



Title	一般成人における足関節上腕血圧比と慢性腎臓病発症に関する研究
Author(s)	園田, 博
Description	配架番号 : 2493
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13717号
Issue Date	2019-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13717
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75792
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Sonoda.pdf



学 位 論 文

一般成人における足関節上腕血圧比と慢性腎臓病発症に関する研究

(Ankle-brachial index and incidence of chronic kidney disease in a general Japanese population)

2019 年 9 月

北 海 道 大 学

園 田 博

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	4
1 緒言	5
1.1 慢性腎臓病について	5
1.2 足関節上腕血圧比について	7
1.3 足関節上腕血圧比と慢性腎臓病発症に関する先行研究	8
1.4 本研究の目的	10
2 本論	10
2.1 研究方法	10
2.1.1 研究対象者	10
2.1.2 倫理的配慮	11
2.1.3 調査項目と測定方法	11
2.1.4 慢性腎臓病の定義	12
2.1.5 統計解析	12
2.2 結果	12
2.2.1 対象者の属性	12
2.2.2 足関節上腕血圧比と慢性腎臓病発症との関連	14
2.3 考察	16
2.3.1 足関節上腕血圧比低値と慢性腎臓病発症リスク上昇について	16
2.3.2 足関節上腕血圧比高値の影響と U 字型のリスク上昇について	16
2.3.3 足関節上腕血圧比異常が慢性腎臓病を引き起こすメカニズム	18
2.3.4 本研究の強みと弱み	18
2.4 結論	19
謝辞	20
利益相反	20
引用文献	21

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文・雑誌に発表した。

1. Hiroshi Sonoda, Koshi Nakamura, Akiko Tamakoshi
Ankle-Brachial Index is a Predictor of Future Incident Chronic Kidney Disease in a General Japanese Population
Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, (Advance online publication on April 30, 2019) DOI: 10.5551/jat.47779

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 園田博、中村幸志、玉腰暁子
日本人一般集団における ABI と CKD 発症に関するコホート研究
第 54 回日本循環器病予防学会学術総会, 2018 年 6 月 22 日, 札幌市
2. Hiroshi Sonoda, Koshi Nakamura, Akiko Tamakoshi
Ankle-brachial index is a predictor of future incident chronic kidney disease in a general Japanese population
The 27th scientific meeting of the international society of hypertension, September 22, 2018, Beijing, China

要旨

【背景と目的】

2002年に米国腎臓財団が慢性腎臓病（CKD）の概念を提唱した。CKDは循環器疾患の危険因子の一つであり、これを早期に発見し、対処することが循環器疾患予防や健康寿命延伸に寄与すると考えられている。2007年に日本においてもCKD診療ガイドラインが作成され、現在、全国的なCKD対策が推進されている。日本におけるCKD患者は2012年に成人の13%を超え、今後さらに増加すると予想されている。このためCKD予防につながる対策の確立が急務である。足関節上腕血圧比（ABI）は末梢閉塞性動脈疾患の非侵襲的なスクリーニング検査方法として幅広く利用されており、0.90以下の値は末梢閉塞性疾患の存在を示唆する。元々は末梢閉塞性疾患のスクリーニングとして使用されたABIだが、最近の研究で1.40以上の値も動脈の高度石灰化の存在が疑われると考えられ、1.00から1.40を標準値、0.91から0.99はボーダーラインとし、将来の循環器疾患イベントの予測指標という意味が加味されるようになってきた。CKDとの関連を調べた先行研究としては、欧米人一般集団でのABIの低下とCKD発症との関連が報告されているが、動脈硬化危険因子の保有状況が異なるアジア人について、この関連を検討したコホート研究はない。また、ABI高値とCKD発症の関連を調べた前向き研究はない。そこで、本研究は、日本人の一般集団におけるABIとCKDの発症の関連を調べることを目的とした。

【対象と方法】

（1）対象者：2003年1月から2010年12月の間に、札幌市内の一健診機関で健康診断を受診したもののうちABI測定があった8828名を対象とした。年齢30歳未満と80歳以上、既往歴にCKD、心臓病または脳卒中がある、ベースラインでの推定糸球体濾過量（eGFR）60ml/min/1.73m²未満、タンパク尿（ $\geq 1+$ ）、なんらかのデータ欠損がある者を除外した7994名を追跡対象とした。そのうちベースライン調査以降の受診がなかった2922名を除外した5072名を解析対象とした。（2）データ収集法：ABI測定はオシロメトリック法を使用した自動測定装置（BP-203RPE III; Omron-Colin Co., Tokyo Japan）を使用し、左右のABIの平均値を採用した。ベースライン時に、自記式質問票によって、対象者の性別、年齢、喫煙歴、既往歴の情報を得た。合わせて、体格指数（BMI）測定、血圧測定、空腹時血液検査（クレアチニン、血糖、HbA1c、総コレステロール、高密度リポタンパク（HDL）コレステロール）、タンパク尿検査を行った。追跡調査として、年1回の健康診断受診時にベースラインと同様の方法で、血清クレアチニンとタンパク尿を測定した。eGFRの計算はChronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equationの日本人係数を使用した。（3）アウトカム：CKD発症はeGFR<60 ml/min/1.73m²かつ/またはタンパク尿（ $\geq 1+$ ）とした。（4）統計解析：ABIにしたがって対象集団を5群に分けた（ABI 0.90–0.99、ABI 1.00–1.09、ABI 1.10–1.19、ABI 1.20–1.29、ABI 1.30–1.39）。コックス比例ハザードモデルを用い、比較対象集団をABI 1.10–1.19として各ABI群の

CKD 発症に関するハザード比と 95%信頼区間 (CI) を算出した。交絡としては、年齢、性別、ベースライン eGFR、BMI、喫煙習慣、収縮期血圧、血清 non-HDL コレステロール、糖尿病状態 (空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ または $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$) をモデルに投入した。

【結果】

(1) 対象者の属性：対象者の年齢は 50.6 ± 8.7 歳、女性の割合は 29.0%、BMI は 23.7 ± 3.2 、現在喫煙者は 33.5%、収縮期血圧は $119.6 \pm 15.9\text{mmHg}$ 、血清 non-HDL コレステロール値は $152.0 \pm 34.5\text{mg/dl}$ 、糖尿病ありは 5.1%、eGFR は $84.5 \pm 8.2\text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。(2) ABI の分布：ABI 0.90–0.99 群が 80 名、ABI 1.00–1.09 群が 843 名、ABI 1.10–1.19 群が 2864 名、ABI 1.20–1.29 群が 1209 名、ABI 1.30–1.39 群が 76 名であった。(3) CKD の発症率とハザード比：平均追跡期間 5.1 年で、発症率 (/100 人年) は ABI 0.90–0.99 群で 3.04、ABI 1.00–1.09 群で 1.58、ABI 1.10–1.19 群で 1.72、ABI 1.30–1.39 群で 3.33 であった。年齢、性別、収縮期血圧、糖尿病などの交絡因子を調整した後の各群のハザード比は ABI 0.90–0.99 群で 2.14 (95%CI 1.16–3.92)、ABI 1.00–1.09 群で 1.08 (0.83–1.41)、ABI 1.20–1.29 群で 1.03 (0.83–1.29)、ABI 1.30–1.39 群で 1.37 (0.77–2.47) であった。

【考察】

欧米人を対象とした類似のコホート研究は 2 つある。O'Hare ら (2005) は 3 年間の追跡で ABI < 0.9 群で血清クレアチニン値の 50% 以上の上昇を認め、Foster ら (2013) は ABI < 0.9 群で急速な eGFR 低下 (年間 3 mL/min/1.73 m^2 以上) を認めた。いずれの研究も本研究で認めた ABI 正常低値 (0.90–0.99) においては腎機能と有意な関連を認めなかったが、O'Hare らの研究では ABI 0.90–0.99 群でオッズ比 1.9 (95%CI 0.97–3.8) と上昇傾向を認め、Foster らの研究でも ABI 0.9–1.1 群で微量アルブミン尿の発症オッズ比 1.32 (95%CI 0.93–1.89) と上昇傾向を認めた。初の日本人を対象とした本研究とこれらの先行研究とは、対象者の特性、ABI 区分、アウトカムなど研究手法の違いはあるが、研究結果は相互に支持しうるものであった。

【結論】

日本人の一般成人において、現状では正常低値と考えられている ABI 0.90–0.99 は CKD 発症の独立した危険因子である可能性が示唆された。今後より大きなコホート研究などによって、ABI 0.90 未満や 1.40 以上も含めて CKD 発症との関連を検討していく必要がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ABI: ankle-brachial index; 足関節上腕血圧比
BMI: body mass index; 体格指数
CKD: chronic kidney disease; 慢性腎臓病
GFR: glomerular filtration rate; 腎糸球体濾過量
eGFR: estimated glomerular filtration rate; 推定腎糸球体濾過量
PAD: peripheral arterial disease; 末梢動脈疾患
HDL: high-density lipoprotein; 高密度リポタンパク
CI: confidence interval; 信頼区間
OR: odds ratio; オッズ比
HR: hazard ratio; ハザード比
SD: standard deviation; 標準偏差

1. 緒言

1.1.慢性腎臓病について

慢性腎臓病(CKD)とは、様々な原因により、腎臓の機能低下が継続的に進行している状態を指し、末期腎不全や心臓血管病などによる死亡リスクが高い状態である。CKDに至るメカニズムには、遺伝性、自己免疫性疾患、糖尿病や高血圧、喫煙習慣、年齢などさまざまあり、原因となる病態も、非常に早く進む急速進行性の疾患から、数十年かけて進行するものまであり、原因疾患を問わない概念である (Goldman and Schafer, 2016; 日本腎臓学会, 2018)。

わが国では CKD の診断は、2002 年に国際的に定義されたガイドラインが用いられており、尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、または $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の存在が 3 ヶ月以上持続することと定義されている(表 1)(Stevens et al., 2013; 日本腎臓学会, 2018)。

表1. CKDの診断基準

腎障害の指標	タンパク尿 (0.15g/gCr以上のタンパク尿または30mg/gCr以上のアルブミン尿) 尿沈渣の異常 尿細管障害による電解質異常やその他の異常 病理組織検査による異常、画像検査による形態異常 腎移植
GFR低下	$GFR < 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$

CKDの診断基準：以上のいずれかが3ヶ月を越えて存在

(日本腎臓学会, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン, 東京医学社. (2012). より作成)

タンパク尿については、0.15g/gCr 以上または 30mg/gCr 以上のアルブミン尿の存在が重要とされている。CKD の重症度分類では国際的にはアルブミン尿が使用されるが、日本においては糖尿病に関連する疾病が疑われる時でないとい保険適応にならないことから、タンパク尿を g/gCr として評価することが推奨されている。また、健康診断などの場面においては、尿試験紙法が利用されている健診機関も多いため、タンパク尿の定性評価は、±以上を異常値としている(日本腎臓学会, 2018)。一般集団を対象とした大規模研究のメタ解析において、タンパク尿ーと比較して、±、1 +、2 + 以上で容量依存的に末期腎不全や死亡のリスクが上昇することが示されている (Chronic Kidney Disease Prognosis et al., 2010)。

腎糸球体濾過量（GFR）とは、単位時間あたりに腎糸球体で濾過される血漿量の推定量であり、腎臓の機能評価に使われる。腎糸球体は出生時には一つの腎臓毎に 75 万から 125 万個あるが、一度傷害されて失われると再生しないため、推定腎糸球体濾過量（eGFR）を測定することで残存する腎臓機能を評価できる。測定については、ゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスを使うが、煩雑で高価な検査のため、日常診療や健康診断などにおいては血清クレアチニン値に基づいて、日本人の GFR 推算式を用いて eGFR として評価する (Levey et al., 2009; Matsuo et al., 2009)。

我が国における CKD 患者は 2012 年に 13%を超え、今後さらに増加すると予想されている。CKD が進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎臓移植手術が必要になる。我が国の慢性透析患者数は 2016 年末で約 33 万人と増加し続けており、医療経済の面においても大きな問題となっている（図 1）（日本腎臓学会, 2016）。また、CKD は高血圧や動脈硬化と相互に関連し、心臓血管疾患の主要なリスク因子でもあるとされており、腎臓病を早期に発見し対処することで、健康寿命延伸に寄与すると考えられている (Sarnak et al., 2003)。2002 年に米国腎臓財団が CKD の概念を提唱し (Levey et al., 2011)、2007 年に日本においても CKD 診療ガイドラインが作成され、2016 年には生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言など、全国的な CKD 対策が推進されるようになった (日本腎臓学会, 2016)。これらのことから、CKD に係わる予測因子に関する研究も数多く行われるようになった (Chen et al., 2012; Chronic Kidney Disease Prognosis et al., 2010; Dong et al., 2014; Jin et al., 2013; Kshirsagar et al., 2004; Lin et al., 2013; Makhdoomi et al., 2013; Mostaza et al., 2006; Nagata et al., 2013; Ninomiya et al., 2008; Tangri et al., 2011; Tian et al., 2012)。

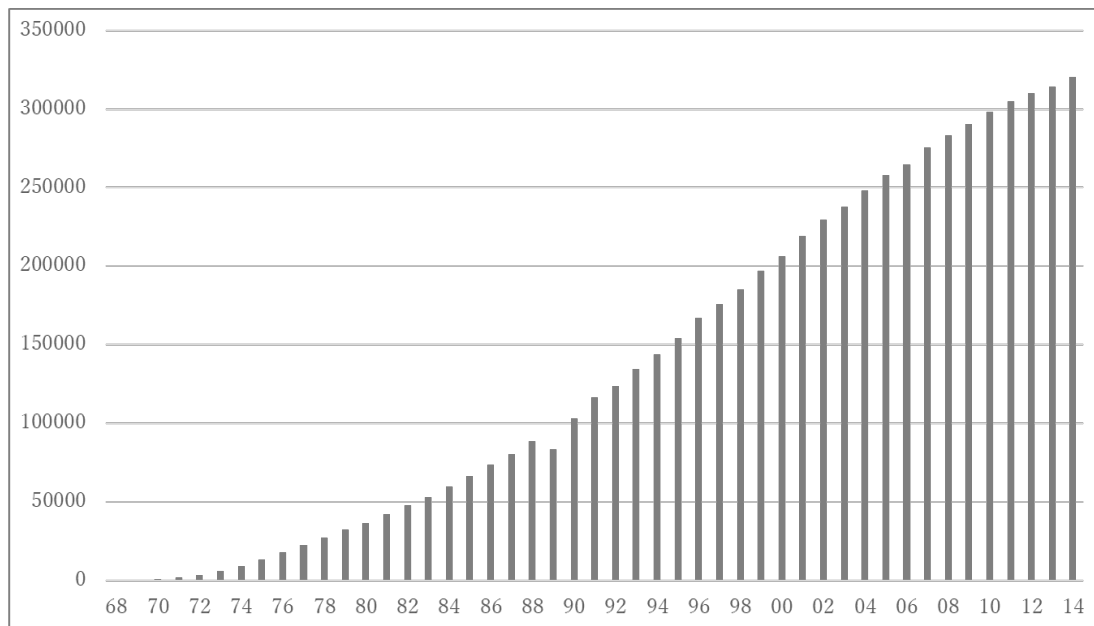


図1. 慢性透析患者数の推移

慢性糖尿病患者数は年々増加しており、今後さらに増加すると予想されている。
 (日本腎臓学会, 生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言, 東京医学社.
 (2012). より作成)

CKD の原因として、日本を含む先進国においては糖尿病や高血圧など生活習慣病によるものが最も頻度が高い傾向がある。生活習慣病が CKD を引き起こすメカニズムは、高血圧や高血糖状態の持続が全身性の血管障害を引き起こすなかで、腎糸球体の微細血管についても障害をきたすと考えられているが、CKD の発症には遺伝要因や加齢に伴う変化など様々な要因が関わっている (Goldman and Schafer, 2016; James et al., 2010; Remuzzi et al., 2006; Tangri et al., 2011)。このため、健康診断による生活習慣病の早期発見と適切な治療、保健指導による早期の生活習慣是正などによって発症予防や進行遅延を目指すことが推奨されている (日本腎臓学会, 2016)。

1.2. 足関節上腕血圧比について

足関節上腕血圧比 (ABI) は末梢動脈疾患 (PAD) の非侵襲的な検査方法として幅広く利用されており、0.90 以下の値は PAD のスクリーニングのカットオフ値として利用されている (Carter, 1968; Lin et al., 2013; Yao et al., 1969; 日本循環器学会, 2013)。ABI は足関節収縮期血圧/上腕収縮期血圧で算出され、下肢への閉塞性動脈硬化状態の進行に伴い血流が低下し、分子が小さくなるため低値を示す (Allison et al., 2010; Reed et al., 2009)。ABI 0.90 未満を PAD と定義した場合、我が国の中高年一般住民 (60 歳以上) における有病率はおおむね 1 から 3% と推察されている (Ishida et al., 2014a)。元々 ABI は 0.90 をカットオ

フ値として無症候性の動脈硬化スクリーニング検査として使用されていたが、最近の研究では循環器疾患との U 字型の関連が指摘されるようになり、1.40 以上の値も動脈の高度石灰化の存在が疑われるようになり、標準値は 1.00 から 1.40 とされるようになった (Aboyans et al., 2012; Criqui et al., 2010; Fowkes et al., 2008; Stoffers et al., 1996)。ABI 高値の病態は、下肢動脈内の中膜の硬化に伴い、血管壁の硬さが増すことで足関節収縮期血圧が上昇するためにおこる (Brooks et al., 2001)。また、欧米の大規模な観察研究により、今までは正常値であった ABI 0.91 から 0.99 についても心臓血管病の発症と有意な関連があることが示され、正常低値もボーダーラインとして循環器疾患イベントの予測指標として意味が加味されるようになってきた (Fowkes et al., 2008)。現在 PAD は全身の動脈硬化の一部という polyvascular disease の考え方が浸透しており、PAD を持つ患者は冠動脈、頸動脈、脳動脈、腎動脈などほかの部位にも動脈硬化性病変が併存している可能性が高いと考えられており、我が国の PAD 治療ガイドラインにおいても、ABI 軽度低下の患者であっても polyvascular disease/アテローム血栓症ととらえ、動脈硬化に対する積極的な包括的介入を行うことが推奨されている (日本循環器学会, 2015)。

1.3. 足関節上腕血圧比と慢性腎臓病発症に関する先行研究

PAD も全身性の動脈硬化の一部であることから、関連臓器としての腎臓への影響についても研究されている。欧米人の一般集団を対象とした ABI 0.90 以下と CKD との関連を研究した前向きコホート研究では、3 年間の追跡で ABI <0.90 群で血清クレアチニン値の 50% 以上の上昇を (O'Hare et al., 2005)、また、他の欧米人を対象とした前向きコホート研究は ABI <0.90 群で急速な eGFR 低下 (年間 3 mL/min/1.73 m² 以上) を認めている (Foster et al., 2013)。動脈硬化危険因子の保有状況が異なるアジア人の一般集団を対象にしたコホート研究は存在しない (表 2)。

表 2. ABI と CKD の関連に関する先行研究

First author, year	Study Design	No. of sample, follow up in years	Exposure	OR (95% CI)
O'Hare et al., 2005	Cohort	13655 Atherosclerosis Risk in Communities (ARC) Study, 3.51 ± 2.7	ABI group • ABI <0.90 • ABI 0.90-0.99 • ABI ≥ 1	ABI<0.90: 2.5 (1.06-5.7) ABI 0.90-0.99: 1.6 (0.79-3.3) ABI ≥ 1: reference
				Rapid eGFR decline ABI ≤ 0.90: 3.60 (1.65-7.87) ABI >0.90-1.10 : 1.33 (0.95-1.92) ABI >1.10-<1.40 : reference
Foster et al., 2013	Cohort	2,426 Framingham Offspring cohort participants who attended the sixth (1995-1998) and eighth (2005-2008) examinations, 9.5(range, 6.7-12.6)	ABI group • ABI ≤ 0.90 • ABI >0.90-1.10 • ABI >1.10-<1.40	Incident stage 3 CKD ABI ≤ 0.90: 1.68 (0.75-3.76) ABI >0.90-1.10 : 1.06 (0.77-1.47) ABI >1.10-<1.40 : reference
				Incident microalbuminuria ABI ≤ 0.90: 1.88 (0.68-5.15) ABI >0.90-1.10 : 1.32 (0.93-1.89) ABI >1.10-<1.40 : reference

一般集団における ABI 高値に関しては、心臓血管病や生活の質との関連を示した研究は存在するが(Allison et al., 2008; Criqui et al., 2010)、CKD との関連を研究したコホート研究は存在しない。日本人の健康診断受診者を対象にした横断研究で、若年成人の $1.2 \leq \text{ABI} < 1.4$ の正常高値群においてタンパク尿の上昇との関連の報告があるのみである(Ishida et al., 2014b)。

概観すると、ABI 低値との関連について、一般集団を対象としたアジア人に関するコホート研究がなく、ABI 高値との関連については、CKD をアウトカムとしたコホート研究は、人種を問わずまだない。

1.4. 本研究の目的

本研究は、日本人の一般集団における ABI と CKD の発症の関連を調べることを目的とした。

2. 本論

2.1. 研究方法

2.1.1 研究対象者

2003 年 1 月から 2010 年 12 月の間に、札幌市内の一健診機関で健康診断を受診したもののうち ABI 測定があった 8828 名を対象とした。年齢 30 歳未満と 80 歳以上、既往歴に腎臓病、心臓病、または脳卒中がある、初回測定での eGFR $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満、タンパク尿 +1 以上、使用項目の情報欠損を除外した 7994 名を追跡対象とした。そのうちベースライン調査以降の受診がなかった 2922 名を除外した 5072 名 (63.4%) を解析対象とした。追跡調査はその後の年次的な健康診断の結果を利用し、2014 年 3 月末日まで行った(図 2)。

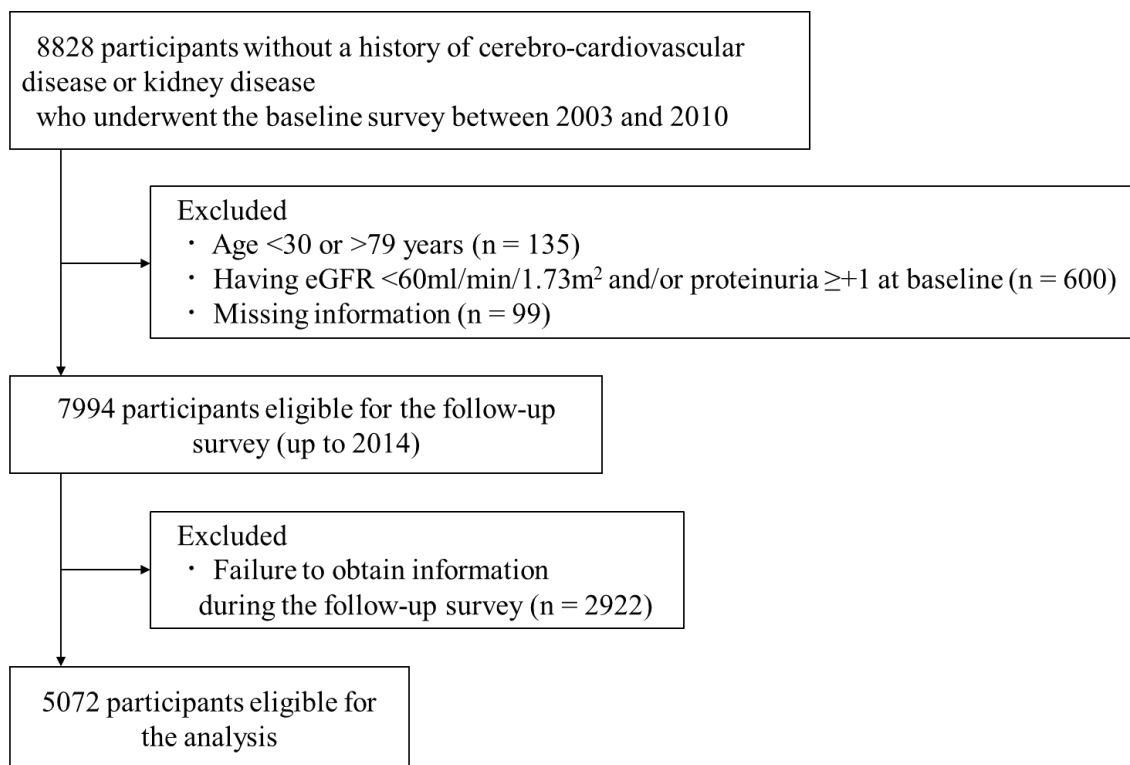


図2. 対象者フローチャート

2.1.1. 倫理的配慮

本研究は北海道大学大学院医学研究院（医 15-028）および医療法人溪仁会手稲溪仁会病院の倫理委員会の承認を得た。情報収集時の研究利用の事前同意があったため、後ろ向きコホート研究である本研究についての対象者個人への同意書の再取得は省略した。

2.1.2. 調査項目と測定方法

ベースライン調査

ABI 測定は振動法を使用した自動測定装置（BP-203RPE III; Omron-Colin Co., Tokyo Japan）を使用した。対象者は5分間仰臥位で安静姿勢を保持した後、測定を行った。全ての測定は臨床検査技師が行った。同時に計測する両上腕の血圧のうち、高い方をABI計算の分母に使用し、両側下肢の血圧それぞれを分子として両側のABIを計算し、その平均値を対象者のABIとして利用した。PADのスクリーニングとしては、一般的に左右のABI値のうち低い方の数値を利用するが、ABIと心臓血管疾患のU字型の関連の先行研究などから、本研究ではABI低値と高値の両方について検証するため平均値を採用した（Aboyans et al., 2012; Criqui et al., 2010; Fowkes et al., 2008; Stoffers et al., 1996）。採血サンプルは前日から絶食状態で取得し、血糖、HbA1c、総コレステロール、高密度リポタンパク（HDL）コレステロールを測定した。タンパク尿の測定は試験紙法（ユリフレッ

ト S/アークレイ(株) で行った。eGFR の計算は Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation の日本人係数を使用した(Horio et al., 2010; Levey et al., 2009)。体格指数(BMI)は身体計測の体重と身長から計算した。自記式質問票によって、対象者の性別、年齢、喫煙歴、既往歴の情報を得た。

2.1.3. 慢性腎臓病の定義

プライマリアウトカムである慢性腎臓病発症は、eGFR<60 mL/min/1.73 m² かつ/またはタンパク尿 (≥1+) の基準で判断した。

2.1.4. 統計解析

解析対象者を ABI 区分で 5 群に分け (ABI 0.90–0.99、ABI 1.00–1.09、ABI 1.10–1.19、ABI 1.20–1.29、ABI 1.30–1.39)、CKD 発症の発生を比較した。追跡不能となった対象者は、最後に有効数値を得た調査を最後に打ち切りとした。コックス比例ハザードモデルを用いて、各群の CKD 発症に関するハザード比と 95%信頼区間 (CI) を算出した。比較対象集団はアジア人と日本人の中年から老年者を対象とした先行研究の平均値から ABI 1.10–1.19 とした(Aboyans et al., 2007; Ishida et al., 2014a)。交絡因子は、年齢、性別、eGFR、BMI、喫煙習慣、収縮期血圧、non-HDL コレステロール、糖尿病状態 (空腹時血糖 ≥126mg/dl または HbA1c ≥6.5%) とした(Kashiwagi et al., 2012)。eGFR の計算で、Modification of Diet in Renal Disease の式と日本人係数、The Japanese Society of Nephrology Chronic Kidney Disease Initiative の式を感度分析に使用した(Matsuo et al., 2009)。

2.2. 結果

2.2.1. 対象者の属性

ABI 群ごとの対象者の分布は、ABI 0.90–0.99 群が 80 名、ABI 1.00–1.09 群が 843 名、ABI 1.10–1.19 群が 2864 名、ABI 1.20–1.29 群が 1209 名、ABI 1.30–1.39 群が 76 名であった。ABI の低い群において女性の割合が高く、non-HDL コレステロールの値が高かった。また、ABI の高い群において年齢が高く、喫煙者の割合が多く、血圧が高く、糖尿病の割合が高かった (表 3)。

表 3. ABI 群ごとの初回調査時の対象者 5072 名の背景情報

	Overall (n = 5072)	Ankle-brachial index					P
		0.90–0.99 (n = 80)	1.00–1.09 (n = 843)	1.10–1.19 (n = 2864)	1.20–1.29 (n = 1209)	1.30–1.39 (n = 76)	
Female, %	29.0 (1470)	43.8 (35)	45.1 (380)	29.6 (847)	16.8 (203)	6.6 (5)	<0.001
Age (yrs)	50.6 ± 8.7	47.2 ± 10.0	47.8 ± 8.9	50.7 ± 8.5	52.2 ± 8.2	53.8 ± 7.5	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.7 ± 3.2	23.6 ± 4.9	23.2 ± 3.8	23.5 ± 3.0	24.3 ± 3.1	25.3 ± 2.8	<0.001
Smoking status, %							
Never smoker	44.1 (2237)	43.8 (35)	48.8 (411)	44.5 (1275)	40.5 (490)	34.2 (26)	
Ex-smoker	22.4 (1136)	25.0 (20)	17.9 (151)	21.5 (617)	26.9 (325)	30.3 (23)	<0.001
Current smoker	33.6 (1699)	31.3 (25)	33.3 (281)	33.9 (972)	32.6 (394)	35.5 (27)	
Systolic blood pressure (mmHg)	119.6 ± 15.9	116.2 ± 16.5	116.2 ± 15.7	119.3 ± 15.6	122.2 ± 16.1	125.8 ± 14.4	<0.001
Non-HDL cholesterol (mg/dl)	152.0 ± 34.5	159.0 ± 43.6	151.5 ± 36.9	152.8 ± 34.3	150.1 ± 32.4	146.7 ± 32.4	0.04
Diabetes, %	5.1 (261)	6.3 (5)	4.4 (37)	5.3 (151)	4.9 (59)	11.8 (9)	0.08
eGFR (ml/min/1.73m ²)	84.5 ± 8.2	87.5 ± 8.1	86.8 ± 8.4	84.3 ± 8.1	83.4 ± 7.8	81.4 ± 8.5	<0.001

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein.

Data are presented as mean ± standard deviation for continuous variables and % (number) for categorical variables.

P values were calculated by one-way analysis of variance for continuous variables and Chi-Square test for categorical variables.

CKD was defined as eGFR < 60ml/min/1.73m² and/or proteinuria ≥+1 on urine dipstick (reference 1,2).

GFR was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation with the coefficient for Japanese population (reference 32).

Diabetes was defined as a fasting plasma glucose level ≥ 126 mg/dl and/or HbA1c ≥ 6.5%.

2.2.2. 足関節上腕血圧比と慢性腎臓病発症との関連

平均追跡期間 5.1 年で、CKD の発症率 (/100 人年) は ABI 0.90-0.99 群で 3.04、ABI 1.00-1.09 群で 1.58、ABI 1.10-1.19 群で 1.72、ABI 1.30-1.39 群で 3.33 であった。年齢、性別、収縮期血圧、糖尿病などの交絡因子を調整した後の各群のハザード比は ABI 0.90-0.99 群で 2.14 (95%CI 1.16-3.92) 、ABI 1.00-1.09 群で 1.08 (0.83-1.41)、ABI 1.20-1.29 群で 1.03 (0.83-1.29)、ABI 1.30-1.39 群で 1.37 (0.77-2.47)であった。交絡因子を調整後も対照群と比較して、ABI 0.90-0.99 群でおよそ 2 倍の CKD 発症の上昇を認めた (表 4)。

表 4. ABI 群ごとの CKD 発症のハザード比

	Ankle-brachial index				
	0.90–0.99 (n = 80)	1.00–1.09 (n = 843)	1.10–1.19 (n = 2864)	1.20–1.29 (n = 1209)	1.30–1.39 (n = 76)
Cases	11	70	253	120	12
Person-years of follow-up	361.6	4443.6	14700.5	5961.6	360.6
Incidence rate (/100 person-years)	3.04	1.58	1.72	2.01	3.33
Age and sex-adjusted HR (95% CI)	2.09 (1.14–3.82)	1.08 (0.83–1.41)	Reference	1.06 (0.85–1.31)	1.69 (0.94–3.01)
Multivariate-adjusted HR (95% CI)	2.14 (1.16–3.92)	1.08 (0.83–1.41)	Reference	1.03 (0.83–1.29)	1.37 (0.77–2.47)

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio. Multivariate-adjusted model included the following covariates: age, sex, body mass index, smoking status, systolic blood pressure, non-high-density lipoprotein cholesterol, diabetes status, and baseline eGFR.

CKD was defined as eGFR < 60ml/min/1.73m² and/or proteinuria ≥+1 on urine dipstick (reference 1,2).

GFR was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation with the coefficient for Japanese population (reference 32).

2.3. 考察

2.3.1. 足関節上腕血圧比低値と慢性腎臓病発症リスク上昇について

ABI 正常低値である ABI 0.90-0.99 群でおよそ 2 倍の CKD 発症の上昇を認めた。この結果は、2 つの一般欧米人を対象にした先行研究の結果と一致している (Foster et al., 2013; O'Hare et al., 2005)。O'Hare らの研究では ABI<0.9 群において 3 年間の追跡で 50% 以上の血清クレアチニン値の上昇を有意に認め、Foster らの研究では ABI<0.9 群において急速な eGFR の低下 (年間 3 ml/min/1.73m² 以上の eGFR 値の低下) を有意に認めていた。これらの研究は、本研究で有意差を認めた ABI 正常低値である ABI 0.90-0.99 群では有意差を認めていないが、O'Hare らの研究では ABI 0.90-0.99 群において ABI>1.00 群と比較してオッズ比 1.9 (95%CI 0.97-3.80) を認めており、同様に Foster の研究でも ABI 0.90-1.10 群において ABI 1.10-1.40 群と比較して、オッズ比 1.32 (95%CI 0.93-1.89) を認めていた。初の日本人を対象とした本研究とこれらの先行研究とは、対象者の特性、ABI 区分、アウトカムなど研究手法の違いはあるが、研究結果は相互に支持しうるものであった。過去の研究では ABI 0.90-0.99 は腎臓への影響については正常値の範囲内とされていたものであり、本研究はこの面において有用な結果を示すことができたと考える。

2.3.2. 足関節上腕血圧比高値の影響と U 字型のリスク上昇について

元々 ABI は低値を末梢閉塞性動脈疾のスクリーニング検査として利用できることから始まった研究ではあるが、近年 ABI 高値も動脈中の中膜の硬化の病的状態を表すことが明らかになり、血管関連疾患との U 字型の関係が示されるようになった。U 字型となるメカニズムは、ABI 低値では粥状硬化症に伴う末梢閉塞性の動脈硬化が病態であり、ABI 高値では下肢の中膜の肥厚に伴う動脈硬化が病態となる (Allison et al., 2008; Brooks et al., 2001)。低値と高値のいずれも全身性の血管病変の進行と関連しており、ABI 高値も死亡、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、生活の質等との関連を認めている (Allison et al., 2008; Criqui et al., 2010; Fowkes et al., 2008)。本研究結果を利用した探索的な性別ごとの層別解析でも、男性においては先行研究でも示されていた U 字型の関係を支持する結果を認めたが (表 5)、女性については ABI の高い群で十分な症例数がなく、解析することはできなかった。本研究では対象者が比較的若く健康であるため、ABI 異常値である ABI<0.90 の対象者は 3 名、ABI>1.39 の対象者は 1 名しかおらず、解析対象者の選定後に残った対象者はすべて ABI 0.9 から 1.39 内の分布となったため、U 字型リスク上昇の両端部分について解析することはできなかった。女性が低い ABI 値を示す傾向は、先行研究と同様であった (Aboyans et al., 2012)。

表 5. ABI 群ごとの CKD 発症のハザード比 (男性)

	Ankle-brachial index				
	0.90–0.99 (n = 45)	1.00–1.09 (n = 463)	1.10–1.19 (n = 2017)	1.20–1.29 (n = 1006)	1.30–1.39 (n = 71)
Cases	10	50	212	107	12
Person-years of follow-up	234	2407	10725	4979	346
Incidence rate (/100 person-years)	4.28	2.08	1.98	2.15	3.47
Age-adjusted HR (95% CI)	2.61 (1.39–4.94)	1.13 (0.83–1.54)	Reference	1.02 (0.81–1.29)	1.78 (0.99–3.19)
Multivariate-adjusted HR (95% CI)	2.29 (1.26–4.54)	1.10 (0.81–1.50)	Reference	0.98 (0.77–1.23)	1.40 (0.78–2.53)

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio.

Multivariate-adjusted model included the following covariates: age, body mass index, smoking status, systolic blood pressure, non-high-density lipoprotein cholesterol, diabetes status, and baseline eGFR.

CKD was defined as eGFR < 60ml/min/1.73m² and/or proteinuria ≥+1 on urine dipstick (reference 1,2).

GFR was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation with the coefficient for Japanese population (reference 32).

2.3.3. 足関節上腕血圧比異常が慢性腎臓病を引き起こすメカニズム

ABI 低値は下肢への動脈閉塞を示すと同時に、冠動脈疾患、脳血管疾患、全身性のアテローム性硬化症を示すとされている (Aboyans et al., 2012; Criqui et al., 2010; Fowkes et al., 2008)。ABI 低値と全身性の動脈硬化症の関係に加え、いくつかの先行研究が全身性の動脈硬化症と腎臓の障害との関連を示している。岩切らの日本人を対象とした剖検症例研究では、腎動脈の内膜中膜比の上昇、腎動脈の硝子化、糸球体硬化が全身性の動脈硬化と関連していたことを示していた (Iwakiri et al., 2014)。Kasiske らの欧米人を対象とした剖検症例研究では、全身性の動脈硬化は、腎臓内の血管病変や糸球体硬化症と関連していることを示していた (Kasiske, 1987)。Tracy らの欧米人を対象とした剖検症例研究では、腎動脈の硝子化と冠動脈のアテローム硬化との関連を示していた (Tracy et al., 1996)。中村らの日本人を対象とした剖検症例研究では、総腸骨動脈の無症候性プラークは全身性の動脈硬化と腎不全と関連していたことを示していた (Nakamura et al., 2017)。これらの研究結果は ABI 低値が全身性の動脈硬化を示しており、将来の腎血管病変によるタンパク尿や eGFR の低下を予測するとする本研究の結果を支持するものと考えられる。その他に ABI 異常値と CKD 発症に関わるメカニズムとして考えられることの一つとして、Ozkaramanli らの研究では、過去に冠動脈バイパス手術の既往のある対象者において、ABI 低値と高値の両方において血中サイトカイン値の上昇を認めており、(Ozkaramanli Gur et al., 2018)、炎症性サイトカインによる腎臓への悪影響も考えられた。二つ目として、Wang らの研究では、正常 ABI (1.00-1.39) 群と比較して ABI 正常低値 (0.91-0.99) と正常高値群 (≥ 1.4) において間欠性跛行の頻度が高いことや、ABI 低値と高値群において高血圧治療薬の使用頻度が高いと報告しており (Wang et al., 2005)、動脈硬化に伴う症状治療や高血圧治療に関わる薬剤による腎臓への悪影響の可能性も考えられた。

2.3.4. 本研究の強みと弱み

本研究の強みは、対象者数が多く追跡期間が合計 24592.1 人年あることが上げられる。弱みとしては、研究参加者が単一健診機関の受診者であることから一般化について注意が必要である点がある。また、健康診断を受診した対象者のうち、自発的に ABI 測定を選択したものを対象としているため、より健康意識が高く、将来の CKD 発症も少ない可能性がある者を対象集団としている可能性があり、選択バイアスについて注意が必要である。二つ目としては、対象者が比較的若く健康であるため、ABI < 0.90 と ABI > 1.39 群に分けられる対象者が少なく、U 字型のリスク上昇が示されている ABI 低値と高値の解析が十分にできなかったことがある。三つ目としては、7994 名の対象者のうち 36.5% (2992 名) の追跡結果がないため除外されていることと、5072 名の解析対象者のうち、23.7% (1145 名) が 2010 年までの追跡を完遂できず途中で打ち切りとなっていることがある。しかし、初回調査時の背景情報は解析除外者、打ち切り者、追跡完遂者のいずれも似ており、調査対象者のフォローアップ期間も ABI 群に係わらず似ていた。四つ目としては、アウトカム評

価が1回のクレアチニン測定で行われており、本来のCKDの診断基準である最低3ヶ月以上の経過観察を行えていないため、結果測定の正確性に注意が必要である。最後に、高血圧、脂質異常症、糖尿病の医療情報を加味した解析が行えていない点がある。

2.4. 結論

本研究で得られた新知見

- アジア人においてABI 正常低値はCKDの発症と関連する

本研究では、ABI 0.90-0.99はCKDの発症を予測するものであり、ABI 正常低値は循環器疾患だけでなく、腎臓疾患についても将来のCKD発症を予測する指標として役に立つ可能性がある結果を認めた。また、アジア人におけるABI 正常低値とCKD発症の関連を初めて示した研究である。

我が国では人口の高齢化や糖尿病の増加などに伴い、CKDや人工透析患者の数は年々増加しており、早期発見や治療に関する対策がより一層必要になってくることが考えられる。本研究で得られた知見の利用方法として、一つ目は、今まで正常値とされていたABI 0.9-0.99域やABI 1.30-1.40などのボーダーライン域の数値を利用し、アジア人における心臓血管疾患や腎臓疾患のリスク評価に関する研究が展開されていく可能性が考えられる。本研究では、比較的健康な成人を中心とした対象であったため、先行研究で示されていたような、ABIと心臓血管疾患等の発症リスクとの間で認められたU字型の関連について詳細に検討することはできなかったが、ABI 0.9以下について一般アジア人を対象にCKD発症との関連を見たコホート研究はまだなく、また、ABI 正常高値やABI 高値についても、一般集団を対象としてCKDとの関連を見たコホート研究はない。今後より大きな規模の観察研究を通じて、心臓血管疾患や腎臓疾患のリスク評価に関する研究が行われていく可能性が考えられる。二つ目は、軽度の全身性の血管病変を評価出来る指標を利用し、より早期にCKDのリスク評価を行う研究が展開されていく可能性が考えられる。CKDの原因は生活習慣病だけでなく遺伝要因や加齢など様々な要因が関わるものであり、健康診断などから有用な情報を得る知見が深まれば、CKDの早期発見と適切な治療、保健指導による早期の生活習慣是正などによる発症予防や進行遅延などの可能性が考えられる。三つ目は、ABI 低値によって示される閉塞性動脈硬化症の病態や、ABI 高値によって示される中膜の動脈硬化の病態が、その進行に伴ってCKDを引き起こしていくメカニズムについても知見を集積させていく必要があると考えられる。CKDの適切な治療を通じた健康寿命延伸に寄与するため、今後より幅広い年齢のアジア人を対象にし、初回評価時の情報収集、追跡方法、結果の評価方法を整備した調査を行うことを今後の追加調査では検討する必要がある。

謝辞

研究を進めるにあたりご指導いただきました北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室玉腰暁子教授、中村幸志准教授（現職：琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学講座教授）、教室の皆様、研究を実施した健診機関の関係者と研究参加者に心より深く御礼申し上げます。

利益相反

学位申請者は医療法人溪仁会溪仁会円山クリニックで勤務しており、本研究はそこで得られたデータを用いた。

引用文献

Aboyans, V., Criqui, M.H., Abraham, P., Allison, M.A., Creager, M.A., Diehm, C., Fowkes, F.G., Hiatt, W.R., Jonsson, B., Lacroix, P., *et al.* (2012). Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 126, 2890-2909.

Aboyans, V., Criqui, M.H., McClelland, R.L., Allison, M.A., McDermott, M.M., Goff, D.C., Jr., and Manolio, T.A. (2007). Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg* 45, 319-327.

Allison, M.A., Aboyans, V., Granston, T., McDermott, M.M., Kamineni, A., Ni, H., and Criqui, M.H. (2010). The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 171, 368-376.

Allison, M.A., Hiatt, W.R., Hirsch, A.T., Coll, J.R., and Criqui, M.H. (2008). A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 51, 1292-1298.

Brooks, B., Dean, R., Patel, S., Wu, B., Molyneaux, L., and Yue, D.K. (2001). TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med* 18, 528-532.

Carter, S.A. (1968). Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation* 37, 624-637.

Chen, F.A., Yang, C.Y., Yang, W.C., Chen, J.Y., Ng, Y.Y., Li, S.Y., Liu, W.S., Cheng, S.T., Wang, Y.J., and Lin, C.C. (2012). Ankle-brachial index is a powerful predictor of renal outcome and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *ScientificWorldJournal* 2012, 238494.

Chronic Kidney Disease Prognosis, C., Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B.C., Woodward, M., Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., and Gansevoort, R.T. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375, 2073-2081.

Criqui, M.H., McClelland, R.L., McDermott, M.M., Allison, M.A., Blumenthal, R.S., Aboyans, V., Ix, J.H., Burke, G.L., Liu, K., and Shea, S. (2010). The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 56, 1506-1512.

Dong, X., Wu, D., Jia, C., Ruan, Y., Feng, X., Wang, G., Liu, J., Shen, Y., Li, H., and Li, L. (2014). Low ankle-brachial index is associated with early-stage chronic kidney disease in type 2 diabetic patients independent of albuminuria. *PLoS One* 9, e109641.

Foster, M.C., Ghuman, N., Hwang, S.J., Murabito, J.M., and Fox, C.S. (2013). Low ankle-brachial index and the development of rapid estimated GFR decline and CKD. *Am J Kidney Dis* 61, 204-210.

Fowkes, F.G., Murray, G.D., Butcher, I., Heald, C.L., Lee, R.J., Chambless, L.E., Folsom, A.R., Hirsch, A.T., Dramaix, M., deBacker, G., *et al.* (2008). Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 300, 197-208.

Goldman, L., and Schafer, A.I. (2016). *Goldman-Cecil medicine* 25th ed. Elsevier/Saunders.

Horio, M., Imai, E., Yasuda, Y., Watanabe, T., and Matsuo, S. (2010). Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 56, 32-38.

Ishida, A., Miyagi, M., Kinjo, K., and Ohya, Y. (2014a). Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardiol* 21, 712-718.

Ishida, A., Nakachi-Miyagi, M., Kinjo, K., Iseki, K., and Ohya, Y. (2014b). A high normal ankle-brachial index is associated with proteinuria in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study. *J Hypertens* 32, 1435-1443.

Iwakiri, T., Sato, Y., Matsuura, Y., Hatakeyama, K., Marutsuka, K., Yamashita, A., Fujimoto, S., Kitamura, K., and Asada, Y. (2014). Association between renal vasculature changes and generalized atherosclerosis: an autopsy survey. *J Atheroscler Thromb* 21, 99-107.

James, M.T., Hemmelgarn, B.R., and Tonelli, M. (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 375, 1296-1309.

Jin, X., Ma, J.H., Shen, Y., Luo, Y., Su, X.F., Chen, Y.Y., Qi, S.K., and Wu, J.D. (2013). An analysis of the relationship between ankle-brachial index and estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Angiology* 64, 237-241.

Kashiwagi, A., Kasuga, M., Araki, E., Oka, Y., Hanafusa, T., Ito, H., Tominaga, M., Oikawa, S., Noda, M., Kawamura, T., *et al.* (2012). International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Investig* 3, 39-40.

Kasiske, B.L. (1987). Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 31, 1153-1159.

Kshirsagar, A.V., Coresh, J., Brancati, F., and Colindres, R.E. (2004). Ankle brachial index independently predicts early kidney disease. *Ren Fail* 26, 433-443.

Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B.C., Matsushita, K., Gansevoort, R.T., Kasiske, B.L., and Eckardt, K.U. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80, 17-28.

Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., 3rd, Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., *et al.* (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150, 604-612.

Lin, J.S., Olson, C.M., Johnson, E.S., and Whitlock, E.P. (2013). The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 159, 333-341.

Makhdoomi, K., Mohammadi, A., Yekta, Z., Aghasi, M.R., Zamani, N., and Vossughian, S. (2013). Correlation between ankle-brachial index and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Iran J Kidney Dis* 7, 204-209.

Matsuo, S., Imai, E., Horio, M., Yasuda, Y., Tomita, K., Nitta, K., Yamagata, K., Tomino, Y.,

Yokoyama, H., Hishida, A., *et al.* (2009). Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53, 982-992.

Mostaza, J.M., Suarez, C., Manzano, L., Cairols, M., Garcia-Iglesias, F., Sanchez-Alvarez, J., Ampuero, J., Godoy, D., Rodriguez-Samaniego, A., and Sanchez-Zamorano, M.A. (2006). Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 17, S201-205.

Nagata, M., Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Murakami, Y., Irie, F., Sairenchi, T., Miura, K., Okamura, T., Ueshima, H., and Group, E.-J.R. (2013). Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. *Am J Epidemiol* 178, 1-11.

Nakamura, E., Sato, Y., Iwakiri, T., Yamashita, A., Moriguchi-Goto, S., Maekawa, K., Gi, T., and Asada, Y. (2017). Asymptomatic Plaques of Lower Peripheral Arteries and Their Association with Cardiovascular Disease: An Autopsy Study. *J Atheroscler Thromb* 24, 921-927.

Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Tokuda, Y., Doi, Y., Arima, H., Harada, A., Ohashi, Y., Ueshima, H., and Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study, G. (2008). Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* 118, 2694-2701.

O'Hare, A.M., Rodriguez, R.A., and Bacchetti, P. (2005). Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 165, 1481-1485.

Ozkaramanli Gur, D., Gur, O., Guzel, S., Akyuz, A., Gurkan, S., Alpsoy, S., Gulec, N.S., and Koc, F. (2018). Inflammatory Mediators Across the Spectrum of Ankle-Brachial Index. *J Atheroscler Thromb*.

Reed, J.F., 3rd, Eid, S., Edris, B., and Sumner, A.D. (2009). Prevalence of peripheral artery disease varies significantly depending upon the method of calculating ankle brachial index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16, 377-381.

Remuzzi, G., Benigni, A., and Remuzzi, A. (2006). Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 116, 288-296.

Sarnak, M.J., Levey, A.S., Schoolwerth, A.C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L.L., McCullough, P.A., Kasiske, B.L., Kelepouris, E., Klag, M.J., *et al.* (2003). Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108, 2154-2169.

Stevens, P.E., Levin, A., and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 158, 825-830.

Stoffers, H.E., Kester, A.D., Kaiser, V., Rinkens, P.E., Kitslaar, P.J., and Knottnerus, J.A. (1996). The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 49, 1401-1405.

Tangri, N., Stevens, L.A., Griffith, J., Tighiouart, H., Djurdjev, O., Naimark, D., Levin, A., and Levey, A.S. (2011). A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305, 1553-1559.

Tian, S.L., Tian, X.K., Han, Q.F., Axelsson, J., and Wang, T. (2012). Presence of peripheral arterial disease predicts loss of residual renal function in incident CAPD patients. *Perit Dial Int* 32, 67-72.

Tracy, R.E., Strong, J.P., Newman, W.P., 3rd, Malcom, G.T., Oalman, M.C., and Guzman, M.A. (1996). Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25 to 54 years. *Kidney Int* 49, 564-570.

Wang, J.C., Criqui, M.H., Denenberg, J.O., McDermott, M.M., Golomb, B.A., and Fronek, A. (2005). Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 112, 3501-3508.

Yao, S.T., Hobbs, J.T., and Irvine, W.T. (1969). Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 56, 676-679.

日本循環器学会 (2013). 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン.

日本循環器学会 (2015). 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015 年改訂版) .

日本腎臓学会 (2016). 生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言 ～ CKD (慢性腎臓病) の発症予防・早期発見・重症化予防～. 東京医学社.

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