

# Prevention of the development and progression of chronic kidney disease

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-01-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hara, Akinori メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00060341">https://doi.org/10.24517/00060341</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 【総説】

## 慢性腎臓病 (CKD) の発症と重症化の予防

## Prevention of the development and progression of chronic kidney disease

金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学  
同附属病院 腎臓内科  
原 章 規

## はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)は世界で約7億人(9.1%)(2017年)にみられると推定される非感染性疾患の一つである<sup>1)</sup>。これは、糖尿病や変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患、うつ病性障害患者数よりも多い<sup>1)</sup>。日本では、成人の約8人に1人に当たる約1,300万人に上ると推測され、国民の重要な健康課題として認識されるに至っている。近年、末期腎不全で透析療法を受けている患者数は鈍化しているものの減少には至っておらず、2018年の新規透析導入患者数40,468人、そして同年末における慢性透析患者数は339,841人に達している。CKDは、「蛋白尿」等または「腎機能低下」が3か月以上続く状態と定義されている。CKDの増加の要因として、高齢化の進行のほか、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病が増加していることによるところが大きい。CKDが進行し末期腎不全(end-stage kidney disease; ESKD)となれば透析治療を余儀なくされるのみならず、心血管疾患を高率に発症することにより生命予後・生活の質(quality of life; QOL)の悪化をきたす。さらに、年間約500万円/人の透析治療にかかる医療費や社会保障費は莫大である。したがって、CKDの発症と重症化の予防とともに、CKDに伴う様々な合併症の予防は重要である。

こうした課題に対して、筆者らは、CKDの発症および重症化に関連する要因ならびに発症予防から重症化予防のための食事・栄養素をはじめとする環境因子の探索とともに、治療手段および腎予後予測マーカーについての研究を行っている(図1)。

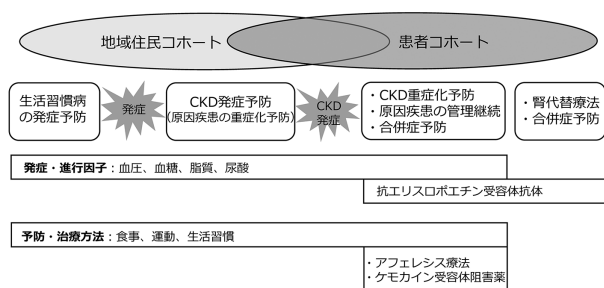


図1. CKDの発症と重症化の予防に向けた研究の全体像

本稿では筆者らが取り組んでいる上記研究の概要について紹介する。

## 1. 生活習慣病の発症予防と重症化予防

高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病はCKD発症のリスクである。一方で生活習慣の改善によってもCKDの発症が減少することが期待されることから、これらの生活習慣病の発症予防と重症化予防ならびに生活習慣の改善がCKD対策において重要である。CKDの発症に関連する因子および予防策について検討するため、著者らは石川県志賀町の一般住民を対象としたコホートを活用した疫学研究を行っている。

以下、志賀町コホート研究の全体像について触れた後、これまでに得られた関連結果の概要を示す。

## 1-1. 志賀町コホート研究について

超高齢化少子社会における医療・健康・介護・福祉の様々な問題の克服を目指して、2011年3月、金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学教室と石川県志賀町との間で地域の健康づくりに関する連携協定が結ばれた。2016年4月にはその協定を発展させる形で、金沢大学大学院先進予防医学研究科と志賀町との間で新たな協定が結ばれた。この協定に基づいて日本一健康なまちづくりに向けた健康づくり推進事業を進めると同時に、現世代・将来世代のために、超早期での疾患の発見、先進的な予防法の開発をするための研究活動(愛称:プロジェクトS.H.I.P)(Shikamachi Health Improvement Practice)を進めている。これまでに、生活習慣、疾患や社会的状況についての詳細な質問票調査のほか、「スーパー予防医学検診」で得られたデータを活用し、生活習慣病対策のための研究を推進している。特徴の一つとして、本研究によって見いだされる健康や疾患に影響する因子の健康や疾患への影響には、性別や年齢等に応じて差異があると考えられることから、その点にも着目して因果経路を分析し、個別化された予防法の創出を目指している点があげられる。

## 1-2. 高血圧の発症・重症化予防と食事・栄養

主として高血圧により発症する腎硬化症による新規透析導入患者が年々増加していること、血圧はCKDの原疾患を問わない発症・進行因子の一つであることから、その管理は重要である。高血圧管理は生活習慣の修正と薬

物療法に大別され、特に減塩や野菜・果物の積極的摂取のような食習慣の修正は重要な位置を占める。

高血圧と脂質摂取の関連については、多価不飽和脂肪酸の摂取量が少ないことは高血圧のリスクであると考えられている。多価不飽和脂肪酸は脂肪酸内の二重結合の位置により、n-3系脂肪酸とn-6系脂肪酸に分類され、特にn-3系脂肪酸の摂取は降圧作用を有することが確認されている。一方、n-6系脂肪酸と高血圧との関連についての研究結果は一致していない。ここで、n-6系脂肪酸摂取の降圧のメカニズムとして介在するプロスタグランジンの代謝は耐糖能異常の有無によって異なることが報告されていることから、志賀町コホート研究では、n-6系脂肪酸と高血圧の関連について検討することに加え、その関連を耐糖能異常の有無で層別化して分析した。

対象者633名(平均年齢61歳)のうち、高血圧の定義の該当者は350名であり、正常血圧群283名と比較してn-6系脂肪酸の摂取量が少なかった(高血圧群: 5.12[1.43] g/1000 kcal vs. 正常血圧群: 5.54[1.34] g/1000 kcal)<sup>2)</sup>。

次に、耐糖能異常の有無がn-6系脂肪酸の摂取量と高血圧の有無に及ぼす影響を検証するために二元配置分散分析を行った。結果、耐糖能異常がn-6系脂肪酸の摂取量と血圧に関連していることが示された(図2)<sup>2)</sup>。つまり、耐糖能異常者(HbA1c $\geq$ 6.5%)では高血圧群でn-6系脂肪酸摂取量が多いのに対し、非耐糖能異常者(HbA1c<6.5%)では正常血圧群でn-6系脂肪酸の摂取量が多いという逆の関係が示された。本結果に基づき、耐糖能異常の有無で層別化して行った多重ロジスティック回帰分析では、耐糖能異常者ではn-6系脂肪酸摂取量は高血圧と正に関連し(オッズ比[OR]: 3.618, 95%信頼区間: 1.019 - 12.84)、非耐糖能異常者ではn-6系脂肪酸摂取量は負に関連していた(OR: 0.857, 0.744 - 0.987)<sup>2)</sup>。耐糖能異常の有無によってn-6系脂肪酸の摂取量と高血圧の関連が変化するメカニズムは不明だが、耐糖能異常の有無がn-6系脂肪酸代謝により生成されるプロスタグランジン産生への影響を介して血圧に対する作用を変化させたと考察された。以上の結果は、耐糖能異常の有無によって高血圧管理のための

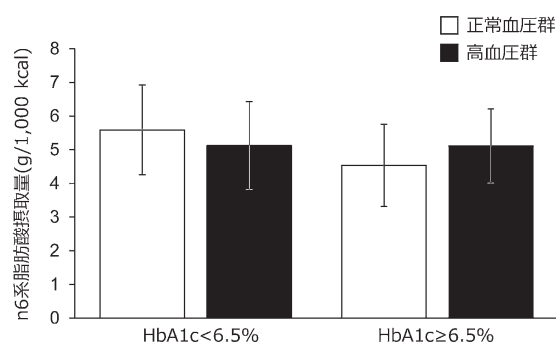


図2. n-6系脂肪酸摂取量に対する血圧と糖代謝異常との関係(文献2に基づいて作成)  
HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin

n-6系脂肪酸の至適摂取量が異なる可能性を示している。

さらに、カルシウム摂取量と血圧との関連に着目した。カルシウム摂取には降圧作用が知られている。摂取するカルシウムが腸管で吸収されるためにはビタミンDが必要とされる。このことから、カルシウム摂取量と血圧との関連を検討するに当たっては、ビタミンD作用を考慮することが必要と考えられた。そこで、志賀町コホート研究では、カルシウム摂取量、血圧およびビタミンDのバイオマーカーとしての血中25-hydroxyvitamin D[25(OH)D]の関連について検討した<sup>3)</sup>。血中25(OH)D濃度20 ng/mLで層別化して解析した結果、図3に示すように、血中25(OH)D低値群では、正常血圧群におけるカルシウム摂取量は、高血圧群におけるそれよりも小さかった<sup>3)</sup>。他方、血中25(OH)D正常群では、正常血圧群におけるカルシウム摂取量は、高血圧群におけるそれよりも大きかった。血中25(OH)D濃度で層別化し、交絡因子で調整した多重ロジスティック回帰分析を行った結果、血中25(OH)D正常群において、カルシウム摂取量と高血圧との間には負の関連が確認された(OR: 0.995, 0.991 - 0.999)<sup>3)</sup>。血中25(OH)D低値群では、カルシウム摂取量と高血圧との関連はみられなかった。

これらの結果は、高血圧の予防と管理のためには、ビタミンD3が充足した状態でのカルシウム摂取が有効である可能性を示している。

## 2. CKD発症予防(原因疾患の重症化予防)

CKDの(早期)診断のための蛋白尿/アルブミン尿はCKDの進行および心血管疾患発症のバイオマーカーでもある。著者らは、糖尿病、高血圧といったアルブミン尿を合併しうる病態に加えて、近年、死亡率および心血管疾患発症との関連が示されている握力に注目し、そのアルブミン尿との関連について検討した<sup>4)</sup>。40歳以上の志賀町住民916名を対象として重回帰分析を行った結果、65歳以上の男女において、握力の低下が尿中アルブミン/クレアチニン比に関連することが判明した(表1)<sup>4)</sup>。なお、この関係は65歳未満の男女においては観察されなかった。筋肉の機能指標である握力はサルコペニアの診断基

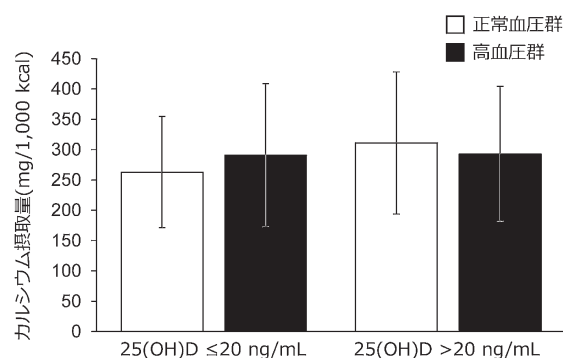


図3. カルシウム摂取量に対する血圧と25水酸化ビタミンD3との関係(文献3に基づいて作成)  
25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D

準としても採用されているが、その低下はアルブミン尿のリスク増加、つまりCKDのリスク増加にもつながりうる簡便かつ有用なマーカーとなる可能性が示された(腎筋連関)。運動療法に伴う握力の増加がアルブミン尿を低下させCKD発症予防や重症化予防に繋がるかどうかは今後の検討課題と考えている。なお、65歳以上の女性では食塩摂取量とアルブミン尿との関連がみられる一方、65歳以上の男性ではその関連はみられなかったという男女差について<sup>4)</sup>、高齢者におけるCKD発症の病態に基づく効果的なCKD発症予防策および減塩指導の検討を行う上で注目される。

男女差に関連して、もう一つのCKD指標である腎機能(推算糸球体濾過量: eGFR)に対して保護的に作用すると考えられる抗酸化ビタミンの作用にも男女差がみられることが志賀町コホートで確認された(論文投稿中)。

### 3. CKDの重症化予防

ここまで、志賀町コホート研究によるCKD発症予防に関する研究結果を紹介した。本稿の後半では、病院・クリニックにおけるCKD患者コホートを対象としたCKD重症化予防のための医療技術・候補薬剤に関する研究結果につづき、CKD個別化医療に向けた腎予後予測のための新規自己抗体検査に関する結果の概要を示す。

#### 3-1. 糖尿病性腎症に対するアフェレシス療法

CKDが重症化してESKDに進行した場合、腎代替療法の検討が必要となる。腎代替療法としての透析療法を要するCKDの病因として最も多いのが糖尿病性腎症であ

る。近年、脂質管理のための治療選択肢の一つであるLDLコレステロール吸着療法(以下、LDLアフェレシスという。)の腎症に対する効果が注目されている。1998年以降、腎症を対象としてデキストラン硫酸カラムリポソームを用いたLDLアフェレシスが実施された結果、蛋白尿および腎機能が改善することが報告されてきた。

こうした成果と今後の実用化への期待から、平成27年度より「LDLアフェレシスの重度尿蛋白を伴う糖尿病性腎症に対する多施設臨床試験」(LICENSE研究)を先進医療として開始した。主な選択基準を、蛋白尿が3g/日以上に相当し、血清クレアチニン値2 mg/dL未満および薬物治療下で血清LDLコレステロール120 mg/dL以上とし、登録後3か月以内に12回までのアフェレシスを実施する計画である<sup>5)</sup>。全国の参加医療機関より41例が登録された。これまで、主要評価項目であるLDLアフェレシス開始6ヶ月目の蛋白尿が30%以上低下した症例の割合をはじめとする中間評価を終え、その結果を報告した<sup>5)</sup>。主要評価項目ではヒストリカルコントロールと比較して差がみられなかったにもかかわらず、患者生存および腎エンドポイントではLDLアフェレシス群で良好であったことからLDLアフェレシスの多面的作用が注目される<sup>5)</sup>。現在、2年の追跡期間におけるLDLアフェレシスの有効性及び安全性について最終的な評価を行っている。

#### 3-2. ケモカイン受容体阻害薬

CKD進行の病態に基づく新規治療薬の開発もCKD重症化予防にとって重要な対策の一つである。これまでの基礎研究において、著者らはCKDの病因を問わない共通の腎臓病進展因子であるケモカインCCL2/monocyte chemoattractant protein (MCP)-1およびその受容体であるCCR2を阻害する作用のある薬剤の有効性を報告してきた。そこで、臨床応用を目指した橋渡し研究として、糖尿病性腎症に対する新規薬剤候補であるプロパゲルマニウム(propagermanium; PG)のランダム化パイロット試験を行った<sup>6)</sup>。PGは慢性B型肝炎に対して保険適用されている薬剤であるとともに、CCR2の阻害作用を有する薬剤として慢性炎症性疾患やがんへの応用が期待されている薬剤である。レニン・アンジオテンシン系阻害薬を含む2型糖尿病治療の経過中に微量アルブミン尿または顕性蛋白尿を伴う症例29例(男性22例、女性7例、年齢中央値64歳)が登録された。PG群19例および従来治療群10例に無作為割付の後、PG群にはPG 30 mg/日の追加内服のもと1年間にわたり観察し、安全性とともにアルブミン尿の変化を探索的に評価した。PG追加による1年間、未知または重篤有害事象は認められず、安全性および忍容性が確認された。PG 30 mg/日の1年間の内服下におけるアルブミン尿については、従来治療群と比較して差はみられなかった<sup>6)</sup>。今後、PGを用いる臨床試験を計画する際には、PGの適応として相応しい症例の絞り込みのほか、PG使用量、アドヒアランスのモニタリング方法などについて更に検討する余地があるものと考えている。

表1. アルブミン尿と関連する因子(重回帰分析)(文献4に基づいて作成)

	男性		女性	
	<65歳 (n=232)	≥65歳 (n=200)	<65歳 (n=260)	≥65歳 (n=224)
年齢(+1歳)	0.24*	0.021	0.18	0.25
BMI(+1kg/m <sup>2</sup> )	0.018	0.53#	-0.031	-0.090
握力(+1kg)	-0.11	-0.43*	-0.19	-0.50*
定期的運動	0.093	-0.065	-0.081	0.009
飲酒習慣	-0.076	-0.11	0.075	0.13
現在の喫煙	0.11	0.012	-0.037	0.22
エネルギー摂取量 (+1kcal/day)	0.12	-0.054	-0.033	0.10
食塩摂取量 (+1g/day)	0.13	0.066	0.081	0.26#
たんぱく質摂取量 (+1g/1000kcal)	-0.027	0.13	-0.098	0.005
高血圧	0.23#	0.13	0.23#	0.25#
糖尿病	0.15*	0.11	0.17*	0.20#
eGFR<60mL/分/1.73m <sup>2</sup>	0.37#	0.10	0.14	0.21#
脳卒中	-0.095	-0.055	0.19*	-0.016
冠動脈疾患	0.24*	0.008	-0.034	-0.024

#1. 各因子の値は標準偏回帰係数を示す。

#2. \*: p<0.05, #: p<0.01を示す。

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate



### 3-3. 抗エリスロポエチン受容体抗体

近年、蛋白尿陰性のCKD例が世界的に増えている。超高齢社会による動脈硬化進展例、いったん蛋白尿が出現しても優れた糖尿病・高血圧治療薬などで蛋白尿が正常化(寛解)することが背景にあるものと考えられている。このため、尿蛋白の代用が可能で予後や病態を反映できるバイオマーカーが国際的に求められている。その候補の一つとして、著者らが初めて同定した抗エリスロポエチン受容体(erythropoietin receptor; EPOR)抗体に着目している。

#### 3-3-1. 抗EPO受容体抗体について

腎臓病の経過中、造血障害の原因が明らかでない貧血を経験することがある。筆者らは、赤芽球癆および自己免疫性溶血性貧血を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)において内因性のEPOに対する自己抗体が認められた症例を契機として、抗EPO抗体以外のEPO作用阻害因子を探索していた。貧血を合併した自己免疫疾患に伴うCKD患者を対象として、著者らが構築したELISAで血清中のEPORに対する自己抗体(抗EPOR抗体)を測定したところ、203例中52例(25.6%)が陽性であった<sup>7)</sup>。CKDの病因別にみると、ループス腎炎をはじめとして(37%)、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)関連腎炎(18%)などの免疫異常を背景とする疾患のほか、糖尿病性腎症や腎硬化症の一部にも陽性例がみられた<sup>7)</sup>。

EPORは、骨髄赤芽球系(BFU-EおよびCFU-E)に発現して赤血球造血を促進する作用のみならず、腎臓などの臓器にも発現して臓器保護に関わっていることが知られている。こうした知見から、骨髄系で確認された抗EPOR抗体のEPO阻害作用は、EPOの臓器保護作用にも影響を及ぼす可能性が考えられた。以下には、これまでに検討してきたCKDにおける抗EPOR抗体の臨床病理学的意義について示す。

#### 3-3-2. ループス腎炎

本院において腎生検により診断したループス腎炎46例を対象とした。抗EPOR抗体は、18例(39%)に認められた<sup>8)</sup>。抗体価とHb濃度との間には負の相関がみられる一方、SLEの疾患活動性指標であるSLE disease activity indexおよび抗dsDNA抗体価との間には正の相関がみられた<sup>8)</sup>。腎組織所見との関連では、抗体陽性群で活動性病変指数が高値であった。抗体と腎予後との関連を検討するために行った多変量解析において、eGFR 30%減少で定義した腎アウトカムに影響を及ぼす臨床学的因子として、「治療反応性なし」とともに抗EPOR抗体価が選択された(ハザード比[HR] 1.44, 1.12 - 1.87)<sup>9)</sup>。

以上の結果より、抗EPOR抗体がループス腎炎の進展と関連する可能性とともに、腎予後予測マーカーとしての有用性が示唆された。

#### 3-3-3. 糖尿病性腎症

代謝性疾患の代表である糖尿病性腎症にも抗体が陽性

となった抗体の意義について検討するため、腎予後が判明している2型糖尿病患者112例を対象として評価を続けた。抗体は26例(23%)で陽性であった<sup>9)</sup>。抗体陽性群では、陰性群に比較して腎累積生存率が小さいことが確認された(図4)<sup>9)</sup>。末期腎不全をアウトカムとし、腎不全進行の危険因子である蛋白尿やeGFRなどで調整した多変量解析を行った結果、抗体陽性が独立した危険因子であった(HR 2.78, 1.20 - 6.43)<sup>9)</sup>。また、腎生検を受けている51例における病理学的因子との関連について検討した結果、抗体陽性群では陰性群に比較して、腎間質炎症の程度が大きかった<sup>9)</sup>。ヒト尿細管上皮細胞株を用いた試験管内実験の結果と合わせ、抗EPOR抗体は、腎間質炎症への関与を通して腎予後と関連する可能性が示された。

#### 3-3-4. ANCA関連血管炎

ANCA関連血管炎でみられる腎炎は、臨床的に急速進行性腎炎症候群を呈することの多い未だ予後不良の腎臓病である。本院で加療歴のある63例(顕微鏡的多発血管炎54例、多発血管炎性肉芽腫症9例)を対象として、抗EPOR抗体とeGFR -50%で規定した腎アウトカムとの関連を検討した<sup>10)</sup>。抗体は7例(11%)に陽性であった<sup>10)</sup>。抗体陽性例では陰性例に比較してバーミンガム血管炎活動性スコアが高値であった(中央値20, 四分位範囲[IQR]: 16 - 27 vs. 12, 12 - 16)。また、抗体価を追跡できた6例において、寛解導入治療2か月後には全例で抗体価が低下した。追跡期間中央値31.4ヶ月において腎アウトカムは13例に観察された。診断時年齢に加え、抗体陽性が腎アウトカムに対するリスク因子であった(OR 6.2 - 10.8)<sup>10)</sup>。これらの結果より、抗EPOR抗体は一部のANCA関連血管炎でみられ、その腎予後とも関連することが示唆された。

以上、上記3つの疾患のように、抗EPOR抗体がCKDにおける腎予後と関連するバイオマーカー候補であることが示されれば、次世代のCKDの予後予測バイオマーカーとして実用化につなげられる可能性が考えられる。CKD重症化予防の観点からは、抗体陽性者はCKD進行のハイリスク群としてより重点的にケアできるようになりうる。

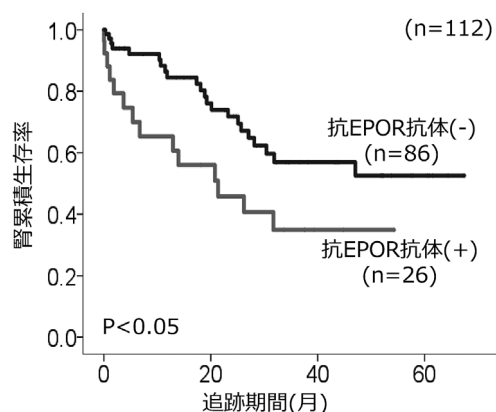


図4. 糖尿病性腎症における腎予後と抗エリスロポエチン受容体抗体との関連(文献9より改変・引用)  
EPOR, erythropoietin receptor

#### 4. 腎代替療法の合併症予防

以上みてきたようなCKD重症化予防の徹底とともに重要視されているのがCKD発症者のQOLの維持向上である。この点は、厚生労働省の腎疾患対策検討会報告書(平成30年7月)で出された腎疾患対策の全体目標にも据えられている。CKDにおけるQOLに関わる病態として赤血球造血刺激因子製剤(ESA)に対する低反応性は重要な課題である。筆者らは、ESAが使用されることが多い維持血液透析患者において、抗EPOR抗体がESA低反応性と関連する可能性があることを報告した<sup>11)</sup>。

本院を含む3つの医療機関で維持血液透析を受けている患者108例を対象とした。ESA低反応性の指標としてESA resistance index (ERI)(週当たりのESA使用量(単位)/体重(kg)・Hb(g/dL))を用い、その四分位数で4つの群に分けて抗体陽性割合をみたところ、ERIが大きくなるに伴って抗体陽性割合が高値となった(図5)<sup>11)</sup>。さらに、ERI第三四分位数以上を「ESA低反応性」と定義し、ESA低反応性と関連することが知られている因子で調整した多変量解析の結果、抗体陽性はESA低反応性と関連する独立した因子であった(OR: 20.7, 2.0-210.6)<sup>11)</sup>。以上より、維持血液透析患者におけるESA低反応性に抗EPO受容体抗体が関連することが示唆された。

#### おわりに

CKDの発症および重症化に関わる要因、ならびに発症・重症化の予防のための介入可能な食事・栄養をはじめとした環境因子の探索とともに、CKD重症化予防のための新しい治療候補や予後予測マーカーについての研究成果について概説した。「2028年までに新規透析導入患者を35,000以下に減少させる」という厚労省の腎疾患対策検討会から出されている成果目標達成を見据えながら、引き続きCKD発症予防および重症化予防にかかる研究に対して包括的に取り組んでいきたい。

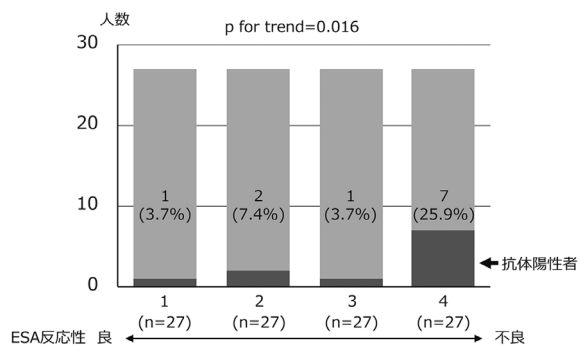


図5. 維持血液透析患者における抗エリスロポエチン受容体抗体の陽性頻度(文献11に基づいて作成)  
ESA, erythropoiesis stimulating agents

#### 謝 辞

本総説執筆にあたりご指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学の中村裕之教授ならびに腎臓内科学の和田隆志教授に深謝いたします。最後に、執筆の機会を与えて下さいました金沢大学十全医学会誌編集委員長の杉山和久教授ならびに関係の方々へ厚くお礼申し上げます。

#### 参 考 文 献

- 1) GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709-733
- 2) Nakamura H, Hara A, Tsujiguchi H, et al. Relationship between Dietary n-6 Fatty Acid Intake and Hypertension: Effect of Glycated Hemoglobin Levels. *Nutrients* 2018; 10(12): 1825
- 3) Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Dietary Calcium Intake and Hypertension: Importance of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients* 2019; 11(4): 911
- 4) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: The Shika study. *Biomarkers in press*
- 5) Wada T\*, Hara A\*, Muso E, et al, LICENSE study Group. Effects of LDL apheresis on proteinuria in patients with diabetes mellitus, severe proteinuria, and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol* 2020 Aug 28. [Online ahead of print]
- 6) Hara A, Shimizu M, Hamaguchi E, et al. Propagermanium administration for patients with type 2 diabetes and nephropathy: A randomized pilot trial. *Endocrinol Diab Metab* 2020; 3(3): e00159
- 7) Hara A, Furuichi K, Higuchi M, et al. Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases: relationship to anaemia with erythroid hypoplasia. *Br J Haematol* 160(2): 244-50, 2013
- 8) Hara A, Furuichi K, Yamahana J, et al. Effect of autoantibodies to erythropoietin receptor in systemic lupus erythematosus with biopsy-proven lupus nephritis. *J Rheumatol* 43(7): 1328-34, 2016
- 9) Hara A, Furuichi K, Koshino A, et al. Clinical and pathological significance of autoantibodies to erythropoietin receptor in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 3(1): 133-141, 2017
- 10) Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, et al. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers* 25(2): 194-200, 2020
- 11) Hara A, Koshino Y, Kurokawa Y, et al. Relationship between anti-erythropoietin receptor autoantibodies and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis: a multi-center cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24(1): 88-95