

総 説

暮らしと仕事と慢性腎疾患 (CKD)

Life, work and chronic kidney disease (CKD)

登坂由香、山崎美智子、山田裕一

Yuka Noborisaka, Michiko Yamazaki, Yuichi Yamada

金沢医科大学医学部衛生学

Department of Social and Environmental Medicine, Kanazawa Medical University School of Medicine

要 約

移植や透析を必要とする末期腎不全 (End Stage Kidney Disease: ESKD) が世界中で増加していることを背景に、タンパク尿などの腎障害の兆候もしくは糸球体濾過率 (Glomerular Filtration Rate: GFR) の低下が 3 ヶ月以上続く状態を慢性腎疾患 (Chronic Kidney Disease: CKD) と定義し、その早期診断と治療を図ることで ESKD への進展を防止、遅延すべきことが提唱されてきた。しかし、CKD が今日大きな関心を集めているのは、それが各国共通の主要死因である心血管疾患 (Cardiovascular Disease: CVD) について、糖尿病 (DM) に匹敵するほどの大きな予知因子となるからである。一方、CKD の発症、進展には肥満、喫煙、身体活動不足などの生活習慣が強く関与する。また、その発症には社会経済状態 (socioeconomic status: SES)、特に居住地区、年収の多寡、教育年数の長短、職業 (肉体労働か否かなど) が大きな影響を与える。さらにまた、労働環境中の鉛やカドミウムなどの重金属に加え、有機溶剤の暴露も影響することが示唆されている。それゆえ CKD 予防は、生活や労働条件の全体的改善という集団的、社会的アプローチを必要とする重要で、かつ緊急性の高い「社会医学」的課題である。一方、今後の CKD 対策を進める上で、その診断に用いる血清クレアチニン濃度から推算される GFR と、随時尿サンプルについての試験紙法によるタンパク尿検査の妥当性の脆弱さが大きな障壁であり、その抜本的改良が必要である。

Abstract

The numbers of patients with end stage kidney disease (ESKD) requiring hemodialysis or renal transplantation have been increasing in most parts of the world. The early detection and treatment of chronic kidney disease (CKD), defined by signs of renal damage such as proteinuria and/or reduced glomerular filtration rate (GFR) persisting for 3 months or longer, has been advocated for preventing its progression to ESKD. However, a great concern is now mainly paid to the strong predictive power of CKD comparable to that of diabetes mellitus (DM) for the development of cardiovascular disease (CVD). CKD is strongly related to lifestyle factors such as obesity, smoking and lack of physical activity. Furthermore, the contribution of socioeconomic status (SES), such as dwelling, income, education and occupation, and that of unfavorable occupational exposure to lead, cadmium, or some organic solvents have also been reported, suggesting the need for some population or social approaches aiming to improve whole living and work conditions. The prevention of CKD is, therefore, an important and urgent issue of “social medicine”. However, the poor validity of estimated GFR from serum creatinine concentration and dip-stick measurement of protein in occasional urine samples is a critical matter for further advances in the research and practice of the prevention of CKD. Improvements in these measurements are urgently required.

キーワード：慢性腎疾患、心血管疾患、生活習慣、社会経済状態、労働条件

Key words : chronic kidney disease (CKD), cardiovascular disease (CVD), lifestyle, socioeconomic status (SES), working condition

I. CKD・CVD 連関

移植や透析を必要とする末期腎不全 (End Stage Kidney Disease: ESKD) 患者が世界中で増加し、2008年に165万人を超えた¹⁾。日本では、過去20年間に透析患者が3倍になり、2011年には30万人を超え²⁾、その医療費は1.4兆円、医療費総額の4%近くに達している。このように、ESKDが世界中で人々の健康と国家財政への大きな脅威となってきたことを背景に、2002年、米国腎臓協会は原因の如何に関わらず、タンパク尿などの腎障害の兆候もしくは糸球体濾過率 (Glomerular Filtration Rate: GFR) の低下が3ヶ月以上続く状態をCKDと定義し、その早期の診断と治療を図ることでESKDへの進展を防止、遅延すべきことを提唱した³⁾。

以来、世界各地でCKDの蔓延状況とその影響が調べられてきた⁴⁾が、米国や日本では、患者が成人人口の13%にも達する“common disease”であることが明らかになっている¹⁾。その数の多さとともに、CKDが今、世界中で大きな関心を集めているのは、それが各国共通の主要な死因である心血管疾患 (Cardiovascular Disease: CVD) の発症について、糖尿病 (DM) に匹敵するほどの大きな予知因子⁵⁾であることが明らかになってきたからである。すでに1970年代から、人工透析患者が高い頻度でCVDを発症することが気付かれていた^{6,7)}。今世紀に入り、血清クレアチニン (Cr) がわずかに上昇、あるいはGFRがわずかに低下した程度の軽度の腎障害でもCVD発症リスクが高まることが明らかになり、問題の重要性が強く認識され始めた^{8,9)}。

一方、循環器疾患予防の領域では1980年代から、尿中アルブミンやタンパクの排泄増加の意義が注目¹⁰⁾され、それがCVDの発症や死亡リスクを2~3倍に高めることが報告^{11,12)}されていた。今世紀初めにCKDの概念が提唱されて以来、CKDとCVDの密接な関係は「CKD・CVD連関」として改めて注目されるようになった。GFR低下が心不全や心筋梗塞の発症リスクを高めることも最近の研究^{13,14)}で示されている。たとえばADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroNMR Controlled Evaluation) 研究¹⁵⁾では、60 mL/min/

1.73m²未満のGFRと300mg/g・Cr以上の尿中アルブミン濃度の両方を示した者のCVD発症リスクは3.2倍である。久山町研究¹⁶⁾をはじめ、日本の代表的コホート研究¹⁷⁻¹⁹⁾でも欧米での研究とほぼ同様の結果が得られている。そして、タンパク尿や尿中アルブミン排泄増加、低GFRとCVD死亡リスク上昇の強い関連は、欧米やアジア各国からの21のコホート研究のメタアナリシス²⁰⁾でも確認された。

さらに、CKD患者の多くがESKDに至る前にCVDで死亡している²¹⁾ことや、CKDが重症化するほどCVDの発症率が高くなる^{15,18,19)}ことから、CKDがCVDの強力なリスク因子、すなわち予知を可能とする事象であることが広く認められてきた。しかし、このCKD・CVD連関の正確な生物学機序はまだ明らかでない。CKDの進展にともなう腎内の化学的、機械的受容体の興奮によって、交感神経系が刺激されることがCVDの発症を促進するという因果関係も想定されている²²⁾が、確定されたものではない。いずれにせよ、CKDは強力なCVD予知因子であり、その対策は今日の国民保健上のもっとも重要な課題の1つである。

II. 生活習慣病としてのCKD

CKDの原因としては遺伝や感染の関与するもの、あるいはDMや高血圧などに続発するものなど様々の可能性があるが、その発症や進展には生活習慣が強く影響する。

1. 肥満

CKDが世界規模で増加してきた背景に、肥満の世界的流行 (Pandemic) がある²³⁾とされる。多くの研究は、BMIの上昇に伴いほとんど直線的にESKDを含むCKDの発症頻度が上昇する²⁴⁻²⁷⁾ことを示している。しかし、問題もある。1つは肥満がPandemicとは言え、日本などアジアと欧米での肥満の頻度と程度には大きな差がある。そうした地域差、民族差が、肥満とCKDの関連にどのように影響するかという問題である。これについては、少なくとも日本人の場合は、比較的軽度の肥満でも合併症をきたしやすいという人種的特性のためか、結果として、欧米と同様にBMI上昇とCKD発症増加の強い関連が認められている²⁸⁻³⁰⁾。しかし、BMIが際だって大きい肥満者が少

ないためか、日本での肥満それ自体のCKD発症のリスクは、欧米に比べて小さい。

もう1つは肥満とGFRの関係である。我々の調査³¹⁾では、BMIが25未満の比較的細身の人々の間で、BMI上昇と低GFR出現頻度増加の直線的関係が見られたが、BMIが25以上の肥満者でのBMI大小2群間でその差は明瞭ではなかった(図1)。ほとんどの疫学研究で採用されているGFRは実測値でなく、性、年齢と血清Cr値からの推算GFR(eGFR)である。血清Crは筋肉由来であり、BMIには筋肉量も反映されるので、BMIの小さい人では血清Crが低い。そのため、eGFRが実際以上に高く推算されてしまう場合がある。その結果、誤って、BMI上昇と低GFR頻度増加の関連が現われてしまった可能性がある。実測されたGFRは、肥満の人や動物で高いことも観察されており^{32, 33)}、また、肥満者での加齢ともなうGFRの低下も非肥満者と異なる³⁴⁾との報告もある。

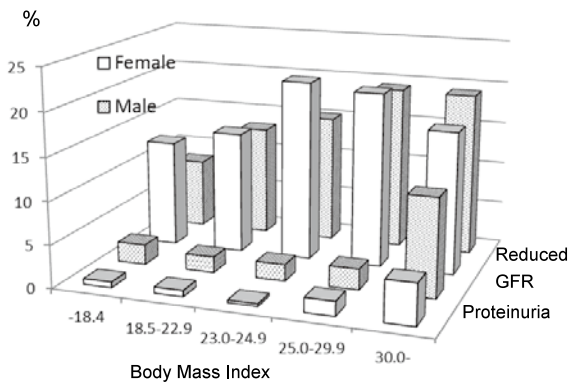


図1 男女中年労働者におけるBMI区分別のタンパク尿と低GFRの出現頻度(文献31)タンパク尿はBMI25以上の肥満者群で多く発症するが、低GFRの増加はBMI25未満の細身の群でのみ、BMI上昇との関係が見られる。

このようにeGFRを指標として、肥満とCKDの関連を論じるには慎重な配慮が必要だが、一方、肥満とタンパク尿発症の関連はおおむね明瞭である。日本やアジアの研究の中には、男性では関連が認められるが女性では認められなかったとする報告^{28, 29, 35)}がある。しかし、これは肥満の蔓延の程度が欧米と日本やアジア、そして男性と女性では大きく異なっている状況によるものだろう。それでも図1に示すように、多くの研究で男女共通して有意の関連が認められ、特にBMIが25以上の軽度肥満からのタンパク尿発症頻度の上昇は顕著である。

さらなる問題として、BMIとCKDの関連は肥満自体によるものか、肥満に合併するDMや高血圧などの影響かという議論がある。我々の日本人労働者での交絡因子を調整した解析結果³¹⁾では、BMIが30以上の肥満者でのタンパク尿発症のオッズ比は3.0以上で有意に高いが、BMIが25.0~29.9の軽度肥満者でのオッズ比は1を超えるものの有意ではなかった。一方、軽度肥満者でもDM、高血圧は高率に合併し、それらは高いCKD発症のオッズ比を示した。これらの結果から、日本人の肥満者でのCKDの相当部分は、同時に上昇する血糖や血圧の影響を強く受けて発症していると推察される。

肥満ともなうDMや高血圧はメタボリックシンドローム(MetS)の兆候に他ならない。それゆえ、MetSとCKDが関連する³⁶⁻³⁹⁾ことは当然と言える。我々のDM、高血圧を除いた男性労働者での検討³¹⁾では、MetSという診断基準よりも、その構成要素である高血糖がタンパク尿発現にもっとも強く関連した。

肥満やMetSが、CKDの原因または誘因となる機序としてもっとも理解しやすいのは、肥満者での交感神経系、レニン-アンジオテンシン系(RAS)の活動亢進⁴⁰⁾であろう。これにインスリン抵抗性、高インスリン血症による循環血漿量の増加が加わって全身の高血圧が起こると同時に糸球体血流量も増え、輸入および輸出細動脈の抵抗の不均衡が起こって糸球体内圧が上昇し、糸球体過剰濾過(glomerular hyperfiltration)となってタンパク(アルブミン)の尿中排泄が増加する。こうした変化が長年にわたると糸球体の硬化、崩壊に至り、GFRも低下する⁴¹⁾。もう1つの有力な説が慢性炎症の関与⁴²⁾で、インスリン抵抗性の下で内臓脂肪組織ではC反応性タンパク(CRP)や腫瘍壊死因子(TNF)- α 、インターロイキン(IL)6など様々な炎症性サイトカインの放出が起こる。それが直接にあるいは脂質代謝異常を介して糸球体あるいは尿細管の傷害を引き起こすというものである。しかし、これらの仮説はいずれもまだ確実ではない。

2. 喫煙

前世紀末に、喫煙が糖尿病腎症⁴³⁻⁴⁵⁾をはじめとする既存の腎疾患^{46, 47)}を悪化させることが指摘され、今世紀に入って、健常者でのタンパク尿の発症にも関与する⁴⁸⁻⁵⁰⁾ことが明らかにされた。これまでの疫学研究^{25, 27, 29, 30)}を総括すると、非喫煙者に比べた1日1箱程度の喫煙者のタンパク尿発症リスクは約2倍、

それ以上の重喫煙者 (Heavy smoker) では4倍前後であり、このリスクはDMに匹敵するほどに大きい。特に重要なのは、禁煙によってリスクを低減できることである。我々の検討⁵¹⁾では、継続喫煙している中年労働者では6年間のタンパク尿発症リスクは非喫煙者に対して2.5倍であったが、禁煙した場合のリスクは1.3倍で、非喫煙者との統計的有意差もなかった。

喫煙とGFRの関連も明らかでない点が多い。図2は我々の調査結果⁵²⁾で、男性の喫煙者と非喫煙者での年齢階層別のGFRの平均値である。このように、喫煙者のGFRが非喫煙者よりも高値を示すことは稀でない⁵³⁻⁵⁵⁾。一方でタンパク尿が起きながら、一方でGFRが高値を示すという、CKDとしては“Paradoxical”な兆候の意義は明らかでない。喫煙者でのGFR高値が、糖尿病の初期と同様、糸球体過剰濾過の兆候⁵⁶⁾であり、遅かれ早かれ正常以下に低下するとの考えもあるが、それはまだ確かめられていないし、喫煙者の高GFRが将来のタンパク尿のリスクとなることを示した報告もない。喫煙者でタンパク尿を呈する割合は高々15%程度であるが、タンパク尿が発症した人でのGFR低下は大きい。それゆえ、喫煙者の一部にタンパク尿からGFR低下に進行しやすい高感受性グループがいるとの想定⁵⁵⁾もある。これも今後の検討課題である。

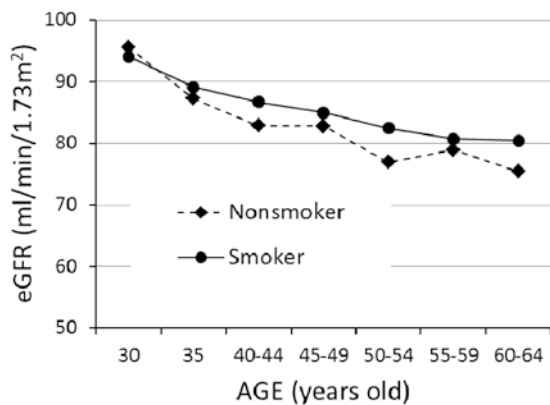


図2 喫煙男性と非喫煙男性での年齢階層別 eGFR の平均値 (文献 52) 30 歳を除く全年齢階層において、喫煙者の eGFR 平均値が非喫煙者よりも高い。

喫煙すると、タバコ煙中のニコチンによって交感神経系とRASが刺激され、一過性に血圧とGFRの上昇が起こることが実験的に確認されている⁵⁷⁾。一方、喫煙は炎症性サイトカインの放出を促し、インスリン抵抗性も上昇させる。このように、喫煙者のCKDと

肥満者のCKD発症には多くの共通機序が想定できそうである。中核となるインスリン抵抗性と高インスリン血症に、交感神経系、RAS亢進と慢性炎症機転が加わって、一方ではDMや高血圧を発症させ、それらに肥満、喫煙それ自体の影響が重なりあってCKDと動脈硬化を進展させる。そして機会があるとCVDのイベントが発症することになる。これがCKD・CVD連関の基盤ではなからうか。

3. 血清 γ -glutamyltransferase (GGT) 活性

血清GGTは過剰な飲酒、肥満、喫煙および身体活動不足⁵⁸⁻⁶¹⁾、さらに肉、特にヘム鉄の摂取⁶²⁾によって上昇し、一方、果物⁶²⁾やコーヒーの摂取^{59, 62, 63)}によって低下する。それゆえ、血清GGTは総合的な生活習慣悪化の指標とみなすことができる。実際、Yokoyamaら⁶⁴⁾は血清GGTがBreslowの7つの健康習慣と関連し、特にBreslowスコアが2点以下の不健康な生活習慣保有者をスクリーニングする指標として有用であると述べている。

この血清GGT上昇とCKDの発症についても、我々の研究⁶⁵⁾を含めていくつか報告⁶⁶⁻⁶⁹⁾がある。研究結果には肯定、否定の両方が見られるが、多くは、血清GGTの上昇とタンパク尿の発症に有意の関連を認め、その関連はDMや高血圧、肥満、さらには喫煙とも独立したものであった(図3)。総合的な生活習慣の悪化がCKD、特にタンパク尿の発症に関連することが示唆される。以上のように、CKDは新しい生活習慣病の1つとして位置づけ、その予防に取り組むべき課題である。

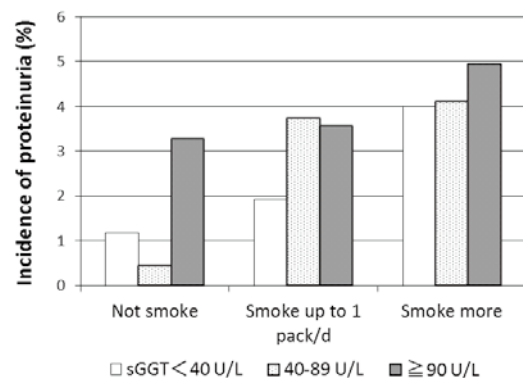


図3 中年男性労働者での喫煙量と血清GGTレベル別のタンパク尿発症頻度 (文献 65) 喫煙量が多いほど、また、血清GGTが高いほどタンパク尿が多く発症する。

III. 社会経済状態、労働要因とCKD

社会経済状態 (socioeconomic status: SES) の格差は健康に大きな影響を与える。CKD の発症、進展もまた SES と強く関連する。2010 年、筒井と近藤⁷⁰⁾ が日本公衛誌上での「健康の社会的決定要因」という連載の中で慢性腎臓病を取り上げ、その代表的研究を紹介している。研究のほとんどは、まだ外国のものである。富裕地区と貧困地区⁷¹⁻⁷³⁾、年収の多寡^{74, 75)}、教育年数の長短^{76, 77)} および職業 (主に肉体労働であるか否か)^{76, 78)} での CKD 発症の違いが報告されている。日本の研究としては、高木ら⁷⁹⁾ による透析治療患者の生命予後に、年収の多寡が関連するという学会報告が紹介されている。我々の最近の研究⁸⁰⁾ では、農業、保安など肉体労働あるいは戸外労働に従事する男性労働者で CKD の発症率が高いことを示唆する所見が得られた。中米の、特にサトウキビ労働者での高い CKD 保有率が報告^{81, 82)} されているので、農業労働と CKD 発症の関連について、さらなる研究が必要である。

SES と CKD 発症の関連の機序として、筒井と近藤⁷⁰⁾ は生活習慣とライフコース SES の意義を論じている。主に外国の研究だが、低 SES 階層では生活習慣病の保有頻度⁸³⁻⁸⁶⁾ と、不健康な生活習慣の保有頻度⁸⁷⁻⁹²⁾ がともに高い。日本の Fukuda ら⁸⁷⁾ の研究では、CKD 発症のリスク因子である喫煙が、低収入階層や教育年数の短い者で多いことが観察されている。ライフコース SES の視点では、低出生体重者での CKD 罹患率が高い^{93, 94)}。低 SES 層の母親に多い不健康な行動⁹⁵⁾、すなわち喫煙、飲酒、低栄養が低体重出生には関与すると考えられる。

より最近の Plantinga による SES と CKD についての総説⁹⁶⁾ では、低収入は CKD への罹患ばかりでなく、その合併症状である disability (能力障害)⁹⁷⁾ や QOL 低下⁹⁸⁾ に関連すると述べられている。また、失業⁹⁹⁾ と CKD が強い関連性を示す。さらにライフコース SES という視点では、低 SES 状態の長期間、累積的な影響として CKD が発症すると推察している。

「職業病」から「作業関連性疾患」へと概念が発展したことで、労働による健康影響の視野は大きく広がった。様々な労働要因、たとえば業種、職種、企業規模や賃金、労働時間、休暇の取得などが直接に、あるいは生活習慣の悪化を介して間接的に、CKD 発症や進展に関与することが推察されるが、労働要因と CKD についての関連の研究はまだほとんど見られない。我々は、企業規模が小さいほど喫煙、飲酒、身体活動不足などの不健康な生活習慣保有者の頻度が高

く、それらは業種としては建設、運輸で高く、金融業で低いこと、そして、健康診断結果での肥満、肝機能異常、高血圧、血糖異常の頻度も生活習慣と同様な傾向が見られることを報告¹⁰⁰⁾ した。労働要因の直接的な、または生活習慣悪化を介した間接的な影響による、すなわち作業関連性疾患としての CKD について、今後の研究の進展が待たれる。

労働環境中の腎毒性物質に暴露されて CKD を発症することがある。Plantinga の総説では、米国での作業環境中の鉛 (Pb) 暴露^{101, 102)} による CKD 発症が取り上げられている。しかし、腎毒性のある金属は鉛ばかりでない。特に近年、非常に低レベルのカドミウム (Cd) の暴露で腎障害が起こる可能性¹⁰³⁾ が注目されている。確実ではないが、喫煙者の CKD の発症にもタバコ煙中の Cd が関与している可能性はあろう¹⁰⁴⁾。さらに、これもさらなる検討が必要だが、有機溶剤への暴露による腎障害を示唆する報告¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ が見られる。そして、このような環境中の有害物質への暴露が、往々にして低 SES 階層に起こりやすいことにも注意が必要である。

IV. 今後の課題

臨床医学領域での CKD への大きな関心の高まりに比べると、地域や職域で予防医学の実践や研究に携わる専門家たちの CKD、特にその生活や労働との深い関わりへの関心は必ずしも高いと言えないように思われる。そこで本稿では初めに、CKD が国民保健上の最重要課題の 1 つである CVD 発症の強力な予知因子であること、そして、CKD 発症には肥満や喫煙、身体活動不足などの不健康な生活習慣が強く関連するので、生活習慣病としての CKD の予防活動の展開が必要であることを述べた。

一方、低い SES や劣悪な労働環境など、社会格差が CKD の発症、悪化に大きな影響を与えることを示す研究報告が増えてきている。こうした事実は、CKD 対策を有効に展開するためには、個人への保健指導といったアプローチのみでなく、生活や労働条件の全体としての改善を目指す集団的、社会的アプローチが必要であることを示唆している。それゆえ、CKD 予防は優れて「社会医学」的課題であるのだが、残念ながら、日本ではまだ研究が進んでいない。今後の進展が強く期待される。

今後、地域や職域で CKD 対策を進める上で、克服しなければならない課題がある。その 1 つは予防医学

の領域ではやむを得ないことだが、GFR が実測値でなく、性、年齢と血清 Cr 濃度からの推算値で評価されることである。筋肉細胞由来の血清 Cr が体重の影響を強く受けるとともに、喫煙者では特に低い値を示す可能性も示唆され、結果の解釈に苦しむ場合が少なくない。また、タンパク尿は確実な腎障害の兆候であるが、健康診断で汎用される「随時尿」での試験紙法による測定の妥当性はあまり高くない。特に、従来の試験紙法は、腎障害の早期発見と疫学調査に重要な、軽度あるいは初期のアルブミン排泄増加を十分に捉えられないように思われる。今後の CKD 対策を進めるためには、この 2 つの評価方法の抜本的改良が必要である。

謝 辞

本論文の作成には、日本学術振興財団・科学研究費助成（基盤 C、2012～2013 年、代表：登坂由香、課題番号 24590821）による支援を受けた。

文 献

- 1) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 東京：東京医学社；2012.
- 2) 図説 わが国の慢性透析療法の現況. [On line] [cited 2013.2.27]；Available from: http://www.jsdt.or.jp/overview_confirm.html.
- 3) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002；39：S1-266.
- 4) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005；67：2089-100.
- 5) Shoji T, Abe T, Matsuo H, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2012；19：299-315.
- 6) Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998；54：1720-5.
- 7) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974；290：697-701.
- 8) Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003；89：963-4.
- 9) Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001；38：1782-7.
- 10) Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985；3：167-76.
- 11) Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984；108：1347-52.
- 12) Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004；110：32-5.
- 13) Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A, Witteman JC. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2005；165：2659-65.
- 14) Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2007；18：1307-15.
- 15) Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009；20：1813-21.
- 16) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005；68：228-36.
- 17) Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease

- mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1264-71.
- 18) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke* 2009 ; 40 : 2674-9.
 - 19) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J* 2006 ; 70 : 954-9.
 - 20) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073-81.
 - 21) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 659-63.
 - 22) Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 513-6.
 - 23) Ting SM, Nair H, Ching I, Taheri S, Dasgupta I. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : c121-7.
 - 24) Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1695-702.
 - 25) Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004 ; 291 : 844-50.
 - 26) Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 871-80.
 - 27) Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003 ; 14 : 479-87.
 - 28) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1870-6.
 - 29) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 956-62.
 - 30) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-66.
 - 31) 登坂由香, 山田裕一. 日本人中年労働者における肥満、メタボリックシンドロームと慢性腎疾患(CKD)の関連. *肥満研究* 2014 ; 20 : 32-41.
 - 32) Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000 ; 278 : F817-22.
 - 33) Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1211-7.
 - 34) Peters AM, Ciapryna MB, Bowles PF, Glass DM. Obesity does not accelerate the decline in glomerular filtration rate associated with advancing age. *Int J Obes (Lond)* 2009 ; 33 : 379-81.
 - 35) Shankar A, Leng C, Chia KS, et al. Association between body mass index and chronic kidney disease in men and women: population-based study of Malay adults in Singapore. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1910-8.
 - 36) Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 167-74.
 - 37) Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc*

- Nephrol 2005 ; 16 : 2134-40.
- 38) Lee JE, Choi SY, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Oh HY. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Am J Hypertens* 2007 ; 20 : 1189-94.
- 39) Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome : NHANES III. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 : 952-8.
- 40) Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003 ; 41 : 625-33.
- 41) Nitta K. Possible link between metabolic syndrome and chronic kidney disease in the development of cardiovascular disease. *Cardiol Res Pract* 2010 ; 2011.
- 42) Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 550-62.
- 43) Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978 ; 1 : 146-9.
- 44) Klein R, Klein BE, Moss SE. Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective. *Diabetes* 1993 ; 42 : 381-9.
- 45) Muhlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 500-2.
- 46) Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1349-54.
- 47) Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 2082-8.
- 48) Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the AusDiab kidney study. *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 704-12.
- 49) Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1285-92.
- 50) Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001 ; 249 : 519-26.
- 51) Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, et al. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan. *Environ Health Prev Med* 2013 ; 18 : 24-32.
- 52) Noborisaka Y, Ishizaki M, Nakata M, et al. Cigarette smoking, proteinuria, and renal function in middle-aged Japanese men from an occupational population. *Environ Health Prev Med* 2012 ; 17 : 147-56.
- 53) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 485-92.
- 54) Sauriasari R, Sakano N, Wang DH, et al. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2010 ; 33 : 1129-36.
- 55) Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 214-9.
- 56) Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990 ; 39 : 761-7.
- 57) Pawlik WW, Jacobson ED, Banks RO. Actions of nicotine on renal function in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985 ; 178 : 585-90.
- 58) Arnesen E, Huseby NE, Brenn T, Try K. The Tromso Heart Study: distribution of, and

- determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest* 1986 ; 46 : 63-70.
- 59) Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 318-26.
- 60) Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989 ; 26 (Pt 5) : 393-400.
- 61) van Barneveld T, Seidell JC, Traag N, Hautvast JG. Fat distribution and gamma-glutamyl transferase in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year old Dutch males. *Eur J Clin Nutr* 1989 ; 43 : 809-18.
- 62) Lee DH, Steffen LM, Jacobs DR, Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 600-5.
- 63) Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Effects of coffee consumption against the development of liver dysfunction : a 4-year follow-up study of middle-aged Japanese male office workers. *Ind Health* 2000 ; 38 : 99-102.
- 64) Yokoyama H, Ohgo H, Hirose H, Moriya S, Hibi T, Saito I. An inverse association between serum gamma glutamyl transpeptidase activity and Breslow's Lifestyle Index; its practical application for screening of subjects with unhealthy lifestyles. *J Occup Health* 2006 ; 48 : 198-206.
- 65) Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamazaki M, Honda R, Yamada Y. Elevated serum gamma-glutamyltransferase (GGT) activity and the development of chronic kidney disease (CKD) in cigarette smokers. *Nephrourol Mon* 2013 ; 5 : 967-73.
- 66) Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS, Suh BS. gamma-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 71-7.
- 67) Targher G, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 ; 20 : 583-90.
- 68) Teppala S, Shankar A, Li J, Wong TY, Ducatman A. Association between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease among US adults. *Kidney Blood Press Res* 2010 ; 33 : 1-6.
- 69) Yilmaz MI, Turgut F, Kanbay M, et al. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2012.
- 70) 筒井秀代, 近藤克則. 健康の社会的決定要因 (5) 「慢性腎臓病」. *日本公衛誌* 2010 ; 57 : 649-52.
- 71) Bello AK, Peters J, Rigby J, Rahman AA, El Nahas M. Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1316-23.
- 72) Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 677-84.
- 73) Merkin SS, Coresh J, Diez Roux AV, Taylor HA, Powe NR. Area socioeconomic status and progressive CKD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 203-13.
- 74) Krop JS, Coresh J, Chambless LE, et al. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1777-83.
- 75) Merkin SS, Diez Roux AV, Coresh J, Fried LF, Jackson SA, Powe NR. Individual and neighborhood socioeconomic status and progressive chronic kidney disease in an elderly population: The Cardiovascular Health Study. *Soc Sci Med* 2007 ; 65 : 809-21.

- 76) Foreed CM, Ejerblad E, Fryzek JP, et al. Socio-economic status and chronic renal failure: a population-based case-control study in Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 82-8.
- 77) Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008 ; 371 : 2173-82.
- 78) Shoham DA, Vupputuri S, Kaufman JS, et al. Kidney disease and the cumulative burden of life course socioeconomic conditions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Soc Sci Med* 2008 ; 67 : 1311-20.
- 79) 高木二郎, 橋本英樹, 矢野栄二, 荻野景規. 慢性腎不全患者における社会経済状況と生存の関係. *日衛誌* 2007 ; 62 : 722.
- 80) Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, et al. Distribution of and factors contributing to chronic kidney disease in a middle-aged working population. *Environ Health Prev Med* 2013 ; 18 : 466-76.
- 81) Peraza S, Wesseling C, Aragon A, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 : 531-40.
- 82) Torres C, Aragon A, Gonzalez M, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 485-96.
- 83) Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 ; 17 : 478-80.
- 84) Le C, Chongsuvivatwong V, Geater A. Contextual socioeconomic determinants of cardiovascular risk factors in rural south-west China: a multilevel analysis. *BMC Public Health* 2007 ; 7 : 72.
- 85) Mbada CE, Adedoyin RA, Ayanniyi O. Socioeconomic status and obesity among semi-urban Nigerians. *Obesity Facts* 2009 ; 2 : 356-61.
- 86) Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Dietary habits mediate the relationship between socio-economic status and CVD factors among healthy adults: the ATTICA study. *Public Health Nutr* 2008 ; 11 : 1342-9.
- 87) Fukuda Y, Nakamura K, Takano T. Accumulation of health risk behaviours is associated with lower socioeconomic status and women's urban residence: a multilevel analysis in Japan. *BMC Public Health* 2005 ; 5 : 53.
- 88) Gray L, Leyland AH. A multilevel analysis of diet and socio-economic status in Scotland: investigating the 'Glasgow effect'. *Public Health Nutr* 2009; 12 : 1351-8.
- 89) Kamphuis CB, van Lenthe FJ, Giskes K, Huisman M, Brug J, Mackenbach JP. Socioeconomic differences in lack of recreational walking among older adults: the role of neighbourhood and individual factors. *Int J Behav Nutr Physic Activity* 2009 ; 6 : 1.
- 90) Keita AD, Casazza K, Thomas O, Fernandez JR. Neighborhood-level disadvantage is associated with reduced dietary quality in children. *J Am Diet Assoc* 2009 ; 109 : 1612-6.
- 91) Pan SY, Cameron C, Desmeules M, Morrison H, Craig CL, Jiang X. Individual, social, environmental, and physical environmental correlates with physical activity among Canadians: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009 ; 9 : 21.
- 92) Tramacere I, Gallus S, Zuccaro P, et al. Socio-demographic variation in smoking habits: Italy, 2008. *Prev Med* 2009 ; 48 : 213-7.
- 93) Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1472-6.
- 94) Li S, Chen SC, Shlipak M, et al. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 637-42.
- 95) Jansen PW, Tiemeier H, Looman CW, et al. Explaining educational inequalities in birthweight: the Generation R Study. *Paediat Perinat Epidemiol* 2009; 23 : 216-28.
- 96) Plantinga LC. Socio-economic impact in CKD. *Nephrol Ther* 2013 ; 9 : 1-7.

- 97) Plantinga LC, Johansen KL, Schillinger D, Powe NR. Lower socioeconomic status and disability among US adults with chronic kidney disease, 1999-2008. *Prev Chronic Dis* 2012 ; 9 : E12.
- 98) Kusek JW, Greene P, Wang SR, et al. Cross-sectional study of health-related quality of life in African Americans with chronic renal insufficiency: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 513-24.
- 99) White SL, McGeechan K, Jones M, et al. Socioeconomic disadvantage and kidney disease in the United States, Australia, and Thailand. *Am J Public Health* 2008 ; 98 : 1306-13.
- 100) 鈴木比佐, 本多隆文, 山田裕一. 石川県における中小企業労働者の健康状態—中小企業で働く労働者の健康保持・増進施策の充実のために. *金医大誌* 2005 ; 30 : 83-90.
- 101) Weaver VM, Griswold M, Todd AC, et al. Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. *Environ Res* 2009 ; 109 : 101-7.
- 102) Weaver VM, Lee BK, Todd AC, et al. Associations of patella lead and other lead biomarkers with renal function in lead workers. *J Occup Environ Med* 2005 ; 47 : 235-43.
- 103) Ginsberg GL. Cadmium risk assessment in relation to background risk of chronic kidney disease. *J Toxicol Environ Health A* 2012 ; 75 : 374-90.
- 104) Mortensen ME, Wong LY, Osterloh JD. Smoking status and urine cadmium above levels associated with subclinical renal effects in U.S. adults without chronic kidney disease. *Int J Hyg Environ Health* 2011 ; 214 : 305-10.
- 105) Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR. Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med* 2011 ; 68 : 709-16.
- 106) Mediouni Z, Potherat G, Barrere X, Debure A, Descatha A. Renal failure and occupational exposure to organic solvents: what work-up should be performed? *Arch Environ Occup Health* 2011 ; 66 : 51-3.
- 107) Vermeulen R, Zhang L, Spierenburg A, et al. Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene. *Carcinogenesis* 2012 ; 33 : 1538-41.

