

氏名	宗雪 年孝
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 468 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 八木澤 隆 (委員) 教授 石橋 俊 准教授 安藤 仁

論文内容の要旨

1 研究目的

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。蛋白尿は正常体重者よりも肥満者において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。一方、西洋人と比較しアジア人では肥満者は少なく、低体重者が多いが、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 らは低体重と蛋白尿は関連性があることを報告した。しかし、彼らの研究は横断研究のため、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。また、多くの疫学研究において BMI 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。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事が推測される。この推測を調べるために低体重者を有する日本人の健康な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。また因果関係を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、更に発症する蛋白尿の性状を含めて評価した。

2 研究方法

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を 2011 年に開始した。

横断研究：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 日の期間に受診した 20 歳以上 70 歳以下の 102,161 人のうち、腎疾患の既往のある者と欠損値を有する者を除く 62,583 人が本研究の横断研究の対象者となった。尿検体は随時尿で採取し、試験紙法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。本研究では尿蛋白(1+) 以上を蛋白尿と定義し、BMI と蛋白尿の関連性を比較検討した。

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

年度までに癌、腎疾患に罹患した者、欠損値を有する者を除外し、12,493 人が対象者となった。縦断研究では初年度に分類した BMI 6 群による蛋白尿の新規発症を比較検討した。さらに発症する蛋白尿の性状を評価するために再発性蛋白尿(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)と BMI の関連性を調べた。

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、本研究では 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。BMI 6 群による蛋白尿の程度の比較は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。縦断研究は BMI 6 群による 3 年目、6 年目、8 年目の蛋白尿の発症率を求めた。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、職種などで補正してオッズ比と 95 % 信頼区間を求めた。8 年後の検査にて認めた蛋白尿、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、縦断研究のオッズ比は相対危険度として評価した。

3 研究成果

横断研究では蛋白尿の頻度は BMI $21.0 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ 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。また 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 $21.0 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ の群(対照)と比較し最も低い BMI 群と最も高い BMI 群の尿蛋白の平均値が有意に高値を示す J カーブを認めた。多変量ロジスティック回帰分析で求めた蛋白尿に対するオッズ比は最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で有意に高値の U カーブを認めた。縦断研究は 3 年後、6 年後、8 年後のすべてにおいて最も低い BMI 群と最も高い BMI 群で蛋白尿発症率が増加する J カーブを認めた。8 年後の検査で認めた蛋白尿に対する相対危険度は職種を含めた潜在的交絡因子で補正後、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。非再発性の蛋白尿の相対危険度は職種を含めた交絡因子の補正前後ともに最も低い 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。再発性蛋白尿の相対危険度は最も高い BMI 群のみ有意に高値を示した。

4 考察

本研究において肥満と低体重の両方が蛋白尿と関連し、交絡因子の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。蛋白尿の頻度だけでなく、蛋白尿の程度も低体重と肥満で有意に増加する J カーブを認めた。また低体重と肥満の両方の蛋白尿の発症率が再現性をもって高いことを縦断研究で示した。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、交絡因子で補正した相対危険度も高値を示した。一方、最も低い BMI 群の蛋白尿は非再発性蛋白尿の頻度が高く、交絡因子で補正した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はともに蛋

白尿と関連するが蛋白尿の臨床的意義や発症機序は肥満と低体重で異なる可能性がある。

低体重の蛋白尿は非再発性蛋白尿のみと関連したこと、若年者の低体重と蛋白尿の関連性がより強かったことから、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は起きやすい可能性がある。しかし、低体重の再発性蛋白尿の相対危険度は対照群と比較し有意ではないが補正後に高値を示したことから、より長期の研究を行えば再発性蛋白尿、予後の悪化と関連する可能性のある蛋白尿が有意に増えてくる可能性がある。この原因として本研究において低体重は運動している者の割合が最も少なかった事やデスクワークの職種が多かった事が関係していると考えられる。運動不足により腎機能の悪化やインスリン抵抗性を生じる事が報告されている。また低体重は正常体重より筋肉量が少ない事やインスリン抵抗性がある事が報告されており、インスリン抵抗性は蛋白尿と関連性があることも報告されている。このため低体重と予後の悪化と関連する可能性のある蛋白尿との関連性は運動量の不足や筋肉量が少ないことから生じるインスリン抵抗性が関与している可能性がある。

本研究の結果から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可能性のある蛋白尿が存在すると考えられるため、一過性蛋白尿、体位性蛋白尿との鑑別をするために早朝第一尿の検査を行うことが低体重者においてはより重要と考えられる。

5 結論

肥満のみならず、低体重は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。

論文審査の結果の要旨

健診における尿試験紙法の結果に基づく蛋白尿の有無、程度を BMI 別に横断的、縦断的に検討、比較した臨床研究である。大規模な集団（62,583 名）が対象であり、肥満（高 BMI）、低体重（低 BMI）が蛋白尿の出現に関係していることが詳細な解析によって確認されている。

横断研究においては蛋白尿の頻度が低 BMI 群と高 BMI 群で高い J 字様カーブを示し、蛋白尿の程度（定性試験結果を数値化した平均値）も同様に低 BMI 群と高 BMI 群で高値を示す J カーブの所見を呈することを見出している。また、初回検査から 3 年後、6 年後、8 年後までの縦断研究においても低 BMI と高 BMI が非再発性蛋白尿の危険因子であり、高 BMI は再発性蛋白尿の危険因子でもあることを確認している。

本研究で得られた結果の病的意義や臨床的意義については推測するにとどまらざるを得ず、また何故、高低 BMI 者に蛋白尿が生じやすいかの機序についての解明も困難という研究の限界はあるものの、大規模な集団を対象とした研究成果であり、肥満と低体重が心血管疾患代謝危険因子とは独立して蛋白尿をもたらすことを示した臨床的に価値ある研究内容と評価できる。また成績はすでに *Kidney International* 誌にも掲載されており、学位論文としても

相応しい内容と判定される。

最終試験の結果の要旨

発表では蛋白尿の臨床的意義を述べた後、蛋白尿の出現が体重によって異なり、現在まで肥満者に出現頻度の高いことが多くの研究によって判明していることが紹介された。また、その理由についても文献から考察がなされた。続いて本研究のテーマである低体重と蛋白尿出現の研究背景を述べ、本研究が数少ない貴重な研究で大規模の集団を対象とした特徴ある研究（横断、縦断研究）であることが強調された。そして、さまざまな解析結果をもとに低体重も肥満と同様、蛋白尿の出現に関与していたとの研究成果を明解に説明した。また、その機序や病的意義の解明は今後の課題であり、本研究の限界にも触れるなど 研究の総括もなされた。質疑においては個々の質問に的確な返答がなされ、研究テーマである蛋白尿と腎臓病に関する学識も十分に備わっていると評価された。

学位論文には一部の改訂を要したが総合的にみて学位授与の資格があると判定した。