

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860446

研究課題名(和文) インスリン抵抗性に着目した尿路結石予防法の開発

研究課題名(英文) Impact of insulin resistance on kidney stones in the Japanese population

研究代表者

安藤 亮介 (Ando, Ryosuke)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30381867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：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。私たちは、「インスリン抵抗性に着目した尿路結石予防法の開発」をめざし、一地域に密着したコホート研究を実施した。そのベースライン研究の結果から、尿路結石既往のある女性では血清インスリン、インスリン抵抗性の指標であるHomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)が、コントロールと比較して有意に高値であった。本研究結果からインスリン抵抗性と尿路結石既往の関連には、性差があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Kidney stone formation has a lifetime prevalence of approximately 10% in men and 6% in women, with its prevalence increasing in many developed countries. A cohort study was performed to prevent kidney stones from the aspect of insulin resistance. Homeostasis model assessment of insulin resistance and insulin were significantly higher in women with than in women without kidney stones at baseline. Impacts of insulin resistance on kidney stone formation in men would not be greater than those in women.

研究分野：予防医学

キーワード：尿路結石 メタボリックシンドローム インスリン抵抗性 疫学研究

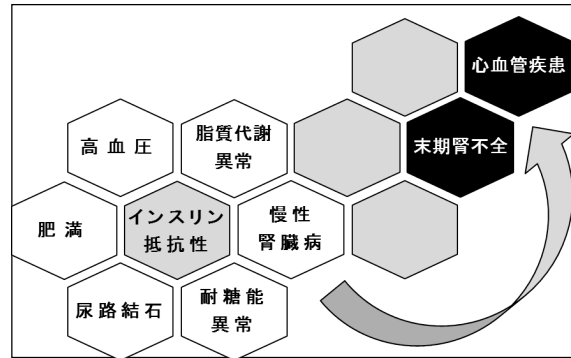
1. 研究開始当初の背景

(1) 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などが考えられていた。尿路結石の発症リスクは、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) において高まる。さらに尿路結石患者が、糖尿病を合併すると慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) を発症しやすいことが報告された。CKD は MetS と同様に、心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) の重要なリスク要因である。しかし、尿路結石と MetS、CKD と CVD が関連する機序については、明らかになっていなかった。

(2) これまでの研究成果から、MetS の主たる病態は、内臓脂肪蓄積から引き起こされるインスリン抵抗性と考えられていた。そこで、私たちは尿路結石の発症に、インスリン抵抗性が関与していると考え、一地域に密着したコホート研究 (「岡崎研究」: 研究計画・方法に詳述) を実施した。そのベースライン調査の一部から、尿路結石の既往とインスリン抵抗性との間に、正の相関を認めることを証明した。また、1 万名をこえる健診受診者を解析した結果、尿路結石が現病者、既往者にかかわらず、CVD のリスク要因に対するオッズ比が、対照群と比べて有意に高いことを確認した。

(3) 私たちは、ヒトを対象とした疫学研究を実施する一方で、動物モデルを用いた結石形成機序の解明にも取り組んできた。その研究成果の一部から、インスリン抵抗性を改善する糖尿病薬 pioglitazone の投与が、ラット腎臓での結石結晶形成を抑制する現象を確認した。

(4) 以上の研究背景から、尿路結石、MetS の構成要素 (肥満・高血圧・脂質代謝異常・耐糖能異常) CKD は、インスリン抵抗性を介して互いに関連し、将来おこる CVD や末期腎不全のリスク要因になっていると推察できた (下図)。これまでの研究成果は、横断研究から導かれたものである。その研究手法からは、尿路結石とインスリン抵抗性の間に、関連を認めることは証明できたが、因果関係の分析までは不可能であった。両者の因果関係を証明するために、前向き研究を計画、実施した。



2. 研究の目的

「尿路結石は生活習慣病のひとつ」との新しい概念を、私たちは分子機序の解析から提唱してきた。さらに、健診受診者を対象とした横断研究 (「岡崎研究」) から、尿路結石が、インスリン抵抗性と正の相関を認めること、CKD や CVD のリスク要因と関連することを報告した。しかし、横断研究では、各疾患の因果関係まで分析することはできない。そこで、インスリン抵抗性に着目した尿路結石予防法を開発するために、私たちが確立した「岡崎研究」の対象者を前向きに追跡調査して尿路結石とインスリン抵抗性の因果関係を明らかにすることを研究目的とした。

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、「インスリン抵抗性に着目した尿路結石予防法の開発」をめざすために、研究期間内には、以下の4つの研究を行う。

- (1) 「岡崎研究」のベースライン登録から5年経過した対象者に、追跡調査を実施する。
- (2) 尿路結石とインスリン抵抗性との因果関係を分析する。
- (3) 尿路結石が、CKD、CVD に対する独立したリスク要因であるかどうかを解析する。
- (4) インスリン抵抗性の観点から、尿路結石予防につながる生活習慣要因を同定する。

3. 研究の方法

(1) 「岡崎研究」のベースライン登録から5年経過した対象者に追跡調査を実施。文部科学省科学研究費補助金 (特定領域研究) 「分子疫学コホート研究の支援に関する研究」班より支援を受けた日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) が、平成17年に開始された。本研究は、J-MICC Study の分担コホートである「岡崎研究」の一部を研究対象として行う。「岡崎研究」は、岡崎市医師会公衆衛生センターの健診受診者のうち、35歳から79歳の岡崎市在住者を対象としている。平成18年2月から、研究参加者のベースライン登録を開始し、平成23年9月末、ベースライン登録を終了した (登録者数

7,587名：男性4,176名、女性3,411名）。ベースライン登録から5年経過した健診受診者を対象とし、研究の説明・案内とアンケートを事前に送付し、記入を依頼する。エンドポイント情報の収集（転出、死亡、検査結果）の体制も整備する。測定項目として、身長、体重、ウエスト、血圧を測定する。アンケートから計110項目の生活習慣（栄養摂取状況、喫煙・飲酒・運動習慣など）を調査する。また、追跡期間中に罹患した疾患についても調査する。全対象者から空腹時に血液採取を行う。血清を分離し、通常の検診採血項目に加えて、インスリン濃度を測定する。空腹時血糖値、インスリン値からインスリン抵抗性の指標として、Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)を計算する。 $(\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖値} \times \text{空腹時インスリン値} \div 405)$ また、糸球体ろ過量を以下の計算式を用いて推計する。 $\text{eGFR} = 194 \times (\text{クレアチニン})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$ ($\times 0.739$: 女性の場合)

(2) 尿路結石とインスリン抵抗性との因果関係を分析。アンケート調査から、追跡期間中に新規に尿路結石を発症した対象者を尿路結石群と設定し、対照群と比較する。ベースライン調査時のHOMA-IRを用いて、尿路結石発症に対するインスリン抵抗性の関与をリスク比と95%信頼区間を算出して解析する。リスク比は想定される交絡因子で補正する。また、尿路結石再発患者についても、あわせて検討する。

(3) 尿路結石が、CKD、CVDに対する独立したリスク要因であるかを解析。追跡期間中に新規にCKD、CVDを発症した患者群を対照群と比較する。ベースライン調査時のアンケートから尿路結石既往の有無を確認し、CKD、CVD発症に対する尿路結石の関与をリスク比と95%信頼区間を算出して解析する。リスク比は想定される交絡因子で補正する。なお、本研究でのCKD診断基準については、 $\text{eGFR} < 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ と定義する。

(4) インスリン抵抗性の観点から、尿路結石予防につながる生活習慣要因を同定。本研究では、アンケートから計110項目の生活習慣（栄養摂取状況、喫煙、飲酒、運動習慣など）を調査する。そのなかで、栄養摂取状況調査には、独自に開発したShort food frequency questionnaire (S-FFQ)を用いる。このS-FFQでは54品目の食品を8段階に分類し、1日当たりの摂取エネルギー(kcal)から各栄養素の摂取量を推計することができる。ベースライン調査および追跡調査時のHOMA-IRを用いて、インスリン抵抗性改善（もしくは増悪）

に対する生活習慣要因との関連をリスク比と95%信頼区間を算出して解析する。リスク比は想定される交絡因子で補正する。各生活習慣要因と尿路結石発症との関連についても同時に分析する。

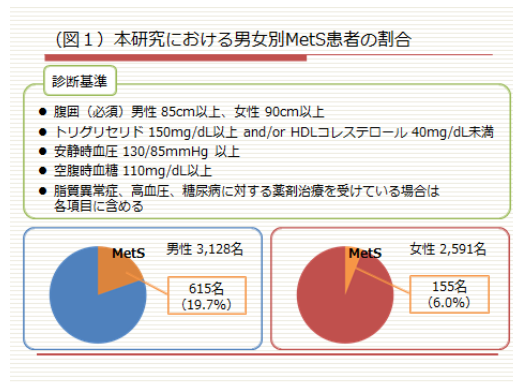
4. 研究成果

研究課題「インスリン抵抗性に着目した尿路結石予防法の開発」については、平成25年4月1日から平成28年3月31日までに5,016名の追跡調査対象者からアンケートの解答を得た。ベースライン登録した対象者は7,587名であり、回収率は66.1%であった。本研究施設での健診継続率は約70%であったことから、大多数の研究参加者から追跡調査への協力が得られたものと考えられた。

(1) ベースライン調査結果

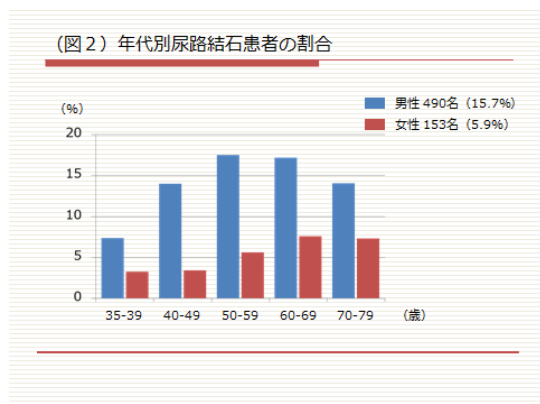
ベースライン時のインスリン値解析が終了した5,719名（男性3,128名、女性2,591名）を解析した結果、男性615名（19.7%）、女性155名（6.0%）がMetSと診断された（図1）。

厚生労働省が公表している国民健康・栄養調査（40-74歳の男女が対象）の結果からは、男性25.7%、女性10.0%がMetSと診断されており、本研究結果よりもMetSと診断される対象者の割合が高かった。本研究課題の対象者が比較的健康意識の高い健診受診者であることが影響していたものと考えられる。



男女別にMetS患者の特性を検討したところ、MetS患者はコントロール群と比較して有意に高齢（男性 60.8 ± 9.8 歳 vs. 59.2 ± 10.8 歳、女性 63.3 ± 8.1 歳 vs. 56.3 ± 10.3 歳）、高BMI（男性 26.2 ± 2.8 vs. 22.8 ± 2.6 、女性 27.5 ± 3.3 vs. 21.9 ± 2.8 ）、高インスリン血症（男性 8.5 ± 4.9 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 5.0 ± 2.9 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、女性 9.6 ± 5.7 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 5.3 ± 2.7 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ）、高HOMA-IR（男性 2.42 ± 1.6 vs. 1.26 ± 0.8 、女性 2.75 ± 1.8 vs. 1.25 ± 0.7 ）を呈していた。尿路結石患者の割合は、男性490名（15.7%）

女性 153 名 (5.9%) であり、男性は 50 歳代にピークを認めた。一方女性では、60 歳代にピークを認めた (図 2)。



対象者を尿路結石の有無で 2 群にわけて検討した結果、男性では尿路結石群においてコントロール群と比較して有意に高齢 (60.6 ± 9.6 歳 vs. 59.3 ± 10.8 歳) であった。しかし、BMI、ウエスト、血圧、総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール、グルコースインスリン値、HOMA-IR に差を認めなかった。一方、女性では、尿路結石群においてコントロール群と比較して有意に高齢 (59.8 ± 9.1 歳 vs. 56.6 ± 10.3 歳)、高 BMI (22.8 ± 3.3 vs. 22.2 ± 3.1)、高ウエスト (82.9 ± 9.3 cm vs. 80.8 ± 8.6 cm)、高血圧 (127.0 ± 17.0 mmHg vs. 123.0 ± 16.5 mmHg)、高インスリン (6.1 ± 3.9 μU/mL vs. 5.5 ± 3.1 μU/mL)、高 HOMA-IR (1.56 ± 1.3 vs. 1.33 ± 0.9) を呈していた。対象者の肥満 (BMI 25 以上)・高血圧・糖尿病・脂質異常症・MetS 罹患の有病率を検討したところ、男性では尿路結石群において有意に高血圧・糖尿病・脂質異常症患者が多かった。一方女性では、尿路結石群において有意に高血圧・脂質異常症・MetS 患者が多かった。

本研究結果から、インスリン抵抗性と尿路結石との関連には、性差を認めた。近年米国では、女性肥満者の急増にともない尿路結石患者の男女比が縮小してきている (男女 3.1 : 1.0 1970 年、1.3 : 1.0 2000 年)。本研究結果から MetS が尿路結石におよぼす影響は、男性よりも女性で大きいことが示唆された。

(2) 追跡調査結果

追跡調査の対象者のうち、アンケートの入力が終了し、データクリーニングを終了した 3,221 名 (男性 1,767 名、女性 1,454 名) に対して解析を終了した。対象者の平均年齢 ± 標準偏差は、男性 64.4 ± 10.4 歳、女性 61.2 ± 9.9 歳であった。同様に対象者の BMI は、男性 23.4 ± 2.9、女性 22.3 ± 2.9 であった。尿路結石患者の割合は、男性 341 名 (19.3%)、

女性 95 名 (6.5%) であり、ベースライン時よりも増加していた。これは、追跡期間中に尿路結石罹患患者が新規に発生した結果と考えられた。対象者を尿路結石の有無で 2 群にわけて検討した結果、男性では年齢、BMI とともに両群で有意差を認めなかった (年齢 64.5 ± 9.9 歳 vs. 64.4 ± 10.5 歳 p=0.88, BMI 23.5 ± 2.8 vs. 23.4 ± 2.9 p=0.48)。また女性においても、男性と同様に年齢、BMI とともに両群で有意差を認めなかった (年齢 61.4 ± 10.7 歳 vs. 61.2 ± 9.8 歳 p=0.86, BMI 22.7 ± 3.1 vs. 22.2 ± 2.9 p=0.12)。このようにベースライン時で認められた年齢の差は、5 年後の追跡調査時点では男女ともに認められなくなった。ほかの生活習慣病については、2,509 名 (男性 1,398 名、女性 1,111 名) を解析した結果、高血圧・糖尿病・脂質異常症患者の割合は、539 名 (20.7%)・822 名 (32.0%)・288 名 (11.2%)・687 名 (26.9%) であった。また、狭心症と心筋梗塞患者の割合は、それぞれ 97 名 (3.8%)、40 名 (1.6%) であった。対象者を尿路結石の有無で 2 群にわけて検討した結果、尿路結石群はコントロール群と比較して、糖尿病、高血圧、心筋梗塞を合併する割合が有意に高かった。尿路結石患者は、慢性腎臓病・末期腎不全や冠動脈心疾患の予防を考える上で高リスク群と考えられた。

本研究における二次調査は、平成 28 年 8 月末まで施行する予定である。最終的に対象者のベースライン時データと追跡調査時データをマージし、インスリン抵抗性が尿路結石発症におよぼす影響をプロスペクティブに解析する。さらにインスリン抵抗性の改善に寄与する生活習慣 (栄養摂取状況、喫煙、飲酒、運動習慣など) の同定につながる可能性がある。インスリン抵抗性を改善させる生活習慣が同定できれば、尿路結石予防のみならず、MetS、CKD や CVD 予防に有用な生活指導を行なうことが可能になる。このように本研究結果は、尿路結石予防法の開発につながるだけでなく、インスリン抵抗性の改善に着目することで、MetS や CKD、さらには将来おこる重篤な CVD 予防へと応用、発展させることが期待される。

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 1 件)

1. 安井 孝周、岡田 淳志、安藤 亮介、田口 和己、戸澤 啓一：尿路結石の疫学-ガイドラインのここが変わった-。泌尿器外科、査読無、28 巻、2015、pp. 899-905

(<http://igakutosho.co.jp/magazine/urinary/2015/zh2805.html>)

〔学会発表〕(計1件)

1. 安藤 亮介、パネルディスカッション
「尿路結石症研究の最前線」メタボリック
クシンドロームと尿路結石、第104回日
本泌尿器科学会総会、平成28年4月23
日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 亮介 (ANDO Ryosuke)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：30381867

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし