

CQ 1 CKD は末期腎不全の危険因子か？

- GFR の低下(40~69 歳で 50 mL/分/1.73 m²未満, 70~79 歳で 40 mL/分/1.73 m²未満)と蛋白尿およびアルブミン尿は, 末期腎不全の危険因子である。

背景・目的

CKD はその早期から CVD の危険因子となることが明らかとなり, CKD が広く認知されるようになった。CKD が末期腎不全の発症に与える影響について検討した。

解説

CKD は 2002 年に発表された NKF の K/DOQI 診療ガイドラインの一つである Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification において定義され, ①腎障害を示唆する所見(検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など)の存在, ②GFR 60 mL/分/1.73 m²未満, のいずれかまたは両方が 3 カ月以上持続することにより診断され, GFR のレベルによって CKD ステージ 1~5 に分類された。2011 年には, 新たな KDIGO の CKD 重症度分類(xiii 頁を参照)が発表された(CQ3 参照)。CKD ステージ 3~5(新分類ではステージ G3b~5)が末期腎不全の危険因子であることは, 多数の臨床研究によって明らかとされている^{1~11)}。

末期腎不全の危険因子となる腎機能障害の程度については, まだ十分な検討が行われていない。10 年間で 2 回健診を受診した日本人のデータを用いたシミュレーション解析によれば, eGFR が 40~69 歳で 50 mL/分/1.73 m²未満, 70~79 歳で 40 mL/分/1.73 m²未満の場合に, 高度の腎機能障害まで進行する可

能性がある⁹⁾。

蛋白尿およびアルブミン尿が腎機能低下や末期腎不全の危険因子であることは多くの研究で示されており, その排泄量が増すごとにリスクが高くなる^{12~16)}。さらに 11 件の観察研究のメタ解析では, 1,860 例の非糖尿病性腎症の降圧療法において, 治療前の蛋白尿が血清 Cr の 2 倍化, または末期腎不全の複合エンドポイントの強力な予測因子となり, 治療後の蛋白尿が多いほど, 血清 Cr の 2 倍化または末期腎不全のリスクが増加した¹⁷⁾。以上より, 蛋白尿およびアルブミン尿も一般住民や治療前および治療中の CKD 患者の腎機能低下や末期腎不全の危険因子であると考えられる。なお RA 系阻害薬による蛋白尿およびアルブミン尿の減少は, 腎機能障害の進行を抑制する可能性が示されている^{a)}。

文献検索

検索は PubMed(キーワード: CKD, risk, prognosis, chronic renal failure, chronic kidney failure, end stage renal failure, ESRD, end stage kidney disease, ESKD, physiopathology, dysfunction, prognosis)で, 2008 年 9 月~2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

参考にした二次資料

- a. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T. Proteinuria as a surrogate out-

come in CKD : report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation and the US food and drug administration. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 205-26.

参考文献

1. Drey N, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 677-84.(レベル 4)
2. Keith DS, et al. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 659-63.(レベル 4)
3. Patel UD, et al. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 406-14.(レベル 4)
4. Evans M, et al. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 863-70.(レベル 4)
5. Eriksen BO, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 375-82.(レベル 4)
6. Kovesdy CP, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2006 ; 13 : 183-8.(レベル 4)
7. Norris KC, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2928-36.(レベル 4)
8. Serrano A, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2007 ; 14 : 105-12.(レベル 4)
9. Imai E, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 433-41.(レベル 4)
10. Wu MJ, et al. J Chin Med Assoc 2010 ; 73 : 515-22.(レベル 4)
11. Levey AS, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 17-28.(レベル 4)
12. Iseki K, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1468-74.(レベル 4)
13. Zhang Z, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1775-80.(レベル 4)
14. Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.(レベル 4)
15. Lea J, et al. Arch Intern Med 2005 ; 165 : 947-53.(レベル 4)
16. Halbesma N, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2582-90.(レベル 4)
17. Jafar TH, et al. Kidney Int 2001 ; 60 : 1131-40.(レベル 1)

CQ 2 CKD は CVD の危険因子か？

- 腎機能の低下は、CVD の危険因子である。
- 蛋白尿およびアルブミン尿は CVD の危険因子であり、排泄量が増すごとに CVD の発症リスクが増加する。

背景・目的

末期腎不全患者において CVD の発症リスクが高いことは以前から知られていた。2002 年に米国の NKF より K/DOQI ガイドラインが発表され、そのなかで CKD が CVD の危険因子であることが改めて示され、CKD への早期介入による CVD の発症予防の重要性が認識されるようになってきた。

解説

蛋白尿およびアルブミン尿を呈する患者で CVD、すなわち冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管病、心不全などの頻度が高いことはかねてより認識されていた^{1,2)}。2002 年に米国の NKF より K/DOQI ガイドラインが発表され、CKD が CVD の危険因子であることが改めて示された^{a)}。続く 2003 年、American Heart Association(AHA)が循環器専門家の立場から Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease と題する Scientific

Statement を発表した³⁾。その後、心腎連関に対する関心が高まり、CKD の大多数が末期腎不全に至るまでに CVD の発症により死亡しており⁴⁾、また CKD は保存期の段階から CVD の危険因子となることが認識されるようになった⁵⁾。

K/DOQI ガイドライン^{a)}と AHA の Scientific Statement³⁾には、腎機能の低下が CVD ないしは全死亡の危険因子であると結論づけられている。K/DOQI ガイドライン^{a)}の時点では、GFR の低下の程度と CVD とに相関関係があるか否かは結論づけられないとされたが、その後の研究で関連が明らかとなった。すなわち、腎機能の低下は CVD の発症^{4~13)}、冠動脈疾患^{5,6,9)}、心筋梗塞^{7,8,10)}、心不全^{5,7~9)}、心房細動¹³⁾、脳血管障害^{5,14~16)}、入院^{5,14~16)}、CVD による死亡¹³⁾、および全死亡^{5,6,14)}のリスクを高め、このとき蛋白尿およびアルブミン尿を伴うとさらにリスクが上昇する¹⁸⁾。

なお、わが国における一般住民を対象とした複数の大規模疫学研究においても、CKD は脳血管障害を含む CVD の有意な危険因子であることが示され

ている^{6,14,18-21)}。

■ 文献検索

検索はPubMed(キーワード:CVD, cardiovascular system, ischemia, stroke, heart failure, cardiac failure, heart, coronary, arrhythmias, cardiac ahythmias)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。また適宜、ハンドサーチを行った。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.

■ 参考文献

1. Kannel WB, et al. Am Heart J 1984; 108: 1347-52.(レベル4)
2. Damsgaard EM, et al. BMJ 1990; 300: 297-300.(レベル4)
3. Sarnak MJ, et al. Circulation 2003; 108: 2154-269.(レベル1)

4. Keith DS, et al. Arch Intern Med 2004; 164: 659-63.(レベル4)
5. Go AS, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.(レベル4)
6. Ninomiya T, et al. Kidney Int 2005; 68: 228-36.(レベル4)
7. Anavekar NS, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.(レベル4)
8. Fox CS, et al. Circulation 2010; 121: 357-65.(レベル4)
9. Kottgen A, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1307-15.(レベル4)
10. Brugts JJ, et al. Arch Intern Med 2005; 165: 2659-65.(レベル4)
11. Nitsch D, et al. Am J Kidney Dis 2011; 57: 664-72.(レベル4)
12. Brown JH, et al. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1136-42.(レベル4)
13. Horio T, et al. J Hypertens 2010; 28: 1738-44.(レベル4)
14. Nakayama M, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1910-5.(レベル4)
15. Weiner DE, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 960-6.(レベル4)
16. Ovbiagele B. J Neurol Sci 2011; 301: 46-50.(レベル4)
17. Drey N, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 677-84.(レベル4)
18. Irie F, et al. Kidney Int 2006; 69: 1264-71.(レベル4)
19. Nakamura K, et al. Circ J 2006; 70: 954-9.(レベル4)
20. Ninomiya T, et al. Circulation 2008; 118: 2694-701.(レベル4)
21. Kokubo Y, et al. Stroke 2009; 40: 2674-9.(レベル4)

CQ 3

KDIGO の CKD 重症度分類(2011年版)は、 予後を反映するか？

- KDIGO の CKD 重症度分類(2011年版)は、CKD の進行、末期腎不全への進展、心血管死亡および全死亡と有意に相関し、CKD の予後を反映する。

背景・目的

2002年に初めてNKF-K/DOQIにより提唱されたCKDの分類は、2004、2009年の見直しを経て2011年に改定され、日本人用に改変されたものが発表されている^{a)}(xiii頁を参照)。定義そのものは2009年版より変更されておらず、その定義に従うと米国で人口の8.4%が、わが国では12.9%がCKDに該当することになり、CKDの定義の妥当性について再評価の必要性も指摘されている。今回、KDIGOのCKD重症度分類(2011年版)が腎機能予後や生命予後を反映しているかを検討した。

解説

複数のメタ解析によって、全年齢層でCKDステージ分類と生命予後の間に有意な相関が示されている^{1,2)}。特に新しいKDIGO重症度分類(2011年版)では、CKDステージ3をGFR 45 mL/分/1.73 m²を境に3aと3bに分割している。その根拠は、GFR 45 mL/分/1.73 m²未満ではCKDに関連するさまざまなリスク、すなわち全死亡、心血管死亡、末期腎不全への進行および急性腎障害の罹患率が急激に増加するためである¹⁾(表1)。わが国の報告でも、70歳より若い集団ではeGFRが50 mL/分/1.73 m²未満、

表1 CKD ステージと心血管死亡および末期腎不全のオッズ比 (一部改変)¹⁾

	心血管死亡					末期腎不全			
	ACR <10	ACR 10~29	ACR 30~299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10~29	ACR 30~299	ACR ≥300
eGFR ≥105	0.9	1.3	2.3	2.1	eGFR ≥105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90~104	Ref	1.5	1.7	3.7	eGFR 90~104	Ref	Ref	11	20
eGFR 75~89	1.0	1.3	1.6	3.7	eGFR 75~89	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60~74	1.1	1.4	2.0	4.1	eGFR 60~74	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45~59	1.5	2.2	2.8	4.3	eGFR 45~59	5.2	22	40	147
eGFR 30~44	2.2	2.7	3.4	5.2	eGFR 30~44	56	74	294	763
eGFR 15~29	14	7.9	4.8	8.1	eGFR 15~29	433	1,044	1,056	2,286

ACR : 尿アルブミン/尿 Cr 比(mg/g Cr)

70~79歳の集団ではeGFRが40 mL/分/1.73 m²未満の場合、eGFRの低下率は有意に大きかった³⁾。また45歳以上でeGFRが50~59 mL/分/1.73 m²の場合、eGFRが60 mL/分/1.73 m²以上と比べて死亡率は変わらないという報告もある⁴⁾。以上より、本CQへの回答として、GFR 45 mL/分/1.73 m²未満をステージG3bとしてリスクを明確に示したCKDのKDIGO重症度分類(2011年版)は、CKD患者の腎機能予後および生命予後を反映するとした。CKD患者の専門医への紹介基準としては、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会による検討の結果、eGFR 50 mL/分/1.73 m²、45 mL/分/1.73 m²および40 mL/分/1.73 m²のいずれにおいてもCKD患者の末期腎不全への進行リスクが上昇することが明らかとなり、CKD診療ガイド2012においても、eGFR 50 mL/分/1.73 m²未満で腎専門医へ紹介することとされている^{a)}。また年齢別に紹介基準が設けられ、40歳未満ではeGFR 60 mL/分/1.73 m²未満、40~69歳ではeGFR 50 mL/分/1.73 m²未満、また70歳以上ではeGFR 40 mL/分/1.73 m²未満で、それぞれ紹介すべきとされている^{a)}。

一方、KDIGOのCKD重症度分類アルブミン区分は尿アルブミン定量が基本となっているが、わが国では尿アルブミン測定は早期の糖尿病性腎症のみが保険適用である。そこでこの重症度分類における尿

アルブミンのわが国への適用に関して、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会および理事会、ならびに糖尿病性腎症合同委員会で協議された。そして本重症度分類の使用にあたって、現場の混乱を避け、またわが国の保険診療に適合できるように尿アルブミン測定は糖尿病のみとし、それ以外の疾患では尿蛋白を測定することとした^{a)}。尿アルブミン値、尿蛋白量は、尿アルブミン/尿Cr比、尿蛋白/尿Cr比でも可とした。KDIGOの重症度分類では、微量アルブミン尿は軽度の腎障害という印象を与えるため、これを廃止してmoderately increased proteinuriaとなった。しかし、わが国では微量アルブミン尿はその意義も含めて実臨床で浸透している。そこで日本の重症度分類においては従来通り「微量アルブミン尿」という用語を使用することとした。また、macroalbuminuriaに相当するアルブミン尿を「顕性アルブミン尿」と命名した。尿蛋白で重症度を判定する場合に、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿に対応する蛋白尿をそれぞれ軽度蛋白尿(0.15~0.49 g/g Cr)、高度蛋白尿(0.5 g/g Cr以上)と新たに命名した。日本人用に改変された重症度分類に対しては、今後さらに評価がなされ、適切な修正などが行われることが期待される。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: CKD, classification, KDIGO, prognosis) で, 2008 年 9 月~2011 年 7 月の期間で検索した. 2008 年 9 月以前の文献に関しては文献 1 より引用した.

参考にした二次資料

a. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社,

2012.

参考文献

1. Levey AS, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 17-28. (レベル 4)
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet 2010 ; 375 : 2073-81. (レベル 4)
3. Imai E, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 433-41. (レベル 4)
4. Steinman MA, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 846-53. (レベル 4)

CQ 4

KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) に基づく診療方針は推奨されるか?

- CKD ステージ 3 をステージ G3a と G3b に分割することは, より腎機能障害の進行しやすいステージ G3b の患者への早期治療介入を促進するため, 推奨する.
- アルブミン尿を目安とした CKD 分類は, CVD の合併リスクが高く, RA 系阻害薬の有効性の高い患者を明確にするため, 推奨する.

背景・目的

KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) (xiii 頁を参照) の大きな特徴は, ステージ 3 の分割と原疾患およびアルブミン尿の併記である. この分類が診療方針に与える利点については, 明確にされていない.

解説

KDIGO 重症度分類 (2011 年版)

CKD 治療の目的は, GFR の低下を抑制して末期腎不全への到達を回避させ, また CVD 合併を予防して, 生存期間の延長と生活の質を向上させることである. 今後の CKD 管理は, 新しい KDIGO 分類に則った臨床診断と GFR およびアルブミン尿より決定される CKD の重症度分類に沿って行われる. 臨床診断 (原疾患) はその疾患特異的な治療法を決定する. 一方, CKD の重症度分類は腎機能低下の抑制と合併症の予防のための一般的な治療法を決定する.

CKD 重症度分類の改変と治療方針

KDIGO 重症度分類 (2011 年版) では, ステージ 3

を G3a と G3b に分けている. CKD の治療としてステージ G3a と G3b で大きく方針が変わることはない. 従来のステージ 3 を GFR 45 mL/分/1.73 m²を境に 3a と 3b に分割した根拠は, GFR 45 mL/分/1.73 m²未満では CKD に関連するさまざまなリスク, すなわち全死亡, 心血管死亡, 末期腎不全への進行および急性腎障害の罹患率が急激に増加するためである¹⁾. さらに尿毒症に伴う合併症も, eGFR 45 mL/分/1.73 m²未満で発症し始める²⁾. eGFR 15~30 mL/分/1.73 m²のステージ G4 の時点では, すでに高血圧症が 75%, 貧血が 50%, 二次性副甲状腺機能亢進症, 高リン血症, アシドーシスが 20%, そして低カルシウム血症, 低アルブミン血症が 5~10% に認められる³⁾. これら合併症がステージ G3b の時期に進行することを考えると, ステージ 3 の分割は合併症の管理に有効と考えられる. CKD においては早期の専門医への紹介が勧められており^{3,4)}, ステージ 3 をステージ G3a と G3b に分割することにより, CKD 患者が適切かつ早期に腎臓専門医に紹介されることにつながるものと考えられる.

アルブミン尿の併記と治療方針

RA 系阻害薬はアルブミン尿を減少させ、全身血圧に依存しない腎保護効果があるとされるが、十分な降圧を達成することにより、さらに大きな効果が得られる⁵⁾。CKD では特に尿蛋白が多い例で、RA 系阻害薬の有効性が証明されている⁶⁾。また、尿アルブミンの減少が CVD の減少に強く相関することも報告されている⁷⁾。以上より、アルブミン尿が高度な患者は RA 系阻害薬の治療上のメリットが期待されることから、アルブミン尿の併記は臨床上有用と考えられる。なお日本人用に改変された重症度分類では、非糖尿病性 CKD についてはアルブミン尿の代わりに蛋白尿を併記する (CQ3 解説および CQ5 を参照)。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: KDIGO) で 2008 年 9 月～2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以

前の文献に関しては文献 1 より引用した。

参考にした二次資料

- a. Housman AE, et al. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report : atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, vol 2 Atlas of ESRD.
(http://www.usrds.org/2010/pdf/v2_02.pdf).

参考文献

1. Levey AS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.(レベル 4)
2. Moranne O, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 164-71.(レベル 4)
3. Nakamura S, et al. *Circ J* 2007 ; 71 : 511-6.(レベル 4)
4. Black C, et al. *Health Technol Assess* 2010 ; 14 : 1-184.(レベル 4)
5. Casas JP, et al. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-33.(レベル 1)
6. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.(レベル 4)
7. Ibsen H, et al. *Hypertension* 2005 ; 45 : 198-202.(レベル 4)

CQ 5

CKD の診療では、尿中アルブミンと尿中総蛋白、どちらを測定すべきか？

- 糖尿病性腎症の早期発見やリスク評価には、尿中アルブミン測定を推奨する。また進行した糖尿病性腎症や非糖尿病性 CKD の診療には、尿中総蛋白測定が優れている可能性がある。

背景・目的

CKD における尿蛋白は重要な予後予測因子の一つであり、わが国では糖尿病性腎症合同委員会により微量アルブミン尿を用いた糖尿病性腎症の診断基準^{a)}が作成されており、最近の大規模臨床研究ではいわゆる正常範囲のアルブミン尿でも CVD の重大な危険因子になることが示された¹⁻³⁾。一方、非糖尿病性の CKD については微量アルブミンではなく総蛋白の定量を推奨している国もある。わが国ではアルブミン尿の測定は、非糖尿病性の CKD では保険適用外となっている。尿中アルブミンと尿中総蛋白のどちらが CKD の進展に影響を及ぼすかを検討した。

解説

かつては尿中微量蛋白の測定技術が未熟で、総蛋白よりもアルブミンの定量が正確であったため、尿中の微量アルブミンが主として測定されていた。尿中アルブミンは糸球体由来であるが、尿中総蛋白には Tamm-Horsfall 蛋白などの尿細管由来の蛋白や免疫グロブリンなどのさまざまな蛋白が含まれている。特に、高分子蛋白の排泄量が CKD 患者の腎機能予後と相関することがわかっている^{4,5)}。近年は 0.5 g/gCr 以下の尿蛋白検出の感度も優れており^{6,7)}、本 CQ の回答として、糖尿病性腎症の早期発見やリスク評価には上述の診断基準^{a)}に則って尿中アルブミン測定を、また進行した糖尿病性腎症や非糖尿病

性CKDの診療には、尿中総蛋白測定を推奨するとした。日本では総蛋白測定法の実用基準法として、純度99%ヒト血清アルブミンを一次標準物質として用いるHPLC・紫外部検出法が尿蛋白測定法として勧告されている^{b)}。しかし測定できる施設は限られているため標準化されておらず、日常一般法としては色素比色法(Pyrogallol Red法)の普及率が高く、標準物質としてヒト血清アルブミンを用いることで高い正確度が得られる^{c)}。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: albuminuria, proteinuria, prognosis, CKD)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

- 日本糖尿病学会・日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会(編). 糖尿病 2005; 48: 757-9.
- 日本臨床衛生検査技師会(編). 尿蛋白測定の勧告法 2001.
- 日本腎臓学会(編). 腎機能(GFR)/尿蛋白測定手引き(第2版) 2009.

参考文献

- Gerstein HC, et al. JAMA 2001; 286: 421-6.(レベル4)
- Wachtell K, et al. Ann Intern Med 2003; 139: 901-6.(レベル4)
- Arnlov J, et al. Circulation 2005; 112: 969-75.(レベル4)
- Bazzi C, et al. Kidney Int 2000; 58: 1732-41.(レベル4)
- Tencer J, et al. Clin Chim Acta 2000; 297: 73-83.(レベル4)
- Methven S, et al. QJM 2011; 104(8): 663-70.(レベル4)
- Methven S, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 2991-6.(レベル4)

CQ 6

CKDのフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か?

- CKDの予後の指標として、尿蛋白および尿中アルブミンのフォローアップを推奨する。その他の尿中バイオマーカーとしては、 $\alpha 1$ ミクログロブリン、 $\beta 2$ ミクログロブリン、L-FABPが有望である可能性がある。

背景・目的

バイオマーカーとは、治療介入による薬理的応答を含めた生体内の生物学的変化を定量的に把握するための指標で、尿や血清中に含まれる生体由来の物質である。急性腎障害(AKI)に関する尿中バイオマーカーとしてはliver-type fatty acid-binding protein(L-FABP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), kidney injury molecule-1(KIM-1)が確立されつつある。現時点ではCKDに関しては尿蛋白もしくは尿中アルブミンの有用性が確立しているが(CQ5参照)、その他の新たなバイオマーカーに関しては十分な検討はなされていない。

解説

$\alpha 1$ ミクログロブリンおよび $\beta 2$ ミクログロブリンに関しては、特発性膜性腎症において、57例の患者を平均80カ月追跡した検討¹⁾および129例の患者を最長120カ月まで経過観察した検討²⁾が報告されている。その結果、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンおよび $\beta 2$ ミクログロブリンのレベルがともに腎機能予後と有意に相関していた。また近年、CKDの危険因子としてAKIが注目されており、AKIのバイオマーカーがCKDのバイオマーカーとなる可能性がある^{a)}。L-FABPは細胞質内の脂肪酸の輸送蛋白であり、肝型は近位尿細管に、心型は遠位尿細管に発現していることが知られている。AKIの新たなバイオマーカーとして報告されたが、尿中L-FABPレベルが糖尿病性腎症患者のアルブミン尿の程度に相関

し、腎機能予後とも相関していること³⁾、さらに特発性膜性腎症の腎機能予後の予測因子となっていること⁴⁾が示された。前者は140例の糖尿病性腎症患者を4年間、後者では40例の特発性膜性腎症の患者を平均75カ月経過観察している。ただし特発性膜性腎症においては、従来の尿中マーカーである $\alpha 1$ ミクログロブリンや $\beta 2$ ミクログロブリンより優れているという結果は得られなかった。尿中L-FABP測定は薬事承認され、2011年8月より保険適用となっている。

NGAL および KIM-1 も腎臓に障害を受けると尿中濃度が顕著に上昇することが知られ、AKI のマーカーとして確立されつつある。CKD のバイオマーカーとしては96例のCKDステージ2~4の患者において、原疾患にかかわらず尿中NGALレベルはeGFRに逆相関し、平均18.5カ月の経過観察でNGALが年齢、eGFRとともに腎機能低下の独立した予測因子となることが報告されている⁵⁾。ただしNGALとKIM-1に関しては、現時点ではCKDのバイオマーカーとして十分なエビデンスがあるとは言えない。

その他、研究段階のバイオマーカーがいくつかあげられる。慢性腎炎において55例の患者を4年間経過観察した結果、可溶性tumor necrosis factor receptor I⁶⁾が腎機能予後と相関し、また尿中fibronectinが腎機能予後の予測因子であるとする報告がある⁷⁾。横断研究であるがFramingham Heart研究に登録された200例およびAtherosclerosis Risk in

Communities研究に登録された276例に関し、尿中connective tissue growth factorのレベルがステージ3のCKDの発症前にすでに低下していることが報告されている⁸⁾。

■ 文献検索

検索はPubMed(キーワード:CKD, biological marker, urinary)で、2008年1月~2011年7月の期間で検索した。)

■ 参考にした二次資料

- a. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease : an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 516-24.

■ 参考文献

1. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2546-51.(レベル4)
2. van den Brand JA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2846-53.(レベル4)
3. Kamijo-Ikemori A, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 691-6.(レベル4)
4. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3160-5.(レベル4)
5. Bolignano D, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 337-44.(レベル4)
6. Idasiak-Piechocka I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3948-56.(レベル4)
7. Idasiak-Piechocka I, et al. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 116 : c47-c52.(レベル4)
8. O'Seaghdha CM, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 841-9.(レベル4)

CQ 7 血尿はCKDの予後を反映するか？

- 顕微鏡的血尿単独は、蛋白尿とは独立した末期腎不全の危険因子である。ただし蛋白尿に比較してリスクは低く、健診などを利用した定期的な経過観察を推奨する。
- 同程度の蛋白尿では、血尿を伴うほうが末期腎不全のリスクが増加する。

背景・目的

CKDの診断基準は腎障害の3カ月以上の持続であり、この腎障害には検尿異常、画像異常、血液異常、病理異常などが含まれる。したがって検尿異常

の一つである血尿は、CKD患者の重要な症候である。ただし、蛋白尿に比較してCKDにおける血尿の病的意義は、不明な点が多い。

解 説

CKDの予後に対する影響

健診後紹介された90例の顕微鏡的血尿症例を経過観察した検討では、軽度の尿蛋白、腎機能の軽度低下、高尿酸血症が腎機能障害の進行と関連していた¹⁾。また顕微鏡的血尿単独症例で腎生検された156例の検討では、33.3%がIgA腎症、23.7%がメサンギウム増殖性糸球体腎炎、15.4%が微小変化群、12.8%が菲薄基底膜病、6.4%が全くの正常であり、IgA腎症と診断された患者のうち2例が蛋白尿を伴う慢性腎炎へ進行した²⁾。近年報告されたイスラエルの16~25歳の兵役従事者1,203,626例のコホート研究によれば、徴兵検査の際の血尿単独例が末期腎不全に進行する確率は0.7%で、検尿異常のないものに比べハザード比が19.5であった³⁾。これらの結果は、CKD患者における血尿単独の病的意義を示唆している。わが国の健診データでも、血尿の重要性が指摘されている。107,192例の住民健診のデータでは10年間で0.2%が末期腎不全へ移行したが、その危険因子の一つとして血尿が指摘された⁴⁾。同じコホートにおける解析で、蛋白尿1+以上では、10年以内に末期腎不全に至る可能性が1.5%であるのに対して、蛋白尿および血尿の両者が1+以上である場合にはその可能性は3%に増加した⁵⁾。健診時に血尿もしくは蛋白尿を発見された805例の受診者を経過観察した検討では、血尿単独症例の10.6%に蛋白尿が合併することから、進行性のCKDへの進展に関して注意深い観察が必要であるとされた⁶⁾。50,501例の会社健診のデータでは血尿単独症例の場合、半数の患者で血尿が消失したが、一方で10%の症例では血尿、蛋白尿ともに陽性となった⁷⁾。以上より、血尿単独陽性患者であっても健診などを

利用して定期的に検尿を行い、蛋白尿合併の有無を確認すべきと考えられる。

特殊な疾患における血尿の意義

IgA腎症では予後規定因子の一つとして血尿があげられている^{8~10)}。一方、血尿を伴わないことが予後に悪い影響を与えるという報告もある¹¹⁾。また多発性嚢胞腎患者においては、血尿が30歳前に認められたものは予後不良であることも報告されている¹²⁾。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: hematuria, CKD, chronic kidney failure, prognosis)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Chow KM, et al. QJM 2004 ; 97 : 739-45.(レベル4)
2. Kim BS, et al. Korean J Intern Med 2009 ; 24 : 356-61.(レベル4)
3. Vivante A, et al. JAMA 2011 ; 306 : 729-36.(レベル4)
4. Iseki K, et al. Kidney Int 1996 ; 49 : 800-5.(レベル4)
5. Iseki K. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : S127-30.(レベル4)
6. Yamagata K, et al. Clin Nephrol 1996 ; 45 : 281-8.(レベル4)
7. Yamagata K, et al. Nephron 2002 ; 91 : 34-42.(レベル4)
8. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.(レベル4)
9. Manno C, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49(6) : 763-75.(レベル4)
10. Rauta V, et al. Clin Nephrol 2002 ; 58 : 85-94.(レベル4)
11. Daniel L, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 13-20.(レベル4)
12. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1560-7.(レベル4)

CQ 8

CKD の診断と治療方針決定に腎生検は推奨されるか？

- CKD の診断と治療方針の決定のため、検尿所見 (表 1) を参考に適応を見極めたうえで、腎生検の施行を推奨する。

背景・目的

腎生検は腎組織像を正確に評価することで、治療方針の決定や長期予後の推定が可能になる。その意味で CKD 管理の一方策として腎生検を推奨する。しかしわが国の維持透析患者のうち腎生検を行われた患者は約 5.3% にすぎない^{a)}。腎機能がかなり低下して受診する例が多く、腎生検の適応例が少ない現状も考えられる。腎生検が CKD の診断と治療方針決定に及ぼす寄与度は、必ずしも明らかでない。

解説

腎生検は腎組織像を正確に評価することで、治療方針の決定や長期予後の推定に参考となる。CKD 患者の病態を正確に把握する意味で腎生検は有用であるため推奨する。しかし腎生検は侵襲的な検査であり、適応を慎重に見極めたうえで行わなければならない。腎生検が行われた患者は未施行の患者に比べ、透析導入後の生存率が良い傾向にあることも示されている¹⁾。また、生検結果が患者管理に影響を与えた症例はネフローゼ症候群で 24/28 (86%)、急性腎不全で 22/31 (71%)、慢性腎不全で 58/128 (45%)、血尿および蛋白尿で 9/28 (32%)、蛋白尿のみで 3/25 (12%)、血尿のみで 1/36 (3%) であった。全体では 42% で、影響ありと考えられた¹⁾。腎生検の情報は患者の管理に重要であることが示唆されたが、これらのデータは、直ちに腎生検を行うことが予後を改善することを示すわけではない。

65 歳以上の高齢というだけで腎生検の禁忌となることはないが、一般的に高齢者では易出血性が危惧される。したがって、診断後の腎機能予後と生命予後を考慮し、その適応は慎重に決定しなければな

表 1 CKD における腎生検の適応

尿蛋白のみ陽性の場合
尿蛋白が 0.5 g/日以上、もしくは 0.5 g/gCr 以上に施行
尿蛋白、尿潜血ともに陽性の場合
尿蛋白が 0.5 g/日以下、もしくは 0.5 g/gCr 以下でも考慮
ネフローゼ症候群の場合
積極的に施行
尿潜血のみ陽性の場合
尿沈渣に変形赤血球が多く存在する場合や病的円柱を認める場合などに考慮

注：いずれの場合にも糖尿病患者においては慎重に考慮すべきである。

らない。その一方で 65 歳以上の高齢者で腎生検によって半月体形成性糸球体腎炎と組織診断された症例の臨床診断には、RPGN 以外に急性腎不全や慢性腎不全などのあらゆる診断名が含まれていた。したがって臨床診断と組織診断の乖離を考慮すれば、生検の意義は高いと考えられる²⁾。

腎生検において穿刺部位出血は頻度の高い合併症である。わが国で行われたアンケート調査の結果では、平成 10 年から 12 年の間に輸血を必要とする出血以上の合併症を発症した頻度は 0.2% で、死亡例は 0.00067% であった^{b)}。

成人のネフローゼ症候群は腎生検の最も良い適応であり、病型を把握し適切な医療を行う必要がある。検尿異常に対する腎生検に関しては明確な適応基準はなく、病歴や身体所見、血液検査なども含め総合的に判断する。検診時の尿蛋白の程度と末期腎不全の発症に関して、末期腎不全の累積発症率は尿蛋白が 2+ (約 1 g/日) であれば約 7%、3+ 以上 (約 3 g/日) であれば 15.4% となっている³⁾。種々の腎疾患において 1 日 1 g 以上の尿蛋白は腎機能障害進行の危険因子である。世界の腎臓内科医を対象としたアンケート調査では、1 日尿蛋白 1 g 以上で腎生検を行うべきであるという意見が多数を占める。そのな

かで専門家に限ったアンケート調査の結果では、より少ない尿蛋白量でも腎生検を行うべきであるという意見が多かった⁴⁾。わが国の腎臓内科専門医を対象にしたアンケート調査では、蛋白尿単独であった場合は1 g以上としたものが75%と多数を占めたが、血尿を伴うものは0.5 gと回答したものが50%と最多であった^{b)}。以上より、CKDに対しより早期から介入を行うために、0.5 g/日程度の尿蛋白が持続する場合には腎生検の適応を積極的に考慮することが妥当と考えられる(表1)。

主として尿蛋白陽性を代表とする検尿異常の患者で、長年の糖尿病や糖尿病性網膜症を有している場合など、その原因として糖尿病性腎症が強く疑われる場合、臨床診断の感度が95%と高く、腎生検による組織診断の意義は乏しい⁵⁾。ただし①糖尿病性網膜症を認めない。②沈渣で多数の変形赤血球や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める。あるいは③腎症の時期に合致しない病態(尿蛋白の出現が糖尿病発症に先行する場合や急激な尿蛋白の増加や急激なGFRの低下など)を認める場合は、糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるので腎生検の適応がある^{6,c-e)}。ただし糖尿病性腎症に対する病期分類が発表されて以降^{f)}、米国腎臓学会を中心に糖尿病性腎症の腎生検に対する意義が再検討されており、今後は適応が変化してくる可能性がある。

日本の腎生検レジストリーによればIgA腎症の頻度が最も多かった⁷⁾。IgA腎症患者1,115例の検討において、0.5 g/日以上尿蛋白の患者は0.5 g/日未満の患者に比べて13.1倍腎不全のリスクが高かったことより、0.5 g/日以上の段階でIgA腎症を診断することが重要と考えられる⁸⁾。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: pathology, biopsy, CKDもしくはpathology, biopsy, treatment, diagnosis)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

- a. 日本透析学会編. 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2000年12月31日現在). 2001.
- b. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会編. 腎生検ガイドブック. 東京: 東京医学社. 2004.
- c. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版. 東京: 南江堂. 2007.
- d. American Diabetes Association. Diabetes Care 2007; 27: S79-S83.
- e. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical guidelines and clinical practice recommendation for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007; 49(Suppl 2).
- f. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Hoel LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Brujin JA, Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 556-63.

参考文献

1. Iseki K, et al. Kidney Int 2004; 66: 914-9.(レベル4)
2. Ferro G, et al. Clin Nephrol 2006; 65: 243-7.(レベル4)
3. Iseki K, et al. Kidney Int 2003; 63: 1468-74.(レベル4)
4. Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2000; 35: 448-57.(レベル4)
5. Biesenbach G, et al. QJM 2011; 104: 771-4.(レベル4)
6. Suzuki D, et al. Intern Med 2001; 40: 1077-84.(レベル4)
7. Sugiyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 493-503.(レベル4)
8. Le W, et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1479-85.(レベル4)

CQ 9 CKD の診断に画像診断は推奨されるか？

- CKD では、形態的变化を示す疾患(尿路結石、尿路の閉塞性障害、嚢胞性腎疾患など)の診断には腹部超音波検査を、腎動脈狭窄の有無および程度の評価には超音波ドプラ法、MR アンジオグラフィ、CT 血管造影検査を腎機能に応じて選択するよう推奨する。

背景・目的

画像異常の診断は CKD の診断に必須である。画像技術の向上に伴い、腎臓の形態のみならず機能を画像評価する試みがなされているが、その信頼性は不明である。動脈硬化に伴う腎機能障害である虚血性腎症は、腎臓の血流障害により進行する CKD の一つであり、これを画像的に検出できるかどうかは不明である。

解説

画像検査による形態診断

腎臓の画像診断としては超音波検査や腹部 CT、MRI が選択されている。なかでも腎超音波検査は簡便かつ放射能被曝や造影剤の使用もないため、すべての CKD や腎の形態的变化を示す疾患(尿路結石、尿路の閉塞性障害、嚢胞性腎疾患など)の存在が疑われる場合に施行すべきである。腎生検においてもその適応の可否を決める際、生検前の超音波検査は必須である。

腎動脈狭窄と虚血性腎症

画像診断は腎動脈狭窄および腎血流の低下に基づく腎障害すなわち虚血性腎症の診断の参考になる。腎動脈狭窄については、超音波ドプラ法は腎動脈造影と比較して、腎動脈狭窄の診断に対する感度は 84~98%、特異度は 62~99%とされている^{a)}。CT 血管造影およびガドリニウム造影 MR アンジオグラフィ(MRA)、3D-MRI に比較すると超音波ドプラ法は ROC による AUC で劣るが¹⁾、その非侵襲性と低コストから有用性は高い。特に peak systolic velocity を指標にすると、感度 85%、特異度 92%と高い精度が得られる²⁾。ガドリニウム造影 MRA は

腎動脈造影と比較して、感度は 90~100%、特異度は 76~94%である^{a)}。CT 血管造影の感度は 59~96%、特異度は 82~99%であるが^{a)}、multidetector CT を使用するとさらに感度は 91~92%、特異度は 99~94%まで上昇する。超音波ドプラ法については、いくつかのパラメーターが腎実質障害の程度の評価および腎動脈硬化の診断に用いられる。わが国のデータでは、peak systolic volume 値および renal-aortic ratio を用い腎動脈の狭窄を診断すると、全身の動脈硬化と相関することが示されている³⁾。また acceleration time が最も良い指標という報告もある^{4,5)}。一方、resistive index が腎動脈狭窄解除後の腎機能の回復の予測因子となるという報告もある⁶⁾。MRI を用いた検討では blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI を用いた検討が腎虚血、低酸素の評価に用いられており、BOLD MRI の T2* 値が eGFR と相関し、皮質の虚血を反映するという報告がある⁷⁾(腎機能に応じた造影検査の選択については、第 21 章 CQ1~3, 6 を参照)。

核医学的 GFR 測定

核医学は GFR 測定で用いられてきた。米国の MDRD 研究では、¹²⁵I-iothalamate を皮下注射し、血液、尿の放射能を測定する方法が採用されたが⁸⁾、わが国では、放射性物質の取り扱い禁止、iothalamate の指定用途外使用禁止などのため、現実には施行不可能である。体外計測法(ガンマカメラ法)はトレーサー^{99m}Tc-DTPA を 1 回静注後、ガンマカメラから得られる経時的な画像を用いて腎クリアランスを推定する方法であるが、eGFR の精度が必ずしも高くないことが示されている⁹⁾。

文献検索

検索は PubMed(キーワード: CKD, imaging,

evaluation)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; TransAtlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Founda-

tion. Circulation 2006 ; 113 : e463-e654.

■ 参考文献

1. Vasbinder GB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 135 : 401-11.(レベル4)
2. Williams GJ, et al. AJR Am J Roentgenol 2007 ; 188 : 798-811.(レベル4)
3. Nakamura S, et al. Hypertens Res 2007 ; 30 : 839-44.(レベル4)
4. Burdick L, et al. J Hypertens 1996 ; 14 : 1229-35.(レベル4)
5. Ripollés T, et al. Eur J Radiol 2001 ; 40 : 54-63.(レベル4)
6. Zeller T, et al. Circulation 2003 ; 108 : 2244-9.(レベル4)
7. Inoue T, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1429-34.(レベル4)
8. Perrone RD, et al. Am J Kidney Dis 1990 ; 16 : 224-35.(レベル4)
9. Ma YC, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 417-23.(レベル4)

CQ 10 特定健診はCKDの早期発見と対策に有用か？

- CKDの診断および重症度評価には、尿蛋白(もしくは尿アルブミン)と血清Cr値の両者が必要である。多くのCKDは自覚症状を伴わないため、その早期発見には健診における蛋白尿と血清Crの測定が有用である。
- CKDの高リスク群である高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、およびCVDをすでに発症した患者では、尿蛋白および血清Crの測定を少なくとも年に一度は実施すべきである。

背景・目的

多くの疫学研究より、CKDが末期腎不全、CVD発症および死亡のリスクになることが明らかにされ(本章CQ1およびCQ2)、CKDを早期に検出する健診システムが重要であると考えられる。近年、メタボリックシンドロームの早期発見を目的とした特定健診の必須項目から血清Cr測定が外されたが、疾患構造や生活習慣の相違を考慮した費用対効果の面からの評価が十分になされているとは言えない。

解説

KDIGOのCKD重症度分類には、尿蛋白(もしくは尿アルブミン)と血清Cr値(またはGFR)が必須

である¹⁾。わが国では世界に先駆けて蛋白尿健診を実施してきた長年の実績があり、CKD診断における健診時の尿蛋白と血清Cr測定の有用性を報告している^{2,3)}。また2008年度の特定健診受診者では、高血圧、CVDの合併はKDIGOの重症度分類が示すように、蛋白尿が増加するほど、またeGFRが低下するほど増加した⁴⁾。しかし近年、メタボリックシンドロームの早期発見を目的とした特定健診の必須項目から血清Cr測定が外されたため、CKDが見逃される可能性が危惧されている。透析導入阻止に要する年1回の健診における血清Cr測定の費用対効果について、最近、わが国の実情を踏まえて分析された⁵⁾。それによると、最も安価で費用対効果に優れているのは試験紙法による蛋白尿測定のための健診であった。1人の末期腎不全患者(透析導入)を予防

するために蛋白尿測定+血清 Cr 測定に要する費用は約 1,000 万円であった。この費用は先進国として十分賄える範囲と考えられる。また CKD は末期腎不全のみならず CVD の危険因子でもあるため、CVD 発症予防への効果も含めた血清 Cr 測定の費用対効果は、さらに優れている可能性がある。特定健診における必須項目の見直しおよびその費用対効果について、わが国の実情にあった更なる検討が必要である。

■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: CKD, physical examination, health care)で、2008 年 9 月~2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以前の文献に関

しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用し、また 2011 年 7 月以降の文献に関してはハンドサーチを行い、特に重要な論文 2 編を引用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet 2010 ; 375 : 2073-81.(レベル 4)
2. Irie F, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 1264-71.(レベル 4)
3. Iseki K, et al. Kidney Int 1996 ; 49 : 800-5.(レベル 4)
4. Iseki K, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 244-9.(レベル 4)
5. Kondo M, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 279-91.(レベル 4)