

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861291

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームの改善による尿路結石症予防効果の検討

研究課題名(英文)Improvement of metabolic syndrome reduces the risk of kidney stone

研究代表者

射場 昭典(Iba, Akinori)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00423939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：2005年尿路結石症全国疫学調査のデータから結石成分別に、メタボリックシンドロームと疾患重症度および尿化学異常との関連性について検討しました。尿酸カルシウム結石ではメタボリックシンドロームの因子の集積によって疾患重症度が高くなり、高カルシウム尿が多くなることから、メタボリックシンドロームは尿酸カルシウム結石形成にも関連していることが示唆されました。メタボリックシンドロームの改善は、尿路結石症の大部分を占める尿酸カルシウム結石を予防する可能性があると考えられました。アメリカ泌尿器科学会2017で発表し、論文を投稿中です。現在、肥満患者をリクルートして、減量による尿路結石予防効果について検討中です。

研究成果の概要(英文)：According to the types of stone composition, the severity of urolithiasis and abnormalities in urine constituents were examined by the number of metabolic syndrome (MetS) traits (obesity, hypertension, dyslipidemia, and diabetes) using clinical data from patients with urolithiasis enrolled in the 6th Nationwide Survey on Urolithiasis in Japan conducted in 2005. In patients with calcium oxalate (CaOx) stone, MetS trait clustering is associated with greater severity of the disease and increased urinary calcium excretion. These results suggest that CaOx stone disease should be regarded as a systemic disorder linked to MetS. Improvement of MetS was thought to have the potential to prevent CaOx stone, which accounts for most of urolithiasis. I presented these results at American Urological Association 2017 and am submitting a paper. Indeed, for obese patients, we planned to examine whether weight loss prevents urolithiasis, but we are recruiting obese patients because of lack of cases.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：尿路結石症 メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

(1) 尿路結石症の外科的治療は低侵襲な内視鏡手術や体外衝撃波碎石術の普及によりほぼ確立されたとも言えるが、本症の生涯罹患率が15.1% (男性)、5年再発率が約45%と極めて高いことを考えると、再発を含めた尿路結石形成に対する予防策の必要性が痛感される。

(2) 近年、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病やメタボリックシンドローム (MetS) と尿路結石症の疫学的関連性が報告されている。ただし、どの結石成分が形成されやすくなるかはわかっていない。

(3) MetS は過食や運動不足により内臓に脂肪が蓄積した結果、脂質代謝異常、高血圧、糖尿病などを発症するという概念で、その主たる病因はインスリン抵抗性であると考えられている。

2. 研究の目的

(1) MetS と関連がある結石成分を明らかにする。

(2) 減量や薬物療法による MetS / インスリン抵抗性の改善によって尿路結石形成リスクが低下するかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 2005年尿路結石症全国疫学調査に登録された30,448名のうち、上部尿路のカルシウム含有結石あるいは尿酸結石を有していた患者を対象とした。予測因子はMetS因子数。MetS因子は肥満、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常とした。アウトカムは再発あるいは多発結石と定義した尿路結石症の重症度およびカルシウム尿、高尿酸尿、高尿酸尿、低クエン酸尿といった尿化学異常とした。結石成分別に、MetS因子数と尿路結石の重症度および尿化学異常との関連性について検討した。

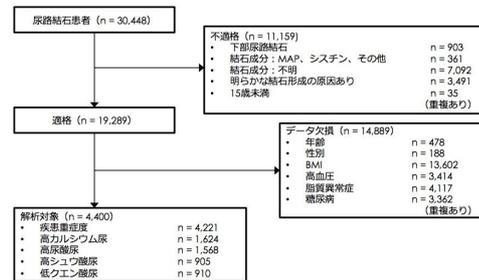
(2) 肥満患者を対象として、身体情報：年齢、性別、身長、体重、BMI、腹囲、血圧、結石情報：部位、サイズ、数、初発/再発、結石成分、既往歴：高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症、薬歴、結石歴(初発年齢、再発回数)を調査した上で、食事療法や運動療法による減量プログラムの開始前および開始後に以下の項目を測定する。身体情報：体重、BMI、腹囲、血圧、血液検査：T-Chol、TG、HDL-C、FBS、HbA1c、インスリン、UA、Ca、Na、K、P、Cr、24時間尿検査：尿量、pH、クエン酸、シュウ酸、UA、Ca、Mg、Na、K、P、Cr。これらのデータから減量プログラムによるMetSおよび尿路結石形成リスクの改善効果を検討する。MetSについては、体重、BMI、腹囲、血圧、FBS、HbA1c、インスリン、HOMA-R、Chol、TGを指標として、尿路結石形成リスクについては24時間尿化学

検査値およびこれらから算出されるAP(CaOx)、AP(CaP)、AP(UA)を指標として評価する

(3) 肥満ラットにインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体、高脂血症治療薬であるフィブラート系薬剤 (PPAR α アゴニスト)、降圧剤であるアンジオテンシン受容体拮抗薬を投与し、体重、血液検査所見、24時間尿化学所見の変化を経時的に観察する。また尿酸の前駆物質であるエチレングリコールを投与した際の腎における尿酸カルシウム結晶沈着の変化についても観察し、これらの薬物療法による尿路結石形成リスクの変化を検討する。

4. 研究成果

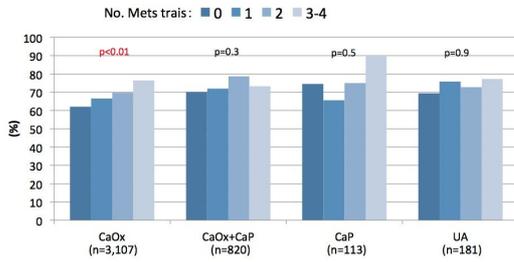
(1) 尿路結石患者30,448例から、下部尿路結石、結石成分がMAP、シスチン、その他であった患者、結石成分が不明であった患者、明らかな結石形成の原因のあった患者、15歳未満といった不適格症例11,159例を除外した。さらに、年齢、性別、あるいは予測因子であるMetS因子のデータが欠損していた症例が14,889例あったので、最終解析対象は4,400例となった。



(2) 4,400例中尿酸カルシウム結石は3,213例であった。尿酸カルシウムとリン酸カルシウムの混合結石は881例、リン酸カルシウム結石は115例、尿酸結石は191例であった。年齢では尿酸結石で高い傾向が見られた。性別ではリン酸カルシウム結石で男性の割合が低い傾向がみられた。いずれの結石においても半数以上で1個以上のMetS因子の合併が認められた。

	CaOx	CaOx+CaP	CaP	UA	P
No. patients	3,213	881	115	191	
Age (y)	52.9±13.6	50.5±13.9	52.6±14.1	59.9±12.3	<0.001
Male sex (%)	78.6	70.0	39.1	89	<0.001
No. MetS traits (%)					<0.001
0	40.8	44.7	48.7	26.2	
1	33.7	34.4	27.8	36.1	
2	17.2	15.4	14.8	24.6	
3-4	8.3	5.5	8.7	13.1	

(3) MetS因子数と再発/多発結石の割合に有意な相関がみられたのは尿酸カルシウム結石のみであった。その他の結石成分では有意な関連性はみられなかった。

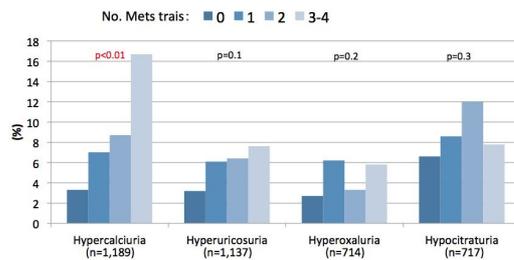


(4) 尿酸カルシウム結石における再発/多発結石の年齢・性別調整オッズ比を示す。再発/多発結石のオッズは MetS 因子数とともに段階的に増加し、3 因子以上を有する患者では 1.78 倍であった。

No. of traits	CaOx			CaOx+CaP		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
0	1.00	(reference)	0.002	1.00	(reference)	0.7
1	1.13	0.94-1.34		0.94	0.65-1.34	
2	1.27	1.02-1.59		1.25	0.76-2.10	
3-4	1.78	1.29-2.42		0.97	0.48-2.04	

No. of traits	CaP			UA		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
0	1.00	(reference)	0.4	1.00	(reference)	0.9
1	0.66	0.24-1.78		1.26	0.53-2.94	
2	1.06	0.28-4.59		1.08	0.42-2.73	
3-4	3.34	0.52-66.19		1.35	0.42-4.81	

5) 尿酸カルシウム結石患者における MetS 因子数と尿化学異常の割合を示す。MetS 因子数と高カルシウム尿は有意な相関が認められた。高尿酸尿については有意差には至らなかったが、相関のある傾向がみられた。高尿酸尿および低クエン酸尿については有意な相関はみられなかった。



(6) 尿酸カルシウム結石患者における尿化学異常の年齢・性別調整オッズ比を示す。高カルシウム尿のオッズは MetS 因子数とともに段階的に増加し、3 因子以上を有する患者では 6.17 倍であった。有意差には至らなかったが、高尿酸尿や高尿酸尿でも MetS 因子数とともにオッズの上昇する傾向は認められた。

No. of traits	Hypercalciuria		Hyperuricosuria		Hyperoxaluria		Hypocitraturia	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
0	1.00 (reference)	<0.001	1.00 (reference)	0.09	1.00 (reference)	0.1	1.00 (reference)	0.2
1	2.28 (1.22-4.36)		1.99 (1.02-3.94)		2.76 (1.14-6.97)		1.40 (0.71-2.71)	
2	2.90 (1.44-5.88)		2.16 (0.99-4.64)		1.54 (0.40-5.02)		2.14 (1.03-4.37)	
3-4	6.17 (2.83-13.3)		2.53 (0.87-6.50)		2.84 (0.60-10.4)		1.31 (0.37-3.70)	

(7) 結果のまとめです。MetS と疾患重症度(再発/多発)および尿化学

異常の関連性について結石成分別に検討した結果、MetS 因子数と再発/多発の割合に有意な相関がみられた結石成分は尿酸カルシウム結石のみであった。尿酸カルシウム結石では MetS 因子数と高カルシウム尿に有意な相関がみられた。

(8) 尿酸カルシウム結石では MetS 因子の集積によって疾患重症度が高くなり、高カルシウム尿が多くなることから、MetS は尿酸カルシウム結石形成にも関連していることが示唆された。MetS の改善は、尿路結石症の大部分を占める尿酸カルシウム結石を予防する可能性があると考えられた。

(9) 方法 2 に関しては、本学附属病院泌尿器科外来を受診した肥満を合併した尿路結石患者および内分泌内科を受診した肥満/糖尿病患者を対象としてデータ集積を行っていますが、登録患者数が少ないことから近隣の特定健診にも参加し、肥満患者をリクルートしております。方法 3 に関しては、研究代表者は以前にヒトの MetS に類似した病態を呈する OLETF ラットと対照の LETO ラットを用いて、OLETF ラットではチアゾリジン誘導体である pioglitazone によって酸性尿が有意に改善するとことを報告しており、今回その他の薬剤でも検討する予定でしたが大幅に遅くれております。今後も引き続き検討していく予定です。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

射場昭典, ほか: Metabolic syndrome increases the risk for calcium oxalate stone formation: results from a Nationwide Survey on Urolithiasis in Japan. American Urological Association 2017, 2017.5.12 Boston, Massachusetts, United State of America

射場昭典, ほか: 尿酸カルシウム結石とメタボリックシンドロームの関連性について. 第 103 回日本泌尿器科学会総会, 2015.4.21 金沢

6. 研究組織

(1) 研究代表者

射場 昭典 (IBA Akinori)

和歌山県立医科大学医学部 助教

研究者番号: 00423939

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()