

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09544

研究課題名（和文）尿路結石の新規予防法開発を目指したインスリン抵抗性改善に関わる生活習慣の同定

研究課題名（英文）Identification of lifestyle habits related to improving insulin resistance for the development of new preventive methods for kidney stones.

研究代表者

安藤 亮介（Ando, Ryosuke）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：30381867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：インスリン抵抗性は男性において尿路結石発症の有意なリスク要因であった。一方、女性においてはインスリン抵抗性と尿路結石の発症に関連を認めなかった。男性ではインスリン抵抗性が高度になるにつれて、1日当たりの歩行時間が2時間台以上の割合、および座位時間6時間台以下の割合が有意に減少していた。一方女性では、インスリン抵抗性と身体活動度との間に関連を認めなかった。本研究結果から、インスリン抵抗性が尿路結石の発症に及ぼす影響には性差が存在する。また、男性においてインスリン抵抗性は身体活動度の減少を介して尿路結石の発症に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、日本人男性において尿路結石の発症にインスリン抵抗性が関与していることが明らかになった。さらにインスリン抵抗性に関連する生活習慣として身体活動度について調査したところ、1日当たりの歩行時間が短く、座位時間が長いことがインスリン抵抗性と関連していた。したがって身体活動習慣を改善し、インスリン抵抗性を改善することが尿路結石の発症予防につながることを示す社会的意義の大きい研究成果が得られた。

研究成果の概要（英文）：Insulin resistance was a significant risk factor for the development of kidney stones in men. In contrast, there was no association between insulin resistance and the development of kidney stones in women. In men, as insulin resistance increased, the percentages of walking more than 2 hours per day and sitting less than 6 hours per day decreased significantly. In women, on the other hand, no association was found between insulin resistance and physical activity level. The results of this study indicate that gender differences exist in the effect of insulin resistance on the development of kidney stones. The results also suggest that in men, insulin resistance is involved in the development of kidney stones via a decrease in physical activity.

研究分野：臨床疫学

キーワード：尿路結石 インスリン抵抗性 疫学

### 1. 研究開始当初の背景

尿路結石は、先進国で急増している生活習慣病のひとつである。わが国では、2015年の年間罹患率が、人口10万人対男性150.6人、女性63.3人となり、この40年間で急増している<sup>1</sup>。わが国で尿路結石が増加している原因として、1960年代に始まった高度経済成長にともなう食生活の欧米化や、ライフスタイルの変化、画像検査の進歩などが考えられている。これまでの尿路結石予防は、飲水指導と結石形成を促進するシュウ酸やプリン体などの栄養素の摂取制限が主であった。しかし、尿路結石の罹患率は増加し続けており、その予防法は未だ確立していない。

尿路結石の発症リスクは、メタボリックシンドロームにおいて高まる。しかし、尿路結石とメタボリックシンドローム、さらにメタボリックシンドロームの根底にあるインスリン抵抗性が関連する機序については、明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

私たちは尿路結石の発症に、インスリン抵抗性 (IR: insulin resistance) が関与していると考え、一地域に密着したコホート研究を実施してきた。ベースライン調査から5年後に追跡調査を実施し、尿路結石発症とIRとの因果関係を検討した。さらにIRに着目した尿路結石の発症リスクに身体活動がおよぼす影響を検討した。

### 3. 研究の方法

ベースライン時に尿路結石のない4,007名 (35-79歳: 男性2,084名、女性1,923名) を5年後に追跡調査した。対象者をHOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) とインスリン濃度により、IRなし(コントロール)群 (HOMA-IR<2.5未満かつインスリン濃度15.0 μU/mL未満)、中等度IR群 (HOMA-IR2.5以上かつインスリン濃度15.0 μU/mL未満)、高度IR群 (HOMA-IR2.5以上かつインスリン濃度15.0 μU/mL以上) の3群に分けた。HOMA-IR2.5未満かつインスリン濃度15.0 μU/mL以上に該当する対象者は認めなかった。身体活動の指標として、1日当たりの歩行時間 (2時間台以上、または1時間台未満)、座位時間 (6時間台以下、または7時間台以上) を調査した。各群間で、ベースライン時の調査項目を比較した。尿路結石発症に対するオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。本研究は、名古屋市立大学倫理委員会の承認を得て行った。

#### インスリン抵抗性 (IR) の定義

HOMA-IR	n=4,007	空腹時インスリン濃度 (μU/mL)	
		< 15.0	≥ 15.0
< 2.5	Control n=3,690 (男性1,878名, 女性1,812名)	none	
	中等度 IR n=249 (男性158名, 女性91名)	高度 IR n=68 (男性48名, 女性20名)	

HOMA-IR

- 空腹時インスリン (μU/mL) × 空腹時グルコース (mg/dL) / 405 で算出
- 正常値: 1.6以下 インスリン抵抗性: 2.5以上
- 空腹時血糖値140mg/dLを超える者と精度がおちる

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance IR: insulin resistance

### 4. 研究成果

追跡調査時、男性97名 (4.7%)、女性45名 (2.3%) が、新規に尿路結石を発症していた。男女ともにインスリン抵抗性が高度になるにつれて、BMI、腹囲、収縮期血圧、トリグリセリドが高く、HDLコレステロールが低値であった (p for trend < 0.0001)。多変量解析の結果、男性の高度IR群ではコントロール群と比較して尿路結石発症に対するオッズ比 (95%信頼区間) が2.91 (1.02-8.25) であり、有意なリスク要因であった。一方、女性においてはインスリン抵抗性と尿路結石の発症に関連を認めなかった。

#### 結果 (男性)

男性 (n=2,084) No. (%)	HOMA-IR			p for trend
	Control n=1,875	中等度 IR n=249	高度 IR n=68	
年齢 (yr)	Mean ± SD 59.0 ± 10.5	Mean ± SD 57.0 ± 11.1	Mean ± SD 55.5 ± 11.3	0.01
身長 (cm)	170.0 ± 7.2	169.1 ± 7.2	168.1 ± 7.2	< 0.001
体重 (kg)	73.7 ± 13.1	74.7 ± 13.1	74.7 ± 13.1	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 3.6	26.3 ± 3.6	26.3 ± 3.6	< 0.001
空腹時グルコース (mg/dL)	96.0 ± 9.8	107.0 ± 10.8	104.0 ± 10.4	< 0.001
トリグリセリド (mg/dL)	155.3 ± 69.3	168.4 ± 103.7	180.3 ± 140.6	< 0.001
Total	204.2 ± 71.3	207.1 ± 71.9	207.2 ± 74.9	0.37
HDL	64.0 ± 16.4	52.6 ± 11.5	52.0 ± 13.5	< 0.001
空腹時インスリン (μU/mL)	4.8 ± 2.1	11.6 ± 3.8	19.1 ± 4.9	< 0.001
HOMA-IR	1.2 ± 0.5	3.1 ± 0.9	5.1 ± 1.0	< 0.001
Kidney stone development, n (%)	87 (4.6)	7 (2.8)	1 (1.5)	
OR (95% CI)	1.00	0.67 (0.27-1.68)	2.91 (0.29-30.0)	0.40
Multiple logistic adjusted	1.00	0.78 (0.29-2.09)	3.91 (0.49-30.9)	0.26

\* Adjusted for age, BMI, waist circumference and systolic blood pressure.

#### 結果 (女性)

女性 (n=1,923) No. (%)	HOMA-IR			p for trend
	Control n=1,875	中等度 IR n=249	高度 IR n=68	
年齢 (yr)	Mean ± SD 59.4 ± 9.9	Mean ± SD 58.6 ± 9.6	Mean ± SD 58.1 ± 9.0	0.005
身長 (cm)	158.0 ± 5.8	157.0 ± 5.8	156.5 ± 5.8	< 0.001
体重 (kg)	79.4 ± 12.2	80.0 ± 12.2	80.5 ± 12.2	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 3.5	25.4 ± 3.5	25.7 ± 3.5	< 0.001
空腹時グルコース (mg/dL)	92.8 ± 8.7	101.0 ± 9.3	100.0 ± 9.3	< 0.001
トリグリセリド (mg/dL)	88.4 ± 43.3	126.0 ± 75.0	136.8 ± 45.1	< 0.001
コレステロール (mg/dL)	212.7 ± 58.7	222.0 ± 58.8	202.0 ± 58.8	0.30
HDL	76.3 ± 17.3	63.8 ± 14.3	64.9 ± 9.0	< 0.001
空腹時インスリン (μU/mL)	4.9 ± 2.0	11.6 ± 3.6	19.1 ± 4.4	< 0.001
HOMA-IR	1.1 ± 0.5	3.0 ± 0.8	5.2 ± 1.4	< 0.001
Kidney stone development, n (%)	43 (2.3)	7 (2.8)	0 (0.0)	
OR (95% CI)	1.00	0.92 (0.22-3.95)	NA	0.58
Multiple logistic adjusted	1.00	1.21 (0.30-5.79)	NA	0.95

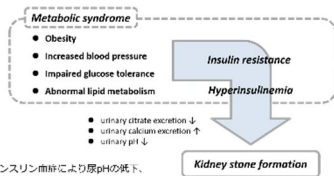
\* Adjusted for age, BMI, waist circumference and systolic blood pressure.

男性ではIRが高度になるにつれて、1日当たりの歩行時間が2時間台以上の割合 (p = 0.01) および座位時間6時間台以下の割合が有意に減少していた (p = 0.01)。一方女性では、IRと1

日当たりの歩行時間、および座位時間との間に関連を認めなかった。

#### 考察

□ 男性の高度インスリン抵抗性群において、尿路結石の発症が有意に高かった



インスリン抵抗性、高インスリン血症により尿pHの低下、  
高カルシウム尿症が引き起こされて尿路結石のリスクとなる可能性がある

#### < 引用文献 >

Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, Iguchi T, Fujita M, Nishimatsu H, Masaki T, Hasegawa T, Hibi H, Arakawa T, Ando R, Kato Y, Ishito N, Yamaguchi S, Takazawa R, Tsujihata M, Matsuda T, Akakura K, Hata A, Ichikawa T. Chronological changes in the epidemiological characteristics of upper urinary tract urolithiasis in Japan. *Int J Urol.* 2018 Apr;25(4):373-378. doi: 10.1111/iju.13552.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ando Ryosuke, Nagaya Teruo, Suzuki Sadao, Takahashi Hidekatsu, Kawai Makoto, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Yasui Takahiro	4. 巻 53
2. 論文標題 Independent and interactive effects of kidney stone formation and conventional risk factors for chronic kidney disease: a follow-up study of Japanese men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 1081-1087
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11255-021-02803-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉野 輝明、海野 怜、田口 和己、廣瀬 泰彦、瀧本 周造、安藤 亮介、岡田 淳志、安井 孝周
2. 発表標題 肥満研究の先に見る尿路結石症の未来 ~新しい予防法の可能性~
3. 学会等名 日本尿路結石症学会第32回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤 亮介、鈴木 貞夫、西山 毅、中川 弘子、細野 晃弘、渡邊 美貴、山田 珠樹、田口 和己、瀧本 周造、岡田 淳志、戸澤 啓一、郡 健二郎、安井 孝周
2. 発表標題 インスリン抵抗性に着目した尿路結石の発症リスクと身体活動がおよぼす影響
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤 亮介、鈴木 貞夫、西山 毅、中川 弘子、細野 晃弘、渡邊 美貴、山田 珠樹、田口 和己、瀧本 周造、岡田 淳志、戸澤 啓一、郡 健二郎、安井 孝周
2. 発表標題 尿路結石の発症にインスリン抵抗性がおよぼす影響
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando Ryosuke, Suzuki Sadao, Nishiyama Takeshi, Nakagawa Hiroko, Hosono Akihiro, Watanabe Miki, Yamada Tamaki, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Tozawa Keiichi, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Impact of insulin resistance and physical activity on kidney stone formation in the Japanese population: A prospective cohort study
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2020(web開催) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田口 和己  (taguchi kazumi)  (00595184)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授   (23903)	
研究分担者	鈴木 貞夫  (suzuki sadao)  (20226509)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
研究分担者	安井 孝周  (yasui takahiro)  (40326153)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------