

若年男子における尿中アルブミン排泄量と 関連する因子の検討

河邊 博史* 田中 雅子* 竹下 栄子** 齊藤 郁夫*

近年、臨床的には明らかな蛋白尿にはいたらないが、尿中アルブミン排泄量が軽度増加する、いわゆる微量アルブミン尿が、成人における心血管系疾患や腎障害のマーカーとして注目されている¹⁻³⁾。また、高血圧患者では尿中アルブミン排泄量の増えていることが多く⁴⁻⁶⁾、微量アルブミン尿の存在が高血圧標的臓器障害のマーカーになりうると報告されている^{7,8)}。しかし、若年者においてこの尿中アルブミン排泄量の検討を行った報告はほとんどなく、その意義はいまだ不明である。

そこで今回私どもは、平均年齢 15 歳の若年男子を対象に、早朝第一尿にて尿中アルブミン排泄量を評価し、この年齢でのアルブミン排泄量の多寡がいかなる因子と関連しているのか、特に血圧や成人高血圧患者で報告されているようなインスリン抵抗性の指標との関連について検討した。

対象と方法

某高等学校の 1995 年度 2 年生男子 332 名 (平均年齢 15 歳) のうち、健康診断 (健診) 未受検者および健診時の尿蛋白陽性者などを除いた 322 名を対象とした。健診時には身長、体重、血圧測定 (座位、日本コーリンの BP-103N 使用) のほか空腹時で採血し、血清脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂

肪)、血糖、血清インスリン、尿酸、ヘマトクリットなどを測定した。また、早朝第一尿を持参してもらい、通常の蛋白、潜血、糖定性検査のほか、アルブミン、クレアチニン (Cr) 濃度を測定した。

血液検体は採血当日に住友金属バイオサイエンス (株) に輸送し測定した。血清総コレステロール、中性脂肪は酵素法、血清 HDL-コレステロールは化学修飾酵素法、尿酸はウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法、血糖は電極法、インスリンは放射性免疫測定法の二抗体法にて測定した。尿中アルブミン濃度は免疫比濁法にて測定し、同時に測定した Cr の g 換算で補正して評価した⁹⁾。すなわち、従来尿中のアルブミン測定は、尿中アルブミン排泄率として表示されていたため、24 時間蓄尿から 1 分間あたりの尿中へのアルブミン排泄量 ($\mu\text{g}/\text{分}$) を計算する必要があったが、その後尿中 Cr 値による補正を行うことによって、外来患者の随時 (スポット) 尿で評価できるようになったことを利用した。

本文および表中の数値は平均±標準誤差で表わした。二群間の差の検定には、Student's t-test あるいは Mann-Whitney U test を用いた。各因子間の相関は最小自乗法により相関係数を求め、回帰方程式を構成した。p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中検内分泌

成績

図 1 に全症例の尿中アルブミン排泄量のヒストグラムを示したが、平均は 6.18 ± 4.14 (標準偏差) $\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$ であった。この尿中アルブミ

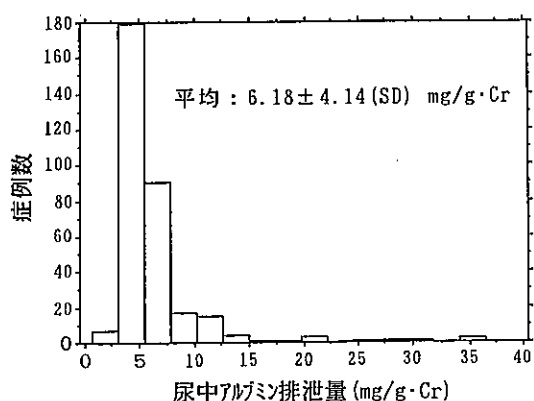


図 1 全症例における尿中アルブミン排泄量のヒストグラム

ン排泄量の値の大小による差を検討するため、対象を以下の 2 群に分けた。すなわち、尿中アルブミン排泄量の 10 パーセンタイル値 ($3.74 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$) 以下を低アルブミン尿 (LA) 群 ($n=32$)、90 パーセンタイル値 ($9.80 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$) 以上を高アルブミン尿 (HA) 群 ($n=32$) とした。

表 1 に両群の体格および血圧を示したが、LA 群に比べて HA 群では体重、body mass index (BMI) が小であったが、血圧には両群間に差を認めなかった。表 2 には両群の血液検査成績を示したが、総コレステロールのみ HA 群が LA 群より有意に低値だったが、その他 HDL-コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、インスリンなどには差を認めなかった。表 3 には、尿中アルブミン排泄量と体格、血液データとの単相関を示したが、全対象者において尿中

表 1 両群の体格および血圧

	LA 群 (n=32)	HA 群 (n=32)
身長 (cm)	171.7 ± 0.9	172.1 ± 1.1
体重 (kg)	65.1 ± 1.5	59.6 ± 1.3**
body mass index (kg/m^2)	22.0 ± 0.4	20.1 ± 0.4**
収縮期血圧 (mmHg)	120 ± 2	121 ± 2
拡張期血圧 (mmHg)	65 ± 1	66 ± 1
脈拍数 (/分)	74 ± 2	76 ± 2

** $p < 0.01$ 対 LA 群.

表 2 両群の血液検査成績

	LA 群 (n=32)	HA 群 (n=32)
総コレステロール (mg/dl)	172 ± 6	157 ± 5*
HDL-コレステロール (mg/dl)	64 ± 2	58 ± 2
中性脂肪 (mg/dl)	60 ± 4	54 ± 4
尿酸 (mg/dl)	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.2
空腹時血糖 (mg/dl)	88 ± 1	87 ± 1
空腹時インスリン ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	8.0 ± 0.6	7.0 ± 0.4
空腹時血糖/インスリン比	12.2 ± 0.6	13.4 ± 0.6
ヘマトクリット (%)	46.4 ± 0.4	45.5 ± 0.5

* $p < 0.05$ 対 LA 群.

アルブミン排泄量と体重, BMI, 中性脂肪との間には有意な負の相関を認めたが, 血圧, 総コレステロール, 空腹時血糖, インスリンなどとの間には有意な関係がみられなかった (図2)。

考 察

今回の私どもの検討では, 平均年齢15歳の若年男子において, 尿中アルブミン排泄量の多い者は少ない者に比べて体重, BMIが小で, 総コレステロールが低値であったが, その他血圧, 血糖, インスリンなどには差を認めなかった。また, 全対象者で尿中アルブミン排泄量と体重, BMI, 中性脂肪との間に弱いながらも有

意な負の相関を認めたが, その他の因子の間には有意な関係はみられなかった。

健常成人を対象とした研究には, 40~65歳の微量アルブミン尿 (尿中アルブミン排泄率が6.6~150 μ g/分) を認める28名を対象としたものがあり, 微量アルブミン尿群では正常アルブミン尿群 (6.6 μ g/分未満, 60名) に比べて, 収縮期・拡張期血圧とも有意に高く, 血清アポA-I濃度は有意に低かったと報告されている¹⁰⁾。その他, HDL-コレステロールは低値傾向, 体重, BMI, 空腹時インスリン濃度は高値傾向を示したが有意ではなかった。また, 総コレステロール, 中性脂肪に関しては, 両群ともほぼ同様で差はみられなかった。彼らは, 臨床

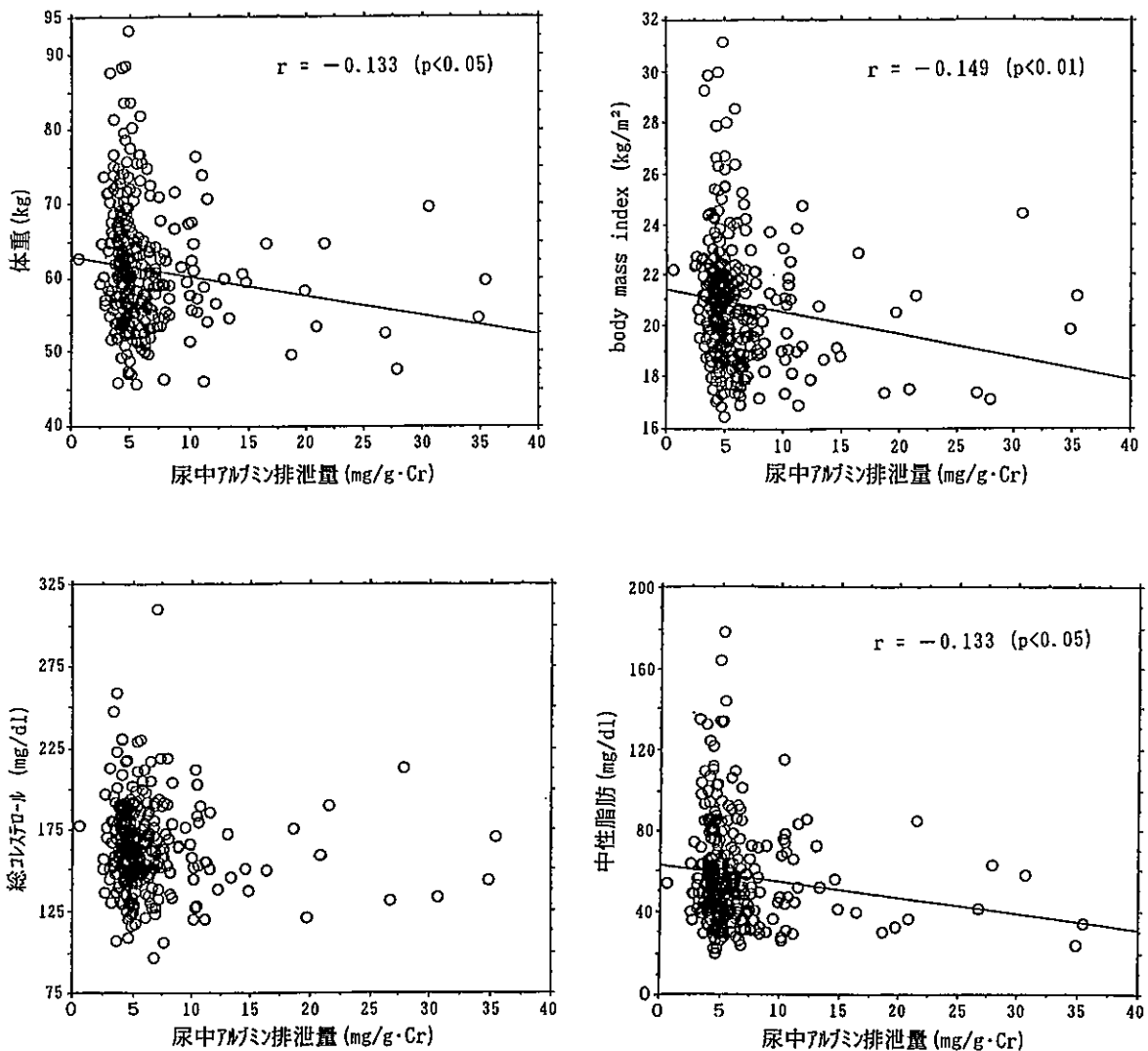


図2 尿中アルブミン排泄量と体重, body mass index, 総コレステロール, 中性脂肪の関係

的に健康な成人でも、微量アルブミン尿を伴う者は動脈硬化の危険因子を有することが多く、このことが心血管系疾患による罹患率、死亡率の増加と関連していると結論している。

私どもと同様、90 パーセンタイル値を用いた検討では Woo らの報告がある¹¹⁾。彼らはアルブミン：クレアチニン (mg/mmol) 比が 90 パーセンタイル値以上の耐糖能正常の男性 (795 名, 平均年齢 36 歳) は血圧が高く、空腹時血糖、インスリンも高値であったが、多変量解析では収縮期血圧と空腹時血糖のみが、尿中アルブミン排泄量に対する独立した因子であったと報告している。さらに彼らは、血圧の影響を除くために、収縮期血圧 140mm Hg 以上、拡張期血圧 90mm Hg 以上の症例を除いて検討したところ、男性では尿中アルブミン排泄量に関連する因子はなかったと報告している。なお、彼らの検討では、男性では BMI, 脂質 (総コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪, アポ A-I など) には差がなかったが、女性では

尿中アルブミン排泄量が多いほど、BMI, ウエスト/ヒップ比が大で、中性脂肪も高値であり、性差がみられたと報告している。

尿中アルブミン排泄量と BMI との関係については、BMI が 21.5~48.0 の 17 名 (男性 8 名, 女性 9 名, 平均年齢 38 歳) を対象とした研究で、BMI が尿中アルブミン排泄率と有意な正相関 ($r=0.738$) を認めたとの報告がある¹²⁾。この研究はかなり幅広い BMI での検討で、対象年齢も異なるが、私どもの今回の成績とはまったく逆の結果となっている。これは、Woo ら¹¹⁾の報告にもあったように、微量アルブミン尿と心血管系危険因子との関係には性差がある可能性があり、今回私どもは男性のみを対象としていること、また対象の年齢が私どもはかなり若いことなどがその原因として考えられた。尿中アルブミン排泄量と体格との関係では、Gould ら¹³⁾が男性において、尿中アルブミン排泄量と身長との間に有意な負の相関を認めたと報告している。彼らは、成人の身長を生下時体

表 3 尿中アルブミン排泄量と体格, 血液データとの単相関 (n=322)

	尿中アルブミン排泄量	
	r	p
身長	0.0004	0.9936
体重	-0.133	<u>0.0172</u>
body mass index	-0.149	<u>0.0074</u>
収縮期血圧	-0.02	0.7166
拡張期血圧	0.01	0.8521
脈拍数	-0.018	0.7512
総コレステロール	-0.075	0.1804
HDL-コレステロール	-0.044	0.4336
中性脂肪	-0.133	<u>0.0168</u>
尿酸	0.038	0.4983
空腹時血糖	-0.105	0.0592
空腹時インスリン	-0.096	0.0861
空腹時血糖/インスリン比	0.067	0.2335
ヘマトクリット	-0.089	0.1115

r=相関係数, p=危険率.

なお、アンダーラインは $p<0.05$ を示す.

重や幼児期の環境と結びつけ、心血管系リスクが尿中アルブミン排泄量や低身長とともに、生下時低体重とも関連していることを示唆している。

血圧と尿中アルブミン排泄量の関係については、Gosling ら¹⁴⁾は20~60歳の一般労働者199名(男性99名,女性100名)で検討し、全体では血圧と尿中アルブミン排泄量との間に関係はみられなかったが、収縮期血圧140mm Hg以上あるいは/また拡張期血圧90mm Hg以上の28名に限ってみると、平均血圧と尿中アルブミン排泄率との間に $r=0.412$ の有意な正相関を認めたと報告している。したがって、今回の私どもの症例は平均年齢15歳の若年男性で、血圧の平均が $123 \pm 1/67 \pm 1$ mm Hgと低く、収縮期血圧140mm Hg以上、拡張期血圧90mm Hg以上を呈する者がほとんどいなかったことが、両者の関係がみられなかった原因の一つと考えられた。

以上、今回の検討より平均年齢15歳の若年男性においては、尿中アルブミン排泄量と各種心血管系危険因子との明らかな関連はみられなかったが、49歳の男性120名(正常血圧21名,境界域高血圧30名,高血圧69名)を10年間フォローアップした成績では、初期の尿中アルブミン排泄量は心血管系疾患の独立した予測因子となると報告されており、しかも従来からの血圧や血清コレステロールより重要な予測因子であると指摘されている¹⁵⁾。また、高血圧の親をもつ正常血圧者(平均年齢31歳)でも、高血圧者と同様に、特に日中に微量アルブミン尿の存在が認められ、予測因子としての微量アルブミン尿の意義が報告されている¹⁶⁾。したがって、今後私どもも今回の対象者について引き続きフォローアップし、予測因子としての意義を確認していく予定である。

総 括

1. 平均年齢15歳の若年男子322名の尿中アルブミン排泄量の平均は 6.18 ± 4.14 mg/g・Crであった。
 2. 尿中アルブミン排泄量の多い群(HA群)は、少ない群(LA群)に比べて体重, body mass index が小であったが、血圧には差を認めなかった。
 3. 血液検査成績では、HA群はLA群に比べて総コレステロールが低値であったが、その他の脂質, 血糖, インスリンなどには差を認めなかった。
 4. 全症例では、尿中アルブミン排泄量と体重, body mass index, 中性脂肪との間に負の相関を認めたが、血圧, その他心血管系危険因子との間には有意な関係はみられなかった。
- 以上、今回の検討より、平均年齢15歳の若年男子における尿中アルブミン排泄量は、体重やBMIが小であることと関連していたが、血圧, 糖・脂質代謝異常など各種心血管系危険因子とは関連していなかった。

なお、本研究の結果の一部は第39回日本腎臓学会学術総会(倉敷)において発表した。

文 献

- 1) Mogensen, C. E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 310: 356-360, 1984
- 2) Yudkin, J. S., et al.: Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington diabetes survey. Lancet*, ii: 530-533, 1988
- 3) Damsgaard, E. M., et al.: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br. Med. J.*, 300: 297-300, 1990
- 4) Parving, H. H., et al.: Increased urinary albu-

- min excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*, i: 1190-1192, 1974
- 5) Bigazzi, R., et al.: Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron*, 61: 94-97, 1992
 - 6) Ribstein, J., et al.: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension*, 26: 610-615, 1995
 - 7) Cerasola, G., et al.: Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J. Hypertens.*, 7 (Suppl 6): S332-S333, 1989
 - 8) Redon, J., et al.: Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 7: 801-807, 1994
 - 9) 羽田勝計, 他: 尿中微量アルブミン排泄量の正常値とⅡ型糖尿病における臨床的意義. *医学と薬学*, 16: 1335-1339, 1986
 - 10) Jensen, J.S., et al.: Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. *Atherosclerosis*, 112: 245-252, 1995
 - 11) Woo, J., et al.: Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Inter. J. Cardio.*, 37: 345-350, 1992
 - 12) Løkkegaard, N., et al.: Microalbuminuria in obesity. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 26: 275-278, 1992
 - 13) Gould, M.M., et al.: Microalbuminuria: associations with height and sex in non-diabetic subjects. *Br. Med. J.*, 306: 240-242, 1993
 - 14) Gosling, P. & Beevers, D. G.: Urinary albumin excretion and blood pressure in the general population. *Clin. Sci.*, 76: 39-42, 1989
 - 15) Ljungman, S., et al.: Urinary albumin excretion—a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged non diabetic normal and hypertensive men. *Am. J. Hypertens.*, 9: 770-778, 1996
 - 16) Fauvel, J.P., et al.: Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. *Nephron*, 57: 375-376, 1991