

血中アディポネクチン濃度と尿失禁発生との関連

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究要旨

本研究の目的は、血清アディポネクチンと 10 年後の尿失禁症状発生との関連を前向きコホート研究により検証することである。

仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に居住する 70 歳以上の男女を対象に自記式質問紙および健診・聞き取り調査による調査を行った。解析は 275 名を対象とし、男女別に血清アディポネクチン値を 4 分位に分類し、第一 4 分位群を基準群 (reference) とし、各群の 10 年後の尿失禁症状発生の多変量オッズ比と 95%信頼区間 (95%CI) をロジスティック回帰分析により推定した。男性において、血清アディポネクチン第一 4 分位群 (血清アディポネクチン 2.0–6.8ng/ml) に対する尿失禁症状発生の多変量調整オッズ比 (95%CI) は第二 4 分位群 (6.9–8.8ng/ml) で 2.66 (0.44–16.0)、第三 4 分位群 (8.9–12.0ng/ml) で 6.98 (1.37–35.5)、第四 4 分位群 (12.1–38.0ng/ml) で 6.18 (1.19–32.0) と高値の群でオッズ比の有意な増加を認めた (傾向性の p 値 = 0.01)。女性においては有意な関連は認められなかった。

血清アディポネクチン高値の高齢男性では 10 年後の尿失禁症状の発生リスクが有意に高かった。

研究協力者

本藏 賢治 東北大学大学院公衆衛生学分野
遠又 靖丈 東北大学大学院公衆衛生学分野

A. 研究目的

高齢者において、尿失禁は生活の質の低下やうつ状態などと関連することが報告されている。これまで、尿失禁は神経因性・非神経因性の過活動膀胱や下部尿路機能障害、腹圧性尿失禁などが原因であり、前立腺癌や婦人科疾患の治療歴や骨盤底筋厚との関連がこれまでに報告されている。アディポネクチンはインスリン抵抗性改善効果や抗腫瘍効果などの有益な効果が多いと報告されているが、一方で高齢者においては要介護発生のリスク増加、高齢者の男性において神経因性膀胱の一因である椎体圧迫骨折を含む脆弱性骨折のリスク増加と関連することが報告されている。また、マウスによ

る実験ではカルシウムチャネルを介した膀胱筋肉の収縮に影響を与える可能性が示唆されている。

このようにアディポネクチンと脆弱性骨折、膀胱機能の関連が報告されていることから、アディポネクチンと尿失禁に関連がある可能性が考えられる。しかし、アディポネクチンと尿失禁との関連を直接的に検証した報告はない。

本研究の目的は、血清アディポネクチン値と尿失禁有症状との関連を前向きコホート研究により検証することである。そのため、宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に在住する 70 歳以上の住民に「鶴ヶ谷プロジェクト」を実施した後、尿失禁症状に関して 10 年間追跡調査を行い、血清アディポネクチン値と 10 年後の尿失禁有症状との関連を検討した。

B．研究方法

1．調査対象

調査対象は、宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に在住する2002年時点で70歳以上の住民全員である。

2．調査方法

2002年7月から8月に、自記式質問紙および血液検査を含む健診・聞き取り調査を実施した。2003年7月に2002年と同じ自記式および聞き取り調査に加えて泌尿器関連に関する質問を聞き取り調査で実施した。10年後の2012年に自記式質問紙を留め置き法で配布し調査を実施した。

血清アディポネクチン値は2002年に採血した505名分の凍結検体を用いて、ELISA法またはラテックス免疫比濁法(LTIA)により測定した。具体的には、2008年度測定の337検体は酵素結合免疫測定法(ELISA)、2009年度測定の168検体はラテックス免疫比濁法(LTIA)で測定した。ELISA法で測定したアディポネクチンとLTIA法で測定したアディポネクチンは非常に高い相関、関連がえられることが報告されている($r=0.98$, $Y=0.98X \pm 0.075$)。

尿失禁は排尿に関する質問項目の「上手にできる」で『いいえ』を選択し「時々トイレに間に合わずもらすことがある」「気づかないうちにもれていることがある」を選択した場合を尿失禁有症状と定義した。

3．統計解析

解析対象者について以下に示す。2002年及び2003年の健診をいずれも受診した665名のうち、研究に非同意の者と採血検査へ非同意の者を除いた602名を対象に血液生化学検査を実施した。他の検査も併せて実施したため検体量不足が生じ、アディポネクチンの測定ができたのは505名分であった。このうちベースライン2003年時において尿失禁有症状であった者を除いた437名を追跡対象とした。2011年度までに死亡・転居した96名を除いた341名に2012年に留め置き法で自記式アンケート調査を配布し、

2012年の調査の有効回答者275名(男性135名、女性140名)を解析対象とした。

曝露指標である血清アディポネクチン値の分類について以下に説明する。解析対象を男女に分け、性別毎に血清アディポネクチン値の4分位に基づき、男性は血清アディポネクチン値「2.0-6.8ng/ml」「6.9-8.8ng/ml」「8.9-12.0ng/ml」「12.1-38.0ng/ml」に分類し、女性は血清アディポネクチン値「4.0-9.0ng/ml」「9.1-12.4ng/ml」「12.5-17.3ng/ml」「17.4-41.0ng/ml」に分類した。各第一4分位群(男性「2.0-6.8ng/ml」群、女性「4.0-9.0ng/ml」群)を基準群(reference)とした多変量調整オッズ比と95%信頼区間(95%CI)をロジスティック回帰分析によって推定した。エンドポイントは2012年調査における尿失禁有症状とした。調整項目は年齢、BMI、喫煙歴とした。喫煙歴有りの定義は質問項目で「吸っている」「以前は吸っていたが、今はやめている」を選択した者と定義した。

解析にはSAS version 9.3(SAS Inc, Cary, NC)を用いた。

4．倫理的配慮

本調査研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の承認を得た。また対象者に対しては、調査目的を書面にて説明した上で書面による同意を得ており、倫理面の問題は存在しない。

C．研究結果

1．基本特性(表1)

血清アディポネクチン値は男性に比べて、女性で高値の者が多かった。男性においては、血清アディポネクチン値が高い者では、喫煙歴ありの割合が少なく、BMIが低い結果であった。

女性においては血清アディポネクチン値が高い者では、年齢が高く、BMIが低く、喫煙歴ありの割合および糖尿病・高血圧の既往が少ない結果であった。

2. 血清アディポネクチン値と10年後の尿失禁発生との関連(表2)

10年間の追跡調査の結果、解析対象者275名(男性135名、女性140名)のうち、尿失禁有症状の発生は52名(男性25名、女性27名、いずれも19.0%)であった。

男性では「2.0-6.8ng/ml」群に対する尿失禁有症状の多変量調整オッズ比(95%CI)は「6.9-8.8ng/ml」群で2.66(0.44-16.0)、「8.9-12.0ng/ml」群で6.98(1.37-35.5)、「12.1-38.0ng/ml」群で6.18(1.19-32.0)と高値の群で有意なオッズ比の増加を認め、傾向性のP値=0.01と量反応関係を認めた。女性の「4.0-9.0ng/ml」群に対する尿失禁有症状の多変量調整オッズ比(95%CI)は、「9.1-12.4ng/ml」群で0.25(0.06-1.01)、「12.5-17.3ng/ml」群で0.70(0.22-2.27)、「17.4-41.0ng/ml」群で0.41(0.11-1.48)であり有意

な関連は認めなかった(傾向性のP値=0.42)。なお、女性において血清アディポネクチン値を男性と同じ値で4群に分類した場合も有意な関連は認められなかった。

D. 考察

本研究の目的は、血清アディポネクチン値と尿失禁症状発生との関連を前向きコホート研究により検証することである。そのため、宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区の70歳以上の住民に「鶴ヶ谷プロジェクト/寝たきり予防健診」を実施した後、10年間追跡調査を行い高齢者における血清アディポネクチン値と尿失禁有症状との関連を検討した。その結果、高齢者の男性において年齢、BMI、喫煙歴を調整しても、血清アディポネクチン値が高値の者で10年後の尿失禁有症状のオッズ比が有意に増加した。

表1 ベースライン時(2002年)の基本特性

	アディポネクチン(ng/ml)			
	Q1	Q2	Q3	Q4
男性				
アディポネクチン値の範囲(ng/ml)	2.0-6.8	6.9-8.8	8.9-12.0	12.1-38.0
対象者数(人)	35	33	36	31
年齢(SD)	73.5(2.9)	73.2(3.0)	73.9(4.0)	74.3(3.2)
BMI(SD)	24.4(2.2)	24.4(1.8)	23.6(2.8)	21.9(2.6)
喫煙歴あり(%)	85.7	87.8	80.5	71
脳卒中既往(%)	2.9	9.1	5.6	3.2
糖尿病既往(%)	14.3	15.2	16.7	16.1
高血圧既往(%)	45.7	45.5	52.8	32.3
がん既往(%)	5.7	9.1	5.6	6.5
女性				
アディポネクチン値の範囲(ng/ml)	4.0-9.0	9.1-12.4	12.5-17.3	17.4-41.0
対象者数(人)	37	36	32	35
年齢(SD)	73.3(4.0)	74.2(3.9)	73.4(3.5)	76.7(4.3)
BMI(SD)	25.9(3.2)	24.4(3.3)	24.3(2.9)	22.6(2.6)
喫煙歴あり(%)	18.9	8.3	6.3	5.7
脳卒中既往(%)	0	2.8	0	2.9
糖尿病既往(%)	21.6	8.3	6.3	0
高血圧既往(%)	43.2	38.9	28.1	25.7
がん既往(%)	5.4	11.1	0	5.7

表2 血清アディポネクチン値と尿失禁発生との関連

	アディポネクチン(四分位)				傾向性の p値
	Q1	Q2	Q3	Q4	
男性					
アディポネクチン値の範囲 (ng/ml)	2.0-6.8	6.9-8.8	8.9-12.0	12.1-38.0	
対象者数(人)	35	33	36	31	
イベント数(人数)	2	4	10	9	
多変量オッズ比 ¹	1(基準値)	2.66 (0.44-16.0) ²	6.98 (1.37-35.5)	6.18 (1.19-32.0)	0.01
女性					
アディポネクチン値の範囲 (ng/ml)	4.0-9.0	9.1-12.4	12.5-17.3	17.4-41.0	
対象者数(人)	37	36	32	35	
イベント数(人数)	9	4	7	7	
多変量オッズ比 ¹	1(基準値)	0.25 (0.06-1.01)	0.70 (0.22-2.27)	0.41 (0.11-1.48)	0.42

1. 調整項目: 年齢(連続量)、BMI(<18.5, 18.5-25.0, 25.0≤)、現在喫煙(あり、なし)

2. オッズ比(95%信頼区間)

高齢者の男性においてアディポネクチン高値が神経因性膀胱の一因である椎体圧迫骨折を含む脆弱性骨折のリスク増加と関連することが報告されていることから、メカニズムとして脆弱性骨折が関与していたことが考えられる。また生物学的メカニズムとして、マウスによる実験ではアディポネクチンがプロテinkinナーゼCの発現を介してカルシウムイオン依存的に膀胱平滑筋の収縮に影響を与えることが報告されている。膀胱平滑筋を含む平滑筋でアディポネクチンレセプターが発現していることから、この機序が関与していたことが考えられる。

一方、女性においては血清アディポネクチン値と10年後の尿失禁有症状に有意な関連は認められなかった。尿失禁の原因において男女の解剖学的特徴の違いから腹圧性尿失禁は男性に比べ女性に多い。この違いが男女における差の一因である可能性が考えられ、腹圧性尿失禁より過活動性膀胱等による切迫性尿失禁にアディポネクチンがより関連している可能性がある。また、本研究の対象者における糖尿病既往の割合は、男性では各群で同等であったが、女性ではアディポネクチン高値群で少ない傾向であった。糖尿病は神経障害を引き起こすことが知られており、神経因性膀胱の一因となる。

女性において糖尿病既往が少ないことがアディポネクチン値と尿失禁との関連に男女差が認められる一因と考えられる。

本研究の長所は、日本人の地域住民を対象として前向きに10年間追跡していること、血清アディポネクチン値と尿失禁との関連を示した初めての研究であることが挙げられる。

一方で本研究にはいくつかの限界がある。第一に、対象者数および尿失禁有症状のイベント数が少数であることが挙げられる。そのため推定の誤差が大きく統計学的に不安定な結果であることは否定できない。第二に、前立腺・婦人科疾患の治療歴の情報がないことが挙げられる。これまでの報告で前立腺癌治療や婦人科疾患の手術歴が尿失禁リスクを増加させると報告されていることから、男性において前立腺治療歴が高いことで尿失禁発症が多い可能性は否定できない。しかし、アディポネクチンは癌と負の関連が多く報告されているため、その影響は小さいと考えられる。第三に、2012年の追跡不能例が66名いることが挙げられる。尿失禁のリスクの高い対象が追跡できていないとすれば、選択バイアスによって本研究結果は過小評価であった可能性がある。

E . 結 論

高齢者男性において血清アディポネクチン高値と 10 年後の尿失禁有症状に有意な関連が認められた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

- 1) 本藏賢治 , 遠又靖丈 , 渡邊 崇 , 周 婉婷 , 小暮真奈 , 杉山賢明 , 松尾兼幸 , 高橋英子 , 海法 悠 , 菅原由美 , 柿崎真沙子 , 辻 一郎 . アディポネクチンと尿失禁に関する前向きコホート研究 : 鶴ヶ谷プロジェクト . 第 24 回日本疫学会学術総会 , 仙台 , 2014 年 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

