



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1037 号
氏名	田中 覚
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	The prevalence and characteristics of microalbuminuria in the general population: a cross-sectional study (一般住民における微量アルブミン尿の出現頻度と特徴：断面研究) BMC Research Notes 2013, 6:256
論文審査担当者	主査： 郡 健二郎 副査： 鈴木 貞夫, 大手 信之

背景

過去には異常とされていなかった尿中への微量アルブミン排泄は、糖尿病において腎症の早期指標であることが確立し、さらに、心血管病のリスクになることも明らかとなった。高リスク症例において微量アルブミン尿は、左室肥大や頸動脈内膜中膜複合体の肥厚等、心血管障害や心血管病の発症、さらには心血管病死とも強く関連することが報告されている。尿中にアルブミンが検出されれば、たとえ微量アルブミンとして定義される量以下であっても心血管病の罹患や死亡のリスクとなることが一般住民でも示されている。したがって、一般住民において尿中アルブミンの測定により心血管リスクを評価することができ、これによって心血管病一次予防のためのリスク低減が有効な対象を抽出することができる。尿中アルブミン量を測定することは心血管病の予防の一步となる可能性がある。

そこで、本研究は一般住民において尿中アルブミン量の分布、頻度を明らかにし、さらに将来のリスク低減に備えて尿中アルブミン排泄と密接に関連する因子を調査することを目的に、本研究を実施した。

方法

2010年4月から2011年3月までに遠州病院で健康診断を受けた7963名(56.2±11.8歳)を対象とした。一般の健康診断の項目に加え、早朝第一尿を用いてアルブミン(検出感度1.1mg/L以上)、ナトリウム、クレアチニン濃度を測定した。尿アルブミン量はクレアチニン濃度の比(UACR[mg/g Cr])で表示し、微量アルブミン尿はUACR 30mg/g Cr以上300mg/g Cr未満とした。尿中のアルブミンが測定感度以下の場合は、尿中アルブミンを0 mg/g Crとした。食塩摂取量は尿中食塩排泄量と等しいと仮定し、早朝第一尿中のナトリウムとクレアチニン濃度から24時間尿中ナトリウム排泄を計算することによって推定した。尿中アルブミン量は正規分布しないため対数変換後に統計解析をした。

結果

対象の年齢は56.2±11.8歳、血圧は124±15/76±10mmHgであり、高血圧が31.6%、糖尿病が7.4%、脂質異常症が44.1%含まれていた。尿アルブミンが検出されたのは全体の91.2%(7265名)であり、検出限度未満の方は9%未満だった。微量アルブミン尿は4.6%、アルブミン尿は0.5%に認められた。

尿中アルブミンを検出できた7265名を対象として多変量解析を施行したところ、年齢、男性、収縮期血圧、血清クレアチニン、空腹時血糖、食塩摂取量、喫煙歴、心電図電位(SV₁+RV₅)、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が尿アルブミン量の独立した予測因子であった。次に、尿中にアルブミンが検出されなかった対象も含め全体で(7963名)同様の解析を行った。尿中アルブミン0 mg/g Crは対数変換できないため、全例でUACR+0.5を尿アルブミンとしこれを対数変換後解析した。その結果、年齢、男性、収縮期血圧、血清クレアチニン、食塩摂取量、喫煙歴、心電図電位、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が尿アルブミン量と独立した相関を示した。

さらに、微量アルブミン尿の出現を予測する因子についてもロジスティック解析を使用して検討した。その結果、年齢、男性、収縮期血圧、血清クレアチニン、空腹時血糖、食塩摂

取量、喫煙歴、心電図電位、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が微量アルブミン尿の独立した予測因子であった。

考察

本研究において、9割以上の一般住民において尿アルブミンが検出された。尿中アルブミンが検出できた症例での多変量解析、全症例における多変量解析、全症例におけるロジスティック解析の3つの解析でいずれも年齢、性別、血圧、血清クレアチニン、空腹時血糖値、食塩摂取量、喫煙、心電図電位、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の内服が微量アルブミン尿と関連のある因子であった。

一般住民を対象とした先行研究では微量アルブミン尿は PREVENT study では 7%、INTERMAP study では 3.8%で明らかな人種差はないと考えられた。

これまでの先行研究から、尿中アルブミンは、たとえ微量アルブミン尿に満たない『正常範囲』であっても、ごくわずかな増加が心血管病リスクを大きく増大させると考えられる。一方、尿中アルブミンの低下に伴い心血管イベントが低下するという報告もある。尿中アルブミンはサロゲートマーカーであり、一般住民の9割以上が尿中アルブミン低下による恩恵を受ける可能性がある。尿アルブミン量は血圧、空腹時血糖値、食塩摂取量と強く関連することから、食塩摂取量を減らすこと、摂取カロリーを減らすことを目指した生活習慣の是正が有効と考えられた。

本研究は断面研究であり、尿中アルブミンと他の因子との間の因果関係を証明するものではない。しかし、血圧上昇は糸球体濾過圧の上昇を介して、また、食塩過剰摂取は直接あるいは血圧上昇による糸球体内圧上昇を介して尿中アルブミン排泄を増加したと考えられる。また、肥満や空腹時血糖増加と尿中アルブミンとの関連は、インスリン抵抗性に伴うナトリウム再吸収増加が関与していると考えられる。一方、本研究において尿中アルブミン量と関連があると認められた多くの因子は動脈硬化の危険因子でもあることから、動脈硬化の初期病変である血管内皮機能障害が糸球体濾過を修飾しアルブミン漏出につながった可能性もある。

結語

一般住民の9割以上に尿中アルブミンが検出され、4.6%が微量アルブミン尿を呈した。尿中アルブミン排泄量は血圧、食塩摂取量と密接に相関しており、これらをターゲットとした生活習慣の修正指導は一般住民に恩恵をもたらすと考えられる。

論文審査の結果の要旨

尿中微量アルブミン排泄は、腎症の早期症候であることや心血管病のリスクになることが明らかとなっている。さらに左室肥大や頸動脈内膜中膜複合体の肥厚などによる心血管病死とも強い関連が報告されている。これらのことから一般住民において尿アルブミン量を測定することは心血管病リスク評価の観点から重要であると考えられる。本研究では、一般住民において尿中アルブミン量の分布を明らかにし、尿アルブミン排泄に影響を与える因子を調べた。

2010年4月から2011年3月までに健康診断を受けた7963名（男性64.0%）を対象とした。一般の健康診断の項目に加え、随時尿を用いてアルブミン（検出感度1.1mg/L以上）、ナトリウム、クレアチニン濃度を測定した。尿アルブミン量はクレアチニン濃度の比で表示し、微量アルブミン尿はUACR 30mg/g Cr以上300mg/g Cr未満とした。食塩摂取量は尿中食塩排泄量と等しいと仮定した。

対象には高血圧が31.6%、糖尿病が7.4%、脂質異常症が44.1%含まれていた。尿アルブミンが検出されたのは全体の91.2%（7265名）で、微量アルブミン尿は4.6%、アルブミン尿は0.5%に認めた。尿中アルブミンを検出した7265名を対象として多変量解析を施行したところ、年齢、男性、収縮期血圧、血清クレアチニン、空腹時血糖、食塩摂取量、心電図電位（SV₁+RV₅）、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が尿アルブミン量の独立した予測因子であった。尿中アルブミンが検出されなかった対象も含めた全体では（7963名）年齢、男性、収縮期血圧、血清クレアチニン、食塩摂取量、喫煙歴、心電図電位、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が尿アルブミン量と独立した相関を示した。さらに、微量アルブミン尿の出現予測因子についてもロジスティック解析を使用して検討した。結果、年齢、男性、収縮期血圧、血清クレアチニン、空腹時血糖、食塩摂取量、喫煙歴、心電図電位、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が微量アルブミン尿の独立した予測因子であった。

これらの結果から尿中アルブミン排泄量は血圧、食塩摂取量と密接に相関しており、これらをターゲットとした生活習慣の修正指導は一般住民に恩恵をもたらすと考えられた。

申請者からこれらの論文内容の発表後、第Ⅰ副査の鈴木貞夫先生からは、①疫学研究における倫理、同意方法 ②統計方法の使い分けなど6項目が、第Ⅱ副査の大手信之先生からは主課目として、①原発性アルドステロン症の最近の話題 ②高血圧のスクリーニング法などの3項目が、主査の郡健二郎からは、①アルブミン尿は心血管系障害の原因か結果かなど7項目の質問があった。これらいずれの質問にも概ね的確な返答をし、大学院修了者にふさわしい学力を揃えているものと判定した。

本論文は、尿中微量アルブミンは腎および心血管障害の予測因子になるとの知見を証明し、新しい治療指針を示すものとして、申請者には博士(医学)の学位を授与するに値すると審査委員会は判定した。