

氏名	いま いずみ ゆう き 今 泉 悠 希
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 538 号
学位授与年月日	平成 30 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	地域医療における新規循環器疾患リスク因子の探索
論文審査委員	(委員長) 教授 藤田 英雄 (委員) 教授 藤本 茂 教授 大口 昭英

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

日本を含む東アジアは食塩摂取量が多く、食塩に起因する心血管系疾患の死亡率は世界で最も高いことが知られている。複数の介入試験でも、減塩によって血圧が低下することが示されており、また過剰な食塩摂取は血圧だけではなく高血圧性臓器障害とも関連したとの報告が散見されるが、その機序はいまだ十分解明されていない。また、酸化ストレスの上昇は、生活習慣病など多くの疾病の発生機序において重要な役割を果たしていることが知られている。8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) は血液や尿検体で非侵襲的に測定することができ、生体内における酸化ストレスを定量的に反映する、現在最も広く用いられている酸化ストレスのバイオマーカーである。動物実験では高食塩摂取により酸化ストレスと尿中アルブミン排泄量が上昇したとの報告があるが、ヒトではまだこの関連についての研究は存在しない。

そこで、われわれは、一般住民において、高食塩摂取が血圧とは独立して高血圧性臓器障害の指標である尿中アルブミン排泄量と関連すること、酸化ストレスのバイオマーカーである 8-OHdG が高食塩摂取と尿中アルブミン排泄量の関連を増強させる因子となること、これら 2 つの仮説を検証するために以下の研究を行った。

### 2 研究方法

福岡県宗像市の沖合にある住民 780 名の離島、大島において、本研究への参加に同意した 18 歳以上の一般住民 369 名を対象として、本断面研究を行った。血液透析を施行しているものは除外した。年一度の健診時に早朝第一尿を提出してもらい、血圧値や臨床データとともに解析した。

尿検体では、尿中ナトリウム濃度、尿中クレアチニン濃度、尿中アルブミン、尿中 8-OHdG を測定した。尿中アルブミン排泄量は尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) で算出し、log 変換を行い統計解析した。2 群間の値の比較においては、連続変数には t 検定を、カテゴリカル変数にはカイ二乗検定を用いた。指標間の相関はピアソンの積率相関係数で評価した。UACR の独立した規定因子を明らかにするために、年齢、性別、BMI、喫煙の有無、診察室血圧、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、尿中塩分排泄量、尿中 8-OHdG を独立変数とし、UACR を従属変数として重回帰分析を行った。さらに、UACR を従属変数とした重回帰分析のモデルにおいて、独立変数に

尿中塩分排泄量、尿中 8-OHdG をそれぞれ加えることでモデルの goodness-of-fit が改善するかどうかを解析した。また、従属変数を UACR から尿中 8-OHdG に変えて、同様の解析を行った。

### 3 研究成果

対象者は 369 名で、平均年齢は  $67.5 \pm 15.2$  歳、209 名 (56.6%) が女性であった。単相関では、尿中塩分排泄量は、診察室収縮期血圧 ( $r=0.14$ ,  $P<0.01$ )、診察室拡張期血圧 ( $r=0.13$ ,  $P<0.05$ )、UACR ( $r=0.21$ ,  $P<0.001$ ) および尿中 8-OHdG ( $r=0.13$ ,  $P<0.05$ ) と有意に関連していた。尿中塩分排泄量と  $\log$  UACR の回帰曲線が線形ではなかったため、尿中塩分排泄量を二乗して重回帰分析のモデルに投入した。さらに、尿中 8-OHdG を投入することで尿中塩分排泄量と UACR の回帰曲線における goodness-of-fit が改善した ( $P<0.05$ )。また、尿中塩分排泄量 (二乗) ( $\beta=0.17$ ,  $P<0.01$ ) と尿中 8-OHdG ( $\beta=0.13$ ,  $P<0.05$ ) はいずれも独立して UACR と関連していた。

次に、全対象者を尿中 8-OHdG の 4 分位で二分したところ、8-OHdG 高値群[第 4 分位 ( $\geq 14.7$  ng/mg  $\cdot$  cre)]と、8-OHdG 低値群[第 1 - 3 分位 ( $< 14.7$  ng/mg  $\cdot$  cre)]のどちらにおいても尿中塩分排泄量は UACR と有意に関連した (8-OHdG 高値群では  $r=0.26$ ,  $P=0.011$ 、8-OHdG 低値群では  $r=0.16$ ,  $P=0.001$ )。

また、尿中塩分排泄量と尿中 8-OHdG の積 (どちらも連続変数、尿中塩分排泄量 $\times$ 8-OHdG) を求め、これを重回帰分析のモデルに投入したところ、尿中塩分排泄量 $\times$ 尿中 8-OHdG は UACR とは独立して関連しておらず、尿中塩分排泄量と尿中 8-OHdG には交互作用がないと考えられた。

次に、食塩摂取量の高低別に重回帰分析を実施したところ、第 4 分位の高食塩摂取群でのみ、尿中 8-OHdG が UACR の有意な規定因子であった ( $\beta=0.34$ ,  $P<0.006$ )。このことから、高食塩摂取状況下において、酸化ストレスが、尿中アルブミン排泄の増加に関連する可能性があると考えられた。さらに、従属変数を UACR から尿中 8-OHdG に変更して重回帰分析を行ったところ、年齢が尿中 8-OHdG の有意な予測因子であった。また、独立変数として尿中塩分排泄量 (二乗) ( $P=0.001$ )、さらに UACR ( $P=0.013$ ) を加えることで、モデルの goodness-of-fit は改善した。また、尿中塩分排泄量 ( $\beta=0.15$ ,  $P<0.01$ ) と UACR ( $\beta=0.14$ ,  $P<0.05$ ) はいずれも独立して尿中 8-OHdG と関連していた。

### 4 考察

本研究は、一般住民において、食塩摂取量と血圧、高血圧性臓器障害の指標である尿中アルブミン排泄量の関連を、酸化ストレスのバイオマーカー (尿中 8-OHdG) とともに検討した初めての断面研究である。本研究では、尿中塩分排泄量は、血圧とは独立して尿中アルブミン排泄量と関連していた。この結果から、高食塩摂取は、血圧とは独立して臓器障害と関連することが明らかとなった。また、尿中 8-OHdG も、血圧とは独立して尿中アルブミン排泄量と関連していた。さらに、尿中塩分排泄量と尿中アルブミン排泄量の回帰曲線における goodness-of-fit が、モデルに尿中 8-OHdG を追加投入することで改善した。この結果から、尿中 8-OHdG が、尿中塩分排泄量に加えて、尿中アルブミン排泄量を増加させることが明らかになった。尿中塩分排泄量と尿中 8-OHdG の尿中アルブミン排泄量に対する交互作用は存在しなかったが、特に、高食塩摂取群において、尿中 8-OHdG と尿中アルブミン排泄量の関連があったことから、高食塩摂取状況下において、酸化ストレスが、尿中アルブミン排泄の増加に関連する可能性があると考えられた。

本研究では、尿中塩分排泄量は年齢、性別、血圧などの患者背景とは独立して尿中アルブミン排泄量と関連していた。過去に、高食塩摂取は血圧とは独立して炎症反応の上昇や腎機能増悪と関連していたとの報告がある。本研究でも、血圧上昇の有無にかかわらず、過剰な食塩摂取が腎障害と関連していることが示された。

また、尿中 8-OHdG も、血圧とは独立して UACR と関連していた。さらに、モデルに尿中 8-OHdG を追加投入することで尿中塩分排泄量と UACR の回帰曲線における goodness-of-fit が改善した。このことは、酸化ストレスが尿中塩分排泄量と UACR の修飾因子である可能性を示唆している。

食塩感受性動物モデルでは、食塩摂取量の多い群で少ない群よりも酸化ストレスの指標が上昇していたことや、酸化ストレスの増加とともに心筋細胞の線維化などの臓器障害が進行したとの報告があるが、ヒトにおいてはまだこれらの関連は報告されていない。食塩感受性が高いと言われる日本人では、酸化ストレスが高血圧性臓器障害の進行に非常に強く影響する可能性があると言えよう。本研究は日本人の一般住民において食塩と酸化ストレス、臓器障害の関連をみた研究として貴重である。

## 5 結論

本研究では、尿中塩分排泄量は、血圧とは独立して尿中アルブミン排泄量の指標である尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) と関連していた。この結果から、高食塩摂取は、血圧とは独立して臓器障害と関連することが明らかとなった。また、尿中 8-OHdG も、血圧とは独立して UACR と関連しており、さらに尿中塩分排泄量と UACR の回帰曲線における goodness-of-fit が、モデルに尿中 8-OHdG を追加投入することで改善した。この結果から、尿中 8-OHdG が、尿中塩分排泄量に加えて、尿中アルブミン排泄量を増加させることが明らかになった。尿中塩分排泄量と尿中 8-OHdG の尿中アルブミン排泄量に対する交互作用は存在しなかったが、特に、高食塩摂取群において、尿中 8-OHdG と尿中アルブミン排泄量の関連があったことから、高食塩摂取状況下において、酸化ストレスが、尿中アルブミン排泄の増加に関連する可能性があると考えられた。日本人は食塩感受性が高く、日本の一般住民のデータとしても本研究結果は国際的に有用と考えられる。今後は、介入研究によって、減塩によって酸化ストレスや高血圧性臓器障害がどのように改善するかを検討したいと考えている。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、一般住民において、食塩摂取量と血圧、高血圧性臓器障害の指標である尿中アルブミン排泄量の関連を、酸化ストレスのバイオマーカー (尿中 8-OHdG) とともに検討した初めての断面研究である。確立された尿中塩分排泄量の推定法を用い、酸化ストレスマーカー尿中 8-OHdG と尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) を測定することにより、ヒトにおいて高食塩摂取と酸化ストレス上昇・臓器障害が関連することを示し、その骨子は既に Peer review 英文誌に論文 J Clin Hypertens 2016 18(4):315-21 として掲載されている。

さらに審査会において委員より発せられた質問にも丁寧な解析を加え、例えば糖尿病など強い交絡因子に対しても確かな手法によってその影響が大きいことを示し、より根拠の確かな結論

を得た点で、英文掲載時点の論文よりもさらに高水準となったことも特筆すべきである。  
また本研究は、臨床医学的意義はもちろんのこと、自治医科大学のへき地勤務の業務と両立して行われた貴重な研究成果であり、本学の医学研究モデルとして模範の一つとなることにも大きな意義が認められる。

## 最終試験の結果の要旨

本論文は、僻地医療に従事する中で最大限に確固とした研究デザインに基づいた断面的研究が施行でき、かつ信頼出来る統計的手法により、重要かつ新規性をもつ臨床医学的結論を得た点において高く評価されるべきと考え、改訂を経て審査委員の全員一致で合格と認めた。