

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09039

研究課題名（和文）新規治療開発を目指した血液透析患者の痒み発症機序の解明 - 頭蓋内圧と髄液中BNP

研究課題名（英文）Searching a novel pathogenetic mechanism of pruritus in hemodialysis patients for developing a new treatment - intracranial pressure and B-type natriuretic peptide in cerebrospinal fluid-

研究代表者

清水 芳男 (Shimizu, Yoshio)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：50359577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：透析患者の痒みの新たな原因として髄液中のBNP濃度が上昇することを仮説として掲げた。髄液の採取は不可能なこと、髄液中BNP濃度は頭蓋内圧が亢進した際に上昇すると考え、非侵襲的頭蓋内圧測定法として視神経乳頭周囲の変化を測定できる光干渉断層撮影（OCT）を行い、痒み（VAS）および皮膚疾患のQOLの指標（DLQI）との相関を検討した。有意な視神経乳頭周囲の所見としてリム面積、カップ体積、C/D比、垂直C/D比がVASやDLQIと相関し、これらのOCT指標とVAS・DLQIとの相関の正・負が頭蓋内圧亢進による変化と整合性が保たれていた。以上より頭蓋内圧亢進は透析患者の痒みを増悪させることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析患者では透析方法の改良やステロイドや中枢性に作用する薬剤によっても痒みの改善がみられない患者が存在するため、未知の発痒機序の存在が示唆される。本研究は髄液中のBNPが上昇すると痒みが増悪するとの仮説にて開始した。倫理的な問題を解決するためサロゲートマーカーの頭蓋内圧と痒み・QOLスコアとの相関を検討したところ、頭蓋内圧亢進と痒み・QOLスコアには有意な相関が認められた。この知見は頭蓋内圧亢進が透析患者の痒みを誘発する新規の機序であることが示唆する。髄液中BNPを測定するというさらに進んだ研究の端緒となるとともに、一般的な頭蓋内圧亢進に対する治療が痒みに対する新規治療法であることを示唆する。

研究成果の概要（英文）：We made a hypothesis that elevated concentration of B-type natriuretic peptide (BNP) in cerebrospinal fluid is a novel pruritic cause in hemodialysis patients. Since we could not ethically obtain cerebrospinal fluid, we measured intracranial pressure using an optical coherence tomography (OCT) as a surrogate marker of cerebrospinal BNP. The OCT clearly revealed the morphological changes around optic disc which is affected by intracranial pressure. We found that there are statistically significant correlation between pruritic VAS score and Rim area, and between dermatology life quality index (DLQI) and Rim area, Cup volume, average Cup/Disc (C/D) ratio and vertical C/D ratio. Each parameter derived OCT consistently moved in parallel with intracranial pressure. The correlation between VAS and intracranial pressure and between DLQI and intracranial pressure suited as our prediction. These findings suggest that elevated intracranial pressure worsen pruritus in hemodialysis patients.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：血液透析 痒み 頭蓋内圧 BNP

## 1. 研究開始当初の背景

維持血液透析を行っている末期腎不全患者は、未だ増加の一途をたどっており、現在全国でおよそ 35 万人が加療されている。維持血液透析がはじめられた当初は救命が主眼であったが、透析機器・システム、治療のノウハウの蓄積により長期生存が可能となり、骨・ミネラル代謝異常や貧血などの長期合併症が問題となってきた。これらの合併症はリン摂取量の管理、活性化ビタミン D 製剤、リン吸着薬およびエリスロポエチン製剤、HIF-PH 阻害薬などの治療法が開発され、目覚ましい成果が挙げられている。

痒みは「掻きたいという欲求をもたらす不快な感覚」と定義される。透析患者における痒みは透析療法の黎明期から非常に重篤であるにもかかわらず、「腎不全だから仕方がない」、「生命予後には関係がない」とされ、軽視されてきた。患者自身しか感じることのない感覚の症状であり、客観的なバイオマーカーも存在しないため、研究もあまり行われてこなかった。某製薬会社が毎年行っている血液透析患者作の川柳に「痛みほど重視されないこのかゆみ」があり、研究代表者を含む医療者側の無理解が厳しく指摘されており、反省すべきと思われる。また、「その表情もういまいかなが言い出せず」など、患者本人だけでなく患者を周囲の家族や同僚にも影響を及ぼす症状である。「痒みは生命予後に影響を及ぼさない」という医療サイドの思い込みに関して透析患者における国際共同研究 DOPPS が「痒みのある透析患者はない患者に比べて死亡率が 17% 上昇する」との衝撃的な知見を明らかにした。この原因については、睡眠障害との関連が推定されているが、十分な解明がなされていない。

痒みは以前弱い痛みと考えられていた。熱したフライパンに手を触れた場合、痛みと共に手を放す行為が反射的になされることから痛みは危機回避反応である。痒みも危険物質や毒虫などの危険生物が皮膚に付着した場合、その部位に痒みが生じて搔抓によって危険物質を排除する危機回避反応と解釈されている。痛みと痒みは皮膚受容体→脊髄後角→脊髄視床路→視床→大脳皮質感覚野の共通の伝達経路をたどるが、痛みは有髄 A $\delta$  神経および無髄 C 神経 (polymodal C 神経; 機械的刺激、熱刺激、化学的刺激に反応する) にて伝達されるのに比し、痒みは機械的刺激に反応しない無髄 C 神経のみで伝達する。このことから、痒みは痛みとは独立した感覚であり、痒みに対して個別の対応が必要になる。

維持血液透析患者の痒みに対してまず行うべきは、皮膚科医による診察である。維持血液透析患者では、アトピー性皮膚炎、穿通性皮膚炎などの炎症性疾患をはじめ、乾皮症(ドライスキン)が多く認められる。また、痒みに対して搔抓を繰り返すことにより皮膚のバリアである表皮が破壊されていることも多い。このような状況に対しては皮膚科医による抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイドなどの薬物療法、ワセリンによる保湿療法、重篤な場合は紫外線による PUVA 療法などがなされる。ヒスタミンは起痒物質の最たるものであり、抗ヒスタミン薬が奏功しない痒みを難治性痒みという。透析患者のドライスキンでは、健常人では真皮で終焉する痒みを伝える C 線維が表皮まで伸長する。これは、神経伸長因子 NGF が神経反発因子の Sema3A を凌駕することにより生じる。PUVA 療法はこの NGF と Sema3A のバランスを改善させることで痒みを抑えることが出来る。また、血液透析黎明期から皮膚を冷却することや、抗ヒスタミン薬含有軟膏に L-メントール(ハッカ油)を混ぜた外用薬が経験的に使われていた。近年、冷却および L-メントールは B5-I 神経を通じ痒みを伝える C 神経を抑制することが明らかになり、理にかなった治療であることが判明した。また、透析患者および肝疾患(両者とも強い痒みがみられる)では、中枢性神経において痒みを誘発する  $\beta$ -エンドルフィン受容体である  $\mu$  受容体が痒みを抑制するダイノルフィン受容体の  $\kappa$  受容体より優位になっていることが明らかになり、モルヒネによって誘発される痒みに類似していることが示唆された。この  $\mu$  受容体、 $\kappa$  受容体のアンバランスを改善する薬剤ナルフラフィン(商品名レミッチ)が臨床応用されている。透析患者特有の痒みは、尿から排泄できず体内に蓄積した老廃物が蓄積することにより毒性を発揮する尿毒症の症状と考えることが自然であり、透析膜の改良や血液濾過透析などの血中の中分子も除去可能な方策の開発など多々の改善・改良が透析療法に関して行われてきた。これまで痒みの原因として考えられてきた物質に対しての除去効率も大幅に改善している。このような血液透析療法および痒みの治療法が進歩してきても依然として激痒を訴える患者が存在する。

研究代表者は Misha および Hoon らが報告した内因性の Nppb が起痒物質であるとの知見 (Science 2013) に着目した。Nppb が B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の別称であったことから、BNP が透析患者の痒みを誘発する未知の物質ではないかと考えた。血液透析患者は乏・無尿のため体液過剰になることが往々にしてあり、透析前は特に高 BNP 血症となっている。また、透析中に除水が進むと急激に低下することから、透析後の目標体重の決定に血中 BNP 濃度が用いられている。研究代表者の経験でも、透析間の体重増加が著しい(飲食が過剰)患者において激しい痒みをうったえるものの、透析中に除水が進行すると痒みが治まることがあったため、血中の BNP と痒みの関係を検討し、血中の BNP は透析患者の日中の痒みの増悪と関連していることを報告した (Shimizu Y et al. Int J Renovasc Dis 2014)。この報告に対し、追試を行った研究者から、否定的な結果を得たとの知らせがあったため、この研究のウィークポイントを検討し、再度検証する必要があると考えた。

## 2. 研究の目的

これまでの研究代表者の研究の端緒となった Misha と Hoon の研究では、野生型マウスに起痒物質のヒスタミンを投与すると引っ掻き行動がみとめられる。一方、Nppb (BNP) ノックアウトマウスではヒスタミンによる引っ掻き行動はみられない。Nppb (BNP)を髄腔内に投与すると、野生型および Nppb ノックアウトマウスの両方で引っ掻き行動が認められることから、Nppb (BNP)は、脊髄の後角における痒みを伝える神経伝達物質であるとの結論であった。この元論文の内容を鑑み血液透析患者における痒みと BNP の関係について、研究代表者らが行った研究のウィークポイントは以下の3点であると考えられる。体液管理が不良(過剰)な患者では、血中の BNP 濃度は上昇しているが、髄液中の BNP 濃度は不明である。先行研究において髄液は単純な血清の濾過液ではないとされている (Mortazavi et al. Chils Nerv Syst 2013)。血清と髄液の BNP 濃度の相関はほとんど検討されていない。これらの問題を解決するには、研究に協力いただく患者から髄液を採取することが必要になる。髄液採取は腰椎穿刺が必要であり、頭蓋内圧が不明な被験者に行うのは倫理的に許されないため、髄液中の BNP を反映するサロゲートマーカーを考える必要があった。

そもそも髄液中 BNP の機能は不明であるが、頭蓋内圧が上昇すると髄液中の BNP 濃度が上昇するとの報告 (Kirchhoff et al. J Neurotrauma 2006) が存在し、頭蓋内圧上昇時に BNP が髄液の排泄を誘導し圧を低下させる可能性が示唆されていた。頭蓋内圧の測定も脳外科領域で広く行われているが、こちらカテーテルを髄腔内に留置する必要があることから倫理的に不可能であった。非侵襲的な頭蓋内圧測定法を検索したところ、イスラエルの企業が開発した音響を用いる測定機器 (HeadSence) があることがわかったため、本機器を導入して頭蓋内圧を測定することにした。本機器は、米国において大変問題となっている小児~高校生のアメリカンフットボール競技者の脳震盪の診断に役立っているとのことであった。

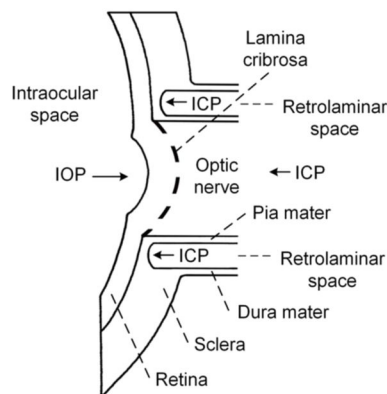
本研究の目的は、血液透析患者の髄液中の BNP 濃度と痒みの程度の相関を明らかにすることであったが、倫理的に不可能なため、サロゲートマーカーとして透析患者の頭蓋内圧を非侵襲的に測定し、痒みの程度および皮膚疾患における QOL スコアとの相関を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

### (1)非侵襲的頭蓋内圧測定法について

研究開始にあたり、HeadSence の開発企業との連絡を取り、供与可能かを検討するとのことであったが、不可との連絡があった。直接の理由は明らかにされなかったが、同時期に機器の測定値の正確性に問題があるとの論文が複数でたため、臨床での使用が出来なくなった。同様の機器を長野県の企業が開発中との連絡を得たが、ヒトへの応用へは時間がかかるとのことであった。次いで、文献上施行可能と思われた網膜視神経鞘厚測定を検討した。右図 (Hamarat Y et al. Medicina 2021 より引用)のように髄液は視神経周囲のくも膜下腔にまで通じているため、網膜は頭蓋内圧によって変化する。この原理によって、網膜の視神経周囲の所見をトレースすることにより、頭蓋内圧を非侵襲的に測定することが可能となる。

超音波断層撮影機を用いて視神経鞘圧を測定することは、主に救急領域で行われている。頭部外傷など頭蓋圧亢進 (IICP) が疑われる患者に対して簡便にスクリーニングを行う方法である。簡便で侵襲性はないと思われたが、眼への使用が可能な超音波断層診断機器はアロカ社製の一部の機種であった。研究代表者が勤務する施設では、使用が難しくまた定量性には疑問が残るため、採用を見送った。



非侵襲的頭蓋内圧測定法を模索するのに時間が経過してしまった。たまたま眼科医と会話をする機会があり、視神経鞘厚を測定する方法について尋ねたところ。光干渉断層撮影 (Optical Coherence Tomography; OCT) を勧められた。超音波断層診断機器よりその正確性は遥かに高く、侵襲性は全くないとのことであった。OCT は非侵襲的に網膜の断面を撮影・測定が可能であり、測定時の操作も自動であるため、測定者によるバイアスもないとされた。また、OCT を使用して非侵襲的頭蓋内圧測定を行った文献も存在し、OCT にて測定された網膜神経線維層厚 (retinal nerve fiber layer; RNFL) が頭蓋内圧と相関するとのことであり (Swanson et al. JAMA n Ophthalmology 2017)、眼科責任者の承諾を得て共同で研究にあたることになった。

### (2)痒みおよび QOL の評価法について

痒みの測定法は Visual Analogue Scale (VAS)により、QOL については Dermatology Life Quality Index (DLQI) を被験者より集め解析に用いた。VAS は古典的な 10cm の直線を示し、起点を痒みが全くなし、終点を耐え難い痒みとして試験時の痒みの程度を線上の 1 点を示してもらった。起点からの距離 (mm) を痒みの程度スコアとした。DLQI は既製の試験紙を用い、質問に対して当てはまる答えにチェックをいれてもらい、合計点を DLQI スコアとして記録した。

(3)患者背景

患者背景として、電子カルテから以下の項目を抽出した。年齢、性別、糖尿病の有無、透析前後血圧、心電図所見（心房細動の有無）

(4)血液検査・胸部単純写真所見

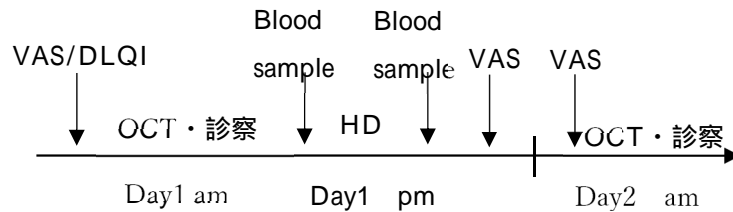
下図に示すスケジュールにおいて、被験者の同意を得て以下の項目を測定した。

（透析前）ヘモグロビン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、鉄、TIBC、フェリチン、 $\beta$ -2-ミクログロブリン、BNP

（透析後）ヘモグロビン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、BNP。また、透析後の胸部単純写真による心胸郭比を計測した。

(5)計測スケジュール

右図のように、2日間のスケジュールで研究を行った。1日目（Day1）の午前に VAS(Pre-VAS)および DLQI を計測し、その後眼科にて診察・OCT による網膜の視神経乳頭周囲の所見の評価を行った。午後に透析（HD）を行い、透析前後に BNP を含む採血を施行した。



HD 終了後に再度 VAS( Post-VAS )を計測し、透析による痒みの変化を評価した。2日目( Day2 )は透析を行わない日である。Day2 の朝に透析翌日の VAS ( Day2-VAS ) を計測した。その後、眼科にて2日目の診察・OCT による評価を行った。

(6)OCT による評価項目

OCT の機種はカールツァイス社製のシラスを用いた。評価項目として、両眼の RNFL、RNFL シンメトリ、リム面積、視神経乳頭面積、平均 Cup/Disc (C/D) 比、垂直 C/D 比、カップ体積を測定した。いずれの項目も視神経乳頭周囲の形態を数値化したものであり、頭蓋内圧の変化を反映するものと推測された。

(7)統計解析

はじめに、患者背景を示すことを目的に血液検査項目の平均を男女別および全体で評価した。次いで、血液検査項目と VAS、DLQI 間の相関を検討した。次いで、OCT 評価項目と VAS、DLQI スコアとの相関を評価した解析には解析ソフトウェア JMP Ver.10 を使い、 $p < 0.05$  を有意とした。片眼ずつに分割されているデータにかんしては、両眼の平均値を用いた。

4 . 研究成果

(1)患者背景

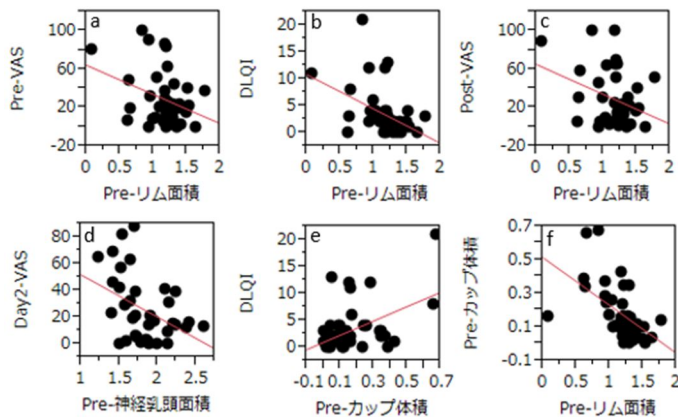
総数 40 名の血液透析患者が研究に参加した。そのうち 2 名は辞退となった。38 名が 2 日間のスケジュールを完遂した。右表は透析前の検査値を中心とした患者背景のまとめである。研究代表者の属する施設は地方の基幹病院であり、腎不全以外に疾患を抱えた重症者が多いこと、血液透析導入目的で入院した

項目	単位	男性(n=22)	女性 (n=16)	合計 (n=38)
年齢	歳	68.4±2.7	70.7±13.9	69.4±12.9
糖尿病	名	12	8	20
ヘモグロビン	g/dL	9.8±0.9	9.8±1.6	9.7±1.3
総蛋白	g/dL	6.4±0.7	6.4±0.4	6.4±0.6
アルブミン	g/dL	3.2±0.5	3.2±0.4	3.2±0.5
尿素窒素	mg/dL	68.7±24.3	71.1±14.4	70.0±20.6
クレアチニン	mg/dL	8.6±3.3	7.8±2.7	8.2±3.0
ナトリウム	mEq/L	137.6±3.0	136.4±4.0	137.0±3.6
カリウム	mEq/L	4.6±0.8	4.8±0.7	4.7±0.7
カルシウム	mg/dL	8.0±0.9	8.0±0.4	8.1±0.6
リン	mg/dL	6.7±2.5	6.8±0.4	6.7±2.1
鉄	$\mu$ g/dL	37.9±8.7	45.9±36.0	41.4±32.4
TIBC	$\mu$ g/dL	252.5±72.5	240.1±36.8	247.6±60.4
TSAT		0.22±0.16	0.22±0.1	0.19±0.18
$\beta$ 2-ミクログロブリン	mg/L	21.2±7.3	25.2±7.7	23.0±7.6
透析前BNP	pg/mL	487.0±258.9	356.6±331.9	562.1±1289.1
透析後BNP	pg/mL	357.6±861.2	555.1±1157.2	343.0±716.9
透析後心胸郭比	%	51.9±7.1	54.6±6.5	53.1±6.9
透析前平均血圧	mmHg	97.8±11.4	101.1±16.7	99.2±13.8

ため、維持透析歴が短い方が多いことが特徴である。また、糖尿病を原因とする腎不全者が 20 名（52.6%）とわが国の維持透析患者の原疾患分布よりやや多い。これらの血液検査の各評価項目と Pre-, Post-, Day2-VAS および DLQI スコアとの間に単体で有意な相関を示したものは認められなかった。BNP 値においても VAS、DLQI に対し有意な相関はみられなかった。

(2)OCT による網膜視神経乳頭周囲の評価項目と VAS、DLQI との相関

OCTで測定した各パラメーターで両眼の値の平均値と透析前VAS(Pre-VAS)、透析後VAS(Post-VAS)、透析前に計測したQOLスコア(DLQI)と有意な相関を示したのは、透析前リム面積であった。透析前リム面積は対Pre-VASにて $r^2=0.115$ 、 $p=0.0375$ で有意な負の相関を示した(右図a)。さらに対DLQIにおいても $r^2=0.221$ 、 $p=0.0029$ の負の有意な相関がみとめられた(右図b)。対Post-VASにて $r^2=0.111$ 、 $p=0.0406$ の有意な負の相関がみられた(右図c)。透析前視神経乳頭面積(Pre-視神経乳頭面積)が透析翌日のVAS(Day2-VAS)と有意な負の相関がみられた( $r^2=0.263$ 、 $p=0.0105$ ) (右図d)。一方、透析前カップ体積(Pre-カップ体積)がDLQIと有意な正の相関を示していた( $r^2=0.263$ 、 $p=0.001$ ) (右図e)。リム面積とカップ体積では有意な相関がDLQIとみとめられるが、それぞれ相関の方向は負・正である。両者の相関をみても有意な負の相関がみとめられた( $r^2=0.295$ 、 $p=0.0004$ )。同様の所見は両眼の平均Cup/Disk(C/D比)および垂直C/D比とDLQIが有意な正の相関を示した。前者は対DLQIスコアで $r^2=0.146$ 、 $p=0.018$ 、後者は $r^2=0.122$ 、 $p=0.0315$ であった。



OCTにおけるリム面積とは視神経乳頭の外周(disk)に囲まれ、中心部に存在する視神経乳頭陥凹(cup)の外周の間に存在する範囲の面積である。自転車の車輪に例えるとタイヤの面積に相当する。カップ体積が大きくなれば、リム面積は小さくなると考えられるため、頭蓋内圧が亢進するとリム面積は拡大し一方カップは縮小すると考えられ、どちらも頭蓋内圧の亢進を敏感に反映する指標であると考えられた。視神経乳頭面積と透析翌日のVASが相関したことについては、頭蓋内圧亢進による視神経乳頭の拡大は、透析後およそ12時間では元には戻らない可能性を示しているのかもしれない。今後の検討課題としたい。

### (3)BNP値とRNFLは相関するか？

OCTを用いてRNFLを測定し頭蓋内圧のサロゲートマーカーとしたSwansonの報告をもとに視神経乳頭周囲の所見とVAS、DLQIとの相関をみたが、研究代表者のグループは以前血中のBNP濃度が透析患者の痒みに影響するとの報告を行っており血中のBNP濃度は頭蓋内圧と関連があるかという問題を解決する必要がある。透析前のRNFL(Pre-RNFL)と透析前BNP値には $r^2=0.177$ 、 $p=0.0085$ の有意な正の相関が認められ、2日目のRNFL(Day2 RNFL)と透析後BNP(post-BNP)の間にも同様正の相関( $r^2=0.197$ 、 $p=0.0085$ )がみとめられた。

### (4)まとめ

透析患者の難治性痒みの新たな原因として髄液中のBNP濃度が上昇することを仮説として掲げた。髄液を採取することは不可能なこと、髄液中BNP濃度は頭蓋内圧が亢進した際に上昇すると考え、非侵襲的頭蓋内圧測定法として視神経乳頭周囲の変化を正確に測定できる光干渉断層撮影(OCT)を眼科スタッフの協力の下で行い、痒み(VAS)および皮膚疾患のQOLの指標(DLQI)との相関を検討した。有意な視神経乳頭周囲の所見としてリム面積、カップ体積、C/D比、垂直C/D比がVASやDLQIと相関し、またこれらのOCT指標とVAS・DLQIとの相関の正・負が頭蓋内圧亢進によって生じる変化と整合性が保たれていた。以上より、頭蓋内圧の上昇は透析患者のかゆみを増悪させることが示された。

本研究にて、新たな発痒のメカニズムが解明され、新規治療法の開発につながると考えられる。

### (5)謝辞

本研究を行うにあたり、眼科的診察・OCTをはじめとする検査を行っていただいた順天堂大学医学部附属静岡病院眼科先任准教授・土至田 至先生、同教授・太田 俊彦先生に深く感謝申し上げます。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Higo M, Shimizu Y, Wakabayashi K, Nakano T, Tomino Y, Suzuki Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Post-Operative Kidney Function Using Deep Hypothermic Circulatory Arrest (DHCA) in Aortic Arch Operation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Nephrol Renovasc Dis	6. 最初と最後の頁 239-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJNRD.S373828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Yoshio, Wakabayashi Keiichi, Iwasaki Hiroyuki, Kishida Chiaki, Seki Sayaka, Okuma Teruyuki, Iwakami Naoko, Iwasawa Takumi, Maekawa Hiroshi, Tomino Yasuhiko, Wada Ryo, Suzuki Yusuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Immunotactoid Glomerulopathy with Nontuberculous Mycobacterial Infection: A Novel Association	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 136 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu yoshio, Wakabayashi Keiichi, Nakata Junichiro, Io Hiroaki, Hamada Chieko, Tomino Yasuhiko, Suzuki Yusuke	4. 巻 15
2. 論文標題 The Influence of an Unexpected Switch of Hemodialysis Facilities on the Quality of Life (QOL) in Hemodialysis Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Nephrology and Renovascular Disease	6. 最初と最後の頁 151-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJNRD.S358915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Yoshio, Wakabayashi Keiichi, Hayashi Yoko, Hara Kazuaki, Aoyama Rumi, Niimi Takahiro, Tomino Yasuhiko, Wada Ryo, Hata Maki, Suzuki Yusuke	4. 巻 9
2. 論文標題 MPGN Type 3 Associated with Pemphigus Herpetiformis Mimicking PGNMID and Dermatitis Herpetiformis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 15 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000498939	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Yoshio, Wakabayashi Keiichi, Totsuka Ayako, Hayashi Yoko, Nitta Shusaku, Hara Kazuaki, Akira Maiko, Tomino Yasuhiko, Suzuki Yusuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Exercise-Induced Acute Kidney Injury in a Police Officer with Hereditary Renal Hypouricemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 92~101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501877	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Keiichi, Yanagawa Hiroyuki, Hayashi Yoko, Aoyama Rumi, Shimizu Yoshio, Tomino Yasuhiko, Suzuki Yusuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Progressive Renal Dysfunction due to IgG4-Related Kidney Disease Refractory to Steroid Therapy: A Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Keiichi, Yanagawa Hiroyuki, Hayashi Yoko, Aoyama Rumi, Shimizu Yoshio, Tomino Yasuhiko, Suzuki Yusuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Progressive Renal Dysfunction due to IgG4-Related Kidney Disease Refractory to Steroid Therapy: A Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Keiichi, Io Hiroaki, Nakata Junichiro, Nakamoto Hirotaka, Sato Michiko, Sasaki Yu, Shimizu Yoshio, Horikoshi Satoshi, Tomino Yasuhiko, Suzuki Yusuke	4. 巻 44
2. 論文標題 Effects of Cardiac Function with Postoperative Arteriovenous Fistula Blood Flow in Patients with Hemodialysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Purif	6. 最初と最後の頁 24~29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000458146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水 芳男	4. 巻 55
2. 論文標題 高齢者における保存期CKDのマネジメント	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine (老年医学)	6. 最初と最後の頁 1329 ~ 1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 清水芳男、若林啓一、安部憲一郎、平沢智美、加藤有紗、鈴木祐介
2. 発表標題 味覚に着目したマウス蓄尿法の開発 (第2報)
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水芳男、加藤有紗、小笠智美、若林啓一、鈴木祐介
2. 発表標題 血液透析患者の痒みと視神経乳頭周囲所見の関連
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田尚基、若林啓一、加藤有紗、小笠智美、安部憲一郎、清水芳男、鈴木祐介
2. 発表標題 膿瘍を伴う化膿性大胸筋炎を契機にCKDの急性増悪を来した糖尿病性腎症の一例
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 安部憲一郎、若林啓一、清水芳男、上田誠二、合田朋仁、鈴木祐介
2. 発表標題 慢性腎不全の透析移行期に肺結核症の診断に至った症例
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長澤肇、大塚智之、福原佳奈子、森一祥、海部久美子、松下訓、若林啓一、清水芳男、上田誠二、鈴木祐介
2. 発表標題 シリアル食品（フルグラ）の腎不全食としての可能性
3. 学会等名 第60回静岡腎不全研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平沢智美、加藤有紗、池田尚基、若林啓一、清水芳男
2. 発表標題 診断に苦慮したTubulointerstitial nephritis uveitis (TINU)の一例
3. 学会等名 第64回静岡腎セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福原佳奈子、安部憲一郎、森一祥、長澤肇、若林啓一、清水芳男
2. 発表標題 初回から9年後のrepeating biopsyにて診断しえたIgA腎症
3. 学会等名 第65回静岡腎セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林陽子、清水芳男、濱田千江子、鈴木祐介.
2. 発表標題 伊豆半島における慢性腎臓病 (CKD)患者の初診時から透析導入に至るまでの経過と性差 (第2報)
3. 学会等名 第66回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田 尚基、若林 啓一、加藤 有紗、平沢 智美、安部 憲一郎、清水 芳男
2. 発表標題 膿瘍を伴う 化膿性大胸筋炎を契機にCKDの増悪をきたした糖尿病性腎症の一例
3. 学会等名 第52回静岡腎不全研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小笠 智美、加藤 有紗、池田 尚貴、若林 啓一、清水 芳男
2. 発表標題 診断に苦慮した Tubulointerstitial nephritis uveitis (TINU) syndrome の一例
3. 学会等名 第64回静岡腎セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水芳男、前田拓也、青木良輔、若林啓一、鈴木祐介
2. 発表標題 目視による尿沈渣所見が診断の端緒となったFabry病の一例
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水芳男、若林啓一、中田純一郎、鈴木祐介、井尾浩章、濱田千江子、富野康日己
2. 発表標題 予期しない血液透析施設変更に伴うQOLの変化
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林陽子、清水芳男、濱田千江子、鈴木祐介
2. 発表標題 伊豆半島における慢性腎臓病（CKD）患者の初診時から透析導入に至るまでの経過と性差
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若林啓一、大熊輝之、前田拓也、清水芳男、鈴木祐介
2. 発表標題 抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療中に可逆性後頭葉白質脳症を発症した1例
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荻原慶 若林啓一 青木良輔 清水芳男
2. 発表標題 当院で経験したNivolumabによる急性腎障害に関する検討
3. 学会等名 第56回 静岡腎不全研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉紀宏 中村一賀 山本亮 若林道郎 大石成省 地引敬枝 鈴木克治 若林良則 若林正則 清水芳男
2. 発表標題 大型台風の上陸予想にて透析日を変更
3. 学会等名 第56回 静岡腎不全研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原一彰、若林啓一、橋本彩、桑澤雅子、清水芳男、鈴木祐介
2. 発表標題 多臓器不全と血球貧食症候群を来たし、成人発症Still病が疑われた一例
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林啓一、原一彰、明樂麻衣子、清水芳男、鈴木祐介
2. 発表標題 好酸球増多症を伴った透析困難症の一例.
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林啓一、原一彰、岩崎裕幸、岸田千晶、清水芳男、鈴木祐介
2. 発表標題 ネフローゼ症候群を伴うクリオグロブリン腎症の一例
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎裕幸、清水芳男、若林啓一、原一彰、岸田千晶、鈴木祐介
2. 発表標題 多発性リンパ節腫大と腎機能障害を呈したIgG4関連腎臓病の一例
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 肥後 雅秀、清水 芳男、若林 啓一、中野 岳彦、丹原 圭一
2. 発表標題 弓部大動脈手術時における低体温循環停止法（DHCA）の腎機能への影響
3. 学会等名 第30回日本急性血液浄化学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田 千晶、岩崎 裕幸、若林 啓一、清水 芳男
2. 発表標題 内頸静脈エコー下穿刺による血流確保の試み - カテーテル感染の防止
3. 学会等名 第54回静岡県腎不全研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田 千晶、若林 啓一、岩崎 裕幸、原 一彰、清水 芳男
2. 発表標題 関節リウマチ治療中にリンパ節腫脹がみられ、ネフローゼ症候群が続発した一例
3. 学会等名 第59回静岡腎セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 芳男、林 陽子、若林 啓一、原 一彰、富野 康日己、鈴木 祐介
2. 発表標題 伊豆半島における慢性腎臓病患者の背景
3. 学会等名 第53回日本成人病（生活習慣病）学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 芳男、桑澤 雅子、松山 容子、明樂 麻依子、原 一彰、若林 啓一、鈴木 祐介
2. 発表標題 非結核性抗酸菌症に合併したイムノタクトイド腎症の1例
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原 一彰、若林 啓一、桑澤 雅子、明樂 麻依子、清水 芳男、鈴木 祐介
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症に合併したMPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎の1例
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林 啓一、林 陽子、原 一彰、桑澤 雅子、松山 容子、戸塚 絢子、青山 留未、清水 芳男、鈴木 祐介
2. 発表標題 褐色細胞腫による二次性血栓性微小血管障害症(TMA)の一例
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 未来美、清水 芳男、佐藤 浩一
2. 発表標題 マウスからの簡便で確実な採尿方法の検討
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 芳男、若林 啓一、林 陽子、戸塚 絢子、青山 留未、柳川 宏之
2. 発表標題 薬疹と内シャント閉塞に関する一考察
3. 学会等名 第62回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 芳男、若林 啓一、林 陽子、原 一彰、青山 留未、戸塚 絢子、桑澤 雅子、鈴木 祐介
2. 発表標題 疱疹状皮膚炎に合併し、III型膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)様病理像を呈した一例
3. 学会等名 第47回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑澤 雅子、原 一彰、若林 啓一、清水 芳男
2. 発表標題 筋委縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis)に合併したMPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎(MPA)の一例
3. 学会等名 第55回静岡腎セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑沢 雅子、若林 啓一、清水 芳男
2. 発表標題 症例検討 診断・療法選択のピットフォール - 周期的に嘔吐・脱水を繰り返し急性腎障害で搬送された60歳女性
3. 学会等名 第55回静岡腎セミナー
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 清水芳男 共著	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 399
3. 書名 CKD診療テキスト改訂2版	

1. 著者名 清水芳男 共著	4. 発行年 2022年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 467
3. 書名 歯科におけるくすりの使い方2023-2026	

1. 著者名 清水芳男 共著	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 455
3. 書名 別冊 日本臨牀 腎臓症候群 (第3版) III	



1. 著者名 清水 芳男他、富野 康日己監修	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 346
3. 書名 診察基本手技マニュアル 第2版	

1. 著者名 清水 芳男他、富野 康日己編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 238
3. 書名 血液透析の理論と実際	

1. 著者名 清水 芳男他、富野 康日己、川村 哲也、鈴木 祐介編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 315
3. 書名 IgA腎症の病態と治療	

1. 著者名 清水 芳男 他、富野 康日己編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 広陵社	5. 総ページ数 156
3. 書名 血液透析患者さんのためのシャント管理とフットケアの新しい治療法-FIRAPYの効果	

1. 著者名 清水 芳男 他、富野 康日己編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 431
3. 書名 歯科におけるくすりの使い方	

1. 著者名 清水 芳男 他、富野 康日己、金子 一成、鈴木 祐介編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 310
3. 書名 尿検査のみかた、考えかた	

1. 著者名 清水 芳男 (共著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 310
3. 書名 尿検査のみかた、考えかた	

1. 著者名 清水 芳男他、富野 康日己、長谷部 直幸、高橋 和久編	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 358
3. 書名 内科外来診断navi	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	遠藤 未来美  (Endo Mikumi)  (70625855)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・博士研究員    (32620)	退職により削除 2018年3月12日に学振受理

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関