

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	山本 佳子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 651 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Benefits of a 12-week lifestyle modification program including diet and combined aerobic and resistance exercise on albuminuria in diabetic and non-diabetic Japanese populations (糖尿病と非糖尿病日本人における、食事指導および有酸素運動とレジスタンス運動を組み合わせた 12 週間の生活習慣改善プログラムのアルブミン尿への有効性についての検討)
論文審査委員	主査 教授 曾根 博仁 副査 教授 成田 一衛 副査 教授 河内 裕

### 博士論文の要旨

背景; アルブミン尿は慢性腎臓病のバイオマーカー、そして心血管死やすべての死亡の独立したリスク因子とされている。最近のメタ解析ではこれらのリスクは微量アルブミン尿以下の時期(尿中アルブミン 10-30 mg/日)でも、尿中アルブミン排泄量とともに増加すると報告されている。また、食事と運動を含めた生活習慣の改善はメタボリックシンドローム(MS)や糖尿病の基本的な治療法であるが、アルブミン尿に対する効果は明らかにされていない。そこで、申請者らは正常アルブミン尿もしくは微量アルブミン尿の成人日本人における、12 週間の食事指導と有酸素運動およびレジスタンス運動を組み合わせた生活習慣改善プログラムの尿中アルブミンに対する効果について検討した。

方法; 新潟県健康づくりスポーツ医科学センター(以下、センター)における 2005 年から 2012 年の、12 週間の生活習慣改善プログラム(以下、プログラム)参加者の臨床データについて後ろ向きに検討した。76 歳以上の方、データ欠損がある方、空腹時血糖 250mg/dl 以上またはインスリン治療中の方、血清クレアチニン(Cre) 1.51mg/dl 以上または顕性アルブミン尿(尿中アルブミンクレアチニン比 300mg/gCre 以上)の方、二次性高血圧の病歴のある方、糖尿病薬や降圧薬、脂質異常症の薬をプログラム参加中に内容を変更された方は検討から除外した。

本プログラムでは、被験者は 12 週間、週 1 回センターに通い、体重測定や体調の報告、毎日の食事記録や運動記録を報告した。食事指導は各自の食事記録をもとに、厚生労働省の日本人の食事摂取基準に基づき、週 1 回行われ、運動は週 1 回センターおよび週 2, 3 回自宅にて中等度強度の有酸素運動およびレジスタンス運動を行った。

臨床検査データおよび身体計測値は、プログラム参加前と 12 週間後のプログラム終了時に測定され、ア

ルブミン尿は尿中アルブミンクレアチニン比 (UACR) (mg/gCre) で、腎機能は推定糸球体濾過量 (eGFR) ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ) =  $194 \times (\text{血清 Cre } [\text{mg}/\text{dL}])^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$  (女性の場合  $\times 0.739$ ) で計算した。

結果; 最終的に 295 人(男性 97 人、平均年齢  $55.6 \pm 10.7$  歳)について解析し、30 人の 2 型糖尿病(T2DM)、104 人の MS、145 人の高血圧症(HT)を含み、HT 中の 46 人はレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬を内服中であった。対象者全体では、プログラム前後で、体重、腹囲、BMI、体脂肪率、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリン、インスリン抵抗性指数、収縮期および拡張期血圧が有意に改善した。そして、eGFR は変化せず ( $\Delta \text{eGFR } -0.4 \pm 7.4 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ,  $P=0.343$ )、UACR は有意に減少した ( $\Delta \text{UACR } -3.8 \pm 16.8 \text{ mg}/\text{g}$ ,  $P < 0.001$ )。この UACR の減少は多変量回帰分析にて空腹時血糖の低下と関連を認めた (regression coefficient = 2.320,  $P = 0.013$ )。また、微量アルブミン尿 (UACR 30mg/gCre 以上) は 24 人から 11 人に減少し、正常高値アルブミン尿 (UACR 10-30mg/gCre) は 70 人から 64 人に減少した。T2DM、MS、HT の各グループにおいても eGFR は変化せず、UACR は有意に減少した。この UACR の減少は多変量回帰分析で、MS では空腹時血糖の低下と、HT では収縮期血圧の低下と関連を認めた。プログラムは RAS 阻害薬を内服中の 46 人についても eGFR は変化せず、UACR を有意に減少させたが、これは血圧の変化との関連を認めなかった。

考察; 12 週間の食事指導と有酸素運動およびレジスタンス運動を組み合わせた生活習慣改善プログラムでは T2DM、MS、HT を含めた正常アルブミン尿、微量アルブミン尿の成人日本人において、多数の健康指標を改善させ、eGFR を維持し、UACR を減少させた。この UACR の減少は、対象者全体と MS で空腹時血糖の低下と関連を認め、UACR は血糖により制御されている可能性が示唆された。今回、T2DM では UACR の減少と有意に関連する因子を見出すことができなかったが、有意差がでなかったものの空腹時血糖の変化との多変量分析の回帰係数は MS、HT のそれよりも大きかった。HT では UACR の減少と収縮期血圧の低下の関連を認めたが、近位尿細管に存在するナトリウムトランスポーターの調整が生活習慣改善で改善したのかもしれない。今後、顕性アルブミン尿での検討や生活習慣改善の長期的な効果について、さらなる検討が必要と考える。

#### 審査結果の要旨

アルブミン尿 (UACR) は慢性腎臓病のバイオマーカーかつ心血管死やすべての死亡の独立したリスク因子である。食事・運動を含めた生活習慣改善はメタボリックシンドローム (MS) や糖尿病の基本的な治療法であるが、アルブミン尿に対する効果は明らかにされていない。

申請者らは、295 名の正常アルブミン尿もしくは微量アルブミン尿の成人における生活習慣改善の尿中アルブミンに対する効果について臨床研究により検討した。

12 週間の食事指導と有酸素運動およびレジスタンス運動を組み合わせた生活習慣改善プログラムにより、成人日本人において、多数の健康指標を改善させ、eGFR を維持し、UACR を減少した。この UACR の減少は、対象者全体と MS で空腹時血糖の低下と関連を認め、UACR は血糖により制御されている可能性が示唆された。

以上、ヒトにおいて生活習慣の改善が腎機能と独立して尿中アルブミン排泄を減少させることを初めて示した点に本論文の博士論文としての価値を認める。