

■ 総 説

腎病理から紐解く，CKD（慢性腎臓病）治療

高野 秀樹

■ Review

Renal Pathology - A View into the Management of Chronic Kidney Disease (CKD)

Hideki Takano

Abstract

The kidneys are closely linked with the aging process, regulating homeostasis in the body and functioning as an endocrine organ. Chronic kidney disease is not only identified by the development of end-stage renal disease, but also by the high incidence of cardiovascular disease, which calls for urgent attention in preventive care. Determining the underlying cause of chronic kidney disease requires renal biopsy. Glomerular injury results in abnormal urine findings, while tubulointerstitial injury causes renal dysfunction. The nephron has a distinct architecture where blood vessels leaving the glomerulus return through the renal tubulointerstitium. Tubulointerstitial structure makes it susceptible to hypoxia, and reabsorption requires energy and significant oxygen consumption. Prevention of atherosclerosis has been the central focus in treating chronic kidney disease. With the advent of modern agents, it is critical to consider renal histology to manage the progression of the final common pathway of renal failure.

Key words 慢性腎臓病, 老化, 腎生検, 低酸素, 腎不全

(WAARM Journal, 2023; 5: 1-16)

腎臓と老化には密接な関係がある。そこには、リン (P) の代謝排泄が大きく関与する。

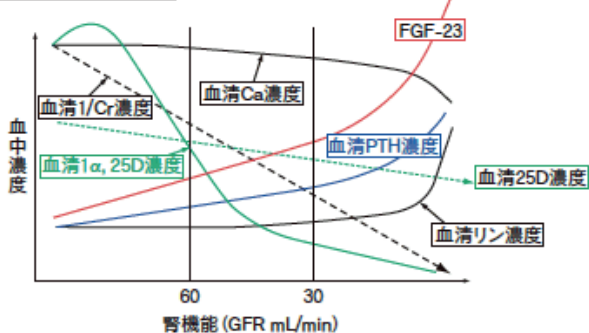
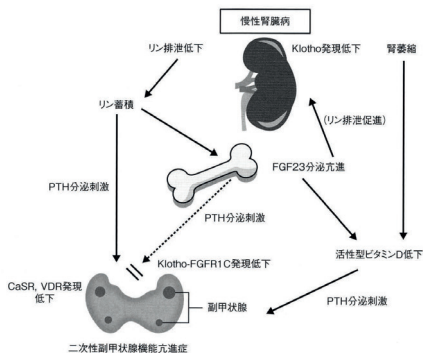
P の過剰摂取、高 P 血症は血圧上昇などにも繋がり、動脈硬化に関与すると言われる¹⁾。通常は血清 P が上昇する以前に Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) が出現し、腎からの P の再吸収を抑制し、P 排泄を促進する²⁾。この FGF-23 から指令を受ける受容体が、Klotho 蛋白といわれ、そのほとんどは腎に局在している。この蛋白質をノックアウトした動物モデルでは、P の排泄が上手くできず、動脈石灰化や骨粗鬆症、皮膚の萎縮などいわゆる“早老”の症状を呈する²⁾。CKD では、腎機能が低下してくると、リン (P) の蓄積が起これり、同様に動脈硬化が促進しており、骨代謝の障害が起これる³⁾。即ち、腎臓を守ることは、老化の進行抑制することに繋がる⁴⁾。(Fig. 1)

腎臓は尿を作成し、老廃物分泌や水・電解質のバランスを一定に保つ臓器であるとともに、内分泌器

官として様々なホルモンの産生に関わっている。尿は血液から作られるため、腎臓には常に多量の血液が流れている。以下の5つの働きがある⁵⁾。(Fig. 2)

- ① 老廃物の排泄：1つの腎臓にはネフロンという組織が約100万のネフロンが存在する。ネフロンは、糸球体とボウマン嚢（腎小体）と、それに続く尿細管によって形成される。糸球体でろ過された血液（原尿）は、尿細管を経て尿となり、尿中へは血液中の老廃物が、余分な水分とともに排泄される。老廃物は一般に尿毒素と言われ、その代表例は、クレアチニン (Cre)、尿素窒素 (BUN)、尿酸 (UA) などがあり、体に蓄積すると有害となる。
- ② 体内環境の恒常性維持：尿細管では、前述の P 以外にも、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、重炭酸イオンなどを再吸収し、不要な分は尿中へ排泄し、体内のイオンバランスを一定に保ち、血液の弱アルカリ性を維

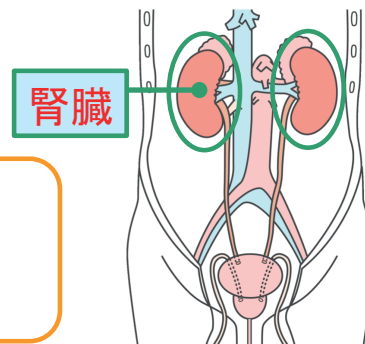
腎臓はリン、FGF 23、Klothoを介して老化に影響する。



日腎会誌 2018;60(2):106-12より改編

Fig. 1 老化と腎臓

血液を濾過して、老廃物や余分な水分、**電解質を尿として体外に排泄**



内分泌器官としての働き

- ◆ 血圧上昇に関わる**レニン**の産生
- ◆ **エリスロポエチン** (造血ホルモン)の産生
- ◆ ビタミンDの活性化

高野 秀樹. 慢性腎臓病 病気 & 診療完全解説BOOK
2019新版. 医学通信社 より改編



Fig. 2 腎臓の主な働き

日本の推定CKD患者数

病期 ステージ	進行度による分類 GFR mL/min/1.73m ²	推定患者数
1	≥ 90	605,313
2	60 ~ 89	1,708,870
3	30 ~ 59	10,743,236
	[50 ~ 59]	[7,809,261]
	[40 ~ 49]	[2,363,987]
	[30 ~ 39]	[569,988]
4	15 ~ 29	191,045
5	< 15	45,524

ステージ5には透析5D、腎移植5Tは含まれない
 (日本透析医学会編：図説 わが国の慢性透析療法の実況(2007年12月31日現在)より引用、改変)
 CKDステージ1, 2は尿蛋白陽性のみとして推計した

成人人口におけるGFR分布

GFR (mL/min/1.73m ²)	人数 (×千人)	%
90以上	28,639	27.75
60~89	63,577	61.61
50~59	7,809	7.57
40~49	2,363	2.29
30~39	569	0.55
15~29	191	0.19
15未満	45	0.04
合計	103,193	100.0

GFR 60未満の人口
1,098万人
(成人人口の10.64%)

GFR 50未満の人口
317万人
(成人人口の3.07%)

GFR 15未満のデータには透析患者は含まれていない。
 平成19年度末の透析患者数：約27.5万人、日本腎臓学会CKD対策委員会疫学WG

Imai E, et al. Clin Exp Nephrol 2007;11(2):156-163.³⁾より引用、改変

CKD患者数は約1330万人 (8人に1人がCKD)



Fig. 3 CKDは国民病！

持する。腎臓には多量の血液が流入しており、原尿は150L/日作成されるが、水分はその99%が再吸収される。

- ③ 血圧の調整：腎臓は血流の流れが悪くなるとそれを感知し、レニンという酵素が分泌される。レニンは、血液中のたんぱく質と反応して、血管を収縮させ血圧を上昇させるアンジオテンシンを生成する。腎機能が低下すると、むしろレニンの分泌は増加し、血圧は上昇する。
- ④ 赤血球の作成：腎ではエリスロポエチンというホルモンが分泌され、骨髄の造血幹細胞に働き、赤血球の数を調整する。腎機能が低下すると、エリスロポエチン(EPO)の分泌が低下し赤血球も減少、貧血症状を呈する。
- ⑤ 骨代謝の制御：骨の形成には、ビタミンDが大切な役割を果たし腎臓で活性型となり、小腸からのカルシウムの吸収を促進して、その利用を高める。腎機能が低下するとPの蓄積のみならず、Caの吸収が悪くなり、骨粗鬆症を引き起こす。

慢性腎臓病とは

腎障害を示す所見や腎機能低下が慢性的に続く状態を放置すると末期腎不全となり、人工透析や腎移

植が必要となる。日本には、約1,330万人のCKD患者がいるといわれ、成人の約8人に1人にあたる数となる。さらにCKDでは、心臓病や脳卒中などの心血管疾患を合併しやすいことが明らかであり、CKDが増悪するとそのリスクが高くなることから、いかにCKD治療し、心血管疾患を予防するかは大きな問題である⁶⁾。(Fig. 3)

さらに透析患者は現在も増加し続けており(Fig. 4)、透析導入の原疾患では、高血圧性腎硬化症や原因不明など加齢に関わる病態が、近年特に増加しており⁷⁾、CKDの進行を抑制することは、今後の本邦の医療経済的の観点からも大切である。(Fig. 5)

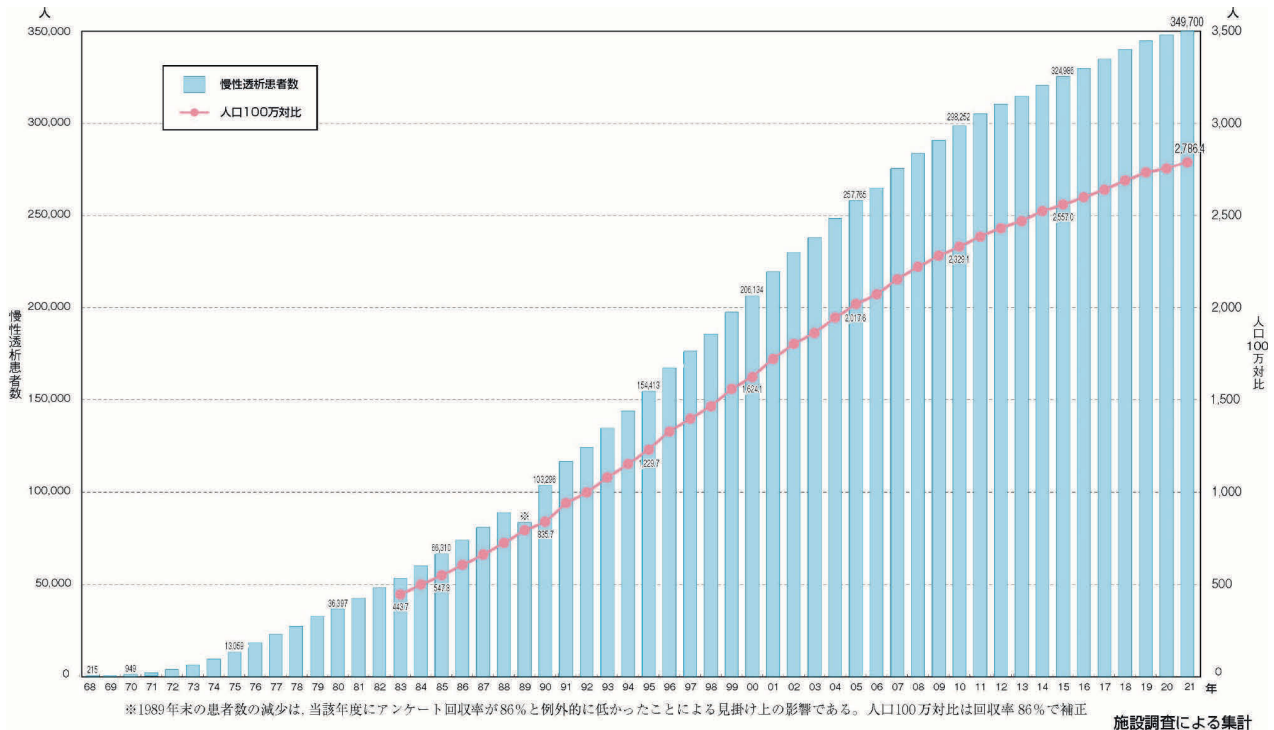
CKDの概念は原疾患によらず、以下のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続する場合に診断となる。

- 1) 尿異常、画像診断、血液検査、病理検査の異常(特に蛋白尿が重要)
- 2) GFR (eGFR) が60ml/分/1.73m²未満に低下
 ※ GFR：糸球体濾過量であり、腎機能を表す指標
 これらは1)尿検査、2)血液検査で簡便に測定できることである。

原疾患、GFR区分、尿蛋白区分によって、別表のようにステージ分類される⁶⁾。(Fig. 6)

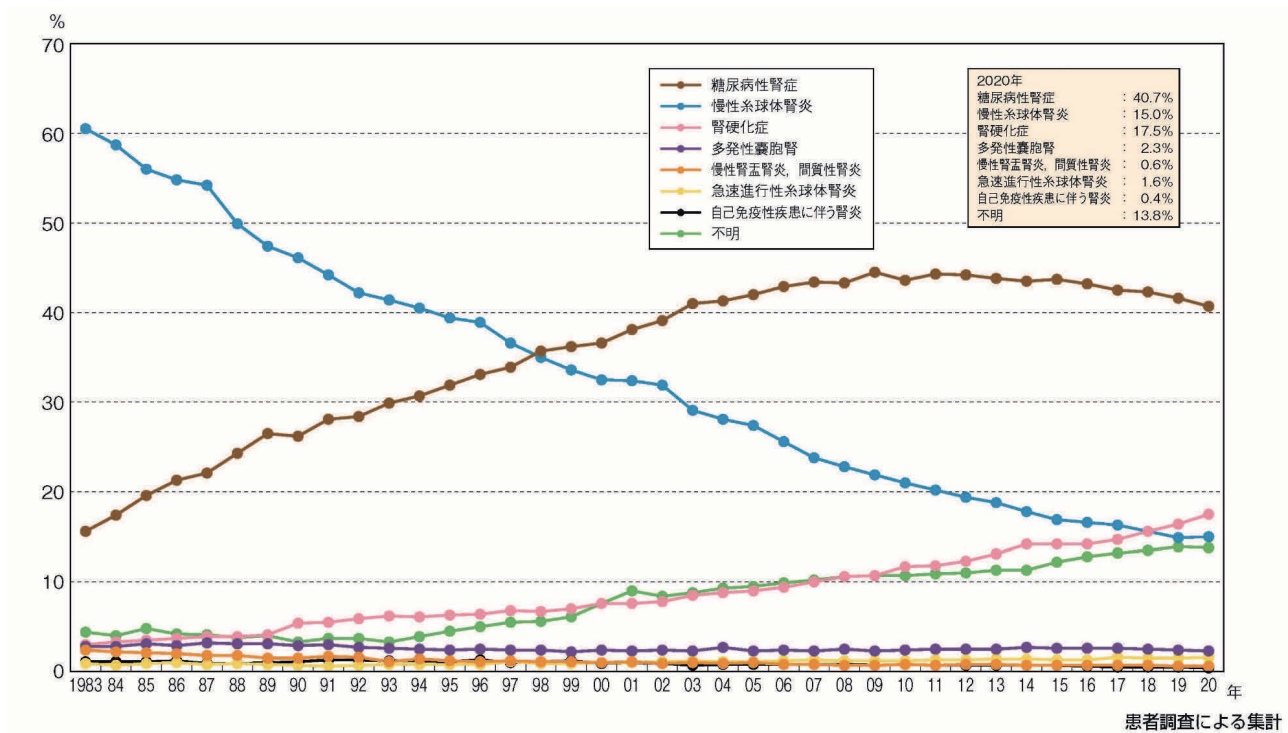
また、尿蛋白が多ければ多いほど、eGFRが低ければ低いほど、心血管リスクが上がる事が知られ

約35万人



一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2021年12月31日現在）」

Fig. 4 透析患者数の推移



一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2020年12月31日現在）」

Fig. 5 透析導入患者原疾患の推移

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

日本腎臓学会 編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018. 東京医学社

Fig. 6 CKDの重症度分類

ている⁸⁾。(Fig. 7)

初期は無症状のことが多いが、長い期間にわたり腎臓への負荷が続くと、徐々に腎機能が低下し、前述の5つの機能すべてが破綻する。すなわち、水や電解質が排泄されにくくなるため、浮腫（むくみ）や高血圧がみられ、さらに進行すると貧血や電解質異常、骨訴訟症などが顕在化する。

腎生検の役割

CKDでは、原因となる疾患やその活動性により治療法や予後が異なるため、腎生検が必要となることがある。腎臓は背側に存在することから、実際にはうつ伏せの体制を取ってもらい、エコーで確認しつつ慎重に生検針を進める。前述のように腎には毛細血管網が発達しており、血流の豊富な臓器であるため、出血が最も重要な合併症となる⁹⁾。

腎臓の疾患名として、CKD以外にも様々な病名が混在して使用されるが、それらの病名が、①臨床症状、②病理診断（所見診断）、③確定診断のいずれを示しているかを考慮することは大切である。例えばCKDなどの病名は①であり、原疾患を定義しない“症候群”であるため、腎生検をすることで②が確定し、臨床所見を含めて最終的に③の確定診断に至る。すなわち、腎生検は、①臨床症状から②病理診断を得ることによって、③確定診断に結びつけ

る役割となる¹⁰⁾。得られた検体は、光学顕微鏡、蛍光抗体法、及び電子顕微鏡で観察するが、光学顕微鏡は病型を観察し、蛍光抗体法、電子顕微鏡は病因を確定することに繋がる。(Fig. 8)

腎臓の解剖

腎臓は上腰部背側に左右にある、こぶし大の約150gの臓器であり、前述のごとくそれぞれの腎臓にネフロンが約100万個存在する。腎小体（糸球体+ボウマン嚢）は主に腎皮質に存在し、尿細管は皮質から腎髄質に進行（近位尿細管）した後、ループ（ヘンレループ）を形成し、再度皮質の糸球体近傍に戻り（遠位尿細管）、最終的に集合管として髄質を走り腎盂に尿を送る。このループ構造は、尿細管の電解質の状態を糸球体に伝える（TGF: tubuloglomerular feedback）ために重要となる¹⁰⁾。

腎動脈から分岐し、糸球体に入る血管は輸入細動脈、出る血管は輸出細動脈であり、いずれも“動脈”であることに注意が必要である。これらの毛細血管はボウマン嚢内部に収められ、血管束を繋ぎとめているのが、メサンギウム細胞である。腎生検では、この糸球体の断面が提示されることになり、これを拡大すると図のようなユニットになる。さらに細かく観察すると、基底膜を境に外側に上皮細胞（たこ足細胞）存在し、内側には内皮細胞が裏打ち

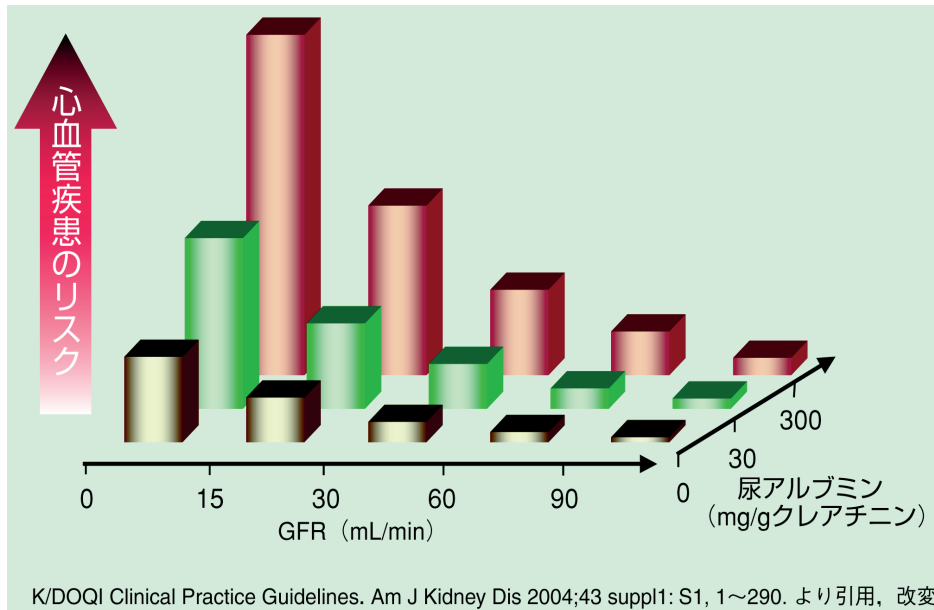
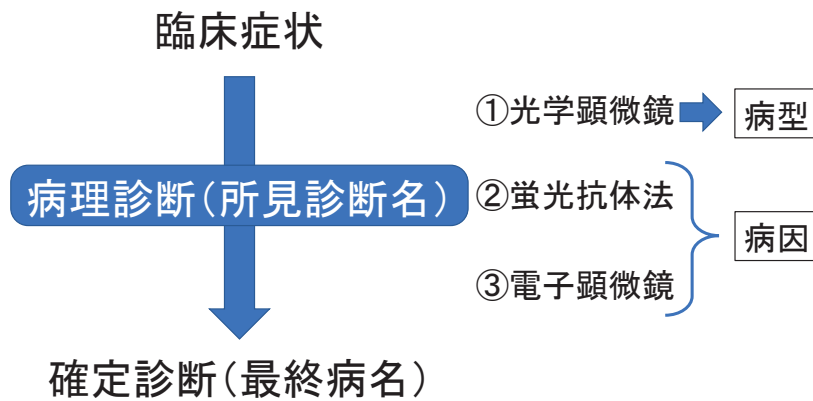


Fig. 7 CKDと心血管疾患リスク



高野 秀樹 臨床腎臓マニュアル 3章-7 腎生検、南江堂 2012

Fig. 8 腎病理診断の役割

している。これらの細胞は、糸球体の“網目”の形成に重要で、必要なものを体内に残し不要ものをその間隙から排泄する構造となっている。(Fig. 9)

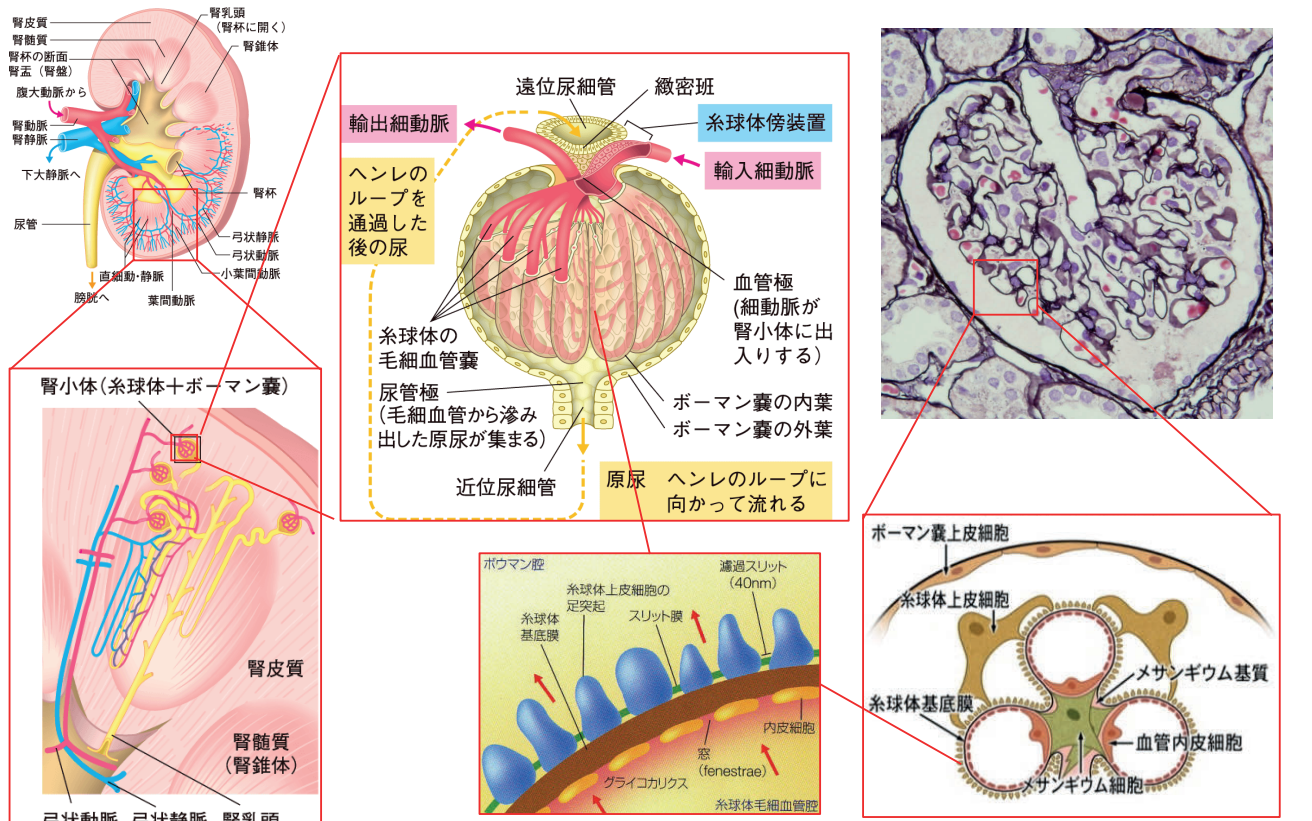
輸出細動脈から血管は、さらに先へと続き、尿細管・間質を栄養し腎静脈に還流される。この尿細管・間質を還流する際に、初めて酸素の受け渡しが起こる。言い換えれば、腎臓の“本体”は尿細管・間質にあるといっても過言ではない¹⁰⁾。

腎生検の意義

糸球体では、その傷害部位によって、出現する表現型は異なっており、筆者は5つの法則を提案している¹⁰⁾。この表現型は、糸球体を構成する細胞を、基底膜内・外に存在することに着目し、どの部位のダメージで、どのような臨床症状が出現するかを示したものである。(Fig. 10)

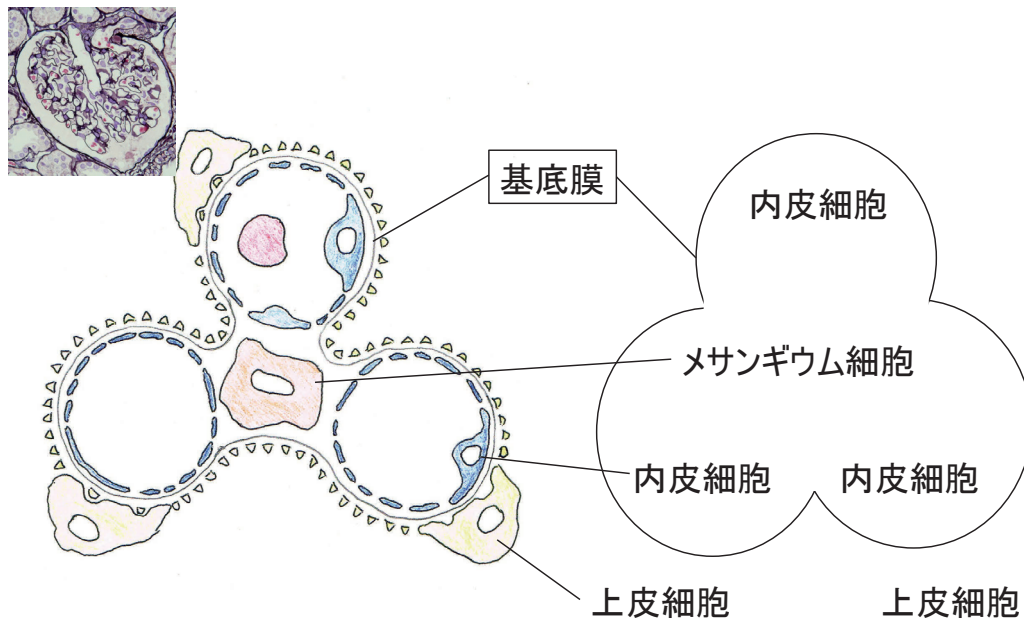
すなわち、糸球体の障害では、臨床的に尿所見の異常(蛋白尿・血尿)となり、①糸球体外の血管レベルの傷害では尿所見は乏しい(腎硬化症、尿細管間質性腎炎など)。一方②基底膜内の細胞(内皮細胞・メサンギウム細胞)の増殖があると血尿が中心(IgA腎症、溶連菌感染後糸球体腎炎など)、③上皮細胞が障害を受けると、蛋白尿を表出する(微小変化群、膜性腎症など)。④基底膜そのものの傷害では、血尿を呈し(菲薄基底膜症候群、Alport症候群など)、⑤基底膜が破綻すると、血尿・蛋白尿両者を検出する(ANCA関連腎炎、Goodpasture症候群など)¹⁰⁾。(Fig. 11, 12)

それでは、腎機能が低下する腎病理所見は何になるのか?この答えは、尿細管・間質の傷害であり、間質線維化の程度は腎機能低下に比例する¹¹⁾。このことは腎不全のFinal common pathwayに尿細管・



高野 秀樹 臨床腎臓マニュアル 3章-7 腎生検、南江堂 2012 他

Fig. 9 糸球体の構造



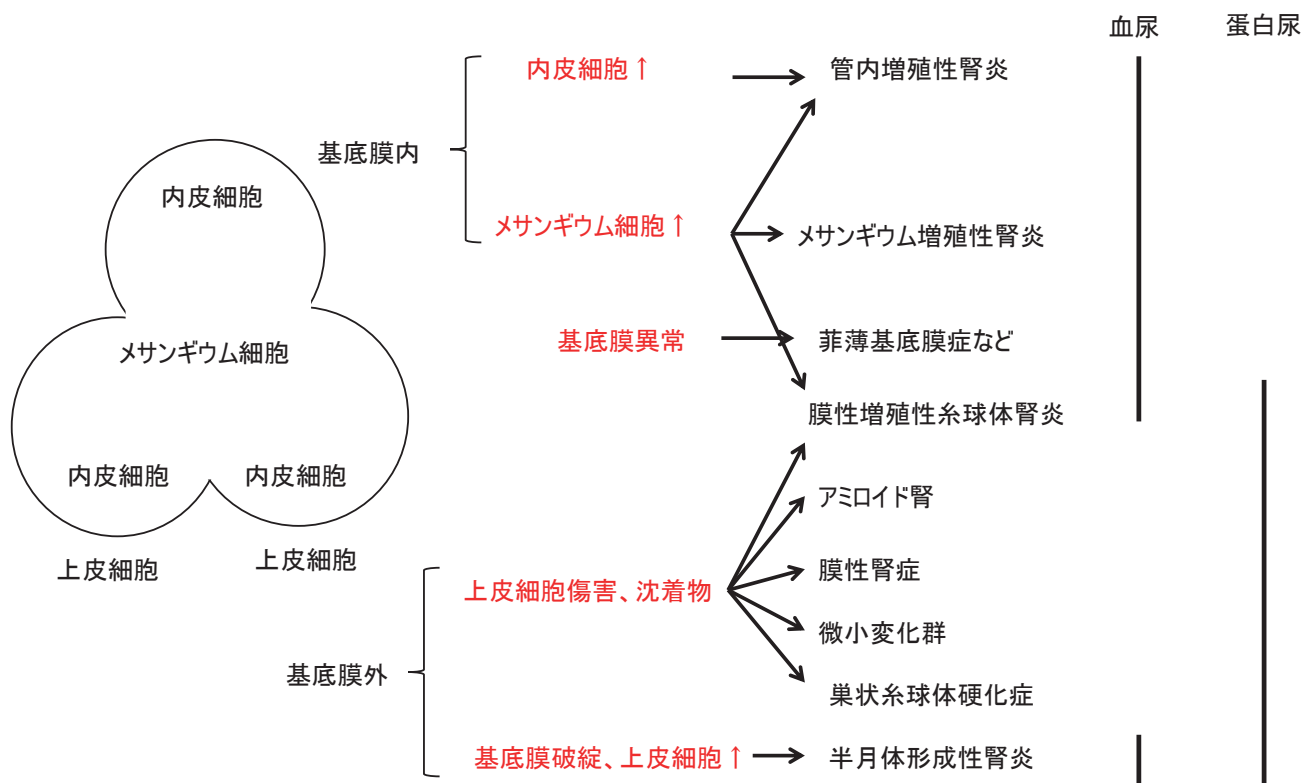
高野 秀樹 臨床腎臓マニュアル 3章-7 腎生検、南江堂 2012

Fig. 10 腎生検の読み方

間質の低酸素が関与していることにも合致する¹²⁾。(Fig. 13)

尿細管は、前述のような特有のループ構造が存在し、物質の再吸収に都合がよくできているのだが、酸素はその深部に到達せず“ショートカット”が起

こるため、ループの先端に行くほど低酸素にさらされる。一方、尿細管の再吸収にはエネルギーが必要で酸素が消費される。このため、ヘンレループ太い部分が最も低酸素となり、その部位が多く存在する腎髄質外層は最も虚血に弱くなる¹³⁾。(Fig. 14) 生



高野 秀樹 臨床腎臓マニュアル 3章-7 腎生検、南江堂 2012

Fig. 11 腎生検の読み方

- ①糸球体に傷害がある場合には、尿所見が出る。
異常がなければ、尿所見は乏しい。
- ②基底膜の構成成分(特に上皮細胞)の傷害では、蛋白尿が優位。
- ③基底膜内の細胞(メサンギウム細胞、内皮細胞)が増殖している場合には、血尿が優位。
- ④基底膜そのものに異常がある場合には、血尿優位。
- ⑤基底膜が完全に破綻してしまった場合、蛋白尿も血尿も出る。
さらに腎機能急激に低下する。

高野 秀樹 臨床腎臓マニュアル 3章-7 腎生検、南江堂 2012

Fig. 12 腎生検から臨床へのフィードバック

物は非常にうまくできており、この部分で低酸素を感知するのが容易となるため、この付近の細胞が EPO を産生している¹⁴⁾。最近、尿細管細胞が一定の再生能を有していることが分かってきており¹⁵⁾、EPO 産生細胞にもある程度までは可逆性があることが分かってきている^{16,17)}。(Fig. 15)

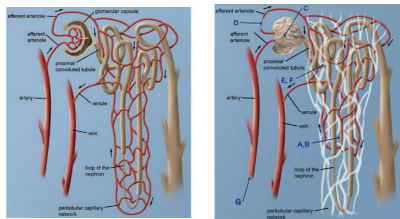
CKD の治療

腎生検で疾患が特定され、ステロイドなどの治療が行われることもあるが、CKD の一般的な治療としては、CKD と CVD (Chronic Vascular Disease) 連鎖を進行させる様々な要因を複合的に治療していく必要がある¹⁸⁾。例えば、高血圧、糖尿病、脂質異常、高尿酸血症などは、この連鎖を加速させる誘因とさ

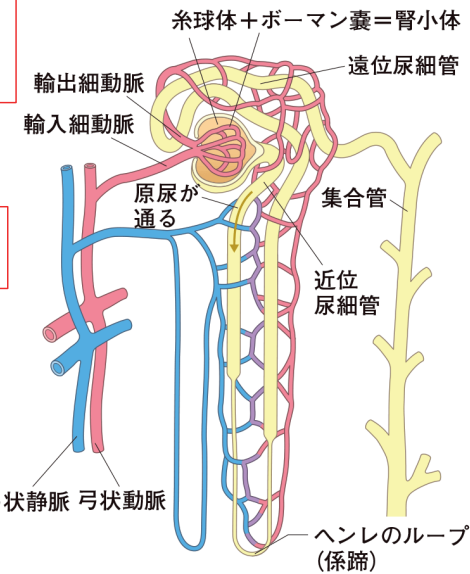
それでは、腎機能が低下する病理所見は？



尿細管・間質障害

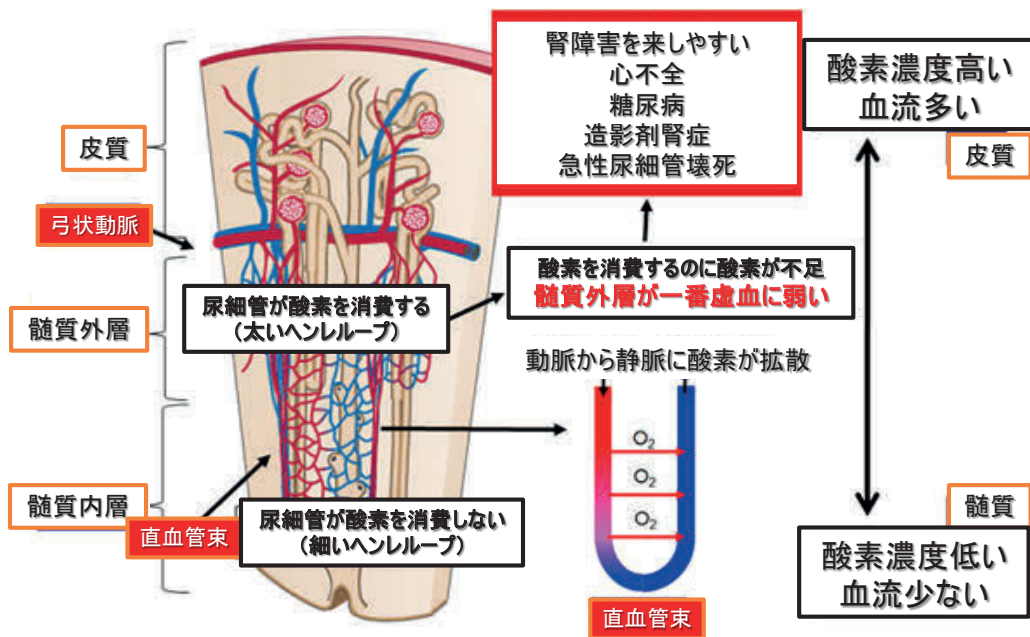


尿細管・間質の低酸素は腎不全のFinal Common Pathwayである。



Nangaku M: J Am Soc Nephrol. 17: 17-25, 2006

Fig. 13 糸球体から尿細管へ



Mori T, et al: Hepatol res 47: 11-22, 2017

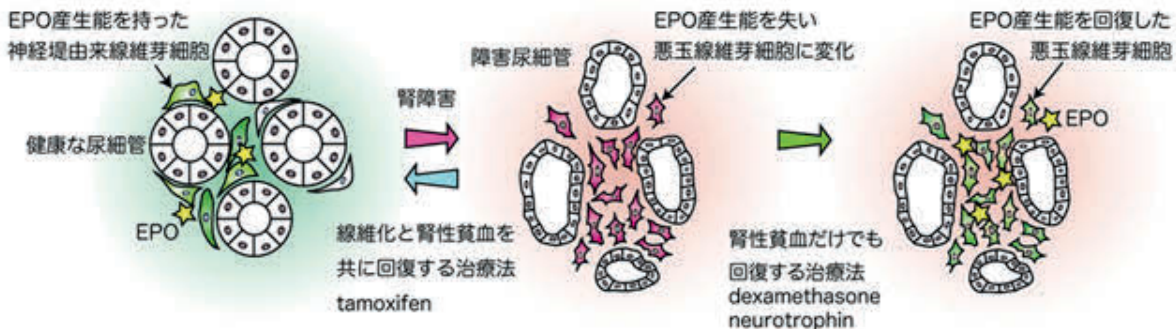
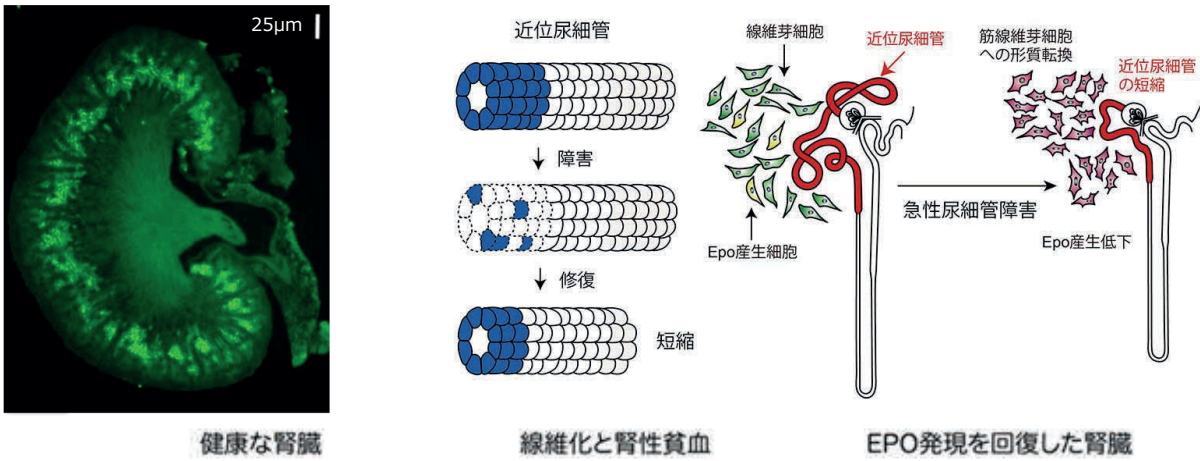
Fig. 14 腎臓の構造と低酸素

れ、それぞれの治療を同時進行的に進める必要がある。(Fig. 16) また、貧血は単独でもその悪循環を進展する危険因子と言われる¹⁹⁾。(Fig. 17) これらの治療は以前から行われてきた、いわゆる“マクロ視点”のCKD治療と言えよう。

しかし、これらの治療に加え、腎組織構造を意識した“マイクロ視点”のCKD診療が、近年重要となっている。この考え方の根本には、①糸球体の内圧低下と②尿細管・間質低酸素の改善の2つの大きな柱

が存在する。糸球体内圧の上昇によって、尿蛋白の増加を介し、腎機能の増悪が早まることはよく知られている。また最近では、尿細管・間質低酸素については、前述のように腎不全のFinal common pathwayとして注目されている²⁰⁾。(Fig. 18)

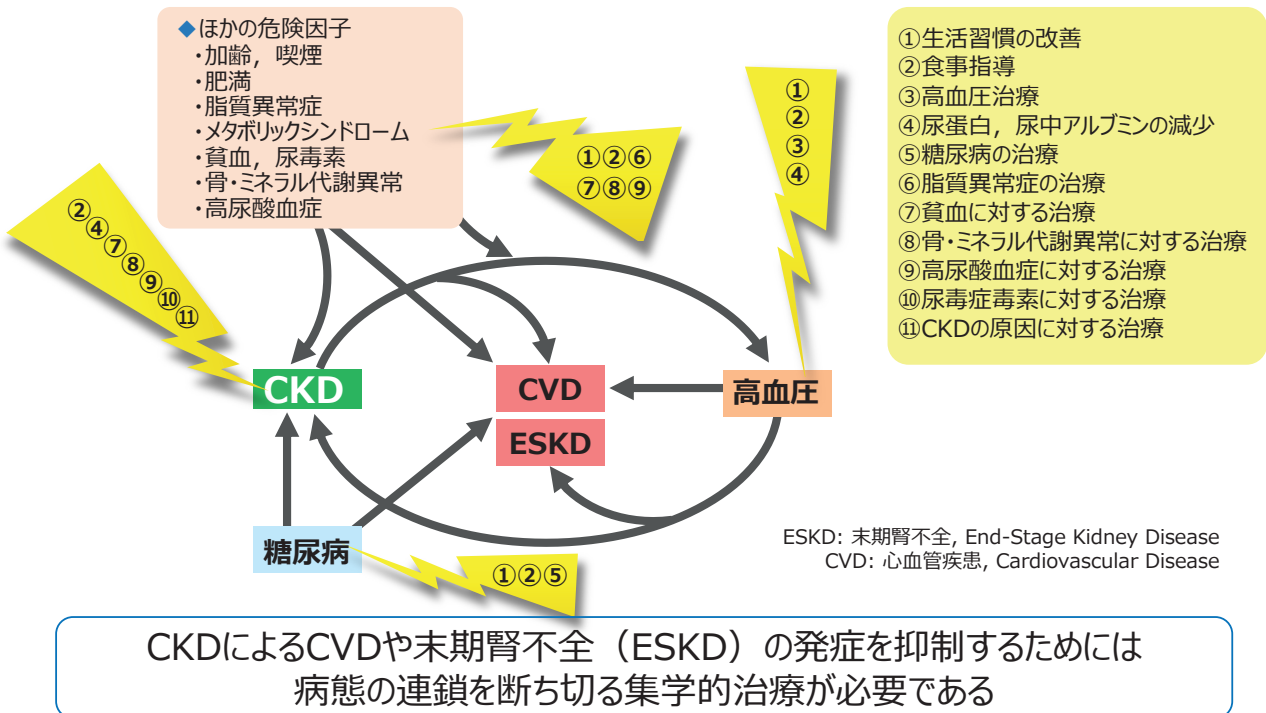
糸球体内圧の低下する方法としては、輸出細動脈の拡張(後負荷の軽減)か、輸入細動脈の収縮(前負荷の軽減)となる。輸出細動脈の拡張作用を有する薬剤としては、レニン-アンジオテンシン-アル



Asada N, et al. J Clin Invest 121: 3981-90, 2011

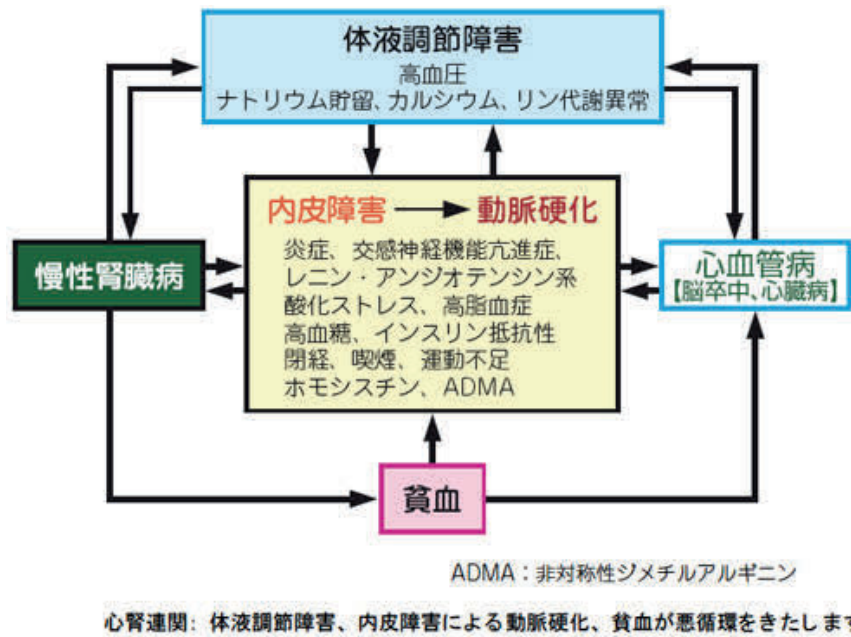
Endo T, et al. J Parhol 236: 251-63, 2015

Fig. 15 尿細管再生とEPO産生細胞



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

Fig. 16 ESKDとCVDをめぐる病態の連鎖と治療的介入



うっ血性心不全、慢性腎臓病(CKD)、貧血は相互に悪循環をきたすと考えられている

Silverberg D, et al. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 8): viii7-viii12.

Fig. 17 Cardio-renal anemia 症候群

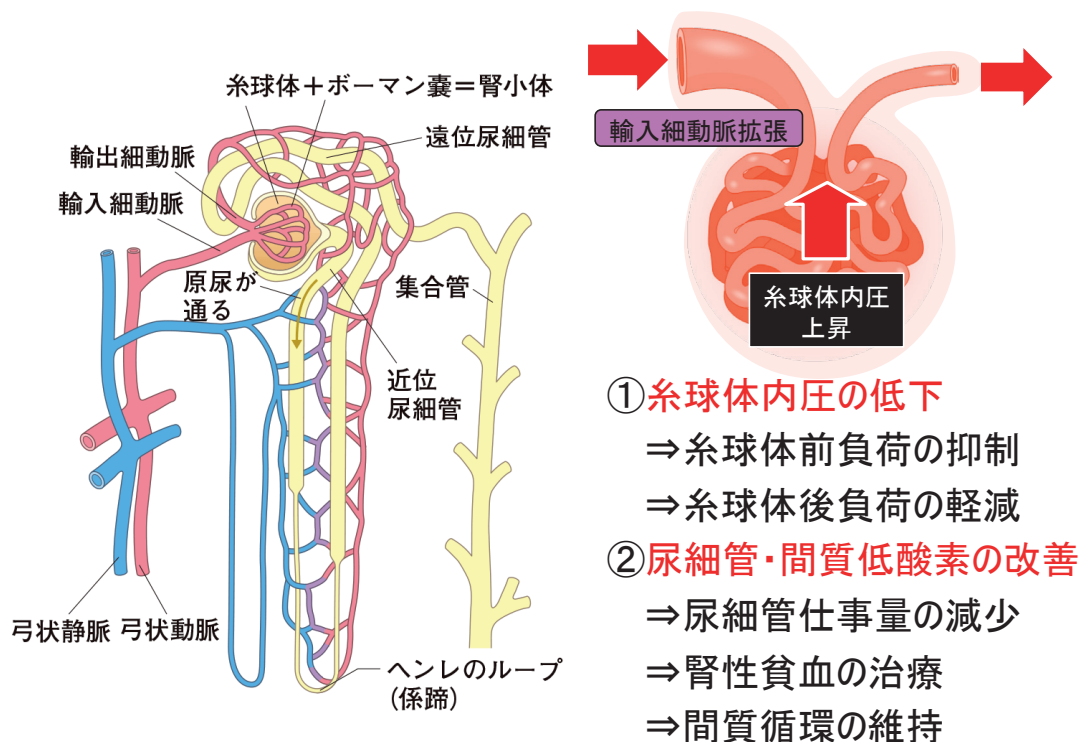


Fig. 18 ミクロ視点のCKDの治療

ドステロン系 (RAS) 阻害が有名である。具体的には ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 阻害剤, ARB (Angiotensin Receptor Blocker), MRA (ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬: Mineralcorticoid Receptor Antagonist) などがあげられる。特に CKD

では RAS の影響で輸出細動脈が強く収縮しているため、その作用抑制し輸出細動脈を優位に拡張することは、糸球体内圧を低下させ腎保護に寄与する。このため高血圧ガイドラインにおいても、尿蛋白や微量アルブミンを有する CKD にとまなう高血圧では、

	Ca 拮抗薬	ARB/ACE 阻害薬	サイアザイド系利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	●	●		
LVEF の低下した心不全		●*1	●	●*1
頻脈	● (非ジヒドロピリジン系)			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿 / 微量アルブミン尿を有する CKD		●		

*1 少量から開始し、注意深く漸増する
 *2 冠攣縮には注意

高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH 2019)

Fig. 19 降圧剤の積極的適応

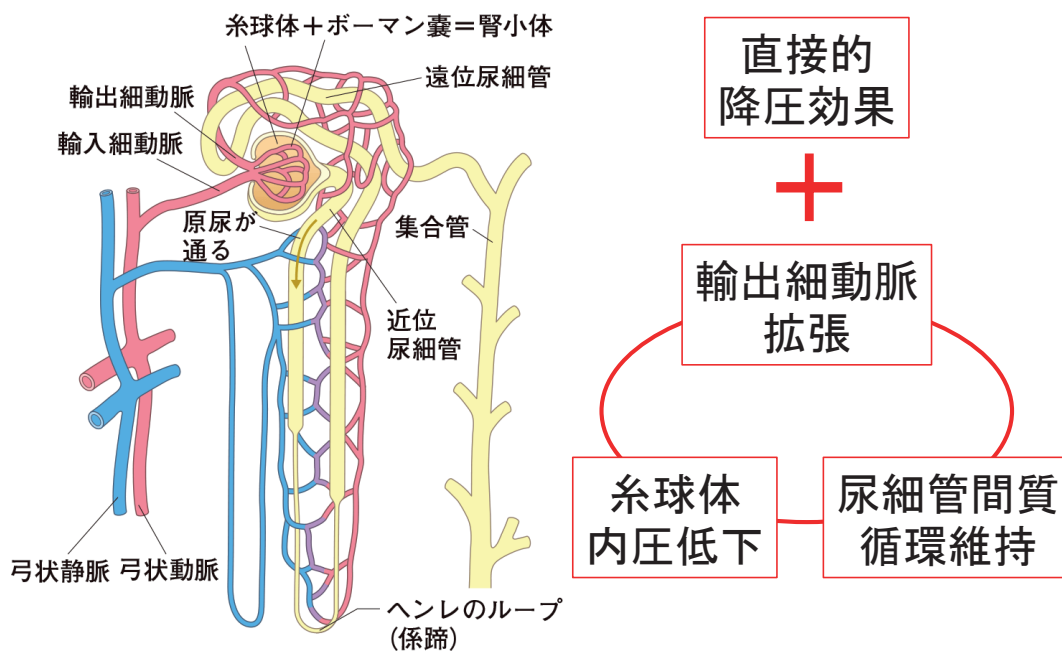


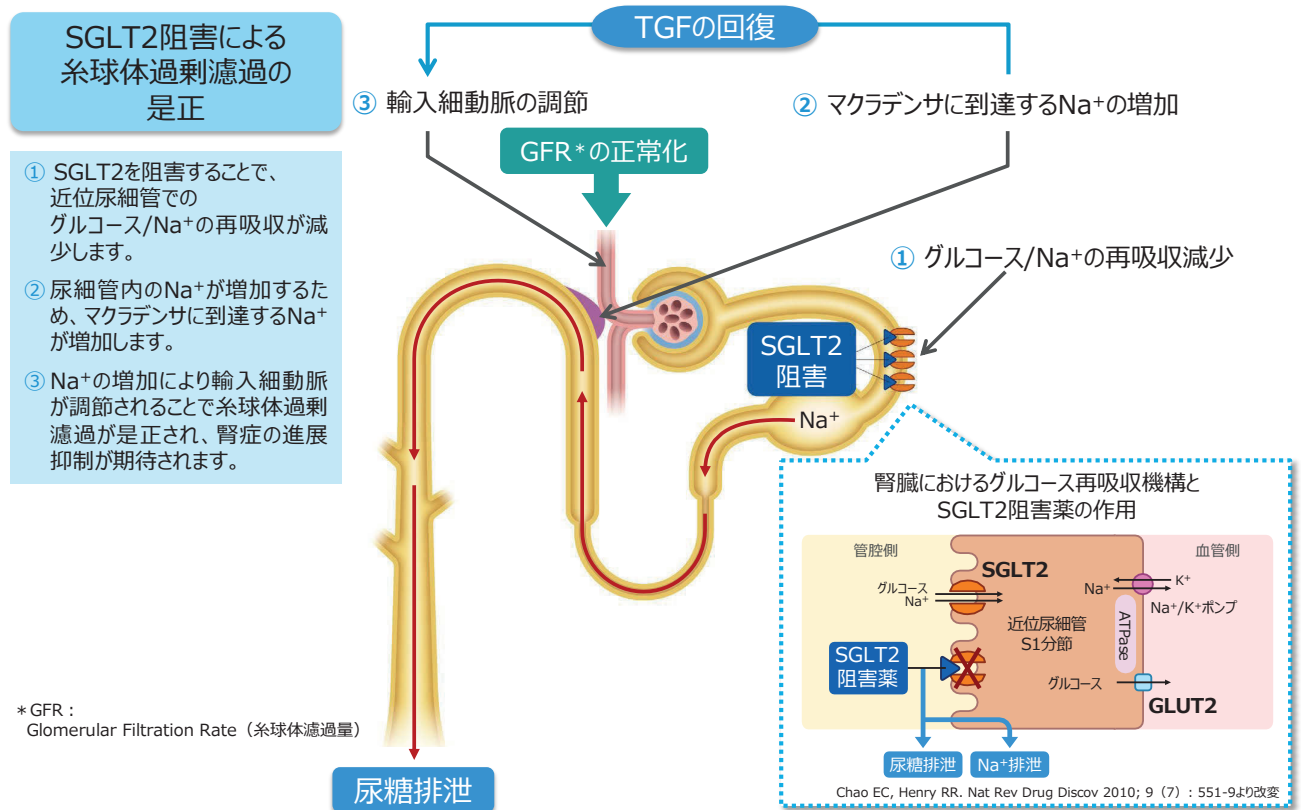
Fig. 20 RAS 阻害薬の効果

RAS 阻害薬の投与が推奨されている²¹⁾。(Fig. 19)

一方、輸出細動脈の先は尿細管・間質に至る毛細血管網に連なる。すなわち、輸出細動脈を拡張することは、尿細管・間質への循環を維持することに繋がる。この意味でも RAS 阻害剤は腎保護に有効となっている。但し、循環血症流量を維持できなくなってしまうと、腎血流が減少し、その先に繋がる尿細管・間質を招く可能性もあり、過降圧にはならないよう十分な配慮が必要となる²²⁾。(Fig. 20)

輸入細動脈を収縮し糸球体内圧を正常化させる薬

剤としては、経口血糖低下薬である SGLT2 阻害薬 (sodium glucose co-transporter-2 阻害薬) が注目されている。CKD, 特に糖尿病が関与する場合には、輸入細動脈が拡張し糸球体内圧上昇の原因となっている。SGLT2 阻害薬は、近位尿細管で糖だけでなく Na の再吸収を抑制する機序を有する。このため、尿中の電解質変化を来し、TGF を介して輸入細動脈の拡張を抑え、糸球体内圧を正常化し腎保護に導くことが分かってきている²²⁾。(Fig. 21) この有効性は糖尿病性腎臓病以外でも証明されており、実臨



Cherney DZ, et al. Circulation 2014; 129(5) : 587-97より作図

Fig. 21 尿細管糸球体フィードバック機構 (TGF) と SGLT2 の影響

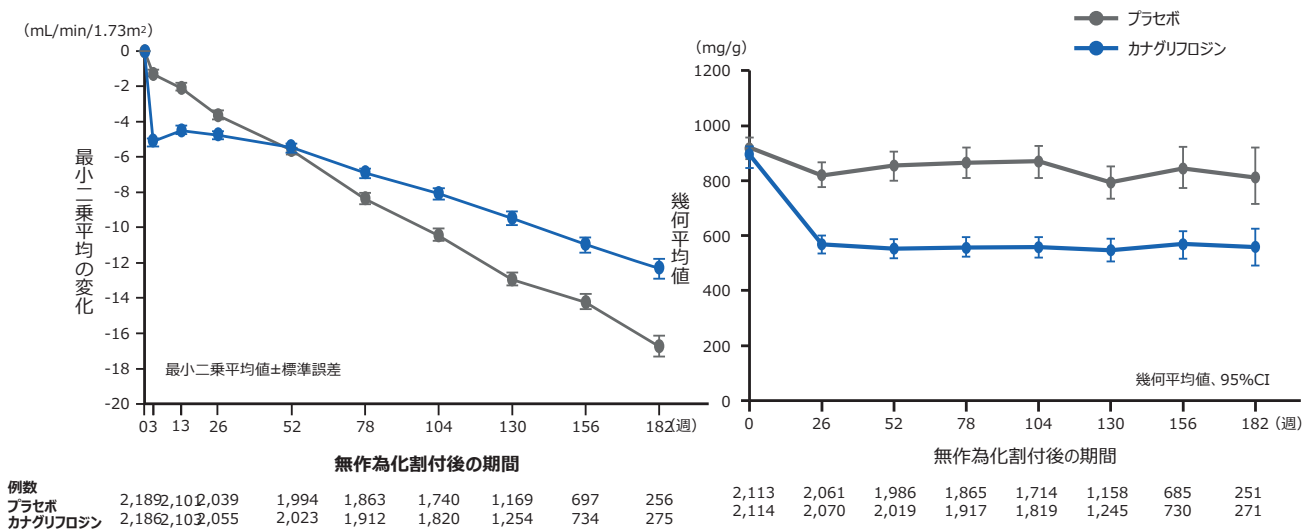


Fig. 22 SGLT2 阻害薬投与時の eGFR、尿中 ACR の経時的変化

床でも、eGFR 低下抑制や尿蛋白の減少に繋がることが証明されている²³⁾。(Fig. 22)

また、尿細管での再吸収には、酸素を必要とする。前述の SGLT2 阻害薬は、TGF を利用した輸入細動脈の拡張是正だけではなく、間質の“仕事量”を減少することで、酸素消費を抑えることが腎保護の一部に関与していると言われている²²⁾。

尿細管・間質低酸素の改善としては、虚血の原因となる腎性貧血そのものの治療が有用である。腎性貧血の治療は、これまでは ESA 製剤 (erythropoiesis stimulating agent : 赤血球造血刺激因子製剤) しか存在しなかったが、2019 年ノーベル医学生理学賞となった細胞の低酸素への応答を利用した HIF-PH 阻害薬 (hypoxia induced factor-prolyl hydroxylase 阻害薬) の利用が可能になっている²⁴⁾。これらの薬剤

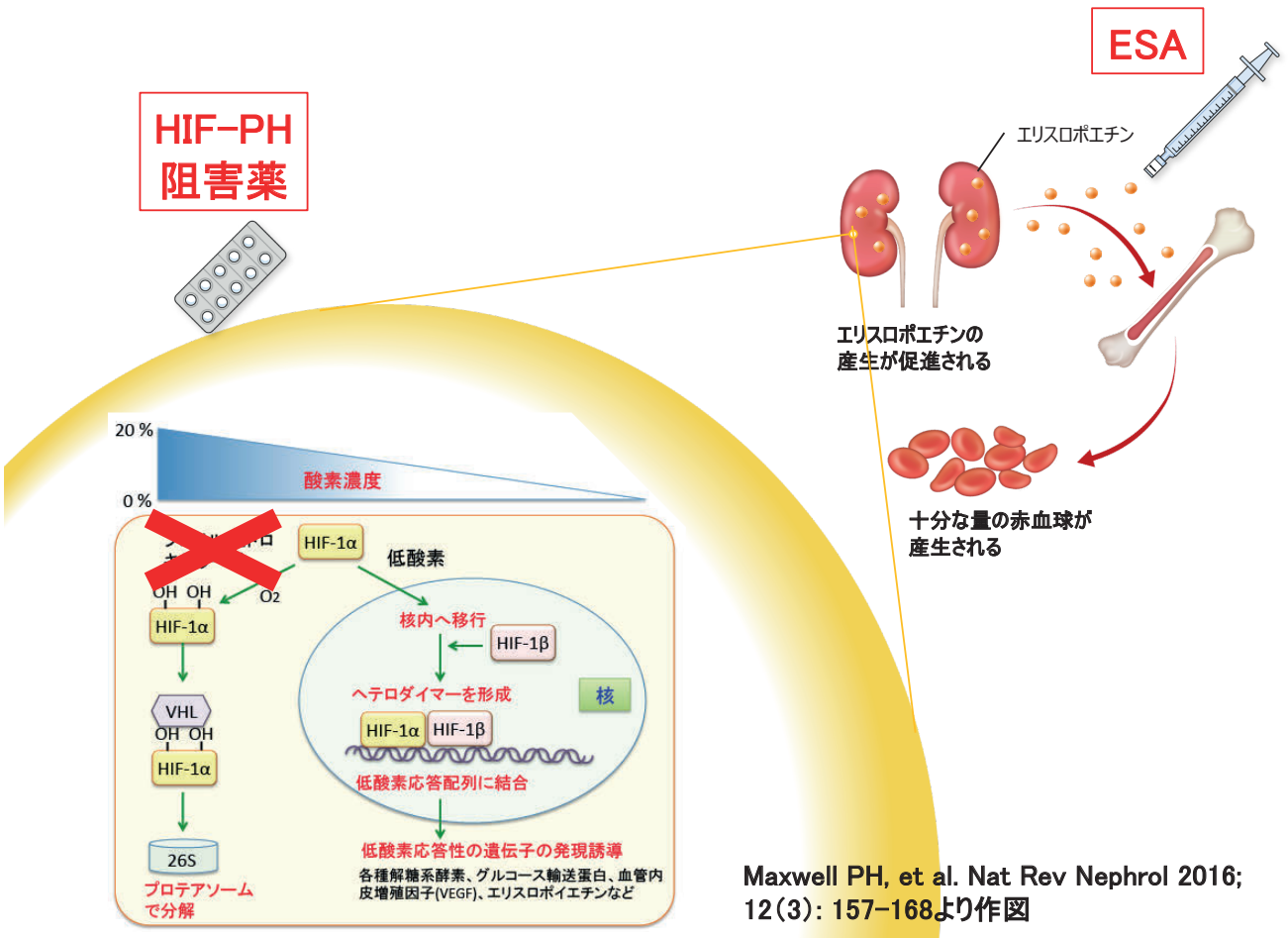
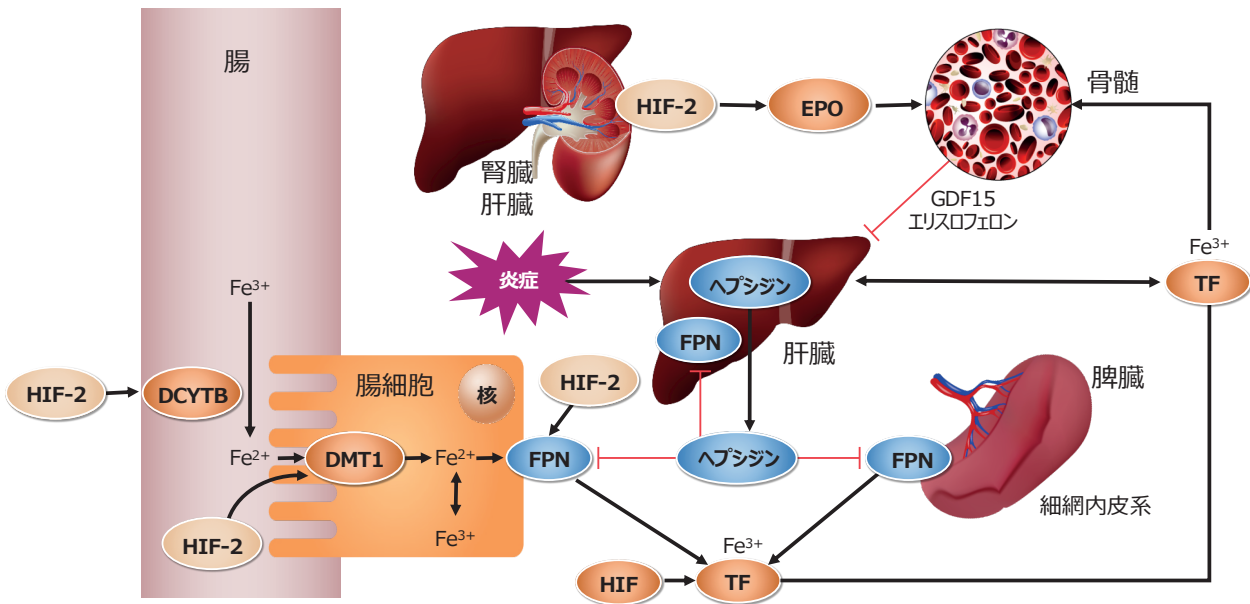


Fig. 23 HIF とプロテアソーム

HIF-2のEPO産生促進を介した赤血球産生亢進



HIF: hypoxia-inducible factor, EPO: plasma erythropoietin, DCYTB: duodenal cytochrome *b* reductase 1, DMT: divalent metal transporter, FPN: ferroportin, TF: transferrin, GDF: growth differentiation factor

Mark J. Koury et al. Nat Rev Nephrol 2015; 11(7): 394-410

Fig. 24 低酸素応答に関わる分子機構

・推奨

- 1) どのような患者に使用することが望ましいか
- 2) 鉄補充をどうすることが望ましいか

・注意点

- 1) 悪性腫瘍
- 2) 糖尿病網膜症, 加齢黄斑変性症
- 3) 肝機能異常
- 4) 高血圧
- 5) 高カリウム血症
- 6) 血栓塞栓症
- 7) 血管石灰化
- 8) 肺高血圧症/心不全
- 9) 嚢胞の増大
- 10) 糖・脂質代謝への影響

日腎会誌 2020;62:711-716

Fig. 25 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation

は、通常の酸素濃度では水酸化され消失する HIF の分解を阻害し、EPO 産生細胞内での HIF の核内プロモーター領域への結合を誘導し、腎性貧血の改善につなげている²⁵⁾。(Fig. 23) すなわち、“疑似低酸素”を誘導することにより貧血を改善する薬剤である²⁶⁾。HIF-PH 阻害薬には、赤血球合成の材料となる鉄の有効利用を促進する利点もあるが²⁷⁾、(Fig. 24) EPO 以外の、例えば血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) などの誘導も引き起こすため、その有害作用に注意する必要がある、日本腎臓学会からは Recommendation が出されている²⁸⁾。(Fig. 25)

CKD は、高齢化する本邦において、益々重要性が上がってくると考える。CKD の実臨床の治療は、マクロ視点のみならず、腎組織を考慮したミクロ視点も常に念頭に置きつつ進める必要がある。また、腎臓は老化とも密接に関連しており、CKD を予防することは老化の予防にも関与している。最後に、このような視点を御教授いただいた、東京大学腎臓内分泌内科学 南学正臣先生、日本医科大学 清水章先生、佐藤茂先生に感謝する。(Appendix 1)

参考文献

- 1) Komaba H, Fukagawa M. phosphate – a poison for human? *Kidney Int.* 2016; 90: 753-63.
- 2) Watanabe R, Fujita N, Miyamoto T et al. Enpp1 is an anti-aging factor that regulates Klotho under phosphate

overload conditions. *Sci Rep.* 2017; 7: 7786.

- 3) 亀嶋佐保子, 大城戸一郎, 横山啓太郎. 保存期腎不全のミネラル代謝異常 *日腎会誌.* 2018; 60: 106-12.
- 4) Kuro-O M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21: 64-69.
- 5) 高野秀樹. 慢性腎臓病 病気 & 診療完全解説 BOOK 2019 新版. 医学通信社.
- 6) 日本腎臓学会 編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社.
- 7) 日本透析医学会 編. わが国の慢性透析療法の現況 (2021 年 12 月 31 日現在). *日本透析医学会雑誌.* 2022; 55: 665-723.
- 8) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2021;43: S1-290.
- 9) 日本腎臓学会 編. 腎生検ガイドブック 2020, 東京医学社.
- 10) 高野秀樹. 第 3 章 -7 腎生検 臨床腎臓病マニュアル 2012, 南江堂.
- 11) 岡田浩一. 腎臓疾患と線維化 *日本内科学会誌.* 2015; 104: 1658-64.
- 12) Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 17-25.
- 13) Mori T, Ohsaki Y, Ito S et al. Diuretic usage for protection against end-organ damage in liver cirrhosis and heart failure. *Hepato Res* 2017; 47: 11-22.
- 14) Miyata T, Suzuki N, van Ypersele de Strihou C. Diabetic nephropathy: are there new and potentially promising

- therapies targeting oxygen biology? *Kidney Int.* 2013; 84: 693-702.
- 15) Pan X, Suzuki N, Yamamoto M, et al. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS One.* 2011; 6: e25839.
 - 16) Asada N, Takase M, Yanagita M, et al. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121: 3981-90.
 - 17) Endo T, Nakamura J, Yanagita M, et al. Exploring the origin and limitations of kidney regeneration. *J Parhol.* 2015; 236: 251-63.
 - 18) 日本腎臓学会 編. *CKD 診療ガイド 2012.* 東京医学社.
 - 19) Silverberg D, Wexler D, Iaina A, et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 8): viii7-viii12.
 - 20) 田中哲洋, 南学正臣. 腎線維化と低酸素の薬物療法. *日腎会誌.* 2015; 57: 1215-1224.
 - 21) 日本高血圧治療ガイドライン 編. *高血圧治療ガイドライン 2019.* ライフサイエンス出版.
 - 22) Cherney DZ, Perkins BA, von Eynatten M et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587-97.
 - 23) Perkovic V, Jardine MJ, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
 - 24) Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69: 815-826.
 - 25) Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 157-168.
 - 26) 田中哲洋, 南学正臣. *日本透析医会雑誌.* 2016; 31: 140-145.
 - 27) Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 394-410.
 - 28) 内田啓子, 南学正臣, 脇野修 他. HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌.* 2000; 61: 711-716.



国立国際医療研究センター病院 腎臓内科

片桐 大輔 先生
鈴木 みなみ 先生
嶋田 啓基 先生
川村 万里子 先生
梶尾 知信 先生

鈴木 美香子 先生
番場 春衣 先生
寺川 可那子 先生
片山 由梨 先生
江里口 直人 先生
大谷 仁美 先生

東京大学 腎臓内分泌内科

南学 正臣 教授
日本医科大学 解析人体病理学
清水 章 教授
日本医科大学 中央電子顕微鏡施設
佐藤 茂 先生