

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592360

研究課題名(和文) 夜間頻尿はメタボリック症候群の発症予測あるいは進行のマーカーとなりうるか？

研究課題名(英文) Is nocturia a precursor of metabolic syndrome?

研究代表者

青木 芳隆 (AOKI, YOSHITAKA)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：30273006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：福井県住民健康診査受診者のうち、65歳以下のMetSではない5,234人を対象に、夜間頻尿とメタボリック症候群(MetS)の発症について縦断的調査を行った。平均年齢は55.6歳で、4年間でMetSは4%に新規発症していた。年齢および性別補正後、MetS発症の危険度は、夜間頻尿を有すると有意に高くなることがわかった。その危険度は、2.3倍(ときどき夜間頻尿あり)から2.9倍(いつも夜間頻尿あり)であった(それぞれ $p<0.05$)。この結果から、夜間頻尿は将来のMetS発症の予測因子になりうると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that nocturia may be associated with the incidence of MetS and conducted a 4-year longitudinal study that investigated the possible association. We collected data on 5,701 individuals who participated in a multiphasic health screening in Fukui, Japan, in 2003 (baseline) and 2007, and were 65 years and less at baseline. After excluding participants with MetS at baseline, data from 5,234 participants were subjected to analysis. The participants' mean age was 55.6 years at baseline. A total of 210 participants (4%) developed MetS during the four-year study period. After adjusting for age and gender, a significant association was observed between the incidence of MetS and nocturia (experienced "sometimes" or "always"). For the incidence of MetS, the multivariate odds ratios (95% CI) of "sometimes" and "always" nocturia were 2.3 (1.1-4.7) and 2.9 (1.1-7.9), respectively. The results of our epidemiological study indicate that nocturia can be a precursor of MetS.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：夜間頻尿 高血圧 肥満 糖尿病 脂質異常

1. 研究開始当初の背景

夜間頻尿は下部尿路症状の中でも特に QOL を損なう症状の 1 つである (本間、日本排尿機能学会誌、2003)。夜間頻尿は、さまざまな要因が重なる複雑な病態であるため、夜間頻尿の治療においては、その複雑な要因 (生活習慣病を含めた各種基礎疾患) を丁寧に探り、それらに対して予防を含めた適切な対応を系統的、複合的に行う必要がある、と考えられるようになった。

生活習慣の欧米化を反映した腹部肥満を基盤に、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が発症、重積し動脈硬化をさらに促進するとの考えが、メタボリック症候群 (MetS) の基本的な考えである。MetS にかかわる疾患を時間的経過と因果関係をダイナミックにあらわしたものに、メタボリックドミノという概念がある [伊藤裕、日本臨床、2003]。このドミノの 1 つ 1 つをみても、欧米の報告と同様に我々がこれまで見出してきたものを含め、夜間頻尿の関連因子が多く含まれていると考えられた。つまり、このドミノが倒れていくにつれ、それぞれが相加相乗的に働き、夜間頻尿も悪化していくのではないかと予想された。実際、健診受診者約 3 万人の男女を対象とした我々の解析の結果、MetS の構成要素数が、増加するに従い、夜間頻尿の危険度が有意に増加することを見出し (図 3)、世界に先駆け報告してきた (国際禁制学会、2009。米国泌尿器科学会、2009)。以上の結果から、夜間頻尿と MetS の発症およびその進展とは、非常に密接に関連しているものと推測されたが、この関連性をひも解くには、これまでの大規模な横断的解析では限界があり、対象者を追跡調査する、縦断的解析が必要と考えられていた。これまでに確立したデータ集積手法を利用して、毎年の健診データを集積し、蓄積データを合算することで、大規模な縦断的解析が可能と考えられた。

福井県厚生農業協同組合連合会が行う健

康診査は、毎年 3 万人以上が受診し、この健診においては、一般的な問診 (既往歴、現在治療中の疾患、夜間頻尿の有無を含む)、身体所見 (身長、体重、腹囲を含む)、血液生化学検査、心電図検査、胸部レントゲン検査などが行われている。この健診受診者の健診データを元に、多変量解析を含む統計学的手法を駆使し、夜間頻尿と MetS およびその構成要素との関連を経時的変化を含め解析することにより、夜間頻尿の発症メカニズムを解明できるものと考えた。

我々はこれまでに大規模な横断研究の結果から、夜間頻尿の独立した危険因子として高血圧、糖尿病、肥満などを見出し、さらに、MetS 構成要素数が増えるに従い夜間頻尿の危険度が上がるという新たな知見を得ていた。つまり、MetS 予備軍がすでに夜間頻尿を引き起こしているということから、夜間頻尿は MetS 発症や進行のマーカーとなりうるものが、これまでの我々の研究から示唆されていた。

2. 研究の目的

これまでの横断研究の結果を踏まえ、本研究では同じ対象者を長期的に継続観察 (縦断的解析) し、自覚可能な夜間頻尿が MetS の発症や進行を早期にマーカーになりうるかどうか、その関連性について統計学的手法を駆使し、検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) MetS 構成要素の変化と夜間頻尿の関係について

福井県住民健康診査受診者約 3 万人/年を対象に、MetS の各構成要素と夜間頻尿の経時的変化を 5 年分調査し、MetS 構成要素となる各疾患の発症あるいは、パラメータの変化 (収縮期血圧、拡張期血圧、血糖値、中性脂肪、HDL コレステロール値、および腹囲の代用として Body mass index) を分析し、これ

らの変化と夜間頻尿の出現がどのように関連するかを、統計学的手法を駆使し解析した。

(2) 夜間頻尿は MetS 発症の予測因子となりうるか？

MetS の発症予測因子解析においては、2003 年と 2007 年の両年を受診した、65 歳以下の男女を選出後、そのうち MetS を有する者を除外して、解析を行った。

統計解析には、SPSS ver.21 を用い、ロジスティック回帰分析による多変量解析などを中心に行った。P<0.05 を統計学的に有意とした。

なお、本研究は福井大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている。

4. 研究成果

2003 年から 2007 年の 5 回にわたる健診受診者全員のデータベースをまとめた。

夜間頻尿については、夜間に 2 回以上排尿のために起きるか、という質問に対し、「いいえ」「時々」「いつも」のいずれかに回答させた。

(1) MetS 構成要素の変化と夜間頻尿の関係について

2003 年 2007 年の 2 点間における、夜間頻尿および MetS 構成要素の、それぞれの発生または悪化、および改善との関連性を、単変量解析および多変量解析にて求めた。その結果、夜間頻尿の出現、悪化、改善は、拡張期高血圧や高血糖の変化とともに変化していた。夜間頻尿の出現と拡張期血圧の悪化は、単変量解析でオッズ比(OR) 1.21 であり、夜間頻尿の改善と拡張期血圧および高血糖の改善については、オッズ比はそれぞれ 1.55 と 1.25 であった。このような拡張期高血圧や高血糖の悪化や改善の変化を表す、自覚可能なマーカーになりうると思われた。とくに、4 年後の夜間頻尿の改善は、拡張期血圧の改善との独立した関連因子であることがわかった(OR 1.44, P<0.05)。

(2) 夜間頻尿は MetS 発症の予測因子となりうるか？

2003 年と 2007 年の両年を受診した、65 歳以下の男女 5,701 名を選出後、そのうち MetS を有する者を除外して、5,234 名の解析を行った。平均年齢は 56 歳(23-65 歳)だった。4 年後に MetS を発症したのは 210 名(4%)であった。解析の結果、夜間頻尿を有するものは、4 年後に MetS を有意に高く発症しやすいことを見出した(表)。その危険度は、年齢および性別による調整後 2.3 倍(「時々」夜間頻尿)~2.9 倍(「いつも」夜間頻尿)であった(2013 年国際禁制学会発表)。

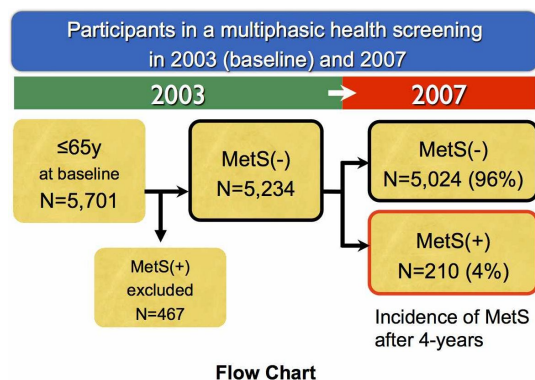


図 1. 解析の流れ

表. 4 年後の MetS 予測因子解析 (ロジスティック回帰分析)

Multivariate analysis of risk factors for <i>the incidence of metabolic syndrome</i> .				
		Odds ratio	95% CI	P-value
Age		1.03	1.01-1.04	<0.01
Gender	Female	1.00 (ref.)		
	Male	2.52	1.89-3.34	<0.01
Nocturia (≥2)	"None"	1.00 (ref.)		
	"Sometimes"	2.31	1.14-4.72	<0.05
	"Always"	2.90	1.08-7.87	<0.05

*95%CI, 95% Confidence Intervals.

(3) 4 年間、5 回の受診データをもとに、夜間頻尿出現率の変化をみると、60-74 歳の変化が最も大きい傾向にあった(図 2)。

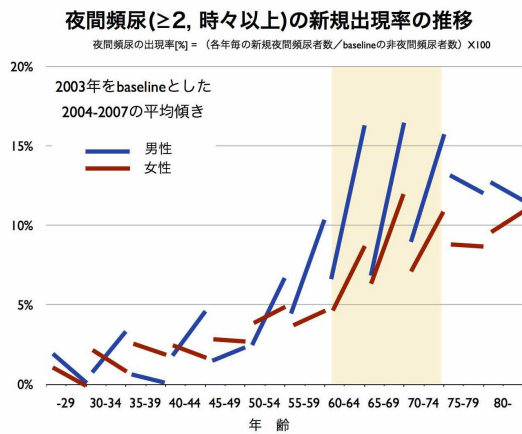


図2. 夜間頻尿の新規出現率の推移

(4) 4年間の夜間頻尿の変動は比較的多くに認めるものの、若い人ほど出現しても消失する割合が高く、高齢になるほど出現率が高く消失率は低いことがわかった(図3)

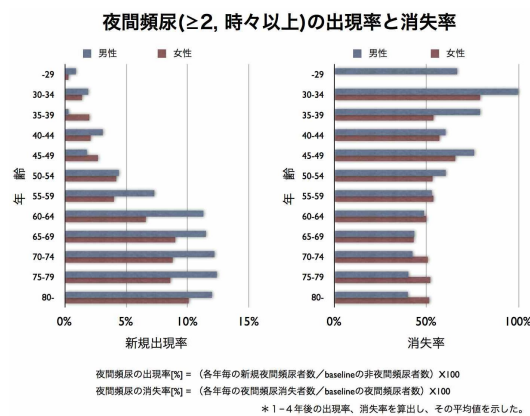


図3. 年齢別夜間頻尿の出現率と消失率

以上の結果から、夜間頻尿は、MetS 発症の予測因子となりうるということが強く示唆された。また MetS 構成要素のうち、拡張期高血圧の出現と消失に夜間頻尿は独立して関与することがわかった。このように、夜間頻尿には、出現、消失といった変化には、いくつかの基礎疾患の変化が関係している可能性があることが示唆され、今後も健康診査受診者を対象に長期的縦断調査を行い、この仮説を解明したいと考える。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

青木芳隆, 横山 修. 高齢者夜間頻尿の病態と対処. 日本老年医学会雑誌. 2013,50:434-438 査読無.

Aoki Y, Yokoyama O. Metabolic Syndrome and Nocturia. LUTS. 2012,4:11-15 査読有. doi:10.1111/j.1757-5672.2011.00118.x.

青木芳隆, 松田陽介, 大山伸幸, 三輪吉司, 秋野裕信, 横山 修. 拡張期高血圧が夜間頻尿に与える影響. 日本泌尿器科学会雑誌. 2012,102:525 査読無.

青木芳隆. 排尿障害の臨床を中心に. 排尿障害プラクティス. 2012,20:251-254 査読有.

青木芳隆, 松田陽介, 横山 修. 高齢者における夜間頻尿の病態と対処. Geriatric Medicine. 2012,50:581-584 査読無.

Yokoyama O, Tanaka I, Kusukawa N, Yamauchi H, Ito H, Aoki Y, Oyama N, Miwa Y, Akino H. Antimuscarinics suppress adenosine triphosphate and prostaglandin e2 release from urothelium with potential improvement in detrusor overactivity in rats with cerebral infarction. J Urol. 2011, 185:2392-2397 査読有. doi:10.1016/j.juro.2011.02.048.

Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A, Takao T, Namiki M, Okuyama A. alpha(1)-Adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. World J Urol. 2011,29:233-238 査読有. doi:10.1007/s00345-010-0544-4.

青木芳隆, 横山 修. メタボリックシンドロームと夜間頻尿. 排尿障害プラクティス. 2011,19:11-16 査読無.

青木芳隆, 横山 修. メンズヘルス診療のトピックス “夜間頻尿は短命” の理由. Medicina. 2011,48:1980-1981 査読無.

[学会発表](計 10 件)

Aoki Y, Okada M, Matsuta Y, Matsumoto C,
Kusaka Y, Yokoyama O: Nocturia is
associated with the incidence of
metabolic syndrome: a four-year
longitudinal study in japanese men and
women, The 43rd Annual Meeting of the
International Continenence
Society, 2013.8.27, Barcelona(SPA)

青木芳隆, 岡田昌裕, 松田陽介, 松本智恵子,
日下幸則, 横山 修: 夜間頻尿の出現と消
失に関する住民検診受診者を対象とする 4
年間の縦断的研究, 第 20 回日本排尿機能
学会, 2013.9.19, 静岡

青木芳隆, 松田陽介, 岡田昌裕, 横川竜生,
松本智恵子, 日下幸則, 横山 修: 夜間頻
尿でメタボリック症候群発症を予測でき
るか?, 第 101 回日本泌尿器科学会,
2013.4.26, 札幌

青木芳隆, 松田陽介, 大山伸幸, 三輪吉司,
秋野裕信, 横山 修: 拡張期高血圧が夜間
頻尿に与える影響, 第 100 回日本泌尿器科
学会, 2012.4.21, 横浜

Aoki Y, Matsuta Y, Tsuchiyama K,
Matsumoto C, Kusaka Y, Yokoyama O:
General & Epidemiological Trends &
Socioeconomics: Practice Patterns, Cost
Effectiveness, AUA 2012 Annual
Meeting, 2012.5.20, Atlanta(USA)

青木芳隆, 松田陽介, 土山克樹, 岡田昌裕,
松本智恵子, 日下幸則, 横山 修: 夜間頻
尿は将来のメタボリック症候群を予測し
うるか?, 第 19 回日本排尿機能学会,
2012.8.29, 名古屋

Aoki Y, Sasaki N, Takahara N, Tanase K,
Yokoyama O: Urgency is related to sexual
well-being in japanese women, 31st
congress of the societe internationale
d'urologie, 2011.10.11, Berlin(DEU)

青木芳隆, 品川友親, 松田陽介, 大山伸幸,

三輪吉司, 秋野裕信, 横山 修, 日下幸則:
健康受診者を対象とした夜間頻尿に関す
る縦断的解析, 第 433 回日本泌尿器科学会
北陸地方会, 2011.9.10, 金沢

青木芳隆, 松田陽介, 土山克樹, 日下幸則,
横山 修: 夜間頻尿はメタボリック症候
群発症・進展のマーカーとなりうるか?,
第 18 回日本排尿機能学会, 2011.9.17, 福
井

青木芳隆, 松田陽介, 大山伸幸, 三輪吉司,
秋野裕信, 横山 修: 拡張期高血圧が夜間
頻尿に与える影響, 第 99 回日本泌尿器科
学会, 2011.4.24, 名古屋

[図書](計 1 件)

後藤百万 編 分担: 青木芳隆, 横山 修,
他. プライマリ・ケア医のための LUTS 診療ハ
ンドブック. 中外医学社. 2014, 188(126-137)

[その他]

ホームページ等

[http://www.med.u-fukui.ac.jp/home/ufms/
file/kenkyu/welcome.html](http://www.med.u-fukui.ac.jp/home/ufms/file/kenkyu/welcome.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木芳隆 (AOKI YOSHITAKA)

福井大学・医学部・助教

研究者番号: 30273006

(2) 研究分担者

横山 修 (YOKOYAMA OSAMU)

福井大学・医学部・教授

研究者番号: 90242552

日下幸則 (KUSAKA YUKINORI)

福井大学・医学部・教授

研究者番号: 70135680

松田陽介 (MATSUTA YOSUKE)

福井大学・医学部・助教

研究者番号: 90345687

土山克樹 (TSUCHIYAMA KATSUKI)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 90464073

松本智恵子 (MATSUMOTO CHIEKO)

福井大学・教育地域科学部・准教授

研究者番号: 80377043