

表題 低体重者を有する日本人成人集団における
無症候性蛋白尿の横断縦断観察研究

論文の区分 博士課程

著者名 宗雪 年孝

担当指導教員 百村 伸一 教授

所属 自治医科大学大学院医学研究科

地域医療学系 専攻

総合医学 分野

内科系総合医学

2014年1月10日申請の学位論文

目次

I .	はじめに	2
I I .	方法	3
	横断研究	5
	縦断研究	6
	若年者における横断縦断研究	7
	評価法	8
III .	結果	10
	横断研究	10
	縦断研究	18
	若年者における横断縦断研究	26
IV .	考察	34
V .	おわりに	42
VI .	謝辞	42
VII .	引用文献	44

I. はじめに

蛋白尿は慢性腎臓病の主な特徴であり、腎臓病の進展や死亡の増加と関連している¹⁻⁵。蛋白尿（アルブミン尿含む）は正常体重者よりも肥満者においてより多く認められるということが数多くの臨床研究で報告されている⁶⁻⁹。肥満者は2型糖尿病やメタボリックシンドロームになりやすく^{10, 11}、このため糖尿病性腎症や慢性腎臓病に進展し蛋白尿を生じることが考えられている^{12, 13}。また肥満であることそれ自体が腎血流の変化、脂質の糸球体への沈着、インスリン抵抗性、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系の活性化などにより蛋白尿を生じることと関連することがわかってきている¹⁴⁻¹⁶。

一方、西洋人と比較しアジア人では肥満者は少なく、低体重者は多いが¹⁷⁻¹⁹、低体重と蛋白尿が関連するかはまだ明らかではない。約10年前、Ramirezら^{8, 20}はアジア人の成人と小児において低体重は蛋白尿と関連性がある事を報告した。しかし、彼らの研究は横断研究⁸のため、成人の低体重と蛋白尿の関連性の因果関係は明らかとなっていない。以降、低体重と蛋白尿の関連性を評価した研究はない。さらに、多くの疫学研究においてBody Mass Index（以下BMIと略す）と死亡の関連性では低体重は肥満と同様に死亡が増加

する J カーブまたは U カーブを生じることが報告されている

21-23。

これらの知見を考慮すると、低体重は正常体重より蛋白尿と強く関連することが推測される。この推測を調べるために申請者は低体重者を有する健康な日本人大規模職域健康診断受診者による横断研究において BMI と蛋白尿の関連性を調べた。申請者はこの関連性を因果関係も含めて証明するために 8 年間の縦断研究（4 回測定）を同時に行ない、BMI と蛋白尿発症の関連性を調べた。また発症する蛋白尿を性状も含めて評価するために再発性と非再発性に分類した蛋白尿の発症の評価を行った。更により潜在的影響を排除し、いっそう体重（BMI）そのものの蛋白尿に対する影響を調べるために若年者に対象を絞り、腎疾患、癌の既往以外に高血圧、脂質異常症、糖尿病治療中、心血管疾患の既往のある者を除外したより健康な集団においてサブ解析を行なった。

II. 方法

研究は生活習慣病関連疾患と各種測定因子についての疫学的研究を行なうため、自治医科大学、財団法人埼玉県健康づくり事業団、城西大学薬学部医療栄養学科の共同研究にて 2011 年に開始した。

研究の概要は自治医科大学の倫理委員会（第臨 11-10）、城西大学の倫理委員会、埼玉県健康づくり事業団の管理者審議会にて承認を得た。さらに自治医科大学研究支援課にて 3 者間の共同研究契約書を作成し、3 者間にて共同研究の契約を結んだ。

申請者は埼玉県健康づくり事業団の職域健康診断受診者の検査データを個人情報保護に基づき、ID、氏名、会社名などが削除されたデータシートを埼玉県健康づくり事業団から受け取り、これらのデータを統計解析し生活習慣病の疫学的研究を開始した。

本研究の研究プロトコールは論文²⁴として公表した。今回前述の様に BMI と蛋白尿の関連性の検討を行なった。

埼玉県健康づくり事業団²⁵は埼玉県内の住民、働く人々、児童、学生及び教職員の健康保持を総合的に支援する目的で設立され、健康診断や保健指導業務を行っている団体である。本研究の対象者は埼玉県健康づくり事業団の職域健康診断受診者で埼玉県の企業に勤務している者とその家族から構成されている。健診受診者には健診受診時にデータを学術研究に利用する事の書面による同意を得ている。

横断研究

本研究の対象となる健康診断受診者は、問診表に記載された既往歴、喫煙、生活習慣などの質問事項に回答し、健診受診時に看護師による確認後、回答した問診表を提出した。尿検体は随時尿で採取し、試験紙法（ウロペーパー III 栄研、栄研化学株式会社、東京都、日本）を用いて定性法にて測定した。尿蛋白定性検査の結果を（-）、（-/+）、（1+）、（2+）、（3+）、（4+）と判定した。それぞれの尿蛋白濃度の目安は0、15、30、100、300、1,000 mg/dlとされている。本研究では尿蛋白（1+）以上を蛋白尿と定義した。血液検査は7600形日立自動分析装置（株式会社日立ハイテクノロジーズ、東京都、日本）を用いて測定された。HbA1cは国際標準のNGSP値〔NGSP値（%）= 1.02×JDS値（%）+ 0.25（%）〕を使用した²⁶。空腹時血糖、尿潜血は測定されている受診者数が少なかったため、本研究では空腹時血糖、尿潜血の解析を行なわなかった。推算糸球体濾過量 eGFR（mL/分 /1.73m² 体表面積）は次の式を使用して求めた²⁷。eGFR = 194 × クレアチニン [mg/dL]^{-1.094} × 年齢 [才]^{-0.287}（女性は × 0.739）。これらを用いてBMIと蛋白尿の関連性を調べた。

横断研究の対象は埼玉県健康づくり事業団の職域健康診断を

1999 年 4 月 1 日から 2000 年 3 月 31 日までの期間に受診した 20 歳以上 70 歳以下の 102,161 人のうち、問診表の既往歴に関する質問事項において腎臓病が [以前あり] または [経過観察中]、[治療中] のいずれかにチェックをした 1,536 人と欠損値を有する者 38,043 人を除く 62,583 人 (男性 66.2 %) が本研究の横断研究の対象者となった。

縦断研究

横断研究の対象者のうち、3 年後、6 年後、8 年後のすべての埼玉県健康づくり事業団の健康診断を受診している 16,225 人のうち初年度に蛋白尿のあった 435 人、最終年度までに問診表の既往歴に関する質問事項において癌が [以前あり] または [経過観察中]、[治療中] のいずれかにチェックをした 131 人、経過中に腎臓病が [以前あり] または [経過観察中]、[治療中] のいずれかにチェックをした 106 人、欠損値を有する者 3,060 人を除外した。最終的に 12,493 人 (男性 76.2 %) が対象者となった。毎年 24 % ~ 33 % の受診者、特に女性が退職、転勤、転居、子育て、勤務先の健診依頼会社の変更などの理由により翌年の埼玉県健康づくり事業団の健康診断を受診していなかった。このため縦断研究では

対象者数が減少した。職業は 2005 年（6 年後）の健康診断の間診表に質問事項として含まれており、8,239 人が回答していた。縦断研究では初年度に分類した BMI 6 群（後述）と蛋白尿の新規発症、再発性蛋白尿（3 年後、6 年後、8 年後の検査で 2 回以上生じた蛋白尿）、非再発性蛋白尿（3 年後、6 年後、8 年後の検査で 1 回のみ生じた蛋白尿）の発症の関連性を調べた。

若年者における横断縦断研究

対象者は前研究と同じ 1999 年 4 月 1 日から 2000 年 3 月 31 日の期間の埼玉県健康づくり事業団の職域健康診断の受診者のうち、20 歳以上 40 歳以下で、問診表の既往歴に関する質問事項において腎臓病、心臓病、心筋梗塞、狭心症、脳卒中が〔以前あり〕または〔経過観察中〕、〔治療中〕のいずれかにチェックをした者、高血圧、脂質異常症、糖尿病の〔治療中〕にチェックをした者を除外した。20 歳以上 40 歳以下の受診者は 51,195 人で、そのうち上記除外者の他、欠損値を有する者も除き最終的に 23,779 人が対象となった。縦断研究はこの 23,779 人のうち 3 年後、6 年後、8 年後のすべての健康診断受診者で、最終年度までに問診表の既往歴に関する質問事項で腎臓病、心臓病、心筋梗塞、狭心症、

脳卒中、癌が〔以前あり〕または〔経過観察中〕、〔治療中〕のいずれかにチェックをした者、初年度に蛋白尿を認めた者、欠損値を有する者を除き最終的に 7,278 人が対象となった。BMI と蛋白尿の関連性を若年者においても横断縦断研究で調べた。

評価法

BMI と蛋白尿の関連性を潜在的交絡因子で調整して解析するために、申請者は BMI を 2.0 kg/m^2 の間隔で 18.9 kg/m^2 以下、 $19.0 \sim 20.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $21.0 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $23.0 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $25.0 \sim 26.9 \text{ kg/m}^2$ 、 27.0 kg/m^2 以上の 6 群に分類した。解析の有効性を維持する上でそれぞれの群に十分な人数を確保するためにこのように分類した。申請者がこれらの BMI の間隔を選ぶにあたり、アジア人は西洋人より過体重や肥満の BMI が低く、アジア人はこのカットオフ値を過体重 23.0 kg/m^2 以上、肥満 27.5 kg/m^2 以上にすべきという World Health Organization の提案を考慮した¹⁷。また BMI 18.5 kg/m^2 以下（低体重）、BMI 30.0 kg/m^2 以上はそれぞれ 5.0 %、2.9 % と少なかったため、申請者は BMI 19 kg/m^2 と 27 kg/m^2 の間で BMI の群を分けた。本研究では BMI 18.9 kg/m^2 以下を低体重、BMI 27.0 kg/m^2 以上を肥満と定義した。

BMI 6 群における検査値の比較は一元配置分散分析法を用いて
行い、カテゴリー変数による比較は χ^2 検定によって調べた。

BMI 6 群による蛋白尿の程度の比較は試験紙法による尿蛋白定
性検査の結果を (-)=0、(±)=1、(1+)=2、(2+)=3、(3+)=4、
(4+)=5 と数値化し各 BMI 群の平均値を比較した。6 群間の平均値
の比較の統計はまず一元配置分散分析法で解析を行い、有意差が認
められた場合は post hoc test として Bonferroni 法で群間比較を
行った。縦断研究では BMI 6 群による 3 年目、6 年目、8 年目
の発症率を求めた。また蛋白尿が 1 回以上発症した率を 3 年目、
6 年目、8 年目でプロットし、二元配置反復測定分散分析で有意差
が認められた場合は post hoc test として Bonferroni 法にて群間
比較を行なった。

さらに BMI 6 群と横断研究の蛋白尿、縦断研究の 8 年後の
検査にて認めた蛋白尿、再発性蛋白尿、非再発性蛋白尿との関連性
を調べるため多変量ロジスティック回帰分析を用い、交絡因子、体
重変化率、職種などで調整してオッズ比と 95% 信頼区間を求めた。
8 年後の検査による蛋白尿、非再発性蛋白尿、再発性蛋白尿の頻度
はそれぞれ 2.2%、3.5%、0.9% と少なかったため、縦断研究のそ
れぞれのオッズ比は相対危険度として評価した²⁸。職業は職種によ

りカテゴリー化し、事務職を対照として交絡因子による調整に加えた。統計解析は SPSS software version 18.0 (SPSS-IBM Chicago, IL) と Statview version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて行なった。P < 0.05 (Bonferroni 法は P < 0.0033) を統計的に有意差ありと判定した。

III. 結果

横断研究

BMI 6 群に分類した対象者の臨床的特徴を (表 1) に示す。低体重群の年齢が最も若く心血管代謝因子は最も良好であった。BMI が高くなるにつれて HDL-C と eGFR を除くすべての検査データ (年齢、血圧、総コレステロール、中性脂肪、HbA1c など) とカテゴリー変数 (男性、喫煙者、高血圧や糖尿病の治療を受けている者、心血管疾患の既往のある者など) の直線的な増加を示した。HDL-C と eGFR は BMI の増加とともに逆に減少した。男性の割合は最も低い BMI 群で少なく、BMI が高い群になるにつれて男性の割合は増えた。1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上行っている者の割合は最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で他の群と比較し少なかった。蛋白尿の頻度は BMI 21.0 ~ 22.9 kg/m² の群が最も少な

く、最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で頻度の高い J カーブを認めた。

BMI 6 群における蛋白尿の程度（尿蛋白定性検査の結果を数値化した平均値）は男性、女性共に対照の 21.0 ~ 22.9 kg/m² の群と比較し最も低い BMI 群、25.0 ~ 26.9 kg/m² の群、最も高い BMI 群が有意に尿蛋白の平均値が高値を示す J カーブを認めた（図 1）。さらにより詳細に BMI と蛋白尿の関連性を調べるために BMI を 0.5 kg/m² 間隔で蛋白尿の頻度をグラフ化した（図 2）。詳細に検討した蛋白尿の出現率も BMI 19.5 ~ 23.5 kg/m² を最下点として低体重と過体重で増加する J カーブを認めた。多変量ロジスティック回帰分析では対照群（BMI 21.0 ~ 22.9 kg/m² の群）と比較し、最も低い BMI 群と最も高い BMI 群のオッズ比が有意に高値を示す J カーブを認めた（表 2）。交絡因子による調整後、最も低い BMI 群のオッズ比が最も高値の U カーブとなった。eGFR で調整後、最低値が BMI 23.0 ~ 24.9 kg/m² の群に移ったが全体としての関連性に変化は認められず、最も低い BMI 群のオッズ比が最も高値の U カーブを認めた。

年齢と各心血管代謝因子で 2 分した群にて多変量調整した蛋白尿に対する交絡因子のオッズ比と 95 % 信頼区間を全対象者、最

も低い BMI 群と最も高い BMI 群で求めた (図 3)。全対象者と最も高い BMI 群ではほとんどすべての心血管代謝因子の蛋白尿に対するオッズ比が有意に増加した。男性は最も高い BMI 群では有意に蛋白尿と関連したが最も低い BMI 群では男性は蛋白尿に対するオッズ比の有意な増加は認めなかった。最も低い BMI 群では現在の喫煙と軽度の高血圧 ($\geq 130/85$ mmHg) の蛋白尿に対するオッズ比 (95% 信頼区間) がそれぞれ 1.83 (1.17 - 2.85)、2.34 (1.46 - 3.75) と有意に蛋白尿と関連した。

表 1. 横断研究における BMI 分類の臨床的特徴

BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	62,582	4,859 (7.8)	11,555 (18.5)	16,099 (25.7)	14,199 (22.7)	8,885 (14.2)	6,985 (11.2)
年齢 (歳)	43.2 ± 11.2	38.5 ± 11.9	40.8 ± 11.5	43.1 ± 11.1	44.9 ± 10.7	45.4 ± 10.2	43.9 ± 10.6
男性, n (%)	41,456 (66.2)	2,114 (43.5)	5,981 (51.8)	10,509 (65.3)	10,591 (74.6)	6,973(78.5)	5,288 (75.7)
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.2	18.0 ± 0.8	20.0 ± 0.6	22.0 ± 0.6	23.9 ± 0.6	25.8 ± 0.6	29.2 ± 2.3
収縮期血圧(mmHg)	124 ± 15.9	114 ± 14.5	118 ± 14.6	122 ± 14.8	126 ± 14.9	130 ± 15.0	134 ± 15.5
拡張期血圧 (mmHg)	75 ± 12.1	68 ± 10.2	70 ± 10.5	73 ± 11.1	76 ± 11.6	79 ± 11.8	83 ± 12.3
総コレステロール(mg/dl)	194 ± 34.6	177 ± 30.5	184 ± 32.3	191 ± 33.1	198 ± 33.8	203 ± 34.9	208 ± 35.4
中性脂肪 (mg/dl)	109 (71–170)	69 (51–97)	79 (57–114)	99 (68–148)	126 (85–189)	147 (100–221)	166 (113–249)
HDL コレステロール (mg/dl)	58.4 ± 14.4	66.9 ± 14.7	64.4 ± 14.6	59.9 ± 13.9	55.9 ± 13.0	52.9 ± 12.4	50.8 ± 11.7
HbA1c (% NGSP)	5.4 ± 0.7	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.6	5.4 ± 0.6	5.5 ± 0.7	5.5 ± 0.7	5.7 ± 0.9
蛋白尿, n (%)	1,310 (2.1)	116 (2.4)	159 (1.4)	242 (1.5)	241 (1.7)	216 (2.4)	336 (4.8)
eGFR (測定している n)	6,236	468	1,104	1,561	1,434	876	793
(ml/min/1.73m ²)	87.9 ± 19.5	97.1 ± 24.4	91.5 ± 19.8	88.6 ± 18.6	85.8 ± 18.0	84.4 ± 18.0	83.3 ± 18.5
治療中							
高血圧 n (%)	3,439 (5.5)	68 (1.4)	232 (2.0)	634 (3.9)	886 (6.2)	748 (8.4)	871 (12.5)
脂質異常症, n (%)	1,020 (1.6)	14 (0.3)	87 (0.8)	184 (1.1)	294 (2.1)	207 (2.3)	234 (3.4)
糖尿病, n (%)	902 (1.4)	41 (0.8)	117 (1.0)	211 (1.3)	217 (1.5)	143 (1.6)	173 (2.5)
心血管疾患, 脳卒中既往, n (%)	685 (1.1)	17 (0.4)	69 (0.6)	153 (1.0)	189 (1.3)	142 (1.6)	115 (1.6)
毎日の飲酒, n (%)	15,016 (24.0)	823 (16.9)	2,402 (20.8)	3,962 (24.6)	3,890 (27.4)	2,455 (27.6)	1,484 (21.2)
現在の喫煙 n (%)	23, 562 (37.7)	1,540 (31.7)	4,075 (35.3)	5,994 (37.2)	5,531 (39.0)	3,651 (41.1)	2,771 (39.7)
定期的な運動, n (%)	11,193 (17.9)	551 (11.3)	1,813 (15.7)	3,014 (18.7)	2,853 (20.1)	1,733 (19.5)	1,229 (17.6)

年齢、BMI、血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c は平均値±標準偏差 中性脂肪は中央値（四分位間の範囲）

図 1. BMI 分類と蛋白尿の程度の関連性

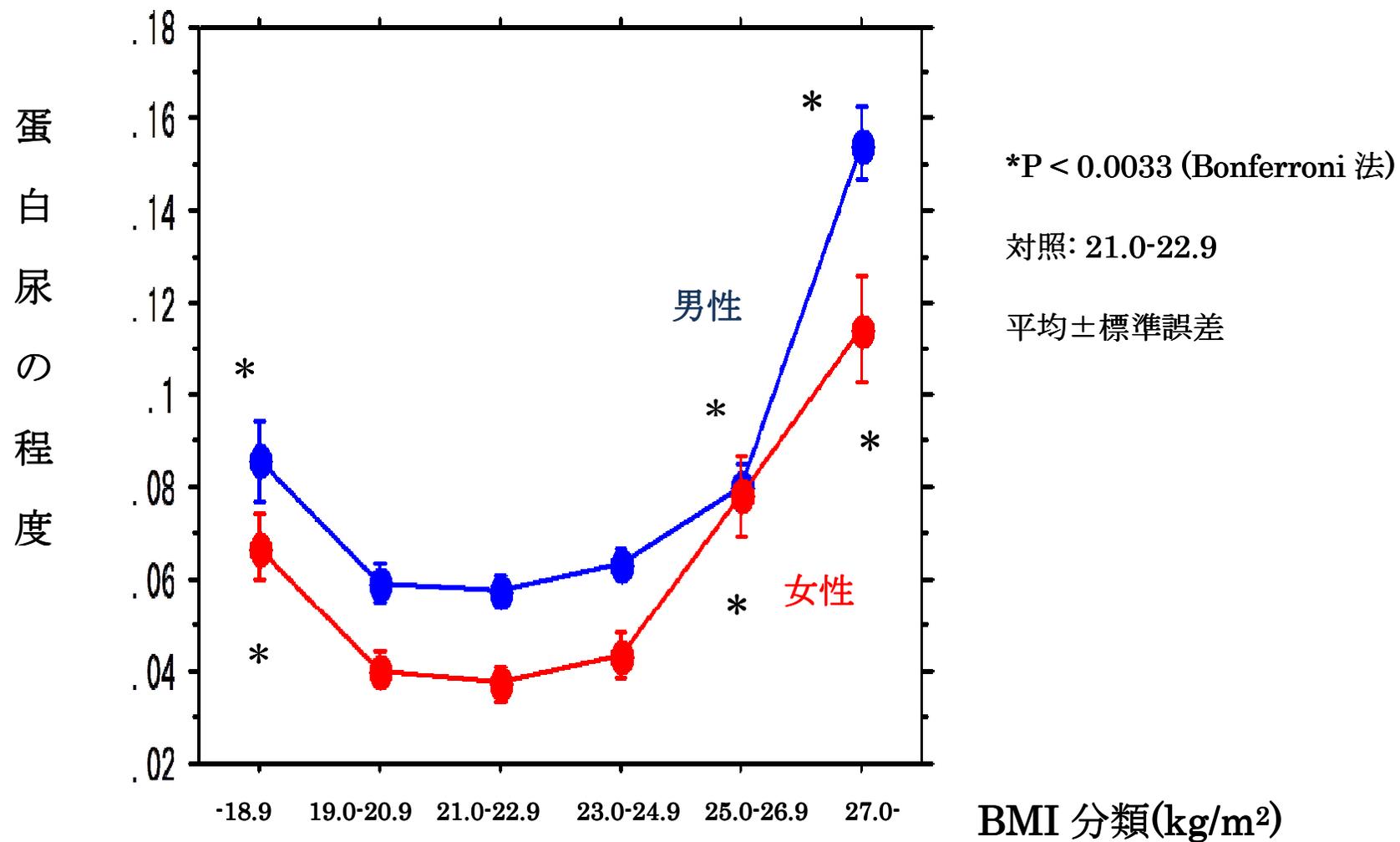


図 2. BMI 細分類による蛋白尿の頻度

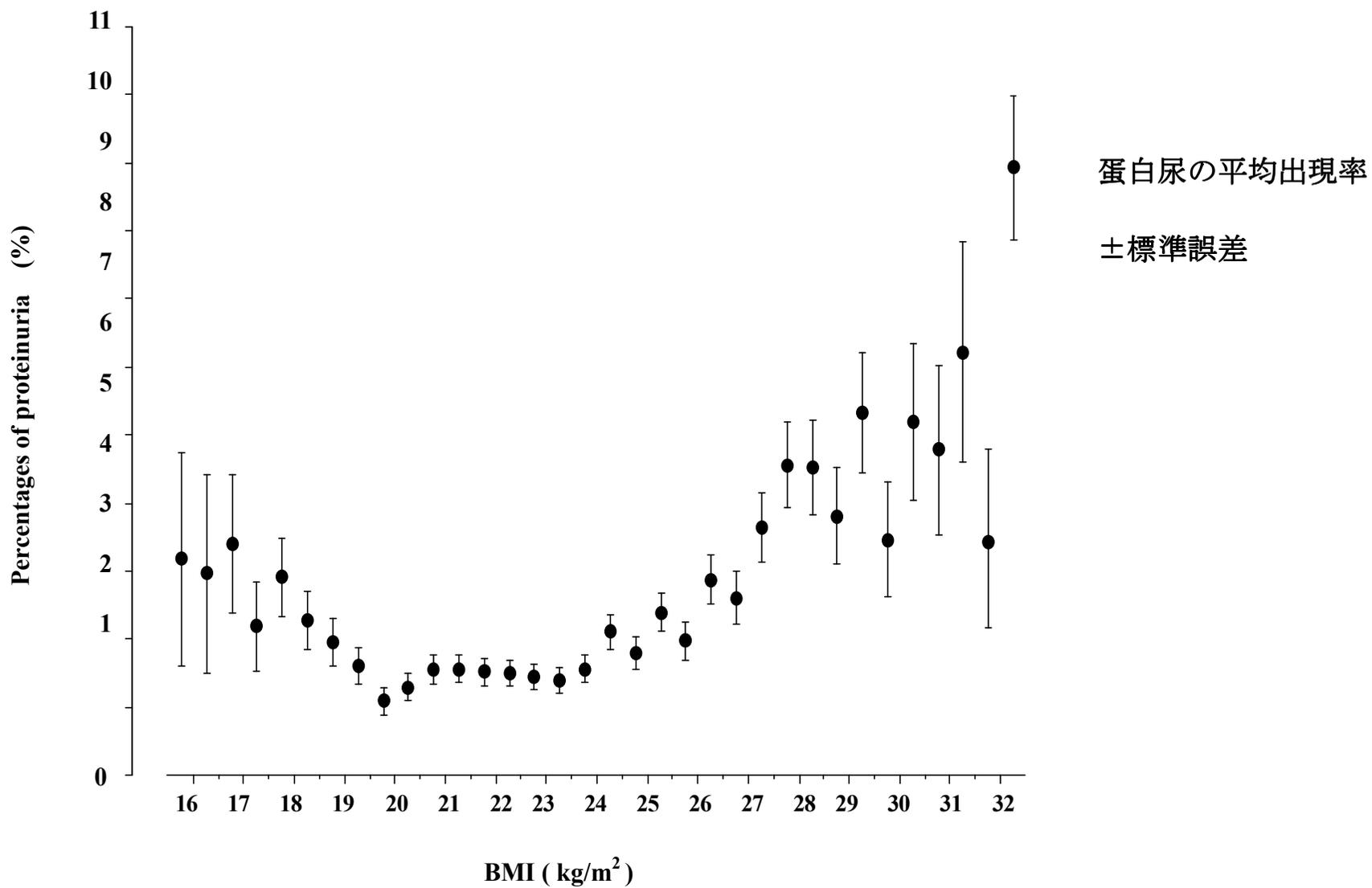


表 2. BMI 分類による蛋白尿に対するオッズ比と 95 % 信頼区間

BMI 分類	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
Model 1	1.60 (1.28–2.00) [‡]	0.91 (0.75–1.12)	1	1.13 (0.95–1.35)	1.63 (1.36–1.97) [‡]	3.31 (2.80–3.92) [‡]
Model 2	1.84 (1.47–2.31) [‡]	0.99 (0.81–1.21)	1	1.07 (0.89–1.28)	1.51 (1.26–1.82) [‡]	3.20 (2.70–3.78) [‡]
Model 3	1.88 (1.50–2.36) [‡]	1.01 (0.82–1.24)	1	1.04 (0.87–1.25)	1.43 (1.18–1.72) [†]	2.71 (2.28–3.22) [‡]
Model 4	2.10 (1.67–2.64) [‡]	1.08 (0.82–1.32)	1	0.95 (0.79–1.14)	1.18 (0.98–1.43)	1.96 (1.64–2.35) [‡]
Model 5 a	1.68 (1.10–2.57) [*]	1.23 (0.89–1.71)	1	0.68 (0.50–0.93) [*]	0.93 (0.67–1.29)	1.54 (1.14–2.09) [‡]
Model 5 b	2.47 (1.59–3.84) [‡]	1.80 (1.27–2.56) [†]	1.47 (1.07–2.01) [*]	1	1.36 (0.98–1.90)	1.12 (1.10–1.13) [‡]

*P < 0.05、†P < 0.01、‡P < 0.0001

Model 1: 調整なし。

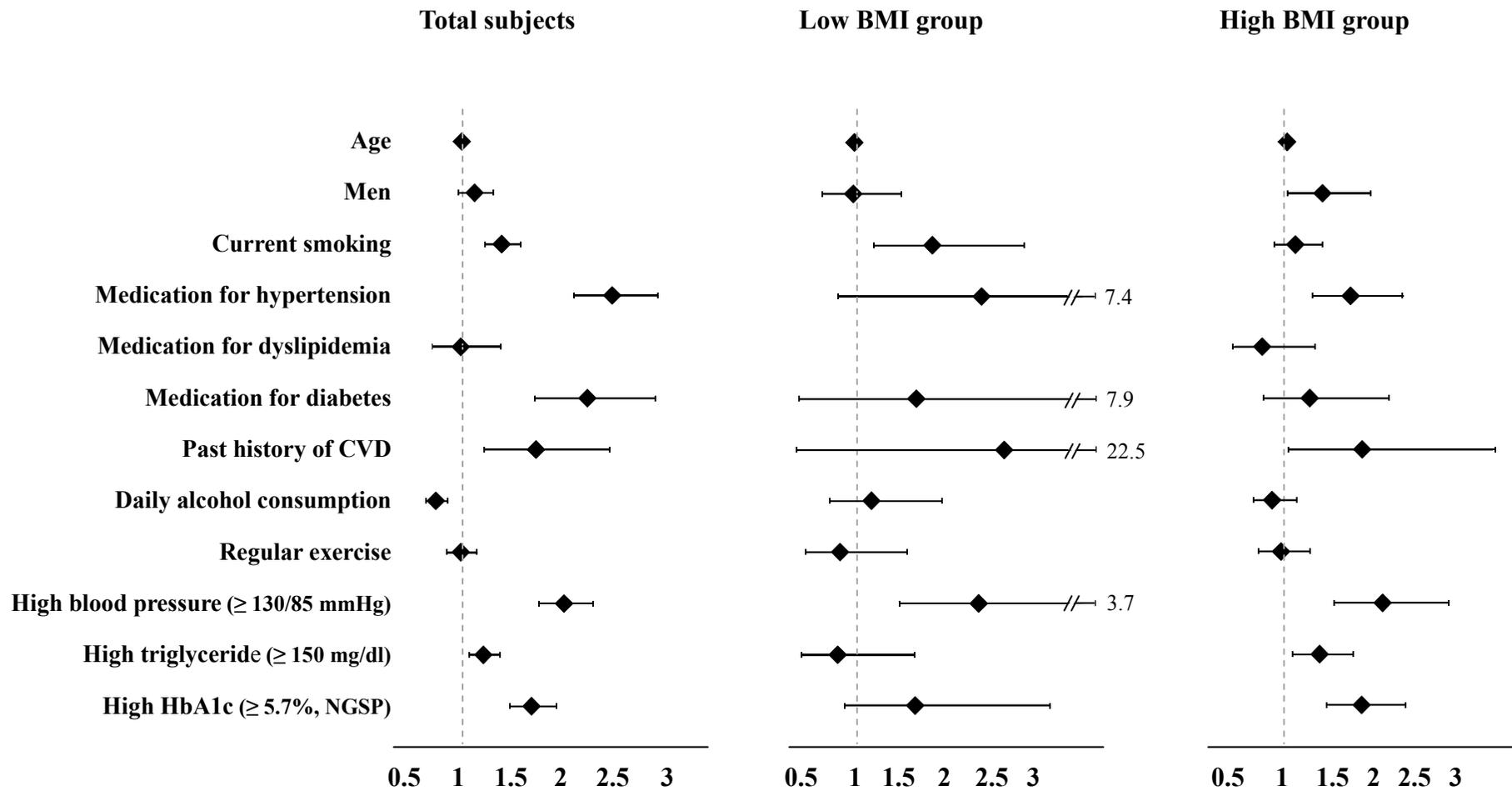
Model 2: 年齢、性別、現在の喫煙の有無で調整。

Model 3: Model 2 に加えて高血圧症治療、脂質異常症治療、糖尿病治療、飲酒(毎日飲酒)、運動(1回 30 分以上かつ週 2 回以上の運動)の有無で調整。

Model 4: Model 3 に加えて高血圧 (≥ 130/85 mmHg)、高中性脂肪 (≥ 150 mg/dl)、高 HbA1c (≥ 5.7 %) で調整。

Model 5: Model 4 に加えて eGFR (n=6236) で調整。Model 5a は対照が BMI 21.0 –22.9 kg/m² の群。Model 5b は対照が 23.0– 24.9 kg/m² の群。

図3 蛋白尿に対する交絡因子のオッズ比と 95 % 信頼区間



文献 29 より引用

縦断研究

初年度の対象者の臨床的特徴を（表 3）に示す。横断研究の結果と同様に低体重の群が最も年齢が若く心血管代謝因子は最も良好で BMI が高い群になるにつれて悪化を認めた。縦断研究でも低体重群が最も定期的に運動をしている人の割合が少なかった。8 年後も同様の結果であったが初年度よりも BMI が高い群になるほど心血管代謝因子はより強く悪化傾向を示した（表 4）。高血圧治療、糖尿病治療、脂質異常症の治療を受けている者の割合も BMI が高い群になるほど初年度より明らかに直線的に増加していた。しかし、8 年後の心血管疾患、脳卒中の既往は BMI が高い群だけでなく、BMI が最も低い群でも増加し、BMI 19.0 ～ 20.9 kg/m² の群を最低とする J カーブを認めた。

8 年間の体重変化と体重変化率は初年度の最も低い BMI 群で最も増加していた（表 4）。BMI が高い群になるにつれて体重の増加は減り、最も高い BMI 群の 8 年間の体重変化と体重変化率は最も低値を示した。

職種は低体重の群では他の群と比較し、事務職、営業職の割合が多かった（表 5）。一方、管理職、建設職、運送業の割合は低かった。肥満群では管理職、建設業、運送業の割合が高かった。

初年度の BMI 分類による 3 年後、6 年後、8 年後のそれぞれの尿検査における蛋白尿の頻度を（表 5）に示す。3 年後、6 年後、8 年後のすべてにおいて低体重と肥満で蛋白尿発症率が増加する J カーブを認めた。初年度の BMI 6 群による 1 回以上蛋白尿を生じた頻度による経年グラフを（図 4）に示す。最も高い BMI 群の 1 回以上の蛋白尿発症率は早期から最も高く、この傾向は 8 年後まで続いた。最も低い BMI 群、25.0 ～ 26.9 kg/m² の群が次に多く、最も高い BMI 群と同様な傾向を示した。これらは対照の BMI 21.0 ～ 22.9 kg/m² の群と比較し有意に発症率が高かった。8 年後の検査で認めた蛋白尿に対する職種を含めた潜在的交絡因子（性別、年齢、喫煙、初年度のデーター、8 年後のデーター、体重変化率、職種）で調整後の相対危険度は対照 BMI 群（BMI 21.0 ～ 22.9 kg/m² の群）と比較し、最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で有意に高値を示す U カーブを認めた。

初年度の BMI 6 群における再発性蛋白尿、非再発性蛋白尿発症の検討では、非再発性蛋白尿発症の頻度は最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で頻度の高い U カーブを認めた（表 5）。一方、再発性蛋白尿発症の頻度は最も高い BMI 群でのみ頻度が高く、最も低い BMI 群では再発性蛋白尿発症の頻度は低かった（表 5）。

非再発性蛋白尿の相対危険度（表 6）は対照 BMI 群（BMI 21.0 ～ 22.9 kg/m² の群）と比較し、最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で有意に高値の U カーブを認めた。この増加したリスクは職種を含めた潜在的交絡因子で調整後も同様であったが最も低い BMI 群の相対危険度が最も高値となる U カーブを認めた。初年度の BMI 6 群による再発性蛋白尿の相対危険度（表 6）は最も高い BMI 群のみ有意に高値を示した。潜在的交絡因子で調整後も最も低い BMI 群では関連性は認められなかった。最も高い BMI 群は有意に再発性蛋白尿の高いリスクをもっていたが、職種にて調整後、この有意性は消失した。

表 3. 縦断研究における初年度の臨床的特徴

BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	12,493	1,023 (8.2)	2,309 (18.5)	3,188 (25.5)	2,732(21.9)	1,768 (14.2)	1,473 (11.8)
年齢 (歳)	37.5 ± 10.0	33.9 ± 9.9	35.7 ± 10.0	37.5 ± 10.0	39.2 ± 9.7	39.3 ± 9.6	37.8 ± 9.5
男性, n (%)	9,519 (76.2)	573 (56.0)	1,491 (64.6)	2,454 (77.0)	2,241 (82.0)	1,521(86.0)	1,239 (84.1)
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.3	18.0 ± 0.8	20.0 ± 0.6	21.9 ± 0.6	23.9 ± 0.6	25.8 ± 0.6	29.4 ± 2.5
収縮期血圧(mmHg)	123 ± 14.6	114 ± 12.9	117 ± 13.0	122 ± 13.4	125 ± 13.8	129 ± 13.8	132 ± 14.7
拡張期血圧 (mmHg)	73 ± 11.9	68 ± 9.1	69 ± 9.9	72 ± 10.8	75 ± 11.3	79 ± 11.7	82 ± 11.8
総コレステロール(mg/dl)	191 ± 34	174 ± 29	180 ± 30	189 ± 32	196 ± 34	201 ± 36	207 ± 35
HDL コレステロール (mg/dl)	57.7 ± 13.9	65.3 ± 14.1	63.9 ± 14.3	59.6 ± 14.5	56.0 ± 13.0	52.6 ± 12.1	50.4 ± 11.3
HbA1c (% NGSP)	5.4 ± 0.6	5.2 ± 0.4	5.3 ± 0.5	5.3 ± 0.5	5.4 ± 0.5	5.4 ± 0.5	5.6 ± 0.9
治療中							
高血圧 n (%)	341 (2.7)	4 (0.4)	19 (0.8)	60 (1.9)	78 (2.9)	72 (4.1)	108 (7.3)
脂質異常症, n (%)	132 (1.1)	1 (0.1)	5 (0.2)	14 (0.4)	40 (1.5)	30(1.7)	42 (2.9)
糖尿病, n (%)	95 (0.8)	4 (0.4)	17 (0.7)	15 (0.5)	20 (0.7)	15 (0.8)	24 (1.6)
心血管疾患, 脳卒中既往, n (%)	77 (0.6)	1 (0.1)	13 (0.6)	10 (0.3)	17 (0.6)	21 (1.2)	15 (1.0)
毎日の飲酒, n (%)	2,476 (29.8)	134 (13.1)	430 (18.6)	655 (20.5)	639 (23.4)	382 (21.6)	236 (16.0)
現在の喫煙 n (%)	5,414 (43.3)	346 (33.8)	919 (39.8)	1,379 (43.3)	1,256 (46.0)	834 (47.2)	680 (46.2)
定期的な運動, n (%)	2,531 (20.3)	122 (11.9)	395 (17.1)	734 (23.0)	623 (22.8)	396 (22.4)	261 (17.7)

年齢、BMI、血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c は平均値±標準偏差

表 4. 縦断研究における 8 年後の臨床的特徴

BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	12,493	1,023 (8.2)	2,309 (18.5)	3,188 (25.5)	2,732(21.9)	1,768 (14.2)	1,473 (11.8)
年齢 (歳)	45.6 ± 9.9	41.9 ± 9.9	43.7 ± 10.0	45.5 ± 10.0	47.2 ± 9.7	47.3 ± 9.6	45.8 ± 9.5
男性, n (%)	9,519 (76.2)	573 (56.0)	1,491 (64.6)	2,454 (77.0)	2,241 (82.0)	1,521(86.0)	1,239 (84.1)
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.5	18.9 ± 1.6	20.8 ± 1.5	22.5 ± 1.6	24.2 ± 1.7	26.0 ± 1.9	29.4 ± 3.2
収縮期血圧(mmHg)	124 ± 16.3	115 ± 14.1	118 ± 14.9	122 ± 14.9	125 ± 15.4	129 ± 16.3	133 ± 17.0
拡張期血圧 (mmHg)	76 ± 12.4	68 ± 9.7	71 ± 11.0	74 ± 11.2	77 ± 11.8	81 ± 11.8	84 ± 13.1
総コレステロール(mg/dl)	203 ± 34	190 ± 32	196 ± 32	203 ± 34	206 ± 34	210 ± 36	208 ± 35
HDL コレステロール (mg/dl)	60.8 ± 15.5	69.2 ± 15.6	67.4 ± 15.8	62.8 ± 15.4	59.0 ± 14.9	55.4 ± 13.5	53.1 ± 13.1
HbA1c (% NGSP)	5.6 ± 0.7	5.4 ± 0.4	5.5 ± 0.6	5.6 ± 0.6	5.7 ± 0.7	5.8 ± 0.8	6.1 ± 1.2
治療中							
高血圧 n (%)	1,012 (8.1)	22 (2.2)	65 (2.8)	168 (5.3)	277 (10.1)	221 (12.5)	259 (17.6)
脂質異常症, n (%)	364 (2.9)	8 (0.8)	33 (1.4)	58 (1.4)	105 (3.8)	67 (3.8)	93 (6.3)
糖尿病, n (%)	325 (2.6)	9 (0.9)	27 (1.2)	53 (1.7)	63 (2.3)	55 (3.1)	118 (8.0)
心血管疾患, 脳卒中既往, n (%)	418 (3.3)	31 (3.0)	48 (2.1)	86 (2.7)	106 (3.9)	77 (4.4)	70 (4.8)
毎日の飲酒, n (%)	2,509 (20.1)	137 (13.4)	460 (19.9)	677 (21.2)	644 (23.6)	361 (20.4)	230 (15.6)
現在の喫煙 n (%)	4,292 (34.4)	284 (27.8)	723 (31.3)	1,086 (34.1)	994 (36.4)	666 (37.7)	539 (36.6)
定期的な運動, n (%)	2,531 (20.3)	142 (13.9)	392 (17.0)	656 (20.6)	635 (23.2)	409 (23.1)	297 (20.2)
8 年間の体重変化 (kg)	1.0 (-1.5 - 3.7)	1.9 (0.1 - 4.3)	1.4 (-0.7 - 4.0)	1.2 (-1.1 - 3.8)	0.5 (-1.9 - 3.3)	0.2 (-2.5 - 3.2)	0.1 (-3.9 - 3.9)
8 年間の体重変化率 (%)	1.6 (-2.4 - 5.9)	3.8 (0.2 - 8.6)	2.7 (-1.2 - 7.2)	2.0 (-1.9 - 6.2)	0.8 (-2.9 - 5.0)	0.3 (-3.5 - 4.5)	0.1 (-4.8 - 4.7)

年齢、BMI、血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c は平均値±標準偏差
8 年間の体重変化、体重変化率は中央値（四分位間の範囲）

表 5. 蛋白尿の発症率と職種

初年度の BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	12,493	1,023 (8.2)	2,309 (18.5)	3,188 (25.5)	2,732 (21.9)	1,768 (14.2)	1,473 (11.8)
蛋白尿の発症率							
2002 年(3 年後)の蛋白尿, n (%)	210 (1.7)	16 (1.6)	28 (1.2)	33 (1.0)	36 (1.3)	39 (2.2)	58 (3.9)
2005 年(6 年後)の蛋白尿, n (%)	226 (1.8)	26 (2.5)	33 (1.4)	34 (1.1)	38 (1.4)	39 (2.2)	56 (3.8)
2007 年(8 年後)の蛋白尿, n (%)	245 (2.0)	22 (2.2)	28 (1.2)	43 (1.3)	44 (1.6)	39 (2.2)	69 (4.7)
非再発性蛋白尿, n (%)	432 (3.5)	56 (5.5)	63 (2.7)	69 (2.2)	68 (2.5)	82 (4.6)	94 (6.4)
再発性蛋白尿, n (%)	112 (0.9)	4 (0.4)	11 (0.5)	20 (0.6)	22 (0.8)	15 (0.8)	40 (2.7)
2005 年の職種 (n)							
事務職 (%)	27.0	35.8	29.4	27.5	25.5	23.6	22.5
生産業 (%)	11.2	10.9	13.3	10.2	10.6	11.7	10.5
サービス業 (%)	10.6	11.7	11.3	10.3	10.3	10.5	10.4
管理職 (%)	9.5	4.8	5.5	9.0	12.1	13.7	10.7
技術職 (%)	8.4	9.1	7.5	9.1	8.6	7.1	9.4
建設業 (%)	4.6	3.3	4.2	4.5	4.8	4.9	5.8
医療職 (%)	2.1	3.0	3.7	2.4	1.3	1.2	1.3
運送業 (%)	1.0	0.1	0.5	1.0	1.0	2.1	1.5
その他の職種, 無職 (%)	25.6	21.3	24.6	26.0	25.8	25.2	27.9

図4 初年度 BMI 分類による 1 回以上の蛋白尿発症率

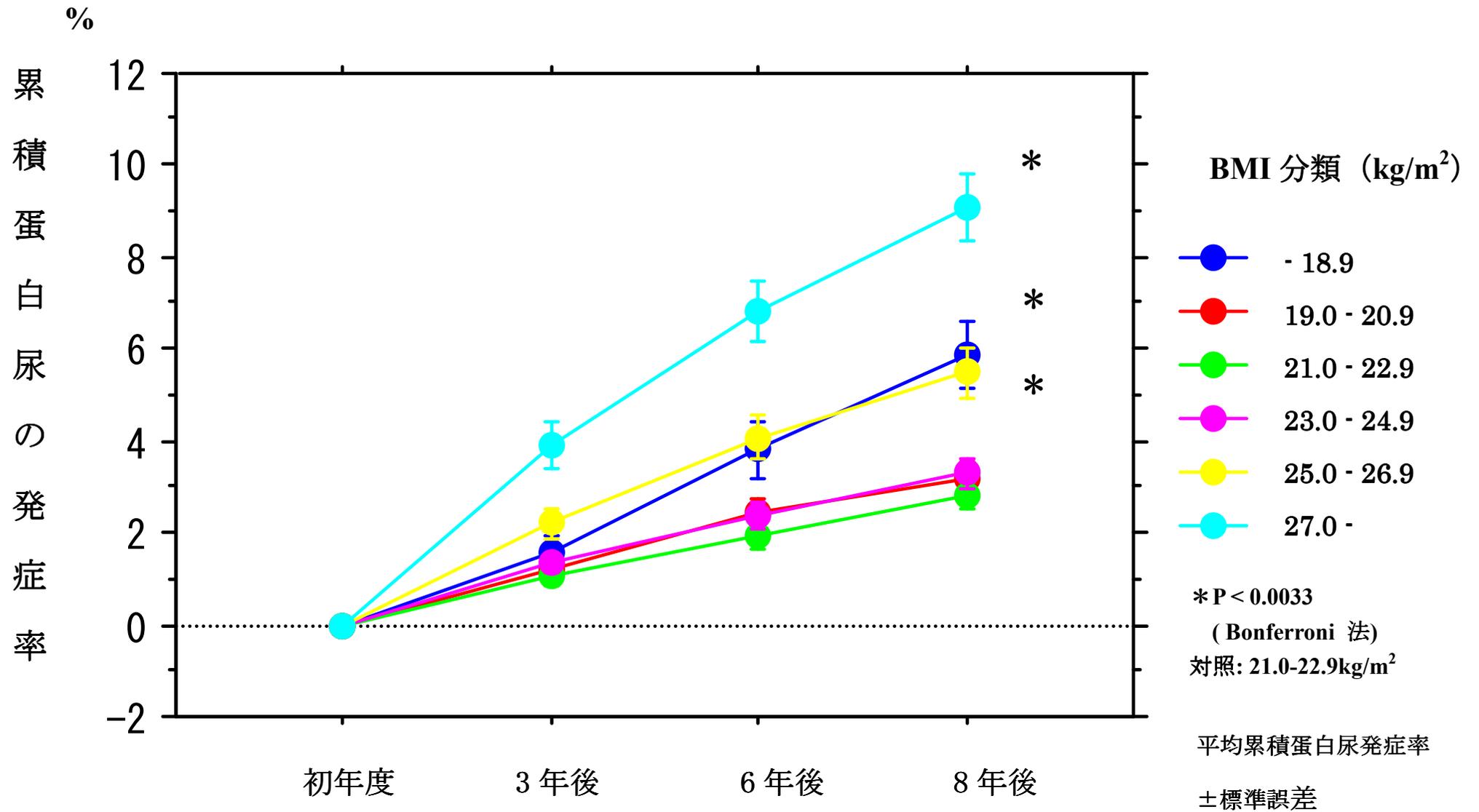


表 6. 初年度の BMI 分類による非再発性蛋白尿、再発性蛋白尿、8 年後の蛋白尿の相対危険度

BMI 分類	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9 (対照)	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
非再発性蛋白尿 (n = 12,381)						
Model 1	2.61 (1.82–3.74) [‡]	1.27 (0.90–1.79)	1	1.16 (0.82–1.62)	2.20 (1.59–3.05) [‡]	3.15 (2.30–4.33) [‡]
Model 2	2.85 (1.97–4.13) [‡]	1.33 (0.94–1.88)	1	1.11 (0.79–1.56)	2.02 (1.45–2.81) [‡]	2.71 (1.95–3.77) [‡]
Model 3	2.89 (1.98–4.20) [†]	1.35 (0.95–1.92)	1	1.08 (0.77–1.52)	1.90 (1.36–2.65) [†]	2.37 (1.69–3.32) [‡]
Model 4 (n = 8,159)	2.74 (1.74–4.33) [‡]	1.04 (0.66–1.63)	1	1.19 (0.80–1.78)	1.90 (1.27–2.84) [†]	2.24 (1.48–3.39) [†]
再発性蛋白尿 (n = 12,061)						
Model 1	0.64 (0.22–1.89)	0.76 (0.37–1.60)	1	1.29 (0.70–2.37)	1.39 (0.71–2.72)	4.63 (2.70–7.95) [‡]
Model 2	0.96 (0.33–2.86)	0.99 (0.47–2.10)	1	1.02 (0.55–1.89)	0.98 (0.50–1.94)	2.98 (1.69–5.24) [†]
Model 3	1.09 (0.37–3.26)	1.06 (0.50–2.25)	1	0.98 (0.53–1.82)	0.88 (0.44–1.75)	2.24 (1.25–4.00) [†]
Model 4 (n = 7,947)	1.25 (0.40–3.86)	0.94 (0.40–2.23)	1	0.60 (0.28–1.30)	0.49 (0.21–1.18)	1.56 (0.79–3.08)
2007 年(8 年後)の蛋白尿 (n = 12,493)						
Model 1	1.61 (0.96–2.70)	0.90 (0.56–1.45)	1	1.20 (0.78–1.83)	1.65 (1.07–2.56) [*]	3.59 (2.44–5.29) [†]
Model 2	2.15 (1.27–3.65) [†]	1.06 (0.65–1.72)	1	1.04 (0.68–1.59)	1.29 (0.83–2.02)	2.60 (1.74–3.88) [‡]
Model 3	2.25 (1.31–3.87) [†]	1.11 (0.69–1.81)	1	0.99 (0.65–1.52)	1.13 (0.72–1.77)	1.99 (1.31–3.00) [†]
Model 4 (n = 8,233)	1.97 (1.02–3.82) [*]	1.19 (0.67–2.10)	1	1.03 (0.61–1.72)	1.23 (0.72–2.09)	1.95 (1.18–3.23) [†]

*P < 0.05、†P < 0.01、‡P < 0.0001 Model 1: 調整なし。Model 2: 初年度 (1999 年) の年齢、性別、初年度の喫煙、収縮期血圧、高血圧治療、糖尿病治療、脂質異常症治療、運動、飲酒、心血管疾患と脳卒中の既往で調整。Model 3: Model 2 に加えて 8 年後 (2007 年) の同じ交絡因子と体重変化率で調整。Model 4: Model 3 に加えて 6 年後 (2005 年) の職種で調整。非再発性蛋白尿では再発性蛋白尿を生じた対象者、再発性蛋白尿では非再発性蛋白尿を生じた対象者を除外した。

若年者における横断縦断研究

若年者の横断研究、初年度の縦断研究の臨床的特徴を（表7）、（表8）に示す。低体重群で年齢は最も若く、心血管代謝因子は最も良好で20歳以上70歳以下の研究と同様の結果であった。縦断研究の8年後の臨床的特徴（表9）も20歳以上70歳以下の研究と同様、低体重群の心血管代謝因子は最も良好でBMIが高い群になるにつれて悪化の程度は初年度よりいっそう強くなった。若年者でも横断研究、縦断研究ともに定期的に運動する人の割合は最も低いBMI群で最も少なかった。縦断研究の体重変化率は若年者においても同様に最も低いBMI群にて最も増加しており、BMIが高い群になるにつれて体重の増加率は減少した。

若年者の横断研究において蛋白尿の頻度はBMI 23.0 ~ 24.9 kg/m²の群が最も少なく、最も低いBMI群と最も高いBMI群で多いUカーブを認めた。BMI 6群における蛋白尿の程度（尿蛋白定性検査の結果を数値化した平均値）は蛋白尿の頻度と同様、BMI 23.0 ~ 24.9 kg/m²の群（対照群）を最低値とし、最も低いBMI群と最も高いBMI群でのみ有意に高値を示すUカーブを認めた（図5）。BMI 6群と蛋白尿のロジスティック回帰分析（表10）は対照群（BMI 23.0 ~ 24.9 kg/m²の群）と比較し、オッズ比は最も高

い BMI 群と最も低い BMI 群で有意に高値を示す U カーブを認め
めた。交絡因子で調整後、最も低い BMI 群のオッズ比が最も高値
の U カーブとなった。

若年者の縦断研究では 8 年間（3 年後、6 年後、8 年後測
定）で 1 回以上蛋白尿を生じた頻度は最も高い BMI 群が最も多
く、次に最も低い BMI 群が多かった。BMI 6 群による蛋白尿が
1 回以上発症した率を 3 年目、6 年目、8 年目でプロットした
グラフ（図 6）では BMI 21.0 ~ 22.9 kg/m² の群（対照）と比較し
最も低い BMI 群と最も高い BMI 群のみが有意に増加していた。
最も高い BMI 群は早期から蛋白尿が増えているのに対し、最も低
い BMI 群では主に 6 年目から増加を示した。初年度に分類した
BMI 6 群の 1 回以上蛋白尿を生じることに対する相対危険度は
最も低い BMI 群と最も高い BMI 群のみ有意に高値を示した（表
11）。関連する交絡因子や体重変化率で調整しても同様の傾向を示
し、最も低い BMI 群の相対危険度が最も高値を示し、最も低い
BMI 群と最も高い BMI 群のみ有意に高値の U カーブを認めた。

表 7. 若年者における横断研究の臨床的特徴

BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	23,779	2,739 (11.5)	5,359 (22.5)	6,179 (26.0)	4,460(18.8)	2,592 (10.9)	2,450 (10.3)
年齢 (歳)	31.4 ± 5.7	29.7 ± 5.7	30.4 ± 5.8	31.6 ± 5.7	32.2 ± 5.5	32.8 ± 5.2	32.5 ± 5.4
男性, n (%)	15,805 (66.5)	986 (36.0)	2,660 (49.6)	4,278 (69.2)	3,614 (81.0)	2,211(85.3)	2,056 (83.9)
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 3.4	18.0 ± 0.8	20.0 ± 0.6	21.9 ± 0.6	23.9 ± 0.6	25.8 ± 0.6	29.6 ± 2.8
収縮期血圧(mmHg)	119.7 ± 13.8	110.8 ± 11.8	114.3 ± 12.1	118.9 ± 12.3	122.5 ± 12.5	126.5 ± 12.7	131.2 ± 13.8
拡張期血圧 (mmHg)	70.2 ± 11.0	65.5 ± 8.7	66.5 ± 9.2	68.9 ± 9.9	71.2 ± 10.8	75.1 ± 11.0	79.5 ± 12.4
総コレステロール(mg/dl)	183.1 ± 32.6	177.2 ± 30.5	183.9 ± 32.3	191.2 ± 33.1	197.8 ± 33.8	202.7 ± 34.9	208.2 ± 35.4
HDL コレステロール (mg/dl)	58.8 ± 13.9	66.2 ± 13.8	63.8 ± 13.8	59.6 ± 13.1	55.6 ± 12.3	52.7 ± 11.9	49.7 ± 10.7
HbA1c (% NGSP)	5.20 ± 0.42	5.12 ± 0.30	5.14 ± 0.37	5.17 ± 0.39	5.20 ± 0.40	5.426 ± 0.40	5.42 ± 0.66
毎日の飲酒, n (%)	3,907 (16.4)	260 (9.5)	732 (13.7)	1113 (18.0)	896 (20.1)	526 (20.3)	380 (15.5)
現在の喫煙 n (%)	9,135 (38.4)	689 (25.2)	1,735 (32.4)	2,363 (38.2)	1,956 (43.9)	1,210 (46.7)	1182 (48.3)
定期的な運動, n (%)	4,458 (18.8)	286 (10.4)	864 (16.1)	1,243 (20.1)	1037 (23.3)	554 (21.4)	474 (19.4)
蛋白尿 (%)	369 (1.6)	71 (2.6)	71 (1.3)	73 (1.2)	44 (1.0)	31 (1.2)	79(3.2)

年齢、BMI、血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c は平均値 ± 標準偏差

表 8. 若年者の縦断研究における初年度の BMI 分類による初年度の臨床的特徴

BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	7,278	752 (10.3)	1,469 (20.2)	1,894 (26.0)	1410 (19.4)	905 (12.4)	848 (11.7)
年齢 (歳)	30.5 ± 5.6	29.0 ± 5.6	29.4 ± 5.6	30.6 ± 5.6	31.3 ± 5.5	31.4 ± 5.3	31.0 ± 5.4
男性, n (%)	5,760 (79.1)	426 (56.6)	997 (67.9)	1,543 (81.5)	1,219 (86.5)	824 (91.1)	751 (88.6)
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.5	18.0 ± 0.8	20.0 ± 0.6	21.9 ± 0.6	23.9 ± 0.6	25.9 ± 0.6	29.8 ± 3.0
収縮期血圧(mmHg)	121.5 ± 13.4	113.6 ± 11.9	116.4 ± 12.3	120.5 ± 12.1	123.3 ± 12.4	126.7 ± 12.3	130.6 ± 13.4
拡張期血圧 (mmHg)	69.9 ± 11.0	66.2 ± 8.9	66.3 ± 9.6	68.4 ± 10.1	70.7 ± 10.7	73.7 ± 11.1	77.7 ± 12.2
毎日の飲酒, n (%)	1,074 (14.8)	70 (9.3)	216 (14.7)	305 (16.1)	242 (17.2)	143 (15.8)	98 (11.6)
現在の喫煙 n (%)	3,257 (44.8)	252 (33.5)	589 (40.1)	847 (44.7)	685 (48.6)	458 (50.6)	426 (50.2)
定期的な運動, n (%)	1,597 (21.9)	87 (11.6)	262 (17.8)	507 (26.8)	386 (26.1)	211 (23.3)	162 (19.1)

年齢、BMI、血圧は 平均値 ± 標準偏差

表 9. 若年者の縦断研究における初年度の BMI 分類による 8 年後の臨床的特徴

BMI 分類 (kg/m ²)	全体	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
例数 n, (%)	7,278	752 (10.3)	1,469 (20.2)	1,894 (26.0)	1,410 (19.4)	905 (12.4)	848 (11.7)
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.6	19.0 ± 1.7	20.9 ± 1.5	22.7 ± 1.6	24.5 ± 1.8	26.2 ± 2.0	29.8 ± 3.5
収縮期血圧(mmHg)	120.9 ± 14.8	113.1 ± 12.6	115.9 ± 12.9	119.2 ± 12.7	122.9 ± 14.3	126.2 ± 14.5	131.3 ± 16.7
拡張期血圧 (mmHg)	73.9 ± 12.2	67.4 ± 9.4	69.1 ± 10.4	72.1 ± 10.7	75.8 ± 11.8	79.2 ± 11.7	83.1 ± 13.5
毎日の飲酒, n (%)	1,257 (17.3)	83 (11.0)	273 (18.6)	358 (18.9)	279 (19.8)	154 (17.0)	110 (13.0)
現在の喫煙 n (%)	2602 (35.8)	214 (28.5)	453 (30.8)	672 (35.5)	552 (39.1)	372 (41.1)	339 (40.0)
定期的な運動, n (%)	1,485 (20.4)	105 (14.0)	255 (17.4)	417 (22.0)	325 (23.1)	207 (22.9)	176 (20.8)
高血圧治療中, n (%)	151 (2.1)	4 (0.5)	7 (0.5)	21 (1.1)	30 (2.1)	26 (2.9)	63 (7.4)
脂質異常症治療中, n (%)	64 (0.9)	2 (0.3)	8 (0.5)	8 (0.4)	12 (0.9)	14 (1.5)	20 (2.4)
糖尿病治療中, n (%)	49 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.8)	31 (3.5)
8 年間の体重変化率 (%)	2.74 (-1.67-7.15)	4.52 (0.30-8.74)	3.93 (-0.53-8.39)	2.94 (-1.16-7.03)	2.15 (-2.04-6.34)	1.29 (-3.11-5.69)	0.66 (-4.69-6.01)

BMI、血圧は 平均値 ± 標準偏差 8 年間の体重変化率は 中央値 (四分位間の範囲)

図5 若年者における横断研究の BMI 分類と蛋白尿の程度の関連性

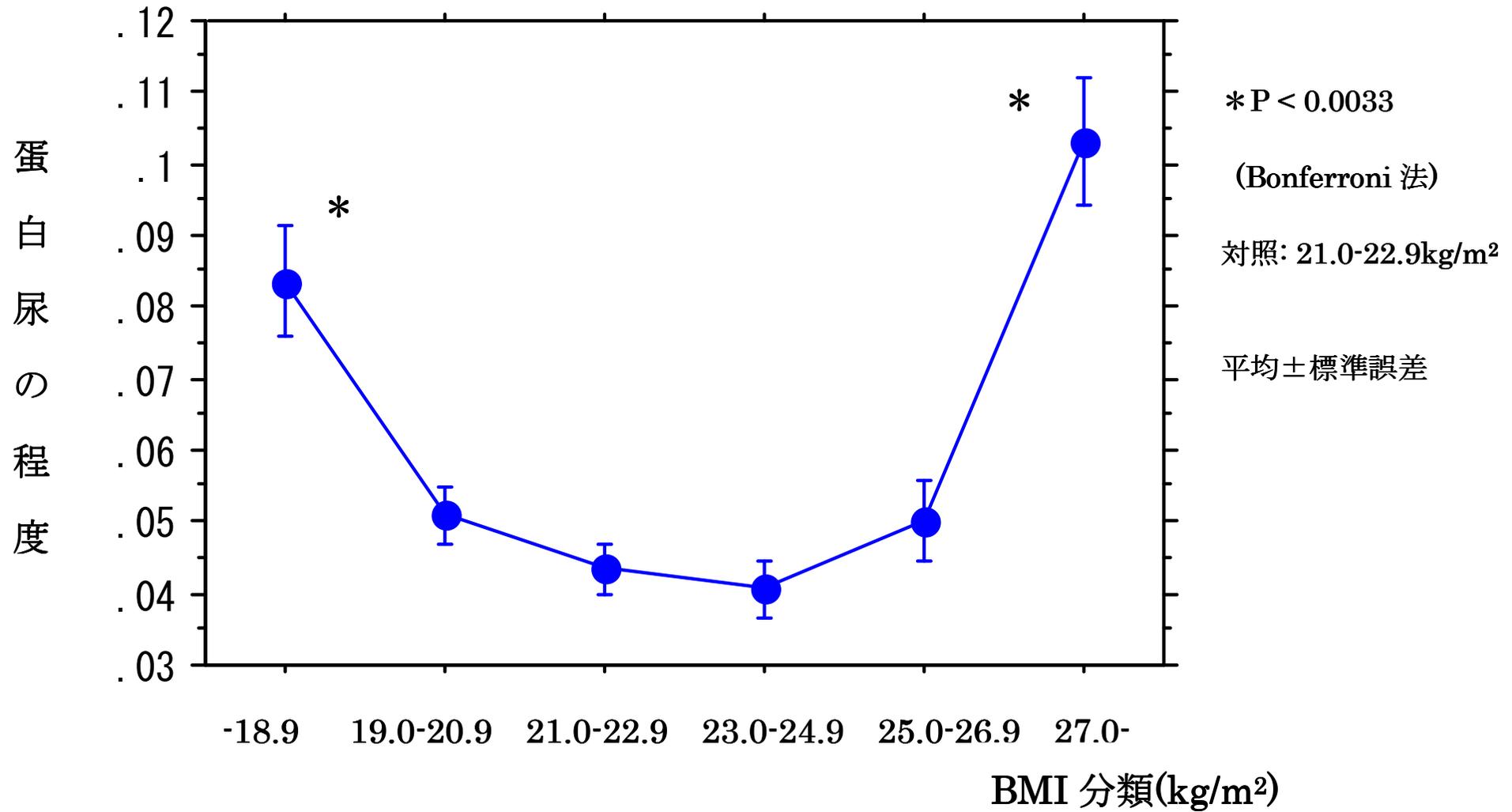


表 10. 若年者の横断研究における BMI 分類による蛋白尿に対するオッズ比と 95 % 信頼区間

BMI 分類	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
Model 1	2.67** (1.83–3.90)	1.35 (0.92–1.97)	1.20 (0.82–1.75)	1	1.22 (0.77–1.93)	3.35** (2.31–4.85)
Model 2	2.48** (1.67–3.68)	1.27 (0.87–1.87)	1.18 (0.81–1.71)	1	1.25 (0.79–1.98)	3.38** (2.33–4.91)
Model 3	2.52** (1.69–3.74)	1.28 (0.87–1.88)	1.18 (0.81–1.72)	1	1.24 (0.78–1.98)	3.35** (2.31–4.87)
Model 4	2.89** (1.91–4.37)	1.41 (0.95–2.10)	1.25 (0.86–1.83)	1	1.14 (0.72–1.82)	2.57** (1.73–3.80)

*P < 0.05、**P < 0.0001

Model 1: 調整なし。

Model 2: 年齢、性別で調整。

Model 3: Model 2 に加えて喫煙、飲酒(毎日飲酒)、運動(1 回 30 分以上かつ週 2 回以上の運動)で調整。

Model 4: Model 3 に加えて収縮期血圧、総コレステロール、HDL-コレステロール、HbA1c (NGSP) で調整。

図6 若年者における初年度の BMI 分類による 1 回以上の蛋白尿発症率

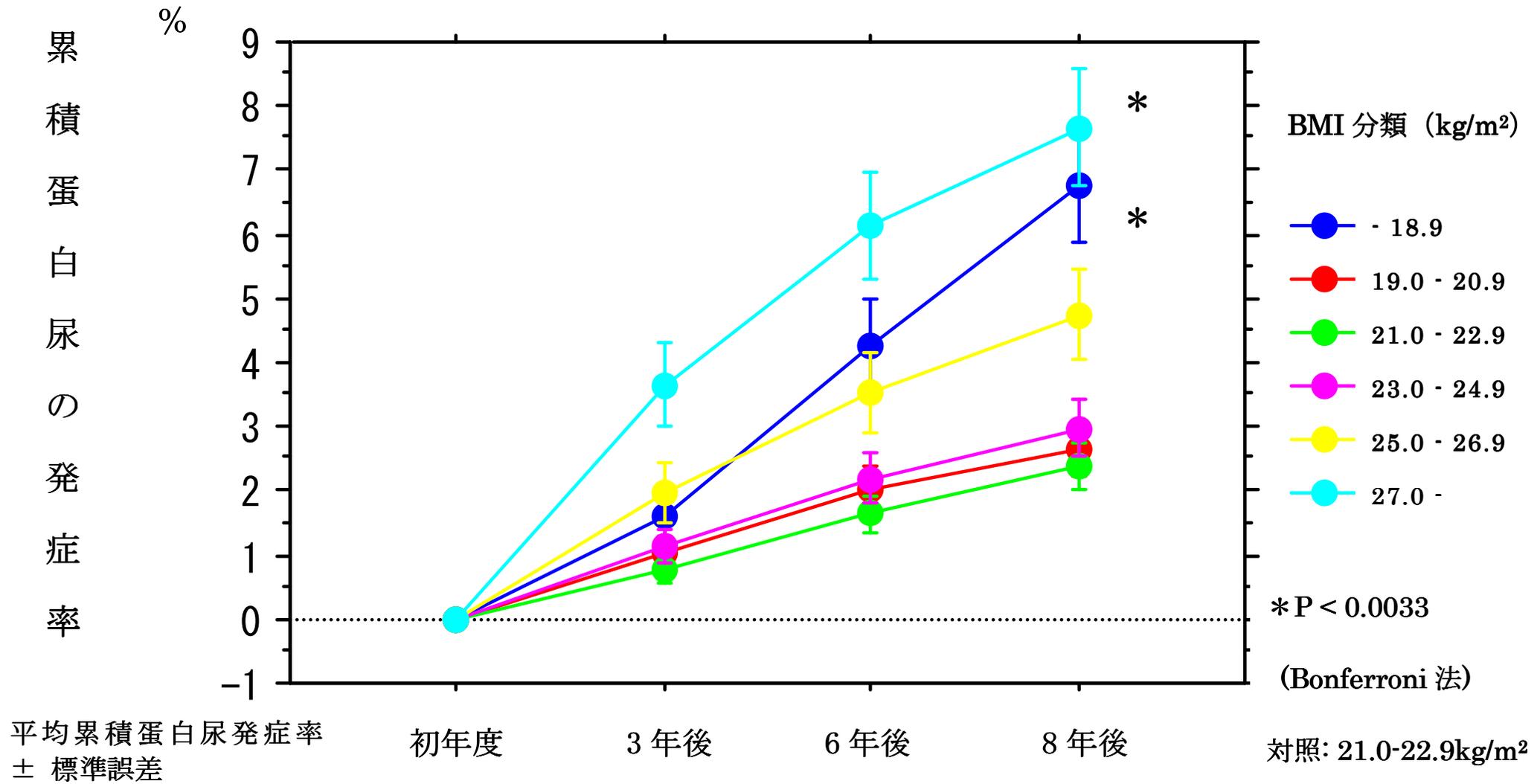


表 11. 若年者の縦断研究における初年度 BMI 分類による 1 回以上の蛋白尿発症に対する相対危険度と 95%信頼区間

BMI 分類	≤ 18.9	19.0–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–26.9	≥ 27.0
Model 1	2.41* (1.22–4.77)	0.77 (0.36–1.64)	0.94 (0.48–1.86)	1	1.46 (0.70–3.04)	3.06* (1.62–5.78)
Model 2	2.50* (1.24–5.04)	0.88 (0.41–1.92)	1.02 (0.51–2.01)	1	1.34 (0.64–2.81)	2.48* (1.28–4.81)
Model 3	2.94** (1.43–6.02)	1.28 (0.41–1.92)	1.02 (0.51–2.01)	1	1.34 (0.64–2.81)	2.48* (1.28–4.81)
Model 4	3.07** (1.47–6.38)	0.94 (0.43–2.05)	1.05 (0.53–2.08)	1	1.31 (0.63–2.74)	2.32** (1.19–4.53)

*P<0.05、**P<0.0001

Model 1: 調整なし。

Model 2: 年齢、性別、喫煙で調整。

Model 3: Model 2 に加えて飲酒(毎日飲酒)、運動(1回30分以上かつ週2回以上の運動)、
8年後の高血圧、8年後の脂質異常症、8年後の糖尿病、8年間の平均収縮期血圧で調整。

Model 4: Model 3 に加えて体重変化率で調整

IV. 考察

多くの疫学研究において低体重と総死亡率高値の関連性が報告されている²¹⁻²³が、低体重の死亡率の増加は基礎疾患や低栄養による影響が大きく、健康な人の低体重の身体への影響は明らかではない。近年、本邦において若年女性の低体重者が増加してきており、健康な人の低体重の影響を評価する事は重要である。このため職域健康診断の比較的若い健康な成人を対象として低体重者の疫学的検討を行った本研究は意義がある。本研究では肥満と低体重の両方が蛋白尿と関連し、交絡因子による補正前後共に有意性のある強い関連性がある事を横断研究で示した。蛋白尿の発症も低体重と肥満で多いことを縦断研究で示した。対象者が若年者で基礎疾患を多く除外したより健康な若年者の検討では、若年者において低体重と蛋白尿のより強い関連性を横断研究、縦断研究の両方で示した。尿蛋白定性検査の結果を数値化し、平均値を求めて検討した蛋白尿の程度に関しても蛋白尿の頻度と同様、低体重と肥満で蛋白尿の程度が増加する J カーブ、若年者は U カーブを認めた。最近、アルブミン尿と BMI の関連性を 3,749 人のドイツ人を対象として調べた研究が報告され³⁰、低 BMI 群の uACR (尿中アルブミン濃度 / 尿中クレアチニン濃度) がその他の BMI 群より有意に高値を示す

Uカーブを認めることが報告された。このことから申請者は蛋白尿を試験紙法による尿蛋白定性検査の結果で検討したが、日本人における大規模研究でBMIと尿蛋白定量、アルブミン尿の関連性を検討しても同様に低体重と肥満で尿蛋白の量が増加するJカーブを認めることが予想される。20歳以上70歳以下の縦断研究では最も高いBMI群の蛋白尿は再発性蛋白尿と非再発性蛋白尿の両方の頻度が高く、職種で補正する前までの相対危険度も有意に高かった。一方、低体重群の蛋白尿は非再発性蛋白尿の頻度が高く、交絡因子による調整前後の相対危険度も有意に高値を示したが、再発性蛋白尿の頻度は低かった。このため肥満と低体重ともに蛋白尿と関連するが蛋白尿の臨床的意義や発症機序は低体重者と肥満者と異なる可能性がある。

いずれの研究においても低体重群の女性の割合が他のBMI群より多いことや、20歳以上70歳以下の対象における横断研究で蛋白尿の程度は男性、女性ともに低体重と肥満で有意に増加するJカーブを認めたことから男女差⁷がこの低体重と蛋白尿の関連性に影響している可能性は少ないと考えられる。心血管代謝因子と蛋白尿の関連性では全対象者と肥満群は過去の報告^{7, 31-35}で示されているように多くの心血管代謝因子と関連したが、低体重群は高血圧

と現在の喫煙のみが蛋白尿と関連した。低体重者は喫煙と軽度の高血圧に感受性が高い可能性がある。

横断研究の蛋白尿に対するオッズ比は eGFR の補正により、オッズ比の最低値が対照 BMI 群 (BMI 21.0 ~ 22.9 kg/m² の群) より高い BMI 群 (23.0 ~ 24.9 kg/m² の群) に移ったが最も高い BMI 群と最も低い BMI 群の蛋白尿に対する関連性は統計的に有意なままであった。オッズ比の最低値の群がずれた理由は eGFR を測定している人数が少なかった事が関係していると考えられる。このため、蛋白尿が最も出現しにくい BMI 群を 23.0 ~ 24.9 kg/m² の群と本研究で判断する事は難しく、蛋白尿が最も生じにくい BMI を同定するにはさらなる研究が必要と考えられる。

進行した腎臓病をもつ患者は、蛋白・エネルギー消耗の特異な病原性を有し、腎疾患と診断される前から体重減少が認められ、栄養失調のリスクがある³⁶⁻³⁸。このため低体重と蛋白尿が関連しているのは低体重者が健康でなく、栄養不足と関係している医学的状态を反映している可能性がある。しかし本研究の対象となった低体重者は 8 年間の経過で他の BMI 群よりも体重が有意に増加しているため、栄養不足の状態や不健康な状態、蛋白・エネルギー消耗状態にさらされていた可能性は低いと考えられる³⁹。 実際、申請者

は腎疾患、癌の既往のない若年者（20 歳以上 40 歳以下）というだけでなく、糖尿病、高血圧、脂質異常症で治療中、心血管疾患の既往のある者を除いたより健康な集団による横断縦断研究を同時に行い、健康な若年者においても低体重と蛋白尿の強い関連性を示した。

再発性蛋白尿、非再発性蛋白尿、8 年後の検査で認めた蛋白尿の相対危険度は体重変化率で補正してもほとんど変化しなかった。また体重変化率の平均値は 8 年間まったく蛋白尿が生じなかった群（全対象： 1.96 %，最も低い BMI 群： 5.06 %）と 1 回でも蛋白尿を生じた群（全対象： 1.36 %，最も低い BMI 群： 4.77 %）で全対象、最も低い BMI 群ともに有意差（ $p = 0.059$ ， $p = 0.79$ ）を認めなかった。本研究では体重変化よりも低体重であることそのものが蛋白尿の発症に関連していると考えられる。

低体重と蛋白尿の関連性のもっともらしい説明として、申請者の研究において肥満者は再発性蛋白尿、非再発性蛋白尿の両方と関連したが、低体重は非再発性蛋白尿のみと関連したこと、また 20 歳以上 40 歳以下の若年者において低体重と蛋白尿の関連性がより強いものとなったこと、体位性（起立性）蛋白尿を生じる群の BMI が有意に低いという報告⁴⁰などから良性の蛋白尿と考えられて

いる一過性の蛋白尿、体位性（起立性）蛋白尿が低体重者で起きやすい可能性がある。起立性や体位性の蛋白尿などの一過性蛋白尿は日常臨床ではよく認められる⁴¹⁻⁴³。一過性の腎血行動態の変化によって生じる機能性蛋白尿、腎臓病や尿沈渣異常のない孤発性の蛋白尿が低体重者では起きやすい可能性があり、今回の研究結果から BMI が低くなれば低くなるほどこの頻度は増えてくると考えられる。

申請者の横断・縦断研究において心血管疾患の危険因子は最も低い BMI 群が最も良好で、BMI が上昇するにつれて直線的に悪化するものがほとんどだった。8 年の経過でこの傾向はより強くなった。しかし、心血管疾患・脳卒中の既往は初年度は最も低い BMI 群が最も少なく、BMI の上昇とともに増加したが、8 年後の心血管疾患・脳卒中の既往は蛋白尿と同様に最も低い BMI 群と高 BMI 群で増加する J カーブを認めた。この結果から低体重は決して予後がよいものではない可能性がある。本研究において低体重における蛋白尿の関連性に高血圧と喫煙が関連していたことや低体重の再発性蛋白尿の相対危険度が対照群（21.0 ～ 22.9 kg/m² の群）と比較して有意ではないが高値を示している事、若年者の研究で肥満者は蛋白尿が比較的早期から発症するのに対し、低体重群は 6 年目以降に蛋白尿の発症が増加し、低体重群の蛋白尿発症に時間を要して

いる事、体位性蛋白尿の 10 % に糸球体係蹄壁の瀰漫性肥厚やメサングウム細胞の増加がみられるという報告⁴⁴などから低体重の蛋白尿はより長期の研究を行えば今回の研究の再発性蛋白尿が増加するような予後の悪化と関連する可能性のある蛋白尿が増えてくる可能性がある。

低体重で予後の悪化と関連する可能性のある蛋白尿の原因として本研究では最も低い BMI 群の対象者は定期的に運動をしている人の頻度が最も少なかったことが関係していると考えられる。職種も低体重はデスクワーク中心の仕事が多かった。人や動物の研究では定期的な運動により慢性腎不全の患者の蛋白尿が改善してくるのに対し、腎機能の指標は定期的な運動をしていない人たちで悪化する事が報告されている^{45,46}。インスリン抵抗性は運動量が少ない人に多く認められ^{47,48}、運動により改善してくる。また低体重者は脂肪と筋肉量が少ないことが報告されており^{11,49}、低体重者では正常体重よりインスリン抵抗性、インスリン分泌障害があることも報告されている⁵⁰。このため今回の研究ではインスリン抵抗性を調べていないが、低体重者では正常体重者より運動量、筋肉量が少ないことから生じるインスリン抵抗性を生じている可能性がある。インスリン抵抗性は独立して蛋白尿と関連する事がいくつかの臨床研究で

報告されており^{51,52}、またインスリン抵抗性それ自体がアルブミン尿の進展に関与していることも報告されている^{53,54}ことから低体重と蛋白尿の関連性はインスリン抵抗性が関連している可能性がある。この推測を支持する報告として最近、日本人において20歳時のBMIが18未満だった女性はBMIが18以上で肥満がない女性と比べて妊娠糖尿病を発症する可能性が4.85倍高い事が報告された⁵⁵。この論文において低体重者は筋肉量が少ない事から生じるインスリン抵抗性、ビタミンDやカルシウムの摂取不足から生じるインスリン分泌障害が妊娠糖尿病を増加させる原因ではないかと考察している。低体重は軽度の糖代謝異常が身体に影響を与えている可能性がある。

本研究の結果から日常診療において肥満者だけでなく低体重者においても蛋白尿を認める機会が多いことが予想される。またBMIが高ければ高いほど、BMIが低ければ低いほどこの機会は増えると考えられる。低体重の蛋白尿は良性と考えられている一過性の蛋白尿、体位性蛋白尿の頻度が高いと考えられるが、一部予後の悪化と関連する蛋白尿が存在すると考えられる。このため体位性（起立性）蛋白尿を鑑別するために早朝第一尿の検査を行なう事が低体重者においてはより重要と考えられる。

限界

申請者の研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は尿蛋白の測定を尿試験紙法で行っており、アルブミン尿の測定やアルブミン/クレアチニン比を含めたより詳細な腎機能の測定を行っていない。尿潜血、沈渣などの蛋白尿のタイプにも焦点をあてたより詳細な研究が低体重者と蛋白尿の関連性において必要と考えられる。

第 2 に本研究では腎疾患の罹患が問診表を使用し、自己申告で行っている。感染症、脱水、薬物の使用（NSAIDs など）などは腎疾患のない人にも蛋白尿を生じさせることがあるため⁴¹ この方法による除外では不十分である。しかし実際には無症候性の蛋白尿を生じる尿路の軽度の感染や炎症を見出すことは困難である。第 3 に腎臓病の進展に重要な交絡因子である社会経済状態^{56,57} のデータが本研究では不十分である。特に対象者の収入は本研究では記録されていない。今回利用できるデータ以外の社会経済状態は本研究結果に影響を与える可能性はある。更に、人種差もこれらの結果に影響を与える可能性がある。第 4 に 8 年間の縦断研究において 4 回のみ測定しており、この測定時期が蛋白尿の発症時期を正確に反映していない可能性がある^{58,59}。第 5 に西洋諸国では日本よりも高い BMI、高血圧、糖尿病の高い罹患率を有しているため本研究で観

察された低体重と蛋白尿の関連性は西洋人では少ない可能性はある。しかしこれらの限界を考慮しても本研究の見解は日常臨床において考慮されるべきである。

V. おわりに

本研究により、肥満のみならず、低体重は従来から言われている心血管疾患代謝危険因子とは独立して蛋白尿と関連することが示唆された。しかし肥満と低体重では蛋白尿の臨床的意義や発症機序は異なる可能性がある。低体重に生じる蛋白尿の臨床的意義は、より長期間の予後を追跡する研究や尿中アルブミン、推算糸球体濾過量、尿沈渣等を用いた詳細な研究により解明される必要がある。また低体重で蛋白尿を生じる原因についても、血清インスリン値の測定、筋肉量や脂肪量、食生活との関連性、尿潜血との関連性、運動習慣、禁煙、食生活の改善の介入効果などの研究により解明される必要がある。

VI. 謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学総合医学第1講座の百村伸一教授、および本研究に協力してくださ

いました財団法人埼玉県健康づくり事業団の皆様、そして研究計画の段階から統計解析、学会発表、論文作成に至るまでご指導いただきました城西大学薬学部医療栄養学科の中島啓教授に厚くお礼を申し上げます。

VII. 引用文献

1. Grimm RH Jr, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM . Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Kidney Int Suppl.* 63: S10-14, 1997.
2. Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis.* 35(4 Suppl 1): S97-105, 2000.
3. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 63(4): 1468-1474, 2003.
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 139(2): 137-147, 2003.
5. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 18(4): 258-266, 2011.
6. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 59(4): 1498-1509, 2001.
7. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int.* 62(3): 956-962, 2002.
8. Ramirez SP, McClellan W, Port FK, Hsu SI. Risk factors for proteinuria

- in a large, multiracial, southeast Asian population. *J Am Soc Nephrol*.13(7): 1907-1917, 2002.
9. Shen WW, Chen HM, Chen H, Xu F, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5(8): 1401-1409, 2010.
 10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 112(17): 2735-2752, 2005.
 11. Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani JP, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 34 Suppl 2: S4-17, 2010.
 12. Maric C, Hall JE. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 170: 28-35, 2011.
 13. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 14(2): 152-159, 2012.
 14. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 15(5): 481-486, 2006.
 15. Bosma RJ, Krikken JA, Homan van der Heide JJ, de Jong PE, Navis GJ. Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol*.151: 184-202, 2006.

16. Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia*. 31(4): 397-403, 2011.
17. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*.363(9403): 157-163, 2004
18. Balarajan Y, Villamor E. Nationally representative surveys show recent increases in the prevalence of overweight and obesity among women of reproductive age in Bangladesh, Nepal, and India. *J Nutr*.139(11): 2139-2144, 2009 .
19. Tsugane S. Alcohol, smoking, and obesity epidemiology in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*.Suppl 2: 121-126, 2012.
20. Ramirez SP, Hsu SI, McClellan W. Low body weight is a risk factor for proteinuria in multiracial Southeast Asian pediatric population. *Am J Kidney Dis*. 38(5): 1045-1054, 2001.
21. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, Samet JM. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*. 355(8): 779-787, 2006.
22. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC,

- Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 363(23): 2211-2219, 2010.
23. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 364(8): 719-729, 2011.
24. Toshitaka Muneyuki, Kaname Suwa, Haruki Oshida, Tomoya Takaoka, Ayano Kutsuma, Tsukasa Yoshida, Masafumi Saito, Yumiko Hori, Yoshihiko Kannno, Eiichiro Kanda, Masafumi Kakei, Shin-Ichi Momomura, Kei Nakajima. Design of the Saitama Cardiometabolic Disease and Organ Impairment Study (SCDOIS): A Multidisciplinary Observational Epidemiological Study. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.* 3: 144-156, 2013.
25. Saitama Health Promotion Corporation.
<http://www.saitama-kenkou.or.jp/> in Japanese.
26. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, Tominaga M, Oikawa S, Noda M, Kawamura T, Sanke T, Namba M, Hashiramoto M, Sasahara T, Nishio Y, Kuwa K, Ueki K, Takei I, Umemoto M,

- Murakami M, Yamakado M, Yatomi Y, Ohashi H, Committee on the Standardization of Diabetes Mellitus-Related Laboratory Testing of Japan Diabetes Society: International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Invest* 3: 39-40, 2012.
27. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 53(6): 982-992, 2009.
28. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol.* 26(1): 220-223, 1997.
29. Toshitaka Muneyuki, Hitoshi Sugawara, Kaname Suwa, Haruki, Oshida, Masafumi Saito, Yumiko Hori, Setsuko Seta, Takeshi Ishida, Masafumi Kakei, Shin-ichi Momomura, Kei Nakajima. A community-based cross-sectional and longitudinal study uncovered asymptomatic proteinuria in Japanese adults with low body weight. *Kidney Int.*84: 1254-1261, 2013
30. Dittmann K, Hannemann A, Wallaschofski H, Rettig R, Stracke S, Völzke H, Nauck M, Friedrich N. U-shaped association between central body fat and the urinary albumin-to-creatinine ratio and

- microalbuminuria. *BMC Nephrol.* 14(1): 87, 2013 .
31. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culeton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 291(7): 844-850, 2004.
 32. de Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int.* 66(6): 2109-2118, 2004.
 33. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension.* 42(6): 1144-1149, 2003.
 34. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 71(2): 159-166, 2007.
 35. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 375(9731): 2073-2081, 2010.
 36. Fleet M, Osman F, Komaragiri R, Fritz A, D. Protein catabolism in advanced renal disease: role of cytokines. *Clin Nephrol.* 70(2): 91-100, 2008.

37. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 17(2): 162-167, 2008.
38. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, Garibotto G. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health.* 8(5): 1631-1654, 2011.
39. Lopez-Jimenez F. Speakable and unspeakable facts about BMI and mortality. *Lancet.* 28;373(9669): 1055-1056, 2009.
40. Milani G, Bianchetti MG, Bozzani S, Bettinelli A, Fossali EF. Body mass index modulates postural proteinuria. *Int Urol Nephrol.* 42(2): 513-515, 2010.
41. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 15;71(6): 1153-1162, 2005.
42. Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. *Am J Med Sci.* 320(3):188-194, 2000.
43. Naderi AS, Reilly RF. Primary care approach to proteinuria. *J Am Board Fam Med.* 21(6): 569-574, 2008.
44. Sinniah R, Law CH, Pwee HS. Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol.* 7(1): 1-14, 1977.
45. Heifets M, Davis TA, Tegtmeyer E, Klahr S. Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int.* 2(6): 815-820, 1987.
46. Pechter U, Maaros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular

- low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*. 18(3): 624-625, 2003.
47. Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. *Obesity* (Silver Spring). 17 Suppl 3: S27-33, 2009.
48. Thyfault JP, Booth FW. Lack of regular physical exercise or too much inactivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 14(4): 374-378, 2011.
49. Heymsfield SB, Scherzer R, Pietrobelli A, Lewis CE, Grunfeld C. Body mass index as a phenotypic expression of adiposity: quantitative contribution of muscularity in a population-based sample. *Int J Obes* (Lond).33(12): 1363-1373, 2009.
50. Jauch-Chara K, Schmoller A, Oltmanns KM. Impaired glucose tolerance in healthy men with low body weight. *Nutr J*.10: 16, 2011.
51. Esteghamati A, Ashraf H, Nakhjavani M, Najafian B, Hamidi S, Abbasi M. Insulin resistance is an independent correlate of increased urine albumin excretion: a cross-sectional study in Iranian Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 26(2): 177-181, 2009.
52. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Tai TY, Yang HJ, Chang CT, Chang CJ, Li YS, Shin SJ, Kuo KN. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 34(4): 982-987, 2011.

53. Fornoni A. Proteinuria, the podocyte, and insulin resistance. *N Engl J Med.* 18;363(21): 2068-2069, 2010.
54. Coward RJ, Saleem MA. Podocytes as a target of insulin. *Curr Diabetes Rev.* 7(1): 22-27, 2011.
55. Yachi Y, Tanaka Y, Nishibata I, Sugawara A, Kodama S, Saito K, Sone H. Low BMI at age 20 years predicts gestational diabetes independent of BMI in early pregnancy in Japan: Tanaka Women's Clinic Study. *Diabet Med.* 30(1): 70-73, 2013.
56. 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.* 3(5): 1316-1323, 2008.
57. Patzer RE, McClellan WM. Influence of race, ethnicity and socioeconomic status on kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 8(9): 533-541, 2012.
58. Lindsey JC, Ryan LM. Tutorial in biostatistics methods for interval-censored data. *Stat Med.* 17(2): 219-238, 1998.
59. Alexander N. Precision of rate estimation under uniform interval censoring. *Stat Med.* 27(17): 3442-3445, 2008 .