

表 題 日本の地域住民における慢性腎臓病の危険因子と心血管疾患への関連

論文の区分 論文博士

著 者 名 白石 裕子

所 属 自治医科大学 地域医療学センター
総合診療部門・人材育成部門

2023年10月13日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 地域医療学
教授 石川 鎮清

目次

| | |
|---------------------------|------|
| 要 旨 | 2 頁 |
| 本 文 | |
| I. はじめに | 7 頁 |
| II. 目的 | |
| 10 頁 | |
| III. 方法 | 11 頁 |
| 対象 | |
| 項目と測定方法 | |
| 統計解析 | |
| 倫理 | |
| IV. 結果 | 18 頁 |
| 横断研究対象者の特徴 | |
| 慢性腎臓病の頻度 | |
| 慢性腎臓病に関連する因子 | |
| 追跡研究対象者の特徴 | |
| 慢性腎臓病群と非慢性腎臓病群における心血管疾患発症 | |
| V. 考察 | 34 頁 |
| 慢性腎臓病と心血管疾患との関連 | |
| 本研究の限界 | |
| VI. 結論、提言と今後の展望 | 43 頁 |
| 参考文献 | 45 頁 |
| 主要論文 | 55 頁 |
| 謝辞 | 55 頁 |

要 旨

1. 目的

慢性腎臓病 [chronic kidney disease (CKD)] の発症および進行のリスクを評価することは、平均寿命の延長を背景として、臨床的に重要となってきた。本研究では、自治医科大学 [Jichi Medical School of Medicine (JMS)] コホート研究から日本の非都市部の地域住民における CKD の頻度および CKD に影響を与える因子としての、脂質、特に中性脂肪 [triglyceride (TG)] 値について調査した (第 1 研究)。また、予後として CKD と心血管疾患 [cardiovascular disease (CVD)] 発症との関連を調査した。日本の非都市部の地域住民における、CVD 発症のリスクについて、年齢と性別の層別化解析は、詳しく検討されていない。そこで、JMS コホート研究の追跡研究を用いて CKD の有無による CVD の発症を調査し、年齢と性別で層別化したリスク解析を実施した (第 2 研究)。

2. 方法

本研究は、JMS コホート研究の一端として CKD に関する研究を行ったものである。JMS コホート研究は、1992年から1995年の間に全国 9 県 12 地区の農山漁

村部で行われた健康診断受診者12,490人のデータを収集して、CVDの予防に関する地域住民の状態把握を主目的とする研究である。今回の第1研究は、JMSコホート研究のベースラインデータのうち合計5,169人を対象として横断的解析を行った。推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] が60 mL/min/1.73 m² 未満のCKD群と、eGFRが60 mL/min/1.73 m² 以上の非CKD群を比較して、CKDと関連するCVDの危険因子を検討した。CKDの有無との関連に続いて、eGFR値の低下に関連する危険因子と、CKD群と脂質、とくに総コレステロール [total cholesterol (TC)] とTGについて、TC値、TG値を四分位範囲に分け、どのレベルで関連があるか検討した。第2研究では、5,163人の予後について、追跡調査をもとにCKDの有無によるCVD発症と年齢、性別の関連を検討した。脳卒中や心筋梗塞 [myocardial infarction (MI)] などのCVD発症率、危険因子を分析した。CVDの交絡因子を調整したCox比例ハザードモデルを用いて、非CKD群に対するCKD群のCVDリスクを比較した。

3. 結果

本研究においてCKD群の頻度は17.7%であった。年齢、収縮期血圧 [systolic blood pressure (SBP)] および高脂血症 [hyperlipidemia (HL)] はCKD群に関連する因子であった。TCの四分位範囲はQ 1 : ≤ 166 mg/dL、Q 2 : 167-188

mg/dL、Q3 : 189-212 mg/dL、Q4 : \geq 213 mg/dL、TGの四分位範囲はQ1 : \leq 71 mg/dL、Q2 : 72-100 mg/dL、Q3 : 101-148 mg/dL、Q4 : \geq 149 mg/dLであった。TCでは、Q1に対するQ2からQ4のオッズ比 [odds ratio (OR)] が直線的に増加した [OR [95% confidence interval (CI)] : Q2、1.3 (1.0-1.7) ; Q3、1.38 (1.1-1.8) ; Q4、1.5 (1.4-2.4)]。TGでは、Q1に対してQ2とQ3のORは増加しなかったが、Q4のORは増加した [OR (95% CI) : Q2、0.95 (0.7-1.2) ; Q3、0.98 (0.8-1.2) ; Q4、1.21 (1.0-1.5)]。

この集団について平均追跡期間10.7年観察し、CVD発症総数(全イベント数)は172件であった。非CKD群に対するCKD群の全イベント、脳卒中、MIおよび突然死のハザード比 [hazard ratio (HR) (95%CI)] は、それぞれ1.18 (95%CI : 0.83-1.68)、0.96 (0.63-1.46)、3.02 (1.2-7.62)、1.29 (0.43-3.87) であった。非CKD群に対するCKD群のMIのHRは、年齢群別では65才未満7.24、65才以上1.65、性別では、男性3.55、女性2.09であった。

4. 考察

第1研究において、CKD群と関連していたのは年齢、SBP、HLであり、TC値およびTG値の増加は、いずれも独立してCKD群と関連していた。TC値は増加するほど関連が強くなり、TG値はCKD群と関連を示す閾値が149 mg/dL

であった。高 TC 血症、高 TG 血症が、それぞれ独立して CKD と関連していることが示された。糖尿病 [diabetes mellitus (DM)] は従来から CKD の危険因子の一つとされるが、本研究では CKD 群や eGFR の低下とは関連しなかった。JMS コホート研究の対象者では、肥満、HL、DM など代謝性疾患の頻度が低いにもかかわらず、CKD の頻度が高いという特徴が明らかになった。本研究のように肥満や DM を有する者が少ない集団では、HL や高血圧が CKD の発症に重要な役割を果たす可能性がある。

第 2 研究では、追跡調査で CVD 発症を追跡した結果、CKD 群において MI の発症が関連していた。CKD 群の MI の発症に関連する独立した危険因子は、65 才未満と男性であった。JMS コホート研究では、CVD のリスクを評価するために長期間追跡調査を行っており、今回得られた結果は、日本の地域住民における CKD による CVD リスクについて重要な示唆を与える可能性がある。CKD 群において、非高齢者と男性のリスク管理が MI 発症の予防に重要であることを示している。本研究で CKD と脳卒中の発症との間に関連がなかったことは、JMS コホート研究の対象者の肥満や DM などの頻度が低いという特徴に関連している可能性が考えられた。CKD 発症および CKD 群における脳卒中の発症リスクは、集団の背景によって異なる可能性があり、さらなる研究が必要である。

5. 結論

HL では TC、TG それぞれが独立して CKD 発症に関連していることが明らかとなった。これまでの疫学調査と同様に、JMS コホート研究でも CKD は CVD 発症のリスク因子であり、特に MI 発症に関連が高いのは非高齢者、男性であることが明らかになった。CKD を有する非高齢者、男性への対策が、CVD の発症を予防するうえで有効であることが示唆された。

今後の課題として、世界的に人口の 10-20% に CKD が認められるとの報告がある中、CKD の発症と進展のメカニズムや関連因子を、人種や地域、文化など様々な背景による差異を含めて、ビッグデータを用いて明らかにすることが望まれる。なかでも高齢化が進む本邦における、より大規模なコホート研究データの蓄積が待たれる。

(キーワード：慢性腎臓病、コホート研究、高脂血症、中性脂肪、心血管疾患)

I. はじめに

慢性腎臓病 [chronic kidney disease (CKD)] は、平均寿命の延長に伴い、日本だけでなく世界的な公衆衛生上の課題となっている。2005年、健康調査参加者のデータから日本人成人の13%がCKDであると報告された [1]。また、CKDの世界的有病率も同じく13%と報告されている [2]。さらに、日本における別のコホート研究では、CKD有病率の経年的な増加が示されている [3]。CKDが進行すると、最終的に末期腎不全となり、腎代替療法が必要となる。血液透析は腎代替療法の代表であるが、身体的、精神的、経済的、時間的な負担が少なくなく、食事療法や通院時間の確保など、その後の生活に及ぼす影響は大きい。日本では、2018年の時点で339,841人が透析を受けており、この数は毎年約5,000人ずつ増加している [4-5]。

高脂血症 [hyperlipidemia (HL)] と CKD の関連について、多くの研究が行われている。メタボリックシンドローム [metabolic syndrome (MetS)]、総コレステロール [total cholesterol (TC)] はよく知られた CKD 発症のリスクであるが、中性脂肪 [triglyceride (TG)] との関連は現在のところ不明である [6]。MetS は、肥満、高 TG 血症、高密度リポ蛋白コレステロール [high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] 血症、高血圧 [hypertension (HT)]、高血糖の 5 つの状態のうち少なくとも 3 つを有するとされている。システマティックレビューで

は、MetS が CKD 発症の予測因子であることが確認されている [7]。Schaeffner らは、腎機能障害が、TC 値 240 mg/dL を超える男性に多いことを前向き研究で報告した [8]。しかし、CKD 発症に影響する TG の閾値は明らかにされておらず、TG 値と CKD の関係については、現在、限られた情報しか得られていない。中国における横断研究では、推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] が 60~90 mL/min/1.73 m² の対象者において、TG 値の上昇は腎機能の軽度の低下と直線的に関連していた [9]。台湾における横断研究では、健診を受けた対象者において、TG 値 \geq 200 mg/dL が CKD 発症と関連することが報告された [10]。

一方、CKD は心血管疾患 [cardiovascular disease (CVD)] 発症の危険因子として知られており、CKD 患者における死亡の約 50% は CVD に起因すると報告されている [1,11]。日本の一般住民 2,634 人 (40 才以上) を対象とした前向き研究 (久山研究) では、CKD 群では 12 年間で CVD の発症率が非 CKD 群に比べて 3 倍増加することが示された [12]。一方、テヘランの都市部の住民を対象とした研究では、CKD は CVD 発症の独立した危険因子ではないことが報告された [13]。

日本では、脳卒中の発症率および死亡率は心筋梗塞 [myocardial infarction (MI)] のそれよりも高く、アテロームによる MI が多い欧米諸国とは対照的で

ある [14]。血圧上昇による脳卒中発症リスクは、欧米人に比べアジア人で約 2 倍高いことが示されており、背景因子の違いに起因するとされている [15]。CKD に伴う CVD のリスクは、高齢、肥満、HT、糖尿病[diabetes mellitus(DM)]、HL、喫煙などの影響を受けている可能性がある。また、年齢、性別、人種といった解析対象者の背景によって異なる可能性がある。自治医科大学 [Jichi Medical School of Medicine (JMS)] コホート研究の対象者は、日本の農山漁村部で登録され、DM の頻度は先行研究よりも低く、脳卒中と MI の発症率は、外国の集団よりも低い [16-17]。

我々は、JMSコホート研究のベースラインデータを用いて、はじめに第 1 研究としてCKDについての横断的な分析を行い、CKDの頻度、CKDに関連する因子、特に脂質異常、TG値について検討した。次に、第 2 研究として、追跡調査結果を解析した。他の集団に比べて心血管リスク因子が少ない日本の非都市部地域住民を分析したJMSコホート研究において、CKD群にけるCVDの発症と関連するリスクを検討した。

II. 目的

本研究の目的は、日本の地域住民のCKDに関連する、CVD発症および死亡を減らすためにそのリスク因子を明らかにすることである。JMSコホート研究は、これまでに日本の地域住民におけるCVDの発症の現状や背景を明らかにしてきた。JMSコホート研究の一環として、第1研究でCKDの頻度とCKDに関連する因子、特に脂質とCKDの関連性について、第2研究でCKDとCVDの関連を検討した。

Ⅲ. 方法

対象 JMSコホートについて

JMSコホート研究のベースラインデータを用いて解析した。JMSコホート研究は、日本の地域住民におけるCVDの関連因子、危険因子を評価することを目的として行われた、長期前向きコホート研究である [18]。対象者は、老人保健法に基づく集団健康診断の参加者で、1992年4月から1995年7月にかけて日本の12の非都市部地域で実施された (図1)。

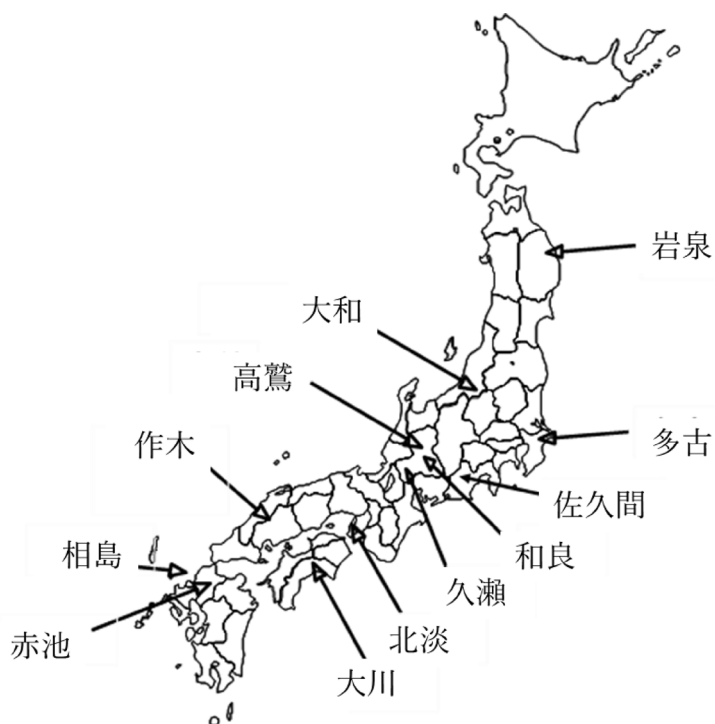


図1 JMSコホート研究対象地区 (9県12地区)

ベースラインデータは12,490人（男性4,911人、女性7,579人）から収集され、対象者の年齢は19-93才であった。本研究では、第1研究として横断研究、第2研究として追跡研究を行った。第1研究の横断研究では、血清クレアチニン（SCr）値が得られずeGFRを算出できなかった者を除外し、5,169人（男性1,870人、女性3,299人）を対象として、CKDの頻度、リスク因子を解析した。

第2研究では追跡研究として第1研究の対象者から、追跡できなかった6人を除外して5,163人（男性1,866人、女性3,297人）のデータを対象とした。2005年までの10年間に実施されたJMSコホート追跡調査結果を用いてCVD発症のリスク評価を行った。

項目と測定方法

第1研究と第2研究に共通するものとして JMS コホート研究のベースラインデータから年齢、性別、体格指数 [body mass index (BMI)]、収縮期血圧 [systolic blood pressure (SBP)]、拡張期血圧 [diastolic blood pressure (DBP)]、HLの有無、DMの有無、現在の喫煙・飲酒習慣、TG、TC、SCr、血糖 [blood sugar (BS)]、HbA1c、などを収集した。病歴および喫煙や飲酒の状況、生活習慣要因に関する情報は、標準化された質問票を使用して入手した。BMIは、体重(kg)を身長(m)の2乗で割った値で算出した。SBPとDBPは、全自動血圧計(BP203RV-II、日本コーリン、小牧市)を用いて、5分間座った後に測定した。TG、TC、SCr、BS値は、酵素法を用いて測定した。HLは、TG \geq 150 mg/dLかつ/または TC \geq 220 mg/dL、かつ/または HLの治療歴がある者と定義した。DMは、HbA1c \geq 6.5%、かつ/または空腹時 BS \geq 126 mg/dL、かつ/または随時 BS 値 \geq 200 mg/dL、かつ/または DMの治療歴がある者と定義した。現在の喫煙者、飲酒者は、現在喫煙および飲酒の習慣がある者と定義した。

eGFRは、日本人の modification of diet in renal disease eGFR(MDRD-eGFR)に従って、以下の式で算出した：男性の $eGFR = 194 \times SCr^{-1.094} \times \text{年齢}^{0.287}$ 、女性の $eGFR = 194 \times SCr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$ [19]。対象者は、eGFR値に応じて、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative の定義に基づき、CKD

ステージに分類した [20]。本研究では、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の対象者を CKD 群と定義した。非 CKD 群は eGFR が 60mL/min/1.73 m² 以上と定義し、尿蛋白の有無は問わなかった。

追跡調査

第2研究は、JMS コホート研究の追跡調査データを用いて行った。対象者は、2005年まで、毎年行われる地域の健康診断で、脳卒中、MI、突然死[sudden death (SD)] の既往があるか否かを評価され追跡調査された。健康診断を受けなかった対象者には、郵便、または電話で連絡を取り確認した。何らかの理由で薬が処方された場合は、医療記録をチェックし、保健師がCVD発症評価のために家庭訪問を行った。

厚生労働省の許可を得て、死因を分類した死亡診断書を各自治体の保健所にて閲覧した。観察期間中に地域を離れた対象者については、その時点で追跡終了とした。

診断基準

第2研究では、CVD 発症を脳卒中、MI、SD と定義した。放射線科医 1 人、脳神経内科医 1 人、循環器科医 2 人からなる独立した症例検討委員会によって、

病歴と頭部 CT および MRI 画像、心電図検査と採血結果を確認し発症の有無を確定した。脳卒中は、24 時間以上続く、局所的で非痙攣性の神経障害の発症と定義した。MI は、WHO Multinational Monitoring of Trends and Determinants in the CVD (MONICA) プロジェクトの基準に従って定義された [21]。

統計解析

第 1 研究

連続変数は、平均値および標準偏差で表し、カテゴリー変数はパーセンテージ (%) で表した。CKD 群と非 CKD 群間の平均値の比較には、 t 検定を用い、カテゴリー変数の比率の差の比較は χ^2 検定を行った。eGFR 値の低下と各因子との関連を多重線形回帰分析にて評価した。年齢、性別、BMI、SBP、HL、DM、現在の喫煙習慣および飲酒習慣を調整変数とし、回帰係数 (β)、標準誤差 [standard error (SE)] および P 値を算出した。CKD 群と非 CKD 群の比較のため、ロジスティック回帰分析を用いて関連因子を評価した。年齢、性別、BMI、SBP、HL、DM、現在の喫煙習慣および飲酒習慣を調整変数とし、オッズ比 [odds ratio (OR)]、95%信頼区間 [95% confidence interval (CI)] および P 値を算出した。脂質異常のリスクを詳細に評価する目的で、HL のカテゴリーを、TC \geq 220 mg/dL を有する群、TG \geq 150 mg/dL を有する群および TC \geq 220 mg/dL

と TG \geq 150 mg/dL の両方を有する群に分類し、各群を独立変数とし、いずれの基準も該当しない参照群 (TC < 220 mg/dL かつ TG < 150 mg/dL) との比較を行った。CKD に対する TC と TG の四分位での OR をロジスティック回帰分析で検討した。年齢、性別、BMI、SBP、DM、現在の喫煙習慣、飲酒習慣で調整し、OR、95%CI および P 値を算出した。なお、本検討では横断研究の特性上、リスク比を直接計算することは困難であるため、疫学研究における定型的作法に則り、オッズ比を用いて検討した。統計解析は、SPSS ver.21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) を使用した。

第 2 研究

追跡調査の統計解析では、全イベント、脳卒中、MI、SD について粗発症率を 10 万人年単位で算出した。CVD 発症のリスクを評価するために、全イベント、脳卒中、MI、SD、それぞれのハザード比 [hazard ratio (HR)] を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。モデル 1 は調整なしで解析し、モデル 2 は年齢群と性別で調整した。モデル 3 は、年齢、性別、BMI、SBP、HL、DM、喫煙・飲酒習慣で調整した。モデル 4 は年齢 < 65 才、 \geq 65 才で層別化した解析を行い、性別、BMI、SBP、HL、DM、喫煙・飲酒習慣で調整した。モデル 5 は、性別で層別化した解析を行い、年齢、BMI、SBP、HL、DM、喫煙・飲酒習慣で調整し

た。CKD 群と関連が見られた MI について各因子が及ぼす影響の程度を評価するため、多変量調整 Cox 比例ハザードモデルにおいて、年齢、性別、BMI、HT、TG、TC、喫煙・飲酒習慣の交互作用を P として算出した。統計解析は、SPSS ver.26.0 を使用した。P 値 < 0.05 は有意とみなした。

倫理

本研究では、すべての対象者に個別に文書でインフォームドコンセントを実施し同意を得た。本研究は自治医科大学の倫理審査委員会の承認をうけて実施した (Epidemiology 03-01)。

IV. 結果

第1研究 — 横断研究

第1研究対象者の特徴を表1に示す。横断研究対象者総数は5,169人で、36.2%が男性であった。対象者の平均年齢は53.9 ± 11.2才、男性は53.6 ± 11.4才、女性は54.1 ± 11.0才であった。CKDの頻度は17.7%（男性15.7%、女性18.9%）であった。年齢、BMI、SBP、DBP、TC、TG、HLおよびBSはCKD群のほうが非CKD群より高かった。DMの頻度は、両群間に有意差は認められなかった。男性の割合、現在の喫煙と飲酒習慣のある者の割合はCKD群で非CKD群より低かった。尿蛋白陽性者は1.3%（n = 67）であり、その割合少なかったため、CKDの定義に尿蛋白の所見を用いなかった。HLを有する者は36.6%（n = 1,891）であり、そのうち1.7%（n = 85）に治療歴があった。TG ≥ 150 mg/dL 単独、TC ≥ 220 mg/dL 単独、TC ≥ 220 mg/dL と TG ≥ 150 mg/dL の両方を有する者は、それぞれ16.7%（n = 860）、11.8%（n = 610）、0.79%（n = 410）であった。

表 1 第 1 研究 横断研究対象者の特徴

| | 総数 n = 5,169 | CKD 群 eGFR < 60 n = 917 | 非 CKD 群 eGFR ≥ 60 n = 4,252 | P 値 |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| 年齢、才 | 53.9 ± 11.2 | 59.9 ± 6.8 | 52.6 ± 11.5 | <0.001 |
| 男性、% | 36.2 | 32.1 | 37.1 | 0.004 |
| BMI、kg/m ² | 23.1 ± 3.0 | 23.4 ± 3.0 | 22.9 ± 3.0 | <0.001 |
| SBP、mmHg | 126.1 ± 18.9 | 131.7 ± 19.0 | 124.9 ± 18.7 | <0.001 |
| DBP、mmHg | 76.3 ± 11.6 | 78.3 ± 11.1 | 75.8 ± 11.7 | <0.001 |
| TC、mg/dL | 191.2 ± 34.7 | 202.2 ± 34.7 | 188.8 ± 34.3 | <0.001 |
| TG、mg/dL | 122.5 ± 77.9 | 132.3 ± 76.1 | 120.4 ± 78.2 | <0.001 |
| HL、% | 36.6 | 48.3 | 34.1 | <0.001 |
| BS、mg/dL | 107.9 ± 28.3 | 111.4 ± 31.2 | 107.2 ± 27.7 | <0.001 |
| DM、% | 3.3 | 3.3 | 3.4 | 0.934 |
| 現在の喫煙習慣、% | 22.9 | 14.9 | 24.6 | <0.001 |
| 現在の飲酒習慣、% | 41.5 | 35 | 42.9 | <0.001 |
| 尿蛋白陽性、% | 1.3 | 2.9 | 0.9 | < 0.001 |

CKD：慢性腎臓病、eGFR：推定糸球体濾過量、BMI：体格指数、SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、TC：総コレステロール、TG：中性脂肪、HL：高脂血症、BS：血糖値、DM：糖尿病。データは平均値 ± 標準偏差、または%で示す。CKD 群は、modification of diet in renal disease-estimated glomerular filtration rate (MDRD-eGFR) 腎臓病推定糸球体濾過量 < 60 mL/min/1.73 m²と定義した。HLは、TC ≥ 220 mg/dL、かつ/またはTG ≥ 150 mg/dLおよびHLの治療歴がある者とした。DMは、空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL、かつ/または随時血糖 ≥ 200 mg/dLおよびDMの治療歴がある者とした。P値はt検定、またはχ²検定により算出した。P値<0.05は有意とみなした。

図2に年齢層別、性別のCKDの頻度を示す。30-39才、40-49才、50-59才、
≧60才の各年齢層におけるCKDの頻度は、男性でそれぞれ0.8、7.6、11.5、
27.3%、女性で0.4、5.8、23.1、27.9%であった。

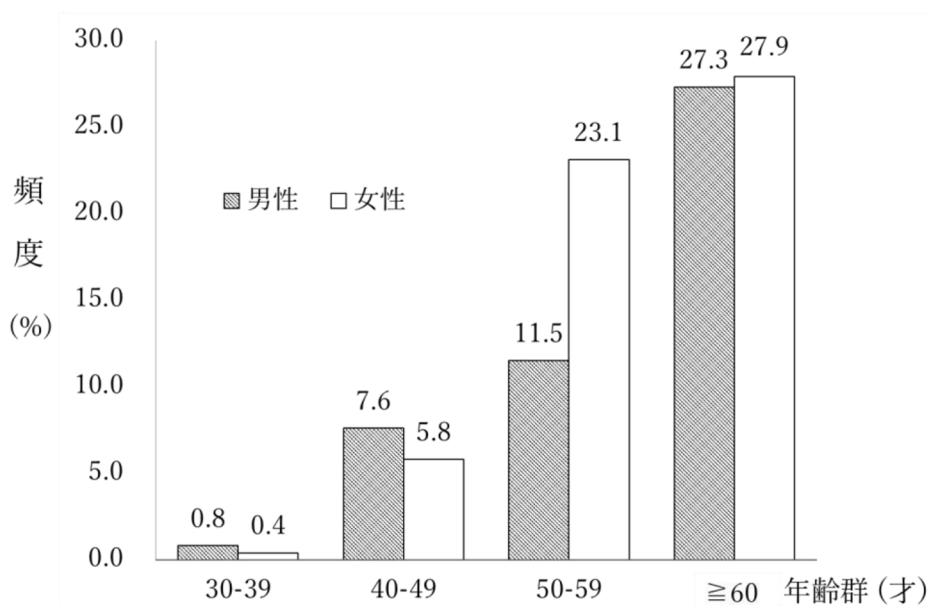


図2 CKD群の頻度 (年齢・性別)

年齢と性別によるCKD群の頻度は各年齢層における%で示した。

表2に重回帰分析モデルによるeGFR値と各因子の関連を示す。年齢 ($p < 0.001$)、性別 ($p < 0.05$)、SBP ($p < 0.001$)、HL ($p < 0.001$) でeGFRの低値と有意な関連がみられた。

表2 eGFR値に影響を与える因子 (重回帰分析)

| ベースラインの変数 | β | SE | P値 |
|-----------------------|---------|-------|--------|
| 年齢、才 | -0.308 | 0.027 | <0.001 |
| 性別 | -0.037 | 0.766 | 0.033 |
| BMI、kg/m ² | -0.005 | 0.101 | 0.740 |
| SBP、mmHg | -0.134 | 0.016 | <0.001 |
| HL | -0.056 | 0.613 | <0.001 |
| DM | 0.076 | 1.603 | <0.001 |
| 現在の喫煙習慣 | 0.052 | 0.800 | 0.001 |
| 現在の飲酒習慣 | 0.005 | 0.681 | 0.769 |

eGFR：推定糸球体濾過量、SE：標準誤差、BMI：体格指数、SBP：収縮期血圧、HL：高脂血症、

DM：糖尿病。

表3に、複数の変数で調整したロジスティック回帰分析によるCKD群のORを示した。CKD群で関連が見られた項目は、年齢[OR (95%CI):1.07、(1.06-1.09)、SBP [1.01、(1.00-1.01)]、TG \geq 150 mg/dL単独 [1.34、(1.07-1.66)]、TC \geq 220 mg/dL単独 [1.55、(1.23-1.94)]、TG \geq 150 mg/dL、かつTC \geq 220 mg/dL [1.94、(1.48-2.54)]であった。

表3 CKD群における各因子のOR (ロジスティック回帰分析)

| ベースラインの変数 | CKD群 | | | | |
|--|------|---------|---|------|---------|
| | OR | 95%信頼区間 | | P値 | |
| 年齢、才 | 1.07 | 1.06 | - | 1.09 | < 0.001 |
| 性別 | 1.00 | 0.80 | - | 1.25 | 0.990 |
| BMI、kg/m ² | 1.01 | 0.98 | - | 1.04 | 0.462 |
| SBP、mmHg | 1.01 | 1.00 | - | 1.01 | < 0.001 |
| TC < 220 mg/dL、かつ TG < 150 mg/dL | Ref. | | | | |
| TG \geq 150 mg/dL、単独、(TC < 220 mg/dL) | 1.34 | 1.07 | - | 1.66 | 0.010 |
| TC \geq 220 mg/dL、単独、(TG < 150 mg/dL) | 1.55 | 1.23 | - | 1.94 | < 0.001 |
| TC \geq 220 mg/dL、かつ TG \geq 150 mg/dL | 1.94 | 1.48 | - | 2.54 | < 0.001 |
| DM | 0.72 | 0.46 | - | 1.13 | 0.153 |
| 現在の喫煙習慣 | 0.70 | 0.55 | - | 0.90 | 0.005 |
| 現在の飲酒習慣 | 0.97 | 0.79 | - | 1.18 | 0.740 |

CKD：慢性腎臓病、OR：オッズ比、BMI：体格指数、SBP：収縮期血圧、TC：総コレステロール、TG：中性脂肪、DM：糖尿病。ロジスティック回帰分析により、年齢、性別、BMI、SBP、DM、TCとTGの群別、現在の喫煙習慣、飲酒習慣で調整し、CKD群のORを算出した。

図3は、複数の変数で調整したCKD群の、四分位におけるTCとTGのORを示した。TCの四分位範囲は、Q1: ≤ 166 mg/dL、Q2: 167-188 mg/dL、Q3: 189-212 mg/dL、Q4: ≥ 213 mg/dL、TGの四分位範囲は、Q1: ≤ 71 、Q2: 72-100 mg/dL、Q3: 101-148 mg/dL、Q4: ≥ 149 mg/dLである。CKD群のQ1に対するTCのQ2~Q4のORは直線的に増加した[OR(95%CI): Q2、1.3(1.0-1.7); Q3、1.38(1.1-1.8); Q4、1.5(1.4-2.4)]。CKD群のTGのQ2とQ3のORは上昇しなかったが、Q4のORはQ1のそれよりも有意に高かった[OR(95%CI): Q2、0.95(0.7-1.2); Q3、0.98(0.8-1.2); Q4、1.21(1.0-1.5)]。TGの上昇において、ORは、149 mg/dL以上である最高四分位Q4でのみ有意に増加した。

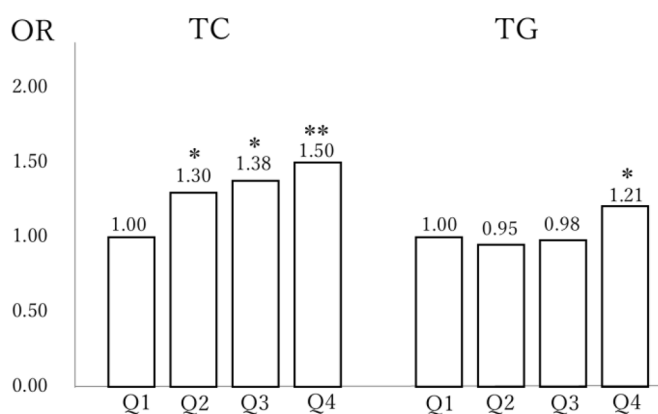


図3 脂質の四分位によるCKD群リスク比較

OR: オッズ比、TC: 総コレステロール、TG: 中性脂肪、BMI: 体格指数、SBP: 収縮期血圧、DM: 糖尿病。ロジスティック回帰分析により、年齢、性別、BMI、SBP、DM、現在の喫煙習慣、飲酒習慣で調整し、CKDのTCとTGの四分位のORを算出した。

第2研究 — 追跡研究

第2 研究対象者の特徴を表4に示す。対象総数5,163人で、男性は36.1% (n = 1,866) であった。対象者の平均年齢は53.9才 ± 11.2、65才以上は19.7% (n = 1,015) であった。eGFRが90 mL/min/1.73 m² 以上、60-89 mL/min/1.73 m²、45-59 mL/min/1.73 m²、30-44 mL/min/1.73 m²、15-29 mL/min/1.73 m²、< 15 mL/min/1.73 m² の対象者数は、それぞれ23.1% (n = 1,194)、59.1% (n = 3,053)、16.4% (n = 847)、1.3% (n = 65)、0.1% (n = 4)、0、であった。CKD群、すなわちeGFR < 60 mL/min/1.73 m² の対象者の割合は17.8%で、CKD群と非CKD群の平均eGFR値はそれぞれ53.8 ± 5.3、82.5 ± 19.5 mL/min/1.73 m² であった。BMIが25以上の者は23% (n = 1,186)、SBPが140 mmHg以上の者は21.7% (n = 1,120) であった。HLは36.6% (n = 1,890)、DMは3.3% (n = 164) であった。喫煙および飲酒習慣のある者は、それぞれ22.9% (n = 1,137) および41.5% (n = 2,074) であった。

表 4 第 2 研究 追跡研究対象者の特徴

| | 総数 n = 5,163 | CKD 群 eGFR < 60 n = 917 | 非 CKD 群 eGFR ≥ 60 n = 4,246 | P 値 |
|---------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| eGFR、mL/min/1.73 m ² | 77.4 ± 20.9 | 53.8 ± 5.3 | 82.5 ± 19.5 | < 0.001 |
| eGFR ≥ 90、% | 23.1 | 0 | 28.1 | < 0.001 |
| eGFR 60-89、% | 59.1 | 0 | 71.9 | < 0.001 |
| eGFR 45-59、% | 16.4 | 92.5 | 0 | < 0.001 |
| eGFR 30-44、% | 1.3 | 7.1 | 0 | < 0.001 |
| eGFR 15-29、% | 0.1 | 0.4 | 0 | < 0.001 |
| eGFR < 15、% | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 尿蛋白陽性、% | 1.3 | 2.9 | 0.9 | < 0.001 |
| 年齢、才 | 53.9 ± 11.2 | 59.9 ± 6.8 | 52.6 ± 11.5 | < 0.001 |
| 男性、% | 36.1 | 32.1 | 37 | 0.004 |
| BMI、kg/m ² | 23.0 ± 3.0 | 23.4 ± 2.8 | 22.9 ± 3.0 | < 0.001 |
| SBP、mmHg | 126.1 ± 18.9 | 131.7 ± 19.0 | 124.8 ± 18.7 | < 0.001 |
| DBP、mmHg | 76.3 ± 11.6 | 78.3 ± 11.1 | 75.8 ± 11.7 | < 0.001 |
| TC、mg/dL | 191.2 ± 34.8 | 202.2 ± 34.7 | 188.8 ± 34.3 | < 0.001 |
| TG、mg/dL | 122.5 ± 78.0 | 132.3 ± 76.1 | 120.4 ± 78.2 | < 0.001 |
| HL、% | 36.6 | 48.3 | 34.1 | < 0.001 |
| BS、mg/dL | 107.9 ± 28.4 | 111.4 ± 31.2 | 107.2 ± 27.7 | < 0.001 |
| DM、% | 3.3 | 3.3 | 3.4 | 1 |
| 現在の喫煙習慣、% | 22.9 | 14.9 | 24.5 | < 0.001 |
| 現在の飲酒習慣、% | 41.5 | 35 | 42.8 | < 0.001 |

CKD：慢性腎臓病、eGFR：推定糸球体濾過量、BMI：体格指数、SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、TC：総コレステロール、TG：中性脂肪、HL：高脂血症、BS：血糖値、DM：糖尿病。データは平均値 ± 標準偏差、または%で示す。P 値は t-検定、または χ^2 検定により算出し、P 値 < 0.05 は有意とみなした。

平均追跡期間は 10.7 年 ± 2.3、全対象者の総追跡期間は、552,105 人年であった。CKD 群と非 CKD 群における各 CVD 発症の発症率を表 5 に示す。CVD

発症の総数は 172 件で、CKD 群と非 CKD 群でそれぞれ 49 件と 123 件であった。脳卒中、MI、SD はそれぞれ 135 人（CKD 群 34 人）、21 人（CKD 群 10 人）、16 人（CKD 群 5 人）であった。CKD 群における全イベント、脳卒中、MI、SD の粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ 489.8、338.2、98.5、49.0 であった。65 才未満と 65 才以上の CKD 群における粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ全イベント 338.6 対 856.9、脳卒中 238.7 対 579.9、MI 69.9 対 166.6、SD 27.8 対 99.5 であった。CKD 群における CVD 発症の粗発症率は、若年者よりも高齢者の方が高かった。男性と女性の粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ全イベント 845.8 対 331.9、脳卒中 514.9 対 259.2、MI 252.5 対 28.6、SD 62.5 対 42.8 であった。CKD 群における CVD イベントの粗発症率は女性よりも男性の方が高かった。

表5 CKD群、非CKD群におけるCVDイベントの発症数および粗発症率

| | CKD群 | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-----|-------|----|-------|----|-------|--|
| | 総数 | 全イベント | | 脳卒中 | | MI | | SD | | |
| | CKD群 | N | 粗発症率 | N | 粗発症率 | N | 粗発症率 | N | 粗発症率 | |
| 総数 | 917 | 49 | 489.8 | 34 | 338.2 | 10 | 98.5 | 5 | 49 | |
| 年齢群別 | | | | | | | | | | |
| < 65才 | 639 | 24 | 338.6 | 17 | 238.7 | 5 | 69.9 | 2 | 27.8 | |
| ≥ 65才 | 278 | 25 | 856.9 | 17 | 579.9 | 5 | 166.6 | 3 | 99.5 | |
| 性別 | | | | | | | | | | |
| 男性 | 294 | 26 | 845.8 | 16 | 514.9 | 8 | 252.5 | 2 | 62.5 | |
| 女性 | 623 | 23 | 331.9 | 18 | 259.2 | 2 | 28.6 | 3 | 42.8 | |
| | 非CKD群 | | | | | | | | | |
| | 総数 | 全イベント | | 脳卒中 | | MI | | SD | | |
| | 非CKD群 | N | 粗発症率 | N | 粗発症率 | N | 粗発症率 | N | 粗発症率 | |
| 総数 | 4,246 | 123 | 272.1 | 101 | 223.1 | 11 | 24.1 | 11 | 24.1 | |
| 年齢群別 | | | | | | | | | | |
| < 65才 | 3,509 | 67 | 177.5 | 61 | 161.5 | 5 | 13.2 | 1 | 2.6 | |
| ≥ 65才 | 737 | 56 | 750.1 | 40 | 532.9 | 6 | 78.7 | 10 | 130.5 | |
| 性別 | | | | | | | | | | |
| 男性 | 1,572 | 70 | 424.2 | 53 | 320.2 | 9 | 53.8 | 8 | 47.7 | |
| 女性 | 2,674 | 53 | 184.6 | 48 | 167.2 | 2 | 6.9 | 3 | 10.4 | |

CKD：慢性腎臓病、CVD：心血管疾患、MI：心筋梗塞、SD：突然死、N：イベント発症数。粗発症率は、発症数/10万人年で算出した。

CKD 群と非 CKD 群を比較するために行った、寄与危険[attribution risk(AR)] 解析の結果を表 6 に示す。CKD 群の MI 発症について、AR は 0.00831、寄与危険割合 [percent attributable risk (PAR)] は 76.2%であった。65 才未満と 65 才以上における MI の AR と PAR は、それぞれ前者で 0.0064 と 81.8%、後者で 0.0098 と 54.7 だった。男女別による MI の AR と PAR は、それぞれ男性で 0.022 と 79%、女性で 0.003 と 76.7%であった。MI 以外の発症項目の AR 分析では、全イベント、脳卒中、SD の AR はそれぞれ 0.0245、0.014、0.0026 であった。全イベント、脳卒中、SD の PAR は、それぞれ 46%、37%、48%であった。AR 分析の結果、65 才未満と男性で、MI 発症のリスクが高いことが示された。

表 6 CKD 群における非 CKD 群と発症率を比較した AR と PAR

| | 総数 CKD 群 | 全イベント | | 脳卒中 | | MI | | SD | |
|--------|-------------|--------|------|-------|------|-------|------|--------|-------|
| | | AR | PAR | AR | PAR | AR | PAR | AR | PAR |
| | 50 | 0.0245 | 46.0 | 0.014 | 37.0 | 0.008 | 76.2 | 0.0026 | 48.0 |
| 年齢群別 | | | | | | | | | |
| < 65、才 | 24 | 0.002 | 49.2 | 0.009 | 33.6 | 0.006 | 81.8 | 0.003 | 91.0 |
| ≥ 65、才 | 26 | 0.014 | 15.5 | 0.010 | 16.2 | 0.010 | 54.7 | -0.004 | -38.0 |
| 性別 | | | | | | | | | |
| 男性 | 27 | 0.044 | 49.6 | 0.023 | 40.6 | 0.022 | 79.0 | 0.001 | 15.8 |
| 女性 | 23 | 0.017 | 46.3 | 0.011 | 37.9 | 0.003 | 76.7 | 0.004 | 76.7 |

CKD：慢性腎臓病、AR：寄与危険、PAR：寄与危険割合、MI：心筋梗塞、SD：突然死。AR は CKD 群の発症率から非 CKD 群の発症率を除いたもの、PAR は AR を CKD 群の発症率で除して算出した。

非 CKD 群に対する CKD 群の各 CVD 発症の Cox 比例ハザードモデルによる解析結果を表 7 に示す。全イベント、脳卒中、MI、SD の多変量調整 HR (95% CI) は、それぞれ 1.18 (0.83-1.68)、0.96 (0.63-1.46)、3.02 (1.2-7.62)、1.29 (0.43-3.87) であった。非 CKD 群に対する CKD 群の MI の HR は、調整後に有意に上昇した。非 CKD 群に対する CKD 群の脳卒中の HR (95%CI) は、モデル 1 において 1.48 (0.98-2.24)、モデル 2 とモデル 3 でそれぞれ 1.02 (0.67-1.54)、0.96 (0.63-1.46) で有意な関連はなかった。全イベント、脳卒中、SD の多変量調整 HR は、有意に上昇しなかった。

65 才未満の対象者において、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR (95%CI) はそれぞれ 1.67 (1.0-2.79)、1.2 (0.66-2.18)、7.24 (1.82-28.77)、7.81 (0.67-90.66) であり、全イベントおよび MI 発症のリスクにおいて有意差が認められた。65 才以上の対象者において、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR (95%CI) は、それぞれ 1.11 (0.68-1.8)、1.02 (0.57-1.83)、1.65 (0.49-5.64)、および 0.89 (0.23-3.39) であり、全ての発症のリスクに有意差は認めなかった。

男性では、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR (95%CI) はそれぞれ 1.3 (0.81-2.1)、1.01 (0.56-1.83)、3.55 (1.25-10.06)、0.85 (0.17-4.25) であり、MI 発症のリスクにおいて有意差が認められた。女性

では、非CKD群に対するCKD群の、全イベント、脳卒中、MI、SDのHR(95% CI)はそれぞれ1.02(0.6-1.72)、0.87(0.48-1.58)、2.09(0.29-14.92)、2.15(0.41-11.27)であり、女性では、全ての発症のリスクに有意差は認めなかった。

表7 CKD 群における非CKD 群に対するCVD 発症のCox 比例ハザードモデルによる解析

| | 全イベント | | | 脳卒中 | | | MI | | | SD | | |
|---------|-------|-------------|-------|------|-------------|------|------|--------------|-------|-------|--------------|------|
| | HR | 95%CI | P 値 | HR | 95%CI | P 値 | HR | 95%CI | P 値 | HR | 95%CI | P 値 |
| 総数 | | | | | | | | | | | | |
| model 1 | 1.84 | 1.31 - 2.60 | 0.001 | 1.48 | 0.98 - 2.24 | 0.06 | 4.74 | 1.97 - 11.39 | 0.001 | 2.26 | 0.77 - 6.64 | 0.14 |
| model 2 | 1.25 | 0.88 - 1.77 | 0.21 | 1.02 | 0.67 - 1.54 | 0.93 | 3.48 | 1.42 - 8.54 | 0.01 | 1.25 | 0.43 - 3.69 | 0.68 |
| model 3 | 1.18 | 0.83 - 1.68 | 0.36 | 0.96 | 0.63 - 1.46 | 0.85 | 3.02 | 1.20 - 7.62 | 0.02 | 1.29 | 0.43 - 3.87 | 0.65 |
| 年齢群別 | | | | | | | | | | | | |
| < 65、才 | | | | | | | | | | | | |
| model 1 | 1.88 | 1.18 - 3.01 | 0.01 | 1.46 | 0.85 - 2.50 | 0.17 | 5.19 | 1.50 - 17.99 | 0.01 | 10.49 | 0.95 - 115.7 | 0.06 |
| model 4 | 1.67 | 1.00 - 2.79 | 0.05 | 1.20 | 0.66 - 2.18 | 0.55 | 7.24 | 1.82 - 28.77 | 0.005 | 7.81 | 0.67 - 90.66 | 0.10 |
| ≥ 65、才 | | | | | | | | | | | | |
| model 1 | 1.17 | 0.73 - 1.88 | 0.51 | 1.10 | 0.63 - 1.95 | 0.73 | 2.19 | 0.67 - 7.18 | 0.20 | 0.80 | 0.22 - 2.95 | 0.73 |
| model 4 | 1.11 | 0.68 - 1.80 | 0.68 | 1.02 | 0.57 - 1.83 | 0.96 | 1.65 | 0.49 - 5.64 | 0.42 | 0.89 | 0.23 - 3.39 | 0.89 |
| 性別 | | | | | | | | | | | | |
| 男性 | | | | | | | | | | | | |
| model 1 | 2.04 | 1.30 - 3.20 | 0.002 | 1.63 | 0.93 - 2.85 | 0.09 | 4.71 | 1.82 - 12.20 | 0.001 | 1.43 | 0.3 - 6.91 | 0.65 |
| model 5 | 1.30 | 0.81 - 2.10 | 0.28 | 1.01 | 0.56 - 1.83 | 0.97 | 3.55 | 1.25 - 10.06 | 0.02 | 0.85 | 0.17 - 4.25 | 0.85 |
| 女性 | | | | | | | | | | | | |
| model 1 | 1.75 | 1.07 - 2.86 | 0.03 | 1.49 | 0.86 - 2.58 | 0.15 | 4.27 | 0.6 - 30.32 | 0.15 | 4.18 | 0.84 - 20.74 | 0.08 |
| model 5 | 1.02 | 0.60 - 1.72 | 0.95 | 0.87 | 0.48 - 1.58 | 0.65 | 2.09 | 0.29 - 14.92 | 0.46 | 2.15 | 0.41 - 11.27 | 0.36 |

CKD：慢性腎臓病、CVD：心血管疾患、MI：心筋梗塞、SD：突然死、HR：ハザード比、CI：信頼区間、BMI：体格指数、SBP：収縮期血圧、HL：高脂血症、DM：糖尿病。Cox 比例ハザード解析により、CKD 群における非 CKD 群に対する HR を算出した（Model 1～5）。Model 1：調整なし。Model 2：年齢と性別で調整。Model 3：年齢、性別、BMI、SBP、HL、DM、現在の喫煙および飲酒習慣で調整。Model 4：性別、BMI、SBP、HL、DM、現在の喫煙および飲酒習慣で調整。Model 5：年齢、BMI、SBP、HL、DM、現在の喫煙および飲酒習慣で調整した。

CKD 群の MI リスク差のフォレストプロットを図 4 に示す。CKD 群の HR (95%CI) は < 65 才、男性、TG < 150 mg/dL、飲酒習慣有りの者で、それぞれ 7.24 (1.82 - 28.77) 、 3.55 (1.25 - 10.06) 、 4.12 (1.4 - 12.1) および 8.98 (2.04 - 39.45) であった。CKD 群と非 CKD 群の比較で有意差が認められたが、若年 (65 才未満) と高齢 (65 才以上) 、性別での比較、BMI 25 以上と未満、SBP 140 mmHg 以上と未満、TG 150 mg/dL 以上と未満、TC 220 mg/dL 以上と未満の比較、喫煙習慣、飲酒習慣のそれぞれの有無での比較においては、いずれの群間でも有意な関連はみられなかった。

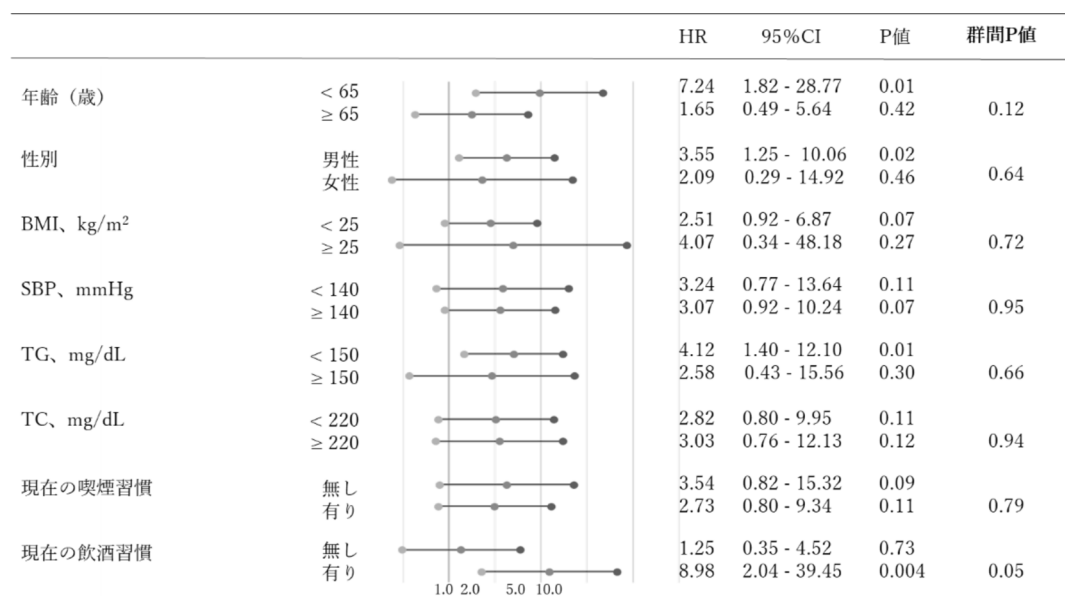


図 4 CKD 群の非 CKD 群に対する MI 発症リスク差のフォレストプロット
 CKD：慢性腎臓病、MI：心筋梗塞、HR：ハザード比、CI：信頼区間、BMI：体格指数、SBP：収縮期血圧、TG：中性脂肪、TC：総コレステロール。Cox 比例ハザード解析により、年齢、性別、BMI、SBP、HL、DM、現在の喫煙と飲酒習慣で調整して算出した。いずれの因子でも群間の有意な関連は見られなかった。

V. 考察

第1研究考察

本研究における CKD 群の頻度は 17.7%であった。この値は、日本の非都市部地域住民における CKD の有病率に近いと考えられる。2005 年に実施された別の研究では、CKD の有病率は 13%と報告された [1]。本研究対象者で CKD の有病率が先行研究より高い理由として、今回の対象者は集団健診で集められたのに対し、先行研究は対象者が自らプログラムに参加したことに起因すると思われる [22]。また、本研究では、対象者の 63.8%が女性であり、その中でも 50 才以上の CKD 群の頻度が高かったため、CKD 群の頻度はより高くなった可能性がある。

本研究で CKD 群と非 CKD 群の間で有意差が認められたのは、年齢、BMI、SBP、DBP、TC 値、TG 値、HL であった。重回帰分析では、年齢、性別、SBP、HL が eGFR の低値と関連していることが示された。ロジスティック回帰分析では、年齢、SBP、TG \geq 150 mg/dL 単独、TC \geq 220 mg/dL 単独、TC \geq 220 mg/dL かつ TG \geq 150 mg/dL が、他の危険因子で調整した後に独立して CKD 群と関連することが明らかになった。四分位における TC の OR は直線的に増加したが、TG の上昇では TC のような直線的な増加は観察されず、TG の最高四分位 (149 mg/dL 以上) でのみ CKD 発症のリスクとみなされた。TG 149

mg/dL 以上の上昇は、TC の上昇と独立した危険因子であり、TC の上昇がなくても、この集団では CKD の危険因子である可能性がある。以上の結果より、JMS コホート研究においては TC と TG はそれぞれ単独で、TC 値の上昇と共に CKD 発症のリスクは徐々に上昇し、TG は 149 mg/dL 以上を閾値として CKD 発症と関連することが明らかになった。HT については、非 CKD 群と比較して CKD 群で有意に SBP、DBP 共に高値であり、SBP 低値は eGFR 高値と有意な関係が認められた。つまり、血圧が高くない人は腎機能が保たれる傾向を示した。HT、HL が CKD の危険因子であるのに対し、DM は CKD との関連はみられなかった。

TC と CKD の関係は広く検討されているが、様々な脂質プロファイルやアウトカムに応じて TG と CKD の関係を検討した研究は少ない [7-8]。鶴谷らは、TG/HDL-C 比が CKD と直線的に関係することを報告した [23]。Muntner らは、高 TG 血症と低 HDL が SCr 上昇のマーカーとなることを指摘した [24]。清水らは、内膜中膜肥厚と高 TG 血症を CKD の危険因子とした [25]。2009 年に台湾で実施された成人を対象とした研究では、TG の閾値と CKD の関係が報告され、TG \geq 200 mg/dL の対象者における CKD の調整済み OR は、TG < 200 mg/dL の対象者よりも有意に高かった [OR (95%CI) : 1.901 (1.07-3.36)] [10]。中国の研究では、2020 年に TG が CKD の危険因子であることが報告さ

れている [26]。これらの結果から TG の閾値は、食習慣や身体活動などのライフスタイル、国や地域によって異なると示唆される。TG の閾値は、異なる背景を持つ人々の間で CKD の発症リスクを層別化するために有用となる可能性がある。

HLはCVDの危険因子の一つであることが確認されている。また、CKDもCVD発症の危険因子といわれている。したがって、HLによる動脈の炎症などCKDとCVDに共通する危険因子は、心臓や腎臓の血管障害の進行に寄与していると考えられる [27]。一方、糸球体の硬化性病変によって二次的に引き起こされる脂質異常は、脂質腎毒性という仮説に基づいて提唱されている [28-30]。脂質腎毒性サイクルは、CKDに続発して脂質異常症が生じると、炎症性ストレスなどの機序により、メサングウム、内皮細胞、上皮細胞の異常や腎線維化をきたし、CKDが増悪し、CVDリスクも高まるという仮説である。CKDにおける脂質異常がCKDの進行を促進すると考えられており、そのメカニズムは、アポタンパク質による超低密度リポタンパク質分解カスケードの阻害に関連しているとされる。リポタンパクの作用の変化は、高TG血症における腎毒性に影響を与える主な要因の一つとして報告されている [31]。最近の研究では、リポタンパクでは評価できないn-3系多価不飽和脂肪酸プロファイルの変化やコレステロール代謝に着目している [32-33]。本研究結果からTC、TGは独立してCKDの関連因

子と同定され、HLの管理は、CKDの発症を防ぎ、CVD、なかでもMIの発症を抑制し、死亡率の低下につながる可能性があると考えられる。

治療に関して、スタチンの介入研究では、CVD発症の減少や腎臓保護の可能性が報告されている [6]。Sandhuらによるメタ解析では、スタチンは腎機能の低下、尿蛋白の増加およびCVD発症と再発を抑制することが明らかになった [34]。一方、Tingらによるメタ解析では、フィブラートは2型DMと腎機能障害を有する対象者において、CVD発症を抑制し、腎機能の低下を抑制することが示された [35]。現在、TG値の改善がCKDの予後に及ぼす有益な効果を支持する情報は限られており、さらなる介入研究が期待される。

DM は従来からある CKD の危険因子の一つであるが、本研究では CKD や eGFR 低値との関連は認められなかった。基礎的なメカニズムとして、糸球体過濾過が DM 患者の eGFR を上昇させることが示唆されている [36-37]。この DM における過濾過の影響と、本研究対象者では DM が 3.3% と少ないことが関連したと考えられる。喫煙は CKD の危険因子の一つであるが、本研究では CKD と負の関係が示された。年齢による交絡の影響が大きいため、単純な記述では多変量による調整の結果が逆転しているように見える。本研究で、CKD 群のみでの年齢群別喫煙率の検討では、40 才未満 0%、60 才以上 24.5%、非 CKD 群ではそれぞれ 43.1%、14.0%、全体ではそれぞれ 39.3%、18.5%、であった。研究対

対象者の 82%を占める非 CKD 群で若年者の喫煙率が高いこと、高齢者で喫煙率が減っていることが影響したと考えられる。BMI と eGFR 値では、有意とは言えないものの負の関連で、BMI が高いと eGFR 値が低い傾向であった。表 1 の対象者の特徴でも CKD 群の BMI は有意に高値であった。CKD 群で BMI が高いことは、肥満が CKD 群に関連することと、喫煙者で BMI が低くなることの表れと言える。

第2研究考察

第 2 研究では、日本の地域住民において CKD の有無にかかわらず、5,163 人の対象者をほぼ 10 年間追跡した。CKD 群は MI の独立した危険因子として同定した。本研究の対象者集団では脳卒中の発症率は MI の発症率よりも高かったが、脳卒中と CKD 群に関連は見られなかった。男性における MI の発症は、CKD 群で非 CKD 群より有意に高く (3.6 倍)、女性では CKD 群と非 CKD 群で有意差はなかった。年齢で層別化した解析では、65 才未満の対象者の MI 発症のリスクは CKD 群で非 CKD 群より有意に高く (7.2 倍)、65 才以上では CKD 群と非 CKD 群で有意差はなかった。CKD 群の、非 CKD 群と比較した MI 発症のリスクは非高齢者および男性で、より顕著であった。脳卒中および SD 発症のリスクは、本研究では CKD 群と非 CKD 群の間で有意差はなかった。

冠動脈疾患のリスクは、腎機能の低下とともに著しく上昇することがこれまでに報告されている [38]。2016年のメタ解析では、eGFR < 60 mL/min/1.73 m² のCKDに関連するMIのリスクは1.52であった [39]。本研究で、MI発症のリスクをHRで見るとCKD群で非CKD群より3.02倍高く、これまでの知見と一致した。CKD群のMI発症のリスクは、本研究ではメタ解析のそれよりも2倍高かったが、MIの発症率は著しく低かった。本研究においてDMを有する者は3.3%であり、これは日本における他のコホート研究よりも低かった [40-41]。DMや肥満などの少ない本研究では、動脈硬化、血管の炎症などの危険因子が少なく、CVD発症数が少なかった可能性は考えられる。本第1研究で、年齢、SBP、HLがCKDと相関し、CKDとの関係はTCが増加するほど強くなり、高TG症が独立してCKDと関連していることを示した。DMは従来からあるCKDの危険因子の一つであるが、本第1研究ではCKDやeGFRの低下とは関連しなかった [42]。本研究のようにDMが少ない集団では、HLやHTがCKDやMIの発症に重要な役割を果たす可能性がある。

これまでの研究で、CKDはCVDの発症と独立して関連しており、非古典的な危険因子とみなされていた [43]。非古典的あるいは遺伝的要因は、ゲノム異常、ミネラル代謝異常、酸化的尿毒症蓄積、カルバミル化反応などの影響を受け、微小な炎症と酸化ストレスを増加させることで動脈硬化の発症に寄与すると考

えられる [44-45]。CKD を有する若年成人や男性では、肥満や HL が少ないため、微小血管の炎症が動脈硬化性疾患への移行準備の引き金になる可能性がある。

本研究では、発症数は脳卒中が MI より多く、CKD は脳卒中の危険因子ではないことを示した。日本の 10 地域の住民を対象としたコホート研究である Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Existing Cohort Combine では、交絡因子を調整しても、男性では eGFR の低下と脳卒中との間には関係はないが、女性では eGFR の低下により脳卒中が多かった [46]。eGFR が低いアジア人では、非アジア人よりも脳卒中のリスクが高かった [47]。これら日本と諸外国での eGFR と脳卒中の関係性の相違は、CKD の有病率が本研究では 17.7%、他の研究では 10~15% であるなど、対象者の背景の違いに起因している可能性がある。JMS コホート研究の対象者で、肥満、HL、DM などの代謝性疾患を有する割合が低いにもかかわらず、CKD の有病率が高いという特徴が関連する可能性である。また、日本人の脳卒中の病型が欧米と異なり、アテローム血栓性よりラクナ梗塞が多いことと関連する可能性もある。CKD 患者の脳卒中リスクは、その背景によって異なる可能性があり、さらなる研究が必要であろう。CKD は、脳卒中の危険因子としてではなく、特に HT や DM を有する人における血管損傷の重症度を示すバイオマーカーとしての可能性がある [48]。

CKDに関連するMIの発症のリスクは、本研究において非高齢者と男性で増加した。高齢者においては調整した因子の他に調整しきれないリスクの集積のためにCKDは有意な関連とならなかった可能性があり、若年者においてはCKDが単一のリスクとして有意にMI発症リスクを上昇させた可能性がある。

高リスク群を特定して改善策に取り組むことは、集団へのアプローチとして費用対効果の観点からも重要であると考えられる。本研究の対象者は、CVDのリスクを評価するために長期間追跡され、追跡率も非常に高かったため、得られた結果は、日本の地域住民における、CKDによるCVDのリスクについて重要な示唆を与える。イスラエルで行われた研究では、CKDに年齢差や性差がないことが報告されているが、後方視研究であり2年という短い追跡期間のため、この知見の価値については議論の余地がある [49]。

本研究の対象者は多地域で登録されているが地域差の検討には不十分であるため、地域差の検討は、今後の研究でなされることを期待したい。地域差に加え、時間経過も踏まえると、JMSコホート研究1のデータ収集から30年が経過し、デジタル化が進みビッグデータ利用による研究も実現可能となっている。さらに、対象者の食生活等、生活習慣の欧米化や年齢別人口構成の変動により、生活習慣病有病率の変化が予想される。今後、国内各地域における、高

脂血症と CKD の関係、CKD における CVD 発症リスクの群別についての地域差の検討も期待される。

本研究の限界

第 1 研究には、以下のような限界がある。まず TG 値には食前と食後の値が含まれており、測定バイアスが生じている。しかし、今回の対象者は大規模な多施設共同研究として健康診断を受けた地域住民であったため、このバイアスの影響は大きくないと考える [18]。次に CKD 群の定義に尿蛋白の有無を用いなかったことがあげられる。尿蛋白の有無については、データ欠損が多かったことが一因であり、健診によるデータ収集の限界であった。尿蛋白陽性者は 1.3%と少なかったため影響は少ないと考える。尿蛋白陽性である対象者を CKD 群に含めてから同じ解析を行ったところ、結果に大きな変化はなかった。また、喫煙習慣と飲酒習慣のデータは回答者による自己申告であり真の喫煙者数、飲酒者数の信頼性および妥当性に問題を有している可能性がある。これが研究結果に影響した可能性がある。

第 2 研究の限界は、本研究の対象者が、健康診断を受けた地域住民であったために、CVD 発症数、特に SD が制限された可能性である。これらの事象につい

ては、統計解析のための十分な検出力が得られていない可能性がある。しかし、健康な地域住民では、CVD 関連の CVD

発症が少なかったという結果を示すことは重要である。

VI. 結論、提言と今後の展望

本研究では、日本における非都市部の健康診断で地域住民を対象として行った JMS コホート研究のベースラインデータから CKD に関連する因子、追跡調査から CKD と CVD 発症リスクの関連を検討した。

日本の地域住民において、TC および TG の上昇は、いずれも CKD と独立して関連していた。CKD との関係は、TC は上昇するほど強く、TG は 149 mg/dL が、CKD との関係の閾値となる可能性があることがわかった。TG 値の管理は CKD の発症や進行を防ぐ可能性があるため、TG 値と CKD の発症の関係について、さらなる研究が期待される。

JMS コホート研究の対象者は、DM を有する割合が低い集団であり、MI 発症率は先行研究より顕著に低く、CKD に関連する MI のリスクはメタ解析の先行研究より 2 倍高く、CKD に関連する脳卒中の発症のリスクは有意でなかった。また、CKD 群における独立した MI の危険因子として、非高齢者層と男性が特

定された。リスクグループの層別化、特に CKD を有する、非高齢者層と男性のリスクの管理が、MI の予防に重要であることを示唆している。

CKD は増加傾向にあり、その発症と予後、特に CVD 発症との関連について、さらなる研究が期待される。

利益相反

本研究は、自治医科大学利益相反委員会により、利益相反がないことについて承認された。

研究資金について

JMS コホート研究は、文部科学省科学研究費補助金、財団法人まちづくり財団（栃木県）、厚生労働科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金（保健事業に関する研究：H26 - 循環器等-政策 - 一般 - 001、H29 - 循環器等 - 一般 - 003 および 20FA1002）による。

参考文献

1. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, and Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol.* 13: 621-30, 2009.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'callaghan CA, Lasserson DS, and Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 11: e0158765, 2016.
3. Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, and Akiba T. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 19: 54-64, 2015.
4. Medicine JSFD Dialysis Medicine Statistics Survey Report 2018. 2018 [cited 2020 0707].
5. Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, Iwashita Y, Mima T, Negi S, and Shigematsu T. A Survey of Drug Burden in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis in Japan. *Intern Med.* 57: 2937-2944, 2018.
6. Cases A, and Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl.* S87-93, 2005.
7. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, and

- Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6: 2364-73, 2011.
8. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, Buring JE, and Gaziano JM. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 14: 2084-91, 2003.
 9. Hou X, Wang C, Zhang X, Zhao X, Wang Y, Li C, Li M, Wang S, Yang W, Ma Z, Ma A, Zheng H, Wu J, Sun Y, Song J, Lin P, Liang K, Gong L, Wang M, Liu F, Li W, Xiao J, Yan F, Yang J, Wang L, Tian M, Liu J, Zhao R, Chen S, and Chen L. Triglyceride levels are closely associated with mild declines in estimated glomerular filtration rates in middle-aged and elderly Chinese with normal serum lipid levels. *PLoS One.* 9: e106778, 2014.
 10. Lee PH, Chang HY, Tung CW, Hsu YC, Lei CC, Chang HH, Yang HF, Lu LC, Jong MC, Chen CY, Fang KY, Chao YS, Shih YH, and Lin CL. Hypertriglyceridemia: an independent risk factor of chronic kidney disease in Taiwanese adults. *Am J Med Sci.* 338: 185-9, 2009.
 11. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, Mcalister F, and Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 17: 2034-47, 2006.

12. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, and Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int.* 68: 228-36, 2005.
13. Hosseinpanah F, Barzin M, Golkashani HA, Nassiri AA, Sheikholeslami F, and Azizi F. Association between moderate renal insufficiency and cardiovascular events in a general population: Tehran lipid and glucose study. *BMC Nephrol.* 13: 59, 2012.
14. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Nakamura Y, Tsutsumi A, and Kajii E. Incidence of total stroke, stroke subtypes, and myocardial infarction in the Japanese population: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol.* 18: 144-50, 2008.
15. Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, and Kagan A. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke.* 15: 15-23, 1984.
16. Ishikawa S, Matsumoto M, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Tsutsumi A, and Kajii E. Risk charts illustrating the 10-year risk of stroke among residents

- of Japanese rural communities: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol.* 19: 101-6, 2009.
17. Kengne AP, Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Gu DF, Suh I, and Woodward M. Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *J Hypertens.* 25: 1205-13, 2007.
 18. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K, and Jichi Medical School Cohort Study G. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol.* 12: 408-17, 2002.
 19. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, and Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 53: 982-92, 2009.
 20. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, and Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 63: 713-35, 2014.
 21. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and

- determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol.* 41: 105-14, 1988.
22. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, and Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol.* 11: 156-163, 2007.
 23. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, and Watanabe T. Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis.* 233: 260-7, 2014.
 24. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, and Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 58: 293-301, 2000.
 25. Shimizu M, Furusyo N, Mitsumoto F, Takayama K, Ura K, Hiramane S,

- Ikezaki H, Ihara T, Mukae H, Ogawa E, Toyoda K, Kainuma M, Murata M, and Hayashi J. Subclinical carotid atherosclerosis and triglycerides predict the incidence of chronic kidney disease in the Japanese general population: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Atherosclerosis*. 238: 207-12, 2015.
26. Zhang YB, Sheng LT, Wei W, Guo H, Yang H, Min X, Guo K, Yang K, Zhang X, He M, Wu T, and Pan A. Association of blood lipid profile with incident chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 300: 19-25, 2020.
27. Mathur S, Devaraj S, and Jialal I. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 11: 141-7, 2002.
28. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, and Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet*. 2: 1309-11, 1982.
29. Heine GH, Eller K, Stadler JT, Rogacev KS, and Marsche G. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: Pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther*. 207: 107459, 2020.

30. Ruan XZ, Varghese Z, and Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol.* 5: 713-21, 2009.
31. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 290: F262-72, 2006.
32. Shoji T, Kakiya R, Hayashi T, Tsujimoto Y, Sonoda M, Shima H, Mori K, Fukumoto S, Tahara H, Shioi A, Tabata T, Emoto M, Nishizawa Y, and Inaba M. Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 62: 568-76, 2013.
33. Sonoda M, Shoji T, Kimoto E, Okute Y, Shima H, Naganuma T, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Koyama H, Emoto M, and Inaba M. Kidney function, cholesterol absorption and remnant lipoprotein accumulation in patients with diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 21: 346-54, 2014.
34. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, and Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 17: 2006-16, 2006.
35. Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ,

- Davis TM, Lehto S, Celermajer D, Simes RJ, Rajamani K, Stanton K, and Investigators FS. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care*. 35: 218-25, 2012.
36. Alicic RZ, Rooney MT, and Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12: 2032-2045, 2017.
37. Fu WJ, Li BL, Wang SB, Chen ML, Deng RT, Ye CQ, Liu L, Fang AJ, Xiong SL, Wen S, Tang HH, Chen ZX, Huang ZH, Peng LF, Zheng L, and Wang Q. Changes of the tubular markers in type 2 diabetes mellitus with glomerular hyperfiltration. *Diabetes Res Clin Pract*. 95: 105-9, 2012.
38. Briasoulis A, and Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep*. 15: 340, 2013.
39. Vashistha V, Lee M, Wu YL, Kaur S, and Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 223: 401-409, 2016.
40. Matsushita K, Van Der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De Jong PE, Coresh J, and Gansevoort RT. Association of estimated

- glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 375: 2073-81, 2010.
41. Otani H, Kikuya M, Hara A, Terata S, Ohkubo T, Kondo T, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Terawaki H, Nakayama M, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Izumi S, and Imai Y. Association of kidney dysfunction with silent lacunar infarcts and white matter hyperintensity in the general population: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis*. 30: 43-50, 2010.
 42. Shiraishi Y. Association between hyperlipidemia and chronic kidney disease in a Japanese population; a cross-sectional study. *Jichi Medical University Journal*. 45: in press, 2022.
 43. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, and Ueshima H. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J*. 70: 954-9, 2006.
 44. Drüeke TB, and Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol*. 6: 723-35, 2010.

45. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Hörkkö S, Barnard J, Reynolds WF, Topol EJ, Didonato JA, and Hazen SL. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 13: 1176-84, 2007.
46. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, and Ueshima H. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation*. 118: 2694-701, 2008.
47. Toyoda K, and Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 13: 823-33, 2014.
48. Dawod J, and Coull BM. Chronic Kidney Disease is A Biomarker Rather Than A Risk Factor for Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 30: 105869, 2021.
49. Eisen A, Porter A, Hoshen M, Balicer RD, Reges O, Rabi Y, Leibowitz M, Iakobishvili Z, and Hasdai D. The association between eGFR in the normal or mildly impaired range and incident cardiovascular disease: Age and sex analysis. *Eur J Intern Med*. 54: 70-75, 2018.

主要論文

Age and sex differences in the risk of cardiovascular diseases by chronic kidney disease in a general Japanese population

(日本の地域住民における慢性腎臓病と心血管疾患の関連の年齢別と性別による検討)

謝辞

本調査研究の過程でご協力いただいた対象者の皆様、スタッフの皆様に感謝いたします。文献レビュー、統計解析、研究のすべてにおいてご指導いただいた、石川鎮清先生、石川譲治先生、石川由紀子先生、松村正巳先生に深謝いたします。また、研究遂行に辛苦する私を支え励ましてくれた家族に感謝します。