

健常男性における血中脂質が糸球体濾過量 (eGFR) に及ぼす影響

～人間ドック受診者の横断的調査～

Food Lipid Levels Determine estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
in Healthy Male Subjects
-Cross-Sectional Cohort Study on Annual Check-ups-

共立女子大学家政学部食物栄養学科臨床栄養学
作山裕恵、小林美貴、並木香奈、山田薫、上原誉志夫

Hiroe SAKUYAMA, Miki KOBAYASHI, Kana NAMIKI, Kaoru YAMADA,
and Yoshio UEHARA

諸言

日本人の死因に占める腎疾患の割合は約 2.0%¹⁾であり、がん、心臓疾患および脳卒中と比較して高いとはいえない。それには、腎不全については 40 年前より人工臓器による治療法が導入され、腎不全自体が死亡の原因となることは稀となったことが挙げられる。従って、腎疾患においては、透析療法の導入が臨床上のエンド・ポイントといえる。現在、透析療法を必要とする患者は全国で 31 万 4180 人²⁾おり、新規透析療法が導入される患者は毎年 3 万 8024 人²⁾に上る。

ところで、透析療法に係る直接的な医療費は月に平均 47 万 9 千円/人³⁾であり、腎不全患者に合併しやすい心臓血管系疾患治療に係る費用を併せて考えると、医療費に占める割合には大きいものがある。透析療法への進展を阻止することが患者の QOL 向上や医療費削減の観点からも緊急の課題である。このような状況を踏まえ、日本腎臓学会では 1997 年から慢性腎臓

病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の概念を取り入れ、推定糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) を指標に透析療法に入る患者の予防対策に乗り出した⁴⁾。

eGFR の低下防止対策としては、腎障害の原因疾患への積極的な治療が一義的であるが、それに加えて、腎硬化症自体が腎機能障害を助長することから、腎硬化症のメカニズムに即した対応も必要とされる。腎硬化の進展には糸球体内圧の上昇が直接的に関係しており、糸球体内圧を低下させることの重要性が強調されてきた⁵⁾。ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などのレニン・アンジオテンシン系抑制薬は、輸入細動脈に比較して輸出細動脈をより拡張することで糸球体内圧を下げ、尿タンパクを軽減し、腎硬化の進行を抑制する^{6,10)}。同様の効果は、食事のタンパク摂取量を下げることによっても達成され、慢性腎不全における食事療法として広く取り入れられている⁴⁾。

一方、薬物治療に抵抗する急性進行性腎炎について血漿交換の有効性が報告されるようにな

った。過剰な免疫系を抑制することによって考えられてきたが、最近、通常治療に抵抗性を示す巣状分節性糸球体硬化症などに対して LDL-コレステロール (LDL-C) 吸着療法が進行遅延に効果があることが示されている^{11,12)}。LDL-C は容易に酸化型 LDL に変換され、酸化型 LDL は血管内皮を傷害し、糸球体内圧を高めて腎硬化を増長することが推察される。

実際、脂質異常症をきたす腎疾患としてよく知られているネフローゼ症候群では、酸化 LDL を取り込んだマクロファージやメサングウム細胞によるサイトカイン産生を介して糸球体硬化が憎悪することが指摘されている。また、脂質異常症を合併した腎疾患患者について HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の投与が有効とされ、CKD における尿タンパク減少効果や腎機能障害の進行抑制効果が示されている¹³⁾。17 例のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症患者に対し、スタチンであるシンバスタチンの食事療法併用群と、食事療法単独群とに分けて比較した結果、シンバスタチン併用群において有意な総コレステロールおよび LDL-C の低下がみられたと報告されている。また 20 例の膜性腎症によるネフローゼ症候群患者をプラバスタチン 20 mg/日投与群とプラセボ群に分けた結果、血中脂質とともに総コレステロールが有意に低下し、イヌリンクリアランスおよびパラアミノ馬尿酸クリアランスは上昇することから、脂質異常症の改善が腎血行動態の改善に結びつくことが示されている¹⁴⁾。

このように、慢性腎臓病患者では eGFR の維持に LDL-C を含む血中脂質の管理が重要とされるが⁴⁾、腎疾患の既往のない健常者における eGFR と血中脂質との関連については明らかではない。これらを受け、本研究では、腎機能の指標である eGFR における血中脂質の影響を明らかにし、また、栄養学的観点から食事嗜好性との関連についても調査を進めることを目的に、人間ドックを受診した健常男性を対象とした横断調査を実施した。

対象と方法

【対象】

調査の対象は社団法人東京都教職員互助組合三楽病院において人間ドックを受診した者のうち、生活習慣病を含め慢性疾患が診断されていない、または治療中でない、健常男性 119 名 (26-59 歳、平均 50 歳) を無作為に抽出し、調査の対象とした。生活習慣病と診断されているか、またはその治療を受けているものおよび脳・心臓・腎臓障害の既往のあるものは調査から除外した。調査対象者には、予め調査の目的を紙面により説明し、調査への参加の承諾を得た。当該病院における人間ドックは半日コースであり、午前中の身体計測と各種検査後、医師による結果説明とともに、適切な食事指導を実施した。

なお、本研究は三楽病院臨床研究倫理規定に基づき研究倫理委員会で研究デザインおよび実施方法につき審査を受け、承認されたものである。結果データの扱いは共立女子大学個人情報保護規定に基づき、データベースは匿名化して個人が判別できないこととし、さらにデータベースへのアクセスは解析者のみに制限した。

【方法】

人間ドック受診前日の夕食については制限を設けず、受診当日の朝食は水分のみの摂取とした。来院後、問診 (自覚症状、家族歴、輸血・手術歴、生活習慣、体重の増減、飲酒・喫煙の有無、運動習慣)、身体計測、血圧測定、血液生化学・尿検査を実施し、その後、血圧脈波検査装置 (Vasera VS-1000、福田電子、東京) を用いて CAVI (Cardio Ankle Vascular Index) を測定した¹⁵⁻¹⁶⁾。CAVI は、含む心臓から足首までの動脈の動脈硬化度を反映し、CAVI は頸動脈エコーなどで測定されるスティフネスパロメーター β 法に基づき算出された、血圧に依存されない血管固有の硬さを表す。その後、管理栄養士による食事嗜好性についての聞き取り調査を実施した。

【腎機能の算定方法】

血圧は自動血圧計 (健太郎 advance BP-203 Ⅲ、日本コーリン、東京) を用いて、日本高血圧学会血圧測定ガイドラインに基づき 5 分間隔で 3 度測定し、その平均を血圧値とした。また、腎機能測定方法として、日本腎臓学会のガイドラインに基づき eGFR を算出し、腎糸球体濾過量 (GFR) とし解析に用いた⁴⁾。算出式は $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times \text{血清 Cr 濃度} (mg/dl)^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ を用いた。

【食事嗜好性調査】

食事の調査には、管理栄養士による面接で十分な説明を行い、回答する方式を採用した。聞き取り法による食事嗜好性調査は FFQgVer3.5 (吉村幸雄、高橋啓子) を使用した^{17,18)}。このシステムは、聞き取り日から直近 1 ~ 2 か月程度のうち 1 週間を単位として、食事摂取量と摂取頻度から食品群摂取量・栄養素摂取量を推定するものである。

【統計解析法】

2 群間の結果の解析には、STATISTICA software (StatsSoft, Tulsa, OK) を用いた。測定値は平均 ± 標準偏差で表した。有意差検定は、ANOVA および Fisher's least significant difference (LSD) post hoc test または nonparametric Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney U test with Bonferroni correction、 χ^2 検定、多重回帰分析を使用した。有意水準は $p < 0.05$ 。

成績

1) eGFR と身体基礎データ

人間ドック受診者全体の eGFR 分布を【図 1】に示す。eGFR は 53 mL/min/1.73 m² から 101 mL/min/1.73 m² に広く分布し、健常者においても CKD 分類でステージ I (≥ 90 mL/min/1.73 m²) に属する者が 11 名 (9.3%) いた。

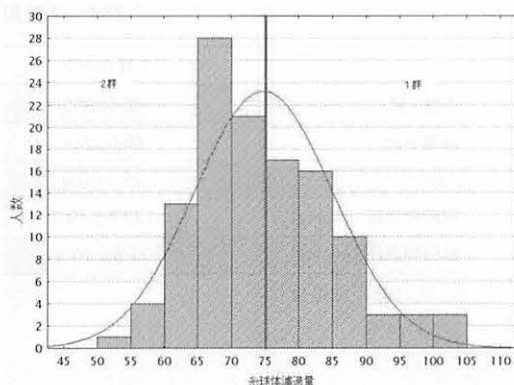


図 1. eGFR の分布

人間ドック受診者 (n=119) の eGFR は Kolmogorov-Smirnov 検定の結果、正規分布を示し、(Kolmogorov-Smirnov test $d=0.07$, $p>0.2$; Lilliefors $p>0.1$, Skewness=0.55, Kurtosis=-0.07) 75.0 mL/min/1.73 m² を境に高値群を 1 群、低値群を 2 群とした。

min/1.73 m²) からステージ IIIa (45 ~ 59 mL/min/1.73 m²) に渡ることが示された。分布は平均 75 mL/min/1.73 m² にあり、Kolmogorov-Smirnov 検定の結果、正規分布を示した (Kolmogorov-Smirnov test $d=0.07$, $p>0.2$; Lilliefors $p>0.1$, Skewness=0.55, Kurtosis=-0.07)。

したがって、本研究では、① eGFR ≥ 75.0 mL/min/1.73 m² 高値群 (1 群) および ② eGFR < 75.0 mL/min/1.73 m² を低値群 (2 群) とし、2 群間の違いについて比較検討した。eGFR の平均は、1 群で 84.0 mL/min/1.73 m²、2 群では 67.0 mL/min/1.73 m² であった。さらに、2 群間の身体基礎的データ (年齢、体重、BMI、収縮期血圧および拡張期血圧) を【表 1】に示した。いずれの変量についても両群間には統計学的な有意差はみられなかった。CAVI 値は eGFR 1 群で 7.25 ± 1.62 、2 群では 7.28 ± 1.59 と両群で有意差はみられなかった。

2) eGFR と血中脂質濃度

eGFR で分けた 2 群間での血清脂質分画濃度

表 1. 2 群間の身体基礎データ

	1 群 (n=52)	2 群 (n=67)	p value
年齢 (歳)	48.5±8.5	51.0±6.9	ns
体重 (kg)	66.6±9.1	69.1±11.5	ns
BMI	23.1±3.0	23.4±2.9	ns
収縮期血圧 (mmHg)	122.8±19.8	127.4±13.2	ns
拡張期血圧 (mmHg)	77.8±10.3	78.4±9.8	ns

ns, 統計的有意差なし。

について示した【図 2】。血清総コレステロール濃度は 1 群に比較し、2 群で 5.6% の高値を示した (203 ± 24 mg/dL vs 215 ± 30 mg/dL, $p<0.05$)。

総コレステロールの構成要素である LDL-C、HDL コレステロール (HDL-C) および中性脂肪 (TG) について両群間で比較した結果を示した【図 2-1 ~ 2-4】。LDL-C は 1 群に比較し 2 群で 8.5% の高値を示した (119 ± 25 mg/dL vs 130 ± 29 mg/dL, $p<0.05$)。一方、HDL-C は 1 群に比較し、2 群で -8.6% の低値を示した (63 ± 14 mg/dL vs 58 ± 13 mg/dL, $p<0.05$)。血清 TG は 1 群に比較し、2 群で 36.3% の高値を示した (100 ± 46 mg/dL vs 157 ± 125 mg/dL, $p<0.05$)。

eGFR に影響を与える血中脂質分画各濃度について多重回帰分析を用いて検討した。eGFR を独立変数とし、LDL-C、HDL-C、TG および飽和脂肪酸を従属変数とした。【表 2】に示すように、血中 LDL-C および血中 TG が eGFR の独立した決定因子であることが示された。

3) eGFR と食物嗜好性

eGFR は LDL-C と TG により決定されることが示されたことから、血中脂質濃度が食物嗜好性により影響を受けるか否かについて検討した。総エネルギー摂取量【図 3】については、eGFR 低値群と高値群との間で有意な差を認めることはできなかった (1981 ± 359 kcal/day vs 1961 ± 505 kcal/day, $p>0.1$)。3 大栄養素で

あるタンパク質、脂質および炭水化物の摂取量を【図 4】に示した。タンパク質の摂取量は 1 群では 67.6 ± 32.3 g/日であるのに対し 2 群では 68.5 ± 37.0 g/日であった。脂質の摂取量は 1 群では 62.8 ± 28.6 g/日に対し 2 群では 64.5 ± 42.8 g/日、炭水化物の摂取量は 1 群では 256.8 ± 117.5 g/日に対し 2 群では 252.5 ± 135.8 g/日、eGFR の 1 群と 2 群でタンパク質、脂質および炭水化物の摂取量のいずれも一定の関連はみられなかった。

脂質の嗜好性に関して、さらにその構成要素を検討した。1 群および 2 群間の飽和脂肪酸およびコレステロール摂取量を示した【図 5】。コレステロール摂取量は 1 群では 297.4 ± 229.7 mg/日に対して 2 群では 304.1 ± 232.6 mg/日であり、飽和脂肪酸の摂取量は 1 群では 19.8 ± 5.5 g/日に対して 2 群では 20.6 ± 7.5 g/日といずれも有意な差はみられなかった。

一方、不飽和脂肪酸についてみると、1 群および 2 群間の一価不飽和脂肪酸の摂取量は 1 群では 21.2 ± 10.6 g/日に対し 2 群では 22.4 ± 15.7 g/日であり、n-6 系多価不飽和脂肪酸の摂取量は 1 群で 12.7 ± 6.5 g/日に対し 2 群では 12.8 ± 8.4 g/日であった【図 6】。1 群および 2 群間での一価不飽和脂肪酸および多価不飽和脂肪酸摂取量には一定の関連はみられなかった。

さらに、電解質の嗜好性について検討した。1 群および 2 群間の食塩摂取量を【図 7-1】

健常男性における血中脂質が糸球体濾過量 (eGFR) に及ぼす影響

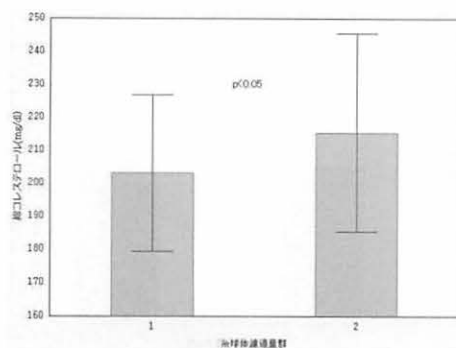


図 2-1 総コレステロール

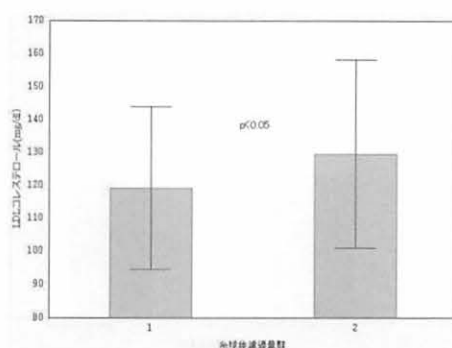


図 2-2 LDL-C

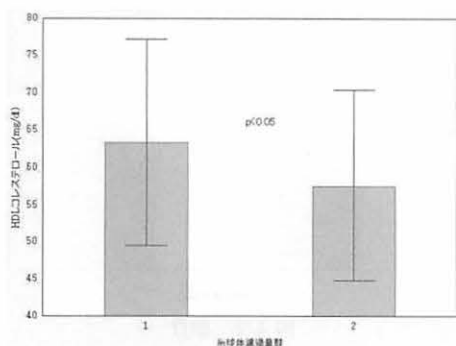


図 2-3 HDL-C

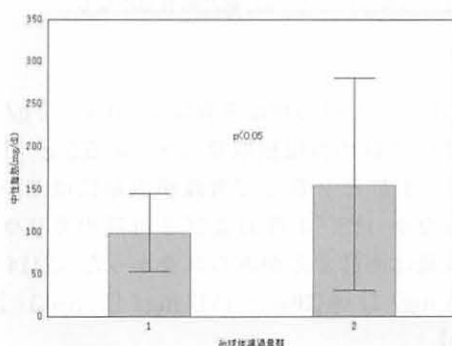


図 2-4 TG

図 2. eGFR 各群における血中脂質分画

血中総コレステロール値 (図 2-1)、LDL-C (図 2-2) は eGFR 2 群 (低値群) では 1 群 (高値群) に比較して有意に高値を示した。一方、HDL-C (図 2-3) は 2 群で低値を示した。TG (図 2-4) は 2 群で高値を示した。

表 2. 多重回帰分析：eGFR と血中脂質検査値

Regression Summary for Dependent Variable: 糸球体濾過量 (Sheet1 in 三楽データ (60 歳未満))						
R= .37057153 R2= .13732326 Adjusted R2= .10705390 F(4,114)=4.5367 p						
	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(114)	p-value
LDL-C	-0.216086	0.090534	-0.08048	0.033719	-2.38680	0.018642
HDL-C	0.073862	0.099867	0.05599	0.075704	0.73961	0.461060
TG	-0.251794	0.097441	-0.02519	0.009747	-2.58407	0.011027
飽和脂肪酸 (g)	0.008303	0.087726	0.01270	0.134175	0.09465	0.924763

eGFR を決定する血中脂質の解析には多重回帰分析を行った。その結果、LDL-C および TG が eGFR の独立した決定因子であることが示された (寄与率：LDL-C 5.29 % TG 7.84%)。

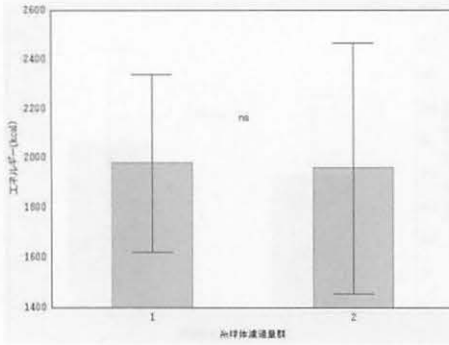


図 3. eGFR と総エネルギー摂取量との関係
総エネルギー摂取量には、両群間で有意な差は認められなかった。ns, 統計的有意差なし。

に示した。1 群の食塩摂取量は 9.0 ± 5.2 g/日 に対し 2 群の食塩摂取量は 8.7 ± 5.5 g/日 であり、1 群と 2 群とで食塩摂取量には差がみられなかった。1 群および 2 群間のカリウム摂取量は両群で差がみられなかった (2414 ± 1281 mg/日 vs 2368 ± 1517 mg/日, $p>0.1$)【図 7-2】。

同様に 1 群および 2 群間の食物繊維摂取量は 1 群 12.9 ± 6.5 g/日 に対して 2 群 12.6 ± 9.1 g/日 と差はみられなかった。

考案

東京都近隣に居住する人間ドック受診者集団について、eGFR は $53 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ から $101 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に広く分布し、CKD ステージ分類 I ($\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) から IIIa ($45 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) に相当した⁴⁾。本研究ではこれまで腎疾患を始めとした生活習慣病の指摘がない、またはこれらの疾患への治療歴のない健常男性を対象とした。健常男性において、明らかな腎関連疾患がみられないのに eGFR が低下したケースがみられたことは、GFR が加齢の影響を受けこと、また eGFR の算出式が負の年齢項目をもつことから推察されるところである⁴⁾。実際、本集団全体で eGFR と年齢の関

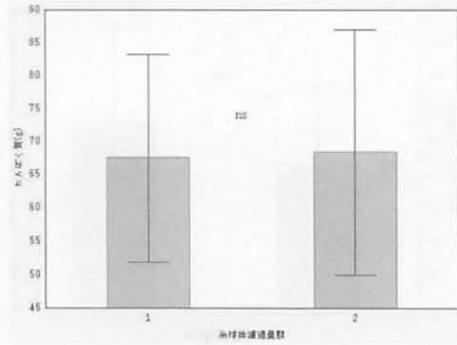


図 4-1 タンパク質

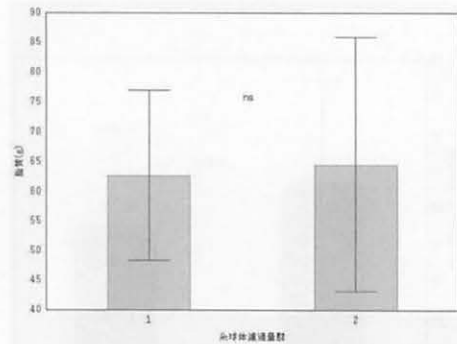


図 4-2 脂質

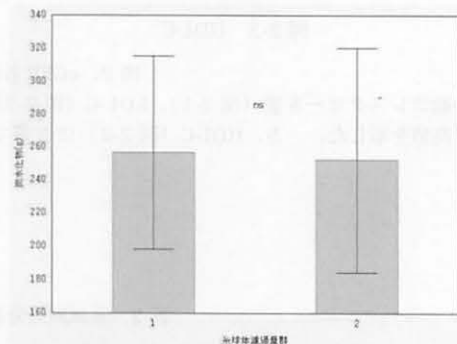


図 4-3 炭水化物

図 4. eGFR と 3 大栄養素との関係
タンパク質(図 4-1)、脂質(図 4-2)および炭水化物(図 4-3)の摂取量に一定の関係はみられなかった。ns, 統計的有意差なし。

係をみると $r=-0.26$ ($p<0.05$) の負の相関関係がみられた。しかし、本研究での eGFR でのグループ分けでは、1 群と 2 群間には平均年齢および年齢構成に差はみられなかった。このこと

健常男性における血中脂質が糸球体濾過量 (eGFR) に及ぼす影響

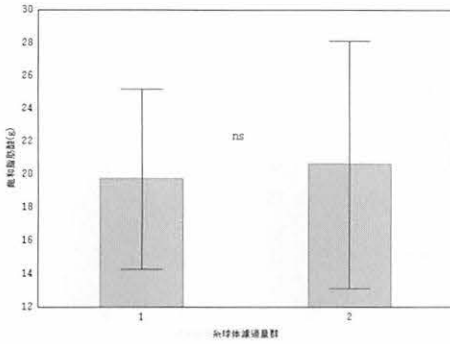


図 5-1 飽和脂肪酸

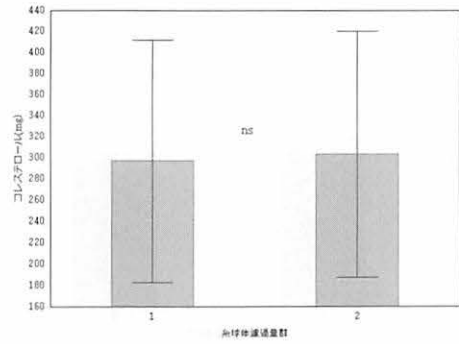


図 5-2 コレステロール

図 5. eGFR とコレステロール摂取量との関係

左図には飽和脂肪酸摂取量 (図 5-1)、右図にはコレステロール摂取量 (図 5-2) を示す。ns, 統計的有意差なし。

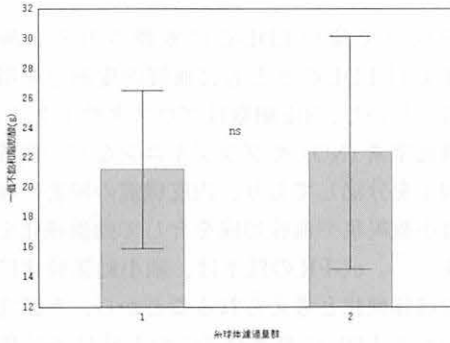


図 6-1 一価不飽和脂肪酸

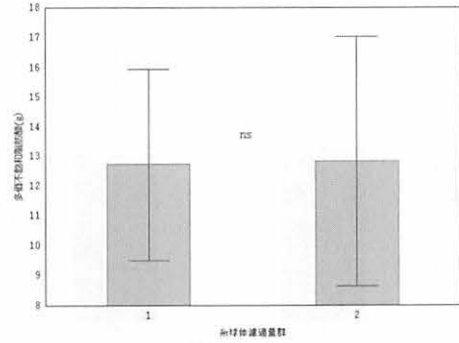


図 6-2 多価不飽和脂肪酸

図 6. eGFR と一価不飽和脂肪酸および多価不飽和脂肪酸摂取量

左図には一価不飽和脂肪酸 (図 6-1)、右図には多価不飽和脂肪酸の摂取量 (図 6-2) を示す。ns, 統計的有意差なし。

は、年齢のみで本集団での eGFR の群間の違いを説明することはできないことが示唆された。また、CAVI 値も加齢とともに増加することが知られているが、本研究では eGFR 2 群間で CAVI 値には違いがみられなかったことから、eGFR 2 群間への加齢の影響はないと結論される。

これに関連して、我々は eGFR で分類した 2 群間で、血中脂質分画の濃度に違いがあることをみ出した。腎機能低下群 (2 群) では腎機能維持群 (1 群) に比し、血中 LDL-C および TG が正常値の範囲内であるが高値を示し、一方 HDL-C が低値を示した。実際、多重回帰分析

からは、血中 LDL-C と TG 値が健常人集団での eGFR 値の独立した決定因子であることが示された。このことは、少なくとも血中 LDL-C と TG とが eGFR の変動に関連していることを示しており、LDL-C および TG が健常人でみられる GFR 低下の一因となることが示された。なお、多重回帰分析から、eGFR への寄与率は LDL-C は 5.29 %、TG は 7.84 % と算出された。

このような脂質分画の違いがどのような機序によるのか、現在のところ定かではない。脂質異常については、食事での嗜好性の問題と、摂取されたエネルギーおよび脂質代謝の 2 つの要因を考慮する必要がある。この点を明らかに

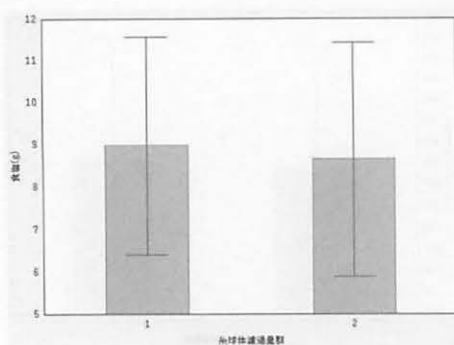


図 7-1 食塩

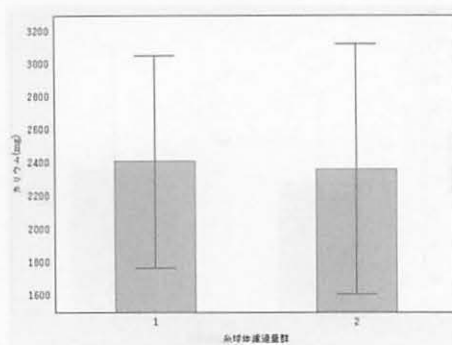


図 7-2 カリウム

図 7. eGFR と電解質摂取量

左図には食塩の摂取量 (図 7-1)、右図にはカリウムの摂取量 (図 7-2) を示す。ns, 統計的有意差なし。

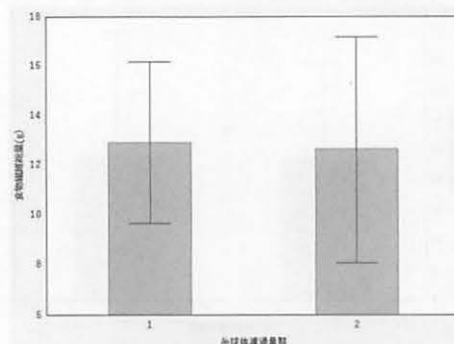


図 8. eGFR と食物繊維摂取量
ns, 統計的有意差なし。

する目的で、聞き取り法による食事嗜好調査を実施した。1 群および 2 群の食事の嗜好傾向では、総エネルギー摂取量および LDL-C 摂取量、TG 摂取量、また飽和脂肪酸や総コレステロール摂取量に両群間で有意差は認められなかった。このことは、食物嗜好性の点からは両群間の血中脂質分画の違いを説明することができないことを示している。本研究では聞き取り調査法を用いており、摂取した食事内容を調査したものではないことから、結論づけることには注意を要する。今後、一部対象者について直接的な評価を実施する必要がある。

ところで、循環血中 LDL-C は容易に酸化修

飾を受けて酸化 LDL-C に変換される。酸化 LDL-C は LDL-C とともに血管内皮細胞を損傷する。しかし、内皮細胞はプロスタサイクリン、一酸化窒素 (NO) やブラジキニンなどの血管保護因子を分泌しており、内皮機能の障害は容易に血小板凝集や血栓形成を介して動脈硬化を促進する¹⁹⁾。eGFR の低下は、細小動脈硬化による糸球体硬化と考えられることから、本研究でみられた LDL-C および TG の上昇は糸球体機能低下の要因となることは容易に想像される。したがって、健常人においても積極的な LDL-C および TG の管理が eGFR 維持のためには重要であることが強く示唆された。

これに関連し、本研究で明らかになった低 eGFR 群での血中脂質分画に変化には、遺伝形質が関与している可能性もあり、脂質代謝関連遺伝子群と腎機能低下に関与する遺伝子群がリンクしていることも考えられる。さらに調査対象者を増やし、腎機能障害に関連するサイトカインと脂質代謝関連遺伝子多型との関係などを調査する必要がある。

本研究により、正常範囲内であっても血中 LDL-C 値、TG 値と eGFR とには関連性があることが明らかになった。脂質異常症治療ガイド 2013 では、臓器障害の一次、二次予防の観点から脂質摂取量が推奨されている。しかし、本

研究でも明らかなように健常人においても脂質分画に関連する subclinical な影響がみられることから、より積極的な脂質摂取への対応が必要であることが示唆された。

結論

血中 LDL-C および TG は正常範囲値内での変動でも、健常人における腎機能に影響を与えることから、腎機能維持にはより積極的な脂質の管理が必要であることが示された。

文献

- 1) 平成 21 年度厚生労働省人口動態統計年報. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei09/>.
- 2) わが国の慢性透析療法の現況. 一般社団法人日本透析医学会. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 3) 人工透析に関する分析 (平成 22 年 4 ~ 8 月). 全国保険健康協会. <https://www.kyoukaikenpo.or.jp/g7/cat740/sb7210/sbb7217/1928-66365>.
- 4) CKD 診療ガイドライン 2013. 日本腎臓学会誌 2013;55:581-982.
- 5) Fogo AB: Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney International* 2000; 57:S15-S21.
- 6) Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Oliet A, Fernández-Vega F, Praga M; Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología: Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:697-704.
- 7) Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulas C, Tentolouris N, Michail S: Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44:251-256.
- 8) Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D: Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4) :597-601.
- 9) Ruggenti P, Mosconi L, Vendramin G, Moriggi M, Remuzzi A, Sangalli F, Remuzzi G: ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3) :381-391.
- 10) Praga M, Paz Artal E, Hernández E, Segura J, Moreno MA, Morales JM, Rodicio JL: Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and C5b-9 urinary excretion in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(12) :2576-2579.
- 11) Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, Nakakura H, Ogino D, Matsunaga A, Fukazawa A, Miyakawa S, Khono M,

- Kawaguchi H, Ito K: A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6) :1121-1130.
- 12) Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, Sugiyama S, Watanabe T, Kimura K, Yokoyama H, Sato H, Saito T: Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS) . *Clin Nephrol* 2007;67(6) :341-344.
 - 13) Rayner BL, Byrne MJ, van Zyl Smit RA prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatin and diet, versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996;46(4) :219-224.
 - 14) Fuiano G, Esposito C, Sepe V, Colucci G, Bovino M, Rosa M, Balletta M, Bellinghieri G, Conte G, Cianciaruso B, Dal Canton A: Effects of hypercholesterolemia of renal hemodynamics: study in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1996;73(3) :430-435.
 - 15) Ichihara A, Yamashita N, Takemitsu T, Kaneshiro Y, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Itoh H: Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5) :947-955.
 - 16) Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M: A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) . *J Atheroscler Thromb* 2006 ;13(2) :101-107.
 - 17) Umegaki H, Iimuro S, Araki A, Sakurai T, Iguchi A, Yoshimura Y, et al. Association of higher carbohydrate intake with depressive mood in elderly diabetic women. *Nutr Neurosci* 2009;12:267-271.
 - 18) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, et al. Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group: cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(suppl 1) :S23-29.
 - 19) Wu KK, Thiagarajan P: Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual Review of Medicine* 1996;47:315-331.