

トラジェクトリーモデルを用いた壮年・中年期の 腎機能低下パターンと予防因子の解明： 大規模健診データを用いた縦断解析

(研究助成金 70万円)

東北医科薬科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室
助教 佐藤 倫 広

[2008年 東北薬科大学総合薬学科卒]

共同研究者

東北医科薬科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室 教授	目 時 弘 仁
東北医科薬科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室 助教	村 上 任 尙
東北医科薬科大学 医学部 内科学第三(腎臓内分泌内科)教室 教授	森 建 文
東北医科薬科大学 医学部 内科学第三(腎臓内分泌内科)教室 助教	中 山 晋 吾
東北大学 大学院医学系研究科 内分泌応用医科学 助教	廣 瀬 卓 男

(研究応募書)

研究目的

本研究では、株式会社JMDCが保有する健康保険組合のレセプト・健康診査データを用い、壮年期・中年期の日本人15万名を対象に、①トラジェクトリーモデルを用いた壮年・中年期の日本人における腎機能低下パターン、②急激な腎機能低下に関わる危険・予防因子、の2点を明らかにし、最終的に、急激な腎機能低下の予防対策を考案することを目的とした。

腎機能低下が進行し、人工透析に陥った場合には1人年間約500万円の透析費用がかかる。我が国の透析患者数は1970年の9,491名から2015年には324,986名にまで及んでおり、腎機能低下抑制は急務の課題である。また、申請者らが携わる大迫コホート研究では、脳卒中発症リスクがクレアチニンクリアランスが70mL/min以上の群に比べ、40~70mL/minで1.9倍、40mL/min未満の群で3.1倍であり、腎機能障害は脳心血管疾患のリスクとなる可能性も示されている (Nakayama M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2007)。

以上のように腎機能低下予防の重要性は明らかであるが、腎機能低下は自覚症状がないため、潜に進行することが多い。腎機能低下が加速する前の壮年期・中年期の段階で、将来の腎機能低下パターンを予測し、予防介入を実施することが重要である。腎機能の予測には、その推移に関するエビデンスが必要であるが、腎機能は、観察開始直後に急激に悪化する、または、観察開始から数年後に悪化が加速するなど、いくつかの推移を示すことが報告されている (Jiang G, et al. Kidney Int. 2019)。

近年用いられる解析手法であるトラジェクトリーモデルとは、ある指標の経時変化を非線形パターンで分類できる。従って、トラジェクトリーモデルにより古典的な統計解析では捉えられなかった腎機能低下速度と低

下パターンを探索できる。さらに本研究では、腎機能低下の各推移パターンに分類された対象者の背景を比較することで、腎機能低下と関連する危険・予防因子を明らかにする。

研究実施計画の概要

【研究デザイン】 既存情報を用いた後ろ向きコホート研究を実施する。

【母集団】 株式会社JMDC（以下、JMDC）と契約する健康保険組合の加入者である。

【データベース】 JMDCが保有する健康保険組合の健診情報を用いる。

【解析対象者】 JMDCより2008年から5年連続に健康診査を受診し、血清クレアチニン測定を実施した壮年期・中年期の15万名のデータを既に保有しているが、縦断解析で腎機能推移パターンを示すには追跡期間が短期である。したがって、長期的な腎機能変化を捉えるために、これら対象者の追加数年分の血清クレアチニン情報をJMDCより購入する。

【アウトカム指標】 血清クレアチニン情報を基に、日本人のための式を用いて推定糸球体ろ過量 (eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate) を算出する。

【その他調査項目】 健診データに含まれる次の情報：BMI、腹囲、脳心血管疾患既往歴、血圧、中性脂肪、HDL・LDLコレステロール、肝機能、血糖、HbA1c、尿糖、定性尿蛋白、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、喫煙、食べ方（早食いか、など）、飲酒、飲酒量、睡眠の状況、服薬1（血圧、血糖、脂質）、20歳からの体重変化、その他生活習慣に関する簡易的な質問（30分以上の運動習慣、歩行又は身体活動、歩行速度、1年間の体重変化、生活習慣の改善意欲）、その他生化学検査（一部の対象者のみ [血清尿酸、血清クレアチニン、総コレステロール]）

【統計解析】 解析ソフトSAS ver 9.4を使用し、マクロを用いたトラジェクトリーモデルを利用する。

【研究内容】 下記の項目を解析する。

- 1) ベースラインから10年間のeGFR低下速度をトラジェクトリーモデルで分類する。
- 2) 各eGFR推移パターン群（例：eGFR維持群、急激なeGFR低下群、数年後に低下群）の対象者背景の特徴を、上記の“その他調査項目”の比較により明らかにする。
- 3) eGFR低値や糖尿病患者といった高リスク群と、それ以外の低リスク群の各群で、1) および2) を実施する。
- 4) 上記の解析内容から、腎機能低下に寄与する危険・予防因子を定量的に示す。

【倫理的配慮】 個人識別番号が無い匿名化された情報であるため、本研究機関の規定上、倫理審査委員会の承認なしに進められる研究である。ただし、必要性が生じた場合は速やかに申請を行う。

I 緒言

日本腎臓学会CKD (chronic kidney disease) 対策委員会疫学ワーキンググループが、日本人の一般地域住民データを基に、年齢・ベースライン腎機能別の将来の腎機能推移が示されている (Imai E, et al. Hypertens Res. 2008)。このエビデンスにより、ベースラインeGFRが $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以下になると腎機能低下が加速することが示されているが、腎機能低下パターンまでは解析されておらず、正常域の腎機能でも急激な悪化を示すのかなどの詳細は不明である。

近年、中国からトラジェクトリーモデルを用いた腎機能推移パターンが報告されている¹⁾。この報告では、eGFRが $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上の2型糖尿病患者を対象に、急激に腎機能が悪化する推移を含む4つの腎機能推移パターンがトラジェクトリーモデルによって捉えられている。しかしながら、日本人を対象に、腎機能推移をトラジェクトリーモデルで明らかにした報告はない。また、同報告では、急激な腎機能悪化の因子として、喫煙、高血圧、HbA1c、および脂質異常症があげられているが、その他の生活習慣に関する項目は調査されていない。本研究では、健診時に聴取されている食べ方や運動習慣といった生活習慣も腎機能低下の要因として検討する。

II 研究方法

1. 研究デザイン・対象者

本研究は、株式会社JMDC (以下、JMDC) が保有する既存データベースを利用した後ろ向きコホート研究である。

株式会社JMDCは、健康保険組合を主とする保険者から受領した健診や診療報酬明細書のデータを整備し、保健事業の企画・効果検証等の医療統計データサービスを展開している一方、アカデミアや製薬企業に対しては匿名加工情報のデータ提供を行っている。本研究の実施に当たり、JMDCより2008年4月～2017年3月までに健診を最低5回受診した30歳～74歳の388,973名のデータを受領した。そのうち、血清クレアチニンまたは定性尿蛋白データが欠損の142,930名、血圧関連データが欠損の2,296名、推定糸球体ろ過量 (eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate) が $200\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上の9名、追跡中に腎機能が異常変動した1名、eGFRデータが3ポイント未満の39,244名、ベースラインでCKD (eGFR $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ または蛋白尿陽性) を有する17,614名、心血管疾患の既往がある13,620名を除外した。さらに、eGFR変化を検討する際に強い平均回帰効果が認められたため、今回の解析からは1年目のeGFRが欠損の32,692名、および1年目のeGFR変化率が $\pm 10\%$ を超える54,751名を解析から除外した。最終的に、85,816名が解析対象者である。JMDCから受領したデータは、既存情報かつ匿名加工情報である。したがって、研究参加への説明と同意取得は不要であり、東北医科薬科大学の倫理審査規定では倫理審査申請の対象とならない研究である。

2. データ収集

血清クレアチニン情報を基に、次の日本人のための式を用いてeGFRを計算した。

$$eGFR = 194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\text{女性の場合} \times 0.739)$$

初回健診のeGFRをベースとして、その後の変化率(%)の推移を計算した。

eGFR変化に関連する可能性のある因子として、健診データからは次の情報を抽出した：年齢、性別、body mass index (BMI)、腹囲、血圧、中性脂肪、HDL・LDLコレステロール、肝機能、血糖、HbA1c、定性尿糖、定性尿蛋白、ヘマトクリット値 (Hct)、血色素量、赤血球数、喫煙、飲酒、食べ方(早食いか、など)、睡眠の状況、服薬1(血圧、血糖、脂質)、血清尿酸、ベースラインeGFR、20歳からの体重変化、その他生活習慣に関する簡易的な質問(30分以上の運動習慣、歩行又は身体活動、歩行速度、1年間の体重変化、生活習慣の改善意欲)。糖尿病を空腹時血糖126mg/dL以上、随時血糖200mg/dL以上、HbA1c 6.5%以上、または糖尿病治療有りと定義した。

3. 解析方法

eGFRの経時的変化によって対象者を分類するため、トラジェクトリーモデルを用い(<https://www.andrew.cmu.edu/user/bjones/index.htm>)、eGFRの経時的変化が1次式または3次式で説明される3グループを検出した。このとき、eGFRが1度でも増加した対象者を含めると増加パターンが検出されてしまうため、これらの対象者は非低下群として1グループにまとめてトラジェクトリーモデルには含めなかった。得られたeGFR推移分類ごとのeGFR推移を線形混合モデルによって捉えた。

eGFR推移パターンと各種基礎特性との関連の解析について、量的データを扱うときには線形回帰分析を、カテゴリデータを扱うときにはロジスティック回帰分析を用いた。このとき、目的変数を各種基礎特性、説明変数をeGFR推移パターン(直線性を検討するため量的変数として投入)として設定し、傾向性のP値を算出した。明確なeGFR低下の要因を検出するため、eGFR非低下・軽度低下群を基準とした高度低下群のオッズ比をロジスティック回帰分析で検討し、選択・除外基準を $P < 0.0001$ としたステップワイズ法を利用した。

Ⅲ 研究結果

1. トラジェクトリーモデルによるeGFR低下パターン分類

健診年別にみると、1～8年後受診者はそれぞれ85,816 (100.0%)、69,477 (81.0%)、66,129 (77.1%)、48,801 (56.9%)、31,751 (37.0%)、19,797 (23.1%)、14,081 (16.4%)、および5,932 (6.9%)であった。

トラジェクトリーモデルに基づき、4パターンのeGFR低下を検出した(図1)。1次式を適用して得られた分類では、2年後のeGFRが群間で大きく異なるうえ、その後の推移も群によって異なっていた。一方、3次式を適用したとき、2年後のeGFR変化率で大きな群間差が生じ、その後の推移は

ほぼ並行であった。しかし、この2年後のeGFR変化は平均回帰効果の影響を強く受ける。2年後以降のeGFR変化速度が腎機能悪化速度として重要なため、それをより正確に反映している1次式に基づくパターン分類を本研究では採用した。

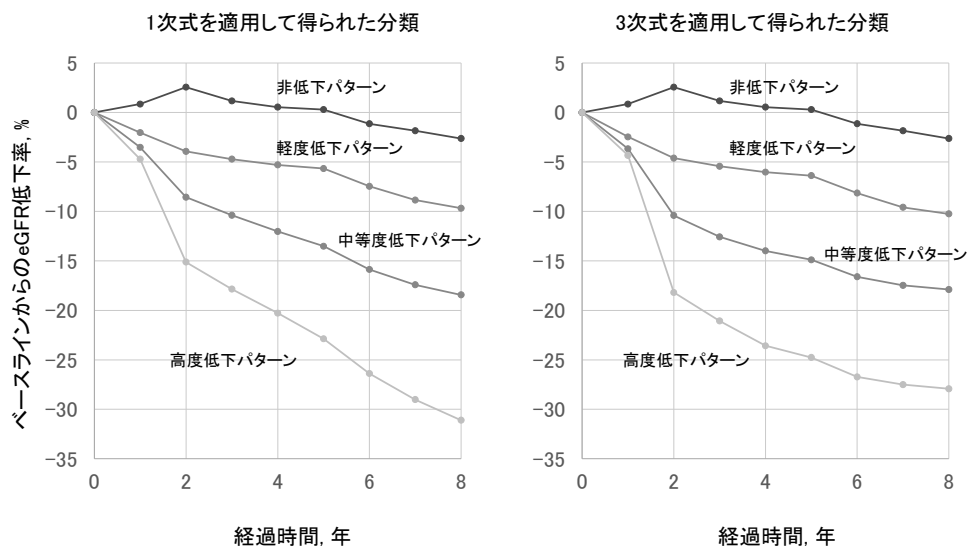


図1 トラジェクトリーモデルで検出したeGFR低下グループとその推移

1年目のeGFR変化率が10%以下の変動した者に限っているため（平均への回帰効果を抑制するための処理）、1年目のeGFR変化が他の経過年のeGFR変化率データよりも小さくなっている。

2. eGFR低下パターン分類ごとの基礎特性

eGFR非低下群は49,003名（57.1%）、軽度低下群が17,523名（20.4%）、中等度低下群が15,663名（18.3%）、および高度低下群が3,627名（4.2%）であった。eGFR低下パターン分類ごとの基礎特性を表1および表2に示す。eGFR変化グループと関連する要因が複数観察された。

表 1 基礎特性（量的データ）

	データ数	eGFR 変化グループ				Trend P
		非低下群 (n=49,003)	軽度低下 (n=17,523)	中等度低下 (n=15,663)	高度低下 (n=3,627)	
年齢, 歳	85,816	46.1±7.9	45.3±8.0	45.7±8.3	46.3±8.1	<0.0001*
BMI, kg/m ²	85,816	23.0±3.4	22.7±3.4	22.9±3.3	23.1±3.5	0.0010*
腹囲, cm	82,048	81.8±9.1	81.1±9.0	81.4±8.9	81.9±9.3	0.0001*
SBP, mmHg	85,816	120.2±15.1	120.4±15.1	120.7±15.3	121.2±16.2	<0.0001*
DBP, mmHg	85,816	74.8±10.9	74.3±10.8	74.7±11.2	75.2±11.5	0.62
中性脂肪, mg/dL	85,801	91 (63-136)	86 (61-129)	90 (63-136)	91 (63-138)	0.094
HDL-c, mg/dL	85,816	62.0±16.2	63.3±16.4	62.0±16.2	62.2±16.9	0.030
LDL-c, mg/dL	85,801	122.8±30.1	121.2±30.0	121.6±29.6	121.0±31.0	<0.0001*
GOT, U/l	85,807	20 (17-24)	19 (16-23)	20 (17-24)	20 (17-24)	<0.0001*
GPT, U/l	85,807	19 (14-28)	18 (13-26)	19 (14-27)	18 (13-27)	<0.0001*
γ-GTP, U/l	85,801	27 (18-45)	24 (16-40)	25 (17-41)	25 (17-43)	<0.0001*
空腹時血糖	76,725	93.4±16.3	93.2±15.0	93.6±16.8	95.8±23.2	<0.0001*
HbA1c, %	55,661	5.5±0.6	5.5±0.5	5.5±0.6	5.5±0.7	0.12
Hct, %	81,486	44.4±4.1	43.6±4.2	43.7±4.3	43.4±4.4	<0.0001*
血色素量, g/dL	81,764	14.6±1.5	14.4±1.5	14.4±1.5	14.3±1.6	<0.0001*
赤血球数, 万/mm ³	81,789	477.3±43.9	473.6±43.8	474.0±43.1	470.2±45.0	<0.0001*
尿酸, mg/dL	57,424	5.5±1.4	5.2±1.4	5.3±1.4	5.2±1.4	<0.0001*
eGFR, mL/min/1.73 m ²	85,816	78.9±11.2	81.9±11.6	84.7±12.8	89.2±14.9	<0.0001*

*表 1-2 の検定数(33 回)を Bonferroni 法で調整後の有意水準 0.0015(=0.05/33)を下回った P 値である。

表 2 基礎特性（カテゴリデータ）

	データ数	eGFR 変化グループ				P
		非低下群 (n=59,812)	軽度低下 (n=22,385)	中等度低下 (n=17,577)	高度低下 (n=3,247)	
男性, %	85,816	74.5	66.2	69.6	66.0	<0.0001*
尿糖+1 以上, %	85,813	1.1	1.1	1.0	2.6	<0.0001*
尿蛋白±, %	85,816	6.6	4.2	4.7	5.5	<0.0001*
喫煙, %	85,813	31.9	30.7	30.5	31.1	0.0005*
飲酒, %	84,902	31.6	27.9	27.8	28.3	<0.0001*
朝食抜く, %	85,365	14.7	12.5	14.3	14.6	0.025
睡眠十分, %	75,064	56.5	60.0	56.8	55.2	0.39
高血圧治療薬服用, %	85,816	8.0	6.4	7.6	10.4	0.87
糖尿病治療薬服用, %	85,816	2.3	1.7	2.2	3.4	0.23
脂質異常症治療薬服用, %	85,813	6.5	5.6	5.8	6.6	0.0020
20 歳から 10kg 以上増加, %	75,270	35.8	32.4	34.4	35.9	<0.0001*
週 2 回の 30 分以上運動, %	85,275	20.7	17.6	19.5	19.7	0.0017
1 時間/日の歩行・活動, %	85,153	27.7	25.1	28.0	28.1	0.69
1 年で 3kg 以上増加, %	74,524	43.5	43.1	42.8	40.2	0.62
生活改善取組*有り, %†	85,035	23.3	19.5	22.8	27.5	0.0024

*表 1-2 の検定数(33 回)を Bonferroni 法で調整後の有意水準である 0.0015(=0.05/33)を下回った P 値を示す。

†「運動や食生活等の生活習慣を改善してみようと思いますか」の質問に、「既に改善に取り組んでいる(6か月未満)」または「既に改善に取り組んでいる(6か月以上)」と回答した割合を示す。

3. eGFR低下パターンと関連する要因

非低下群と軽度低下群の2年後健診以降のeGFR低下速度は、線形混合モデルによる推定で-0.7%/年および-1.0%/年とほぼ同等であった（軽度低下群は-1.7%/年および高度低下群は2.7%/年）。そのため、非低下群と軽度低下群を統合して今後の解析を実施した。また、より解析結果を単純化するため、eGFR低下リスク要因の探索の際には中間群であるeGFR中等度低下群を除外し、eGFR非低下・軽度低下群と高度低下群の群間で差が有る要因を探索した。

ロジスティック回帰分析をベースとしたステップワイズ法により、eGFR高度低下に関わる要因を探索した。その結果、強くeGFR高度低下に関わる要因としてベースライン時eGFR高値、高齢、BMI高値、およびHct低値がeGFR高度低下リスク要因として選択された（表3）。

表3 ステップワイズ法に基づいて選択された有意な因子

順位	選択された変数	スコア χ^2 値	OR	95%信頼区間
1	eGFR, mL/min/1.73 m ²	1893.9	1.064	1.061-1.067
2	年齢, 歳	143.5	1.038	1.033-1.043
3	BMI, kg/m ²	40.3	1.042	1.032-1.053
4	Hct, %	43.1	0.964	0.955-0.972

表1および表2のうち、Bonferroni調整後もeGFR低下パターンに強く関連する要因として選択された変数をステップワイズロジスティック回帰モデルに投入した。ただし、尿酸は対象者数が大幅に減少するため、今回のモデルには投入しなかった。表には、 $P < 0.0001$ で選択された要因を示す。この解析では、非低下・軽度低下群と比べた高度低下群のオッズ比(OR)を計算し、中等度群は解析から除外した。ORは、選択された変数が1上昇毎のオッズ比を示す。

糖尿病の有無で層別解析を実施したところ、糖尿病が無い群では表3と同じ因子が、糖尿病が有る群ではベースライン時eGFRのみがeGFR高度低下の因子として選択された。

本研究の副次アウトカムとしてeGFR<60mL/min/1.73m²または蛋白尿陽性として定義したCKD発症を設定し、血圧および尿酸とCKD発症リスクとの関連をCox回帰モデルで追加解析を並行して実施した。平均追跡期間約5年のデータを用いたところ、両リスク要因はCKD発症リスクと明瞭に関連しており、血圧レベルが130/80mmHg以上、尿酸は女性で8mg/dL以上および男性で10mg/dL以上がCKD発症リスクと強く関連することが示唆された。

IV 考察

4つのeGFR低下パターンが検出され、eGFR高度低下は3.8%（3,247名）に認められた。各種健診項目のうち、様々な要因がeGFR低下パターンと関連したが、そのうち強く関連する因子はベースライン時eGFR高値、高齢、BMI高値、およびHct低値であった。

本研究ではトラジェクトリーモデルを用いて、4つのeGFR低下パターンが検出された。しかし、2年後以降の推移についてはどの群もほぼ直線的に低下していた。中国の過去の検討では3次式を当ては

めることで、初期にeGFRが低下するパターンや、後半にeGFRが低下するパターンが検出されている¹⁾。この先行研究のような結果が、本研究で得られなかった要因として大きく2つ考えられる。一つは、母集団の違いである。先行研究では、平均約55歳で男性の割合が約50%であり、10%強が脳心血管疾患既往歴を有している集団を解析対象者としている¹⁾。本研究では、より若年かつ男性の割合が多く、かつ脳心血管疾患既往者を除外している。そのため、急峻なeGFR低下パターンを検出できなかった可能性がある。もう一つの要因は、追跡期間の違いである。先行研究では最長15年までの推移を捉えているが、本研究では最長8年間である。先行報告でも急峻な変化は追跡8年後以降に認められており¹⁾、本研究の集団であっても追跡期間を延長すればより多様なeGFR推移パターンを検出できる可能性がある。

eGFR高度低下の強いリスク因子として、ベースライン時eGFR高値、高齢、BMI高値、およびHct低値が検出された。ベースライン時eGFR高値が関連したことは、高ければその後に低くなるということの意味し、つまりは平均回帰効果が残存していた可能性を示唆している。一方、この要因を調整後も、高齢、BMI高値、およびHct低値がeGFR高度低下のリスク要因であった。高齢やBMI高値と腎機能悪化の関連は既に多く報告されている。Hct低値は、貧血を表すものであるが、日本の疫学研究では腎機能が悪いほど貧血が多いことは近年の横断研究でも示されている²⁾。しかし、本研究では腎障害が無い者を対象とし、腎機能低下リスクの要因を検討した縦断研究である。45歳以上の韓国の一般住民を対象とした近年の検討で、Hb低値が腎機能低下速度と関連することが報告されている³⁾。本研究ではHct値が指標となっているが、腎障害のない一般住民であっても貧血状態のチェックがその後の腎機能低下速度を予測するうえで重要であると考えられる。その他、日本の健診で捉えられている運動等の生活習慣とeGFR低下パターンとの明確な関連は認められなかった。これら生活習慣については、追跡途中の変化などを時間依存性共変量として考慮するなどを検討しなければ、詳細な腎機能との関連を検出できない可能性がある。また、腎アウトカムをCKDとして定義した時、血圧高値および尿酸高値も腎機能低下のリスク要因であることがJMDCデータで確認できている^{4, 5)}。例え、比較的健康的な壮年・中年期の成人であっても、これらを含む従来のリスク要因に注意を払ったフォローも腎機能悪化抑制には重要と考えられる。

本研究にはいくつかの研究限界がある。第一に、本研究の集団は、労働可能かつ比較的収入が安定している対象者が多くを占めている。したがって、地域住民を対象とした一般的なコホート研究の集団よりも健康または健康意識の高い集団であると考えられる。そのため、eGFRが急峻に変化する対象者が少なかった可能性がある。第二に、eGFR変化パターンに平均回帰効果が残存している可能性を否定できない。前述の通り、eGFR高値が強いeGFR高度低下のリスク因子であることがこれを示唆している。今後は複数回の血清クレアチニン測定データや、より精度の高いシスタチンC値などの項目で腎機能推移を検討する必要がある。第三に、既存情報を用いた後ろ向き検討であることから、測定機器が一貫しておらず、値のばらつきに測定機器の差異が影響していた可能性がある。

V 結 語

4つのeGFR低下パターンが検出され、eGFR高度低下は4.2%に認められた。eGFR高度低下パターンと強く関連する因子はベースライン時eGFR高値、高齢、BMI高値、およびHct低値であった。腎機能低下と貧血の関連は既知であるが、明確な腎障害がない者であってもHct低値や貧血状態を有する者はその後の腎機能をフォローされる必要があると考えられる。

VI 謝 辞

本研究の遂行にあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人 総合健康推進財団に厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

本研究課題に係る成果に「※」を付けている。

- 1) Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, Xie F, Carstensen B, Lau ESH, Lim CKP, Lee HM, Ng ACW, Ng MCY, Ozaki R, Kong APS, Chow CC, Yang X, Lan HY, Tsui SKW, Fan X, Szeto CC, So WY, Chan JCN, Ma RCW, Hong Kong Diabetes Register TRSSG. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2019; 95: 178–187.
- 2) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, Maruyama S, Wada T, Terada Y, Yamagata K, Narita I, Yanagita M, Sugiyama H, Shigematsu T, Ito T, Tamura K, Isaka Y, Okada H, Tsuruya K, Yokoyama H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Kashihara N. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One.* 2020; 15: e0236132.
- 3) Yang C, Meng Q, Wang H, Wang Y, Su Z, Liu L, Liu W, Kong G, Zhang L, Zhao Y, Zhao MH. Anemia and Kidney Function Decline among the Middle-Aged and Elderly in China: A Population-Based National Longitudinal Study. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 2303541.
- 4) Nakayama S, Satoh M, Tatsumi Y, Murakami T, Muroya T, Hirose T, Ohkubo T, Mori T, Hozawa A, Metoki H. Detailed association between serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease stratified by sex in middle-aged adults. *Atherosclerosis.* 2021; 330: 107–113. ※
- 5) Satoh M, Hirose T, Nakayama S, Murakami T, Takabatake K, Asayama K, Imai Y, Ohkubo T, Mori T, Metoki H. Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Stratified by Gender and the Use of Antihypertensive Drugs. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e015592. ※