

令和6年度

さいたま市地域医療研究費補助事業報告書

研究題目；

慢性腎臓病患者における動脈硬化進展の危険因子
同定と予測式作成

研究代表者

自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科 平井啓之

研究協力者

自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科 森野諄紀、

睦好祐子、宮澤晴久、伊藤聖学、大河原晋、森下義幸

自治医科大学附属さいたま医療センター 臨床検査部 小野口晃、

渡野達朗、渡辺珠美、尾本きよか

株式会社アゼスト 鹿内拓、張志穎、佐々木厚滋

目次

1. 研究要約
2. 研究目的
3. 研究方法
4. 研究対象・条件
5. 結果
6. 考察
7. 文献
8. 表・図
9. その他（投稿中の論文）

1. 研究要約

(目的) 動脈硬化は慢性腎臓病 (CKD) 患者の頻度の高い合併症の 1 つであり、CKD 患者の主要な死因である心血管イベント (心筋梗塞、脳卒中) を引き起こすため、動脈硬化の進展を早期に発見し的確な治療介入を行うことが重要である。超音波検査で測定した頸動脈壁肥厚 [頸動脈最大内膜中膜複合体厚: maximum-carotid intima-media thickness (maximum-IMT)] は動脈硬化の確立された指標であり、maximum-IMT の年次変化は心血管イベント発症リスクと正相関することが証明されている。本研究では、CKD 患者における maximum-IMT の年次変化に寄与する因子を同定し、さらに maximum-IMT の年次変化に寄与する臨床パラメーターを用いて maximum-IMT 年次変化の予測式作成を行うことを目的とした。

(方法) 頸動脈超音波検査を 1 年の間隔を空けて 2 回施行された CKD 患者 420 名 (男性 64.3%、平均年齢 69.1 ± 13.2 歳、平均推定糸球体濾過量 38.0 ± 17.3 mL/min/1.73 m²、stage G1:2 名; G2:36 名; G3a:108 名; G3b:119 名; G4:120 名; G5:35 名) を対象とした。Maximum-IMT の年次変化と関連する臨床パラメーターを重回帰分析にて解析し、maximum-IMT 年次変化の予測式を作成した。予測式の精度を Pearson の相関分析および Bland-Altman 分析を用いて評価した。

(結果) Maximum-IMT の年次変化は 0.01 ± 0.46 mm/year であった。Maximum-IMT の年次変化と関連する因子はベースラインの maximum-IMT (標準偏回帰係数 (β) = -0.272 , $p < 0.001$)、時間平均亜鉛値 (β = -0.179 , $p < 0.001$)、時間平均尿酸値 (β = 0.097 , $p = 0.038$) であり、以下の重回帰式を得た。
Maximum-IMT 年次変化 (mm/year) = $-0.119 \times$ ベースラインの maximum-IMT - $0.006 \times$ 時間平均亜鉛値 + $0.040 \times$ 時間平均尿酸値 + 0.475
予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化には弱い正の相関関係が見られた ($r = 0.329$, $p < 0.001$)。予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化は 95% 一致限界の範囲内の一致度を示した。

(結論) CKD 患者における maximum-IMT 年次変化の関連因子はベースラインの maximum-IMT、時間平均亜鉛値、時間平均尿酸値であった。ベースラインの maximum-IMT、時間平均亜鉛値、時間平均尿酸値からなる maximum-IMT 年次変化の予測式は実測値と有意な正の相関を認めたが、その相関度は強くなかった。

2. 研究目的

動脈硬化は慢性腎臓病（CKD）患者の頻度の高い合併症の 1 つであり、CKD 患者の主要な死因である心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中）を引き起こすため、動脈硬化の進展を早期に発見し的確な治療介入を行うことが重要である¹。CKD 患者の動脈硬化進展には、CKD の背景因子（年齢、喫煙、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症など）に加えて、CKD 特有の因子（貧血、鉄欠乏、亜鉛欠乏、蛋白尿、体液貯留、電解質異常、慢性炎症、アシドーシスなど）が関与していると考えられている²（図 1）。超音波検査で測定した頸動脈壁肥厚〔頸動脈最大内膜中膜複合体厚：maximum-carotid intima-media thickness (maximum-IMT)〕は動脈硬化の確立された指標である³。Maximum-IMT の年次変化は心血管イベント発症リスクと正相関することがメタ解析で証明されており⁴、maximum-IMT の年次変化を計測することにより動脈硬化の進展を評価することが可能である（図 2）。非 CKD 患者では、年齢、喫煙、血圧、LDL-コレステロールが maximum-IMT の年次変化に寄与することが複数の研究で示されている⁵⁻⁷。一方 CKD 患者では、LDL-コレステロールおよび中性脂肪が maximum-IMT の年次変化に寄与することを報告した研究が 1 つあるものの⁸、症例数が統計学的に十分でないことに加えて CKD 特有の因子について検討できておらず、CKD 患者の動脈硬化進展の危険因子は十分に解明されていない。本研究では、統計学的に十分な数の CKD 患者の臨床検査データを用いて maximum-IMT の年次変化に寄与する因子を同定し、さらに maximum-IMT の年次変化に寄与する臨床パラメーターを用いて maximum-IMT 年次変化の予測式作成を行うことを目的とした。

3. 研究方法

(1) 研究デザイン

本研究は単一施設後ろ向き観察研究である。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会によって承認済みであり、ヘルシンキ宣言に含まれる倫理原則に従って実施された。本研究の情報は掲示板に公開され、研究対象者が拒否できる機会を保障した。当センターで頸動脈超音波検査を1年の間隔を空けて2回施行されたCKD患者は420名おり、これらの患者を研究対象とした(図3)。電子カルテより臨床パラメーター〔背景因子(性別, 年齢, 体重, 血圧)、既往歴(糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 高尿酸血症)、生活歴(喫煙, 飲酒)、臨床検査値(LDL-コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 血糖, HbA1c, ヘモグロビン, C-reactive protein, 重炭酸イオン, 副甲状腺ホルモン, 脳性ナトリウム利尿ペプチド, 血清鉄, フェリチン, 亜鉛, ナトリウム, カリウム, カルシウム, リン, マグネシウム, 推算糸球体濾過量(eGFR), 尿蛋白排泄量, 塩分摂取量)〕を抽出した。Maximum-IMTの年次変化と関連する臨床パラメーターを重回帰分析にて解析し、maximum-IMT年次変化の予測式を作成した。予測式の精度をPearsonの相関分析およびBland-Altman分析を用いて評価した。

(2) 頸動脈壁肥厚の評価方法

自治医科大学附属さいたま医療センターの超音波検査室にてリニア型超音波プローブ(Aplio TA500; Toshiba, Tokyo, Japan)を用いて測定したデータを解析に用いた。IMTは頸動脈の後壁における内腔と内膜の界面および中膜と外膜の界面を表す2つの平行なエコーライン間の距離として測定した(図2)。Maximum-IMTは両側の総頸動脈、頸動脈洞および内頸動脈の領域における観察可能な最大の頸動脈IMTと定義した(図2)。

(4) 臨床パラメーターの測定

血液検査および尿検査は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床検査部にて施行した。eGFRは日本腎臓学会から提唱されている推算式: $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times age^{-0.287} \times serum \ creatinine^{-1.094}$ (女性では0.739倍)を用いて算出した。高血圧は収縮期血圧 ≥ 140 mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 90 mmHgまたは現在の降圧薬の使用と定義した。糖尿病はHbA1c値 $\geq 6.5\%$ 、または血糖降下薬やインスリン製剤の使用と定義した。脂質異常症はLDLコレステロール ≥ 140 mg/dLまたはHDLコレステロール < 40 mg/dLまたは中性脂肪 ≥ 150 mg/dL

または現在の脂質降下薬の使用と定義した。高尿酸血症は血清尿酸値 $\geq 7.0\text{mg/dL}$ または現在の尿酸降下薬の使用と定義した。

(5) 統計解析方法

データ処理および統計解析は株式会社アゼストに委託し、KNIME version 4.7.1 (KNIME, Zurich, Switzerland)を用いて行った。Maximum-IMT の年次変化は1年後の値からベースラインの値を減じて算出した。臨床パラメーターは1年間の時間平均値 (0, 3, 6, 9, 12 ヶ月の値の平均値)を用いた。連続変数は平均 $\pm$ 標準偏差または中央値 [四分位範囲]、カテゴリー変数は度数とパーセントで表示した。単回帰分析で maximum-IMT の年次変化と有意な関連が見られた変数を用いて重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、有意であった変数を用いて maximum-IMT 年次変化の重回帰式を作成した (図 4)。予測式で得られた maximum-IMT 年次変化と実際の maximum-IMT 年次変化との相関関係の評価には Pearson の相関係数を用いた。予測式で得られた maximum-IMT 年次変化と実際の maximum-IMT 年次変化との一致度の評価には Bland-Altman 分析を用いた。全ての解析において、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

4. 研究対象・条件

当院通院中の患者のうち、以下の選択基準と除外基準を満たした者を対象とした。

(選択基準)

1. eGFR 60ml/min/1.73m² 未満または尿蛋白 0.15g/gCr 以上を有する患者 (CKD ステージ G1-5)
2. 頸動脈超音波検査を 1 年の間隔を空けて 2 回以上施行された患者

(除外基準)

1. 血液透析患者
2. 腹膜透析患者
3. 腎移植患者

5. 結果

(1) 患者背景

解析対象者 420 名の患者背景を表 1 に示す。男性の割合は 64.3%で、平均年齢は 69.1 ± 13.2 歳であった。ベースラインの eGFR は 38.0 ± 17.3 mL/min/1.73 m² であり、CKD ステージの内訳は G1 2 名 (0.5%)、G2 36 名 (8.6%)、G3a 108 名 (25.7%)、G3b 119 名 (28.3%)、G4 120 名 (28.6%)、G5 35 名 (8.3%) であった。ベースラインの maximum-IMT は 2.0 ± 1.1 mm であった。

(2) Maximum-IMT の年次変化

Maximum-IMT の年次変化は 0.01 ± 0.46 mm/year であった。Maximum-IMT の年次変化ごとの患者数の分布を図 5 に示す。CKD ステージを通じて maximum-IMT の年次変化に差は見られなかった ($p=0.97$) (図 6)。

(3) Maximum-IMT の年次変化と関連する因子

単回帰分析の結果、ベースラインの maximum-IMT (標準偏回帰係数 (β) = -0.274 , $p<0.001$) , 時間平均亜鉛値 ($\beta = -0.158$, $p=0.001$) , 時間平均尿酸値 ($\beta = 0.106$, $p=0.030$) が maximum-IMT の年次変化と有意に関連する因子として同定された (表 2)。これらの因子を用いて重回帰分析を施行したところ、ベースラインの maximum-IMT ($\beta = -0.272$, $p<0.001$) , 時間平均亜鉛値 ($\beta = -0.179$, $p<0.001$) , 時間平均尿酸値 ($\beta = 0.097$, $p=0.038$) のいずれもが独立して maximum-IMT の年次変化と関連することが示された。

(4) Maximum-IMT 年次変化の予測式

重回帰分析において maximum-IMT の年次変化と有意な関連を認めた変数を用いることにより、以下の重回帰式を得た。

$$\text{Maximum-IMT 年次変化 (mm/year)} = -0.119 \times \text{ベースラインの maximum-IMT} - 0.006 \times \text{時間平均亜鉛値} + 0.040 \times \text{時間平均尿酸値} + 0.475$$

(5) 予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化の相関関係

予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化の相関関係を図 7 に示す。予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化には弱い正の相関関係が見られた ($r = 0.329$, $p<0.001$)。

(6) 予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化の一致度

予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化の Bland-Altman Plot を図 8 に示す。98.3%のプロットが差の平均値 $\pm 1.96 \times$ 標準偏差の範囲内 (0.00 ± 0.84) に含まれ、予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化は 95%一致限界の範囲内の一致度を示した。

6. 考察

本研究で我々はCKD患者を対象にmaximum-IMTの年次変化に寄与する因子を解析し、さらにmaximum-IMTの年次変化に寄与する臨床パラメーターを用いてmaximum-IMT年次変化の予測式を作成した。その結果、ベースラインのmaximum-IMT、時間平均亜鉛値、時間平均尿酸値がmaximum-IMTの年次変化と関連することを明らかにした。ベースラインのmaximum-IMT、時間平均亜鉛値、時間平均尿酸値からなるmaximum-IMT年次変化の予測式は実測値と有意な正の相関を認めた。

一般住民を対象とした前向き観察研究において、maximum-IMTの年次変化はベースラインのmaximum-IMTと逆相関することが示されている⁵。CKD患者を対象とした前向き観察研究では、頸動脈のプラーク面積の年次変化はベースラインのプラーク面積と逆相関することが報告されている⁹。本研究でも、CKD患者においてベースラインのmaximum-IMTとmaximum-IMTの年次変化は負の相関を認めた。これらの結果から、CKDの有無に関わらずベースラインのmaximum-IMTはmaximum-IMTの年次変化と逆相関することが示唆された。

亜鉛は抗炎症作用や抗酸化ストレス作用により動脈硬化の進展を抑制する可能性が示唆されている¹⁰。一般住民を対象とした前向き観察研究において、亜鉛の摂取量はmaximum-IMTと逆相関することが示されている¹¹。冠動脈疾患患者を対象とした前向き観察研究では、亜鉛の摂取量とmaximum-IMTの年次変化の間には負の相関関係があることが報告されている¹²。本研究でも、CKD患者において時間平均亜鉛値とmaximum-IMTの年次変化の間には負の相関関係が認められた。CKD患者において亜鉛摂取が動脈硬化の進展を抑制するかどうかを明らかにするためにさらなる検討が必要である。

尿酸はAMPキナーゼ活性化を介してインフラマソーム依存性の炎症を増強することにより、動脈硬化を促進することが提唱されている¹³。尿酸値はmaximum-IMTと正相関することが観察研究のメタ解析にて実証されている¹⁴。心血管危険因子を有する患者を対象とした前向き観察研究では、尿酸値はmaximum-IMTの年次変化と正相関することが報告されている¹⁵。本研究でも、CKD患者において時間平均尿酸値とmaximum-IMTの年次変化の間には正の相関関係が認められた。これらの結果から、尿酸はCKD患者および非CKD患者の両者において動脈硬化の進展に関与している可能性が示された。

本研究の限界点として、単施設の後向き観察研究であり患者選択バイアスが生じる可能性があること、対象者全員が単施設からの日本人患者であり本研究結果を広く世界で一般化するのは難しいかもしれないことが挙げられる。本研究結果を実証するために、多民族を含む多施設前向き研究が必要である。

結語として、CKD 患者における maximum-IMT 年次変化の関連因子はベースラインの maximum-IMT、時間平均重鉛値、時間平均尿酸値であった。ベースラインの maximum-IMT、時間平均重鉛値、時間平均尿酸値からなる maximum-IMT 年次変化の予測式は実測値と有意な正の相関を認めたが、その相関度は強くなかった。

7. 文献

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339–352.
2. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Sukhorukov VN, Orekhov AN. Atherosclerosis Specific Features in Chronic Kidney Disease (CKD). *Biomedicines*. 2022;10(9).
3. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507–532.
4. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*. 2020;142(7):621–642.
5. Toprak A, Kandavar R, Toprak D, et al. C-reactive protein is an independent predictor for carotid artery intima-media thickness progression in asymptomatic younger adults (from the Bogalusa Heart Study). *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:78.
6. Rosvall M, Persson M, Ostling G, et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmo Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):615–621.
7. Bosevski M, Stojanovska L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:549–553.
8. Hirai K, Morino J, Minato S, et al. Factors Associated with the Change in Carotid Maximum Intima-Media Thickness in Patients with Moderate-to-Advanced Stage Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3637–3643.
9. Rigatto C, Levin A, House AA, Barrett B, Carlisle E, Fine A. Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):291–298.

10. Lobo JC, Torres JP, Fouque D, Mafra D. Zinc deficiency in chronic kidney disease: is there a relationship with adipose tissue and atherosclerosis? *Biol Trace Elem Res.* 2010;135(1-3):16-21.
11. Yang YJ, Choi BY, Chun BY, et al. Dietary zinc intake is inversely related to subclinical atherosclerosis measured by carotid intima-media thickness. *Br J Nutr.* 2010;104(8):1202-1211.
12. Rivas-Garcia L, Quintana-Navarro GM, Torres-Pena JD, et al. Dietary antioxidant intake reduces carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients: From the CORDIOPREV study. *Free Radic Biol Med.* 2024;210:221-229.
13. Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoyamada M, Kono H. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):570-582.
14. Ma M, Wang L, Huang W, et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246416.
15. Mannarino MR, Pirro M, Gigante B, et al. Association Between Uric Acid, Carotid Intima-Media Thickness, and Cardiovascular Events: Prospective Results From the IMPROVE Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(11):e020419.

8. 表・図

表 1 患者背景

	全患者 (n=420)
年齢 (year)	69.1 ± 13.2
男性 (number, %)	270 (64.3%)
Body mass index (kg/m ²)	24.2 ± 4.7
収縮期血圧 (mmHg)	132.5 ± 16.2
拡張期血圧 (mmHg)	75.1 ± 11.5
喫煙歴 (number, %)	258 (61.4%)
飲酒歴 (number, %)	163 (38.8%)
高血圧 (number, %)	342 (81.4%)
糖尿病 (number, %)	154 (36.7%)
脂質異常症 (number, %)	321 (76.4%)
高尿酸血症 (number, %)	286 (68.1%)
冠動脈疾患の既往 (number, %)	37 (8.8%)
脳卒中の既往 (number, %)	42 (10.0%)
末梢動脈疾患 (number, %)	30 (7.1%)
RA 系阻害薬 (number, %)	266 (63.3%)
Ca 拮抗薬 (number, %)	244 (58.1%)
β 遮断薬 (number, %)	73 (17.4%)
利尿薬 (number, %)	80 (19.0%)
GLP-1 受容体作動薬 (number, %)	35 (8.3%)
DPP4 阻害薬 (number, %)	77 (18.3%)
SGLT2 阻害薬 (number, %)	83 (19.8%)
インスリン製剤 (number, %)	24 (5.7%)
スタチン (number, %)	248 (59.0%)
プロブコール (number, %)	37 (8.8%)
フィブラート (number, %)	31 (7.4%)
EPA 製剤 (number, %)	92 (21.9%)
尿酸降下薬 (number, %)	261 (62.1%)
抗血小板薬 (number, %)	104 (24.8%)
抗凝固薬 (number, %)	35 (8.3%)
エリスロポエチン製剤 (number, %)	58 (13.8%)

HIF-PH 阻害薬 (number, %)		30 (7.1%)
鉄剤 (number, %)		32 (7.6%)
亜鉛製剤 (number, %)		40 (9.5%)
リン吸着薬 (number, %)		13 (3.1%)
ビタミンD 製剤 (number, %)		46 (11.0%)
副腎皮質ステロイド (number, %)		47 (11.2%)
CKD の原因疾患 (number, %)	腎硬化症	161 (38.3%)
	糖尿病性腎臓病	104 (24.8%)
	慢性糸球体腎炎	108 (25.7%)
	その他	47 (11.2%)
CKD ステージ (number, %)	G1	2 (0.5%)
	G2	36 (8.6%)
	G3a	108 (25.7%)
	G3b	119 (28.3%)
	G4	120 (28.6%)
	G5	35 (8.3%)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		38.0 ± 17.3
Creatinine (mg/dL)		1.70 ± 0.99
Albumin (g/dL)		4.1 ± 0.4
Hemoglobin (g/dL)		13.0 ± 1.9
ナトリウム (mEq/L)		140.0 ± 2.3
カリウム (mEq/L)		4.5 ± 0.5
クロライド (mEq/L)		105.7 ± 3.0
カルシウム (mg/dL)		9.2 ± 0.5
リン (mg/dL)		3.6 ± 0.6
マグネシウム (mg/dL)		2.0 ± 0.2
尿酸 (mg/dL)		5.9 ± 1.3
HDL コレステロール (mg/dL)		56.4 ± 16.6
LDL コレステロール (mg/dL)		95.2 ± 31.5
中性脂肪 (mg/dL)		114.0 [82.0-158.5]
リポ蛋白(a) (mg/dL)		15.0 [7.0-26.0]
EPA/AA 比		0.27 [0.16-0.50]
HbA1c (%)		6.1 ± 1.0
C-reactive protein (mg/dL)		0.09 [0.05-0.20]
フェリチン (ng/mL)		74.7 [39.1-130.6]

トランスフェリン飽和度 (%)	29.1 ± 10.5
亜鉛 (μg/dL)	73.8 ± 14.6
pH	7.35 ± 0.04
重炭酸イオン (mEq/L)	24.4 ± 3.1
脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/mL)	21.6 [10.4–65.1]
副甲状腺ホルモン (pg/mL)	64.0 [46.0–98.0]
尿蛋白排泄量 (g/gCr)	0.42 [0.04–1.23]
塩分摂取量 (g/day)	6.6 ± 3.2
Maximum-IMT (mm)	2.0 ± 1.1

データは数（パーセンテージ），平均値±標準偏差，中央値（四分位範囲）のいずれかで記載。

表 2 Maximum-IMT の年次変化と関連する因子の重回帰分析

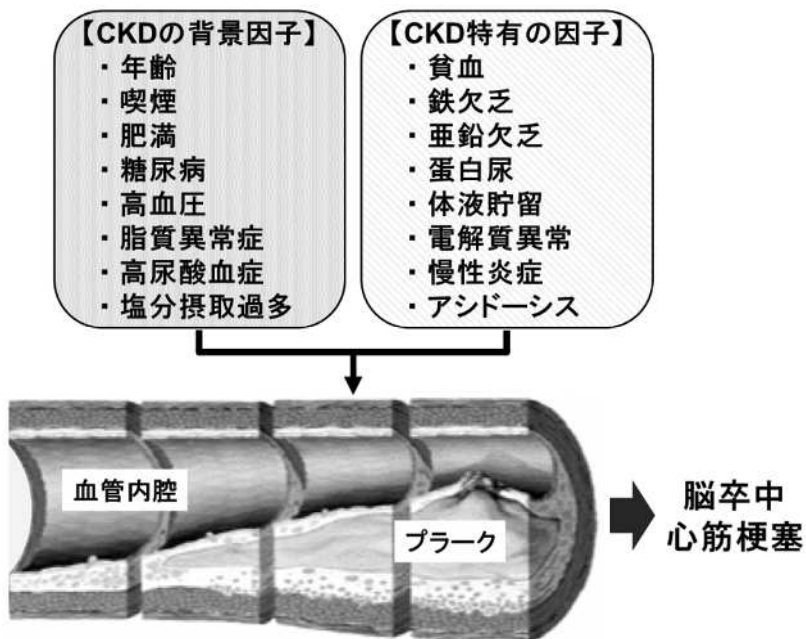
変数	単回帰分析		重回帰分析	
	標準偏 回帰係数	P 値	標準偏 回帰係数	P 値
年齢 (year)	−0.011	0.82		
男性 (yes vs. no)	−0.039	0.43		
Body mass index (kg/m ²)	−0.020	0.69		
時間平均収縮期血圧 (mmHg)	0.024	0.62		
時間平均拡張期血圧 (mmHg)	−0.028	0.56		
喫煙歴 (yes vs. no)	−0.024	0.62		
飲酒歴 (yes vs. no)	−0.005	0.92		
高血圧 (yes vs. no)	0.034	0.48		
糖尿病 (yes vs. no)	0.043	0.38		
脂質異常症 (yes vs. no)	0.006	0.91		
高尿酸血症 (yes vs. no)	0.002	0.96		
冠動脈疾患の既往 (yes vs. no)	−0.050	0.30		
脳卒中の既往 (yes vs. no)	0.049	0.31		
末梢動脈疾患 (yes vs. no)	−0.028	0.56		
RA 系阻害薬 (yes vs. no)	0.066	0.17		
Ca 拮抗薬 (yes vs. no)	0.028	0.56		
β 遮断薬 (yes vs. no)	−0.023	0.64		
利尿薬 (yes vs. no)	0.036	0.46		

GLP-1 受容体作動薬 (yes vs. no)	-0.039	0.43		
DPP4 阻害薬 (yes vs. no)	0.095	0.05		
SGLT2 阻害薬 (yes vs. no)	0.032	0.51		
インスリン製剤 (yes vs. no)	0.077	0.12		
スタチン (yes vs. no)	-0.009	0.86		
プロブコール (yes vs. no)	-0.064	0.19		
フィブラート (yes vs. no)	-0.054	0.27		
EPA 製剤 (yes vs. no)	-0.049	0.31		
尿酸降下薬 (yes vs. no)	-0.050	0.31		
抗血小板薬 (yes vs. no)	-0.066	0.18		
抗凝固薬 (yes vs. no)	0.041	0.40		
エリスロポエチン製剤 (yes vs. no)	0.047	0.34		
HIF-PH 阻害薬 (yes vs. no)	0.013	0.79		
鉄剤 (yes vs. no)	0.042	0.39		
亜鉛製剤 (yes vs. no)	0.007	0.89		
リン吸着薬 (yes vs. no)	-0.023	0.63		
ビタミンD 製剤 (yes vs. no)	0.066	0.18		
副腎皮質ステロイド (yes vs. no)	0.012	0.81		
時間平均 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.023	0.64		
時間平均 Creatinine (mg/dL)	0.034	0.48		
時間平均 Albumin (g/dL)	-0.028	0.57		
時間平均 Hemoglobin (g/dL)	-0.080	0.10		
時間平均ナトリウム (mEq/L)	0.037	0.45		
時間平均カリウム (mEq/L)	-0.003	0.95		
時間平均クロライド (mEq/L)	0.022	0.66		
時間平均カルシウム (mg/dL)	-0.001	0.98		
時間平均リン (mg/dL)	0.020	0.69		
時間平均マグネシウム (mg/dL)	0.005	0.93		
時間平均尿酸 (mg/dL)	0.106	0.030*	0.097	0.038*
時間平均 HDL コレステロール (mg/dL)	0.081	0.10		
時間平均 LDL コレステロール (mg/dL)	-0.006	0.91		
時間平均中性脂肪 (mg/dL)	0.056	0.25		
時間平均リポ蛋白(a) (mg/dL)	-0.056	0.26		
時間平均 EPA/AA 比	-0.060	0.22		
時間平均 HbA1c (%)	0.063	0.20		

時間平均 C-reactive protein (mg/dL)	0.052	0.29		
時間平均フェリチン (ng/mL)	-0.029	0.56		
時間平均トランスフェリン飽和度 (%)	-0.048	0.33		
時間平均亜鉛 (μ g/dL)	-0.158	0.001*	-0.179	<0.001*
時間平均 pH	-0.052	0.29		
時間平均重炭酸イオン (mEq/L)	-0.010	0.84		
時間平均脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/mL)	-0.029	0.55		
時間平均副甲状腺ホルモン (pg/mL)	0.080	0.10		
時間平均尿蛋白排泄量 (g/gCr)	0.016	0.74		
時間平均塩分摂取量 (g/day)	0.026	0.60		
ベースラインの maximum-IMT (mm)	-0.274	<0.001*	-0.272	<0.001*

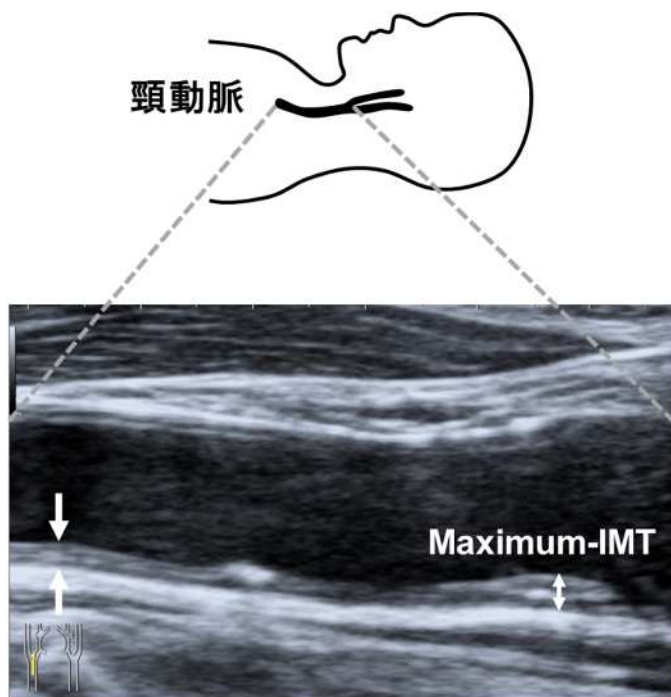
*統計学的に有意 (p<0.05)

図 1 CKD における動脈硬化進展機序



CKD 患者の動脈硬化進展には、CKD の背景因子に 加えて CKD 特有の因子が関与している。

図 2 超音波検査による頸動脈壁肥厚の評価



超音波検査装置を用いて頸動脈後壁の内膜中膜複合体厚（IMT）（↕）を測定し、最も厚い IMT を maximum-IMT（↕）とする。

図 3 研究デザイン

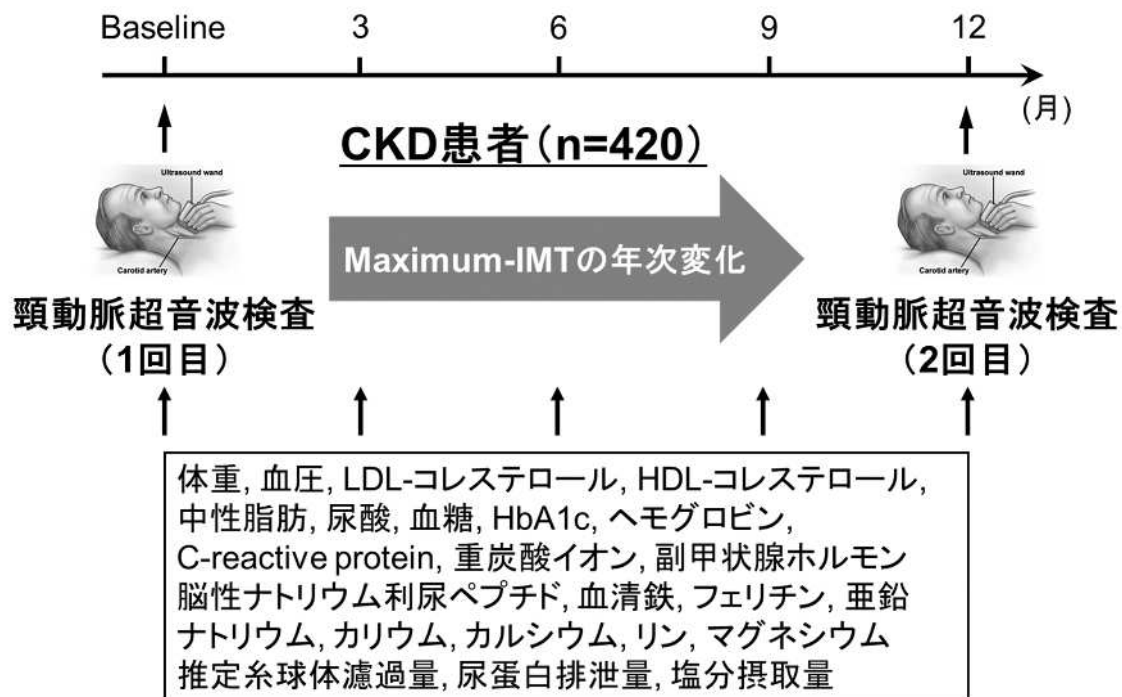


図 4 重回帰式作成のワークフロー

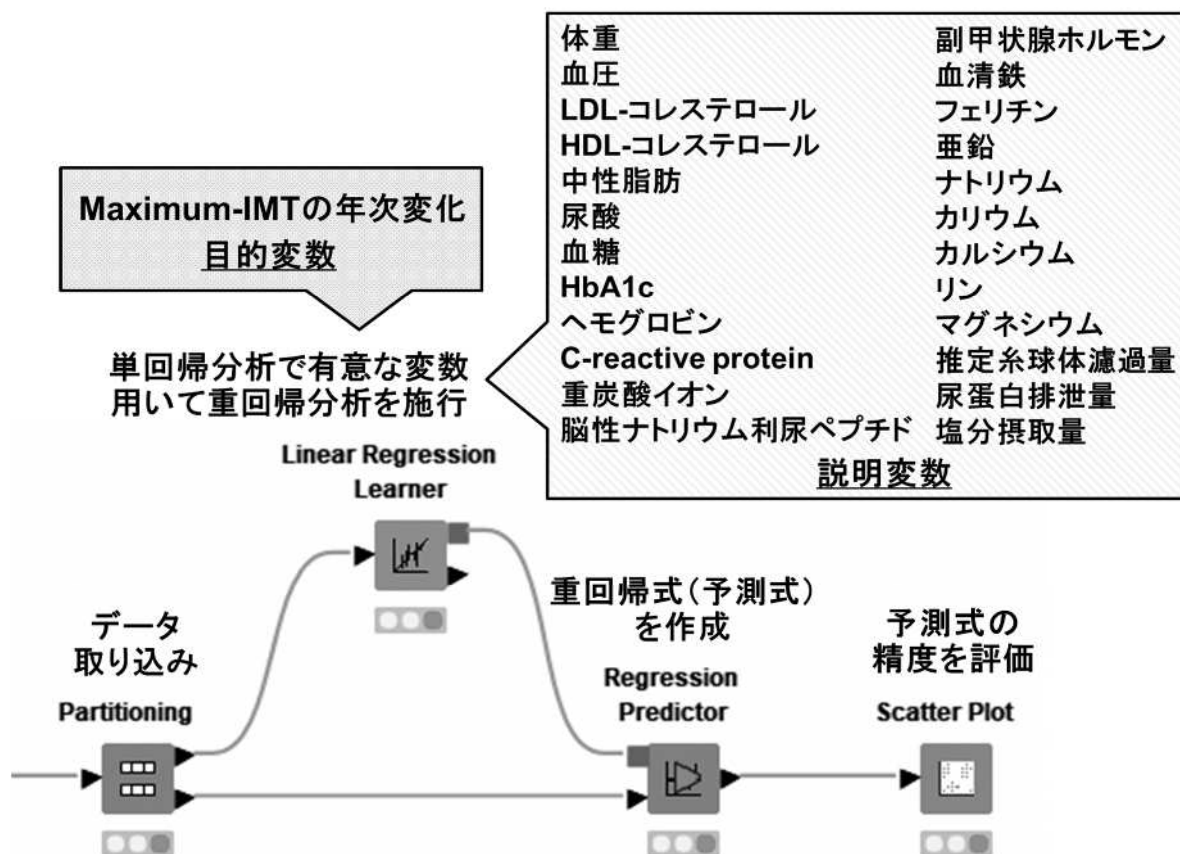


図 5 Maximum-IMT の年次変化ごとの患者数の分布

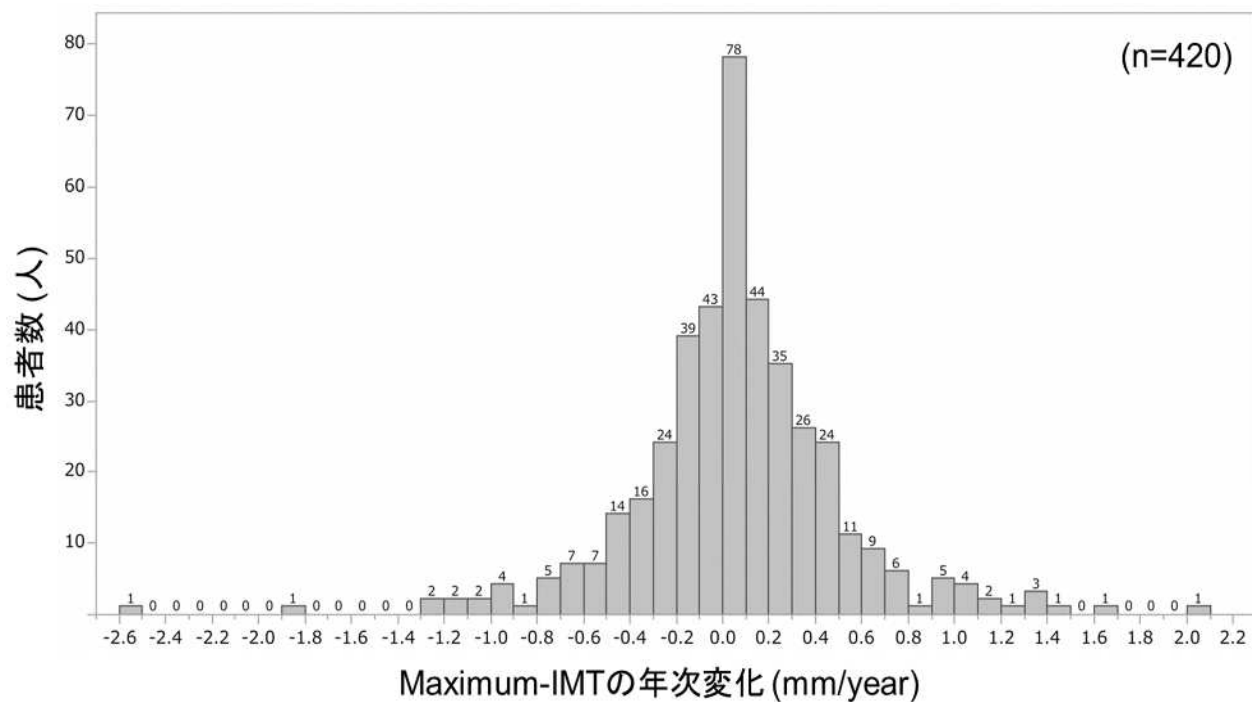


図 6 CKD ステージ別の maximum-IMT の年次変化

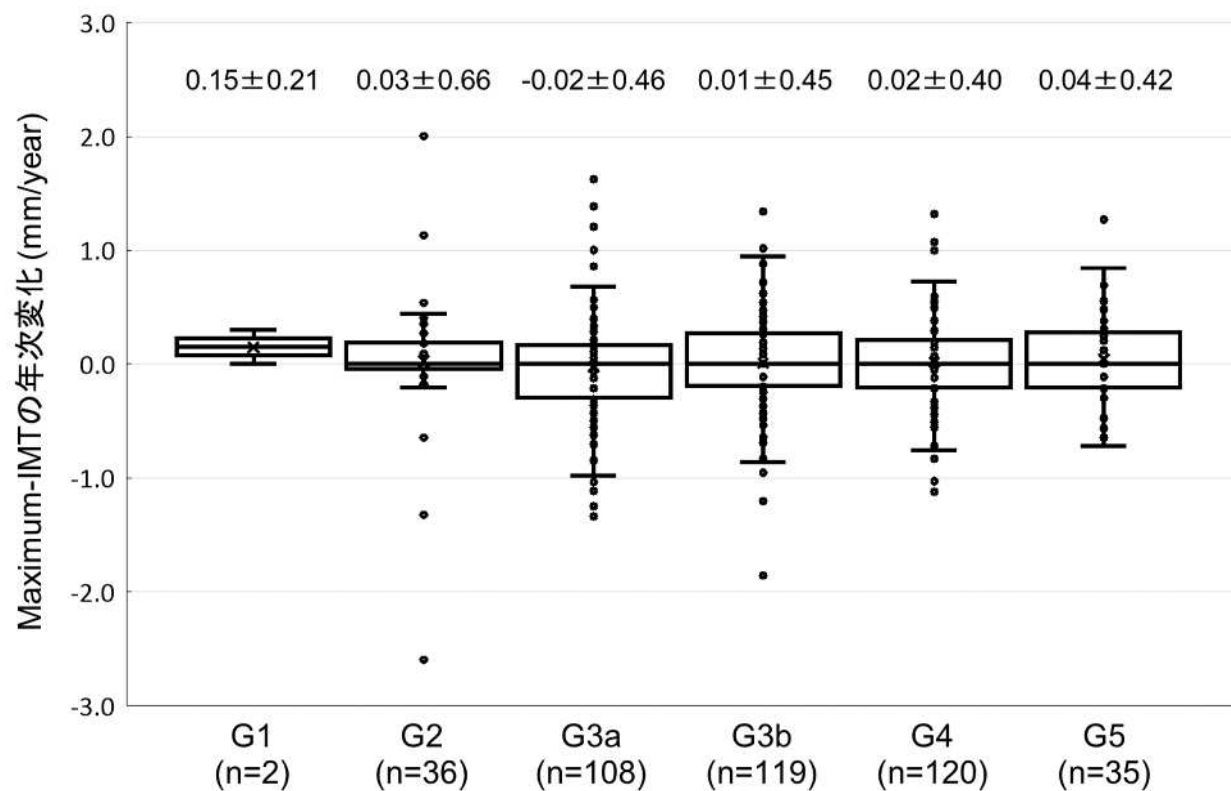


図 7 予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化の相関関係

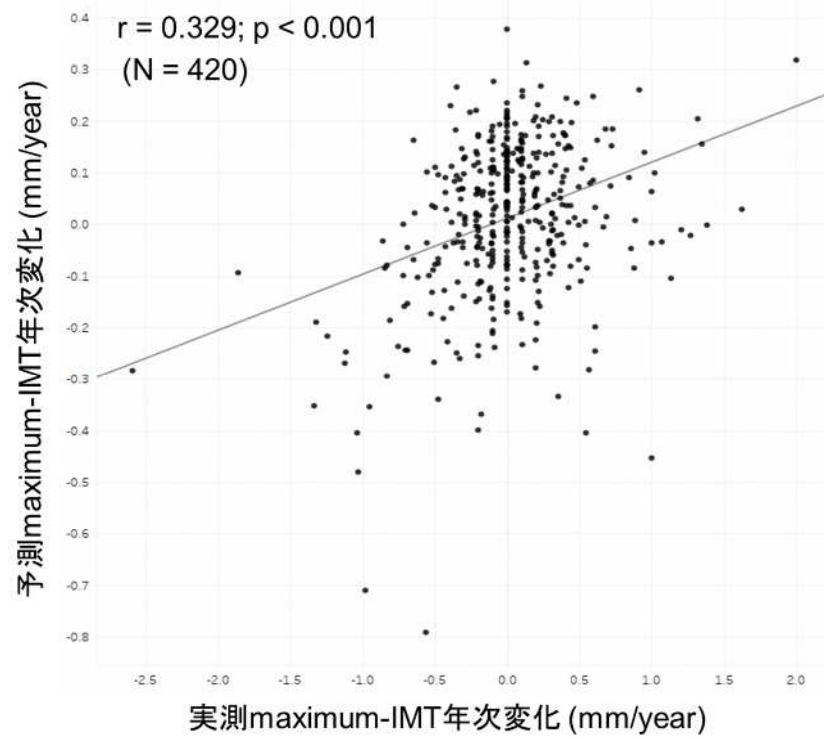
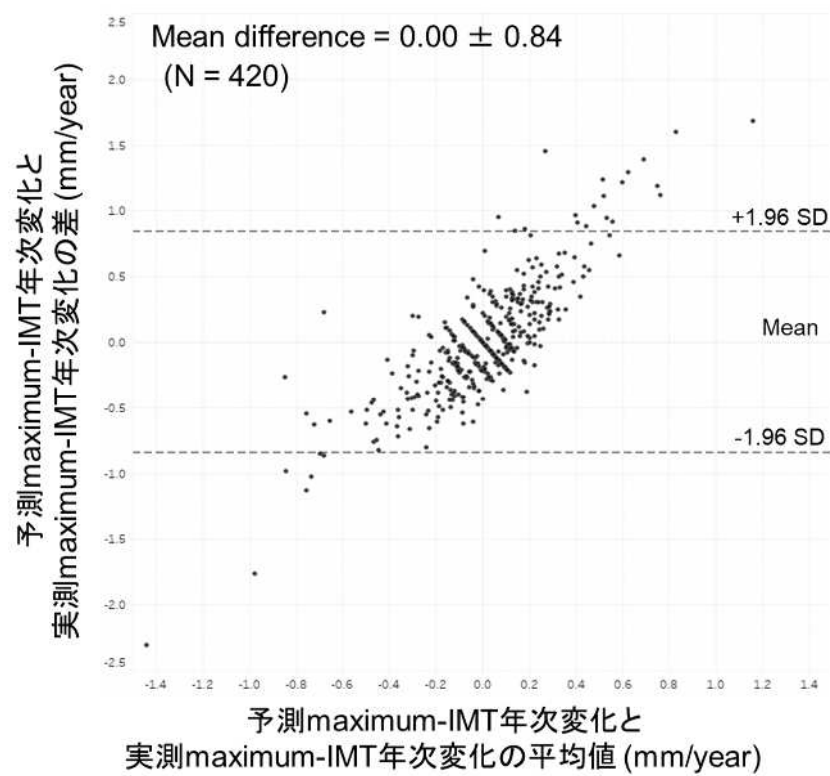


図 8 予測 maximum-IMT 年次変化と実測 maximum-IMT 年次変化の一致度



9. その他（投稿中の論文）

本研究は英語で論文化がなされており、現在学術誌での査読が進行中です。
以下に論文のタイトルページを記載いたします。

Annual change in carotid maximum intima-media thickness and its associated factors in patients with chronic kidney disease

Keiji Hirai¹, Taku Shikanai², Zhiying Zhang², Koji Sasaki², Akira Onoguchi³, Tatsuro Watano³, Tamami Watanabe³, Kiyoka Omoto³, Junki Morino¹, Yuko Mutsuyoshi¹, Haruhisa Miyazawa¹, Kiyonori Ito¹, Susumu Ookawara¹, Yoshiyuki Morishita¹.

1. Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan
2. Azest, Inc.
3. Department of Laboratory Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

Running Title: Associated factors of annual change in maximum- IMT in CKD patients

Corresponding author: Keiji Hirai, M.D., Ph.D.,

Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, 1-847 Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama-ken, Japan 330-8503

Tel: +81-48-647-2111

Fax: +81-48-647-6831

E-mail: keijihirai@kfy.biglobe.ne.jp