

肥満学生における尿中アルブミン排泄および酸化ストレスマーカーの検討

森 建文^{1)*}, 星 慈¹⁾, 三井栄子¹⁾, 長谷川洋子¹⁾, 太田美智¹⁾,
伊藤めぐみ¹⁾, 佐藤洋美¹⁾, 佐藤康子¹⁾, 大原秀一¹⁾, 飛田 渉¹⁾

1) 東北大学保健管理センター

はじめに

近年、肥満は先進国において増加の一途をたどっており、深刻な問題になっている。肥満指数 (Body mass index, BMI) は体重と身長から算出した肥満度を表す指標であるが22が標準体重、25以上が肥満と考えられている¹⁾。我が国においても例外ではなく、BMIが増加し肥満人口が年々増えていることが国民健康・栄養調査により明らかになっている²⁾。本学でも2005から2006年の間でBMI30以上の肥満学生数は増えている³⁾。学生にとって肥満原因の一つは食生活である可能性がある。現在肥満を中心としたメタボリックシンドロームが増えており、二人に一人がメタボリックシンドロームかその予備群であることも国民健康・栄養調査から明らかにされている²⁾。メタボリックシンドロームでは脳卒中や心筋梗塞といった心血管病が多いことが報告されている⁴⁾。したがって健診で肥満を含めた生活習慣病をスクリーニングする必要があると考えられている。

健診では人間ドックのように予算をかけて様々な項目の血液検査はできないため、安価な検査で有用な診断ができる必要がある。健診で肥満、高血圧、糖尿病および高脂血症などの生活習慣病をスクリーニングする目的の一つは脳卒中や心筋梗塞などの心血管病になるのを防ぐことであるが、そのために心血管病の危険因子を確認することが重要であると考えられている^{1) 4) 5) 6) 7) 8)}。

最近、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD)

は糸球体濾過率 (glomerular filtration rate; GFR) が60ml/min. /1.73m²未満であるか、組織・尿・画像所見の異常が3カ月以上続くある場合と定義されているが、CKDは独立した心血管病の危険因子であると報告されている^{5) 7)}。

この中でも尿中アルブミンは尿に出てくる蛋白の一種で腎障害とともに増加する。臨床では主に糖尿病による早期腎障害の指標として用いられているが、高血圧や肥満による早期の腎障害でも尿に検出されることが知られている。しかもこの尿中アルブミン排泄が心血管病による死亡率に深く関係していることが明らかとなっている^{7) 8)}。驚くべきことには一般人を対象とした疫学調査でわずかな尿中アルブミンの検出は心筋梗塞や脳梗塞などの心血管病による死亡が多いことが明らかとなった⁸⁾。

心血管病の危険因子としては肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、慢性腎臓病および尿中アルブミンなどの他、酸化ストレスマーカーもその一つであることがいわれている^{9) 10)}。そこで、尿中アルブミンと酸化ストレスマーカーが生活習慣病および慢性腎臓病の診断に有用であり、塩分摂取や体重管理といった生活習慣と関連があると仮説を立てた。この仮説を検証するために本研究では比較的簡便に採取でき、被験者に負担の少ない尿検体を用いて従来の健診項目の他に尿中アルブミン、酸化ストレスマーカーおよびナトリウム排泄を測定し、肥満学生の従来の健診項目との相関を検討した。

*) 連絡先：980-8576 宮城県仙台市青葉区川内41 東北大学保健管理センター

対象と方法

東北大学一次健診でBMI30以上の肥満学生のうち二次健診の受診者で尿を回収できた34名（男性27名，女性7名，年齢18-23歳）を対象とした。二次健診では空腹時に従来の健診項目である尿蛋白，尿潜血および尿ウロビリノーゲンを測定する目的で随時尿を回収した後，二次健診用に血清脂質を測定する目的で採血した。随時尿検体の残分からナトリウム，クレアチニン，アルブミン，過酸化水素（ H_2O_2 ）およびチオバルビツール酸反応性物質（TBARS）濃度を測定した。尿中クレアチニン排泄量はほぼ一定であるとされているため，一般臨床でも用いられているようにそれぞれのパラメーターの尿中での濃度を尿中クレアチニン濃度で除することにより一日の排泄量が推定した。単位は1gクレアチニン当りの排泄量（/gCr）で表記した。ナトリウム排泄量は一日の摂取量に等しいことが知られており，これにより，学生の一日の食塩の摂取を推定した。尿中アルブミン排泄は検出されないか10mg/gCr未満にとどまるのが正常であり，30mg/gCr以上を微量アルブミン尿として糖尿病性腎症の早期診断に用いられているが，本研究では10mg/gCr以上を異常値とした。尿中の H_2O_2 とTBARSの排泄量は体内の酸化ストレスを反映しており，TBARSはとくに脂質の過酸化由来の酸化ストレスを表している。本研究ではこれらの尿検査結果と一次健診および二次健診結果から抽出した体重，BMI，血圧，血清総コレステロール値，中性脂肪のデータとの間での相関を検討し，今後の健康診断および生活指導に有用であるかを検討した。本研究は文部科学省，厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年8月16日 改訂）に従って行い，研究プロトコルは東北大学医学部倫理委員会で承認を得た。検査データは保健管理センターのデータベースに厳重に管理し，データを抽出する者，測定者および解析者に分け，測定者および解析者はデータの表から直接個人を特定できないようにし，個人情報保護した。また，結果は体重，BMIおよび塩分摂取を低中高の3群に分け平均 \pm SEM（standard error of the mean；標準誤差）で表記した。統計はSigmaStat統計ソフトでSpearman順列相関を用いて解析検討し， $p<0.05$ を有意な相関とした。

結果

1. 尿中ナトリウム排泄（塩分摂取）

腎臓に負担をかけないためには一日の食塩摂取は6g/日が望ましいとされているが，一日6gを超える生徒は10名であった。表1に示すように推定塩分摂取量は尿中 H_2O_2 排泄（相関係数=0.497， $p=0.00297$ ）および尿中TBARS（相関係数=0.459， $p=0.00650$ ）と相関し，塩分摂取の増加により肥満学生では酸化ストレスが亢進した（表1）。

2. 尿中アルブミン排泄

34名中7名で10mg/gCr以上の尿中アルブミン排泄が検出された。しかも5名においては30mg/gCr以上であった。BMIと有意な相関はみられなかったが，表2に示すようにBMIの増加した群で高い傾向がみられた。また他の健診項目とも相関しなかった。

3. 尿中 H_2O_2 排泄

前述のようにナトリウム摂取は尿中 H_2O_2 排泄と相関した。健診項目や他の酸化ストレスマーカーである尿中TBARS排泄とは相関しなかった。

4. 尿中TBARS排泄

尿中TBARS排泄は上述のようにナトリウム摂取と相関した他，BMI（相関係数=0.370， $p=0.0313$ ，表2）と相関した。このことから肥満は過酸化脂質を亢進させる可能性が示唆された。

5. その他

体重は一次健診の血圧（収縮期；相関係数=0.410， $p=0.0163$ ，表3，拡張期；相関係数=0.387， $p=0.0240$ ）と相関した。血清コレステロール値は体重（相関係数=0.579， $p<0.001$ ）およびBMI（相関係数=0.602， $p=0.001$ ，表2）と相関した。

考察

本研究では肥満学生を対象として尿検査から尿中アルブミン排泄や酸化ストレスについて検討した。また尿から塩分摂取量も予測し，生活習慣指導に用いられるかを検討した。本研究の結果，心血管病や慢性腎臓病の危険因子である尿中酸化ストレスのマーカーは塩分摂取（表1）や肥満度（表2）との関連がみられた。また，尿中アルブミン排泄は肥満度と有意な相関がみられなかったもののBMIの増加した群で高い傾向が

表1 塩分摂取と酸化ストレス

推定塩分摂取量 (g/日)	-3.9	4.0-5.9	6.0-
尿中H ₂ O ₂ 排泄量 (μmol/gCr)	0.44±0.07	0.57±0.09	0.82±0.15

表2 肥満と心血管病危険因子

肥満指数 (BMI)	30.0-33.9	34.0-37.9	38.0以上
尿アルブミン排泄量 (mg/gCr)	10.8±4.2	11.9±8.5	43.8±26.0
尿中TBARS排泄量 (μmol/gCr)	2.02±0.21	2.35±0.57	4.61±2.27
血清総コレステロール値 (mg/dl)	154.4±5.2	172.3±7.6	178.0±18.0

表3 肥満と血圧

体重 (kg)	89.9以下	90.0-109.9	110.0以上
収縮期血圧 (mmHg)	144.1±4.5	152.8±4.6	153.0±7.0

あった(表2)。酸化ストレスマーカーや尿中アルブミン排泄が従来の健診項目の多くとは相関しなかったことは、これらの危険因子が従来の健診項目では判定し得ない将来の心血管病を予測する可能性があると考えられた。

今回の研究における個々の結果については以下に考察する。

塩分摂取と尿中酸化ストレスマーカーとの関連.

尿から推定したナトリウム摂取は酸化ストレスと相関することが明らかになった。これは動物実験や臨床研究において食塩の摂取量の増大が全身血管や腎臓の酸化ストレスを増やし動脈硬化や腎障害、高血圧に関与していることと一致する。今回の研究では血圧とナトリウム摂取に相関はみられなかったが、日本人には食塩感受性の高血圧患者が多く⁶⁾、これらの高血圧患者は腎障害を呈しやすく動脈硬化性血管障害も強いといわれている¹¹⁾。肥満は一般に食塩感受性の高血圧となりやすい¹²⁾。したがって、学生のナトリウム摂取を尿中ナトリウム排泄から推定することは重要であると考えられる。本研究でも4人に1人以上が6g/日以上の塩分を摂取していることが示唆された。したがって尿中ナトリウム排泄からの塩分摂取の推定は高血圧、肥満および糖尿病の学生に対する減塩指導の際に定量的に指導できると考えられた。また尿中酸化ス

レスの減少効果をみることにより、学生に減塩効果を実感してもらうのに役立つのではないかと考えられた。

尿中アルブミン排泄量測定の意義と慢性腎臓病の診断

前述のように現在、尿中アルブミン排泄が心血管病の危険因子になることが数々の臨床試験や疫学調査により明らかになってきた^{8) 13)}。HOPE試験では糖尿病の有無にかかわらず尿中アルブミン排泄の増加が脳卒中と心筋梗塞の頻度を増やした¹³⁾。降圧剤を用いて尿中アルブミン排泄を減らすとこれらの心血管病が減少した。また、一般オランダ人を対象として検討したPREVEND疫学調査では尿中アルブミン排泄があると心血管病による死亡が増えていることが明らかとなった⁸⁾。尿中アルブミン排泄でこのようなヒトでの研究結果にも関わらずなぜ尿中アルブミン排泄で心血管病が増えるかのメカニズムは明かとなっていない。脳、心臓および腎臓に類似の血管構造や血管内皮機能があり、尿中アルブミン排泄はその血管の傷害を反映しているのではないかとという仮説はある。現在、日本腎臓病学会のCKD診療ガイドラインにあるように持続的なアルブミン尿がある場合は慢性腎臓病となり、医療機関での精査が望ましい⁵⁾。しかしながら未だ健診でアルブミン尿は用いられていないのが現状である。その一つにはアルブミン測定は現状では比較的

高価であり、測定に予算がかかるためである。この尿中アルブミン排泄が30mg/gCr未満の微量アルブミン尿のレベルでは健診で用いる試験紙による定性試験では陰性となる場合が多いにある。若年者である学生では尿中アルブミン排泄は少ないことが予測されるが、今回の研究では尿中アルブミン排泄量の多い学生がおり、有意ではなかったもののBMIの高い群でアルブミン尿が高い傾向があった。アメリカで若者4463人を対象とした研究ではBMI35以上の人がBMI25未満の人と比べて尿中アルブミン排泄が増えていた¹⁴⁾。我々は今回肥満学生を対象としており、非肥満者の結果を加えれば相関が出た可能性がある。また随時尿であり早朝第一尿のような安静時の尿ではないため、体を動かしたことによる影響もあるのではないかと考えられた。しかしながら少なくとも高血圧や肥満、尿異常のある学生の2次検査もしくはそれ以降で医療機関へ紹介するタイミングとしての参考基準になり得て、生活習慣病をスクリーニングするのに有用なマーカーであると考えられた。また現在肥満学生の二次健診では総コレステロールと中性脂肪を測定しており、採血を行うことから血清クレアチニン値の測定と年齢から腎機能の指標である糸球体濾過率を推定することにより、より厳密な慢性腎臓病のスクリーニングができると考えられた。

尿中酸化ストレスマーカーとBMIとの関連。

肥満においても酸化ストレスの亢進が報告されているが、そのメカニズムのひとつとして脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインを介した機序が知られている¹⁰⁾。本研究でも尿中TBARS排泄とBMIに相関がみられたことから、肥満学生でも酸化ストレスの亢進が確認され、今後の心血管病に関与している可能性が示唆された。しかしながら興味深いことに同じ酸化ストレスマーカーでも尿中 H_2O_2 排泄とは相関しなかった。尿中 H_2O_2 排泄は主に酸化ストレスの元である活性酸素からできるものであり、その直前に出た酸化ストレスを反映するものと考えられる。一方、TBARSはマロンジアルデヒドを定量したものであり、前述のように脂質過酸化の結果をみたものであり、酸化ストレスの痕跡をみたものであり、直前の食事や体内環境に影響されにくいものと思われる。70歳

以上の高齢者においてBMIが同様に脂質過酸化の指標である8-iso-prostaglandin F2 alphaと相関があることが報告されている¹⁵⁾。酸化ストレスの強い高齢者のみならず本研究で検討した若年者でも同様の結果が出たことは興味深い。しかも今回用いたTBARS測定は8-iso-prostaglandin F2 alphaの測定に比べかなり安価であり、健診レベル（数千検体）の検体数でも対応可能であると思われる。

血圧と肥満の関連。

健診項目内では体重と一次健診時血圧に相関がみられた。肥満は高血圧の危険因子であることはよく知られているが、本研究では面白いのは二次健診の血圧では相関がみられず一次健診でみられた点である。この原因については不明であり本研究からは様々な要因が推測できる。肥満における高血圧の原因として交感神経活性の亢進が知られている。一次健診は二次健診に比べ多人数を一度に健診しており、血圧測定環境としては安静とは言い難い環境での測定である。したがって肥満学生での交感神経活性の亢進が影響した可能性が推測された。

本研究では肥満以外、血圧と相関する心血管病の危険因子は認められなかった。この原因にも測定環境が原因と考えられる。学校健診では血圧の測定環境としては決していい環境とはいえず、実際には健診の場でのみ血圧が上昇する白衣高血圧が多く含まれる。近年の高血圧診療では家庭自己血圧測定が重視されている。白衣高血圧は心血管病の危険は比較的少ないが、健診ではとらえられない早朝や夜間の高血圧では心血管病の危険が高いのである。しかも肥満は睡眠時無呼吸症候群を呈しやすく、早朝や夜間の高血圧が多いことが報告されている¹⁶⁾。すなわち健診の血圧測定だけでは動脈硬化の危険因子としては不十分である。したがって健診でとらえられない高血圧や心血管病危険因子をとらえることが重要である。この意味でも補助診断として他の危険因子と併用していくことが有用であり、尿中アルブミン排泄や酸化ストレスの測定は検討の余地があると考えられた。

どのように学生を指導していくか。

本研究の結果から、従来の健診項目だけでなく尿から塩分摂取の推定や心血管病の危険因子マーカーを利

用することにより、学生に定量的でかつ心血管病の危険性を実感できる指導が行える可能性がある。

またアルブミン尿が心血管病の危険因子になっていることを説明し、継続的に出ている学生については医療機関へ紹介し原因検索をするのが将来の心血管病予防に重要であると考えられた。

本研究の限界と今後の課題.

本研究では肥満学生のみを対象とし、検体を回収できた数も少なかった。学生は多くの対象者では未だ動脈硬化は皆無と考えられ、対象者数を増加して検討する必要がある。また、本研究の対象者の中にその後の精査で糖尿病が確認されたが、通常の健診項目では尿糖も指摘されていない。したがって本研究の中には他に糖尿病が含まれていた可能性があり、肥満のない学生も含め糖尿病のスクリーニングは課題である。

終わりに

肥満学生において、BMIと塩の摂取は酸化ストレスを増やすことが明らかとなった。また、肥満学生の中にアルブミン尿が検出された生徒がおり、将来の心血管病を予測する可能性が示唆された。尿による心血管病の危険因子と生活習慣の推定は健康指導に有用であり、今後これらを学生指導に実際に利用できるかを検討し将来の生活習慣病と心血管疾患の予防につなげたい。

謝辞

本研究に指導および協力いただいた、東北大学病院腎高血圧内内分泌科の伊藤貞嘉教授と米城淑美研究員に感謝します。また、本研究の一部は平成19年度東北大学高等教育開発推進センター長特別研究費による。深謝致します。

文献

- 1) 日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド2008-2009, 文光堂
- 2) 厚生労働省, 平成16年国民健康・栄養調査
- 3) 平成18年度東北大学保健管理センター年報
- 4) Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, Basile JN, Black HR,

Dart R, Gupta AK, Hamilton BP, Einhorn PT, Haywood LJ, Jafri SZ, Louis GT, Whelton PK, Scott CL, Simmons DL, Stanford C, Davis BR. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2008;168 (2): 207-17.

- 5) 日本腎臓学会編, CKD診療ガイド, 東京医学社
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2004年版, 日本高血圧学会
- 7) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J et al.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108 (17):2154-69.
- 8) Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002;106: 1777-1782.
- 9) Zalba G, Fortuño A, San José G, Moreno MU, Belouqui O, Díez J. Oxidative stress, endothelial dysfunction and cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24 Suppl 1:24-9.
- 10) MUSAAD S, Haynes EN. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev.* 2007;29:98-114.
- 11) Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13 (4):352-64.

- 12) Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000;10 (5) :287-94.
- 13) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286: 421-426.
- 14) Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, Yilmaz S, Falk RJ, Jennette JC. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2 (6) :1207-14.
- 15) Ohmori K, Ebihara S, Kuriyama S, Ugajin T, Ogata M, Hozawa A, Matsui T, Tsubono Y, Arai H, Sasaki H, Tsuji I. The relationship between body mass index and a plasma lipid peroxidation biomarker in an older, healthy Asian community. *Ann Epidemiol.* 2005 Jan;15 (1) :80-4.
- 16) Nabe B, Lies A, Pankow W, Kohl FV, Lohmann FW. Determinants of circadian blood pressure rhythm and blood pressure variability in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 1995;4 (S1) :97-101.