日 経口投与し, 投与前 3 ヶ月から投与後 12 ヶ月における推定糸球体濾過値 (eGFR), インドル硫酸 (IS), 心臓首血管指数 (CAVI), 足関節上腕血圧比 (ABI), 皮膚灌流圧 (SPP) の推移を検討した。【結果】eGFR は経過で有意の変動を認めなかったが IS は投与前 (11.7±8.6 μg/ml) と比較し投与後 3 ヶ月-12 ヶ月で持続して有意の低下を示した (投与後 3 ヶ月 6.9±5.0 μg/ml p<0.001)。CAVI と ABI は経過中有意の変動を認めなかったが, SPP は投与前 69.7±14.6 mmHg から投与後 6 ヶ月 75.0±10.6 mmHg, 12 ヶ月 78.8±18.9 mmHg と有意の上昇を示した (p=0.036)。【結論】クレメジンは尿毒症物質 (IS) を有意に低下し, 同時に微小循環を改善させる可能性が示唆された。

P-524

CKD 患者における PTH と胸腺萎縮の関係

¹大阪南医療センター腎臓内科, ²大阪急性期総合医療センター腎臓高血圧内科, ³大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学, ⁴大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科

飯尾 健一郎¹, 飯尾 麗², 今井 洋輔¹, 畑中 雅喜¹, 大森 弘基¹, 濱野 高行³, 猪阪 善隆⁴, 安東 豊¹

CKD 患者の免疫系は, 胸腺萎縮をはじめとした免疫老化を呈する。PTH と FGF23 は, 骨ミネラル代謝異常 (MBD) に関連するだけでなく, 免疫細胞にも影響を与えるが, 胸腺萎縮にも関連する可能性がある。我々は, 125 例の非透析 CKD 患者の末梢血または末梢血単核細胞中の CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺細胞数 [recent thymic emigrants (RTE)/μL] と MBD 関連因子 (PTH, FGF23, ALP) の関係を横断的に検討した。eGFR の中央値は 17 mL/min/1.73 m²であった。高い年齢 (r=-0.46), 男性 (r=-0.34), 低い eGFR (r=0.27), 低い補正カルシウム (r=0.27), 高い PTH (r=-0.36), 高い ALP (r=-0.20) が少ない RTE と相関があった。ところが, FGF23 とリン濃度は RTE とは相関しなかった。非線形重回帰分析では, PTH と log 変換した RTE と関連を認めた (P=0.030, P for non-linearity=0.124)。しかし, FGF23 と ALP は RTE と関連しなかった。CKD 患者においては, 血清 PTH 濃度は, 免疫異常を起こしうる胸腺萎縮と関連した。

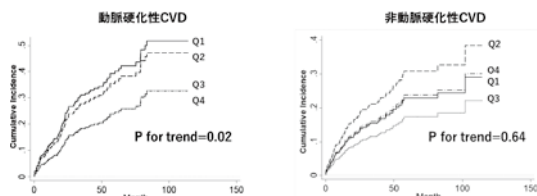
P-525

尿蛋白が少ない糖尿病合併透析導入患者は動脈硬化性心血管病が多い

¹大阪大学腎臓内科, ²大阪大学腎疾患臓器連関制御学, 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】糖尿病合併血液透析導入患者の尿蛋白の多寡と, 糖尿病合併症や予後との関連を調べた。【方法】導入直前のデータを用いた多施設コホート研究。尿蛋白の四分位 (Q1~Q4) と, 総死亡および心血管病 (CVD) 発症の関連を Cox 回帰で調べた。【結果】尿蛋白の少ない症例は進行網膜症が少なく, CVRR は高値だったが, 冠動脈疾患の既往は多く, ABI は低値だった。35 ヶ月の観察期間で, 対象 339 人の 50% がアウトカムを発症した。単変量, 多変量解析において, Q1 は Q3 に比し有意に高リスクであった (ハザード比: 2.18)。鏡合リスクモデルでは, 尿蛋白は動脈硬化性 CVD との有意な関連を認めた (図)。【結論】尿蛋白が少ないほど microangiopathy より macroangiopathy が強く, 動脈硬化性 CVD が多く, 予後不良であった。



P-526

腎機能低下率が与える入院率および入院医療費への影響

¹筑波大学腎臓内科学, ²沖縄心臓腎臓機構, ³筑波大学保健医療政策学・医療経済学, ⁴岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科学分野

永井 恵¹, 井関 千穂², 近藤 正英³, 旭 浩一⁴, 井関 邦敏², 山縣 邦弘¹

【背景】急速な腎機能低下は, その後の末期腎不全および心血管合併症の発症リスクであるため, 臨床疫学的な代替エンドポイントとして認識されてきた。我々は, 急速な腎機能低下群に, 変化の少ない群と比較して多くの一人あたりの年間総医療費がかかることを報告した (2017 年日腎総会 O-055)。

【方法】本研究では, 入院医療費と外来医療費を区別して, 国保データベース (KDB) システムより非個人単位の統計情報を作成した。2012 年・2013 年の特定健診受診, 2012 年から 2014 年の透析実施がなく, 2014 年の医療レセプトが明らかでない 70,703 人を対象とした。2014 年の入院レセプトが 1 回以上発生した場合に入院と定義した。【結果】2012 年から 2013 年で, -30%/年よりも eGFR が低下した場合と ±15%/年の変化にとどまる場合とを比較した。2014 年の入院率は, 男性 16.9% vs. 10.9%, 女性 8.8% vs. 7.2%, 一人当たりの年間入院医療費は男性 188 万円 vs. 135 万円, 女性 153 万円 vs. 128 万円であった。【結論】急速な腎機能低下は, 翌年の必要医療費の増加のみならず, 入院率上昇のリスク因子と考えられる。

P-527

腎臓内科病棟入院患者の退院後 7 日以内の予定外再入院に関する検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

大竹 剛靖, 松井 賢治, 田口 慎也, 大木 里佳子, 小田 康弘, 持田 泰寛, 石岡 邦啓, 守矢 英和, 日高 寿美, 小林 修三

【目的】腎臓内科病棟入院患者の退院後 7 日以内の予定外早期再入院の実態と関連因子を検討した。【方法】2017 年の当院腎臓内科入院患者のうち死亡退院 28 名を除く 658 名を, 退院後 7 日以内に予定外再入院した 17 名 (再入院あり群) と予定外再入院しなかった 641 名 (再入院なし群) に分け再入院要因を検討した。解析は 1:4 となるよう再入院なし群は年齢性別をマッチした 68 名をランダム抽出して検討した。【結果】2017 年における退院後 7 日以内の予定外再入院率は 2.58% であった。予定外再入院 17 件の理由は感染症 7 件 (41.2%), 透析関連 4 件 (うち血性心不全 2 件 PD トラブル 2 件 23.5%) で半数以上を占めていた。ロジスティック回帰分析による退院後 7 日以内予定外再入院の独立関連因子は, Charlson Comorbidity Index, 介護者の有無 (独居か否か), 初回入院経路 (緊急 ER 入院) であった。年齢, 性別, CKD ステージ, 腎臓病原疾患, 入院理由, 身体機能 (Barthel index), 栄養摂取形態 (経口摂取可能か) は予定外早期再入院とは有意な関連を認めなかった。【結論】腎臓内科病棟入院患者の予定外早期再入院リスク因子は合併症や介護者の有無, 入院経路であった。

P-528

瞑想: Conservative Kidney Management, (CKM) に加えられた新しい治療法—5 年間の試行錯誤—

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, 平沢 博¹, 坂東 梨恵¹

瞑想の効果については本学会の口演で述べる予定。2013 年 5 月より, CKD stage 5 の例に「瞑想」を CKM に加えた。5 年間にわたってさまざまな試行錯誤があり, 2017 年 7 月にほぼ現在の形となった。始めた当初は瞑想にいろいろな方法を試みた。写経, 読経, 写仏 (仏を描く修行) も良いとし, また歩きながらでも, CD で音楽を聴きながらでも可とした。瞑想は他の医療分野でも行われているが, その効果は定性的な方法で評価されることが多い。しかし CKM では eGFR の上昇, あるいは慢性腎臓病 (CKD) の進行速度 Δ eGFR/月の遅延として, 効果は定量的に求められる。効果のある方法に次第に集約していった。2017 年 7 月にほぼ現在の方法となったが, その内容についてはある事情から公表できない。瞑想は心理療法の一つで, 12 回の通院中 5 回前値の eGFR より eGFR が上昇したとき, 表彰状を発行し, 発行数は 100 通を超えている。また, 途中で瞑想の効果がみられなくなる例があることがわかり, 何らかの心理ストレスが悪影響をもたらしていないかの調査をするようにしている。瞑想は始められてから 5 年間で実行しやすく効果のあるものになり, 患者が eGFR 6 mL/min/1.73 m²前後で来院しても CKM の一環としてとりあえず指導する手段にまで成長した。

P-529

Conservative Kidney Management (CKM) に瞑想を加えることで、eGFR<15でも長期間 eGFR≥6を保つことができる

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, 平沢 博¹, 坂東 梨恵¹

椎貝クリニックでは年間に700~800人の慢性腎臓病 (CKD) の Stage 2~5 の例にCKMを施行している。患者でもっとも多いのは Stage 5で27%を占める。2013年5月より eGFR<15 mL/min/1.73 m²のCKDに対し、CKMに瞑想を加えた。瞑想の工夫についてはポスターで発表予定。瞑想を加える前の90例では、当クリニックで開発してきたCKMをいくら徹底しても、すべての例で eGFR<15 mL/min/1.73 m²より eGFR 6までの期間は38ヵ月を超えることはなかった。瞑想を加えた38例では eGFR<15から38ヵ月以上 eGFR≥6が保たれ、腎代替療法に至ることはなく、そのなかで8例は60ヵ月以上に及び eGFR≥6が保たれていた。2016年4月より、瞑想は進行し eGFRが20に達した例にも広め、eGFR<20で瞑想を実施している例は270人に達している。国内外を問わずCKDガイドラインでは eGFR<15では「腎代替療法の準備に入る」となっている。日本の透析新規導入数はここ10年間むしろ増加している。これはCKMが十分に普及せず、またCKMの質も高くないためと思われる。瞑想の効果についてCKD生存率を統計学的な有意差で求めるには至っていないが、瞑想はこの「eGFR 15の壁」を超えるCKMの新たな手段となりそうである。

P-530

西日本豪雨災害がCKD患者に及ぼした影響

¹国立病院機構呉医療センター, ²広島大学病院

京田 尚子¹, 高橋 俊介¹, 中島 歩², 田中 芳樹¹, 有馬 隆弘¹, 正木 崇生²

【背景】災害関連死を含めて235人が犠牲になった西日本豪雨災害は、広島県呉市にも大きな被害をもたらした。土砂災害などにより道路と鉄道が寸断されて陸の孤島に陥り、7万戸以上に及んだ断水は復旧に1ヶ月を要し、多くの住民が避難所生活を余儀なくされた。今回我々は、西日本豪雨災害がCKD患者に及ぼした影響について検討した。【方法】当院腎臓内科で外来加療中のCKD患者のうち、eGFR<60 mL/min/1.73 m²未満であり、災害発生後から15日までの間に外来受診した72名について、災害前受診時と災害発生後の体重と血清Crを比較して検討した。【結果】災害前後で体重は60.2±12.1 kgから59.8±12.5 kgに減少し、血清Crは2.61±1.43 mg/dlから2.68±1.53 mg/dlに上昇した。0.5 kg以上の体重減少があった群において血清Crは災害前2.32±1.04 mg/dlから災害後2.48±1.27 mg/dlと変化が大きく、0.5 kg以上の体重減少がなかった群においては災害前2.82±1.63 mg/dlから災害後2.83±1.68 mg/dlと変化が乏しかった。【結語】豪雨災害後に0.5 kg以上の体重減少を認めた患者は、血清Crの増加が著しいことが示唆された。

P-531

新ガイド前のCKD初診患者の現状

¹大分赤十字病院腎臓内科, ²大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科

金田 幸司¹, 内田 英司¹, 大野 絵梨¹, 鈴木 美穂¹, 福長 直也², 柴田 洋孝²

CKD概念は確立したが透析患者の減少には至っていない。2018年新ガイドでは患者数の多い40歳以上のG3aは紹介基準から外れ、重症例に専門医が介入できることが期待される。目的：旧ガイドで腎臓専門医に紹介されている患者の問題点を検討する。対象・方法：2017年9月から1年間に当科の初診外来261症例のうちアクセス関係や血尿単独、PKDを除いたeGFR低下または蛋白尿が受診理由であった199例 (146例は紹介患者：76%)の最終診断、経過を分析した。結果：受診理由はeGFR低下が120例 (内訳：CKD 89, AKI 31のうちRPGN 5)、蛋白尿が79例 (内訳：蛋白尿57, ネフローゼ症候群 (NS) 22)であった。最終診断はCGN 43, AKI 39, 高血圧性腎症24, DM腎症23, NS 7, 正常57, その他7であった。受診理由がeGFR低下であった症例では最終診断としてCKD急性増悪を含めたAKIが目立ち (37/120)、大部分は早期介入で改善した。受診理由eGFR低下例の22%、蛋白尿の39%は最終的には正常と判断された。特に受診理由eGFR低下で最終的に正常であった26例中20例はeGFR 45 mL以上であり新ガイドでは紹介は必要なくなる。結語：腎臓内科とかかりつけ医の併診を基本とするCKD診療では進行例や急性増悪例を重点的に介入できれば治療効果が得られやすい。新ガイドではより効率的な活動ができることを期待する。

P-532

慢性腎臓病診療における早期の腎臓専門医への紹介の重要性と課題

¹順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科, ²順天堂大学医学部腎臓内科

井尾 浩章¹, 毎熊 政行¹, 石坂 匡則¹, 作本 容子¹, 中野 貴則¹, 関口 嘉¹, 武田 之彦¹, 前田 国見¹, 鈴木 祐介²

【緒言】慢性腎臓病 (CKD) 患者における早期の腎臓専門医紹介による腎代替療法移行遅延効果や心血管イベント抑制効果の報告がある。順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科 (当院) においては2016年よりCKD専門外来を開設した。【対象と方法】過去3年間 (2015-2017年) の透析導入患者246名における初診日 (紹介受診日) から透析導入までの期間と原疾患の関係を後ろ向きに調査した。【結果】初診日から透析導入までの期間 (ヵ月) では2015年は31.6±31.8, 2016年は33.4±36.9, 2017年は33.7±42.0で有意差はなかったが遅延傾向にあった。各年の通院期間別の透析導入患者数では3ヵ月未満は2015年20.2%, 2016年22.9%, 2017年23.8%であったが、3-24ヵ月未満では2015年30.4%, 2016年32.5%, 2017年38.1%で増加していた。通院期間が3ヵ月未満での透析導入患者の原疾患は糖尿病性腎症が66.7%を占めていた。【結論】CKD専門外来の開設により透析導入までの期間は延長傾向にあったが、2年以内に透析導入になる患者数は増加していた。糖尿病においてはより早期の腎臓専門外来への受診が望まれることが示唆された。

P-533

大阪府立学校腎検診における要精検者基準変更の影響

大阪府立学校腎検診判定審査会

芦田 明, 勝二 達也, 飯尾 麗, 木野 稔, 林 晃正, 椿原 美治

【緒言】大阪府立学校腎検診システム (本検診) は、二次検診への尿蛋白/クレアチニン比 (uPro/Cr) 検査の導入、腎専門医への精検推奨を行い、効率的検診システムを確立してきた。今回、本検診で平成28年度以降に変更されたuPro/Cr基準値>0.2から>0.15の影響を、変更後の28, 29年度のデータから検討した。【対象と方法】28, 29年度の検診での二次検尿uPro/Cr値によりuPro/Cr>0.2群 (A群) と0.2>uPro/Cr>0.15群 (B群) に分け、要精検者、精検受診者、精検者数に対する陽性的中率を比較した。【結果と考察】一次検尿12万余人/年中、全体で要精検者は約490人/年、精検受診者数約280人/年、精検者数に対する陽性的中率は4.4% (28年度), 2.8% (29年度)であった。うちB群の学童数は要精検者で約20%、精検受診者で約25%を占めた。両群の陽性的中率はA群4.7%, B群3.8% (28年度), A群3.2%, B群1.5% (29年度)で、B群 (0.2>uPro/Cr>0.15群) は他群と比較しても遜色なく新規腎疾患発見者が含まれていた。本検診におけるuPro/Cr基準値の0.15への改定は新規腎疾患発見につながる。

P-534

DKDの腎臓専門医紹介時病態と予後について

大阪急性期・総合医療センター

岩田 幸真, 上床 隆太, 高塚 泰輔, 芳村 大介, 奥嶋 拓樹, 川村 知央, 飯尾 麗, 勝二 達也, 林 晃正

【目的】DKDの腎臓専門医紹介時病態と腎予後、生命予後、心血管イベントを比較し、それに関連する因子を同定すること【対象、方法】対象は2010年~2014年に当科紹介となった糖尿病合併CKD 499例のうち、水腎症や腎生検にて他疾患と診断された27例ならびに初診時に尿蛋白の測定がなかった25例も除外し、計447例を解析対象とした。尿蛋白により、紹介時病態ならびに紹介後の腎予後、生命予後、心血管イベントを比較。【結果】紹介時年齢69歳、男性70%。紹介時尿蛋白 (g/gCr) で<0.5 (L群: 138例), 0.5≤<3.5 (M群: 139例), ≥3.5 (H群: 170例)と3群に分けた。紹介時各群のeGFR (mL/min/1.73 m²) は31.8, 27.2, 21.1で有意差を認めた [P<0.000]。腎予後、心血管イベントに関するKaplan-Meier曲線ではH群で有意に予後不良 (vs L群 log-rank test: P<0.001, P<0.001, vs M群 log-rank test: P<0.001, P=0.005)であったが、全死亡については有意差が見られなかった。Cox比例ハザード解析の結果、腎予後に関連する因子は年齢、eGFR, Alb, 尿蛋白、全死亡に関連する因子は年齢、収縮期血圧、Alb, 心血管イベントに関連する因子は心血管疾患既往、尿蛋白であった。【結論】DKDでは尿蛋白の多い症例や腎機能障害の進行した症例の腎予後が不良であり、尿蛋白の多い症例では心血管イベントが多かった。

P-535

CKD-G5で初めて腎臓専門医に紹介された患者のRRT導入への予後因子

奈良県西和医療センター

田崎 光, 羽根 彩華, 林 諒子, 板野 明子, 森本 勝彦

【目的】CKD-G5では近い将来RRT導入が必要となるが、その中で腎機能低下が進行せず、RRT導入を延期できる症例が存在する。腎臓専門医に初診時G5で受診したCKD患者におけるRRT導入の予後因子について調査した。【方法】当院に2012年4月から2018年3月までに紹介されたCKD-G5 104例を対象とした。初診時の臨床的パラメーターや紹介後の投薬内容と、その後のRRT導入との関連を後ろ向きに調査した。【結果】平均年齢72.0±14.6歳、男性51人、女性53人、平均eGFR 9.90 mL/min/1.73 m²であった。観察期間の中央値は337日(四分位 [66.5-1277])で、経過中に55例がRRT導入となった。初診時に75歳未満(HR 10.0, [2.36-51.9]), Hb 10.0 g/dL未満(HR 7.67, [2.39-31.0])、尿蛋白陽性(HR 9.70, [2.26-51.3])で優位に予後が不良であった。G5から栄養指導および各種薬剤開始がRRT導入を遅らせるか調査したが予後の改善はみられなかった。【結論】75歳未満、貧血症、尿蛋白陽性のCKD-G5紹介例は、RRT導入までの期間が短い。

P-536

DST (Dialysis Support Team) による Daily スクリーニング調査

国立病院機構京都医療センター

辻 誠士郎, 小泉 三輝, 上田 直子, 沈 載紀, 瀬田 公一, 八幡 兼成

【背景】AKIはICU領域で頻度が高く、腎臓内科医の積極的な介入が期待される。当院では2015年7月よりDST (Dialysis Support Team) を立ち上げ、救急・集中治療病棟において週1回の回診を行い、AKI, CKD, 電解質異常、体液管理に問題がないかチェックを行っている。DST活動の問題点として、重症AKIや電解質異常について回診が週1回のため回診間に入院した症例を見逃す可能性があることと、回診を行っていない一般病棟において早期発見できないことが挙げられた。【方法】2018年2月~3月の計6週間、院内全病棟(約550床)を対象に医師6名が交代で平日5日間電子カルテチェックを行った。【結果】抽出患者36例のうち、低Na血症が12例、AKI stage 3が11例、高Na血症が6例、高K血症が5例、低K血症が2例であった。AKIの4例、高K血症の2例でDSTが介入した。診療科は消化器内科、呼吸器内科が多く、末期症例が中心であった。【考察】今回の調査では、回診間の救命病棟入室例も主科で適切に対応されており重大な対応の遅れはなかった。一般病棟にて、生命予後が厳しい症例ではDST介入の余地が少なく、必要時には適切に腎臓内科対診が出されていた。これらはDST活動の成果とも考えられた。より効率的に介入していくため、今後も救急・集中治療病棟の回診を行いつつDSTの認知度を高めていきたい。

P-537

遺族による腎臓内科入院患者に対する終末期ケアの質の評価

1聖路加国際病院腎臓内科, 2聖路加国際病院循環器内科, 3東北大学緩和ケア看護学分野

孫 楽¹, 伊藤 雄伍¹, 長浜 正彦¹, 瀧 史香¹, 丹野 有道¹, 二ツ山 みゆき¹, 水野 篤², 宮下 光令³, 中山 昌明¹

【背景】終末期ケアの質の評価は重要であり、がん領域で遺族に対する調査方法が用いられるが、非がん領域ではほぼ報告がない。【目的】遺族から見た腎臓病領域の終末期ケアの質を評価する。【方法】2003年7月から2017年12月に当院腎臓内科入院中に死亡退院となった患者遺族に対し質問票郵送によるアンケート調査を行った。血液透析(HD)群、腹膜透析(PD)群、非透析群に区別し、患者背景、遺族背景、ケアの構造・プロセス(CES2)、ケアに対する全般的満足度、介護負担、望ましい死の達成度(GDI)、遺族の複雑性悲嘆(BGQ)、抑うつ(PHQ-9)に関してANOVA及びカイニ乗検定で検討した。【結果】全患者遺族(n=144)のうち40名(死亡時年齢77.19歳、男性65%)の遺族より回答を得た。HD群26名(65%), PD群5名(13%)だった。年齢(HD群76.2歳、PD群63.8歳、非透析群87.1歳、p=0.002)、入院期間(HD群21日、PD群85日、非透析群16日、p=0.029)、GDI(HD群84.1点、PD群64.6点、非透析群83.6点、p=0.02)及びBGQ(HD群3.4点、PD群6.0点、非透析群3.3点、p=0.049)において3群間で差を認めた。その他の項目に差はなかった。【結論】患者背景や腎代替療法の有無及びモダリティが終末期ケアの質に影響する可能性がある。

P-538

高尿酸血症合併CKDモデルにおけるフェブキソスタットの心腎保護効果

帝京大学医学部内科学講座

大溝 啓揮, 田村 好古, 森本 幾之, 根本 佳和, 浅川 信一郎, 内田 俊也, 藤垣 嘉秀, 柴田 茂

【背景】CKDは心血管疾患(CVD)の独立した危険因子であり、高尿酸血症もまたCVDの危険因子として議論されている。XO阻害薬は尿酸低下作用に加え、抗酸化作用による臓器保護効果が期待されるものの、詳細は未解明である。本研究では、高尿酸血症合併CKDモデルを用いてフェブキソスタットの心・腎保護作用を評価した。【方法】6週齢雄性SDラットに対し5/6腎摘出を行い、ウリカーゼ阻害薬であるオキソニン酸の混餌投与(2%)により高尿酸血症合併CKDモデルを作成した。フェブキソスタット(5.0 mg/kg/day)を飲水投与し、非投与群を対照群とした。8週後に採血・蓄尿・血圧測定を行い、腎および心臓組織所見を評価した。【結果】フェブキソスタットは、高尿酸血症合併CKDモデルにおいて血清尿酸値、血圧およびアルブミン尿を有意に低下させた。HE染色では心筋左室壁肥厚の軽減、WGA染色では心筋細胞肥大の軽減、Sirius red染色では心筋線維化の軽減が認められた。【結論】高尿酸血症合併CKDモデルラットにおいて、フェブキソスタットがアルブミン尿の低下作用に加え心筋障害を軽減させる可能性が示唆された。フェブキソスタットの臓器保護作用のメカニズムについては更なる検討を要する。

P-539

HPRT 高活性ウリカーゼノックアウトマウスにおける尿中オキシプリン排泄量低下

1帝京大学薬学部人体機能形態学, 2株式会社富士薬品, 3帝京大学内科

細山田 真¹, 細谷 拓司², 富岡 直子¹, 柴田 茂³, 内田 俊也³

【目的】ウリカーゼが偽遺伝子化したヒトのモデルはウリカーゼノックアウト(UoxKO)マウスであるが、UoxKOマウスは尿中尿酸排泄量がヒトの25倍であるため腎障害により死亡する。キサンチンオキシドレダクターゼ(XOR)阻害薬(XOI)投与により尿酸排泄量は低下して生存可能となるが、キサンチン(XA)およびヒポキサンチン(HX)尿中排泄量が増加し、オキシプリン(尿酸+XA+HX)の尿中排泄量はヒトの25倍と多量である。マウスに比べてヒトではHXをイノシン-1-リン酸(IMP)にサルベージするヒポキサンチンホリボシルトランスフェラーゼ(HPRT)活性が高いので、野ネズミのM.m.molossinus由来のHPRT遺伝子高活性アレルを含むHPRT高活性UoxKOマウスを作成することにより、尿中オキシプリン排泄量が減弱するかどうかを検討した。【結果】尿中オキシプリン/Cr比は、HPRT低活性UoxKOマウス群ではXOI投与でも有意な低下は認められなかったのに対し、HPRT高活性UoxKOマウス群ではXOI投与により有意な低下が認められた。【結論】HPRTを高活性にしてXORを阻害することにより、ヒポキサンチンは尿酸として排泄されずにIMPへサルベージされた。今後XOR阻害ではなく、XOR発現量抑制により尿中オキシプリン排泄量の低下を試みる。

P-540

高尿酸血症モデルラットにおけるメリンジョのアルブミン尿減少効果

1帝京大学医学部内科学講座, 2洛和会音羽病院腎臓内科, 3帝京大学薬学部臨床薬学講座

田村 好古¹, 森本 幾之¹, 根本 佳和¹, 浅川 信一郎¹, 栗橋 恵美子¹, 仲川 孝彦², 細山田 真³, 内田 俊也¹, 藤垣 嘉秀¹, 柴田 茂¹

【目的】インドネシア原産果実の種子抽出物であるメリンジョレスベラトロール(MjR)は抗酸化効果が注目されている。また人においては血清尿酸降下作用が報告されている。最近我々は高尿酸血症モデル(HUA)ラットはポドサイト障害を惹起して尿アルブミン排泄を増加させることを報告した。本研究ではHUAラットを用い、アルブミン尿排泄増加に対するMjRの効果とそのメカニズムについて検討した。【方法】6週齢雄性SDラットにオキソニン酸を2%混餌投与して、HUAラットを作成した。実験期間は8週間。Control群(CONT)・高尿酸血症群(Ox)・MjRを30 mg/kg/dayで投与した群(Ox+MjR)の3群を作成し、0, 4, 8週目に採血、採尿。8週目に腎臓組織を採取した。【結果】Ox群では血清尿酸値の上昇とともに血圧上昇とアルブミン尿増加が認められた。Ox+MjR群では血清尿酸値は低下しなかったが、血圧とアルブミン尿は有意に低下した。ポドサイト障害マーカーであるdesminはOx群で発現が増加し、Ox+MjR群で有意な改善を認めた。【結論】MjRはHUAラットにおいて血清尿酸値とは無関係に血圧上昇やポドサイト障害を改善し、尿アルブミン排泄減少効果を有することが示唆された。

P-541

高尿酸血症も血管年齢高値も全身肥満より腹部肥満と関連する一職域集団における検討

九州産業大学人間科学部スポーツ健康科学科
村谷 博美

高尿酸血症は、腎機能低下の危険因子であるとともに、心血管病リスクも増す。さらに高尿酸血症は肥満との関連も見出されており、メタボリックシンドロームの発症を予測する因子でもある。本研究では職域集団を対象に、高尿酸血症や古典的危険因子から算出された血管年齢の高値が、Body mass index (BMI) で評価した全身肥満あるいは腹囲増大で評価した腹部肥満のいずれとも強く関連するのかを調べた。対象は2018年の定期健康診断を受診した某大学の男性職員 386 人である。腹囲 ≥ 90 cm を腹部肥満、BMI ≥ 25 を全身肥満とした。両者の重複の具合により、腹囲 ≥ 90 かつ BMI ≥ 25 (97 人)、腹囲 ≥ 90 かつ BMI < 25 (13 人)、腹囲 < 90 かつ BMI ≥ 25 (42 人)、腹囲 < 90 かつ BMI < 25 (234 人) の 4 群間での比較を行なった。高尿酸血症 (血清尿酸値 ≥ 7 mg/dl もしくは薬物治療中) の有病率は、上記 4 群でそれぞれ 51%、54%、31%、28%であった。また、D'Agostino らの方法 (Circulation 2008; 117: 743-753) を用いて算出した血管年齢が実年齢を超えていた比率は、それぞれ 80%、85%、60%、41%であった。これらの成績は、高尿酸血症も血管年齢高値も全身肥満より腹部肥満と関連することを示す。職域集団を対象にした健康管理では、全身肥満よりも腹囲増大で評価した腹部肥満を重視した指導が望ましい。

P-542

血清尿酸レベル低値は女性の CKD 発症と関連する

¹札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科、²浜仁会円山クリニック、³札幌医科大学公衆衛生学
森 和真¹、古橋 真人¹、田中 希尚¹、塙 なぎさ²、東浦 幸村¹、後町 結¹、小山 雅之²、茂庭 仁人¹、大西 浩文²、三浦哲嗣¹

【背景】高尿酸血症は慢性腎臓病 (CKD) のリスクと認識されているが、低尿酸血症が腎機能に及ぼす影響については一定の見解がない。今回我々は、尿酸値が腎機能に及ぼす影響を性別と年齢別に検討した。【方法】2006 年浜仁会円山クリニック健康診断のうち、尿酸降薬使用者と CKD を除外した 6,779 名 (男性/女性: 4,454/2,325) を対象に、COX 比例ハザード解析を用い、尿酸 5 分位群別 (男性/女性: Q1: 0.6-5.1/0.6-3.5, Q2: 5.2-5.7/3.6-4.0, Q3: 5.8-6.3/4.1-4.4, Q4: 6.4-6.9/4.5-4.9, Q5: 7.0-10.4/5.0-8.9) に 10 年後の CKD 発症 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) との関連を検討した。【結果】女性では Q4 と比較し Q5 (HR 1.67) と Q1 (HR 1.73) で CKD 発症ハザード比 (HR) が有意に高値であった。45 歳未満では Q4 と比較して Q5 (HR 2.26) の HR、45 歳以上で Q1 (HR 2.25) の HR が高かった。男性全体では尿酸値と CKD 発症に有意な関係はなかったが、45 歳未満で Q5 (HR 2.69) の HR が Q1 と比較して高かった。【結論】女性では血清尿酸レベル 0.6-3.5 mg/dL が独立した CKD 発症リスク因子であった。男女とも若年者では高尿酸が CKD 発症のリスク因子と考えられた。

P-543

慢性腎臓病の有無における心血管リスクとしての血清尿酸値

岩手医科大学

松浦 佑樹、田中 文隆、旭 浩一

【背景・目的】腎機能低下者では、正常者に比し、尿酸排泄低下による高尿酸血症の頻度が高いことが知られている。血清尿酸値と心血管疾患 (CVD) 発症危険との関連がこれまで報告されているが、この関連は腎機能別に異なる可能性がある。われわれは地域一般住民において、慢性腎臓病 (CKD) の有無別に血清尿酸値と CVD 発症との関連を解析した。【方法】岩手県北地域コホート研究参加者のうち 40 歳以上かつ CVD の既往がない 21,546 人を対象とした。CKD は eGFR < 60 ml/min/1.73 m² または微量/顕性アルブミン尿 (≥ 30 mg/gCr) と定義した。Cox 回帰分析を用いて、CKD の有無別に、ベースラインの血清尿酸値と CVD 発症危険との関連を解析した。【結果】平均 10.3 \pm 2.5 年の追跡期間内に 1,504 件の CVD が発症した。非 CKD 群では 834 件 (5.2 人/1,000 人年)、CKD 群では 670 件 (10.8 人/1,000 人年) であった。非 CKD 群では血清尿酸値 1 mg/dl の上昇は CVD 発症の独立した危険因子であった (1.09 [95%CI: 1.03-1.15]; p=0.005)。一方、CKD 群では血清尿酸値と CVD 発症との関連はみられなかった (1.05 [95%CI: 0.99-1.11]; p=0.068)。【結論】血清尿酸値の CVD 発症リスクは CKD 群と非 CKD 群とは異なっている。血清尿酸値に関連した CVD リスクの特定は非 CKD 群でより考慮されるべきである。

P-544

一般住民健診者における高尿酸血症と血圧、蛋白尿の関連

¹友愛会南部病院、²琉球大学医学部付属病院血液浄化療法部、³沖縄リハビリテーションセンター病院、⁴沖縄県健康づくり財団、⁵琉球大学循環器・腎臓・神経内科学
幸地 政子¹、古波蔵 健太郎²、長浜 一史³、金城 幸善⁴、大屋 祐輔⁵

【背景】我々は慢性腎臓病患者において、高尿酸血症 (HU) が腎内細動脈病変に関連すること、腎内細動脈病変を有する患者では血圧が上昇するほど蛋白尿が増加することを報告した。今回、沖縄県一般住民健診データを用いて、HU、血圧と蛋白尿の関連について検討した。【方法】2010 年に沖縄県の一般住民健診を受診した 35889 例 (平均年齢 61.5 才、男性 16240 例、女性 19649 例) を対象とした。試験紙法による尿蛋白 1+ 以上を蛋白尿陽性と定義した。血圧を収縮期血圧 (SBP) により 4 階級に分類した。HU、SBP と蛋白尿の関係について、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。【結果】蛋白尿陽性は 2235 例 (6.2%) であった。蛋白尿陽性は、HU (-) 群、HU (+) 群のいずれにおいても、SBP の上昇に伴い多変量調整後も有意に上昇した。また SBP 同階級においては、HU (-) 群に比べ HU (+) 群では蛋白尿陽性のオッズ比 (OR) が上昇していた。蛋白尿陽性の OR は、SBP < 120 mmHg かつ HU (-) 群と比較して SBP ≥ 160 mmHg かつ HU (+) 群では、4.78 (95%信頼区間 3.57-6.42) であった。【結論】血圧と蛋白尿の関連は、高尿酸血症下において顕著になることが示唆された。

P-545

血液透析患者における血清尿酸値の臨床的意義

和歌山県立医科大学腎臓内科学講座

大矢 昌樹、山本 脩人、田中 佑典、矢野 卓郎、美馬 亨、根木 茂雄、重松 隆

【背景】保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者における血清尿酸値と生命予後に関しては J 字型になることが報告されている。すなわち、高値、低値では生命予後が悪くなる。しかしながら、透析患者における血清尿酸値の意義に関してはまだまだ報告も少なく明らかにされていない。本研究では、透析患者における血清尿酸値と生命予後および栄養指標との関連性を検討し、透析患者における血清尿酸値の意義に関して報告する。【対象と方法】単一施設において慢性維持血液透析を施行中の患者 148 名を対象とし、1 年間の平均透析前血清尿酸値とその後の観察期間 (48 ヶ月) における生命予後を検討した。さらに年間平均透析前血清尿酸値と年間平均標準化蛋白異化率 (nPCR)、Geriatric nutritional risk index (GNRI) および標準化透析量 (Kt/V) との関連性を検討した。【結果】平均透析前血清尿酸値は 7.3 mg/dL で、2 群間の Kaplan-Meier 分析において、低値群は有意に高値群に比して生命予後が不良であった。また、尿酸低値は多変量 Cox-hazard 分析で生命予後の独立した予後規定因子であった。さらに血清尿酸値と nPCR および GNRI には有意な相関を認めなかったが、Kt/V との相関は認めなかった。【結論】血液透析患者の透析前血清尿酸値は栄養状態を反映しており、低値は独立した生命予後悪化の因子である。

P-546

維持血液透析患者における低尿酸血症と死亡の関連性

¹(医) 一陽会原田病院腎臓内科、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、原田知¹、正木 崇生²

【目的】血液透析導入時血清尿酸値と生存率を検討した。【方法】2004 年から 2017 年に血液透析を導入した 446 例を対象とし、生存率と尿酸の規定因子を検討した。尿酸値 (mg/dl) により Quartile (Q) 1 ≤ 6.2 , 6.3 $< Q2 \leq 7.2$, 7.3 $\leq Q3 < 8.3$, Q4 ≥ 8.4 に群別し全体と男女層別の 3 年生存率を求めた。また Cox model で性別、年齢、DM、Hb、血清 Cr、K、補正 Ca、P、CRP、GNRI、 $\beta 2$ MG、尿酸 < 5.0 mg/dl と 3 年死亡の関連性を検討した。【結果】全体の 3 年生存率は Q1 群では他群より有意に低かった (P < 0.05)。しかし男女層別解析では男性では全体同様に生存率は Q1 群が有意に低かったが (Q1: Q2: Q3: Q4=61.5: 75.4: 85.3: 82.4%, P < 0.05)、女性では有意差を認めなかった (Q1: Q2: Q3: Q4=62.7: 77.1: 72.2: 78.4%, n.s.)。3 年生存率に寄与する因子は男性では血清 Cr (HR 0.79, P < 0.01)、血清 CRP (HR 0.122, P < 0.05)、 $\beta 2$ MG (HR 1.22, P < 0.05)、尿酸 < 5.0 mg/dl (HR 1.44, P < 0.05) であったが、女性では年齢 (HR 1.05, P < 0.05) のみが有意であった。【結論】男性血液透析患者において、血清尿酸 5.0 mg/dl 未満は 3 年生存の有意な関連因子であったが、女性血液透析患者では有意な関連は認めなかった。

P-547

慢性腎臓病患者における血清尿酸値と心血管病の関係：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
高江 啓太¹, 中井 健太郎¹, 田中 茂², 石松 由季子¹, 井上 めぐみ¹, 古原 千明¹, 山本 修太郎¹, 黒木 裕介¹, 満生 浩司¹, 中野 敏昭², 鶴屋 和彦³, 北園 孝成²

【目的】近年、血清尿酸値の上昇と心血管病 (CVD) リスクとの関係が注目されている。そこで、血清尿酸値とCVDの関係について検討した。【方法】医療機関に通院する慢性腎臓病患者3,366人における血清尿酸値とCVD合併の関係について横断的に検討した。対象者を血清尿酸値で以下のように分類した (T1: <6.0 mg/dL, T2: 6.1-7.9 mg/dL, T3: ≥8.0 mg/dL)。CVDの定義は虚血性心疾患、脳出血、脳梗塞、うっ血性心不全、心房細動、末梢動脈疾患、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤とした。【結果】CVDの合併は857例 (25.5%) にみられた。CVDの合併率 (性・年齢調整) は、血清尿酸値の増加に伴い有意に上昇した (T1: 22.9%, T2: 26.1%, T3: 33.2% 傾向性p値 <0.05)。多変量調整では、T1群に比べT2群で1.11倍、T3群で1.38倍有意に合併率が高かった。【結論】血清尿酸値の上昇はCVDの関連因子と考えられ今後前向きな検討が必要である。

P-548

クロト蛋白補充は db/db マウスにおいて血圧と腎肥大を改善する。

¹国際医療福祉大学, ²埼玉医科大学, ³香川大学, ⁴北里大学, ⁵慶應大学
竹中 恒夫¹, 小堀 弘幸¹, 宮崎 孝², 西山 成³, 石井 直仁⁴, 鈴木 洋通², 林 松彦⁵

クロト蛋白は IGF や TGF-β の受容体などの多くの膜蛋白と相互作用を示す。糖尿病では腎クロト発現は低下している。クロト蛋白補充が db/db マウスでレニン-アンジオテンシン系 (RAS) や腎障害を改善するかを検討した。クロト蛋白 (10 μg/kg/day) を db/db マウスに投与した群と未処置群を比較検討した。クロト蛋白補充は腎重量、収縮期血圧、アルブミン尿を低下させたが体重には影響しなかった。また、クロト補充は糖化アルブミンに変化を与えなかったが、腎アンジオテンシン濃度とアンジオテンシノーゲン発現を低下させた。そして、クロト蛋白補充は腎での SOD と内因性クロト発現を改善した。クロト補充は腎での Akt と mTOR のリン酸化を抑制し、HIF を低下させた。更に、クロトは腎での TGF-β や TNF, フィブロネクチン発現を減弱させた。これらの結果はクロト補充が db/db マウスで RAS を不活性化し、血圧とアルブミン尿を低下させることを示した。また、クロト蛋白が IGF のシグナル伝達を阻害し、SOD の発現を誘導するとともに Akt/mTOR 系を抑制して腎肥大に対抗することが示唆された。更に、クロト蛋白補充が TGF-β や TNF のシグナル伝達を阻害して腎線維化を抑制することが示唆された。

P-549

アスパラギン酸補充が糖尿病性腎臓病進展予防に与える影響

順天堂大学腎臓内科
市川 沙紀, 合田 朋仁, 村越 真紀, 足立 恵理, 越田 剛生, 鈴木 祐介

【背景】糖尿病モデル (KK-Akita) マウスの血清を用いたメタボロミクス解析で、尿素サイクルに含まれるアミノ酸群に有意な変化があることを確認している。【目的】KK-Akita マウスで低下していたアスパラギン酸 (Asp) を補うことで腎障害進展予防効果があるかを検討する。【方法】未治療の KK マウス (Control 群), 未治療の KK-Akita マウス (DKD 群), KK-Akita + Asp 増量投与 (Tx 群) の 3 群を 6~15 週齢まで飼育した。15 週齢時の表現型 (血糖値, アルブミン尿など) と腎組織所見を比較検討した。【結果】血糖値およびメサングウム領域割合 (PAS 染色) は、Control 群と比較して DKD 群では有意に高値であったが、DKD 群と Tx 群の間に差は認めなかった。Tx 群では DKD 群と比較して、アルブミン尿は有意に低値であり、足突起消失割合も有意に低かった。また、糸球体における Wheat germ agglutinin (WGA) 染色では Endothelial surface layer (ESL) の構造も回復していた。さらに糸球体内および腎微小血管内皮細胞における eNOS の発現も改善していた。【結論】今回得られた Tx 群のアルブミン尿減少は、NO 産生系の改善によって ESL の構造維持、細胞保護がなされ、ポドサイトの機能が保たれたことによると考えられる。さらに、ESL の構造自体が改善したことによってチャージバリアも維持されたと思われる。

P-551

アルコール代謝遺伝子 ALDH2 と飲酒習慣が腎機能に及ぼす影響についての研究

¹名古屋大学大学院医学系研究科, ²トヨタ自動車株式会社
板野 祐也¹, 丸山 彰一¹, 岩田 全充², 中島 透², 安井 博司², 高松 英紀², 岡島 博司²

目的飲酒と腎機能についての研究はこれまで数多く報告されているが日本人はアルコール代謝活性がほかの人種と比べ低い。アルコール代謝遺伝子と飲酒習慣が日本人男性の腎機能にどのような影響があるかを検討した。方法健康診断受診者のうち推定糸球体過剰 (eGFR) が 60 ml/min/m² 以上の方のうち、同意のもと遺伝情報を調査した方を解析した。ALDH2 のリスクアレルについて層別化解析を行った。アウトカムは eGFR が 60 ml/min/m² 以下とした。結果 ALDH2 のリスクアレルを保持している方は保持していない方に比べ eGFR が 60 ml/min/m² 未満になるハザード比が有意に高い結果であった (調整ハザード比: 1.63 95% 信頼区間: 1.16-2.30; P=0.005)。リスクアレル別に解析すると飲酒はリスクアレル非保持者では飲酒頻度が腎機能保持への傾向が示されたが (調整ハザード比: 0.61 95% 信頼区間: 0.36-1.04; P=0.072)、リスクアレル保持者では腎機能の保持に有意な効果は認めなかった (調整ハザード比: 0.87 95% 信頼区間: 0.48-1.56; P=0.644)。考察・結論既報のようにリスクアレル非保持者は飲酒による保護効果の傾向があった。これまで遺伝的背景まで考慮に入れた腎機能の縦断的調査はなく今後さらなる研究の集積が必要と考える。

P-552

慢性エタノール摂取マウスにおける腎の形態的变化~1 か月摂取での検討~

¹日本医科大学法医学, ²神奈川歯科大学法医学, ³日本医科大学形態解析研究室, ⁴日本鋼管福山病院内科, ⁵日本医科大学実験動物管理室
勝山 碧¹, 長谷場 健², 佐佐木 喜広³, 和田 健太郎⁴, 丸山 基世⁵, 秋元 敏雄⁵, 奥田 貴久¹

アルコールは細胞に対し直接毒性や代謝毒性があることが知られている。我々は飲酒が腎に負の影響を与えると考え、腎への影響を形態学的に検討した。【方法】8 週齢雄マウスに水もしくは 10% エタノールを 1 か月自由摂取させた。尿量, 尿中アルブミンの測定および光顕・電顕で形態学的探索をおこなった。【結果・考察】尿量は水投与群 (C 群) よりもエタノール投与群 (E 群) で減少したが、アルブミンは E 群で有意に排泄された。飲量は両群に差はなかったが、E 群で有意な体重増加と尿量減少がみられ、エタノール摂取による腎性浮腫が疑われた。光顕では両群でボーマン嚢上皮細胞の立方化が観察された。立方化したボーマン嚢上皮細胞は E 群に有意に多く観察され、エタノールがボーマン嚢上皮細胞の立方化を促進したと考えられた。電顕では、立方化部分がボーマン嚢上皮細胞の立方化に重なるように糸球体内部を囲んでおり、立方化内部に刷子縁が存在した。立方化は近位尿管管が入り込んで出来ておりそこで再吸収を行なっている可能性が考えられる。【結論】エタノールが腎の生理的・形態的变化に関係していることが示唆された。

P-553

尿蛋白と甲状腺機能低下症の関連性

東邦大学腎臓学講座
湯浅 玲奈, 小口 英世, 田井 怜敏, 斎藤 彰信, 穴戸 清一郎, 酒井 謙

【目的】CKD に甲状腺機能低下症合併は稀ではないが、その機序や蛋白尿の関与は明確にされていない。その発症頻度と関連要因を報告する。対象: 平成 28 年 11 月から平成 30 年 8 月に当科受診した尿蛋白陽性患者 101 人 (中央値 60 歳, 男性 51 名)。【方法】調査項目は年齢, 性別, 血中 (S) FT3, FT4, TSH, eGFR, Alb および, 尿中 (U) Alb, preAlb, TBG, 尿蛋白 (UP)。甲状腺機能により正常, 潜在性甲状腺機能低下症, 顕性甲状腺機能低下症, Non-thyroidal Illness (NTI) に分類した。【結果】正常 31.7%, 潜在性甲状腺機能低下症 21.8%, 顕性甲状腺機能低下症 19.8%, NTI 16.8%。ネフローゼ症候群 (NS) では 20.8% で潜在性, 顕性, NTI とともに非 NS 群と比較し発症比率が高い傾向を認め、有意に血中 FT3 は低く TSH は高かった (p=0.03)。甲状腺機能低下症と正常群を比較すると、年齢, 性別では有意差は認めないが、甲状腺機能低下症で有意に eGFR は低く UP が多かった (p=0.02)。UPreAlb, UTBG は UP 量と正相関を認めた (p=0.01)。【結論】健康人での甲状腺機能低下症発症率 (約 0.9-2.0%) と比較すると CKD において発症率が高く、NS でその傾向が強い。甲状腺ホルモン結合蛋白も尿中に排泄され、甲状腺ホルモンが結合し尿中排泄されている可能性が示唆された。CKD における甲状腺機能低下症の一因に尿中甲状腺ホルモン排泄の関与が考えられた。

P-554

ペマフィブラートはPPAR α 活性化を介した脂質代謝改善および尿蛋白減少効果を発揮する

¹信州大学医学部附属病院腎臓内科, ²信州大学医学部代謝制御学
青村 大輝¹, 山田 洋輔¹, 中野 岳郎², 橋本 幸始¹, 上條 祐司¹

【背景】フィブラート系薬はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α) を標的とした脂質代謝改善薬である。我々は腎障害モデルマウスを用いて、フィブラート系薬が腎のPPAR α 活性化を介して腎保護作用を有することを報告してきたが、腎機能障害時には腎機能悪化などの有害事象が多くなり投与できない欠点があった。選択的PPAR修飾薬 (SPPARM) であるペマフィブラートは有害事象発生率が低いとされているが、腎のPPAR α 活性化の有無や腎保護効果は不明であり、マウス腎を用いて検討した。【方法】野生型マウスにペマフィブラート (0.25 mg/kg/日) を経口投与し、腎のPPAR α 活性や脂肪酸代謝変化をコントロール群と比較した。また蛋白過剰負荷腎障害マウスモデルにペマフィブラートを投与し腎保護効果について検討した。【結果】ペマフィブラート投与群の腎においてPPAR α と、その標的遺伝子である脂肪酸代謝酵素群の発現増加を認めた。また腎障害モデルでは尿蛋白減少効果が確認された。【結論】ペマフィブラートは腎のPPAR α 活性化を介し、脂肪酸代謝改善及び尿蛋白減少効果を発揮し腎保護に寄与する可能性がある。

P-555

 ω 3系脂肪酸合成酵素 *fat-1* トランスジェニックマウスは薬剤性CKDモデルに抵抗性である

¹東京医科歯科大学腎臓内科学, ²理化学研究所生命医学研究センター
高橋 直宏¹, 菊池 寛昭¹, 有田 誠², 古荘 泰佑¹, 安藤 史顕¹, 磯部 清志¹, 須佐 紘一郎¹, 森 崇寧¹, 野村 尚弘¹, 頼建光¹, 内田 信一¹, 蘇原 映誠¹

【背景】以前より ω 3系脂肪酸が心血管イベントのリスク低下に貢献することが疫学研究で示されてきた。しかし、腎疾患への治療効果について評価は定まっていない。我々は ω 3系脂肪酸合成酵素 (*fat-1*) を遺伝子導入した *fat-1* トランスジェニック (Tg) マウスを adenine 腎症によるCKDモデルとすることで、 ω 3系脂肪酸及びその代謝物が腎線維化や炎症の治療標的となるか検証した。【方法】野生型及び *fat-1* Tg マウスに対し、0.25% adenine 含有飼料を4週間与え、1週間の回復期間をおいた後に血液及び腎サンプルを回収し、腎機能・炎症・線維化を評価した。腎組織はマッソン・トリクロム染色を行った。【結果】Adenine 腎症モデルの野生型と比して同モデルの *fat-1* Tg マウスは、血清 Cre が有意に低かった。Western blot では *fat-1* Tg マウスにおいて間質障害マーカーのNGALの低下を認めた。腎組織標本でも adenine 腎症モデルの *fat-1* Tg マウスでは線維化領域が縮小していた。【総括】薬剤性CKDモデルにおいて野生型と比して *fat-1* Tg マウスでは腎機能及び間質障害、線維化の改善を認めた。CKDに対して ω 3系脂肪酸の投与が有効である可能性が示唆された。

P-556

健康男性においてLDLコレステロール値とHDLコレステロール値はeGFRの経年変化に関連する

¹札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分内分泌科, ²札幌医科大学公衆衛生学, ³浜仁会円山クリニック
長南 新太¹, 田中 希尚¹, 古橋 真人¹, 茂庭 仁人¹, 小山 雅之², 沼田 啓太³, 久末 章史³, 埜 なぎさ³, 大西 浩文², 三浦 哲嗣¹

【背景】近年、脂質異常症と慢性腎臓病 (CKD) 発症の関連について報告がなされてきているが、各脂質分画の血清脂質値と経年的な腎機能変化との直接的な関連は明確ではない。【方法】2006年の浜仁会円山クリニック健診者のうちCKD患者、糖尿病/高血圧症の診断/治療中の患者、脂質異常症治療中の患者を除外した5,432名 (男性/女性: 3,441/1,991) を対象に登録時の血清脂質値と10年間のeGFR変化率との関連を男女別に検討した。【結果】年齢、肥満の有無、収縮期血圧、eGFR、ヘモグロビン、血清アルブミン、尿酸、空腹時血糖、血尿の有無、喫煙の有無で補正した重回帰分析において、男性のeGFR変化率は総コレステロール、Non-HDL-C、中性脂肪 (TG)、TG/HDL-C比とは有意に相関しなかったが、LDL-Cとは負の相関 ($R^2=0.129$, $\beta=-0.045$, $p=0.019$) し、HDL-Cとは正の相関 ($R^2=0.187$, $\beta=0.049$, $p=0.011$) が認められた。女性ではいずれの血清脂質値ともeGFR変化率は有意に相関しなかった。【結論】男性において血清LDL-CとHDL-CのレベルはeGFRの経年変化に関連するが、女性にはそうした関連が見られない。

P-557

健康人においてLDLコレステロール値はCKD新規発症に関連する

¹札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分内分泌科, ²札幌医科大学公衆衛生学, ³浜仁会円山クリニック
長南 新太¹, 田中 希尚¹, 古橋 真人¹, 茂庭 仁人¹, 小山 雅之², 沼田 啓太³, 久末 章史³, 埜 なぎさ³, 大西 浩文², 三浦 哲嗣¹

【背景】血清脂質値とCKD新規発症の関連は明確ではない。今回我々はLDLコレステロール (LDL-C) と腎機能低下の関連を検討した。【方法】2006年の浜仁会円山クリニック健診者のうちCKD患者、DM/HTの診断/治療中の患者、脂質異常症治療中の患者を除外した5,432名 (男性/女性: 3,441/1,991) を対象に10年後のCKD発症を検討した。CKD発症に対する閾値設定は、CKD発症 ($eGFR < 60$ ml/min/1.73 m²) を目的変数、登録時LDL-Cを説明変数としてROC曲線を作成し survival CARTを行った。【結果】平均観察期間9.5年でCKD発症は男性349例 (9.9%)、女性214例 (10.7%) であった。男女共にLDL-C上昇群 (LDL-C > 130 mg/dl; 男性/女性: 1,336例/533例) は非上昇群と比較してCKD発症ハザード比 (HR) が有意に高値 (男性: HR 1.60, 女性: HR 2.04) であった。年齢、肥満の有無、収縮期血圧、eGFR、ヘモグロビン、血清アルブミン、尿酸、空腹時血糖、血尿の有無、喫煙の有無で調整した多変量解析では、いずれのモデルでもLDL-C上昇群はCKD発症の独立した説明因子 (男性: HR 1.31-1.48, 女性: HR 1.42-1.56) であった。【結論】LDL-C高値はCKD発症と関連する。

P-558

保存期CKD患者におけるEPA/AA比およびDHA/AA比

市立福知山市民病院
金森 弘志

【目的】保存期CKD患者におけるEPA/AA比およびDHA/AA比の調査【研究デザイン】症例集積【対象】2010年6月から2014年10月までの当科外来患者260人のべ277症例【方法】外来受診時に、腎機能 (Cr, eGFR)、脂質 (T-cho, HDL)、Alb, CRP, Hbとともに脂肪酸4分画 (EPA, DHA, DHA, AA) を採取した。同時に、病歴およびEPA/DHA製剤服用の有無を聴取した。3年後の生命予後および心血管病 (CVD) 発症も追跡した。【結果】EPA/DHA製剤服用は10人12症例、未服用は250人265症例であった。未服用例で3年後追跡可能で重複を除いた180人180症例を検討した。EPA/AA比、DHA/AA比、EPA+DHA/AA比の平均値はそれぞれ、0.42, 0.81, 1.23であり、年齢との有意な相関を認め、腎機能G3で特に高い傾向を認めた。病歴では高血圧患者でDHA/AA比を除き有意に高値であった。年齢、性別、腎機能などの血液データ、病歴で補正した多変量解析では、CVD発症との関連は認めなかったが、上記の比が高いほど3年生命予後は有意に良好であった。【結論】腎機能を考慮した保存期CKD患者でのEPA/AA比およびDHA/AAの検討は少ない。CKDそのものがCVDや生命予後に関係するが、今後は保存期CKD患者でのEPA/DHA製剤のCVDに与える影響を検討していく必要がある。

P-559

マウスにおける慢性腎機能障害が血清スルファチドとその代謝経路に与える影響

信州大学医学部附属病院腎臓内科
山田 洋輔, 上條 祐司

スルファチドは血中に存在するスフィンゴ糖脂質であり抗凝固作用を有する。過去の研究で末期腎不全患者は血清スルファチド濃度が低いことや、血清スルファチド濃度の低下は心血管病と関連することが示唆されている。しかし慢性腎臓病 (CKD) による血清スルファチド低下メカニズムは検討されていない。今回我々は5/6腎摘慢性腎臓病 (5/6NCKD) モデルマウスを用いて、CKDが血清スルファチド濃度を低下させるか、またその低下メカニズムを検討した。5/6NCKDマウスと正常マウスを術後4週、12週で解剖し、血清スルファチド濃度を比較した。また、血清スルファチドの産生源である肝組織中スルファチド濃度、スルファチド代謝酵素変化も評価した。さらに、Hepal-6マウス肝細胞株を用いて、培養液中にインドキシル硫酸を添加し、細胞中スルファチド濃度変化を検討した。5/6NCKDマウスでは、血清と肝組織中スルファチド濃度が術後4週、12週とも有意に減少した。代謝酵素に関しては、スルファチド分解系酵素が増加していた。インドキシル硫酸を添加したHepal-6細胞でも、細胞内スルファチド濃度が低下し、スルファチド分解系酵素が増加した。CKDは肝臓でのスルファチド分解亢進を引き起こし、血清スルファチド濃度を低下させる。原因の一つとして、尿毒素の関与が考えられた。

P-560

CKD 患者における化膿性脊椎炎発症の臨床的検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

大木 里花子, 持田 泰寛, 小田 康弘, 松井 賢治, 田口 慎也, 石岡 邦啓, 守矢 英和, 日高 寿美, 大竹 剛晴, 小林 修三

【目的・方法】化膿性脊椎炎の発症率は10万人あたり2.5-7.4人, 死亡率は11%と報告されているが, 近年高齢者や易感染性の患者においては増加している。しかしCKD患者における同疾患の発症率等に関する報告はほとんどない。今回, eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m²の患者において, 化膿性脊椎炎の発症に関する比較検討を行った。2012年1月から2018年10月までに当院で化膿性脊椎炎と診断した非HD・CKD患者33人, HD患者17人を対象とした。【結果】平均年齢78歳, 平均入院期間70日, 死亡率は20% (観察期間12ヶ月)であった。合併疾患は糖尿病40%, 虚血性心疾患22%, 脳血管障害14%であった。原因菌はブドウ球菌が16%であり最も多かった。原因菌がブドウ球菌感染であれば, 非ブドウ球菌感染と比較して死亡率が高く (P=0.05), その背景にHD患者 (P=0.04) が関連していた。ブドウ球菌感染の中でMRSAの有無による死亡率の差はなかった (P=0.376)。HD患者では, 感染原因の50%がシャント・グラフト感染であり, その全例の原因菌がブドウ球菌であった。【結論】HD患者ではブドウ球菌を原因とする化膿性脊椎炎による死亡率が高く, その背景にシャント・グラフト感染が関連する可能性がある。透析時の穿刺にはより一層注意すべきである。

P-561

CKD stage 5/5D 期患者における A-DROP に変わる肺炎院内死亡予測モデルの作成と検証

¹京都大学大学院医学研究科医療経済学分野, ²京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ³東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野

高田 大輔¹, 國澤 進¹, 松原 雄², 柳田 素子², 伏見 清秀³, 今中 雄一¹

【緒言】市中肺炎の重症度分類に用いる A-DROP には BUN 上昇 (もしくは脱水の有無) の項目があるが, CKD5/5D 期患者では適正でない可能性がある。【目的】CKD5/5D 期患者の肺炎院内死亡予測モデルを複数作成し検証する。【方法】907 病院 (5,617 入院) の DPC データベースを用い, 2012 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日に入退院を完了し, 入院契機病名・主病名共に肺炎の病名があり標準病名コード N180 を含む 18 歳以上の患者を解析対象とした。年齢・性別・BMI・Barthel index の各項目・SpO₂・血圧・意識レベル・BUN 上昇・CRP 上昇/胸部 X 線所見・透析療法・救急車・90 日以内の入院歴・既往/併存疾患を説明変数とした。多変量ロジスティック回帰分析・ステップワイズ/LASSO 回帰・ランダムフォレストなどを変数選択に用い, 様々な変数をスコア化した単変量モデルを C 統計量で評価した。【結果】BUN 上昇はロジスティック回帰分析では有意差を認めず, 識別力の低下を招くモデルも認めた。BMI 低値・排便/食事介助の有無・CRP 上昇/胸部 X 線所見などが説明因子の候補だった。【結論】CKD5 (D) 期患者の肺炎院内死亡予測では A-DROP より病態に応じた説明変数の選択が適切となり得る。

P-562

当院の血液透析患者における入院を要した感染症症例の検討

杏林大学病院

小林 知志, 福岡 利仁, 兵動 智夏, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【背景】本邦における血液透析患者の死亡は心血管病変, 感染症, 悪性腫瘍が主たる原因であるが, 特に感染症による死亡の割合は増加しており, 疫学的背景詳細に検討することで, 新規発症の予防, 治療法, 予後改善の一助となる。【目的・対象・方法】2012 年 5 月から 2018 年 12 月までに当院での入院加療を要した全血液透析症例について, 感染症症例を抽出し, 感染症の内容の詳細と患者の背景因子について後方視的研究を試みた。【結果】対象となった血液透析患者は 2982 症例で, このうち感染症症例は 799 例 [平均年齢 69 歳 (21~97 歳), 男女比 540 (67.5%): 259 (32.4%)] であった。年齢別では 81 歳以上が 109 例 (13.6%), 71~80 歳が 236 例 (29.5%), 61~70 歳が 236 例 (29.5%) と高齢者に多く, 内訳は皮膚軟部組織感染が 385 例 (48.1%), 下気道感染が 122 例 (15.2%), 血流感染が 79 例 (9.8%), 腹腔内感染が 66 例 (8.2%), 尿路感染が 45 例 (5.6%), 肝胆道系感染が 40 例 (5.0%) であり, これらで全体の 91.9% を占めた。また, これら感染症症例においては糖尿病患者も多数含まれていた。【結論】入院を要する血液透析患者の感染症では, とくに高齢者と糖尿病症例において, 下肢壊疽などの皮膚軟部組織感染, 肺炎を含めた下気道感染に注意が必要である。

P-563

末期腎不全患者 (ESRD) 血清中の B 細胞 Klotho 発現の抑制物質

質は, ESRD の易感染性を説明できる可能性がある

和歌山県立医科大学腎臓内科

美馬 亨, 屋代 充, 大矢 昌樹, 中島 悠里, 山本 脩人, 根木 茂雄, 重松 隆

【目的】マウス脾臓 B 細胞の Klotho 発現と樹状細胞の FGF23 発現を報告し, FGF23-Klotho シグナルの B 細胞分化に関与の可能性を報告してきた。そこで今回, Klotho 陽性 B 細胞が透析患者の易感染性に関わるかについて検討した。【方法】和歌山県立医科大学の倫理委員会承認 (#1785) の元で, 同意が得られた健康人 5 人と透析患者 16 人にて, 末梢血 B 細胞の Klotho 発現をフローサイトメトリーを用いて解析した。【結果】末梢血 B 細胞のリンパ球に占める割合は健康人では 5.24% \pm 0.97% に対し, 透析患者では 1.23% \pm 1.37% と有意 (p<0.01) に低下していた。B 細胞全体の中で Klotho 陽性 B 細胞の割合は健康人が 3.28% \pm 1.81% に対し, 透析患者では 1.96% \pm 2.06% と低下傾向を示した。Klotho が発現マウス B 細胞株 A20 を透析患者血清を添加条件下で培養すると, 健康人血清添加条件下に比べ有意に Klotho の発現が低下した。以上より透析患者血清中に B 細胞 Klotho 発現の抑制物質が存在し, B 細胞の免疫機能が低下していることが示唆された。【結論】ESRD 患者末梢血には B 細胞の Klotho 発現の抑制物質が存在し, B 細胞の免疫機能を低下させている可能性があり, 透析患者の易感染性の説明可能要因になる。

P-564

急性巣状細菌性腎炎の本邦報告症例の解析

JCHO 東京新宿メディカルセンター

大瀬 貴元, 松永 典子, 吉川 隆広

急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) は腎盂腎炎と腎膿瘍の中間に位置する腎実質感染症であり, これまでは小児に多く, 成人ではまれな疾患とされてきたが症例報告も定期的のみられている。そこで我々は本邦で報告された成人発症 AFBN 症例について臨床的特徴をまとめることとした。医中誌での検索では 20 歳以上の AFBN の原著報告は 16 報 17 例, 平均年齢 59.0 歳, 男性 4 例女性 13 例であった。糖尿病合併例は 10 例 (59%), 尿路異常合併は 6 例 (35%) であった。Cre 上昇は 6 例 (35%) で認めた。臨床症状では腹痛や腰痛が 13 例 (77%), 症状がないものは 3 例 (18%) があった。また嘔気などの消化器症状を認めたものが 7 例 (41%) 存在した。診断は全例造影 CT で行われており, 病変を両側に認めた症例が 1 例 (6%), 片側は 16 例 (94%) であった。尿培養陽性は 10 例 (59%) (E. Coli 5 例, Klebsiella 3 例), 血液培養陽性は 7 例 (42%) (E. Coli 5 例, Klebsiella 2 例), 尿中白血球陽性は 12 例 (71%) であった。事前の抗生剤投与がなかった 12 例では, 尿培養陽性は 9 例 (75%), 血液培養陽性は 7 例 (58%) だった。抗生剤投与期間が明記されているものは 10 例で平均投与期間は 27.8 日であった。AFBN は本邦で報告が多いが臨床的特徴についての一定の見解はまだ確立していない。診断に時間がかかったり急性腎障害をきたす症例もあり, 上記特徴を持つ患者では本疾患を鑑別診断として挙げ, 早期に診断することが重要である。

P-565

急性巣状細菌性腎炎 7 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, 松永 典子, 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。この成人の AFBN について当院腎臓内科では 2017 年 5 月から 2018 年 11 月の 1 年 7 ヶ月の間に 6 例経験したため臨床的特徴について報告する。6 例の平均年齢は 47 歳であり (男性 2 例, 女性 5 例), 糖尿病合併症例は 2 例, 4 例は免疫不全状態を呈する基礎疾患のない患者であった。4 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 4 例, 片側が 3 例, 尿培養陽性は 4 例, 血液培養陽性は 2 例であった。腎機能悪化症例は 1 例であった。診断には造影 CT が有効で, 病変は造影早期相から平衡相で造影不良域として描出されるが平衡相で病変描出が良好であった。当院では抗菌薬投与期間を 3 週間に設定し再発は認めてなかった。経過の追跡には advanced dynamic flow を用いた超音波検査が有用であった。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あること, 腎盂腎炎よりも治療期間を要することもあり, 適切に診断して遅滞なく治療を行うことが重要である。

P-566

血液透析患者における菌血症の臨床像と死亡危険因子の検討

(社医) 川島会川島病院

島 久登, 岡本 拓也, 田代 学, 井上 朋子, 高松 典通, 川原 和彦, 岡田 一義, 水口 潤, 川島 周

【目的】透析患者の菌血症死亡率は健康人と比較し約14倍高値で、早期治療が重要である。菌血症例の臨床像と死亡危険因子を探索した。【方法】2012年から5年間に血液培養を提出した血液透析患者789例で培養陽性群と陰性群の臨床像、陽性群の死亡危険因子を検討した。【結果】陽性群101例は高齢で糖尿病性腎症が多く ($p<0.01$)、陰性群688例と比較しWBC、CRP、ALP高値 ($p<0.01$)、Hb、血小板、Alb低値 ($p<0.05$)であった。陽性群の死亡率は28.7%と高値 ($p<0.01$)で、感染巣は不明、バスキュラーアクセス(VA)、肝胆道、呼吸器の順に多かった。原因菌の6割をグラム陽性菌が占め、MRSA症例で死亡率が高値であった ($p<0.01$)。VA別では中心静脈カテーテル(CVC)留置で死亡率が高値であった ($p<0.05$)。多変量ロジスティック回帰分析で独立死亡危険因子であったのはAlb (OR 0.19, 95%CI 0.06-0.65)、糖尿病 (OR 5.91, 95%CI 1.37-25.4)、CVC留置 (OR 7.03, 95%CI 1.06-46.7)、院内発症 (OR 6.14, 95%CI 1.24-30.3)で、ROC解析による菌血症のAlbカットオフ値は2.7g/dL (AUC 0.79)であった。死亡危険因子の組み合わせモデルのAUCはそれぞれAlb低値・糖尿病0.81、Alb低値・糖尿病・CVC留置0.84、Alb低値・糖尿病・CVC留置・院内発症0.86であった。【結論】血液透析患者の菌血症の予測指標にAlb低値・糖尿病・CVC留置・院内発症は有効である。

P-567

CKD合併心不全症例の筋消耗評価法：血清クレアチニン・シスタチンC比と最大下退周囲長の比較

¹札幌医科大学循環器腎臓代謝内分泌内科学講座, ²札幌医科大学附属病院リハビリテーション部安部 功記¹, 矢野 俊之¹, 片野 俊敏², 大堀 克彦¹, 神津 英至¹, 永野 伸卓¹, 藤戸 健史¹, 本間 傑², 下村 佳奈子², 小山 雅之¹, 後町 結¹, 茂庭 仁人¹, 古橋 眞人¹, 三浦 哲嗣¹

【目的】血清シスタチンC (CysC) はクレアチニン (Cre) と異なり筋肉量の影響を受けづらく、Cre/CysC比は筋肉量を反映する可能性がある。CKD合併心不全の筋消耗評価法として、Cre/CysC比の有用性を形態指標である最大下退周囲長 (CC) と比較検討した。【方法】対象は当院入院中にDEXA法による四肢骨格筋指標 (ASMI)、CC、Cre/CysC比を評価した慢性心不全症例の中でG3あるいはG4のCKDを合併した159例 (74±13歳, 女性36%)。筋消耗の判定は、ASMIが男性6.87kg/m²未満、女性5.46kg/m²未満とした。【結果】G3の56%、G4の67%で筋消耗を合併し、Log ASMIはCC (G3: $r=0.81$, G4: $r=0.73$) 及びCre/CysC比 (G3: $r=0.42$, G4: $r=0.44$) と相関した ($p<0.01$)。log ASMIとCCの相関は、Cre/CysC比との相関より強かった。筋消耗無し群は有り群と比較して、CCが高値であったが (G3: 34.1 ± 3.9 vs. 30.5 ± 2.9 cm, G4: 33.4 ± 5.0 vs. 30.4 ± 2.8 cm), Cre/CysC比に差は無かった。CysCに影響を与えるCRP上昇群及びステロイド内服群を除いた検討でも同様の結果であった。【結論】CKD合併心不全においてCre/CysC比はASMIと相関するが、筋消耗の評価にはCCがより有用である。

P-568

糖尿病性腎臓病患者の転倒リスク評価と対策

¹大館市立総合病院, ²千葉県循環器病センター 池島 進¹, 平井 愛山²

【背景】糖尿病患者は、転倒骨折のリスクが高い事が知られている。一方、腎不全を有する患者もサルコペニアのリスクが高い事が報告されている。そこで、当院通院患者の腎機能別の転倒リスクの調査を行った。【方法】当院通院中の糖尿病患者で、転倒リスクの評価に使われる開眼片足立ち時間を最大20秒まで測定し、腎機能別に検討した。同時に、椅子すわり立ち検査、足趾把持力、骨格筋量 (Inbody S10)、糖尿病神経障害検査 (HDN-1000) を測定した。結果から、病態に合わせたリハビリプログラムを作成した。【結果】開眼片足立ち時間の20秒未満は60%であった。腎機能別では、eGFR 60以上群、eGFR 30未満群で、開眼片足立ち20秒未満の割合が、それぞれ48.1%、81.8%であった。開眼片足立ち低下は、椅子すわり立ち低下、足趾把持力低下で、それぞれ関与している可能性が示唆された。また、足趾把持力低下は糖尿病性神経障害も関与している可能性が示唆された。3種類のリハビリプログラムを作成し、栄養指導とともに指導開始した。【まとめ】2型糖尿病の腎機能低下症例では、開眼片足立ち時間がより低下していた。糖尿病性腎臓病患者を治療する際は、転倒に十分注意し、運動療法、良質なたんぱく質摂取を含む栄養指導、神経障害などの合併症評価など、総合的な評価・対策が重要と思われた。

P-569

地域高齢者における腎機能とサルコペニアの関連性

東京都健康長寿医療センター

山中 法子, 橘 靖子, 板橋 美津世, 谷口 優, 北村 明彦, 武井 卓

【目的】高齢者健診受診者を対象に、慢性腎臓病にサルコペニアが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年の高齢者健診を受診した65歳以上の男女675人 (平均年齢75.5歳) を本研究の分析対象とした。サルコペニアは、簡易基準案 (NLS-LSA: 65歳以上の高齢者で、歩行速度が1m/秒未満、もしくは握力が男性25kg未満、女性20kg未満である場合で、さらにBMI値が18.5未満) を使用した。サルコペニアの分類として、診断基準を満たすものをサルコペニア群、握力もしくは歩行速度のいずれかを満たすがBMI値は満たさないものを脆弱群とした。また、推算糸球体濾過量 (eGFR) は高齢者の体格を考慮して体表面積未補正のeGFRを使用した。【結果】対象者のうち男性の1.4%、女性の5.5%がサルコペニア群 (26人)、男性の16.6%、女性の49.8%が脆弱群 (244人) に該当し、男性に比べ女性でサルコペニア群及び脆弱群の該当割合が有意に高かった。サルコペニア群、脆弱群、正常群のeGFRの平均値は44.7、49.7、55.6 ml/分/1.73 m²であった ($p<0.001$)。サルコペニア群及び脆弱群と正常群との間で、男女それぞれにおいてeGFRとの有意な関連性が認められた (男性: $p=0.012$, 女性: $p=0.001$)。【結論】本研究で高齢者における腎機能低下にサルコペニアが影響することが示唆された。

P-570

フレイルに対する漢方治療が維持透析患者の生活機能に及ぼす効果

¹日本鋼管福山病院内科, ²岡山大学大学院CKD・CVD地域連携包括医療学和田 健太郎¹, 内田 治仁²

【目的】維持透析患者のフレイルに対する漢方 (補劑) の効果についてADLやQOLの観点から評価・検討する。【方法】当院外来で6ヶ月以上血液透析中の患者で、漢方治療を2年間継続した20名を対象 (男13名, 女7名, 平均年齢75.6±3.4歳, 平均透析歴42.4±12.9ヶ月)。西洋薬の処方継続して漢方薬を追加投与。投与する漢方薬により、(1) 補氣血劑群 (十全大補湯または補中益氣湯) 10名、(2) 補腎劑群 (八味地黄丸または牛車腎氣丸) 10名に分類。ADLやQOLの評価はVitality Index (VI)、MNA@ (MNA)、Barthel Index (BI)、Apathy Scale (AS) を使用。【結果】フレイルに対する漢方治療を開始した全例で2年間の治療を継続できた。VI平均値: 補氣血劑群 前7.4→2年後9.2, 補腎劑群 前7.4→2年後8.5, 全例 前7.4→2年後8.9。MNA@平均値: 補氣血劑群 前21.3→2年後23.1, 補腎劑群 前21.0→2年後22.6, 全例 前21.2→2年後22.9。BI平均値: 補氣血劑群 前79→2年後86, 補腎劑群 前79.5→2年後83, 全例 前79.3→2年後84.5。AS平均値: 補氣血劑群 前21.9→2年後18.1, 補腎劑群 前22.4→2年後18.4, 全例 前22.2→2年後18.3。各指標とも治療前と1年後、2年後との比較で有意に改善 ($p<0.01$)。補氣血劑群でVIが有意に改善 ($p<0.05$)。【結論】補劑による漢方治療は透析患者のフレイル状態の維持改善作用を有する可能性がある。

P-571

サルコペニア肥満2型糖尿病における尿細管間質障害とサルコペニアの一関連性

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, ⁵東京高輪病院 田邊 淳¹, 小倉 裕司², 永井 義男³, 菅谷 健¹, 木村 健二郎⁵, 柴垣 有吾¹, 池森 敦子⁴

【背景】肥満2型糖尿病は腎障害とサルコペニアの共通した危険因子であり、さらに、腎障害とサルコペニアには、強い関連性が示唆されているが、腎組織とサルコペニアの関係は十分検討されていない。本研究では、サルコペニア肥満を呈するヒト2型糖尿病を模倣した実験動物 (SDT fatty rat) を使用し、腎組織障害とサルコペニアの関連を明らかにする。【方法】雄SDT fatty rat (n=5) とそのコントロールとして雄SD rat (n=7) を使用し、24週齢での腎組織と尿中マーカー、サルコペニアの程度 (筋力、筋量、筋線維) との関係を検討した。【結果】SDT fatty ratは、SD ratと比較し、有意に間質の炎症・線維化、尿中L-FABPの増加、筋力低下、筋量減少、type I筋線維およびtype II筋線維の萎縮を認めた。また尿細管間質障害の程度、尿中L-FABPと筋力低下、筋量減少、type I筋線維およびtype II筋線維には有意な相関を認めた。【結論】サルコペニア肥満2型糖尿病において、尿細管間質障害とサルコペニアに有意な相関を認めたことから、尿細管障害マーカーはサルコペニアのモニタリングに有用である可能性がある。

P-572

人工知能 (Artificial Intelligence) による慢性腎臓病 (CKD) 進行予測

¹聖路加国際病院腎臓内科, ²株式会社 MICIN

孫 楽¹, 長浜 正彦¹, 瀧 史香¹, 佐藤 大介², 中山 昌明¹

【背景】CKD 進行予測の従来手法は既知のリスク因子のみを評価しており、患者の行動様式等、未知の因子を含めた包括的な解析はなされていない。【目的】本研究では人工知能を用いて通常の統計手法では扱えない数量の変数を基に、CKD 患者における eGFR 低下速度の予測モデルを確立する。【方法】2013 年 4 月から 2018 年 7 月までに当院受診歴がある 18 歳以上の CKD 患者を対象とした。既往歴、検査値、内服薬、院内受診行動 (来院時間、併診科・外来予約変更・処方薬残薬の有無) や院外受診行動 (かかりつけ医の有無、居住地) 等のデータを収集した。初回記録から 1 年以内のデータに基づき、2 年後の eGFR の予測モデルを複数の機械学習の手法で比較検討した。eGFR 6 ml/分/1.73 m² 未満もしくは腎代替療法導入した時点でデータ収集を中止した。【結果】モデル構築に利用した患者 (n=18718, 71.7±15.6 歳, 男性 51%) のうち、初回観察時 eGFR 60 ml/分/1.73 m² 未満の患者は n=14626 (78%), 60 ml/分/1.73 m² 以上かつ尿蛋白 (1+) 以上の患者は n=4092 (22%) だった。合併症の頻度として糖尿病 23% (n=4332)、高血圧 36% (n=6691)、心血管イベント 19% (n=3477) を認めた。初回 eGFR は 61.8±22.9 ml/分/1.73 m²、観察期間は 2.9±1.8 年だった。上記データを基にモデル構築を行い、これまでの文献的考察を加えて報告する。

P-573

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腎障害発現因子に関する探索

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分野,

³大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

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, 西野 友哉¹, 泉川 公一²

【目的】アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) は、深在性真菌症に対する治療薬として使用されているが、大規模な臨床研究は少なく、主な有害事象である腎障害発現に関する知見が十分ではない。そこで今回我々は医療情報データベースを用い、L-AMB に関連する腎障害発現因子を探索した。【方法】医療情報データベースを用い、L-AMB を投与されかつ選択基準を満たした 18 歳以上の 642 症例について解析を行った。腎障害の定義は、L-AMB 投与翌日から投与終了後 7 日後までに、血清 Cr 値が投与前と比較し 1.5 倍化した症例及び透析化した症例と定義した。【結果】全体の 38% の症例で腎障害が出現していたが、そのうち 21% が投与前値まで回復していた。多変量解析の結果から、腎障害発現に関連する因子として、L-AMB 高用量投与、高累積投与量、L-AMB 投与前の低 K 血症、L-AMB 投与前の造影剤、トリメトプリム系抗菌薬の投与、L-AMB 投与中の NSAIDs 併用、L-AMB 投与開始後のカテコラミン製剤投与を見出した。【結論】L-AMB 使用例は重篤な基礎疾患を有する症例が多く、上記背景を有する症例では L-AMB 投与時の腎障害発現に留意する必要がある。

P-574

ベイズモデルと AI を用いた早期 CKD の重症度進行関連因子の探索と進行予測の研究

¹川崎医科大学, ²東京医科大学, ³慶應義塾大学

神田 英一郎¹, 菅野 義彦², 勝川 史憲³

【目的】早期 CKD は進行に時間がかかるため、末期腎不全の高リスク患者の発見が困難である。山形県健康診断 8 年間の時系列データ (n=7465) を用いて、早期 CKD の重症度進行に関連する因子を同定し、予後予測を行った。【方法】アウトカムを CKD 重症度進行のない very high risk であることとした。CKD ステージをベクトル空間モデルとして時系列解析し、アウトカムの関連因子を同定した後、発生確率を予測した。【結果】平均年齢 50.1 歳、男性 59.1% であった。CKD ステージの分布は、G2A0 が 67.8% であった。CKD 進行は軽快と進行を示したが、進行の傾向は約 3 年後より明らかになった。G2A0 の 6.6% が G1A0 に、7.2% が G3A0 に変化し、アウトカムは 11.2% に認められた。ベクトル空間モデルでは G1 が進行しやすい傾向を示した。ロジスティック回帰分析とベイジアンネットワークでは、高血圧と毎年の CKD 重症度がアウトカムに強く影響した。Support vector machine では、開始時に high risk 以上である場合や、開始時に low risk であっても high risk に進行する場合には、アウトカムの発生確率が高いことが示された。【結論】本研究により、早期 CKD 進行の傾向は約 3 年後より観察され、早期 CKD 進行抑制には、CKD 重症度分類に沿った指導、毎年の健診受診と経時的比較、そして合併症のコントロールが重要であることが示された。

P-575

ビッグデータを活用した日野方式・微量アルブミン (Alb) 尿検査：糖尿病性腎臓病 (DKD) 重症化予防事業

¹佐野厚生総合病院腎臓内科, ²日野市医師会, ³日野市役所市民部保健年金課

村上 円人¹, 野田 清大², 朝比奈 崇介², 青木 奈保子³

【目的】DKD 重症化予防として日野市の特定検診において微量 Alb 尿検査を 2017 年度から本格稼働。2017 年度の集計結果を報告する【対象と方法】日野市国保特定健診の前年度の結果から HbA1c 6% 以上、かつ尿蛋白訂正 - または ± の対象者を抽出し、受診券を郵送。翌年度の特定健診で微量 Alb 尿検査を栄研化学 (US-1200) にて実施した。血清クレアチニン検査による eGFR 測定も同時に行った【結果】1156 人 (男 526 人, 女 630 人) が受診し、31.3% が微量 Alb 尿陽性で、男女別では 36.0% vs. 27.5%。顕性 Alb 尿を伴わない eGFR < 60 は全体の 43.9% で、男女別では 78.0% vs. 15.6%。男性は肥満者が多く、HbA1c もより高値であった。60 歳未満の男女別 eGFR < 60 は 61.5% vs. 2.9%。70 歳以上では、88.3% vs. 20.7%。微量 Alb 尿陽性率は HbA1c 6% 未満で 26.3%、8% 以上で 40.0% と増加。一方 eGFR < 60 と HbA1c 値は相関を認めなかった【考案】本検診は早期腎症のみならず、非典型例のスクリーニングも可能である。また、ビッグデータによる症例の絞り込みによりコストベネフィットも担保している。eGFR 低下には年齢が関連しており、動脈硬化や糖尿病の罹病期間の関与が考えられた。60 歳未満の男性の半数以上がすでに eGFR が低下しており、より早期の治療介入の重要性を示唆した。

P-576

J-RBR ループス腎炎二次研究：死亡と合併症に関する解析

¹群馬大学腎臓・リウマチ内科学, ²岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学, ³東北大学大学院臨床薬学, ⁴金沢医科大学腎臓内科学, ⁵前橋赤十字病院リウマチ・腎臓内科

池内 秀和¹, 杉山 斉², 佐藤 博³, 横山 仁⁴, 野島 美久⁵, 廣村 桂樹¹

【目的】わが国のループス腎炎の腎生検症例における死亡ならびに合併症について解析する。【方法】日本腎生検レジストリー (J-RBR) の二次研究で調査を行ったループス腎炎 498 名を対象とした。【結果】観察期間 64 ヶ月 (中央値) において、死亡は 28 名であり、死因は感染症 14 名 (肺炎 9 名, 敗血症 5 名)、心血管系疾患 6 名 (脳出血 4 名, 急性心筋梗塞 1 名, 大動脈解離 1 名)、悪性腫瘍 4 名、他 4 名であった。合併症では心血管系合併症 16 名で、うち脳卒中 9 名 (脳出血 4 名, 脳梗塞 4 名, くも膜下出血 1 名)、急性冠症候群 5 名 (急性心筋梗塞 2 名, 他 3 名)、他 2 名。悪性腫瘍は 19 名で、うち子宮頸癌 7 名、血液系腫瘍 3 名、肺癌 2 名、腎細胞癌 2 名、他 5 名。腎生検時のデータより死亡のリスク因子を検討したところ、単変量解析では血清アルブミン、収縮期血圧、eGFR、尿蛋白量、年齢が P < 0.05 として同定された。多変量解析では eGFR (HR 0.969, P < 0.001)、年齢 (HR 1.042, P = 0.002) であった。【結論】わが国のループス腎炎における死亡、合併症の状況ならびに死亡のリスク因子が同定された。

P-577

J-RBR ループス腎炎二次研究：腎生検時データによる腎予後不良のリスク因子の解析

¹群馬大学腎臓・リウマチ内科学, ²岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学, ³東北大学大学院臨床薬学, ⁴金沢医科大学腎臓内科学, ⁵前橋赤十字病院リウマチ・腎臓内科

池内 秀和¹, 杉山 斉², 佐藤 博³, 横山 仁⁴, 野島 美久⁵, 廣村 桂樹¹

【目的】わが国のループス腎炎の腎生検症例における腎予後不良のリスク因子を検討する。【方法】日本腎生検レジストリー (J-RBR) の二次研究で調査を行ったループス腎炎 498 名を対象とした。血清 Cr 倍化または腎代替療法に至った患者を腎予後不良とし、腎生検時データのリスク因子を検討した。【結果】観察期間 64 ヶ月 (中央値) において、腎予後不良は 36 例であった。単変量解析では年齢、Body Mass Index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、血清アルブミン、尿蛋白量、eGFR、抗 Sm 抗体陰性、腎炎発症から腎生検までの期間、SLE 発症から腎生検までの期間、IV 型、慢性 (A + C or C) 病変が腎予後不良のリスク因子であった (P < 0.05)。多変量解析では BMI (HR 1.12, P = 0.004)、eGFR (HR 0.97, P < 0.001) が同定された。初回腎生検であった 348 例 (腎予後不良 22 例) においても、多変量解析では BMI (HR 比 1.13, P = 0.019)、eGFR (HR 0.97, P = 0.002) がそのリスク因子であった。【結論】わが国のループス腎炎において腎生検時の BMI、eGFR が腎予後不良のリスク因子として同定された。

P-578

特定健診受診者の予後とメタボリックシンドロームの関連

¹名嘉村クリニック, ²特定健診研究班ステアリングコミッティ
井関 邦敏¹, 今田 恒夫², 旭 浩一², 守山 敏樹², 鶴屋 和彦², 藤元 昭一², 成田 一衛², 笠原 正登², 柴垣 有吾², 渡辺 毅², 近藤 正英², 山縣 邦弘²

【背景】2008年度より導入された特定健診受診者のデータを基に死亡関連因子の検討を実施してきた (CEN 2017: 21: 978-985)。【方法】既報では2008年度を受診者 (295,297名) を対象に2012年度までの死亡者を死亡個票との突合および協力地域 (福島, 茨城, 大阪, 福岡, 宮崎, 沖縄) の保健師の方々の協力により特定を行った (死亡者3,764名)。本研究では, さらに受診年度の拡大 (2009~2015年), および新潟市が加わった (総計95自治体)。【結果】受診者総数664,926名, 死亡者8,051名。メタボリックシンドロームの基準該当群, 予備群, 非該当群の死亡率はそれぞれ1.5%, 1.3%, 1.1%であった。【結論】メタボリックシンドローム基準該当者の死亡率は高率である。

P-579

高齢日本人集団におけるアディポネクチン受容体の一塩基多型と血清アディポネクチン, 及び腎機能との関係

¹日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野, ²ハーバード大学医学校附属ジョスリン糖尿病センター
宇都宮 慧¹, 中村 吉宏¹, 小林 洋輝², 阿部 雅紀¹

【目的】アディポネクチンはアディポネクチン受容体 (ADIPOR1, ADIPOR2) を介することで生物学的活性を発揮することが知られており, 腎臓に局在するADIPORの活性化が腎臓に保護的に働くとの報告もある。そこで本研究では主要なADIPOR1, ADIPOR2のtagSNPと血清アディポネクチン, 及びそれらと腎機能との関連について検討した。【方法】日本人高齢者集団 (n=271; 男性77人, 女性194人; 平均年齢73.0歳) において血清総アディポネクチン, 高分子量アディポネクチン, シスタチンCを用いたeGFRを測定し, ADIPOR1, ADIPOR2のSNPとの関係について検討した。尚, ジェノタイプはTaqMan SNP Genotyping Assaysを用いた。【結果】多変量解析の結果, いずれの血清アディポネクチンもannual eGFRcys decline, rapid eGFR decline, incident CKDと有意な関連性を認めなかった。一方でADIPOR2 (rs12230440) の一塩基多型と腎機能において有意な関連性を認めた。【結論】本研究により, 日本人高齢者集団においてADIPOR2 (rs12230440) の一塩基多型が腎機能に影響を与えている可能性が示された。

P-580

日本の一般住民における慢性腎臓病及び貧血の未診断割合

アステラス製薬株式会社

野崎 一敏, スナイダー ロバート, 木村 友美

【背景と目的】慢性腎臓病 (CKD) ステージG3b以降の患者へ早期のアウトリーチが重要である。当研究ではCKDや貧血がどの程度診断されているかを調査した。【方法】18-74歳の約220万人の勤務者及びその扶養家族を含む健康診断データと保険請求レセプトデータを使用した。CKDステージは3か月以上, 13か月以下の間隔で確認された2回の健康診断の血清クレアチニン値で定義し, 貧血はヘモグロビン (Hb) 値または貧血治療中として定義した。ステージ特定後1年間に関連診断名がなかったものを診断名なしとした。【結果】19,963人がCKDステージG3a以上で (年齢中央値56歳, 男性73%), このうち16,883人でHb値が確認できた。貧血の有病割合と未診断のCKDおよび貧血の割合を表に示す。【考察】本研究では特にステージG3でCKDおよび貧血の2/3が未診断であった。75歳以上や女性対象者の研究がさらに必要である。

	計	G3a	G3b	G4	G5	透析	移植
N	19,963	13,776	804	150	49	2,117	667
CKD関連 診断名なし		65.0%	68.4%	26.7%	4.1%	-	-
Hb値あり	16,883	15,142	762	139	48	615	177
貧血の有病割合		3.8%	11.5%	47.3%	81.3%	85.4%	61.0%
貧血関連 診断名なし		73.2%	63.7%	31.8%	15.4%	0.8%	22.0%
A→治療なし							

P-581

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

¹福岡大学腎臓・膠原病内科, ²福岡大学衛生・公衆衛生学, ³福岡県済生会福岡総合病院内科
伊藤 建二¹, 前田 俊樹², 多田 和弘¹, 安野 哲彦¹, 安部 泰弘³, 高橋 宏治¹, 升谷 耕介¹, 有馬 久富², 中島 衛¹

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者において, 喫煙は心不全や末梢動脈疾患, CKD進展, 死亡などに関与することが知られている。しかし, CKDの新規発症に与える影響は未だに明らかではなく, 本研究は, 喫煙が一般人のCKD新規発症に与える影響を明らかにすることを目的とする。【方法】長崎県壱岐市において2008年から2016年の間に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4,559名を対象に, 後ろ向きコホート研究を行った。喫煙の状態はアンケートで健診受診時点での喫煙の有無についてのみ確認した。CKD新規発症 (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, CKD新規発症のリスクを評価した。【結果】平均4.7年間の経過観察期間において, 744名 (16.3%) のCKD新規発症が確認された。性別・年齢・肥満・高血圧・脂質異常症・高尿酸血症・糖尿病で調整した多変量解析においても, 喫煙は優位にCKDの新規発症のリスクを増加させた (ハザード比1.24; 95%CI 1.02-1.51, p=0.027)。【結論】今回の研究において, 継続中の喫煙はCKD新規発症のリスクを増加させることが明らかとなった。

P-582

健康診断における尿所見の年次推移と尿所見異常の関連についての検討

¹京都大学環境安全保健機構健康科学センター, ²東京理科大学, ³順天堂大学腎臓内科
松崎 慶一¹, 大東 智洋², 寒水 孝司², 石田 真美¹, 小林 大介¹, 鈴木 仁³, 鈴木 祐介³, 川村 孝¹

【背景】健診における尿検査は簡便かつ有用であるが, 単年のみの結果では解釈に苦慮することもあり, 本研究では複数年の尿検査結果を用い, 年次推移と異常所見の関連について検討した。【方法】2011年~2016年に本施設の健診を受診し, 連続4回のデータが存在している者を対象とした。1~3年目の尿検査異常の有無を要因とし, 4年目の尿検査異常に対するリスク比を年齢・性別ごとに検討した。【結果】対象者の総数は15,590人 (男性12,037人), 年齢の中央値は20.0歳 (18-73歳), 陽性割合の平均は尿蛋白: 男性1.6% 女性1.3%, 尿潜血: 男性0.6% 女性5.5%, 尿糖: 男性0.8% 女性0.4%であった。1~3年目までに1回以上陽性所見を認めた場合, 4年目に尿所見が陽性となるリスク比 (95%信頼区間) は尿蛋白5.2 (4.9-5.4), 尿潜血13.0 (12.6-13.5), 尿糖59.8 (56.4-63.3) といずれも高値であった。尿蛋白においては40歳以降で55.1 (38.9-78), 尿潜血においては男性で73.7 (64.8-83.8) とその傾向が強まった。【結論】1~3年目における尿所見異常は, 4年目の尿所見異常と強い関連を認めた。尿所見の年次推移に着目することで腎疾患の存在をより鋭敏に捉え, 効率的なスクリーニングの一助となる。

P-583

多施設共同後ろ向き観察研究によるCKD予後の実態調査

¹信州大学腎臓内科, ²とりで総合医療センター, ³土浦協同病院, ⁴長野赤十字病院, ⁵篠ノ井総合病院, ⁶相澤病院, ⁷大雄会クリニック, ⁸名鉄病院
上條 祐司¹, 橋本 幸始¹, 前田 益孝², 戸田 孝之³, 小林 衛⁴, 田村 克彦⁵, 小口 智雅⁶, 村瀬 寛⁷, 岡本 秀樹⁸

【目的】CKD予後は改善している可能性があるが, 近年のCKD患者の予後実態は不明であるため多施設共同後ろ向き観察研究により調査した。【方法】参加15施設に2014年1月~3月の間に来院し, 年齢≥満20歳, eGFR<60, CKD加療を受けている患者をカルテ情報から網羅的に抽出した。eGFR推移, ペースライン日における尿蛋白量・糖尿病合併の有無・RAS阻害薬の使用について調査した。【結果】対象は11233例 (男性60%, 平均年齢72歳, CKD G3a 50%, G3b 28%, G4 15%, G5 7%, 平均eGFR 41.5, 尿蛋白陽性45%, 糖尿病合併46%, RAS阻害薬使用55%)。CKD G3+G4群 (n=10440) における2年間と3年間のeGFR 30%低下率はそれぞれ22%と34%, eGFR 40%低下率は13%と22%であった。CKD stageの上昇と尿蛋白量の増加に伴い腎イベントは増加した。DKD群の腎イベント発生率は非DM-CKD群と比較し軽度上昇にとどまった。RAS阻害薬使用群で腎イベント発生率が高かったが選択バイアスの関与が考えられた。【結論】治療の進歩に関わらずCKD患者の腎イベントは高率に発生し, CKD stageと尿蛋白が強く影響する。DKD群の腎イベント発生率は非DM-CKD群に近づいている可能性がある。

P-584

糖尿病性腎臓病患者におけるCKDステージ毎の心血管合併症及び治療管理状況：福岡腎臓病データベース（FKR）研究
 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
 冷牟田 浩人¹，田中 茂¹，中野 敏昭¹，鶴屋 和彦²，北園 孝成¹

【背景・目的】糖尿病性腎臓病（DKD）患者は腎不全進行，心血管疾患の発症リスクが高いことが報告されているが，慢性腎臓病（CKD）分類ステージ毎に心血管疾患の合併，及び危険因子の管理目標達成状況について詳細に検討した報告は少ない。【方法】FKRに登録されたDKD患者975名（糖尿病性腎症407名）をCKDステージにより，G1・G2（123名），G3a（142名），G3b（209名），G4（317名），G5（184名）の5群に分類し，心血管病の合併率，および「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」に基づく治療管理目標達成率を比較した。【結果】心疾患（虚血性心疾患，うっ血性心不全，心房細動・粗動）合併率は，G4まではステージ毎に直線的に上昇を認めたが（G1・G2：12.6%，G3a：14.6%，G3b：21.4%，G4：32.5%），G5では18.9%に低下していた。血糖（HbA1c 7%未満），脂質（LDL 120 mg/dL未満），喫煙（禁煙）の管理目標達成率にステージ間で有意な群間差は認めず，血圧（130/80 mmHg未満），貧血（Hb 11 g/dL以上），尿酸（6 mg/dL未満）の管理目標達成率は，G5において有意に低かった。【結論】DKD患者ではCKDステージ5で心疾患の合併率が低下し，またCKDステージの進行に伴い，血圧，貧血，尿酸の管理目標達成に難渋していることが明らかになった。

P-585

2型糖尿病における糖尿病性腎臓病患者の臨床背景と病態の変遷 滋賀医科大学糖尿病経過観察研究（1996-2014）
 滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
 山原 真子，久米 真司，武田 尚子，大澤 紀之，荒木 信一，前川 聡

【目的】当院2型糖尿病患者におけるDKD病期と臨床背景の経年変化を解析し，DKD診療の現状把握，問題点の探索を行った。【方法】滋賀医科大学糖尿病経過観察研究（1996，2001，2006，2014）データを用い，2型糖尿病患者を対象に，微量・顕性アルブミン尿ならびにeGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の腎機能低下の有病率と臨床背景の経年的変化を検討した。【結果】集学的治療によるHbA1c，LDL-C値，血圧の有意な経年的改善に伴い，微量・顕性アルブミン尿有病率は減少したが，依然顕性アルブミン尿症例が約5%に存在した。さらに，顕性アルブミン尿を有さない早期eGFR低下症例は増加する傾向にあった。治療抵抗性顕性アルブミン尿症例では，肥満，脈波伝播速度（PWV）上昇を認め，肥満に伴う動脈硬化の関与が示唆された。eGFR低下の傾向はRAAS阻害薬の使用前後および65歳以上の高齢者で顕著であり，早期eGFR低下症例では，高齢，拡張期血圧低値，PWV上昇を認め，その背景に加齢や動脈硬化の存在が示唆された。【結論】集学的治療の普及に伴い，アルブミン尿症例数は減少傾向にあったが，治療抵抗性顕性アルブミン尿症例が今なお存在すること，早期eGFR低下症例が増加傾向にあることが明らかとなった。

P-586

慢性腎臓病（CKD）患者における白血球数（WBC）とうつ病との関連：福岡腎臓病データベース（FKR）研究
 国立病院機構九州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学
 吉富 亮太¹，中山 勝¹，田中 茂²，中野 敏昭²，鶴屋 和彦³，北園 孝成²

【背景】慢性腎臓病（CKD）患者での慢性炎症は種々の病態に影響を与えている。慢性炎症はうつ病と関連し白血球数（WBC）がその評価に有用であると報告されている。【目的】CKD患者におけるWBCとうつ病との関連を明らかにする。【方法】ステロイド内服および免疫抑制療法を除外した3317名（男性1901名，女性1416名，年齢中央値68歳，eGFR中央値37.1 mL/min/1.73 m²）の保存期CKD患者において，WBCとうつ病の関連を横断的に検討した。WBCを四分位に分け，年齢，性別，eGFR，ヘモグロビン値，CRP値，糖尿病の既往，脳血管障害の既往を調整因子とするロジスティック回帰分析でオッズ比（OR）を算出した。【結果】うつ病は73例（全体の2.2%）に認められた。うつ病に対するORはWBC第1四分位に対して第3四分位（OR 2.21；95% confidence interval（CI），1.10-4.65）と第4四分位（OR 2.14；95% CI，1.06-4.55）で有意に上昇し，またWBC連続変数でも1-log上昇毎にORは有意に上昇した（OR 7.77；95% CI，1.12-54.34）。【結論】CKD患者におけるWBC上昇はうつ病の独立した関連因子であった。

P-587

慢性腎臓病の大規模コホートにおける調査開始時患者特性と腎機能の関連：福岡腎臓病データベース（FKR）研究
 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
 田中 茂¹，中野 敏昭¹，冷牟田 浩人¹，鶴屋 和彦²，北園 孝成¹

【目的】福岡腎臓病データベース（FKR）研究は，北部九州の専門外来通院中の慢性腎臓病（CKD）患者を対象とする前向きコホート研究である。今回，我々は調査開始時の患者特性と腎機能の関連について横断的に検討した。【方法】腎機能低下（推算糸球体濾過量 [eGFR] 60 mL/min/1.73 m²以下と定義）に対する関連因子のオッズ比（OR）をロジスティック回帰モデルにより算出した。【結果】登録患者4,476名の平均年齢は63.9歳（男性56.0%），83.3%が高血圧，27.5%が糖尿病，28.8%が肥満（BMI 25 kg/m²以上）を合併した。蛋白尿1 g/日以上は31.2%，平均eGFRは44.0 mL/min/1.73 m²であった。CKDステージは，G1・G2：24.2%，G3a：18.6%，G3b：20.9%，G4：24.4%，G5：11.9%であった。虚血性心疾患は10.7%，脳卒中は11.1%に認められた。多変量解析では，年齢10歳増加（OR：1.91，P<0.001），男性（OR：1.27，P<0.001），糖尿病性腎症（OR：5.26，P<0.001），蛋白尿1 g/日以上（OR：2.66，P<0.001），高血圧（OR：2.65，P<0.001），肥満（OR：0.82，P=0.04），虚血性心疾患（OR：1.85，P=0.004），脳卒中（OR：1.73，P=0.005）が腎機能低下の有意な関連因子であった。【結論】腎機能低下は，年齢，蛋白尿とともに生活習慣病や心血管病既往と関連していた。

P-588

CKD患者における微量アルブミン尿と血圧レベルの関連：福岡腎臓病データベース研究
¹小倉記念病院，²新栄会病院，³九州大学大学院病態機能内科学，⁴奈良県立医科大学腎臓内科学
 原田 健司¹，永田 雅治²，田中 茂³，中野 敏昭³，金井 英俊¹，鶴屋 和彦⁴，北園 孝成³

【背景・目的】アルブミン尿は高血圧発症の危険因子であることが欧米の観察研究から報告されているが，わが国では十分な検討がなされていない。【方法】保存期CKD患者を対象とした福岡腎臓病データベース（FKR）研究に参加者4284名（平均年齢63.9歳）に対して尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR，mg/g）のレベル別（<30群，30-299群，≥300群）に血圧との関連を断面的に検討した。【結果】高血圧患者（≥140/90または降圧薬服用）有病率は31%で，それぞれUACR<30群：4.6%，30-299群：8.8%，≥300群：16.9%であった。高血圧を有するリスク（多変量調整後オッズ比）はUACR<30群に比べ30-299群：1.6（95%CI：1.1-2.1），≥300群：2.9（2.1-3.9）と微量アルブミンレベルの段階から有意に上昇した。高血圧の有無別の検討では，高血圧（+）群，（-）群のどちらもUACRの増加に伴い収縮期血圧は有意に上昇した。【結論】日本人CKD患者においてアルブミン尿は血圧上昇と明らかな関連がある。

P-589

中国地域におけるCKDおよびCVDの関連に関するコホート研究：Katusyo 3C Study：登録2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，大西 章史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】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人，腎臓内科114人）を解析した。過去当会で登録時データを報告したが，今回登録後2年間で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）発症例について検討した。【結果】R-E発症は12人，CVD-E発症は11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91.7%，63.6%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発症率が高かった（p<0.001）。CVD-Eに関してはステージ間による差を認めなかった（p=0.4259）。【結論】主担当科にかかわらず，登録時のCKDステージが重症なほどR-E発症は増加していた。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-590

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2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 邊², 大高 望¹, 辻 憲²
二, 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 斉¹, 伊藤 浩¹, 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來CKD患者184人を解析した。今回登録後2年間のCKD管理状況について検討した。【結果】全登録患者における血圧管理目標達成率は前後とも53.3%と変化なかった。その他の管理目標達成率は、血糖管理86.4%から92.1%、尿酸値は69.0%から72.7%、脂質管理は63.6%から67.9%といずれも統計学的な差はないものの上昇傾向であった。さらに全イベント(複合腎エンドポイントおよびCVDイベント)の有無では、血圧、血糖、尿酸、脂質の達成率には差を認めなかった。病診連携率は、この2年間で21.1%から28.8%に上昇した。病診連携あり群での2年後の各項目達成率をみると血圧50.0%、血糖91.7%、尿酸68.8%、脂質76.7%であった。病診連携の有無による各項目達成率の差は認めなかった。【結語】各達成率は上昇傾向にあるが、まだ不十分である。今後、きめ細やかなCKD診療を進められる病診連携を深め、各項目の達成率の向上を図りたい。

P-591

外來CKD患者の実態調査: 我が国における慢性腎臓病データベース (J-CKD-DB) 一次解析

¹旭川医科大学循環呼吸神経病態内科, ²香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科, ³川崎医科大学, ⁴一般社団法人医療データ活用基盤整備機構, ⁵川崎医療福祉大学臨床検査学
中川 直樹¹, 祖父江 理², 神田 英一郎³, 長洲 一³, 岡田 美保子⁴, 片岡 浩巳⁵, 柏原 直樹⁵, J-CKD-DB委員会³

【目的】我が国の大学病院外來通院中CKD患者のeGFR、尿蛋白の実態を調査する。【方法】J-CKDデータベース (J-CKD-DB) 研究で、SS-MIX2による自動抽出データを用いて2014年に全国7大学病院を受診した18歳以上のCKD G3a-5の外來患者35508症例を抽出し、eGFRと尿蛋白の分布およびCGA分類を作成し解析を行った。【結果】外來CKD患者の年齢、eGFRの中央値(四分位範囲)は、それぞれ72(64-79)歳、50.0(40.9-55.6) ml/min/1.73 m²で、男性が54.5%であった。CGA分類G stageは、G3a 23333例(65.7%)、G3b 8357例(23.5%)、G4 2710例(7.6%)、G5 1108例(3.1%)で、男女とも50歳代以降は高齢になるほどG3aの割合は減少し、G3b、G4の割合が増加した。尿蛋白定性検査は、15442例(43%)で施行されており、尿蛋白(-) 60.6%、(±) 14.9%、(1+) 12.0%、(2+) 以上12.6%で、男性は女性より尿蛋白の程度が強かった。CGA分類高リスク(赤)は、男性の37.3%、女性の31.4%に認めた。【結語】ICT技術を用いたデータベース構築により、我が国の大学病院外來通院CKD患者のeGFRと尿蛋白の分布、CGA分類に基づくリスクが明らかとなり、今後のCKD重症化対策への活用が期待される。

P-592

外來CKD患者における高尿酸血症・電解質異常の有病率・QI遵守率に関する解析: J-CKDデータベース研究一次解析

¹香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科, ²旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科, ³川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, ⁴埼玉医科大学腎臓内科, ⁵医療データ活用基盤整備機構, ⁶川崎医療福祉大学臨床検査学
祖父江 理¹, 中川 直樹², 神田 英一郎³, 長洲 一³, 岡田 浩一⁴, 岡田 美保子⁵, 片岡 浩巳⁶, 柏原 直樹³, J-CKD-DB委員会³

【背景】我が国の大学病院外來通院中CKD患者における高尿酸血症・電解質異常の有病率・Quality Indicator (QI) 遵守率を評価する。【方法】J-CKDデータベース研究にてSS-MIX2を用いた自動抽出データを用いて2014年に全国7大学病院を受診したCKDG3a-5の外來患者35508症例を抽出し、高尿酸血症・電解質異常に関する横断的解析を行った。QI遵守率として尿酸・K・Ca・Pの各項目に関してガイドラインに基づく目標値の達成率を評価した。【結果】CKD患者における尿酸・Na・K・Ca・Pの採取率はそれぞれ73%、65%、81%、42%、30%でG分類ごとに増加した。高尿酸血症はG3a期では男性・若年で高率であるがG5期では性別・年齢の差は消失した。G分類毎に高尿酸血症・低Na血症・高K血症・高Ca血症・高P血症・NaCl低値の有病率が増加した。QI遵守率はG5期でそれぞれ尿酸50%、K 74%、Ca 82%、P 56%であった。【結語】我が国の大学病院外來CKD患者における高尿酸血症・電解質異常の現状が明らかになった。まずは採取率の向上が望まれる。

P-593

進行期CKD患者における社会経済的地位と腎機能低下速度に関する検討~REACH-J-CKDコホート研究より~

¹川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, ²川崎医科大学, ³REACH-J Steering committee, ⁴新潟大学腎臓膠原病内科, ⁵金沢大学腎臓内科
板野 精之¹, 神田 英一郎², 長洲 一¹, 岡田 浩一³, 成田 一衛³, 和田 隆志³, 山縣 邦弘³, 柏原 直樹¹

【背景】教育や職業、収入といった社会経済的地位 (socio-economic status, SES) は高血圧や糖尿病、心血管病など様々な疾患リスクと関連することが知られている。海外の研究を中心に低いSESとCKD進行の関連性が報告されているが、本邦は国民皆保険制度により必ずしも所得格差が医療格差に繋がりにくい構造であり、国内における実態は明らかではない。【方法】国内多施設共同前向きコホート研究であるREACH-J-CKDコホート研究の登録時患者アンケート調査から、登録時のSES因子と腎機能推移の関連について横断的解析を行う。本研究に登録された20歳以上のCKD G3b-G5の全患者を対象とする。アウトカムは登録時および最大4年前までのデータから求めたeGFR変化速度およびeGFR変化率(ΔeGFR)とし、各SES因子(世帯年収、居住状態、最終学歴、雇用状態)との関連を回帰分析で検討する。2018年12月時点で31施設2249名が登録され、登録時のCKD StageはG3b 632例、G4 1011例、G5 606例であった。患者アンケート回収率は86.4%、患者背景調査票回収率は96.9%であり、今後収集されるデータと併せて解析し報告する。

P-594

生活習慣病リスク増加は腎臓の線維化と老化を加速する

¹徳島大学腎臓内科, ²川崎医科大学総合臨床医学
西村 賢二¹, 岸 誠司², 小野 広幸¹, 岸 史¹, 田時 昌憲¹, 村上 太一¹, 安部 秀斉¹, 長井 幸二郎¹

【目的】生活習慣病と高齢化がCKD患者数を増やしており、高血圧とアテローム性動脈硬化の相互作用が腎線維化と老化に及ぼす影響を明らかにする。【方法】endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ^{+/+}マウスおよび apolipoprotein E (ApoE) ^{-/-}マウスの交配で得られる8-10週齢のオスマウス、Wild Type (WT), ApoE ^{-/-} (ApoE KO), eNOS ^{-/-} ApoE ^{-/-} (WKO) の血圧・脂質を確認後片側尿管結紮 (UUO) を行い、day 10で屠殺し、尿管障害、線維化および腎老化を3群間で評価した。【結果】ApoE KOマウスでWTマウスに比して総コレステロール値は高く、HDLコレステロール値は低値であった。WKOマウスでもコレステロール値は同様で、さらに血圧は3群の中で有意に高かった。UUO day 10の腎組織ではWKOマウスでKIM-1発現上昇が有意に続いており、αSMA、TGF-β、CTGF、I型コラーゲンの発現増加ならびにシリウスレッド陽性間質領域の有意な増加を認めた。さらにp53-p21発現およびp16発現がWKOマウスで増加しており、SA-βgal発現の評価でも陽性尿管結紮の有意な増加を認めた。【結論】高血圧症とアテローム性動脈硬化症の相互作用は腎障害への感受性を増加させ、線維化の増悪、腎の老化を促進する。このWKOマウスは老化による腎臓病治療の評価などへのツールとなることも期待される。

P-595

慢性腎臓病患者における内臓脂肪面積と腎イベントの関連における年齢の影響

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病院医学情報学臨床研究データセンター
大迫 希代美¹, 森久保 悟¹, 町田 慎治¹, 井上 永介², 柴垣 有吾¹, 櫻田 勉¹

【背景】近年、内臓脂肪面積 (VFA) の増加は心血管疾患や死亡のリスク因子として注目されている。しかし、慢性腎臓病 (CKD) 患者においてVFAと死亡・腎イベントの関連における年齢の影響を検討した報告はない。【方法】研究デザインは過去起点コホート研究。2011年1月から2016年12月までにCKD教育入院を行った患者370名を対象とし75歳以上の患者群 (157名) と75歳未満の患者群 (213名) の患者背景を診療録から抽出し、VFAは画像診断システムZiosoftを用いた腹部CTでの膈レベルで測定した。腎イベントは透析導入あるいはeGFR 50%以上の低下と定義した。【結果】単変量Cox回帰分析では両群ともにVFAと死亡・腎イベントには関連を示さなかったが、既知のCKD増悪因子 (eGFR・1日尿蛋白量・Hb・BMI・糖尿病の有無) を共変量として投入した多変量Cox回帰分析においては75歳未満のVFAは透析導入・腎イベントの発症の独立した予測因子であった (HR=1.034, 95%信頼区間=1.001-1.070, p=0.047)。一方、75歳以上ではVFAは死亡・腎イベントの発症とは関連していなかった (HR=0.968, 95% CI=0.919-1.020 p=0.224)。【結語】CKD患者における内臓脂肪と死亡・腎イベントの関連は高齢者では認めなかった。

P-596

集学的治療を要した小児腎腫瘍患者の腎予後とその関連因子の検討

¹兵庫県立こども病院腎臓内科, ²兵庫県立こども病院血液腫瘍科

稲熊 洋祐¹, 貝藤 裕史¹, 堀之内 智子¹, 齋藤 敦郎², 長谷川 大一郎², 小阪 嘉之², 田中 亮二郎¹

【背景】小児腎腫瘍患者の生命予後は片腎摘出術を含む集学的治療により向上したが、長期的な腎予後について検討された報告は少ない。【対象と方法】1996年4月から2017年9月までに当院で片腎摘出術を含む集学的治療を受けた腎腫瘍患者32人を対象とし、eGFRと尿所見にて長期的な腎機能を評価した。また対象を最終観察時の腎障害の有無で2群に分け、性別や診断時年齢、腫瘍の組織分類、治療前の腎機能、放射線化学療法などの治療内容について比較し、腎障害との関連因子を検討した。【結果】診断時年齢の中央値は2.9歳、26例がWilms腫瘍で、腎明細胞癌、先天性間葉芽腎腫が各々3例であった。31例が片側性で、全例で片腎が摘出され、29例が化学療法を、17例が放射線治療を施行された。観察期間、最終観察時年齢の中央値は各々7.5年、10.9歳、最終観察時に腎障害を認めたのは12例(38%)で、尿異常を認めたのは1例のみであった。多変量解析では放射線治療のみが最終観察時の腎障害と関連していた。【考察】片腎摘出術を含む集学的治療を要した腎腫瘍患者は遠隔期に比較的高率に腎障害を呈しており、長期的な観察が必要であることが示された。特に放射線治療を施行された患者では注意を要する。

P-597

未成年者の特発性腎出血に対する尿管鏡手術

すずかけセントラル病院腎・泌尿器内視鏡治療センター
麦谷 莊一, 佐藤 滋則, 栗田 豊

特発性腎出血は、血尿診療ガイドラインでは「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」とされている。我々はこれまでに、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67例に対して尿管鏡手術を施行した。その平均年齢は45歳(15-82)であった。今回20歳未満患者5例の臨床的検討を行った。男性3例、女性2例、平均年齢17.4歳(15-19)、患側は全例左側で、肉眼的血尿を発症した平均年齢は15.2歳(13-18)であった。術前血尿持続期間中央値は16ヶ月(6-60)であった。出血の原因と考えられた内視鏡的所見の内訳は腎杯乳頭部の微小血管の破綻(MVR)を4例、血管腫を1例に認めた。限局的に出血が確認できた病変部をレーザーあるいは電気凝固にて焼灼し、術後血尿は消失した。本疾患に対する尿管鏡検査は、同時に治療も可能なため有用な手段であると考えられた。本疾患の病態の多くはMVRと考えられ、尿管鏡手術以外に診断・治療の方法はないものと思われる。小児科領域においても原因不明の血尿に対して尿管鏡手術が導入されることが望まれる。

P-598

尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の臨床的検討

三樹会病院泌尿器科

内田 耕介, 中嶋 久雄, 新田 俊一, 赤樫 圭吾, 佐藤 嘉一, 戸邊 武蔵, 芳賀 一徳, 本間 一也, 廣部 恵美

【目的】上部尿路結石による有熱性尿路感染症は、しばしば重篤な敗血症となり、尿路のドレナージが必要となることがある。今回、当院で経験した尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の症例に対して臨床的な検討を行った。【対象と方法】2015年1月から2016年12月の期間で、尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の69症例について、後ろ向きに検討を行った。平均年齢73.3才(26-103)、男性:19例、女性:50例。糖尿病を13例(18.8%)で合併していた。【結果】結石サイズは平均8.7mm(3-40)。DICを10例(14.4%)に認めた。12例(17.3%)で血圧低下があり、そのうち7例で昇圧剤を使用した。ドレナージとして、尿管ステントを52症例(75.3%)に、PNSを1例(1.4%)に留置した。16例(23.2%)ではドレナージをせず保存的な治療を行った。原因菌として、E. coliを16例、うち3例はESBL産生菌、8例はニューキノロン耐性菌であった。結石の治療には、手術を35例(50.6%)に施行。自然に排石したのが13例、PS不良などの理由で、尿管ステント留置のまま退院となったのが17例であった。【まとめ】当院における尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の症例に対して、適切な治療が行われていたと考える。感染が軽快したのち、結石の治療に関しては、PS不良のため積極的な碎石術が出来ない症例が多かった。

P-599

初発尿路感染症小児での各ガイドラインの画像検査適応とVUR検出に関して～当科のbottom-up症例を用いての検討

国立病院機構北海道医療センター小児腎臓病センター
河口 亜津彩, 荒木 義則

【諸言】当院の初発尿路感染症(UTI)症例に対して各ガイドラインを用いた場合での画像検査の適応とVUR検出率について検証を行った。【方法】2010年4月から2018年12月までの間、当科で治療を行った初発UTI70症例のうち、VCUGを施行した65症例を対象とし後方視的に検討した。【結果】NICEガイドライン(2007年)、AAPガイドライン(2011年)、EAU/ESPUガイドライン(2015年)の各VCUG適応基準に沿ったVUR検出感度は70.0%、64.7%、96%、特異度は50.0%、59.4%、0%であった。陽性的中率33.3%、45.8%、37.5%、陰性的中率82.4%、76.0%、0%で、小児泌尿器科への紹介となった高グレードVURやCAKUTは0%、30.0%、8.3%で見逃す結果となった。【まとめ】既報にもあるが今回の検討でも各ガイドラインを用いての感度特異度は十分ではなかった。各ガイドラインを、日本国内での診療に用いる際は、それぞれの背景を考慮する必要がある。

P-600

血液透析患者における内シャント血流増加が心拍量に与える影響

東京都立多摩総合医療センター

飯田 禎人, 吉田 駿, 鈴木 聡一郎, 千野 蘭, 高桑 章太郎, 土岐 徳義, 九鬼 隆家, 紀平 裕美, 羽田 学, 西尾 康英

【背景】血液透析患者のシャント血流は静脈還流の増加をきたし心拍量の上昇を起こすと言われているが、詳細な関係については不明である。【目的】心機能毎のシャント血流変化が心拍量に及ぼす影響について検討した。【方法】2018年9月1日から11月30日までに当院で内シャント造設術または経皮的血管形成術を施行した21症例を対象とした。心臓超音波での左室心筋重量係数(LVMI)から低値、中等値、高値の3群に分け、治療前後の上腕動脈血流量、心拍量の変化を比較した。上腕動脈血流は超音波で測定し心拍量は電気インピーダンス法で測定した。【結果】21例中、内シャント作成術は11例、経皮的血管形成術は10例であった。上腕動脈血流量変化量は平均531 mL/minであった。心拍量変化は平均-340 mL/minであった。3群間で治療前後の上腕動脈血流量変化量、心拍量変化量に有意差はなかったが、心拍量の平均変化量は-550 mL/min、-440 mL/min、-10 mL/minとLVMI高値群で最も心拍量の低下が少なかった。【考察】LVMI高値群では静脈還流の増加に伴う心拍量の低下が少ない傾向があった。心筋重量の少ない群では静脈還流量の変化による容量負荷から心拍量が低下をきたす可能性が考えられた。

P-601

Ankle-brachial index (ABI) はシャント開存率の予測因子である

¹大阪府立病院腎臓内科, ²大阪府立病院末梢血管外科
徳山 敦之¹, 河岡 孝征¹, 川西 早秀¹, 野見 洋基¹, 藁田 明希¹, 増山 慧¹, 芳賀 亮太¹, 森 大輔¹, 長門谷 克之¹, 中村 隆², 山内 淳¹

【背景】Ankle-brachial index (ABI) 低値がシャント開存率に影響するとの報告例がある。【目的】当院でのシャント造設例において、ABI値とシャント開存率の関連を調べる。【方法】単施設後方視的コホート研究。2014年9月から4年間で、当院で内シャント造設術施行した376例中、2018年12月までの期間にシャント開存の有無を確認できた自己血管内シャント92例を対象とし検討した。【結果】シャント造設術施行時の背景は、年齢72[62-79]歳、男57人(62%)、eGFR 6.0[5.3-7.5] ml/min/1.73 m²、糖尿病46人(50%)、抗血小板薬または抗凝固薬内服40人(43%)、スタチン内服34人(37%)であった。平均観察期間は657[328-969]日で、PTAあるいはシャント再建術にて介入を行った症例は21人(23%)であった。術前ABIは、介入群1.09[0.83-1.19]、非介入群1.17[1.09-1.25]であった。ABIはCOX比例ハザードモデルにて、年齢、糖尿病の有無、抗血小板薬または抗凝固薬内服、スタチン内服で補正後もシャント開存率の有意な予測因子であることが分かった。【結論】術前ABI値はシャント開存率の予測因子と考えられ、術前ABIが低い症例ではシャント管理に注意を要すると思われた。

P-602

貧血は新規作製バスキュラーアクセス不全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
 草加病院腎臓内科, ³埼玉草加病院血管外科
 原 正樹^{1,2}, 生方 政光², 鈴木 博貴², 浅尾 りん², 中村 裕
 也², 中村 雅将², 佐伯 直純³, 大澤 勲², 後藤 博道²

【目的】貧血がバスキュラーアクセス (VA) 不全のリスク因子かどうかを検討する。【方法】縦断的研究。2013年1月から2017年12月までに初めてVAを作製したCKD患者177例(平均年齢70歳)が対象。新規VA不全(シャント閉塞もしくはPTAを要したものと定義)の発症とHb値(3分位で層別化:(1)>10.5g/dL, (2)9.2-10.4g/dL, (3)9.2g/dL<)の関連をKaplan-Meier曲線及びCox hazard解析を用いて検討した(交絡因子は年齢, 性別, 糖尿病の既往, Alb, 術者による術後血管評価)。【結果】平均観察期間1.6±1.4年。54例(30.5%)にVA不全が生じた。Hb(3)は(1)と比較して有意にVA不全発症と関連した(p=0.0026)。Hb(2)のHR, 1.93; 95%CI, 0.75-5.56であり, Hb(3)のHR, 2.89; 95%CI, 1.06-8.69であった [Hb(1)を基準]。【結語】貧血は新規作製VAに対するVA不全のリスク因子の可能性がある。

P-603

慢性腎臓病患者における亜鉛欠乏とバスキュラーアクセス不全の検討

¹兵庫医科大学, ²三菱神戸病院人工透析科
 木村 雅菜¹, 蓮池 由起子¹, 柿田 直人², 北川 聡¹, 増本 三
 和¹, 相地 誠¹, 政近 智子¹, 木村 知子¹, 水崎 浩輔¹, 八尋
 真名¹, 木田 有利¹, 名波 正義¹, 長澤 康行¹, 倉賀野 隆
 裕¹, 石原 正治¹

亜鉛は, 様々な酵素の活性中心元素として細胞修復や抗酸化, 抗炎症作用等に関与し, 亜鉛不足は心血管疾患と関連する。慢性腎臓病患者では血清亜鉛濃度の低下がみられるが, 亜鉛とバスキュラーアクセス開存との関連は十分に検討されていない。血清亜鉛濃度と経皮的血管形成術(PTA)後のアクセス不全の発症との関連について検討した。PTAを施行した337例の血液透析患者を対象として, 血清亜鉛濃度およびCRP, 炎症性サイトカイン, 酸化ストレスマーカー, Ca, P, Mg, iPTH等を測定した。エンドポイントを観察期間中の再PTAおよび再手術とし, アクセス不全発生につき解析を行った。対象患者は, 平均年齢69.8±11.1歳, 透析歴100±103か月, グラフト使用は26.1%であった。血清亜鉛値は中央値63μg/dl(56-74)で, 亜鉛欠乏(60μg/dl未満)の患者は38.6%であった。アクセス不全群は開存群よりも亜鉛値が有意に低かった(61 vs. 65μg/dl, p=0.030)。生存分析では亜鉛60μg/dl未満の患者はアクセス不全発生が有意に多く(p=0.022), 補正後の比例ハザード比は1.51(1.06-2.13)であった。亜鉛がPTA後のアクセス開存に関与する可能性が示唆された。

P-604

経皮的腹膜透析カテーテル留置術を施行した19症例の後方視的検討

市立島田市民病院腎臓内科
 野垣 文昭, 杉田 和哉, 鈴木 訓之

【背景】経皮的腹膜透析カテーテル留置術は局所麻酔及び意識下鎮静で施行可能である。当院は2016年より同留置術をエコー及び透視を用いたSeldinger法により施行している。【方法】同留置術を施行した19症例に関して後方視的に検討した。【結果】年齢76±15歳(33~93歳), BMI 23.6±3.4 Kg/m²(17.7~29.9 Kg/m²)と若齢者から超高齢者, 痩せ型から肥満体型まで対象となっていた。腹部手術歴のあったのは6名であった。一期的導入法は10名, SMAP法は9名であり, 手術時間は78±18分(48~108分)であった。腸管穿刺は起きなかった。一期的導入法は9名が待機期間6~16日(うち6名は8日以内), またSMAP法8名は待機期間21~299日で腹膜透析を開始しているが, 液漏れを認めていない。早期合併症として, カテーテル位置異常2名, 腹膜炎1名, 血性排液2名うち1名はカテーテル閉塞に至ったが, いずれも非観血的に対処可能であり腹膜透析を継続できた。血性排液を呈した2名は抗血小板剤内服下あるいは中止後早期の症例であった。1症例で留置15か月後にカテーテル抜去を行ったが, 局所麻酔のみで容易であった。【考察】本留置術は1週間前後の待機期間で腹膜透析開始可能で, かつ抜去術も容易に施行できるため, 比較的簡便な透析アクセスといえる。留置術の際抗血小板剤は十分な休薬期間が必要である。

P-605

腎移植片IgA沈着症におけるGd-IgA1の染色性の検証

¹名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター, ²愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
 畔柳 裕紀¹, 武田 朝美¹, 村田 実奈子¹, 渡辺 裕¹, 伊藤 千晴¹, 田中 章仁¹, 新城 響¹, 大塚 康洋¹, 二村 健太¹, 辻田 誠¹, 後藤 憲彦¹, 渡井 至彦¹, 伊藤 恭彦²

【背景・目的】IgA腎症の病態および進展に関与する因子としてガラクトース欠損型糖鎖異常IgA1(Gd-IgA1)が注目されている。Gd-IgA1を認識するモノクローナル抗体(KM55)を用いて免疫組織学的にGd-IgA1の検出が可能となり, これまでにIgA腎症やIgA血管炎では腎組織中Gd-IgA1の検出が報告されている。腎移植ドナーにもIgA沈着症は存在し, IgA沈着症とIgA腎症の異同について解明に繋げるべく検証を行った。【方法】2009年から2016年の当院における腎移植ベースライン腎生検723症例中, 凍結切片蛍光抗体法で81症例(11.2%)がIgA沈着症と診断され, うち52症例にパラフィン切片免疫蛍光二重染色法を行い, Gd-IgA1の染色性を検証した。【結果】糸球体を観察できた51症例中, 40症例がIgAとKM55が糸球体メサンギウム領域にsegmentalからglobalに一致して陽性, 11症例はIgAとKM55がともに陰性であった。【結論】尿所見異常の乏しいIgA沈着症でもIgA腎症やIgA血管炎と同様に腎組織中にGd-IgA1が存在することが示唆された。

P-606

移植後IgA腎症の状況

¹戸田中央総合病院腎臓内科, ²戸田中央総合病院泌尿器科
 笠岡 江莉¹, 原田 誉子¹, 佐藤 啓太郎¹, 江泉 仁人¹, 井野
 純¹, 清水 朋一², 尾本 和也²

【目的】移植後IgA腎症の再発は臨床でよく遭遇するが, protocol biopsyにて無症状で発見される症例も多い。再発性移植後IgA腎症の症状の発現の有無や再発状況, その予後について把握する事は重要である。【対象】2012年1月から2017年8月までの期間での移植後腎生検559件(216症例)を調査した。原疾患がIgA腎症である症例は52例であり, 原疾患IgA腎症のうち, その再発の割合, 移植関連因子, 血液・尿検査等を調査した。【結果】IgA腎症の再発は52症例中21例(40.4%)であった。病理学的に再発を認めていても尿所見上, 血尿や蛋白尿を認めない無症状例を5例(23.8%)認めた。Graft lossに至った症例は再発症例で1例, 非再発症例で1例認められたが, 再発, 非再発の2群や再発IgA腎症群のうち症状の有無の2群での5年腎生着率の比較で有意差は認めなかった。【考察】再発性移植後IgA腎症は10年腎生着率には影響がないとの報告もあるが, より長期では生着率が低下しているとの報告もあり, また早期に治療介入すべきとの最近の知見を考慮すると, 無症状でも発見できる可能性があるprotocol biopsyの重要性が再認識された。随時症例を加え報告する。

P-607

IgA腎症の腎移植に対する扁桃摘出術の有用性

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター
 大塚 康洋, 渡辺 裕, 伊藤 千晴, 村田 実奈子, 田中 章仁, 新城 響, 二村 健太, 辻田 誠, 後藤 憲彦, 鳴海 俊治, 渡井 至彦, 武田 朝美

IgA腎症の腎移植において扁桃摘出術と非摘出術の違いを観察した。2002年から2013年に当院で施行した腎移植848例中, 原疾患がIgA腎症(原腎生検未施行例含む)は120例で, 移植時年齢60歳以上および服薬アドヒアランス不良例を除外すると108例であった。このうち保存期を含む移植後1年内に扁桃摘出術を施行した群(A群)は44例, 非施行群(B群)は53例であった。ベストeGFRから30%減少をエンドポイントとし, 妊娠, 感染または心血管病による緊急入院, 悪性疾患の出現, 拒絶を認めた症例を除外すると, 各々27例(A群), 33例(B群)であった。A群のうち保存期に扁桃摘出術を施行したのは9例であった。A群とB群でABO不適合(9vs.10, p=1), レシビエント移植時年齢(39.4±10.4 vs 41.4±9.8, p=0.444), ドナー移植時年齢(56.7±10.7 vs 55.5±11.5, p=0.699), 平均フォロー期間(月)(71.1±29.4 vs 74.4±47.4, p=0.755), 移植前透析期間(月)(13.7±27.8 vs 46.9±58.1, p=0.009), IgA腎症再発例(4 vs 2, p=0.394), 光顕で活動性病変を伴うIgA腎症再発例(2 vs 1, p=0.583)であった。5年後にエンドポイントに至らない確率は各々87.4%, 56.3%で, logrank検定はp=0.047であった。A群の腎機能予後が良好であったが再発頻度に有意差がなく, より多くの症例での検討を要する。

P-608

腎移植患者と血液透析患者における腹部大動脈石灰化進展速度の比較

神戸大学腎臓内科

河野 圭志, 藤井 秀毅, 山田 望美, 後藤 公彦, 渡邊 周平, 渡邊 健太郎, 後藤 俊介, 西 慎一

【背景/目的】血管石灰化 (VC) は、慢性腎臓病 (CKD) の重大な合併症であり、腎機能低下とともに進行する。腎移植後には、腎機能改善とともに VC の進展が緩徐になることが知られている。しかし、腎移植 (KT) と血液透析 (HD) における VC を比較した研究は少ない。そこで、我々は腹部大動脈石灰化を KT と HD 患者で比較することとした。【方法】対象は、当院で KT 施行された連続 91 名と、HD 導入された連続 56 名。全患者に CT で abdominal aortic calcification index (ACI) を測定した。KT 群では KT 前と KT 後 1~2 年後、HD 群では HD 導入前と HD 導入後 1 年後に ACI を測定し、1 年間の進展速度 (Δ ACI (%/year)) を算出後に両群で比較した。【結果】KT 群の内訳は、先行的腎移植 17 例、献腎移植 5 例、生体腎移植 69 名で、移植前透析歴は 51.2 ± 55.6 か月であった。 Δ ACI を測定したところ、KT 群は HD 群と比較して有意に低かった。しかし、ベースラインの ACI が HD 群と比較して KT 群で有意に低く、年齢、糖尿病、血圧、喫煙歴などの古典的リスク因子にも両群間で差があった。これらの背景をマッチさせて Δ ACI の比較を行っても、KT 群では HD 群と比較して有意に低かった。【結論】KT 後は HD と比較して VC の進展速度が緩やかになる可能性が示唆された。

P-609

腎移植患者において血清 CTRP9 濃度は血管石灰化抑制と関連する

金沢医科大学腎臓内科学

宮竹 敦彦, 足立 浩樹, 矢部 友久, 藤井 愛, 鶴山 祐子, 岡田 圭一郎, 野村 佳苗, 大串 勇気, 沖野 一晃, 向井 清孝, 藤本 圭司, 横山 仁

【目的】腎移植患者の主な死亡原因である冠動脈疾患 (CVD) と血清アディポネクチン (ADPN) 低値との関連が報告されている。今回 ADPN のパラログである C1q/TNF- α related protein-9 (CTRP9) と血管石灰化との関連について検討した。【方法】当院で腎移植を施行した患者 50 例 (生体腎 43 例、献腎 7 例、男性 33 例、女性 17 例、年齢 31~67 歳) を対象に、8 年間にわたる血清 CTRP9 濃度および血清 ADPN 分画 (高・低分子量) と血管石灰化との関連について評価した。なお、血管石灰化は CT 画像から算出した大動脈石灰化面積指数 (ACAI) で評価した。【結果】腎移植患者において血清 CTRP9 濃度の平均変化量は血清高分子量 ADPN (HMW ADPN) 濃度の平均変化量と正相関を示した ($p = 0.315$, $p = 0.026$)。また血清 CTRP9 濃度の平均変化量は ACAI の平均変化量と負の相関を示した ($p = -0.367$, $p = 0.009$)。多変量解析では、HMW ADPN の平均変化量増加が CTRP9 平均変化量増加の有意な関連因子であった ($p = 0.013$)。また ACAI 改善因子は HMW ADPN 平均変化量増加 ($p = 0.032$) であり、増悪因子は移植時年齢高齢化 ($p = 0.022$) と CVD 既往 ($p = 0.028$) であった。【結論】腎移植患者において、血清 CTRP9 濃度は HMW ADPN 濃度と正相関して変動し、大動脈石灰化の進行を抑制する可能性が示唆される。

P-610

レニン・アンジオテンシン系阻害薬による腎移植レシピエントの心血管病発症の抑制効果

九州大学病態機能内科学, 九州大学臨床腫瘍外科学, 福岡大学腎臓膠原病内科学, 東京女子医科大学泌尿器科

土本 晃裕¹, 松隈 祐太¹, 植木 研次¹, 中川 兼康¹, 岡田 安博², 升谷 耕介³, 奥見 雅由⁴, 中野 敏昭¹, 田邊 一成⁴, 北園 孝成¹

【背景と目的】レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RASi) の腎移植レシピエントの心血管病 (CVD) 抑制効果を明らかにする。【方法】本邦移植施設 4 施設において 2006-12 年に腎移植を受けたレシピエント 900 例を対象とし、移植 1 年後の RASi の使用の有無と、それ以降の総 CVD 発症 (冠動脈疾患、脳卒中 [脳出血・脳梗塞]) の関連性を、傾向スコアによるマッチングと多変量調整を用いて比較した。【結果】患者背景は、平均年齢 46 歳、男性 63%、糖尿病性腎症 16%、生体腎移植 89%、先行的移植 11%、CVD 既往 19% であった。平均観察期間 86 ヶ月中に 79 例が総 CVD (冠動脈疾患 26 例、脳卒中 26 例) を発症した。マッチングでは、総 CVD 発症と冠動脈疾患発症に差はなかったが、脳卒中発症率は RASi 使用群において有意に低かった。RASi 有 1.4 vs RASi 無 6.0 (患者 1000 人年あたり, log-ranked $P = 0.014$)。また、傾向スコアによる多変量調整モデルにおいても結果は同様であった (ハザード比 [95% 信頼区間] 0.20 [0.05-0.50], $P = 0.001$)。【結論】RASi により腎移植レシピエントの脳卒中発症のリスクを軽減できる可能性が示唆された。

P-611

小児腎移植の長期成績；単一施設における 30 年間の検討

東京都立小児総合医療センター泌尿器科, 東京都立小児総合医療センター腎臓内科, 東邦大学医療センター大森病院腎臓センター
青木 裕次郎¹, 佐藤 裕之¹, 原田 涼子², 濱田 陸², 村松 真樹³, 濱崎 祐子³, 宍戸 清一郎³, 酒井 謙³

【目的】小児腎不全患者にとって腎移植 (KTx) は身体的のみならず QOL 向上においても最良の治療法である。小児腎移植後の治療成績について後ろ向きコホート研究を行った。【対象と方法】1975-2009 年までに、都立清瀬小児病院において 18 歳以下で初回の生体腎移植を行った 354 例を対象とし、免疫抑制剤別 Eral (1975-1985 年) Methylprednisolone (MP) + Azathioprine (AZA) (n=97), Era2 (1986-2001 年) Calcineurin inhibitors (CNI) + MP + AZA or Mizoribine (n=152), Era3 (2002-2009 年) Basiliximab + MP + CNI + Mycophenolate mofetil (n=105) とした。ABO 不適合 KTx (n=30) は 1989 年以降に開始した。【結果】男性 201 例 (57%)、移植時年齢と体重は中央値 9.5 歳 (IQR6-13), 20.4 kg (IQR14-31), 観察期間は中央値 15.7 年 (IQR11-23)。全生存率は 10 年 94%, 20 年 89%, 30 年 82% で、死亡率は 6.6 (1000 人年) であった。免疫抑制剤別の 10 年生存率は Eral-3 で 87%, 97%, 97%, 10 年生着率は 51%, 80%, 88% で、50% 生着率は Eral で 9.9 年, Era2 で 25.9 年, ABO 不適合と適合 KTx (Era2 以降) の 10 年生着率は 90%, 84% であった ($p = 0.53$)。移植後 1 年以内の急性拒絶反応の発生率は Eral-3 で 69%, 66%, 29% であった。【結論】小児腎移植の成績は免疫抑制剤の発展と共に改善し、ABO 不適合 KTx も遜色のない成績であった。

P-612

小児腎移植患者における免疫抑制剤の血中濃度に関する臨床的評価

あいち小児保健医療総合センター腎臓科

田中 一樹, 藤田 直也, 日比野 聡, 内田 博之, 西村 竜哉, 北形 綾一, 湯澤 壮太郎

【緒言】腎移植では拒絶反応を抑制する目的で免疫抑制剤を使用するが、有効性・安全性を確保のためこれらの薬剤には TDM の実施が必要となる。しかし、小児腎移植患者の維持期における薬物動態や臨床的評価の報告は少ない。当センターにおける小児腎移植患者の免疫抑制剤：シクロスポリン (CsA), タクロリムス (Tac) ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の血中濃度と臨床的評価の検討を行った。【方法】2012 年 1 月~2017 年 9 月の 5 年間に当センターで生体腎移植術を実施した患者を対象とし後方視的に診療録を用いて調査した。対象患者は 8 症例で、移植 3 ヶ月後から最終観察時までの血中濃度：トラフ値 (Tac), C2 (CsA), AUC0-4, 0-12 (CsA, Tac, MMF) と測定時の免疫抑制剤の体重当たりの投与量、観察期間中の拒絶反応、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、eGFR の年間低下率を評価した。【結果】移植年齢、観察期間の中央値は 7.2 歳、41.5 ヶ月。AUC 測定は CsA: 52 測定, Tac: 5 測定, MMF: 51 測定であった。血中濃度 (中央値) は CsA で C2: 636.5 mg/dL, AUC0-4: 2295.4, AUC0-12: 3622.3。Tac でトラフ値: 5.2 ng/mL, AUC0-4: 51.6, AUC0-12: 99.8, MMF で AUC0-12: 41.5 であった。観察期間中に拒絶反応 4 回, CMV 感染 4 回認め、年間 eGFR 低下率の中央値は 5.04 ml/min/1.73 m² であった。

P-613

腎移植患者においてアディポネクチンは骨格筋量に影響する

金沢医科大学医学部腎臓内科

足立 浩樹, 矢部 友久, 藤井 愛, 宮竹 敦彦, 鶴山 祐子, 岡田 圭一郎, 野村 佳苗, 沖野 一晃, 藤本 圭司, 横山 仁

【背景】慢性腎臓病とサルコペニアとの関連について注目されているが、腎移植後の長期にわたる血清アディポネクチン (ADPN) と骨格筋量との関連について検討した報告はない。【目的と方法】当院にて 1998 年以降に腎移植を施行した 51 例の患者 (男性 31 例、女性 20 例) を後ろ向きに観察調査し、経年的に Psoas muscle index (PMI) と IMAC (Intramuscular adipose tissue) および血清 ADPN 分画 (高・低分子量) との関連について調査した。さらに移植後糖尿病と PMI および IMAC との関連についても検討した。【結果】移植時年齢は移植前 PMI と負の相関、移植前 IMAC とは正相関を示した (各々 $rS = -0.427$, $p < 0.01$, $rS = -0.501$, $p < 0.01$)。腎移植前に比し、PMI は腎移植後に徐々に増加した ($p < 0.01$)。一方、IMAC は腎移植後に低下した後、再び増加した。多変量解析において、PMI の平均変化量に対して高分子量 ADPN 濃度の平均変化量の増加が増悪因子となった ($p = 0.003$)。また、PMI の平均変化量の増加およびスタチン使用が移植後糖尿病の発症に対する増悪因子であった (各々 $p = 0.02$, $p = 0.04$)。【結論】腎移植患者において、血清 ADPN 濃度の変化は腸筋の筋肉量および質の変化に影響を与え、サルコペニアの発症に関与する可能性が考えられる。

P-614

腎移植後レシピエントにおけるカルシウム測定値の乖離

¹岩手県立中央病院腎臓リウマチ科, ²名古屋第二赤十字病院移植内科

中村 祐貴¹, 辻田 誠², 平良 翔吾², 磯部 伸介², 二村 健太², 後藤 憲彦²

【背景】血液透析患者における Hidden hypercalcemia [血清総カルシウム値 (tCa) 正常域かつイオン化カルシウム (iCa) 高値] は有意に死亡率を上昇させる。【目的】本邦の腎移植後レシピエント (Re) における iCa と tCa の関係を調べる。【方法】2018年7-10月に外来を受診し、血液検査と静脈血液ガス分析を同時に施行した19-80歳のRe 305名を対象とした。iCa, tCaをそれぞれ4カテゴリーに分類し、 κ 係数を求め一致度を調べた。【結果】天然ビタミンDを内服していた22名を除く283名を解析した。iCaのカテゴリー別人数はHigh (>1.32 mmol/L), High-normal (1.25-1.32 mmol/L), Low-normal (1.16-1.24 mmol/L), Low (<1.16 mmol/L) の順に15 (5.3%), 119 (42.0%), 131 (46.3%), 18 (6.4%)であった。tCaのカテゴリー別人数はHigh (>10.1 mg/dL), High-normal (9.5-10.1 mg/dL), Low-normal (8.8-9.4 mg/dL), Low (<8.8 mg/dL) の順に19 (6.7%), 100 (35.3%), 140 (49.5%), 24 (8.5%)であった。全対象者の κ 係数は0.361, 先行的腎移植 (PEKT) 例のみ (n=113) での κ 係数は0.274, non-PEKT 例のみ (n=170) での κ 係数は0.409, 糖尿病合併例 (n=92) での κ 係数は0.321, 非合併例 (n=188) での κ 係数は0.393であった。【考察】本邦のReにおけるiCaとtCaの一致度は低い可能性がある。この乖離が予後に及ぼす影響について研究を要する。

P-615

当院の生体肝移植1年後のeGFRの変化と免疫抑制薬の関連についての検討

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学病院移植消化器外科

牟田 久美子¹, 北村 峰昭¹, 太田 祐樹¹, 山下 裕¹, 小畑 陽子¹, 日高 匡章², 江口 晋², 西野 友哉¹

【背景】日本人の生体肝移植後のeGFRの変化と免疫抑制薬の関連についての報告は少ない。【方法】2007年1月から2017年11月までに当院で行われた生体肝移植症例のうち、肝移植後1年間の生着が得られた18歳以上の日本人患者を対象に、肝移植1年後のeGFRの変化とその関連因子を解析した。【結果】対象患者は148名、平均年齢は54.7歳、男性が55.4%で、移植1年後のeGFRが上昇した群は53名、低下した群は95名だった。低下群では上昇群よりも肝移植前のeGFRと移植1年後のタクロリムス (Tac) のトラフ値が有意に高く、トラフ値が高いほどeGFRの低下を認めた。一方移植後Tac単剤投与群と比較してTac+ミコフェノール酸モフェチル投与群では移植前のeGFRが有意に低値だったが、移植1年後のeGFRが上昇した割合が高かった。【結論】生体肝移植1年後のeGFRの変化に免疫抑制薬が関与する可能性が示唆された。

P-616

当院での生体腎移植後のレシピエント eGFR 変化の検討

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院

吉水 秋子, 松井 礼, 杉町 和紀, 杉山 友貴, 坂井 健太郎, 荒巻 和代, 青柳 武史, 谷口 雅彦, 東 治道

【背景】生体腎移植の際のドナー腎の腎機能はより高いほうが望ましい。また、移植後の腎機能にはレシピエントの透析期間、拒絶反応の有無などの要因の他にドナーとレシピエントの体格差や血圧が影響すると考えられている。【目的】生体腎移植後の腎機能に対してドナーとレシピエントの体表面積比の影響を検討する。【方法】当院で2016年から2018年に生体腎移植を行ったレシピエント28症例のうち、拒絶反応や原疾患の再燃などを除き3ヶ月以上の経過観察ができた24症例と1年間経過観察ができた19症例のレシピエント腎機能を検討した。腎移植前のドナー腎機能で2群に分け周術期から移植後3ヶ月、1年後のレシピエント腎機能を後方観察した。また、ドナー/レシピエントの体表面積比の影響を検討した。【結果】術前シリンチにより評価したドナー移植腎GFRでGFR 40 ml/min/1.73 m²未満とGFR 40 ml/min/1.73 m²以上の2群に分けレシピエント eGFR の術後の変化を検討した。ドナーGFR 40未満の群に比べてドナーGFR 40以上の群の方が退院後のレシピエント eGFR が改善する傾向にあった。ドナー/レシピエントの体表面積比とレシピエント eGFR の変化に明らかな関係性は認めなかった。

P-617

生体肝移植症例における術前の腎機能とグラフト喪失に関する検討

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学病院移植消化器外科

北村 峰昭¹, 牟田 久美子¹, 太田 祐樹¹, 山下 裕¹, 小畑 陽子¹, 日高 匡章², 江口 晋², 西野 友哉¹

【背景】肝移植前の腎機能はグラフト喪失に関係するとされているが、検尿所見や利尿剤の有無などを含めた検討はほとんど行われていない。【方法】2000年~2017年に当院で生体肝移植を施行された18歳以上の症例を対象とし、患者背景と肝臓の生着について検討した。【結果】対象症例は244名、平均年齢54歳、男性57%であった。術前に21%で尿血、10%で尿蛋白が陽性で、64%で利尿剤が投与されていた。平均観察期間67カ月中に88症例 (36%) でグラフト喪失に至った。レシピエントの年齢、性別、ドナー年齢、HCV感染、移植前の糖尿病・高血圧で補正したCOX 回帰モデルで、eGFRはグラフト喪失のリスク因子 (HR 0.99, 95%CI 0.982-0.998, p=0.01) であった。上記モデルを検尿異常と利尿剤でさらに補正すると、eGFRは (HR 0.98, 95%CI 0.975-0.994, p=0.002) とよりグラフト喪失に関連していた。【考察・結論】eGFRによる肝移植におけるグラフト喪失リスクの検討においては、腎機能に影響すると思われる因子の補正が重要と考えられた。

P-618

レシピエントの腎移植前貧血と腎移植後早期感染症発症との関連についての検討

¹大阪急性期・総合医療センター腎臓高血圧内科, ²大阪急性期・総合医療センター泌尿器科

川村 知央¹, 葛原 宏一², 上床 隆太¹, 高塚 泰輔¹, 芳村 大介¹, 岩田 幸真¹, 奥嶋 拓樹¹, 飯尾 麗¹, 勝二 達也¹, 林晃正¹

【背景】2001年以降のレシピエント死亡原因として感染症が最多で、生命予後改善のため感染症発症を減らすことは重要な課題である。【目的】腎移植手術直前の貧血を含む因子が、腎移植後早期感染症発症に関連するかどうかを検討する。【対象と方法】2008年から2017年に当院で腎移植を受けた164例から2次移植症例6例を除いた158例。腎移植手術後6ヶ月以内の感染症発症と腎移植時の患者背景、臨床検査データ、先行的腎移植 (PEKT)・献腎移植の有無、免疫抑制薬の種類の関連を検討した。【結果】年齢の中央値は45歳。生体腎移植例は150例、先行的腎移植例は46例。感染症発症群では、男性 (p<0.01), PEKT (p=0.02) が多く、Hb (10.0 vs 12.0, p=0.02), 血清Alb値 (3.8 vs 4.0, p=0.03), 血清Mg値 (2.1 vs 2.3, p<0.01) が有意に低値、多変量ロジスティック回帰分析では男性 (OR 3.03 [95%CI 1.17-7.86], p=0.02) のみ有意に関連した。サブグループ解析では、非PEKT例 (P for interaction =0.06), 糖尿病合併例 (P for interaction =0.04) では、Hb低値が腎移植後早期感染症発症に関連する傾向がみられた。【結論】非PEKTにおいて移植前の貧血管理が腎移植後早期感染症と関連することが示唆された。

P-619

Rituximabを使用した血液型マイナーミスマッチ生体腎移植における溶血性貧血の発症の検討

東邦大学腎臓学講座

須藤 友紀, 篠田 和伸, 小口 英世, 村松 真樹, 水谷 年秀, 大西 弘夏, 板橋 淑裕, 兵頭 洋二, 高橋 雄介, 櫻林 啓, 宍戸 清一郎, 酒井 謙

腎移植では、血液型メジャーマイナーミスマッチ (A→B, B→A), マイナーミスマッチ (O→A, O→B, O→AB, A→AB, B→AB) において抗レシピエント血液型抗体による溶血性貧血の頻度は約10%と報告されてきた。今回、抗CD20抗体 (リツキシマブ [RIT]) 使用下での溶血性貧血発症を検討した。血液型不適合移植に対してRIT+バシリキシマブ導入免疫抑制を施行した92例のうち、メジャーマイナーミスマッチ (A→B, B→A) は19例あったが、溶血性貧血発症例はなかった。既存HLA抗体陽性症例に対しRIT+抗ヒト胸腺グロブリン (ATG) 導入免疫抑制による腎移植24例の内、血液型マイナーミスマッチは10例で、1例 (B→A) において溶血性貧血を発症した。本例では術後16日目にHb 5.8 g/dL, 間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビン低値を認めた。ABO直接クームス試験陽性で抗A-IgG, IgM抗体 (抗体価x2) が検出され、O型洗浄赤血球輸血で治療した。RIT使用によりドナー由来血液型抗体産生Bリンパ球活性は十分に抑えられていたと考えられる。しかしATGを併用するとレシピエント側が過剰免疫抑制となり、レシピエント側のドナーリンパ球排除機構が不十分になる場合がある可能性が示唆された。

P-620

当院における維持透析患者と腎移植患者のQOLの評価

¹京都桂病院, ²伊東泌尿器科長濱 寛二¹, 伊東 晴喜², 伊東 三喜雄²

【目的】当院は1981年に開設し、慢性腎不全患者に対する維持血液透析を開始した。19床と大規模とはいえない施設であるが、開設当初より腎移植の情報提供につとめてきた。当院から紹介し腎移植を受けた患者のQOLの改善を評価する【対象と方法】1981年から2018年まで当院から紹介し腎移植を受けるにいたった19名の腎移植後の患者と、当院で維持透析施行中の53名の患者を対象とした。これらの患者に、SF-36（日本語版 Ver2）を用いたアンケート方式によるQOL評価を行った。前者を移植群、後者を透析群として2群間の差を検討した。さらに腎移植後のストレスと健康関連QOL（HQOL）の関係を比較評価した【結果】透析群は移植群に比し有意に高齢であった。透析期間にかかわらずHQOLは移植群において有意に優っていた。移植後HQOLに強く影響するストレス因子は拒絶反応・感染症の可能性の項目であった。【まとめ】透析患者のQOLは著明に改善したが、移植患者のQOLは透析患者に優る。移植患者のHQOLに関わるストレスは医療費の負担や外見の変化よりも生着に関連する拒絶反応・感染症の可能性であった。

P-621

当院における生体腎移植1時間腎生検とドナーの背景因子についての検討

¹神戸大学腎臓内科, ²神戸大学泌尿器科後藤 俊介¹, 藤井 秀毅¹, 石村 武志², 藤澤 正人², 西 慎一¹

【背景】本邦では生体腎移植においてマージナルドナーと呼ばれるドナーからの移植も行われており、ドナーにおいてもいくつかの背景因子を持った症例が少なからず存在する。この背景因子と腎移植1時間腎生検との関連について、当院の症例について検討した【方法】2014年7月から2017年6月で当院にて腎移植を行い評価可能な腎生検検体のあった55例を対象として、背景因子と腎組織所見との関連を検討した。【結果】腎組織について間質の線維化や尿細管の萎縮はすべての症例において25%未満であった。細動脈硝子化は半数近くの症例で認め、一部では壁の50%以上の硝子化を認めた。背景因子との比較では糖尿病または糖尿病の疑いのある症例に細動脈硝子化が強い傾向を認めた。【結論】腎移植ドナーにおいても中程度以上の細動脈硝子化を認めることがあり、糖尿病の背景がそれと関連している可能性が示唆された。

P-622

腎提供前に減量を必要とした生体腎移植ドナーの短期予後の検討

山形大学医学部腎泌尿器外科学講座

西田 隼人, 山岸 敦史, 福原 宏樹, 櫻井 俊彦, 内藤 整, 川添 久, 山辺 拓也, 加藤 智幸, 土谷 順彦

腎提供前に肥満に対して減量を必要とした生体腎移植ドナーの短期予後について検討した。2009年から2017年に当科で生体腎移植ドナーとして腎提供した55例を対象とした。減量群と非減量群において、背景因子、腎提供後の体重の変化、腎提供後新規の高血圧、糖尿病発症頻度、腎提供後の腎機能の推移について比較検討した。提供前に減量を必要としたのは13例だった。7例が高血圧を、2例が糖尿病を、1例が高脂血症を罹患していた。BMIは、減量前26.6±2.6から減量後22.3±2.0に減少していたが、提供後BMI25.5±2.4と増加しており、BMI≤25を維持できていたのは3例のみだった。減量群と非減量群との観察期間に有意差を認めなかった。新規高血圧は、減量群で1例、非減量群で3例と有意差を認めず、新規糖尿病は減量群で認めず非減量群で1例認めた。減量群と非減量群で、術前Ccr、術前eGFR、術前シスタチンCに有意差を認めず、術後eGFRと術後シスタチンCにも有意差は認めなかったが、術後シスタチンCは減量群で高い傾向を認めた。減量し腎提供したドナーにおいて、新規の高血圧および糖尿病の頻度は高くなく、腎機能の低下も大きくはなかったが、多くの症例でリバウンドしており、腎提供後の介入が必要である。

P-623

2017年Banff分類における慢性活動性T細胞関連拒絶の意義：1年プロトコル生検の検討

¹九州大学病態機能内科学, ²九州大学臨床・腫瘍外科学, ³福岡大学腎臓・膠原病内科学中川 兼康¹, 土本 晃裕¹, 松隈 祐太¹, 植木 研次¹, 山田 俊輔¹, 岡部 安博², 升谷 耕介³, 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景と目的】2017年Banff分類（新分類）で慢性活動性T細胞関連拒絶（CaTCMR）が再定義された。この診断の意義を明らかにする。【対象と方法】2009年から2013年に当院で1年プロトコル生検（1yPB）を施行した患者を対象に、Cr2倍化もしくは移植腎廃絶をエンドポイント（EP）として、1yPBにおけるCaTCMRとEPとの関係をCox比例ハザードモデルを用いて検討した。【結果】対象は258例、年齢（中央値〔四分位範囲〕）は46（35-56）歳、女性42%で、観察期間（77〔66-91〕月）中25例がEPに到達した。旧分類で拒絶なし（3例）、急性T細胞関連拒絶（ATCMR, 17例）、境界型（12例）と診断された32例が、新たにCaTCMRに分類された。新分類でのCaTCMRは、旧分類で診断された3例とあわせて、35例に増加し、うち6例がEPに到達した。一方、新分類でATCMRと診断された5例はEPに到達しなかった。新分類でのCaTCMRは、多変量調整後も拒絶なし+境界型群と比較してEP発生の危険因子であった（ハザード比〔95%信頼区間〕、3.6〔1.1-12.0〕、P=0.039）。【結論】今回の改訂により、急性拒絶反応/境界型と診断された症例のうち予後不良症例がCaTCMRに再分類され、精度の高い移植腎機能の予後予測が可能となった。

P-624

移植内科との医療連携による変化の検討と提案

¹春日井市民病院腎臓内科, ²名古屋第二赤十字病院移植内科三村 哲史¹, 加藤 彰寿¹, 峠田 直人¹, 野田 悠平¹, 丹羽 俊輔¹, 坂 洋祐¹, 成瀬 友彦¹, 渡邊 有三¹, 辻田 誠²

生体腎移植の症例数は年々増加しており、生着率などの成績も以前と比し格段に改善している。当院でも腎移植を積極的に患者へ情報提供してきたが、担当医師によって情報提供に差がある状況であった。状況打開の為、2016年4月より名古屋第二赤十字病院・移植内科から月一回の外来業務を依頼。2014~15年度と2016~17年度を比較して紹介数は11例から39例と劇的に増加した。紹介から移植に至る率は下がった（72.7%→61.5%）が、これは様々な患者に数多く情報提供できたことを意味した。またPEKT率が増加した（37.5%→83.3%）ことはCKD早期の段階で移植外来を受診できていることを示唆した。生体腎移植の対象患者が増加する中で、一時的に血液透析が必要となる例も多くみられてきた。その流れは通常、内シャント作成し、血液透析を短期間施行され生体腎移植術施行、心負荷軽減のために内シャント閉鎖の手術を施行することが一般的である。しかし、手術を複数回必要とすることや、移植腎廃絶後に内シャント作成する時に手術が困難になることも予想され、患者に不利益となる可能性がある。当院では、短期間の血液透析にカフ型の長期留置型カテーテルを使用する方法で、その効果を検討。経験症例を踏まえ、その有用性と問題点を提示する。

P-625

沖永良部島における10年間の移植医療連携について

¹大阪医科大学附属病院血液浄化センター, ²沖永良部徳洲会病院内科平野 一¹, 渡慶次 賀博², 東 治人¹

【はじめに】沖永良部島は奄美群島の南西部の離島である。以前は腎代替療法に関しては血液透析が主であった。腎移植の選択が困難であった背景には、腎移植に対する啓蒙・普及がなかったこと、移植後の受診は島外への渡航が必須であったこと、専門医不在のため緊急時の対処ができないことなどがあった。そこで、患者が腎移植医療を選択できるよう、10年前に地元施設との連携により移植外来を創設した。【方法】腎移植手術は島の専門施設で行い、帰島後は移植外来でフォローアップを行える体制を整えた。検査結果の異常時は、直ちに当院に伝えられ、緊急時には地元の医師と相談し、現地で対処できる連携体制を構築した。【結果】現在、腎移植患者数は13名（男性8名、女性5名）である。平均生着期間は2679±2465日。平均血清Crは1.19±0.29 mg/dlである。術後合併症に関しては、アデノウイルス感染症、CMV感染症がそれぞれ1例、移植後リンパ増殖性疾患が2例あった。この10年間で移植腎機能廃絶症例はなく、CVDによる死亡例が1例あった。【結論】医療資源が乏しい離島における腎代替療法において、腎移植の普及は非常に重要である。今回移植専門医と地元の臨床医との密な連携により、長期にわたり安全な移植医療を継続することが可能であった。

索引 — 司会者

司会	セッション	日時	会場
F			
Fliser, Danilo	JSN/ERA-EDTA Joint Symposium	6月22日(土) 9:00~11:00	第10会場(国際会議室)
Fukagawa, Masafumi	JSN/KDIGO Joint Symposium	6月22日(土) 15:40~17:40	第10会場(国際会議室)
Fukami, Kei	Asian Session-Poster	6月21日(金) 11:36~12:18	ポスター会場(イベントホール)
H			
Hanafusa, Norio	CKD1 (Clinical Research)	6月21日(金) 15:00~16:00	第5会場(展示室212)
Hirahashi, Junichi	Acute Kidney Injury	6月22日(土) 16:40~17:40	第5会場(展示室212)
I			
Iseki, Kunitoshi	JSN/KDIGO Joint Symposium	6月22日(土) 15:40~17:40	第10会場(国際会議室)
Ishimoto, Takuji	English Poster Session 1-Poster	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
K			
Kume, Shinji	Glomerular Disease (Clinical Research)	6月22日(土) 10:00~11:00	第5会場(展示室212)
N			
Nakagawa, Takahiko	CKD/DKD (Basic Research)	6月22日(土) 17:40~18:40	第5会場(展示室212)
Nakano, Toshiaki	Genetics/Physiology/Others	6月22日(土) 15:40~16:40	第5会場(展示室212)
O			
Ohara, Mamiko	English Poster Session 2-Poster	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
Otani, Masako	Asian Session-Poster	6月21日(金) 11:00~11:36	ポスター会場(イベントホール)
Q			
Quaggin, Susan E.	JSN/ASN Joint Symposium	6月21日(金) 15:30~17:30	第10会場(国際会議室)
S			
Sakai, Ken	CKD2 (Clinical Research)	6月21日(金) 16:00~17:00	第5会場(展示室212)
Suzuki, Yusuke	JSN/ERA-EDTA Joint Symposium	6月22日(土) 9:00~11:00	第10会場(国際会議室)
T			
Takeda, Tetsuro	Glomerular Disease (Basic Research)	6月22日(土) 9:00~10:00	第5会場(展示室212)
Tang, Sydney	Asian Session	6月21日(金) 9:00~10:45	第10会場(国際会議室)
Y			
Yokoo, Takashi	Asian Session	6月21日(金) 9:00~10:45	第10会場(国際会議室)
Yuzawa, Yukio	JSN/ASN Joint Symposium	6月21日(金) 15:30~17:30	第10会場(国際会議室)
あ			
秋岡 祐子	よくわかるシリーズ9	6月22日(土) 18:10~18:40	第11会場(会議室141+142)
旭 浩一	慢性腎臓病6(その他)ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
渥美 達也	シンポジウム5	6月21日(金) 15:30~17:30	第3会場(白鳥ホール(南))
阿部 高明	シンポジウム7	6月22日(土) 9:00~11:00	第2会場(白鳥ホール(北))
安部 秀斉	糖尿病性腎臓病の分子機構2	6月21日(金) 16:00~17:00	第7会場(会議室222+223)

阿部 雅紀	よくわかるシリーズ 13 糖尿病性腎臓病の臨床	6月23日(日) 15:10~15:40	第11会場(会議室141+142)
		6月23日(日) 10:00~11:00	第4会場(展示室211)
荒木 信一	糖尿病性腎臓病の分子機構 1	6月21日(金) 15:00~16:00	第7会場(会議室222+223)
有馬 秀二	慢性腎臓病 1	6月21日(金) 17:00~18:00	第5会場(展示室212)
安西 尚彦	水・電解質輸送の分子機構	6月22日(土) 10:00~11:00	第4会場(展示室211)

い

飯島 一誠	シンポジウム 20	6月23日(日) 13:40~15:40	第8会場(会議室234)
井尾 浩章	腎性貧血	6月22日(土) 9:00~10:00	第7会場(会議室222+223)
池住 洋平	シンポジウム 20	6月23日(日) 13:40~15:40	第8会場(会議室234)
猪阪 善隆	総会長主導企画 2	6月22日(土) 15:40~17:40	第1会場(センチュリーホール)
石光 俊彦	高血圧 1	6月21日(金) 9:00~10:00	第7会場(会議室222+223)
板橋美津世	血管炎・自己免疫疾患 2 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
市原 淳弘	高血圧 2	6月21日(金) 10:00~11:00	第7会場(会議室222+223)
伊藤 修	慢性腎臓病 3	6月23日(日) 14:40~15:40	第10会場(国際会議室)
伊藤 貞嘉	招請講演 1	6月21日(金) 11:10~12:00	第1会場(センチュリーホール)
伊藤 孝史	教育講演 6	6月22日(土) 10:00~11:00	第11会場(会議室141+142)
伊藤 恭彦	シンポジウム 9	6月22日(土) 9:00~11:00	第6会場(会議室224)
稲城 玲子	シンポジウム 3	6月21日(金) 9:00~11:00	第9会場(会議室232+233)
稲熊 大城	シンポジウム 10	6月22日(土) 9:00~11:00	第8会場(会議室234)
猪原登志子	臨床研究 1 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
今井 圓裕	シンポジウム 16	6月23日(日) 9:00~11:00	第6会場(会議室224)
伊與田雅之	腎と炎症の分子機構	6月22日(土) 15:40~16:40	第4会場(展示室211)
岩田 恭宜	ループス腎炎 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

う

植木浩二郎	学会主導企画 3	6月22日(土) 9:00~11:00	第1会場(センチュリーホール)
上田 誠二	バイオマーカー	6月22日(土) 17:40~18:40	第10会場(国際会議室)
上田 善彦	腎疾患の病理・画像診断	6月23日(日) 13:40~14:40	第9会場(会議室232+233)
上村 治	慢性腎臓病 2	6月23日(日) 13:40~14:40	第10会場(国際会議室)
内田 明子	学会主導企画 6	6月22日(土) 16:40~18:40	第3会場(白鳥ホール(南))
内田 啓子	学会主導企画 1	6月21日(金) 9:00~11:00	第2会場(白鳥ホール(北))
内田 信一	教育講演 4 シンポジウム 15	6月21日(金) 17:00~18:00	第8会場(会議室234)
		6月23日(日) 9:00~11:00	第3会場(白鳥ホール(南))
内田 治仁	慢性腎臓病 1(基礎) ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
宇津 貴	臨床研究 2 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
乳原 善文	シンポジウム 11	6月22日(土) 9:00~11:00	第9会場(会議室232+233)

お

大江 和彦	学会主導企画 2	6月21日(金) 15:30~17:30	第2会場(白鳥ホール(北))
大蔵 隆文	高血圧 2・腎血行動態 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
大橋 靖	栄養・食事療法 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
大家 基嗣	シンポジウム 6	6月21日(金) 15:30~17:30	第9会場(会議室232+233)
岡田 浩一	学会主導企画 2	6月21日(金) 15:30~17:30	第2会場(白鳥ホール(北))
尾田 高志	血管炎・自己免疫疾患 1 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
小山 雄太	オンコネフロロジー ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

か

角田 隆俊	血液透析 2	6月23日(日) 14:40~15:40	第7会場(会議室222+223)
笠原 正登	慢性腎臓病 3(治療薬) ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
風間順一郎	よくわかるシリーズ 2	6月21日(金) 16:00~16:30	第11会場(会議室141+142)

柏原 直樹	招請講演 3	6月22日(土) 11:30~12:20	第1会場(センチュリーホール)
	大島賞受賞講演	6月21日(金) 14:00~14:30	第1会場(センチュリーホール)
	CSA(Clinical Scientist Award)受賞講演	6月21日(金) 13:30~14:00	第1会場(センチュリーホール)
	学会主導企画 7	6月23日(日) 9:00~11:00	第1会場(センチュリーホール)
糟野 健司	基礎研究1(ネフロン構成細胞)ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
片瀨 律子	IgA腎症の臨床	6月21日(金) 16:00~17:00	第4会場(展示室211)
勝野 敬之	ネフローゼ症候群3(生物製剤)ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
加藤 明彦	急性腎障害1	6月21日(金) 9:00~10:00	第4会場(展示室211)
加藤 規利	バイオマーカー ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
要 伸也	学会主導企画 6	6月22日(土) 16:40~18:40	第3会場(白鳥ホール(南))
金子 一成	シンポジウム 7	6月22日(土) 9:00~11:00	第2会場(白鳥ホール(北))
叶澤 孝一	臨床研究 2	6月21日(金) 10:00~11:00	第5会場(展示室212)
上條 祐司	よくわかるシリーズ 12	6月23日(日) 14:40~15:10	第11会場(会議室141+142)
亀井 宏一	遺伝性腎疾患 3 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
河内 裕	教育講演 1	6月21日(金) 9:00~10:00	第11会場(会議室141+142)
川村 哲也	教育講演 7	6月22日(土) 15:40~16:40	第3会場(白鳥ホール(南))

き

岸 誠司	基礎研究2(ネフロン構成細胞)ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
北村健一郎	シンポジウム 4	6月21日(金) 15:30~17:30	第1会場(センチュリーホール)
喜多村真治	基礎研究5(腎線維化)ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
北村 博司	委員会企画 2	6月21日(金) 15:30~17:30	第6会場(会議室224)
	糖尿病性腎臓病の病理	6月23日(日) 9:00~10:00	第4会場(展示室211)

く

草場 哲郎	腎の恒常性維持と保護	6月23日(日) 9:00~10:00	第5会場(展示室212)
黒川 清	特別講演 1	6月22日(土) 14:00~14:50	第1会場(センチュリーホール)
栗原 孝成	よくわかるシリーズ 6	6月22日(土) 16:40~17:10	第11会場(会議室141+142)

け

剣持 敬	シンポジウム 14	6月22日(土) 15:40~17:40	第9会場(会議室232+233)
------	-----------	----------------------	------------------

こ

小出 滋久	よくわかるシリーズ 10	6月23日(日) 13:40~14:10	第11会場(会議室141+142)
小岩 文彦	CKD-MBD	6月23日(日) 10:00~11:00	第7会場(会議室222+223)
合田 朋仁	糖尿病性腎臓病3(治療薬)ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
小杉 智規	糖尿病性腎臓病1(基礎)ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
後藤 眞	IgA腎症の分子機構	6月21日(金) 17:00~18:00	第4会場(展示室211)
古波蔵健太郎	よくわかるシリーズ 1	6月21日(金) 15:30~16:00	第11会場(会議室141+142)
駒形 嘉紀	シンポジウム 8	6月22日(土) 9:00~11:00	第3会場(白鳥ホール(南))
小松 弘幸	腎炎・ネフローゼの臨床	6月22日(土) 15:40~16:40	第11会場(会議室141+142)
小松田 敦	教育講演 5	6月22日(土) 9:00~10:00	第11会場(会議室141+142)
駒場 大峰	CKD-MBD ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
今田 恒夫	シンポジウム 2	6月21日(金) 9:00~11:00	第8会場(会議室234)

さ

櫻田 勉	腹膜透析	6月22日(土) 15:40~16:40	第7会場(会議室222+223)
佐藤 博	委員会企画 1	6月21日(金) 9:00~11:00	第6会場(会議室224)
佐藤 稔	シンポジウム 2	6月21日(金) 9:00~11:00	第8会場(会議室234)

し

四方 賢一	糖尿病性腎臓病4(治療薬)ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
重松 隆	シンポジウム 1	6月21日(金) 9:00~11:00	第3会場(白鳥ホール(南))

柴垣 有吾	教育講演 9	6月23日(日) 10:00~11:00	第11会場(会議室141+142)
島 友子	小児ネフローゼ	6月22日(土) 17:40~18:40	第8会場(会議室234)
島田美智子	ネフローゼ症候群1(検査)ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
清水 章	教育講演8	6月23日(日) 9:00~10:00	第11会場(会議室141+142)
	委員会企画1	6月21日(金) 9:00~11:00	第6会場(会議室224)
志水 英明	CME	6月23日(日) 9:00~11:00	第8会場(会議室234)
	特別企画	6月22日(土) 17:10~18:40	第7会場(会議室222+223)
清水 美保	糖尿病性腎臓病2(臨床)ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
下澤 達雄	内分泌・代謝 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
常喜 信彦	心血管合併症 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
白井小百合	慢性腎臓病4(臨床)ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

す

菅波 孝祥	SGLT2阻害薬	6月21日(金) 17:00~18:00	第7会場(会議室222+223)
杉山 斉	シンポジウム8	6月22日(土) 9:00~11:00	第3会場(白鳥ホール(南))
鈴木 祐介	総会長主導企画3	6月23日(日) 9:00~11:15	第2会場(白鳥ホール(北))
鈴木 芳樹	腎臓病療養指導	6月21日(金) 15:00~16:00	第8会場(会議室234)

そ

蘇原 映誠	シンポジウム17	6月23日(日) 9:00~11:00	第9会場(会議室232+233)
-------	----------	---------------------	------------------

た

高市 憲明	尿酸 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
竹内 康雄	急性腎障害2	6月21日(金) 10:00~11:00	第4会場(展示室211)
田中 章郎	多職種連携2 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
田中亮二郎	遺伝性腎疾患2	6月23日(日) 10:00~11:00	第10会場(国際会議室)
谷山 佳弘	腎機能評価 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
田村 功一	教育講演2	6月21日(金) 10:10~11:10	第11会場(会議室141+142)
	シンポジウム16	6月23日(日) 9:00~11:00	第6会場(会議室224)

つ

塚本 達雄	脂質代謝	6月22日(土) 10:00~11:00	第7会場(会議室222+223)
土谷 健	シンポジウム13	6月22日(土) 15:40~17:40	第8会場(会議室234)
坪井 直毅	シンポジウム3	6月21日(金) 9:00~11:00	第9会場(会議室232+233)
鶴岡 秀一	よくわかるシリーズ5	6月21日(金) 17:30~18:00	第11会場(会議室141+142)

て

寺田 典生	シンポジウム19	6月23日(日) 13:40~15:40	第6会場(会議室224)
寺脇 博之	腹膜透析 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

と

土井 研人	シンポジウム19	6月23日(日) 13:40~15:40	第6会場(会議室224)
藤乗 嗣泰	高血圧1 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
友 雅司	血液透析3 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
戸谷 義幸	血液透析1 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
鳥巢久美子	急性腎障害 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

な

長尾 静子	腎疾患動物モデル	6月23日(日) 14:40~15:40	第5会場(展示室212)
長澤 康行	IgA腎症・IgA血管炎2 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
中島 衡	血管炎	6月23日(日) 14:40~15:40	第4会場(展示室211)
長洲 一	特別企画	6月22日(土) 17:10~18:40	第7会場(会議室222+223)

長瀬 美樹	よくわかるシリーズ 4 基礎研究 4 (炎症・再生・解析) ポスター	6月21日(金) 17:00~17:30 6月21日(金) 11:00~12:15	第11会場(会議室141+142) ポスター会場(イベントホール)
長田 太助	腎線維化	6月23日(日) 13:40~14:40	第5会場(展示室212)
長田 道夫	委員会企画 5	6月23日(日) 13:40~15:40	第3会場(白鳥ホール(南))
中西 浩一	シンポジウム 11	6月22日(土) 9:00~11:00	第9会場(会議室232+233)
中元 秀友	学会主導企画 7	6月23日(日) 9:00~11:00	第1会場(センチュリーホール)
成田 一衛	総会長主導企画 3 学会主導企画 5 シンポジウム 6	6月23日(日) 9:00~11:15 6月22日(土) 18:20~18:50 6月21日(金) 15:30~17:30	第2会場(白鳥ホール(北)) 第1会場(センチュリーホール) 第9会場(会議室232+233)
成瀬 友彦	慢性腎臓病 5 (臨床) ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
南学 正臣	招請講演 3 学会主導企画 3 シンポジウム 12	6月22日(土) 11:30~12:20 6月22日(土) 9:00~11:00 6月22日(土) 15:40~17:40	第1会場(センチュリーホール) 第1会場(センチュリーホール) 第2会場(白鳥ホール(北))

に

西 慎一	招請講演 4 シンポジウム 14 委員会企画 2	6月23日(日) 11:00~11:50 6月22日(土) 15:40~17:40 6月21日(金) 15:30~17:30	第1会場(センチュリーホール) 第9会場(会議室232+233) 第6会場(会議室224)
西 裕志	基礎研究 3 (炎症・再生・解析) ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
西中村隆一	シンポジウム 18	6月23日(日) 13:40~15:40	第2会場(白鳥ホール(北))
西野 友哉	血液透析 2 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
西山 成	シンポジウム 15	6月23日(日) 9:00~11:00	第3会場(白鳥ホール(南))

の

野津 寛大	シンポジウム 17	6月23日(日) 9:00~11:00	第9会場(会議室232+233)
-------	-----------	---------------------	------------------

は

長谷川 元	ナトリウム・カリウム調節 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
長谷川みどり	委員会企画 3	6月22日(土) 11:00~11:30	第1会場(センチュリーホール)
八田 告	地域連携 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
花岡 一成	遺伝性腎疾患 2 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
濱田千江子	感染症・サルコペニア ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
濱野 高行	シンポジウム 12	6月22日(土) 15:40~17:40	第2会場(白鳥ホール(北))
原 重雄	腎生検・腎病理診断 2 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

ひ

日高 寿美	慢性腎臓病 2 (検査) ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
人見 浩史	腎の発生・再生	6月23日(日) 10:00~11:00	第5会場(展示室212)
平田 純生	シンポジウム 9	6月22日(土) 9:00~11:00	第6会場(会議室224)
廣村 桂樹	シンポジウム 5	6月21日(金) 15:30~17:30	第3会場(白鳥ホール(南))

ふ

深川 雅史	シンポジウム 1	6月21日(金) 9:00~11:00	第3会場(白鳥ホール(南))
深津 敦司	多職種連携 1 ポスター	6月22日(土) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

ほ

星野 純一	教育講演 3	6月21日(金) 16:00~17:00	第8会場(会議室234)
堀江 重郎	シンポジウム 13	6月22日(土) 15:40~17:40	第8会場(会議室234)
堀尾 勝	ネフロン数と GFR	6月23日(日) 14:40~15:40	第9会場(会議室232+233)
本田 一穂	腎生検・腎病理診断 1 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

ま

正木 崇生	よくわかるシリーズ 11	6月23日(日) 14:10~14:40	第11会場(会議室141+142)
-------	--------------	----------------------	-------------------

益澤 尚子	委員会企画 4	6月22日(土) 15:40~17:40	第6会場(会議室224)
松尾 清一	会長講演 特別講演2	6月22日(土) 13:20~14:00 6月22日(土) 14:50~15:30	第1会場(センチュリーホール) 第1会場(センチュリーホール)
松阪 泰二	ネフローゼの分子機構	6月22日(土) 16:40~17:40	第4会場(展示室211)
丸山 彰一	総会長主導企画2	6月22日(土) 15:40~17:40	第1会場(センチュリーホール)
丸山 弘樹	血液透析1	6月23日(日) 13:40~14:40	第7会場(会議室222+223)

み

水口 潤	移植2 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
美馬 晶	臓器連関	6月23日(日) 9:00~10:00	第7会場(会議室222+223)
美馬 亨	ループス腎炎	6月23日(日) 13:40~14:40	第4会場(展示室211)
三村維真理	教育講演2	6月21日(金) 10:10~11:10	第11会場(会議室141+142)
宮崎真理子	教育講演7	6月22日(土) 15:40~16:40	第3会場(白鳥ホール(南))

む

向山 政志	シンポジウム4	6月21日(金) 15:30~17:30	第1会場(センチュリーホール)
武藤 智	遺伝性腎疾患1	6月23日(日) 9:00~10:00	第10会場(国際会議室)

も

望月 俊雄	遺伝性腎疾患1 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
森 潔	急性腎障害3	6月21日(金) 15:00~16:00	第4会場(展示室211)
森 建文	ストレス応答	6月22日(土) 17:40~18:40	第4会場(展示室211)
森 龍彦	特別企画	6月22日(土) 17:10~18:40	第7会場(会議室222+223)
森 典子	移植1 ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
森山 能仁	IgA腎症・IgA血管炎1 ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
守山 敏樹	シンポジウム10	6月22日(土) 9:00~11:00	第8会場(会議室234)
両角 國男	腎移植	6月22日(土) 17:40~18:40	第9会場(会議室232+233)
門川 俊明	CME	6月23日(日) 9:00~11:00	第8会場(会議室234)
	委員会企画5	6月23日(日) 13:40~15:40	第3会場(白鳥ホール(南))

や

八木澤 隆	泌尿器疾患・アクセス ポスター	6月23日(日) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)
安田日出夫	よくわかるシリーズ3	6月21日(金) 16:30~17:00	第11会場(会議室141+142)
柳田 素子	総会長主導企画1	6月21日(金) 9:00~11:00	第1会場(センチュリーホール)
山縣 邦弘	学会主導企画1	6月21日(金) 9:00~11:00	第2会場(白鳥ホール(北))
山口 直人	臨床研究1	6月21日(金) 9:00~10:00	第5会場(展示室212)
山本 泉	委員会企画4	6月22日(土) 15:40~17:40	第6会場(会議室224)
楊 國昌	ネフローゼ症候群2(臨床) ポスター	6月21日(金) 11:00~12:15	ポスター会場(イベントホール)

ゆ

湯澤由紀夫	学会主導企画4	6月22日(土) 17:40~18:20	第1会場(センチュリーホール)
-------	---------	----------------------	-----------------

よ

横尾 隆	シンポジウム18	6月23日(日) 13:40~15:40	第2会場(白鳥ホール(北))
横山啓太郎	よくわかるシリーズ7	6月22日(土) 17:10~17:40	第11会場(会議室141+142)
横山 仁	よくわかるシリーズ8	6月22日(土) 17:40~18:10	第11会場(会議室141+142)

わ

脇野 修	低酸素応答	6月22日(土) 9:00~10:00	第4会場(展示室211)
和田 隆志	招請講演2	6月21日(金) 14:30~15:20	第1会場(センチュリーホール)
	総会長主導企画1	6月21日(金) 9:00~11:00	第1会場(センチュリーホール)

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。

会長講演：会長講演 招請講演：招請講演 特別講演：特別講演 大島賞：大島賞受賞講演
 CSA：CSA (Clinical Scientist Award) 受賞講演 AM：総会長主導企画 学会主導企画：学会主導企画
 教育講演：教育講演 S：シンポジウム CME：CME RS：よくわかるシリーズ
 CP：委員会企画 AS：Asian Session, Asian Session-Poster
 JSN/ASN：JSN/ASN Joint Symposium JSN/KDIGO：JSN/KDIGO Joint Symposium
 JSN/ERA-EDTA：JSN/ERA-EDTA Joint Symposium 特別企画：特別企画
 E-O：一般演題 English Session O：一般演題口演 P：一般演題ポスター *：筆頭演者

[A]	P-277	Fukusumi, Yoshiyasu	Hasegawa, Eiko	E-O-17
Abe, Masanori	AS-P-13	Dickinson, Harriet	E-O-13*	Hasegawa, Kazuhiro
Abe, Takaaki	E-O-33	E-O-10	Funahashi, Yoshio	E-O-34*
Adachi, Eri	AS-P-8	Doi, Yohei	E-O-30*	E-O-35*
Adachi, Masataka		[E]	Furuhashi, Kazuhiro	Hasegawa, Midori
	AS-P-11	Emoto, Masanori	P-213	S14-6
Akai, Yasuhiro	E-O-26	E-O-20	Furuichi, Kengo	P-222
	E-O-27	P-223	AM1-3	Hasegawa, Sho
Akizawa, Tadao	E-O-05	Endo, Shuichiro	E-O-09	E-O-21*
Amelio, Justyna	E-O-10	P-214	[G]	Hattori, Motoshi
Ando, Ryosuke	P-209	Endo, Yoko	George, Jyothis	S14-5*
Arai, Taichi	E-O-04*	AS-P-2	P-216	AS-P-1
Araoka, Toshikazu		Eng, Diana	Gohda, Tomohito	Hauske, Sibylle
	E-O-23	P-008	AS-P-8	P-218
Arase, Hokuto	E-O-08	Eriguchi, Masahiro	Goldschmeding, Roel	Hayashi, Hiroki
Asanuma, Katsuhiko	E-O-14	E-O-26	P-059	P-222
		E-O-27	P-059	Hayashi, Matsuhiko
[B]		O-008	Goto, Kazunori	E-O-22
Barany, Peter	E-O-01	Evans, Roger	E-O-07*	Hayashi, Terumasa
Barratt, Jonathan		[F]	S14-4	S12-5
	AM3-4*	Fan, Yu-Ming	Greka, Anna	E-O-05
Bellomo, Rinaldo	O-008	P-220	JSN/ASN-3*	Heimbürger, Olof
Budiani, Dyah R	P-210	Frag, Youssef	E-O-32	E-O-01
		P-225	Guan, Yu	Higasa, Koichiro
[C]		P-216	P-049	E-O-12
Cattran, Daniel	招請講演1*	Fliser, Danilo	[H]	Hiragi, Shusuke
	S12-1*	JSN/ERA-EDTA-1*	Habuchi, Tomonori	P-214
Chen, Lan	AS-P-13*	Fujimura, Junya	AS-P-6	Hirahashi, Junichi
	P-480	AS-P-5	AS-P-6	E-O-22
Chen, Ruei-Ming		Fujisawa, Yoshihide	P-209	Hirakata, Hideki
	P-220	AS-P-7	Hamamoto, Shuzo	Hiramatsu, Rikako
Chiu, Yi-Wen	P-221	Fujiwara, Kyoko	P-209	E-O-17
		AS-P-13	Hamano, Takayuki	Hishida, Manabu
[D]		AS-P-13	AM1-1	E-O-03
deGoma, Emil	P-225	Fukagawa, Masafumi	S12-6*	P-226
Deng, Qinyuan	AS-P-11*	E-O-21	E-O-06	Hitomi, Yuki
		Fukayama, Masashi	E-O-26	AS-P-3
		P-211	E-O-27	Honda, Kazuho
		Fukuda, Noboru	AM3-3	AS-P-2
		AS-P-13	Hantel, Stefan	AS-P-3
		Fukuma, Shingo	P-217	Honda, Kenjiro
		AS-P-6	E-O-09	Honma, Fumika
		Fukushima, Kazuhiko	S12-6	E-O-22
		AS-P-10	Hara, Akinori	Hori, Chika
		Fukushima, Sachiko	S12-6	P-224
		E-O-28	Harada, Hiroshi	Horinouchi, Asuka
			Harris, Raymond C	P-213
			P-237	Horinouchi, Tomoko
				AS-P-1

Hoshinaga, Kiyotaka AS-P-5
S14-6
Hoshino, Junichi E-O-17
Hou, Yi-Chou P-220*
Hu, Gaizun AS-P-12
Hwang, Shang-Jhy P-221

【 I 】

Ibrahim, Amel A. P-219*
Ichikawa, Saki AS-P-8
Ichimaru, Naotsugu S12-6
E-O-25
Iijima, Kazumoto AS-P-1
AS-P-5
Ikuma, Daisuke E-O-17
Imai, Enyu E-O-05
Imaizumi, Takahiro E-O-03
E-O-16
P-226
Inaba, Masaaki E-O-20
P-223
Inagaki, Kogi E-O-16
Inagi, Reiko E-O-29
Inaguma, Daijo P-222
Inoue, Kazunori AM1-1
Inoue, Reiko E-O-29
Inoue, Tsuyoshi E-O-29
Inoue-Torii, Akiko AS-P-10
Inzucchi, Silvio P-217
Isaka, Yoshitaka AM1-1
S15-1*
E-O-06
E-O-25
Iseki, Kunitoshi JSN/KDIGO-2*
Ishii, Akira E-O-11
E-O-15
Ishii, Takako AS-P-9
Ishii, Takeo P-224*
Ishimoto, Takuji P-212
Ishizawa, Kenichi AS-P-4
Ito, Osamu AS-P-12
Ito, Sadayoshi E-O-33
Ito, Shuichi S3-4*
Ito, Taihei S14-6
Ito, Yasuhiko AS-P-9

Ito, Yuzuru E-O-19
Itoh, Hiroshi E-O-34
E-O-35
Iwadoh, Kazuhiro S12-6
Iwai, Tomoaki P-227
Iwano, Masayuki E-O-28
Iwata, Yasunobu AS-P-11
Iwata, Yasunori E-O-09
Izumi, Yuichiro AS-P-11

【 J 】

J-CKD-DB委員会 O-096
P-591
P-592
Jenkins, Mads E-O-10
Jha, Vivekanand AS-2*
Jia, Lyu AS-P-2*

【 K 】

Kabata, Daijiro P-227
Kadomatsu, Kenji E-O-30
Kaga, Hajime AS-P-3
Kaihan, Ahmad Baseer E-O-03*
E-O-16*
Kaimori, Jun-Ya E-O-25*
Kaito, Hiroshi AS-P-1
AS-P-5
Kajimoto, Yuske AS-P-2
Kakizoe, Yutaka AS-P-11
Kakutani, Yoshinori E-O-20
Kamimura, Yutaka P-213
Kanasaki, Keizo JSN/ERA-EDTA-4*
Kaneda, Fumika P-226
Kaneda, Mari E-O-25
Kang, Dedong AS-P-2
Kasahara, Masato E-O-15
Kasahara, Tomoko E-O-23
Kashihara, Naoki S3-1
AS-5*
Kasuno, Kenji E-O-28*
Kataoka, Yosky AM1-2

Kato, Noritoshi E-O-30
Kato, Sawako E-O-07
E-O-18
P-212
P-226
Kato, Yukiko E-O-11
E-O-15
Kawachi, Hiroshi E-O-13
Kawada, Masahiro E-O-17
Kawai, Yosuke AS-P-3
Kawazoe, Yoshimasa P-211
Kenmochi, Takashi S14-6*
Khawaja, Zeeshan P-225
Kikuchi, Koichi E-O-33
Kimura, Hideki E-O-28
Kinguchi, Sho E-O-19*
Kitada, Kento E-O-24*
Kitagawa, Kiyoki E-O-09
Kitajima, Shinji E-O-09
Kitamura, Daisuke AM3-3
Kitamura, Kenichiro AS-P-11
Kitamura, Shinji AS-P-10
Kitazono, Takanari E-O-08
Kobayashi, Mamiko E-O-28
Kohzuki, Masahiro AS-P-12
Koide, Shigehisa P-222
Koitka-Weber, Audrey P-217
P-218
Koiwa, Fumihiko E-O-12
Kokubu, Maiko E-O-26
E-O-27
Komaba, Hirotaka E-O-21
Komatsu, Yasuhiro P-225*
Komatsuda, Atsushi AS-P-3
Koshi, Eri P-222*
Koshida, Takeo AS-P-8
Kosoku, Akihiro P-227*

Kosugi, Tomoki E-O-31
Kubota, Keiichi E-O-06
Kumanogoh, Atsushi S3-2*
Kuo, Mei-Chuan P-221
Kurasawa, Shimon P-226
Kuro-o, Makoto AS-P-4
Kuwabara, Nobuyuki P-227
Kuwabara, Takashige AS-P-11
Kwon, Sang-Ho O-015

【 L 】

Lankadeva, Yugeesh O-008
Latt, Khun Zaw AS-P-3*
Lee, Byung Rho O-015
Lee, Jennifer P-176
Lee, Sang-Ho AS-P-6
Lee, Yu Ho AS-P-6*
Li, Jinping AS-P-4
E-O-22
Li, Lei O-046
Li, Zhenzhen E-O-32*
Li, Zi AS-P-8*
Lin, Shuei-Liong E-O-33
Lin, Yi-Te P-220
Lin, Yi-Ting P-221*
Lin, Yuh-Feng P-220
Lindholm, Bengt E-O-01
Liu, Xianghua E-O-32
Lu, Kuo-Cheng P-220
Luo, Wenli P-225

【 M 】

Mabuchi, Akihiko AS-P-3
Mae, Shin-ichi E-O-23
Maeda, Kayaho E-O-31
Maeda, Mitsuyo AM1-2
Maekawa, Hiroshi E-O-29*
Makiishi, Tetsuya P-228*
Makino, Shinichi E-O-14
Malyszko, Jolanta JSN/KDIGO-1*
Maruta, Yuichi E-O-12
Maruyama, Shoichi S12-5

- | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|---------|----------------------|------------------|----------------|
| AS-P-9 | | AS-P-9 | S12-5 | Ohtani, Tomohito | E-O-06 |
| E-O-03 | Mogami, Tohru | P-209 | S15-2* | Oka, Tatsufumi | E-O-06* |
| E-O-05* | Mori, Katsuhito | E-O-20* | AS-1* | Okada, Atsushi | P-209 |
| E-O-07 | | P-223* | AS-3* | Okazaki, Masaki | E-O-03 |
| E-O-16 | Mori, Keita P. | E-O-11 | E-O-05 | | P-226* |
| E-O-18 | | E-O-15 | E-O-21 | Okoro, Tony | E-O-10 |
| E-O-30 | Mori, Kiyoshi | E-O-15 | E-O-29 | Omae, Yosuke | AS-P-3 |
| E-O-31 | Morikawa, Yukie | | P-225 | Ono, Erina | P-214* |
| P-212 | | E-O-28 | Narita, Ichiei | Ono, Shinya | P-228 |
| P-213 | Morisada, Naoya | | S12-5* | Ortiz, Alberto | JSN/ERA-EDTA3* |
| P-226 | | AS-P-5 | E-O-05 | Osafune, Kenji | E-O-23 |
| Masako, Tagawa | Morisawa, Norihiko | | Nemoto, Yoshikazu | Osaki, Keisuke | E-O-11 |
| | | E-O-24 | | | E-O-15* |
| AS-P-2 | Morita, Satoshi | E-O-05 | Nguyen, Tri Q. | Oyama, Kunio | P-224 |
| Masutani, Kosuke | Morita, Sayu | E-O-28 | Nihalani, Deepak | Ozeki, Takaya | E-O-18* |
| | Morito, Naoki | E-O-12 | | | P-212* |
| S14-3* | Morozumi, Kunio | | Nihei, Yoshihito | | |
| Matsubara, Takeshi | | S14-4 | Nishi, Hiroshi | | |
| | | | Nishikawa, Sho | | |
| JSN/KDIGO-3* | Mukoyama, Masashi | | Nishimori, Katsuhiko | | |
| P-214 | | AS-P-11 | | | |
| Matsuda, Fumihiko | | E-O-15 | | | |
| | | | | | |
| E-O-12 | Murakoshi, Maki | AS-P-8 | | | |
| Matsuhashi, Tetsuro | | | | | |
| | | | | | |
| E-O-33 | Muraoka, Hirokazu | E-O-34 | | | |
| Matsui, Isao | | E-O-35 | | | |
| | | | | | |
| AM1-1 | | | | | |
| E-O-06 | | | | | |
| Matsuki, Taizo | | | | | |
| E-O-10* | | | | | |
| Matsumoto, Ayumi | | | | | |
| | | | | | |
| AM1-1* | | | | | |
| Matsumoto, Taro | | | | | |
| | | | | | |
| AS-P-13 | | | | | |
| Matsusaka, Taiji | | | | | |
| E-O-11 | | | | | |
| Maximilian, von Eynatten | | | | | |
| | | | | | |
| P-218 | | | | | |
| May, Clive | | | | | |
| O-008 | | | | | |
| Mayadas, Tanya N. | | | | | |
| | | | | | |
| S3-3* | | | | | |
| Mikami, Daisuke | | | | | |
| | | | | | |
| E-O-28 | | | | | |
| Minamikawa, Shogo | | | | | |
| | | | | | |
| AS-P-1 | | | | | |
| AS-P-5 | | | | | |
| Mishima, Eikan | | | | | |
| E-O-33 | | | | | |
| Misumi, Toshihiro | | | | | |
| | | | | | |
| E-O-19 | | | | | |
| Miura, Kenichiro | | | | | |
| | | | | | |
| AS-P-1 | | | | | |
| Miura, Takahiro | | | | | |
| AS-P-4 | | | | | |
| Miyake, Takafumi | | | | | |
| | | | | | |
| E-O-14 | | | | | |
| Miyazaki, Tomoaki | | | | | |
| | | | | | |
| E-O-12 | | | | | |
| Mizuno, Hiroki | | | | | |
| E-O-17* | | | | | |
| Mizuno, Masashi | | | | | |

- | | | | | | |
|-------------------------|-----------|-------------------|------------|------------------------|---------------------|
| | E-O-06 | Stenvinkel, Peter | E-O-01 | Tanabe, Kenichiro | E-O-26 |
| Sakai, Kaoru | P-214 | | | S12-5 | E-O-27 |
| Sakai, Ken | S12-6 | Stock, Peter G. | 招請講演4* | Tanabe, Kenichiro | |
| | E-O-04 | | 註コモンテナー† | E-O-05 | 【U】 |
| Sakai, Norihiko | S15-4* | Sueta, Shin-ichi | E-O-23 | Tanaka, Shigeru | Ubara, Yoshifumi |
| | E-O-09 | Suga, Mitsuo | AM1-2 | Tanaka, Shin-ichiro | E-O-17 |
| Sakakibara, Nana | | Sugino, Teruaki | P-209* | | P-227 |
| | AS-P-1 | Sugioka, Sayaka | E-O-11* | Tanaka, Sho | Uchida, Kazuharu |
| | AS-P-5 | Sun, Ning | E-O-32 | Tanaka, Tetsuhiro | S144 |
| Sakata, Fumiko | AS-P-9 | Sun, Ting | AS-P-9* | | Uchida, Shunya |
| Sakata, Yasushi | E-O-06 | | P-367 | AM1-4* | AS-P-4 |
| Samejima, Ken-ichi | | Susaki, Etsuo A | E-O-21 | S12-4* | E-O-22 |
| | E-O-27 | Suwabe, Tatsuya | | E-O-21 | Ueda, Atsushi |
| Samejima, Kenichi | | | E-O-17 | Tanaka, Yuki | E-O-02* |
| | E-O-26 | Suzuki, Chitose | E-O-33 | Tanaka, Yutaro | E-O-21 |
| Sang, Yizhen | AS-P-10* | Suzuki, Hitoshi | AM3-3 | Tang, Wenxi | Ueda, Seiji |
| Sato, Yoshinori | E-O-12* | Suzuki, Takehiro | | Tayama, Hironori | AS-P-8 |
| Sato, Yuka | E-O-31 | | E-O-33* | | Uedono, Hideki |
| Sato, Yuki | AS-P-6 | Suzuki, Yasuhiro | | P-224 | P-223 |
| Satoh, Shigeru | AS-P-6 | | AS-P-9 | Teraguchi, Shunsuke | AS-P-3 |
| Sawa, Naoki | E-O-17 | Suzuki, Yusuke | AM3-3 | | Unno, Rei |
| Sawada, Anri | AS-P-2 | | AM3-6 | Terauchi, Yasuo | P-209 |
| Sawai, Hiromi | AS-P-3 | | AS-4* | Thiri, Myo | Uozaki, Hiroshi |
| Sekine, Akinari | E-O-17 | | AS-P-8 | Titze, Jens | P-211 |
| Senda, Masamitsu | | | JSN/ASN-2* | O-050 | Usui, Toshiaki |
| | E-O-06 | Swallow, Elyse | E-O-10 | Titze, Jens Marc | E-O-12 |
| Shankland, Stuart | | | | S16-1* | |
| | P-008 | 【T】 | | Tokudome, Takeshi | 【V】 |
| Shibata, Shigeru | AS-P-4 | Tagawa, Miho | E-O-26* | | Vargo, Dennis |
| | E-O-22 | | E-O-27 | E-O-11 | P-225 |
| Shima, Hisato | E-O-33 | Taguchi, Kazumi | | Tokunaga, Katsushi | Verma, Subodh |
| Shimamoto, Kiminori | | | P-209 | AS-P-3 | P-216 |
| | P-211 | Takahara, Shiro | S12-6 | Toyama, Tadashi | |
| Shimamura, Yuko | | | E-O-25 | E-O-09* | Wada, Jun |
| | P-213* | Takahashi, Kazuo | | Tsubakihara, Yoshiharu | AS-P-10 |
| Shimizu, Akira | AS-P-2 | | AM3-2* | | Wada, Takashi |
| | P-211 | | P-222 | E-O-05 | AM1-3 |
| Shimizu, Miho | E-O-09 | Takahashi, Naoki | | E-O-03 | E-O-09 |
| Shinoda, Kazunobu | | | E-O-28 | Tsuboi, Naotake | Wada, Takehiko |
| | E-O-04 | Takahashi, Satoru | | E-O-16 | E-O-21 |
| Shinohara, Emiko | | | E-O-12 | P-213 | E-O-34 |
| | P-211 | Takahata, Akiko | | P-222 | E-O-35 |
| Shintani, Ayumi | P-227 | | AM3-6* | Tsuda, Akihiro | Wakui, Hiromichi |
| Shintani-Domoto, Yukako | | Takaichi, Kenmei | | E-O-20 | E-O-19 |
| | P-211 | | E-O-17 | Tsujii, Kenji | AS-P-7* |
| Shishido, Seiichiro | | Takaki, Takashi | AS-P-2 | Tsujimoto, Hiraku | AS-P-4* |
| | E-O-04 | Takasato, Minoru | | | E-O-10 |
| Shoji, Tetsuo | E-O-20 | | AM1-5* | Tsujimoto, Yoshihiro | Wanner, Christoph |
| | P-223 | Takeda, Asami | S14-4 | | P-216 |
| Shono, Akemi | AS-P-1 | Tamura, Kouichi | | E-O-23* | P-217 |
| Siwi, Gita N | P-210 | | E-O-19 | Tsujimoto, Yoshihiko | P-218 |
| Sofue, Tadashi | S14-1* | Tamura, Masaru | | P-223 | Watanabe, Shun |
| Sohara, Eisei | JSN/ASN4* | | AM1-2 | S14-4* | E-O-17 |
| | | | | Tsukaguchi, Hiroyasu | E-O-32 |
| | | | | | Wicaksana, Ryananda |
| | | | | AM3-5* | P-210 |
| | | | | E-O-12 | Wu, Ping-Hsun |
| | | | | Tsukamoto, Tatsuo | P-221 |
| | | | | | |
| | | | | P-211 | 【X】 |
| | | | | Tsunemi, Akiko | Xu, Lusi |
| | | | | AS-P-13 | AS-P-12* |
| | | | | Tsuruoka, Kayo | |
| | | | | P-224 | 【Y】 |
| | | | | Tsuruya, Kazuhiko | Yamada, Hiroyuki |
| | | | | E-O-08 | E-O-14* |
| | | | | | Yamada, Shunsuke |

阿部 史人	P-594 O-019 P-149*	荒卷 和代 有田 誠 有馬 秀二	P-616 P-555 O-060	飯田 貴也	O-118 P-004		S1-4 S17-4 S19-5*
阿部 誠	P-162 P-010 P-090 P-091 P-484*		O-092 P-009 P-093 P-442	飯田 剛嗣 飯田 俊郎 飯田 禎人	P-464 P-486 P-071 P-600*		O-028 O-119 O-123 O-177
阿部 雅紀	P-045 P-038 P-163 P-180 P-231 P-261 P-344 P-347 P-348 P-480 P-579	有馬 隆弘 有馬 久富 有馬 誠	P-370 P-581 P-375*	飯塚 和成 飯塚 真由 飯野 則昭 飯盛聡一郎 井尾 浩章	P-300 O-176 P-405* O-189 P-389 P-519 P-532*		O-178 O-195 P-205 P-319 P-524 P-525
阿部 倫明	P-516*	有村 義宏	P-160	五十嵐 祐介	P-492	石井 輝	O-132
阿部 恭知	P-133 P-138	安西 尚彦 安藤 一郎	O-061* O-187*	生田 悠 井口 大旗 井口 直也 井熊 大輔	P-294 P-273 O-008* P-172* P-201 P-306	石井 達 石井 貴子 石井 拓馬 石井 正 石井 直仁 石井 洋輝 石井 保之 石井 陽大 石内 直樹 石岡 邦啓	P-169 P-384 O-167 P-372 P-084 P-516 P-548 P-521* P-025 P-002 P-043 O-110* O-180 P-111 P-359 P-453 P-482 P-523 P-527 P-560
安部 泰弘	P-581	安藤 高志 安藤 史顕	O-114 O-048 O-071 O-076*	池内 秀和	S5-4 O-145* P-053 P-576* P-577*		
天笠 允仁	P-016* P-501	安東由喜雄 安東 豊 安藤 亮一 安德 進一 安倍 寛子	P-298 P-524 P-195 P-245* P-343	池谷 直樹 池谷 紀子	P-485* O-149 P-157 P-494 P-419 P-568*		
天野 博明	O-163*	【い】		池島 進	P-419 P-568*		
天野 方一	O-035	飯尾健一郎 飯尾 麗	P-524* O-001 P-311 P-371*	池住 洋平	P-034* P-490 P-429 O-206*	石垣 さやか	P-279 P-280* P-282
天羽 繭子	P-167 P-250		P-520 P-524 P-533 P-534 P-618	池添 正哉 池田 葵尚 池田 潔 池田 更 池田 達彦 池田 直史 池田 雅人 池田 正浩 池田 まり子 池田 裕貴	S10-4 P-265* O-123 P-504 P-512 O-015 P-198 P-381 P-383 P-073 P-381 P-383 P-503 P-365 P-332* P-025 P-571 AM2-1		
甘利 佳史	P-464*	飯島 一誠	S11-5 S13-3 S20-1 S20-3 O-088 O-115 O-201 O-208 O-210 P-129 P-207	池田 裕次	P-073 P-381 P-383 P-503 P-365 P-332* P-025 P-571 AM2-1	石川 英昭 石川 康暢 石切山 拓也 石倉 健司	P-107 P-422 P-427 P-428* P-430 P-301 P-064 O-056 O-112 O-113 O-114 P-208 O-066
網岡 克雄	P-392						
雨宮 伸幸	P-191						
綾 邦彦	P-081						
鮎澤 信宏	O-047* O-049						
新井 香織	P-271						
新井 富生	O-194						
新井 仁明	O-081						
新井 洋平	O-048 O-190 P-337						
荒尾 舞子	O-105						
荒川 裕輔	P-100* P-198 P-292 P-235 P-585 P-248*						
荒木 信一	P-235 P-585 P-248*						
荒木 真	P-248*						
荒木 元朗	O-215						
荒木 義則	P-599						
荒瀬 北斗	O-030*						
新武 享朗	P-478	飯島隆太郎 飯田香緒里	O-035 教育講演2-2*				
荒谷 紗絵	P-057*						

	P-283	石本 遊	O-072		O-130		P-430
	P-284*	石森 真吾	O-114*		P-128	伊藤 千晴	O-214
石黒智恵子	学会主導企画24*	石山 勝也	P-104	市川 昌志	O-060		P-159*
石河 慎也	O-115	石和 翔	O-112		O-092		P-189
	P-207	石渡亜由美	P-133		P-093		P-204
石坂 匡則	P-389*		P-138*		P-442		P-605
	P-519	泉 浩	P-300	一條真梨子	P-029*		P-607
	P-532	和泉 雅章	P-062		P-495	伊藤 徹	P-032*
石澤 健一	O-065*	泉 裕一郎	O-165	一瀬 美穂	P-330	井藤奈央子	O-089
	P-023		P-022	市原 淳弘	P-286		P-007*
	P-516		P-052		P-464		P-432
石沢 興太	O-052		P-236	井戸 章雄	P-150	伊東 晴喜	P-620
石澤 将	P-030		P-277	伊東明香根	O-182	伊藤 英利	P-324
	O-187	泉川 公一	P-573		O-183	伊藤 浩	P-517
石田 亜希	P-281	井関 邦敏	P-526		O-188		P-589
石田 明夫	P-475		P-578*		P-312		P-590
石田 純治	P-582	井関 景子	P-156	伊藤 綾香	O-141	伊藤 裕	S4-2
石田 真美	P-582	井関 千穂	P-526	伊藤 修	P-473		O-057
石田 陽一	O-108	井芹 健	O-147	伊藤 一洸	O-053		O-058
	P-368		P-040	伊藤 聖学	P-263		O-059
石塚喜世伸	O-117	磯部 清志	O-048		P-353		O-151
	O-118		O-071		P-373		O-154
	P-004		O-076	伊藤 建二	P-155		O-198
石塚 敏	O-177		O-079		P-581*		P-479
石塚 俊紀	P-066		O-189	伊藤 健太	P-131	伊藤 裕之	P-245
	P-126		P-555	伊藤 佐久耶	P-234	伊藤 吹夕	P-039
石橋 賢一	P-060	磯部 伸介	P-279	伊藤 貞嘉	S1-5	伊藤 正明	P-107
石橋 裕子	P-271		P-282		O-004		P-430
	P-388		P-614		O-010	伊藤 真弓	P-140*
石橋 道男	P-183		P-078		O-137		P-174
石原 正治	O-039	磯本 一	P-078		O-139	伊藤麻里江	O-073*
	P-137	伊田 絢美	O-003		O-172	伊東三喜雄	P-620
	P-603	井田 智治	O-041*		O-173	伊藤 靖子	P-308
石原 正行	P-076*		O-206		O-174	伊藤 恭彦	S9-2
	P-478		P-535		P-002		RS10*
石松由季子	P-065	板野 明子	P-593*		P-029		O-146
	P-547	板野 精之	P-551*		P-275		P-059
石丸 由佳	P-084	板野 祐也	O-194		P-495		P-140
石光 晃	P-010	板橋美津世	P-508*		P-516		P-174
	P-090		P-510	伊藤 秀一	O-112		P-367
	P-091		P-569		O-114		P-372
石光 俊彦	P-010	板橋 淑裕	P-619	伊藤 俊	P-378		P-493
	P-013	板部 洋之	P-044	伊藤 誓悟	O-022*		P-605
	P-090	伊丹健一郎	特別講演1*		O-056*	伊藤 雄伍	O-097*
	P-091	一居 充	P-178		O-081		P-063
	P-484		P-254*		P-120		P-080
石村 栄治	O-220	一岡 聡子	P-489		P-137		P-537
	P-092	市川 和子	P-267*		P-251	伊藤裕紀子	P-321
	P-295	市川 一誠	P-099	伊藤 孝仁	O-186	伊藤 由美	O-026
	P-325	市川 沙紀	P-026		P-352		P-462
石村 武志	P-621		P-460	伊藤 孝史	学会主導企画1,2*	伊藤 辰将	O-021
石本 卓嗣	O-141		P-549*	伊藤 貴優	O-034*		P-046
	P-143	市川 大介	CP51-コメンテーター*	伊藤 貴康	P-107		P-116*
	P-356						

	P-117		P-052		O-166		P-276*
	P-233	井上 大	P-054*		P-040	岩永 伸也	P-369
糸川 直樹	P-491		P-084	伊良部 仁	O-121	岩野 正之	S2-2*
稲賀すみれ	P-437	井上 浩伸	P-328*	入江潤一郎	P-479		O-093
稲城 玲子	O-009	井上 博之	O-151	入江 亮輔	P-328		O-103
	O-072	井上めぐみ	P-065*	岩垣津志穂	P-140		O-148
	O-084		P-547		P-174		P-098
稲熊 大城	O-021	井上 侑子	P-254		P-493		P-446
	O-143	井上 嘉彦	P-016	岩上 将夫	O-002	岩橋恵理子	O-182
	O-181		P-501*	岩城 祥樹	P-257		O-183*
	O-186	井上 隆輔	O-032	岩崎 沙理	CP2-3*		O-188
	P-117	井上 玲子	P-394*	岩崎 千尋	O-124		P-312
	P-317	猪谷 哲司	O-006	岩崎 剛史	O-029		P-468
	P-335		O-131		P-175	岩淵 裕子	P-108
	P-356		P-148		P-243*	岩間さち子	O-129
稲熊 洋祐	P-596*		P-168		P-391	岩本 隆宏	O-079
稲葉慎一郎	O-040		P-173*		P-509		
	P-497	猪原登志子	S8-3	岩崎 雅子	P-300		
	P-506	今井 淳裕	P-062	岩崎 香子	P-330*		
稲葉 直人	P-323	今井 圓裕	P-075*	岩下 山連	P-103*		
	P-362	今井 順子	P-481*		P-114		
稲葉 雅章	RS11*		P-513		P-264		
	O-220	今井 直彦	P-061		P-400		
	P-092	今井 優樹	P-372	岩田 全充	P-551		
	P-295	今井 潤	O-032	岩田 康伸	P-277*		
	P-325	今井 洋輔	P-524	岩田 恭宜	S5-2		
	P-331	今泉 隆人	P-447		S7-4*		
乾 聖子	P-016	今泉 貴広	O-185		O-067		
井野 純	P-606	今泉 雄介	P-133		O-098		
井上 永介	P-595		P-138		O-134		
井上 和男	O-035	今給黎敏彦	O-022		O-162		
井上 和則	AM2-1		O-056		O-171		
	S1-4		O-081		P-309		
	O-177		P-251		P-368		
	O-195	今澤 俊之	S10-3		P-452		
井上 紘輔	O-006		CP1-4*	岩田 恭宣	O-161		
	O-131		O-038	岩田 幸真	O-001		
	P-148		O-201		P-311		
	P-168		P-068		P-371		
井上 貴博	P-123	今中 岳洋	P-435		P-520		
	P-308*	今中 雄一	P-561		P-534*		
井上 武	P-304	今福 礼	S11-4*		P-618		
井上 暖	P-055		O-159*	岩谷 博次	O-036		
井上 勉	O-163	今福 匡司	O-095		P-070		
	P-336		P-018*		P-272		
井上 剛	S19-1*		P-051		P-361*		
	O-009	今村 博臣	O-192	岩谷 洋介	P-191	上殿 英記	P-092
	O-084*	今本 徹	O-093	岩津 加奈	P-146*		P-295
井上 朋子	P-194		O-103		P-147*		P-331*
	P-313	井元 清隆	O-219		P-276	上野 幸司	P-483
	P-566	井本 昌克	学会主導企画25*	岩津 好隆	O-179*	上野 敏憲	P-487
井上なつみ	O-121	伊與田雅之	O-018		P-146	上野 啓通	O-109
井上 秀樹	P-022		O-147		P-147		O-175

【う】

植木 嘉衛	O-218
植木 研次	O-120*
	P-610
	P-623
植木浩二郎	学会主導企画22*
	学会主導企画33*
上木原宗一	P-066
	P-126
上田 紗代	P-247
上田 陽一	O-109
	O-175
上田 和利	P-081
上田 誠二	O-044
	P-345
	P-421
上田 直子	P-536
上田 泰己	O-153
植田 光晴	P-298
植田裕一郎	P-263
	P-327
	P-398
上田 善彦	O-202
	P-112
	P-127
	P-146
	P-147
	P-167
	P-250
上野 幸司	P-483
上野 敏憲	P-487
上野 啓通	O-109
	O-175

上野 泰彦	P-091			梅林 亮子	P-404	大石 展盟	P-056*
上原乃梨子	O-055*			梅本 周朗	O-125	大石 裕子	P-053
	O-206	内田 奈生	O-087		O-165	大内 基司	O-061
上原 雅樹	O-038	内田 直宏	P-184		O-169	大内田 守	P-471
上原 正樹	O-201	内田 直之	P-306		P-236	大江 和彦	O-193
上原 正弘	O-003*	内田 治仁	学会主導企画1-2	浦江 聖也	O-153*	大江 佑治	O-004
	O-005		P-403	浦手 進吾	P-229	大川 高生	P-131
	O-206		P-404		P-502	大河原 晋	P-263
上村 公介	P-245		P-407	上床 隆太	O-001*		P-327
植村 祐公	P-485		P-517		P-311		P-353
上村夕香理	O-099		P-570		P-371		P-373
	O-100		P-589		P-396		P-374
宇於崎 宏	O-193		P-590		P-520		P-398
宇治 義則	O-043	内田 大貴	P-375		P-534		P-399
潮 雄介	O-205*		P-426		P-618		P-402
碓井 公治	P-354	内田 博之	P-612				P-521
白井 丈一	S8-6*	内田 麻友	P-010			大河原 均	P-375
	CP1-5*		P-013			大城 光二	P-502
	P-160		P-090			大木里佳子	P-527
	P-179		P-091			大木里花子	O-110
白井 俊明	O-156		P-484				O-180
白井 亮介	O-124*	内田 梨沙	O-074*				P-111
宇田川智宏	O-153	内野詠一郎	O-042				P-453
内田 明子	S10-4		P-012				P-482
内田 朱美	P-037*	内山 清貴	P-479*	江原 孝史	P-299*		P-523
	P-474	内山 威人	P-329*	絵本 正憲	P-092		P-560*
内田 篤志	P-238	宇都宮一典	O-052		P-295		P-257
内田 英司	P-531		P-030	江里口雅裕	O-135*	大木健太郎	P-329
内田 啓子	O-020	宇都宮 慧	P-038*	遠藤修一郎	P-166	大城戸一郎	P-329
	O-128		P-579*		P-384	オオクサマーク	O-084
	P-041	宇都 飛鳥	O-151	遠藤 翔	O-151	大串 勇氣	P-105
	P-124	宇仁 理恵	O-009*	遠藤 知美	O-150		P-609
	P-132	畝田 一司	P-502*		P-113	大久保愛子	P-487*
	P-165	宇野 香美	P-318		P-166*	大久保明紘	P-169*
	P-441	鵜野 裕一	P-122		P-190	大久保光修	O-083
内田 耕介	P-598*	鵜木 隼平	O-014*		P-242	大久保孝義	O-032
内田 潤次	P-295	乳原 善文	教育講演8*		P-268	大久保 実	P-265
内田 俊也	O-065		S4-4		P-365*	大久保里枝	P-133
	O-176		S11-4	遠藤 信英	P-301	大蔵 隆文	P-290
	P-023		CP2-1	遠藤真理子	P-133	大越 貴絵	P-118*
	P-538		P-172		P-138	大崎 雄介	O-137
	P-539		P-185	遠藤 守人	P-015	大迫希代美	P-595*
	P-540		P-186		P-020	大里 元美	O-160
内田 信一	S17-3		P-201		P-038	大澤 勲	P-500
	O-048		P-244	塩谷 拓嗣	P-135*		P-602
	O-071		P-306			大沢 紘介	P-429*
	O-076		P-380			大澤 恒介	P-156
	O-079		P-422			大澤 紀之	P-235
	O-080		P-427				P-585
	O-155		P-428	及川 浩樹	P-086	大沢 弘	P-110
	O-189	生方 政光	P-500*	及川 善嗣	P-002	大島 一憲	P-485
	P-185		P-602	尾池 雄一	P-466	大島 泰斗	P-055
	P-186	梅田 良祐	O-143*	王 良誠	P-521	大嶋 友美	P-470
				オウヤンジョン			
					P-187		

大島 直紀	O-022 O-056 O-081 P-251	大塚 泰史	S11-6* P-082	大東 智洋	P-582	岡田 絵里	CP5-3* O-038 O-201*
大島 理奈	P-135	大月 伯恭	O-045*	大平 健弘	P-010 P-013 P-090 P-091 P-484	岡田 一義	P-313 P-566
大城 俊	P-051	大継 將寿	O-022	大堀 克彦	P-567	岡田圭一郎	P-105 P-609 P-613
大城 菜々子	P-281	大坪 茂	P-206	大前 清嗣	P-316*	岡田 慶子	P-321
大城 義之	P-407	大出 晃士	O-153	大溝 啓揮	P-538*	岡田 秀一	O-060
大瀬 貴元	P-564* P-565	大仲 慶	O-039*	大嶺久美子	P-281	岡田 晋一	P-437*
大瀬 寛高	P-450	大仲正太郎	O-216*	大宮 信哉	P-016	岡田 浩一	学会主導企画7.1* O-096 O-136 O-163 P-336 P-592 P-593
太田 哲人	O-079 P-305	大西 章史	P-517 P-589 P-590	大守 伊織	P-471*	岡田 正人	S9-3*
太田 和秀	O-121	大西 啓右	CP4-3*	大森 弘基	P-524	岡田 暢	P-187
太田 康介	P-296 P-407	大西佐代子	O-060 O-092 P-093 P-442	大矢 昌樹	P-156 P-545* P-563	岡田 満	P-135
太田 耕平	O-204 P-448	大西 弘夏	P-619	大家 基嗣	S6-6 P-326	岡田美保子	O-096 P-591 P-592
大田 聡	O-108* P-368	大西 浩文	P-542 P-556 P-557	大屋 祐輔	P-115 P-281 P-544	岡田 良美	P-154 P-264
大田南欧美	P-062	大西 康博	P-407*	大山友香子	O-021* P-117*	尾形宗士郎	O-143
太田 祐樹	O-070* P-084 P-615 P-617	大野 敦	P-270*	大脇 明子	O-040 P-497 P-506	緒方 浩顕	S1-2* P-324
大高 望	P-407 P-517 P-589* P-590	大野 絵梨	P-531	大和田 滋	P-358*	緒方 聖友	P-066* P-126
大竹 剛靖	O-110 O-180 O-219 P-068 P-111 P-359 P-453 P-482 P-523* P-527* P-560	大野 伴和	学会主導企画6.5*	岡 明	O-153	尾形 佳昭	P-364*
大竹 寿枝	P-400	大野 伸彦	P-199	岡 一雅	P-435	岡戸 丈和	O-048 O-189 P-203
大谷 晴久	P-416*	大野 迪子	P-180 P-344	岡 樹史	O-119 P-525	岡野 由佳	O-068
大谷 真美	P-416	大野 道也	O-133 P-351 P-424*	岡 英明	P-246	岡林 佑典	O-126 O-196 O-197 O-199 O-200*
大塚 栄一	P-297	大庭 成喜	O-049	岡 浩之	P-409	岡部 匡裕	P-005 P-011
大塚 智之	O-044* P-345 P-421	大庭 弘行	O-191	岡 雅俊	O-013 O-159	岡部 安博	O-116 O-120 P-610 P-623
大塚 康洋	O-214 P-159 P-189 P-204 P-605 P-607*	大庭 悠貴	P-186*	岡 政史	P-082*	岡村 俊介	P-131
		大庭 梨菜	O-199* P-161*	岡 真知子	O-110 O-180 O-219 P-359	岡村真喜誉	P-231*
		大橋 篤	P-486	岡崎 具樹	O-176	岡本 好司	O-127
		大橋 温	O-082 P-151 P-279* P-280 P-282 P-457	岡崎 久宜	O-220 P-325	岡本 修吾	P-404*
		大橋 宏重	O-133 P-351* P-424	岡崎 雅樹	O-185		
		大橋 靖雄	O-099 O-100	岡崎 真之	P-341		
		大橋 隆治	CP1-7-2*	岡崎めぐみ	P-400		
		大原 健	O-062 P-266* P-492	岡崎 幸生	P-363		
		大原 隆暉	P-197	岡崎 亮	P-350		
		大原麻衣子	O-043	小笠原一生	AM2-2		
				小笠原茉衣子	P-015 P-020*		
				岡島 博司	P-551		
				岡島 真里	P-504		

岡本 拓也	P-566				O-175				P-596
岡本 秀樹	P-583	小倉 彰太	P-149	音部 雄平	教育講演9-2*		海部久美子		P-345
小川 晃生	P-504		O-020	小野 淳	P-336*				P-421
小川 公己	P-114*	小倉 誠	P-132*	小野 貴央	P-167		貝森 淳哉		S17-4*
小川 晋	O-137*	小椋 雅夫	P-512		P-250				P-319
	P-516		O-112	小野 孝彦	P-287*		加賀 一		P-087
小川 哲也	O-124	小倉 正恒	P-422	小野 広幸	P-194				P-162
	P-316	小倉 裕司	O-102		P-232*		柿添 豊		S16-2
小川 俊江	P-133	小倉 吉保	P-571		P-247				O-091
	P-138	小黒 昌彦	P-343		P-594				O-165
小川 智也	P-103	小黒 昌弘	P-201	小野 真	P-022				P-022
	P-114	小此木英男	P-306		P-052*				P-052
	P-136	尾崎 正英	P-512	小野 雅史	P-120				P-236
	P-154	長南 新太	P-301	小野 祐子	CP4-2				P-277
	P-262		P-556*		(P4)編者コーナー		垣田 朋子		P-349
	P-264	長船 健二	P-557*		P-146		柿田 直人		P-603
	P-400		S13-5*		P-147		垣田 浩子		O-150
小川 ひな	P-133	小澤 潔	S18-1*		P-167				P-113
小川 弥生	P-106		O-219		P-250				P-166
	P-121		P-323	尾上 友朗	P-362*				P-190
	P-164	小澤 尚	P-463	小野田 翔	P-010				P-242*
小川 洋平	P-241	小澤 政豊	P-304*		P-013				P-268
小川 佳宏	P-031	小澤 祐子	P-494		P-090		賀来 佳男		P-327
萩 真	P-488*	小澤 裕子	P-486*		P-091				P-353
沖野 一晃	P-105	押川 仁	O-219		P-484		角田 洋一		O-120
	P-609	尾関 晶子	P-143*	小畑 陽子	O-070		掛下 幸太		P-079*
	P-613	尾関 貴哉	CP1-2		P-054				P-459
奥 健志	S5-6*		CP5-2*		P-084		加香孝一郎		P-475
奥嶋 拓樹	O-001	尾関 俊和	P-372		P-409*		笠井 健司		P-455
	P-311	小田 朗	O-029		P-573*		笠原 正登		P-578
	P-371		P-175		P-615		笠間 江莉		P-606*
	P-520*		P-243		P-617		風間順一郎		O-029
	P-534		P-391*	小原まみ子	P-123				O-031
	P-618		P-509*		P-308				P-175
奥田 貴久	P-552	小田 圭子	P-107	小原 由達	P-255				P-243
奥田 英伸	P-464		P-430	小尾 佳嗣	P-319				P-330
小口綾貴子	O-158	尾田 高志	O-129*	尾本 和也	P-606				P-391
	P-012		P-055	小山 純司	P-171				P-509
小口 智雅	P-583	小田 寛	P-318*		P-440		梶谷 英人		P-501
小口 英世	P-553	小田 康弘	O-110	小山 直子	O-014		柏原 直樹		学会主導企画1-2
	P-619		O-180						学会主導企画2-1*
奥津 美夏	O-112		P-111	【か】					学会主導企画3-5*
奥野 仙二	O-220*		P-453	何 欣蓉	O-172				学会主導企画4*
	P-325		P-482		O-173				S7-5
奥野 恭史	AM2-5*		P-523		P-029				S16-3
奥原 義保	P-498		P-527		P-495				O-063
小熊 秀隆	P-163		P-560	甲斐 明子	P-403				O-085
	P-344	尾田 佑美	P-150	甲斐 平康	P-179*				O-096
奥見 雅由	O-120	越智 章展	P-331	海賀安希子	P-010				O-136
	P-025	越智 梢	P-031		P-090				P-028
	P-610	越智 雅彦	O-108		P-091*				P-068*
奥村 彰太	P-273		P-368	甲斐田裕介	P-234				P-238
奥山 慎	O-019	尾辻 豊	O-109	貝藤 裕史	P-129				P-591

	P-592		P-505*	金井 俊樹	P-358		O-173
	P-593	加藤 明彦	O-082	金井 秀明	P-364		P-029
梶本 宗孝	S10-4		P-151	金井 英俊	学会主導企画75*		P-364
檜山 真美	O-091*		P-279		O-107		P-365
柏瀬 一路	O-039		P-280		P-588		P-495
春日 弘毅	P-321*		P-282	金井 好克	P-012	金本 勝義	P-122*
糟野 健司	S2-2		P-457	金井 亮	P-043*	狩野 俊樹	O-024*
	O-148	加藤 彰寿	O-037	金内規巳子	P-411		O-025
	P-098		P-074	金内 雅夫	P-411*		P-119
	P-446		P-333	金崎 啓造	P-258		P-134
悴田 亮平	S6-5		P-387*	金崎 雅美	P-235	加納 達也	P-343
	CP1-3*		P-431	金澤 伸洋	O-018	加納 弓月	O-215*
片岡 健介	O-040		P-624		O-147	叶澤 孝一	P-103
片岡 環	P-478	加藤かおり	P-340		O-166		P-114
片岡 浩史	O-128		P-396		P-040*		P-136
	O-203	加藤 杏子	P-256	金澤 康	O-052		P-154
	O-205	加藤 紗香	O-182		P-030		P-262*
	O-209		O-183	金澤 良枝	P-288		P-264
	P-123*		O-188		P-412*		P-400*
	P-124		P-312	金塚 完	P-364	樺澤 麻美	P-099
片岡 浩己	O-096	加藤佐和子	O-053	金丸 裕	P-476	蒲澤 佳子	O-026*
	P-592		P-339*	要 伸也	学会主導企画62*		P-462*
片岡 浩巳	P-591		P-386		S8-4*	蒲澤 秀門	S6-5*
片川まゆみ	P-480		P-392		O-149		P-352
片桐 大輔	O-190		P-414		P-157	樺山 繁	O-137
	P-237*		P-418		P-465	冠城 徳子	P-326
	P-337		P-513		P-494	鎌田 一寿	P-415
片野 峻敏	P-567	加藤 周司	O-133		P-562	鎌田 栞穂	P-478
片橋 尚子	P-151		P-351	金本 隆司	AM2-2	鎌野千佐子	P-445*
片瀨 瑛介	P-438*		P-424	金森 透	O-112	上川 康貴	P-293
片瀨 律子	O-017*	加藤 憲	P-324*	金森 弘志	P-558*	上條 祐司	P-241
	P-101	加藤 朋美	P-321	金子 一成	S7-1		P-289*
	P-438	加藤 智幸	P-622		O-111		P-433
	P-443	加藤 規利	O-142		P-006		P-554
	P-445		P-356		P-094		P-559
	P-507		P-477		P-365		P-583*
片山 鑑	P-107	加藤 大雅	O-095*	金子 修三	P-160	上條竜太郎	P-324
	P-430	加藤 幸夫	P-043		P-179	上村 太郎	P-246*
勝川 史憲	P-574	加藤 曜子	P-320	金子 昌平	P-263*	上山 和子	O-093*
勝野 敬之	CP52コメンテーター*	門澤 啓太	P-178	金子 奈央	P-392		O-148
	O-142		P-254		P-418*		P-446
	O-146	首村 守俊	S10-3	金子 直人	O-117*	神山 理明	P-441
	P-059		O-038		O-118	亀井 宏一	O-112*
	P-140		O-201		P-004	亀井 大悟	P-322*
	P-174	角谷 裕之	O-085	金子 祐子	S5-3*	亀井 望	P-460
	P-367		P-028*	金子 佳賢	O-023	亀井 唯子	P-133
	P-427	門脇 大介	O-091		P-032		P-138
	P-428		P-037	金子 和光	P-053	亀井山弘晃	P-177
	P-493*		P-469	金田 篤志	P-480	亀岡 洋佑	P-039
勝間 勇介	P-062		P-474	金田 幸司	P-531*	唐澤 一徳	O-020
勝俣 陽貴	P-025*		P-499	金田 るり	O-179		P-041*
勝山 碧	P-552*	金井 巖太	P-033*	金藤 三花	P-081		P-108
門 浩志	O-041	金井 弘次	P-504	金光 祥臣	O-172		P-132

	P-165		P-306		O-200	岸川 英史	P-435
	P-441	川地 慧子	P-123		P-161	岸本 和也	P-451
唐澤 宗稔	O-142		P-124*		P-515	岸本 菜央	P-315
軽部 美穂	O-149	河内 裕	O-170	神崎 資子	P-294	木田 有利	O-039
	P-157		P-045	神田英一郎	学会主筆企画7.2*		P-603
	P-465*	川浪 大治	O-052		O-096	北井 真紀	P-347
	P-494		P-030		P-267	北井 真貴	P-261
川井 康弘	O-012	川西 邦夫	O-089		P-420	北井悠一郎	O-158*
河合雄一郎	P-262		P-007		P-528		O-160*
河合悠里子	O-132*		P-432		P-529	北井悠一郎	O-164
河岡 孝征	P-067	川西 早秀	P-067*		P-574*		P-012
	P-314		P-314		P-591	北形 綾一	P-612
	P-425		P-425		P-592	北川 章充	O-144*
	P-439		P-439		P-593	北川 清樹	O-067
	P-514		P-514	神田 武志	O-198*		O-134
	P-601		P-601	菅野 真理	O-029		O-138
川勝祐太郎	P-390	川西 智子	P-133		P-175		P-130
川上 貴久	O-094		P-138		P-243	北川 聡	P-603
	O-149	河野 春奈	P-202*		P-391	北川 正史	O-215
	P-157	川端 千晶	P-126		P-509		P-517
川北智英子	O-016*	川端 知晶	P-066	菅野 義彦	P-188		P-589
河口亜津彩	P-599*	川端 雅彦	P-293		P-413		P-590
川口 高德	O-077*	川原 和彦	P-194		P-574	北島 一宏	O-039
川口 隆久	S4-2		P-313			北島 信治	O-067
	O-057*		P-566	【き】			O-098
川口 武彦	S10-3*	河原 克雅	P-470	菊地 晃一	CP2-4		O-134
	CP1-6*	川村 孝	P-582		O-172*		O-138
	CP53コメンテーター*	川村 哲也	P-443		O-173		O-161
	O-038		P-445		P-029		O-171
	O-201		P-512		P-495		P-097*
	P-422	川村 知央	O-001	菊池 菜央子	P-267		P-130
	P-427		P-311	菊地 寛昭	P-203		P-309
	P-428		P-371	菊池 寛昭	O-048		P-368
川口 洋	P-341		P-520		O-155*	北島 幸枝	P-413*
川越 一男	P-491		P-534		P-555	北園 孝成	O-012
川崎 智子	P-084		P-618*	菊池 史	P-347		O-027
	P-409	川村万里子	O-122	菊池 正雄	O-051*		O-030
河嶋 英里	P-016		P-145		O-140		O-033
川島 周	P-313		P-454*		P-458		O-104
	P-566	川本 進也	O-202*	菊地 良介	P-481		O-107
川嶋 聡子	O-149*		P-112	菊永 香織	O-114		O-116
	P-157		P-192	菊野 庄田	P-265		O-120
川島 永子	O-168	河原崎和歌子	O-047	菊谷 昌浩	O-032		O-216
川角 正彦	P-389		O-049*	菊山 崇浩	O-176*		P-065
川副健太郎	P-305*	菅 桃子	P-315	木越 隆晶	O-087		P-547
川副 智宏	P-294	神吉 智子	O-125*	岸 智	P-343		P-584
川添 久	P-622		O-165	岸 誠司	P-194		P-586
河添 悦昌	O-193		O-169		P-232		P-587
川田 尚人	P-016		P-236		P-247		P-588
	P-044*	神崎 剛	O-126		P-594		P-610
川田 真宏	P-172		O-196	岸 知哉	P-503		P-623
	P-186		O-197*	岸 史	P-232	北田 研人	O-050
	P-265		O-199		P-594	木谷 昂志	O-206

北野 泰佑	P-373*	木下 雅人	P-053	釘宮 愛子	P-233	熊本市CKD病診連携プロ
北林千津子	P-178	木下 学	O-056		O-182	ジェクト会議メンバー
	P-254	木野村 賢	P-407		O-183	P-406
北村 明彦	P-510		P-517		O-188*	久米 真司
	P-569		P-589		P-312	P-585
北村 和雄	P-458		P-590		P-468	久米 春喜
北村香奈子	P-062	紀平 裕美	P-071	草野 英司	P-245	久山 環
北村健一郎	S10-1*		P-600	草野 武	O-163	倉賀野隆裕
	O-091	木全 貴久	O-111	草場 哲郎	O-003	P-137
	P-077		P-006		O-005	P-346
	P-118		P-094		O-041	P-603
	P-144	金 俊達	P-475		O-055	倉沢 史門
	P-152	金 孝成	P-068		O-206	藏城 雅文
	P-277		P-069	久慈 忠司	O-219	倉田鶴子
	P-285	木村健二郎	P-571	久慈 弘士	P-308	倉山 亮太
	P-466	木村 剛	S6-7*	串田 吉生	CP4-3	倉脇 壮
北村 浩一	P-253*	木村しほり	P-286	櫛山 暁史	P-463	栗田 豊
喜多村真治	O-064	木村 寿宏	P-323	楠田 梨沙	P-197	栗橋恵美子
北村 忠弘	P-352		P-362	楠 加奈子	P-193	栗原 重和
北村 博司	CP1-4	木村 友恵	P-043	楠 博	O-217*	栗山 進一
	O-038	木村 智樹	O-040	楠本 泰博	P-409	栗山廉二郎
	O-201	木村 知子	O-039	工藤 明子	P-021*	
	O-070		P-603	工藤 光介	P-099	
北村 峰昭	P-084	木村 友則	O-123	工藤 宏紀	O-087*	呉 繁夫
	P-615	木村 友美	P-580	工藤 正孝	P-516	P-072
	P-617*	木村 秀樹	O-093	國枝 武彦	O-219	黒尾 誠
	P-437		O-103	國澤 和生	P-233	O-179
北本 晃一	P-089*		O-148	國澤 進	P-561	O-180
北本 康則	S17-4		P-098	國沢 恭平	P-157*	P-276
吉川 大和	O-103*	木村 良紀	O-036	國島 伸治	P-208	黒川 清
木戸口周平	O-063		P-070	國友 理恵	P-494	黒川 真澄
城所 研吾	O-085		P-272	久野 篤史	O-007	P-507
	P-238	木村 稚菜	P-603*	久野 芳裕	P-415	黒木 淳
	O-146	京田 尚子	P-370	久保亜紀子	O-151	黒木 裕介
鬼無 洋	P-059*		P-530*	久保 太郎	P-436	P-547
	P-140	清田 敦彦	P-382*	久保田孝雄	P-206*	黒崎 宏子
	P-174	許田 瑞樹	P-441*	久保田真通	P-081	黒澤 明
	P-367	清元 秀泰	P-516	熊谷 直憲	O-087	P-400
	P-372	金口 翔	P-229		P-034	黒澤 寛之
	P-493		P-502		P-490*	黒澤 美穂
衣笠 哲史	O-204	金城 幸善	P-544	熊谷 裕生	O-022	O-179
	P-274	金城 孝典	P-115*		O-056	黒田 知宏
	P-275		P-281		O-081	畔柳 裕紀
	P-448				O-129	桑田 知之
絹川弘一郎	P-079	【<】			P-251	栗原 孝成
	P-459	九鬼 隆家	P-071	熊谷 裕通	P-485	S16-2
木野 仁郎	O-111		P-600		P-523	特別企画*
	P-006	莖田昌敬昌敬	P-290	熊倉 慧	O-127*	O-125
	P-094*	釘田 雅則	P-024	熊本海生航	P-024	O-165
木野 稔	P-533		P-046		P-182	O-169
木内謙一郎	O-151		P-182*		P-183*	P-022
木下 浩二	P-158		P-183		P-199*	P-052
	P-451		P-199		P-233	P-236
						P-277
						P-406

【け】

下條 文武 P-032
元 志宏 P-504*

【こ】

小池健太郎 O-126
O-196
O-199
O-200
P-161
P-512
P-515
P-060*
小池 伸 P-060*
小池 勤 O-043
P-079
P-459
小池美菜子 O-124
小泉信太郎 O-036
P-070
P-272
P-361
小泉 千秋 P-271
小泉 三輝 P-536
小坂橋賢一郎 P-385
小出 滋久 O-021
O-143
P-117
P-317
P-335
小岩 文彦 P-016
P-501
康 徳東 P-044
高 伶 P-152
小路 武彦 P-054
神田 容 P-031
甲田 豊 P-352
神田 芳郎 P-200
合田 朋仁 P-026
P-460*
P-549
幸地 政子 P-544*
神津 英至 P-567
上月 正博 学会主専企画73*
P-473
河野 圭志 P-083
P-302
P-608*
河野真優美 O-207
小浦美奈子 P-039
小門 善正 P-256
P-269
國分麻依子 O-212*

國分麻依子 O-213
小暮 真奈 P-072
小暮 裕太 P-114
P-136
P-400
小坂 志保 P-380*
小阪 嘉之 P-596
小崎 陽平 P-356*
小迫 幸男 P-363
古志 衣里 O-181
P-317
P-335
越川 佳樹 P-142*
P-377
P-518
越坂 純也 P-096
P-444
越田 剛生 P-026
P-460
P-549
越野 瑛久 P-130*
越野 慶隆 O-098
越野 僚太 P-027*
小島 亜希 P-055
小島 佳織 P-133
P-138
小島 糾 O-129
P-055
小島智亜里 O-066
P-283
P-284
小島 直人 P-183
小島 博 P-372
小島 昌泰 P-335*
小杉 智規 O-053
P-356
小谷 和彦 O-179
児玉 豪 P-234*
児玉 敏宏 P-416
児玉 直也 P-416
児玉 美緒 O-124
後町 結 P-542
P-567
後藤 公彦 P-083*
P-608
後藤 孔郎 P-021
後藤佐和子 S6-5
後藤 俊介 P-083
P-608
P-621*
後藤 眞 S7-3*
O-023
P-032

後藤 大樹 P-151*
P-280
後藤泰二郎 P-171
P-440
後藤 憲彦 P-605
P-607
P-614
後藤 博道 P-500
P-602
後藤 善和 P-500
後藤 芳充 P-489
小藤田 篤 O-179
小西真樹子 P-118
P-152*
小西 啓夫 P-178
P-254
小根森 元 P-338*
古波蔵健太郎 P-115
P-281
P-544
小畑 敬子 O-218
小波津香織 P-128
小林 賛光 O-196
O-199
小林アズサ O-141*
小林 一雄 P-259*
P-378*
小林 和磨 P-372
小林 沙織 P-184*
小林 さつき O-218
小林 知志 P-562*
小林 詩織 P-293
小林 修三 O-110
O-180
O-219
P-111
P-359
P-453
P-482
P-523
P-527
P-560
小林 聡 P-156
小林 大介 P-582
小林 敬 P-421
小林 高久 P-164*
小林 拓 P-293*
小林 朋絵 O-207
P-050
小林 伸暉 P-195
古林 法大 P-009*
P-093
P-442

小林 洋輝 P-579
小林 雅樹 P-352
小林 正貴 P-257
小林 雅代 P-122
小林麻美子 O-148
P-098
P-446*
小林 衛 P-583
小林 由佳 P-395
小林 竜 P-229
P-502
古原 千明 P-065
P-547
小堀 弘幸 P-548
小堀 浩幸 O-046
P-115
駒形 嘉紀 O-149
P-157
P-465
P-494
P-562
駒田 敬則 O-106
小松 秀平 P-055
小松 弘香 P-002*
小松 水樹 P-341
小松 康宏 教育講演71*
小松田 敦 O-019
P-087*
P-149
P-162
P-303
P-304
駒場 大峰 CME-3*
小森 拓 P-408
古守 知典 P-250
古家 大祐 P-258
古家野孝行 O-207
P-050*
小山 哲夫 P-450
小山 勝志 O-184
小山 雅之 P-542
P-556
P-557
P-567
近 壮一朗 P-099*
今田 恒夫 P-099
P-578
近藤 勲 O-190
P-337
近藤 桂一 P-064*
近藤 誠哉 P-401*
近藤 朋実 P-034
P-490

近藤 尚哉	P-384	佐伯 春美	CPI-7-3	O-177			P-238*
近藤 正英	P-526		P-300	O-195		佐々木信和	P-286
	P-578	坂 洋祐	O-037*	P-319*			P-464
近藤 円香	P-255		P-068	嵯峨崎 誠	P-455	佐々木ひと美	P-408
近藤 美佳	P-246		P-074	坂下恵一郎	P-486	佐佐木喜広	P-552
近藤 恵	O-063*		P-333	坂下 祥太	P-195	佐田 憲映	S8-5*
	O-085		P-387	坂田 侑子	P-178	薩田 英久	O-219
近藤 守寛	P-355		P-431	坂(田中)まりえ	P-031*	佐藤 敦久	O-066
近藤 康博	O-040	佐賀 信之	P-624	坂本いずみ	P-423		P-283
近藤里佐子	P-377		O-089*	坂本 絵美	O-190		P-284
			P-007		P-337*	佐藤 彩加	P-342*
			P-432*	坂本 和雄	O-089	佐藤 英一	P-167
					P-007		P-250*
		坂井 薫	P-384		P-432	佐藤恵美子	O-004
雑賀 保至	P-416	酒井 一広	P-023*		O-218		O-010
佐伯 直純	P-602	酒井 謙	P-553	坂本 龍彦	O-218		O-139
三枝 大輔	O-172		P-611	坂本 良輔	P-084		O-174*
斎藤 彰信	P-553		P-619	相良 明宏	O-162*		O-174*
斎藤 亮彦	S4-3*	酒井 健史	P-451	佐久間寛史	P-109*	佐藤 和義	P-259
	S6-5	坂井健太郎	P-616		P-139	佐藤啓太郎	P-606
	O-026	酒井 晋介	O-123	作村 直人	O-121	佐藤 晃一	O-161
	P-352		P-205	作本 容子	P-389		P-368
	P-462	酒井 敬史	P-055		P-519	佐藤紗映子	P-136
齋藤 敦郎	P-596	坂井 智行	S20-2*		P-532		P-262
齋藤 綾乃	P-162		P-434	桜井 錠治	P-089		P-264*
	P-366*		P-489*	桜井 俊彦	P-622	佐藤 滋則	P-597
齋藤 修	P-266	酒井 規夫	P-205	桜井 則之	O-218	佐藤 大	P-014
	P-483	坂井 宣彦	S6-2*	桜井 寛	O-185	佐藤 大介	P-572
	P-492		O-067	櫻木 実	O-150*	佐藤 大晟	P-283*
齋藤 快児	P-444		O-098		P-113	佐藤 太一	P-151
齋藤 和洋	P-355		O-134		P-190		P-280
齋藤 邦明	P-233		O-138	櫻田 勉	P-268		P-282
齋藤 慶	P-302*		O-161		教育講演9-2		P-457
齋藤 尚二	P-143		O-162		P-385	佐藤 崇雄	P-018
齋藤 成	P-199		O-171	櫻林 啓	P-619	佐藤 壽伸	P-104
齋藤 孝子	P-483		O-130	迫 恵輔	P-452*	佐藤 信彦	O-101
齋藤 知栄	S10-2*		P-130	佐古まゆみ	S20-5*		P-019
	P-179		P-309	酒匂 哲平	P-438	佐藤 伸之	P-139
齋藤久さこ	O-072		P-368	笹井 文彦	P-016	佐藤 憲明	O-042
	O-074	堺 浩之	P-259	笹川 祐司	P-317*		P-169
齋藤 秀之	O-014	坂井 正弘	P-253	佐々木一代	P-256	佐藤 秀則	O-117
	P-467	酒井 行直	P-057		P-269*	佐藤 英彦	O-189
齋藤 浩孝	O-029*		P-198	佐々木淳子	P-271	佐藤 博	CP1-1
	P-175		P-292		P-388		CP2-4*
	P-243	坂入 徹	P-053		P-397		O-004
	P-391	坂頭美智子	P-416	佐々木峻也	O-126*		O-139
	P-509	榊原 菜々	O-115		O-196*		O-145
齋藤 雅也	P-303		O-208		O-199		O-174
齋藤 雅也	O-019		P-207*		O-200		P-516
	P-149	榊原 雅子	P-423		P-161		P-576
	P-162*	坂口 美佳	P-009		P-515	佐藤 陽隆	P-577
齋藤真須美	P-271		P-093	佐々木 環	O-063	佐藤 裕之	P-128*
齋藤 源顕	P-478		P-442		P-028	佐藤 文俊	P-611
齋藤 弥積	P-042*		O-119				P-516
佐伯 智	O-191*						

佐藤 舞	O-112		P-201		P-385	島田佐登志	P-275
	O-114		P-306		P-571	島田 孝志	O-191
佐藤 正明	O-151		P-380		P-578	島田 直幸	P-062
佐藤 昌司	P-522	澤井 俊宏	P-434*		P-595	島田 典明	P-294*
佐藤 尚代	O-128		P-489	柴田恵理子	P-247	島田 肇	P-153
	O-209*	澤木 了	P-294	柴田 和彦	O-186	島田 久基	P-352
	P-123	澤田佳一郎	P-033		O-219	島田美智子	P-110
	P-124	澤田 知洋	O-040	柴田 克晃	P-142		P-141
	P-441		P-497		P-377		P-196
佐藤真理子	P-154		P-506		P-518*		P-393*
	P-262	澤田真理子	P-081*	柴田 智	O-007	嶋田 靖司	P-102
佐藤 倫宏	O-032	澤村 昌人	P-162	柴田 茂	教育講演4*	島田 芳隆	P-153*
佐藤 稔	S7-5*		P-303*		S16-4*	嶋津 啓二	P-197
	S16-3*				O-065	島袋 充生	O-029
	O-063	【L】			O-176		P-243
	O-085	椎貝 達夫	P-420*		P-023	島袋 充夫	P-391
	P-028		P-528*		P-538		P-509
	P-238	椎崎 和弘	P-529*		P-539	島村 芳子	O-006
佐藤 靖史	P-003		O-179		P-540		O-131
佐藤 雄一	P-470		P-276	柴田 孝則	RS6*		P-148
佐藤 有紀	O-158	塩路 慎吾	O-190*		O-018		P-168
	O-164		P-337		O-147	嶋村昌之介	P-106*
	P-012*	塩田 裕也	P-114		O-166		P-121*
佐藤 祐二	O-051		P-154		P-040	嶋本 公德	O-193
	O-140	潮平 俊治	P-341		P-044	清水 昭博	P-512*
	P-458	志賀 俊彦	P-158	柴田 典子	P-386	清水 章	CP1-1
佐藤 悠佑	P-019	四方 美穂	P-118		P-414*		O-072
佐藤 嘉一	P-598	鹿野 直人	P-450		P-418		O-193
佐藤 芳憲	P-501	志貴 知彦	P-142		P-481		O-194
佐藤 隆太	O-019*		P-377*	柴田 洋孝	P-021		O-197
	P-149		P-518		P-297		O-200
	P-162	重松 隆	P-156		P-375		P-057
佐藤れえ子	P-184		P-545		P-426		P-100
里中 弘志	P-010		P-563		P-522		P-170
	P-013	重本憲一郎	P-354		P-531		P-237
	P-090		P-546	柴富 和貴	P-297		P-443
	P-091	宍戸清一郎	P-553		P-522		P-445
	P-484		P-611	渋谷 祐子	O-122	清水 和幸	P-009
佐内 透	P-334		P-619		P-145		P-093
真田 賢哉	O-109*	宍戸 洋	O-187		P-454		P-442
	O-175		P-417	島 久登	P-194	清水 翔一	P-480*
真田 覚	P-104	七條 聖	P-290*		P-313	清水 翔吾	P-478
佐野 隆	O-168	篠崎 康之	O-098		P-566*	清水 泰輔	P-103
佐野 達郎	P-114	篠田 和伸	P-619	島 友子	S20-1*		P-114
佐野 元昭	P-491	篠原 明成	O-094		P-129*		P-136
座間味 亮	P-281	篠原恵美子	O-193		P-181		P-264
鮫島 謙一	O-135	斯波真理子	O-102	島崎 千尋	P-298		P-400
皿井 伸明	P-068	柴垣 有吾	教育講演9-2	島田 果林	AM2-1	清水 孝洋	P-478
	P-069*		RS13*		S1-4	清水 達也	O-013
澤 直樹	CP2-1*		O-130		O-177		O-159
	P-172		P-061		O-178*	清水 俊洋	P-436
	P-185		P-068		O-195	清水 朋一	P-606
	P-186		P-128	島田 圭司	P-258*	志水 英明	CME-2*

	特別企画*	城野 博史	O-014	杉崎健太郎	O-129		P-002
	特別企画*		P-467		P-055		P-029
清水 仁美	P-301	白井小百合	O-130	杉田 和哉	P-604		P-495
清水 正樹	O-121*	白井 純宏	P-328	杉町 和紀	P-616	鈴木千登世	O-173
清水麻那美	O-137	白井 陽子	O-118	杉本 圭相	P-135		P-029
清水 美保	S4-4		P-004*	杉森 弘子	O-043		P-364
	O-067		P-208	杉山 倫子	P-399		P-495
	O-098	白数 明彦	P-088		P-402	鈴木 利彦	P-253
	O-134	城座 美夏	O-161*	杉山 齐	CP1-1*	鈴木 智	O-130*
	O-138*	城田 直子	P-412		O-016		P-308
	O-161	城谷 優花	P-310*		O-145	鈴木奈都子	P-099
	O-171	新開 省二	P-510		O-215	鈴木 教郎	S1-5
	P-130	新里 高広	P-436*		P-003	鈴木 訓之	P-604
	P-309	新城 響	O-214		P-160	鈴木 仁	RS8*
	P-368		P-159		P-404		O-024
	P-452		P-189*		P-407		O-025
清水 友希	P-310		P-204		P-517		P-085
清水 吉貴	P-120		P-605		P-576		P-119
清水里佐子	P-142		P-607		P-577		P-134
	P-518	進藤 充稔	P-374		P-589		P-582
沈 載紀	P-536	陣内久美子	P-082		P-590	鈴木 博貴	P-500
下河 優奈	O-014	新村 健	O-217	杉山 浩一	P-174		P-602
下郷 優	P-136			杉山 美樹	P-447	鈴木 裕子	P-465
	P-262			杉山 元紀	O-018*	鈴木 洋通	P-548
下条 久志	P-433	末永 敦彦	P-073	杉山 友貴	P-616	鈴木 洋行	O-102*
下田奈央子	P-198*		P-381	須佐紘一郎	O-071		O-150
下田 将司	P-267		P-503		O-076		P-113
下畑 誉	P-257*	末延 里沙	P-330		O-079		P-190
下宮 大和	P-177	末廣 正	P-332		O-189		P-242
下村佳奈子	P-567	末松 誠	O-151		P-555		P-268
下村 浩祐	P-125	末光浩太郎	P-062	須佐紘一郎	O-048	鈴木 正志	O-101
下村有希子	P-101	末吉 美優	P-474	諏佐 崇生	O-176		P-019
首藤亜侑美	O-220		P-499*	鈴木 朗	O-182	鈴木 美穂	P-531
	P-325	菅 亮太	O-109		O-183	鈴木 康夫	P-107
城 謙輔	P-164	菅波 孝祥	O-141		O-188	鈴木 康弘	S9-2
	P-443*		P-031		P-312		P-059
	P-445	菅原 真衣	O-072*		P-468		P-367
庄司 繁市	O-220		O-074		P-525		P-372
	P-325*	菅谷 公男	O-078*	鈴木 治	P-039	鈴木 祐介	O-024
東海林隆男	P-323	菅谷 健	P-571	鈴木 和男	P-039		O-025
	P-362	菅谷 雅人	P-122	鈴木 克彦	P-273		O-044
勝二 達也	O-001	菅原 準一	P-072	鈴木 理志	P-096		P-026
	P-311	菅原 浩仁	O-007*		P-444		P-085
	P-371	杉浦 祥代	O-184	鈴木 俊嗣	P-341*		P-119
	P-520	杉浦 孝宏	P-447*	鈴木聡一郎	P-071		P-134
	P-533	杉浦 寿央	O-211*		P-600		P-310
	P-534		P-291	鈴木 大輔	P-287		P-345
	P-618	杉浦 尚子	O-013	鈴木 泰平	O-018		P-389
庄司 哲雄	RS1*		P-041		O-147		P-421
	P-331	杉浦 秀和	P-048*		O-166		P-460
庄子 睦美	P-516		P-191		P-040		P-476
正田 若菜	O-079*	杉浦 悠毅	P-031	鈴木 健弘	O-010		P-519
	O-080	杉江 伸夫	O-220		O-172		P-532

高原 久嗣	P-300				P-607				P-545
高部 朋	P-165*				田中 敬雄	P-197	田中 芳樹	P-370	
高松 典通	P-566				田中 香	O-006*		P-530	
高松 英紀	P-551				田中 雅久	P-499	田中 良哉	S5-1	
高見 勝弘	O-060				田中 一樹	P-612*	田中亮二郎	P-129	
	O-092	武田 彩乃	O-198		田中 協栄	P-409		P-596	
	P-009	武田 泉	O-093		田中 健一	O-029	田邊 一成	O-120	
	P-093		O-103			P-175*		P-025	
	P-442	武田 紗夜	P-193			P-243		P-610	
高見 礼示	P-501	竹田 徹朗	O-202			P-391	田邊 克幸	O-215	
高村 毅	P-042		P-112			P-509		P-003	
高谷 季穂	O-034		P-127		田中健太郎	P-463*		P-407	
高安真美子	P-257		P-192*		田中 聡	P-131		P-517	
高柳 佳織	P-103	武田 尚子	P-235		田中 茂	O-030		P-589	
	P-136		P-585			O-033		P-590	
	P-154	武田 修明	P-081			O-104	田邊 淳	P-571*	
田川 雅子	P-057	竹田 裕介	O-052			O-107	田邊 直仁	P-352	
田川 美穂	O-135		P-030*			O-216	田邊 大明	P-308	
瀧 史香	O-097	武田 之彦	P-532			P-065	谷 淳一	P-274	
	P-063	竹中 恒夫	P-548*			P-547		P-275	
	P-080*	竹中 悠人	P-343			P-584	谷垣 克哉	P-384*	
	P-537	竹野 貴志	P-297*			P-586	谷川 俊祐	S18-3*	
	P-572		P-522			P-587*	谷口 歩	P-435	
滝沢 英毅	P-106	竹村 浩至	O-075*			P-588	谷口 信行	P-276	
	P-121		P-047		田中 真司	O-072	谷口 正智	S1-3*	
瀧本 雅文	P-044	竹村 司	P-135		田中 哲洋	O-072	谷口 雅彦	P-616	
太口 敦博	O-157	田崎 光	P-535*			O-073	谷口 泰子	P-382	
田口 惇美	O-167	田島 敬也	O-154*			O-074	谷口 優	P-510	
田口 慎也	O-110	田尻 進	S18-2*			P-014		P-569	
	O-180		P-042			P-017	谷口 洋平	O-118	
	P-111*	田代孝一郎	P-349*			P-394		P-004	
	P-453	田代 傑	P-280		田中 友規	P-301*	谷口 義典	O-006	
	P-482		P-457*		田中 智美	P-255	谷村 智史	P-003	
	P-523	田代 将人	P-573		田中 春奈	O-189	谷本 一美	P-321	
	P-527	田代 学	P-194		田中 宏明	P-096*	谷山 佳弘	P-009	
	P-560		P-313*			P-444		P-093	
田熊 淑男	P-104		P-566		田中 宏和	P-310		P-442	
武井 卓	O-194	田代 善崇	O-152		田中 完	P-001*	種田 積子	O-209	
	P-508	多田 和弘	P-581			P-035	種本 史明	O-097	
	P-510*	多田真奈美	O-190			P-095		P-063*	
	P-569		P-337		田中 宏志	P-249*		P-080	
竹内沙永子	O-127	橘 翔平	O-147*		田中 啓之	O-190	種本 雅之	P-363*	
竹内 英実	P-403*		O-166			P-337	玉井 亨	P-293	
竹内 実芳	P-101		P-040		田中 文隆	P-086*	玉井 浩	P-088	
	P-507	辰川 英樹	P-058*			P-543	玉井 宏史	P-356	
竹内 康雄	O-168		P-116		田中 希尚	P-542	玉垣 圭一	O-003	
	P-153	龍田 浩一	P-156			P-556		O-005	
	P-360	立松 美穂	P-423*			P-557		O-041	
竹内 由佳	P-178	田中 章仁	O-214*		田中 都	P-031		O-055	
竹尾 透	O-011		P-159		田中 元子	O-095		O-136	
竹下 千紘	P-381		P-189			P-018		O-206	
武田 朝美	S11-3*		P-204		田中 靖子	P-060	玉城香代子	O-217	
	O-214		P-605		田中 佑典	P-156	田蒔 昌憲	P-194	

	P-232	塚本 達雄	O-102	土屋 洋平	O-124		P-547
	P-247		O-150	筒井 幸枝	P-379*		P-578
	P-594		O-193	筒井 貴朗	P-252		P-584
玉腰 啓人	O-141		P-113	堤野 みち	P-166		P-586
玉山 慶彦	P-171*		P-166	常住 淳	P-048		P-587
	P-440		P-190	常見 明子	O-045		P-588
田村 克彦	P-376		P-242		P-038	鶴山 祐子	P-609
	P-583		P-268		P-180		P-613
田村 功一	S16-5*	津川 浩二	P-365		P-231		
	P-229		P-001	角田 亮也	学会主導企画23*	【て】	
	P-259		P-035		P-179	鄭 立晃	P-261
	P-502		P-095	椿原 美治	P-533		P-348
田村 禎一	O-219	辻 清和	P-084	坪井 直毅	O-021	出川 まなか	P-167*
	P-323	辻 憲二	O-064		O-142		P-250
	P-362		P-517		O-143	出崎 雄也	P-476*
田村 雅仁	O-175		P-589		O-144	寺尾 政昭	P-103
田村 好古	O-065	辻 章志	P-590		P-031		P-262
	P-023		S7-1*		P-046	寺崎 紀子	P-096
	P-538		O-111*		P-117		P-444
	P-540*		P-006		P-233	寺田 典生	S19-3
峠田 直人	O-037		P-094		P-317		O-006
	P-074	辻 翔太郎	O-217		P-335		O-131
	P-333	辻 誠士郎	P-536*	坪井 伸夫	O-126		P-148
	P-387	辻 孝之	O-082		O-196		P-168
	P-431*	辻 尚子	O-082		O-197		P-173
	P-624	辻川 浩明	O-107*		O-199		P-498
多和田光洋	P-367*		O-120		O-200	寺田 吉壱	AM2-2
	P-372	辻田 誠	P-605		P-161	寺野千香子	O-113
田原 敬	P-179		P-607		P-512		O-114
丹治 知恵	P-354		P-614	坪田(宇津木)恵	P-515	寺見 直人	P-296
丹野 雅也	O-007		P-624	鶴岡 秀一	O-032	寺脇 博之	O-035
丹野 有働	P-080	辻本 隆史	P-257		P-057		O-187
丹野 有道	O-097	津田 昌宏	P-092		P-100		P-417
	P-063		P-295*		P-198		
	P-537		P-331		P-292	【と】	
【ち】		津田 晋	P-438	鶴田 良成	P-339	土井 悦子	S10-5*
崔 賢姫	P-071	津田 雅之	P-478	鶴屋 和彦	O-012	土井 研人	CME-4*
千賀 宗子	P-203	蔦原 宏一	P-618		O-017		O-002
知名理絵子	P-188	土本 晃裕	O-116		O-030	土井 盛博	P-043
千野 蘭	P-071		O-120		O-033		P-056
	P-600		P-610*		O-099		P-342
千原 良友	P-183	土屋 菜歩	P-623		O-100		P-354
張 瑩	O-170	土谷 健	P-072		O-104		P-487
	P-045		O-128		O-107	土井 剛彦	教育講演9-3*
	P-115		O-203		O-116	土井 俊夫	P-194
張 同輝	P-115		O-205		O-135		P-232
陳 勁一	P-378		P-041		O-212		P-247
【つ】			P-048		O-213	土井 俊樹	P-056
塚田 秀夫	O-191		P-124		O-216		P-487
塚田 弘之	O-101		P-322		P-065	土井 洋平	O-119*
	P-019*	土谷 順彦	P-341		P-422		P-525
塚田 美保	P-504	土谷 千子	P-622		P-427	当金美智子	P-245
			P-455		P-428	藤乗 嗣泰	P-013

藤乘 嗣泰	P-010	富田 弘道	P-340	永井 宏達	O-217	長澤 武	O-118
	P-090		P-396*	長井 美穂	P-188		P-004
	P-091	富永 辰也	P-232	永井 洋介	O-052*	長澤 将	O-127
	P-484	富永 直人	特別企画*		P-030		P-422
堂本裕加子	O-193		P-061	永井 義男	P-571		P-427*
遠山 直志	S4-4	富安 朋宏	P-055	中内 佳奈	P-339		P-428
	O-067	友杉 直久	AM2-3*	永江 洋	O-017	長澤 肇	P-345*
	O-098	供田 文宏	O-043*		P-101		P-421*
	O-134	朝長 昭光	P-409		P-507*	長澤 正樹	P-376
	O-138	友利 浩司	P-336	中尾 紗綾	P-406*	長澤 康行	O-022
	O-161	豊川 美生	P-325	中尾 俊之	P-288*		O-039
	O-171	豊國 伸哉	P-471		P-412		P-120
	P-309	豊田 和寛	P-346	中尾 誠	P-392		P-137*
	P-368	豊田 雅夫	P-259	長尾 研二	O-191		P-346
土岐 徳義	P-071	豊田麻理子	P-066	長尾早枝子	P-365		P-603
	P-600	豊田麻里子	P-126	長尾 静子	P-024	中島 章雄	P-329
徳田 崇利	P-491	鳥居 国雄	O-093		P-046	中島 歩	P-043
徳永 公紀	P-150		O-103		P-183		P-056
徳増 智子	P-081	鳥越 健太	P-054		P-199		P-370
徳丸 季聡	O-067*		P-084		P-233		P-487
徳山 敦之	P-067	鳥越 未来	P-054	長尾 知明	P-290		P-530
	P-314		P-084	長尾 佳樹	P-076	中島 大輔	O-097
	P-425	鳥巢久美子	O-012		P-478*		P-063
	P-439		O-033	長岡 由女	P-188		P-080
	P-514		O-107	中潟 直己	O-011	中島 透	P-551
	P-601*	鳥光 拓人	P-260*	中川 兼康	O-120	中島 直樹	学会主導企画2-3
徳山 博文	O-198	鳥山 茜	P-300		P-610	中島 衡	O-116
渡慶次賀博	P-625				P-623*		P-155
戸島 範之	P-255	【な】		中川 早紀	P-492		P-581
戸田 孝之	P-583	内木 宏延	P-298	中川 詩織	S5-2*	中島 宏	P-375
戸田 美波	P-133*	内藤 正吉	O-168	仲川 孝彦	P-540	中島 弘幸	O-056
	P-138	内藤省太郎	O-189	中川 輝政	P-277	中島 正裕	O-056
等々力崇太	O-174	内藤 整	P-622		P-328	中島 悠里	P-156
外岡 暁子	CP4-1*	内藤 隆之	P-320*	中川 直樹	O-096		P-563
飛田 成史	P-017		P-342		P-109	中島 淳志	P-499
飛田 護邦	S18-5*	内藤 善隆	O-082*		P-139	中島 彩	O-029
戸邊 武蔵	P-598		P-151		P-591*		P-175
泊 弘毅	O-113		P-280		P-592		P-243
富岡 直子	P-539	仲 周平	O-022	中川 真理	P-340		P-391
富岡 治美	O-066*		P-120		P-396		P-509
	P-283		P-137	中川美悠紀	P-328	中嶋 和紀	O-021
富岡 佳久	O-173	仲 哲治	O-006	中倉 兵庫	P-088		P-046*
	P-029	中井健太郎	P-065	中込 大樹	P-144		P-117
	P-364		P-547		P-152		P-182
	P-495	中井 滋	O-186*	長坂 憲治	S8-1*		P-233
富田 彩	O-055	永井 恵	S6-3*	永坂 真也	P-237	中島光太郎	P-450
富田 茂樹	CP1-7-3*		P-036*	中里 毅	P-443	中寫 岳郎	P-289
	P-300*		P-179	中里 玲	P-292*		P-554
	P-348		P-526*	中澤 純	O-034	中嶋 俊之	P-364
富田 兵衛	P-110	長井幸二郎	P-194	中沢 大悟	P-064	中嶋 久雄	P-598
富田 泰史	P-141		P-232		P-193	中嶋 章貴	P-464
	P-196		P-247	中沢 将之	P-084	長嶋 一昭	P-395
	P-393		P-594	長澤 薫	P-265	長洲 一	特別企画*

	O-063		P-009		P-120		P-383*
	O-085		P-093		P-137	中村 元信	O-101
	O-096		P-442	中野 志仁	O-060		P-019
	P-238	中司 敦子	O-054*		O-092	中村 祐貴	P-614*
	P-591	長辻 克史	P-178		P-009	中村 裕也	P-500
	P-592		P-254		P-093*		P-602
	P-593	中出 祐介	S7-4		P-442	中村 優香	P-133
中瀬裕貴子	P-301		O-171*	中野 陽子	O-109		P-138
永瀬 秋彦	P-010	中土井崇人	P-296*	長野 智那	O-088	中村裕美子	P-136
	P-013	長門谷克之	P-067		O-115*		P-262
	P-090		P-314		O-208	中村 吉宏	P-579
	P-091		P-425		P-207	中村 遼太	P-051*
	P-484		P-439	永野 伸郎	P-252	中森 綾	O-211
長瀬 美樹	P-278*		P-514	永野 伸卓	P-567		P-291
中園 和利	O-109		P-601	永野 正史	P-322	永森 收志	P-012
	O-175*	中西 浩一	S11-1*	中納 弘幸	P-296	中屋 来哉	P-171
中田 悦史	P-467		S13-2*	長場 泰	P-153		P-440
中田 研	AM2-2*		S20-1	長浜 一史	P-544	中谷 直樹	P-072
中田純一郎	P-310		P-129	長濱 寛二	P-620*	中谷 裕子	P-441
中田 健	P-021	中西 太一	P-323*	長浜 正彦	O-097	長屋 啓	O-040
中田 真道	P-110		P-362		P-063		P-497
	P-141	中西 健	P-346		P-080		P-506
	P-393	仲野 和彦	O-022		P-537	中山 勲	P-390
永田桂太郎	P-498		P-120		P-572	中山 晋吾	O-032*
永田総一郎	O-082		P-137	長浜 正巳	O-153		O-204
	P-151	中野 大介	大島賞-1*	長堀 克弘	P-112*		P-448
永田総一郎	P-280		O-025		P-192	中山麻衣子	P-085*
長田 太助	O-062		O-046	永松 正	P-027	中山 昌明	S1-6*
	O-106		O-050	中道 崇	O-127		O-097
	O-179		P-049*		P-516		P-063
	P-146		P-449*	中村 和利	O-026		P-080
	P-147	中野 貴則	P-389	中村 沙織	P-415		P-537
	P-164		P-519	中村 仁	O-164*		P-572
	P-266		P-532	中村 隆	P-601	中山 勝	P-438
	P-276	中野 敏昭	O-012	中村 貴裕	P-473		P-586
	P-483		O-017	中村 卓人	P-281	中山 裕史	P-022
	P-492		O-027	中村 司	P-167		P-052
永田 雅治	P-588		O-030		P-250	中山 陽介	特別企画*
長田 道夫	CP1-5		O-033	中村 智子	P-400		P-234
	O-089		O-104*	中村 智洋	O-172	中山 亮太	P-027
	O-193		O-107		P-072	永山 泉	P-492
	P-007		O-116	中村 典雄	P-110	永山 嘉恭	P-472*
	P-203		O-120		P-141*	中山田真吾	S5-1*
	P-432		O-216		P-196	奈川 大輝	P-110
永田 素彦	P-382		P-065		P-393	奈倉千苗美	P-347
永田 友貴	P-295		P-547	中村 はな	P-274	那須かほり	O-094*
仲谷 慎也	RS11		P-584		P-275	那須 保友	O-215
	P-092		P-586	中村 秀和	P-256	名波 正義	O-039
	P-295		P-587	中村 裕紀	P-376*		P-603
	P-331		P-588	中村 雅将	P-500	鍋島 俊隆	P-233
仲谷 達也	P-295		P-610		P-602	鍋田 雅和	P-456
中谷 嘉寿	O-060*		P-623	中村ますみ	P-409	並河 明雄	O-122*
	O-092*	仲野 道代	O-022	中村 恵	P-381		P-145

野崎 祐史	P-158	野村 尚弘	P-613	長谷 弘記	O-099	服部 洸輝	P-197
	P-451		O-048		O-100	服部 宣子	P-199
野島 陽一	P-102		O-071	長谷川詠子	P-172	服部 元史	S20-5
野島 美久	O-145		O-076		P-186		CP1-4
	P-053		O-079		P-265		O-117
	P-576		O-080		P-306		O-118
	P-577		O-155	長谷川一宏	S4-2*		P-004
能勢知可子	P-293		O-189		O-057		P-208
野田 清大	P-575		P-203		O-058	羽鳥 信郎	P-259
野田 悠平	O-037		P-555	長谷川申治	P-197	花井俊一朗	P-144*
	P-074	野村まゆみ	P-167	長谷川大一郎	P-596		P-152
	P-333*		P-250	長谷川 毅	P-501	花房 規男	P-341
	P-387	野村 康之	P-489	長谷川 元	P-103	花見 安子	P-400
	P-431	野村 良太	O-022		P-114	塙 なぎさ	P-542
	P-624		P-120		P-136		P-556
野津 翔輝	O-036		P-137		P-154		P-557
	P-070*	乗峯 京子	O-220		P-262	羽根 彩華	P-535
	P-272		P-325		P-264	羽田 学	P-071
野津 寛大	S11-4				P-400		P-600
	S11-5*	【は】		長谷川雅明	P-081	馬場 健次	P-573
	S13-3	パートラムジョン		長谷川みどり	O-021	馬場 汐里	P-469*
	S17-5*		O-197		O-143	馬場晴志郎	P-180*
	S20-3	芳賀 一徳	P-598		O-181	馬場 園絵	P-256*
	CP1-4	芳賀 亮太	P-067		O-186	浜 武継	P-129
	O-088		P-314		P-117		P-181*
	O-115		P-425		P-317	濱 悠馬	P-197
	O-201		P-439*		P-335	浜口 裕明	P-089
	O-208		P-514	長谷川 諒	P-304	濱崎 祐子	O-113
	O-210		P-601	長谷場 健	P-552		O-114
	P-129	萩野 朋子	P-315*	長谷部直幸	P-109		P-611
	P-207	萩原あいか	O-151		P-139	浜崎 敬文	O-002
野出 孝一	O-032	萩原 暢久	P-511	秦 淳	O-027	浜島 斉	P-352
	P-167	白 善雅	P-229*	秦 雄介	O-165	濱田千江子	P-367
	P-250	橋口 明典	P-443		O-169*	濱田 透眞	P-415*
野々口博史	P-153		P-445		P-236	濱田 真宏	P-178
	P-470	羽柴 豊大	P-343*	畠山沙亜耶	P-013		P-254
野畑 宏信	O-146	橋本 幸始	P-241	畠山 卓	P-366	濱田 昌実	P-380
	P-140		P-289	畠山 豊	P-498	濱田 理人	O-156
	P-174*		P-433	畑中彩恵子	P-515*	濱田 陸	S20-4
	P-493		P-554	畑中 雅喜	P-524		O-113*
野原 惇	P-252*		P-583	畑中 善成	P-348		P-208
野原ともい	P-252	橋本多恵子	O-117	波多野 聡	P-515		P-489
野原 奈緒	P-310	橋本 展洋	AM2-1	波多野道康	O-124		P-611
野辺香奈子	P-504		S1-4	羽田野 実	P-114	浜谷 博子	P-008*
野見 洋基	P-067		O-177*		P-154*	濱中 良志	P-330
	P-314		O-178	波多野 亮	O-077	濱野 高行	特別企画*
	P-425		O-195	幡谷 浩史	S20-4		O-028
	P-439	橋本 紘幸	P-457		O-113		O-119
	P-514*	蓮池由起子	O-039	蜂矢 朝香	O-142*		O-177
	P-601		P-137	蜂谷 祐子	P-267		O-178
野水 歩	P-255		P-346	八田 和大	P-307		O-195
野村 佳苗	P-105		P-603	八田 告	O-041		P-205
	P-609	葉末 亮	P-306		P-505		P-319

	P-524	原 宏明	P-114	東原 英二	P-176*		P-419
	P-525		P-154		P-183		P-568
濱野 慶朋	P-039*		P-264	東原 崇明	O-075	平井 啓之	P-263
濱之上 哲	P-066	原(南都)文香	O-173*		P-047*		P-271
	P-126	原 正樹	P-305	樋口 敦	P-093		P-327
浜村 佳奈	O-091		P-500		P-442		P-353*
林 綾乃	O-150		P-602*	樋口千恵子	P-316		P-374
	P-113	原 雅俊	O-012*	樋口 輝美	P-344	平井 大輔	P-521
	P-190*		O-033*		P-347		O-150
	P-268	原 正則	P-004		P-348		P-113*
林 香	O-059	原 悠太	P-241	樋口 侑子	P-093		P-190
林 晃一	P-253		P-289		P-442		P-268
林 晃正	O-001		P-433	久末 章史	P-556	平尾 潤	P-010
	O-099	原岡なつみ	P-037		P-557		P-013
	O-100	原田 篤実	P-246	久富隆太郎	O-210		P-090
	P-311	原田 健司	P-588*	久野 敏	P-443		P-091
	P-371	原田 幸児	P-239*		P-445		P-484
	P-520	原田 知	P-546	菱川 彰人	O-059*	平方 秀樹	S1-2
	P-533	原田 誉子	P-606	菱木 俊匡	P-259		O-099
	P-534	原田 真	P-289	菱田 明	P-485		O-100
	P-618	原田 涼子	S204*	菱田英里華	O-106*	平川 陽亮	P-017
林 望美	P-139		O-113	菱田 学	O-185	平木 幸治	教育講演9-2
林 憲史	P-105	針谷 貴子	P-611	日高 寿美	O-110	平木 秀輔	O-042*
林 宏樹	S5-5*	針谷 正祥	O-218		O-180	平澤慧里子	P-079
	S11-2*	張田 豊	P-166		O-219*		P-459
	O-021		O-117		P-111	平澤 卓	P-195
	O-143	春木あゆみ	O-153		P-359	平沢 博	P-420
	P-117	春原浩太郎	P-107		P-453		P-528
	P-317		O-126		P-482		P-529
	P-335		O-196		P-523	平澤 康史	P-447
林 松彦	P-548		O-199		P-527	平島佑太郎	P-246
林 洋平	S184*		O-200		P-560	平田 純生	S94*
林 諒子	P-535		P-161	日高 匡章	P-615		O-091
早田 学	O-125		P-502		P-617		P-037
	P-236		P-515	等 浩太郎	P-392*		P-469
早野 俊一	P-066	韓 蔚	O-130		P-418		P-474
	P-126		P-385*	人見 清隆	S2-1*		P-499
早見 典子	P-172	伴 英樹	O-118*		P-058	平田 匠	P-072
	P-186		P-004		P-116	平田 昌義	P-496*
	P-380	坂東健一郎	O-109	日ノ下文彦	O-190	平塚 真紀	O-184*
原 章規	O-067	坂東 梨恵	P-420		P-337	比良野圭太	O-152*
	O-098*		P-528	日比野 聡	P-612	平野 賢一	O-039
	O-161		P-529	氷室 尚子	P-155	平野 一	P-625*
	O-171	坂野 章吾	P-140	冷牟田浩人	P-584*	平橋 淳一	O-083*
	P-097		P-174		P-587	平林 直樹	O-027
	P-130		P-493	兵動 智夏	P-494	平林 陽介	P-107
	P-309				P-562		P-430
	P-368	【ひ】		兵頭 俊紀	CP4-3	平間 章郎	P-198
原 梓	O-032	ビージュン	O-011		(P43)編者コメンテーター		P-292
原 重雄	CP2-2*		P-051	兵頭 洋二	P-619	平松 晶子	P-022*
	P-427	東 治道	P-616	平井 愛山	P-271		P-052
	P-428	東 洋一郎	P-478		P-388*	平松絵美子	P-189
原 茂子	P-463	東浦 幸村	P-542		P-397	平松 武幸	P-273*

平松 信	P-407			福田 道雄	RS3*	藤倉 恵美	O-127
平松里佳子	P-172	深水 大天	P-456	福留裕一郎	P-323		O-139
	P-186		O-125		P-362		P-357*
	P-201	深水 昭吉	P-475	福長 直也	P-021	藤倉 知行	O-082
	P-306*	深谷 幸祐	P-492		P-297		P-151
平元 勇斗	O-011*	深山 正久	O-193		P-375		P-279
平山 暁	P-358	福井 明子	P-438		P-426		P-280
平山 浩一	P-257	福井 健人	O-072		P-522		P-282
平山 吉朗	P-462		O-073		P-531		P-457
平和 伸仁	RS5*		O-074	福永 雅樹	P-037	藤澤 智巳	CP4-2
	O-099*	福井 聡介	P-372*		P-469	藤澤 正人	P-621
廣瀬 賢人	P-262	福井理沙子	P-340		P-474*	藤澤 良秀	O-050
廣瀬 剛	P-055		P-396		P-499	藤田亜紀子	P-179
廣瀬 潤子	P-365	福内 史子	P-359	福原 宏樹	P-622	藤田 久美	P-307*
廣瀬 卓男	O-032	福岡 利仁	O-149	福原 浩	P-176	藤田 識志	P-241
	O-204		P-157	福満 研人	P-246	藤田 宜是	P-163
	P-274*		P-494*	福満 東馬	P-334	藤田 雄	P-110*
	P-275		P-562	福本 誠二	P-313		P-141
	P-448	福岡 晃輔	P-294	福家 吉伸	P-163*		P-196
廣瀬 弥幸	P-084*	福崎 晴奈	P-310	藤井 愛	P-609		P-393
弘野 浩司	P-001	福島 和彦	O-064*		P-613	藤田 敏郎	O-047
	P-035*	福島佐知子	O-148	藤井 一聡	P-241		O-049
	P-095		P-098		P-289		O-065
広浜大五郎	O-047	福嶋 敬宜	P-146	藤井健太郎	O-151*	藤田 直也	P-612
	O-049		P-147	藤井 隆夫	S8-2*	藤田 浩樹	学会主導企画31*
廣部 恵美	P-598	福島 正樹	O-207	藤井 隆之	P-096	藤戸 健史	P-567
廣村 桂樹	S5-4*		P-050		P-444*	藤中 秀彦	P-461*
	O-145		P-294	藤井 丈士	P-306	藤野 貴行	P-109
	P-008		P-407	藤井 照大	P-305		P-139*
	P-053	福住 好恭	O-170	藤井 智子	S19-4*	藤野 鉄平	P-326
	P-576		P-045	藤井 秀毅	P-083	藤丸 拓也	S17-3
	P-577	福田 亜純	O-038		P-298		P-185
			O-201		P-302		P-186
【ふ】		福田 泰彦	P-187		P-608		P-203*
深尾 勇輔	O-024	福田 顕弘	O-140*		P-621	藤丸 季可	O-210*
	P-119		P-021	藤井 巳加	P-066	伏見 清秀	O-189
	P-134*		P-458		P-126*		P-561
深尾 亘	P-346*	福田佐登子	P-078	藤井 裕子	P-088	藤村 龍太	P-205
深川 雅史	S1-2	福田 純子	P-308	藤枝久美子	P-031	藤村 留衣	O-011
	O-011	福田 真嗣	O-173	藤枝 幹也	P-076		P-051
	P-018	福田 誠一	学会主導企画1-1*		P-478	藤本 清秀	P-183
	P-033	福田 昇	O-045	藤岡 勇人	P-079	藤本 圭司	P-105*
	P-330		P-015		P-459		P-609
深沢みゆき	P-231		P-020	藤岡 宏	O-068		P-613
深澤みゆき	O-045		P-038	藤岡 愛	P-501	藤元 健太	P-092
	P-038		P-180	藤垣 英嗣	P-233		P-331
	P-480		P-231	藤垣 嘉秀	RS12*	藤元 昭一	S8-3*
深田 文裕	O-212		P-480		O-065		O-051
	O-213	福田 誠	P-073*		P-023		O-140
深津 敦司	P-356		P-381		P-538		P-458
深水 圭	S2-3*		P-383		P-540		P-578
	P-200		P-503	藤木 珠美	O-071*	藤本 大介	O-125
	P-234	福田 理史	P-456*		P-195		O-165

	O-169	降籬 俊一	P-429				P-589
	P-236*	古屋 文彦	P-077	堀川 亮太	P-093		P-590
藤本 俊成	S18-2		P-118		P-442	前田 明文	P-416
	P-042		P-144	堀越 慶輔	O-108	前田 和也	P-487
藤本 美香	P-107		P-152		P-368*	前田佳哉輔	O-053
藤山 信弘	P-087		P-285	堀越 周	O-045		P-143
藤原 正子	O-187				P-231	前田 国見	P-532
	P-417*	【へ】		堀越 匠	P-198	前田 憲志	P-486
藤原 光史	P-197*	部坂 篤	O-123*	堀田 茂	P-004	前田 悟	P-043
二ツ山みゆき	P-537	別所 紗妃	O-036*	堀田 晶子	O-101	前田志穂美	O-182
二村 健太	P-605		P-070		P-019		O-183
	P-607		P-272	堀野 太郎	S19-3*		O-188
	P-614	別府 寛子	O-190		O-006		P-312
船内 正憲	P-158		P-337		O-131*		P-468*
	P-451	逸見聖一朗	P-163		P-148*	前田 卓人	P-106
	P-477				P-168*		P-121
船橋 嘉夫	O-134*	【ほ】		堀之内智子	P-173	前田 俊樹	P-581
舟本 智章	S2-4*	寶意翔太郎	P-078*		P-498	前田 仁志	O-011
古市 賢吾	S4-4	寶澤 篤	O-172		O-088	前田 裕子	P-486
	S5-2	寶澤 篤	O-032		O-208*	前田 有香	P-416
	O-067		P-072		P-596	前田 益孝	P-069
	O-098	木田可奈子	P-286	堀本 藍	P-316		P-255*
	O-134		P-464	本田 一穂	P-044		P-583
	O-138	星野 純一	P-172		P-125	真壁 志帆	O-203
	O-161		P-185		P-367		O-205
	O-162		P-186	本田 大介	P-300	牧石 祥平	O-108
	O-171		P-201	本田 智子	P-017*		P-368
	P-097		P-244		P-343	牧田 愛祐	P-290
	P-130		P-265	本田 雅敬	S20-4	牧田 侑子	O-024
	P-309		P-306		O-113		O-025*
	P-368		P-380		O-114		P-134
	P-452	星野 太郎	P-373		P-489	槇野 博史	P-160
古市 将人	P-010*		P-374	本間 一也	P-598	牧野 靖	P-376
	P-013	細島 康宏	S6-5	本間 傑	P-567	正木 一伸	P-343
	P-090		O-026	本間友香理	P-153	正木 崇生	P-043
	P-091		P-352				P-056
	P-484		P-462	【ま】			P-320
古川 恵美	P-343	細田 祐未	P-316	毎熊 政行	P-389		P-342
古川 哲也	P-261	細谷 拓司	P-539		P-519		P-354
	P-348	細谷 玲奈	P-519*		P-532		P-370
古木 隆元	P-259	細山田 真	P-539*	前 ゆかり	P-078		P-487
古荘 泰佑	O-048*		P-540	前川 明洋	P-409		P-530
	P-555	堀田 真希	P-205	前川 正充	P-495		P-546
古瀬 智	P-343	堀 秀生	P-046	前川 聡	P-235	政近 智子	O-039
古田 慎司	P-273	堀 真以子	O-124		P-585		P-603
古田 芳彦	O-027	堀内 喜高	P-009	真栄里恭子	O-110	益子 茂人	P-104*
古殿 孝高	O-122	堀江 重郎	P-176		O-180	真下 知士	P-471
	P-145*		P-202		P-359*	増田 貴博	O-062*
	P-454	堀尾 勝	O-123	前嶋 明人	RS4*		P-266
古橋 真人	P-542		P-319		P-266		P-492*
	P-556	堀上 友美	P-348		P-492	増田 俊樹	P-434
	P-557	堀川 哲彦	P-350*	前島 洋平	P-407	増田 知恵	P-241
	P-567	堀川有希子	P-093		P-517		P-289

増田 智広	O-053	松尾 清一	P-160		P-250	眞野 成康	P-495
増田 直仁	P-455	松尾 尚美	P-022		松村千恵子	真弓 健吾	P-343
升田 真依	P-122		P-052		松村 英樹	丸井 祐二	P-427
升谷 耕介	O-017	松岡 一江	S10-4				P-428
	O-116*	松岡 哲平	O-184		松村実美子	丸尾 美咲	P-297
	O-120	松岡 稔明	P-093		松本あゆみ		P-522*
	P-155		P-442			丸茂 丈史	S4-1*
	P-581	松岡奈津実	P-517*				O-047
	P-610	松岡 宏明	P-404				O-049
	P-623	松岡 佑季	P-062			丸山 啓介	P-109
舛友 一洋	P-401	松岡 諒	P-492	松本 啓	S18-2	丸山 啓輔	P-407
増本 三和	P-603	松上 桂子	O-124		P-042	丸山 彰一	S9-2
増山 慧	P-067	松川 美幸	P-269		P-512		CP1-2*
	P-314*	松川 宜久	P-372	松本 啓	O-018		O-053
	P-425	松木 琢磨	O-087		O-147		O-090
	P-439		P-274		O-166		O-141
	P-514		P-275*		P-040		O-142
	P-601	松木 孝樹	P-109	松本圭一郎	P-381*		O-144
	P-595		P-139		P-383		O-185
町田 慎治	P-092	松隈 祐太	O-116	松本 惇	O-040*		P-031
待場 優里	P-295		O-120	松本 真輔	P-422		P-059
	AM2-1*		P-610	松本 涼子	P-245		P-143
松井 功	S1-4*		P-623	松本 孝之	O-218		P-339
	O-119	松阪 泰二	O-089	松本 竜季	O-006		P-356
	O-177		P-005		O-131		P-367
	O-178		P-011		P-148		P-372
	O-195	松崎 慶一	P-582*		P-168		P-386
	P-319	松崎 健三	P-350	松本 太郎	P-498*		P-392
松井 克之	P-472	松下 和孝	O-095	松本 直人	P-038		P-414
松井 賢治	O-110		P-018	松本 祐嗣	P-515		P-418
	O-180	松下 馨介	P-467*		P-034		P-477
	P-111	松下 祥子	O-021	松本洋太郎	P-490		P-481
	P-453*		P-046		O-172		P-513
	P-482		P-117		P-364		P-551
	P-523	松下 泰祐	P-233*	松本 芳博	P-102*	丸山 高史	P-038
	P-527	松下 奈緒	P-062*	松山 貴司	P-151		P-261
	P-560	松田 正大	O-068		P-279		P-344
松井 翔	O-182	松田 裕之	P-139		P-280		P-347*
	O-183		P-015*		P-282		P-348*
	O-188		P-020	松山 誠	O-207*	丸山 徹	O-011
	P-312*	松田 百代	O-210		P-050		O-095
	P-468	松田 陽子	O-194	松山 桃子	P-398		P-018
松井 勝	O-212	松永 典子	P-564		P-399*		P-037
	O-213*		P-565		P-402*		P-051
松井 礼	P-616	松橋 徹郎	P-002	松山 留巳	P-469		P-469
松浦 弘貴	P-230*	松原 雄	CP1-7-1*	の場圭一郎	O-052		P-474
松浦 基夫	CP4-2		O-132		P-030		P-499
松浦 佑樹	P-086		P-169	の場 将平	P-177*	丸山 直記	P-039
	P-543*		P-384	真鍋 康二	O-207	丸山 直樹	P-410*
松浦 喜明	O-080*		P-561		P-050	丸山 範晃	P-261
松枝 修明	P-101*	松原 秀史	O-081*	眞部 俊	O-128*		P-344*
	P-507	松村 到	P-158		P-123		P-347
松尾 研	P-131	松村 大輔	P-167		P-124	丸山 弘樹	O-167*

	P-615*		P-013*		P-425*		O-201
	P-617		P-090		P-439		O-210
牟田 隆則	P-456		P-091		P-514	森澤 紀彦	O-050*
睦好 祐子	P-398		P-484		P-601	森下 杏早	P-131
	P-399	武呂 幸治	P-384	森 崇寧	S17-3*	森下 義幸	P-263
	P-402	室町 直人	P-475		O-048		P-327
武藤 智	P-176	室谷 嘉一	O-204*		O-071		P-353
	P-187*		P-274		O-076		P-373
	P-202		P-275		O-079		P-374
武藤 重明	O-062		P-448*		O-155		P-398
	P-276				O-189		P-399
宗像さやか	P-375	【め】			P-185		P-402
	P-426	妻鹿 旭	CP4-2		P-186		P-521
宗村 千潮	P-078	目時 弘仁	O-032		P-203	森下 令子	P-321
村丘 寛和	S4-2				P-555	森田 元	O-150
村上 太一	P-194*	【も】		森 建文	O-032		P-113
	P-232	毛利 彰宏	P-233		O-174		P-190
	P-247	持田 泰寛	O-110		O-204		P-268*
	P-594		O-180		P-274	森田 博之	P-016
村上 任尚	O-032		P-111		P-275	森戸 卓	O-124
村上 琢哉	P-483*		P-359		P-448	森戸 直記	O-156*
	P-492		P-453	森 龍彦	特別企画*		P-179
村上 雅章	P-131		P-482*	森 俊子	P-245	森永 潤	O-125
村上 雅彦	P-044		P-523	森 信芳	P-473		P-466
村上 円人	P-260		P-527	森 典子	P-131	森永 貴理	P-356
	P-575*		P-560	森 典子	O-049	森永 裕士	P-407
村上 穰	P-429	望月 和樹	P-230	森 泰清	P-315	森成 正人	P-266
村上 礼一	P-110	望月 俊雄	O-128	森 保道	P-265	森野 諄紀	P-521
	P-141		O-203	森 雄太郎	P-203	森本 勝彦	P-535
	P-196		O-205	森 佳子	O-040	森本 聡	P-286*
	P-393		O-209		P-497		P-464
村川 泰裕	O-158		P-123		P-506	森本 幾之	P-538
	P-012		P-124	森井 大智	O-181*		P-540
村越 真紀	P-026*		P-187	森内 正理	O-045	森本まどか	CP4-2*
	P-460	望月 直樹	O-165	守尾 一昭	P-491*	森本 真有	P-444
	P-549	茂木 陸仁	P-304	森岡 一朗	P-480	森本 玲	P-516
村島 温子	RS9*	本島 英	P-011	森岡 茂	P-407	守屋 淑子	学会主導企画64*
村瀬 貴代	P-499	茂庭 仁人	O-007	森岡 与明	P-331	守矢 英和	O-110
村瀬 寛	P-583		P-542	森岡 史行	O-182*		O-180*
村田 智博	P-107		P-556		O-183		P-111
	P-430*		P-557		O-188		P-359
村田 真紀	P-328		P-567		P-312		P-453
村田実奈子	O-214	森 維久郎	O-038		P-468		P-482
	P-159		O-201	森川 貴	P-178*		P-523
	P-189	森 和真	P-542*		P-254		P-527
	P-204	森 克仁	P-092		P-427		P-560
	P-605		P-295		P-428	守屋 雄太	P-086
	P-607		P-331	森川 勉	P-089	森山 能仁	O-020*
村田 悠輔	P-163	森 潔	P-131	森川 幸恵	O-148*		O-128
村谷 博美	P-541*	森 慶太	O-165		P-098		O-209
村松 真樹	P-611		P-365		P-446		P-041
	P-619	森 大輔	P-067	森久保 悟	P-595		P-108
村山 慶樹	P-010		P-314	森貞 直哉	S13-3*		P-123

	P-124		P-581		P-444		P-569
	P-132	安森 亮吉	P-375	山内 博行	P-368	山口 安乃	P-077
	P-165		P-426*	山形 瑛	O-022		P-285*
守山 敏樹	P-441	谷田部淳一	P-286		O-056	山口 嘉土	O-211
	学会主導企画1.3*		P-464		O-081		P-291*
	教育講演2.3*	谷田部 緑	P-286	山縣 邦弘	P-251*	山口 亮平	O-193*
	O-028		P-464		学会主導企画2.3	山越 聖子	P-473*
	P-319	矢内 克典	P-398*		S8-6	山崎 景介	O-027*
	P-578		P-399		CP1-5	山崎 玄蔵	P-287
森山 智文	P-200*		P-402		O-099	山崎 晶	P-031
諸岡 瑞穂	P-171	柳川 宏之	O-025		O-100*	山崎 知子	P-245
	P-440*	柳澤 尚紀	P-472		O-136	山崎 浩子	P-296
諸橋 環	P-480	柳沢 裕美	P-048		O-156	山崎 舞子	P-103
門川 俊明	CME-1*	柳田 素子	S6-1*		P-036	山崎 政虎	P-073
門田智香子	P-319		S6-4		P-160		P-503
			S19-2*		P-179	山崎 弥生	P-184
			O-042		P-475	山崎 修	P-023
			O-132		P-526	山崎 哲司	P-088
			O-152		P-578	山崎 大輔	O-050
			O-158		P-593		P-178
			O-160	山川健次郎	P-325		P-254
			O-164	山川 朋	P-346	山崎 秀憲	P-079
			O-192	山川 智之	O-220		P-459*
			P-012		P-325	山崎麻由子	P-191
			P-169	山木万里郎	P-450	山里 正演	P-281
			P-365	山岸 敦史	P-622	山地 泉	P-121
			P-384	山岸 昌一	P-345	山地 孝拡	P-229
			P-561	山岸 宏子	P-460		P-502
		矢野 亨治	P-392	山口 晃典	P-241*	山下 薫	P-286
		矢野 卓郎	P-156*		P-289	山下 和臣	P-354
			P-545		P-433		P-546
		矢野 俊之	O-007	山口惠理香	P-108*	山下 匡	O-168
			P-567	山口 修	P-290	山下 憲子	P-321
		八幡 兼成	P-536	山口 貢正	P-084	山下 賀正	P-326
		矢花 郁子	P-274	山口 慧	O-119	山下 紀行	O-003
			P-275		P-525*		O-005*
		八尋 真名	O-039	山口 正	O-111		O-206
			P-603		P-006	山下 裕	O-070
		藪内 純子	P-345	山口 直人	P-450*		P-084
			P-421	山口 和花	O-168*		P-615
		藪内 智朗	O-117	山口 央輝	O-021		P-617
			O-118		P-116	山下富貴子	P-403
			P-004		P-117	山下真里奈	P-257
		矢吹美奈子	P-163	山口 浩毅	S7-3	山下 良子	P-372
		矢部 友久	P-609		O-023*	山添 リカ	O-125
			P-613	山口 博	P-429	山田 清文	P-392
		山内 淳	P-067	山口 真	O-146*	山田 俊輔	O-030
			P-314		P-140		O-107
			P-425		P-174		P-623
			P-439		P-493	山田 真介	P-295
			P-514	山口 靖子	O-194*	山田 哲也	O-185
			P-601		P-508	山田 俊幸	O-179
		山内 伸章	P-096		P-510		P-276

【や】

山田 夏生	P-139		P-207	S5-5			P-030
山田 望美	P-608	山村 雄太	P-452	特別企画*	横地 章生		P-415
山田 裕信	P-465	山本 泉	O-196	O-021	横手 伸也		P-512
山田 宗治	O-129		O-199	O-143	横山 翔平		P-090*
	P-055*	山本かずな	P-434	O-181			P-091
山田 祐子	P-437		P-489	O-186	横山 貴		P-004
山田 侑佳	P-269	山本 和佳	P-005*	P-046	横山 健		P-287
山田 有美	P-043		P-011*	P-116	横山 光樹		AM2-2
山田 洋輔	P-241	山本 祥代	P-009	P-117	横山 仁		O-145
	P-289		P-093	P-182			P-105
	P-433		P-442*	P-233			P-576
	P-554	山本 恵則	O-192*	P-317			P-577
	P-559*	山本 静子	P-404	P-335			P-609
山田 龍	P-131	山本修太郎	P-547	P-339			P-613
大和 英之	P-330	山本修太郎	P-065	P-310	弓野 大	横山 浩己	P-437
倭 成史	O-036	山本 脩人	P-156	O-194	湯村 和子	吉川 和寛	P-171
	P-070		P-545	P-039			P-440
	P-272		P-563	P-146		吉川佳奈恵	P-133
	P-361	山本 準也	P-193*	P-147			P-138
大和留美子	O-139	山本 仁	P-494	P-164		吉川 隆広	P-564
山中 和明	P-435*	山本 伸也	O-192	P-464	万木 孝富		P-565*
山中修一郎	S18-2	山本 卓	RS2*			吉川 憲子	O-129
	P-042		O-023	【よ】			P-055
山中 法子	O-194		P-032	横井 靖二	S2-2	吉川 徳茂	S20-1
	P-508	山本 多恵	O-127		O-148		P-129
	P-510		O-139*		P-098	吉川 昌男	P-316
	P-569*		O-174		P-446	吉崎加奈子	P-081
山中 仁樹	P-023	山本 琢己	P-357	横井 秀基	S6-4*	吉崎 重仁	P-486
山中 正人	P-379	山本 毅士	P-390		S16-2	吉澤 信行	O-129
山根 公則	P-487	山本 格	P-205		O-132	吉澤 優太	P-352*
山野 言	P-395	山本 龍夫	P-461		O-165	吉田 健	P-043
山野 水紀	P-472		P-390*		P-169	吉田 駿	P-071*
山野 泰彦	O-040	山本 俊至	P-485		P-235		P-600
山内 壮作	O-111	山本 侃暉	O-117		P-365	吉田 尚平	O-034
	P-006	山本 裕康	P-293		P-384	吉田 栄宏	P-435
	P-094		O-099	横江 優貴	O-144	吉田 卓矢	P-485
山内 真之	CSA-2*	山本 真寛	O-100	横尾 隆	S18-2	吉田 理	P-326
	P-172	山本 正道	P-324		O-035	吉田 俊子	P-340
	P-186	山本 雅之	O-192		O-126		P-396
	P-201	山本 康子	S1-5		O-196	吉田 尚弘	P-286
	P-244*	山本 靖彦	P-233		O-197		P-464
	P-306	山本 亮	O-162		O-199	吉田 直正	P-349
	P-380		P-136*		O-200	吉田 弘明	O-218
山辺 拓也	P-622	山本 陵平	P-262		P-005	吉田 太	P-408*
山原 康佑	P-235	楊 朋洋	P-319		P-011	吉田 舞	O-127
山原 真子	P-235		P-198		P-025		O-139
	P-585*	【ゆ】			P-042		P-357
山吹 美紀	P-404	湯浅 玲奈	P-553*		P-161	吉田 真貴	O-218*
山村 智彦	S11-5	湯川 進	P-416		P-329	吉田 賢司	P-517
	S20-3*	湯澤壮太郎	P-612		P-455		P-589
	O-088*	湯澤由紀夫	会長講演*		P-512		P-590
	O-115		S4-4		P-515	吉田 雄一	P-021
	O-208			横田 太持	O-052	吉田 豊	O-086

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
 監事：香美祥二

南学正臣
 内田信一
 鈴木素子
 柳田成一

乳善文
 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 竹村智司 山屋和彦 小長田道夫 廣村桂樹 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
 杉山 田村功一 服部元史◎ 大家基嗣 清水章 伊藤孝史
 教育・専門医制度委員会：深川雅史◎ 南学正臣◎ 菅野義彦 小松康宏 佐藤滋 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◎ 柳田素子◎ 鈴木祐介◎ 深川雅史 横尾隆 和田隆志
 上田誠二 丸山彰一
 企画・渉外委員会：乳善文◎ 清水章◎ 猪阪善隆 西慎一 和田隆志 中島 衡
 安田 大 家基嗣◎ 栗原孝成 小松康宏 後藤 眞 長田太助
 広報委員会：猪阪善隆◎ 横尾隆◎ 清水章 守山敏樹 北村健一郎 田村功一
 総務委員会：寺田典生◎ 横尾隆◎ 清水章 守山敏樹 飯島一誠 杉山 斉 西尾妙織
 鶴屋和彦 守山敏樹◎ 大家基嗣 (外部委員) 柳田素子 松村満美子 横尾隆 和田隆志
 倫理委員会：平和伸仁◎ 山本信一◎ 南学正臣 柳田素子 横尾隆 西山成 福井 亮
 学術委員会：岡田浩一◎ 内田啓子◎ 北村健一郎 佐藤 稔 鈴木芳樹 西山成 福井 亮
 宮嶋 哲一◎ 服部元史◎ 和田隆志◎ 安藤康宏 石倉健司 今田恒夫
 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：浅沼克彦 浅野友彦 石倉健司 石光俊彦 伊藤秀一 白井文一
 宇都宮保典 上條祐滋 川崎幸彦 河内哲裕 熊谷裕一 小松康宏
 今藤夫 佐藤滋 竹田哲朗 河内哲洋 田中哲洋 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 涌井秀樹 伊藤孝史 伊藤恭彦 岩野正之 漆原真樹
 西部：有馬秀二 飯島一誠 伊藤孝史 伊藤恭彦 田中元子 漆原真樹
 倉賀野隆彦 斎藤雅司 佐藤 稔 西野友哉 西山成 深川雅史
 坪井直毅 友雅司 中西浩一 西野友哉 西山成 深川雅史
 福永 恵 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, 学術集会あり方検討委員会
 西山成：副幹事長, 国際委員会, JSN 5ヵ年計画委員会
 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
 北村健一郎：編集委員会 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：中川利文 会計係長：齊藤良美 編集係：福田喜美子 専門医制係：西村明子 学術集会係：白根麻由美
 国際係：丸山秀顕

日本腎臓学会誌 第61巻・第3号 学術総会号

令和元年5月10日印刷 〒113-0033 東京都文京区本郷三丁目28番8号 日内会館6階
 令和元年5月15日発行 電話 03-5842-4131 FAX 03-5802-5570
 編集兼発行者 柏原直樹 e-mail: office@jsn.or.jp homepage: http://www.jsn.or.jp
 発行 一般社団法人 日本腎臓学会 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は、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