

久米島デジタルヘルスプロジェクト： 日本の地域住民における肥満と排尿項目の関連

芦刈明日香¹, 宮里実², 中村幸志³, 山城清⁴, 仲村武裕⁴, 上間次己⁴, 上原盛幸⁴, 益崎裕章⁴, 齋藤誠一¹, 前田士郎^{5,6}, 石田肇⁷, 松下正之⁸

1. 琉球大学大学院医学研究科 腎泌尿器外科学講座
2. 琉球大学大学院医学研究科 システム生理学講座
3. 琉球大学大学院医学研究科 衛生学・公衆衛生学講座
4. 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座（第二内科）
5. 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
6. 琉球大学病院 検査・輸血部
7. 琉球大学大学院医学研究科 人体解剖学講座
8. 琉球大学大学院医学研究科 分子・細胞生理学講座

抄録

(1) 背景：肥満やメタボリック症候群と関連する下部尿路症状の病態が明らかになってきた。それゆえ、今回の研究は、地域住民においてどの排尿項目が肥満と関連するかどうか、主観的・客観的に評価することが目的である。

(2) 方法：日本の沖縄で、肥満（BMI \geq 25）群と非肥満群の間で、個人に課せられた排尿質問票と自動排尿モニタリング装置（sHMSU）により得られた排尿パラメータに違いがあるか比較した（肥満群 n=30 人、非肥満群 n=29 人）。統計方法は、非肥満群に対する肥満群の排尿パラメータの異常のオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて行った。

(3) 結果：肥満群は、自動排尿測定装置で計測された HUS（入眠後第一覚醒までの時間）が 302 分未満に短縮するオッズ比が非肥満群に対して 5.17 倍であった（95%信頼区間 1.33-20.0）。また、質問票で得られた夜間排尿回数 1 回以上のオッズ比は肥満群が 7.65 倍であった（95%信頼区間 1.88-31.1）。それぞれ年齢、性別で調整している。さらに、肥満群は、自動排尿測定装置で測定された最大膀胱容量が 212ml 未満になるオッズ比が 2.27 倍であった（95%信頼区間 0.76-6.78）。

(4) 結論：本研究から、夜間頻尿と入眠後第一覚醒までの時間の短縮は肥満の一兆候であることが示唆された。

キーワード：肥満、夜間頻尿、夜間多尿、入眠後第一覚醒までの時間、最大膀胱容量

本文中主な略語：

MetS: metabolic syndrome メタボリック症候群

HUS: hours of undisturbed sleep 入眠後第一覚醒までの時間

sHMSU: self-health monitoring system for urine excretion 自動排尿モニタリング装置

CLSS: Core Lower Urinary Tract Symptoms Score 主要下部尿路症状スコア

QIDS-J: Quick Inventory Depressive Symptomatology-Japanese 日本語版簡易抑うつ症状尺度

NPi: nocturnal polyurea index 夜間多尿指数

1. 導入

下部尿路症状は中高年代の人々の大きな問題である。夜間頻尿は、不眠により日常の生活の質を悪化させ、また転倒・骨折、フレイル、肺炎、心血管系疾患のリスクを増加させると言われている。大規模な地域疫学研究により、夜間頻尿と肥満/メタボリック症候群 (MetS) に関連があることを報告が多数出てきている。また、過活動膀胱や前立腺肥大症などの下部尿路症状の病態が、どのように肥満/メタボリック症候群と関連しているかを示すエビデンスが蓄積されてきた。しかし、どのように夜間頻尿そのものが肥満/メタボリック症候群と関連しているかというエビデンスはまだ不足している。さらに、どの排尿パラメータが肥満/メタボリック症候群と関連しているのかもよくわかっていない。

夜間頻尿の病態は多因子であり、以下の 3 つの病態、①尿の過剰産生 (終日、夜間)、②膀胱容量の低下、③睡眠障害から成る。夜間頻尿の治療的アプローチはその原因によって異なるため、排尿日誌は厳密に病態を評価するために有用である。自己申告の排尿日誌により、夜間排尿回数、最大膀胱容量、入眠後第一覚醒までの時間など、実際の排尿パラメータを計測することができる。しかし、排尿日誌は紙ベースであり、患者にとっては煩わしく、時間を費やすものであり、完遂できないことが多い。最近、排尿日誌が変わって、自動排尿モニタリング装置が開発された。自動排尿モニタリング装置は、毎回の排尿時間や排尿量を自動で測定することができ、デジタルヘルスアプローチの発展に有用であると考えている。それゆえ、今回の研究で、排尿質問票に加えて、自動排尿モニタリング装置より得られた両者の排尿パラメータを使ってどの項目が肥満と関連があるかどうか、久米島デジタルヘルスプロジェクトの一環として、肥満群と非肥満群の間で比較検討を行った。

2. 方法

2.1. 研究デザインと参加者

本観察研究は、久米島デジタルヘルスプロジェクトの一環として 2017 年 6 月から 2019 年 12 月にかけて実施された。日本の沖縄、久米島において、20 歳以上の個人が住民健診や病院での検診で募集された。久米島での 20 歳以上の受検者は 2018 年 6334 人であった。必須の適格基準は、参加者が自動排尿モニタリング装置を研究期間中に設置できることとした。合計 62 名が本研究参加に同意し、肥満群と非肥満群それぞれ 32 人と 30 人の 2 つのグループに分類した (肥満は BMI \geq 25 とした)。最終的に、肥満群 30 人、非肥満群 29 人がそれぞれ本研究の調査を完遂し、その後の解析に進んだ。

2.2. 尿路症状質問票

被験者は、主要下部尿路症状スコア (CLSS) と簡易抑うつ症状尺度 (QIDS-J) を含むアンケートに答えてもらった。夜間頻尿 (CLSS の Q2)、尿意切迫感 (CLSS の Q3)、および夜間の睡眠 (QIDS-J の Q2) を、夜間頻尿を評価するために使用した。

2.3. 24 時間排尿量モニタリングシステム

24 時間排尿量を測定するために、我々は s-HMSU システム (Symax 社、東京、日本) を採用した。モニタリング開始前に、各便器の形状や容積、水温によって較正が行われた。s-HMSU システムは、測定センサーとデータサーバー、ユーザー端末からなる。センサーは便器に設置され 1 回の排尿毎の排尿量が被験者毎に計測された。s-HMSU を通じて自動的に収集されたデータには、昼間の排尿回数、夜間の排尿回数、昼間の尿量 (mL)、夜間の尿量 (mL)、最大膀胱容量 (mL) および HUS (入眠後第一覚醒までの時間、分) が含まれる。HUS は、入眠後、最初の排尿のための覚醒までの時間として定義された。夜間多尿指数 NP_i(%) は夜間尿量 (mL) / [(昼間尿量 [mL] + 夜間尿量 [mL])] \times 100 として計算された。s-HMSU はまた、排尿の開始時刻と

終了時刻も記録し、その時の排尿量と合わせることで平均尿流量 (mL/s) = 1 回排尿量(mL)/排尿にかかった時間(s)として算出した。

2.4. その他収集データ

健康診断で収集されたその他のデータには、年齢、性別、身体測定項目、血圧、空腹時血液生化学の項目を含む。身長と体重を測定し、そこから BMI [体重 (kg) /身長² (m²)] を算出した。空腹時血糖、ヘモグロビン A1c(HbA1c)、血清総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)、トリグリセリド、クレアチニンを標準的な方法を用いて測定した。

2.5. 統計解析

連続変数は、平均および標準偏差、または中央値と四分位範囲で示した。基本的な臨床背景と排尿パラメータを、unpaired-t 検定とマン・ホイットニーU 検定を用い、肥満群と非肥満群の間で比較した。カイ二乗検定はカテゴリ比較に使用した。最後に、ロジスティック回帰分析は、非肥満群を基準として、肥満群の各排尿項目が悪化するオッズ比(95%CI)の計算に使用した。共変量として、年齢と性別を組み込んだ。カイ二乗検定における NP_i のカットオフ値は 33%とした (一般的に、中高年層の夜間多尿指数 NP_i は 33%以上と定義されているため)。これに対して、最大膀胱容量は 212mL、HUS は 302 分をカットオフ値とした (全被験者の中央値を採用)。すべての統計解析は、JMP® Pro バージョン 15.0.0 (ソフトウェア(SAS インステイテュート社、米国)。すべての確率は両側検定で、有意水準は p<0.05 とした。

3. 結果

非肥満群と肥満群は、それぞれ 29 および 30 人であった。年齢および男性対女性比は両群に統計学的有意差は無かった(表 1)。BMI や腹囲、血圧、中性脂肪は非肥満群より肥満群で統計学的に有意に高値であった (p<0.05)。表 2 は、両群のアンケートに基づく尿路症状についてまとめた。夜間排尿回数(CLSS の Q2)は、肥満群では非肥満群よりも有意に多かった(肥満群 1 回、非肥満群 0 回 (中央値)、p = 0.012)。また、非肥満群では、夜間排尿回数 0 回は 51.7%、1 回は 34.5%、2 ~ 3 回は 6.9% であった。肥満群では、夜間排尿回数 0 回が 23.3%、1 回が 56.7%、2~3 回が 20.0%であった。簡易抑うつ症状尺度 QIDS-J の Q2 (夜間不眠)は肥満群が非肥満群より有意に悪かった (肥満群スコア中央値: 3 点「一晩に 2 回以上目を覚まし、20 分以上覚醒することが 1 週間で半分以上の頻度である」vs 非肥満群スコア中央値: 2 点「少なくとも一晩に 1 回は目が覚めるが簡単にまた眠れる」、p = 0.0058、表 2)。表 3 に、24 時間自動排尿モニタリング装置を使用して得られた排尿パラメータを示した。HUS は、統計的に有意な差ではなかったが、肥満群の方が非肥満群よりも悪化 (短い) の傾向があった。平均尿流量(mL/s)は群間で有意な差はなかった。表 4 で、下部尿路症状と排尿パラメータを二分変数としたとき (共変量として年齢および性別で調整)、肥満群の HUS が 302 分未満に短縮するオッズ比は 5.17 倍(95%信頼区間(CI):1.33-20.0、p=0.0175)、および夜間頻尿 2 回以上(CLSS の Q2)となるオッズ比は 7.65 倍(95%CI:1.88-31.1、p = 0.0045)と統計学的有意な悪化があった。さらに、24 時間排尿モニタリングシステムによって計測された夜間排尿回数が、1 回以上となるオッズ比は肥満群で 2.45 倍(95%CI:0.67-9.14、p = 0.1724)、最大膀胱容量の減少(<212mL)のオッズは、肥満群で 2.27 倍(95%CI 0.76-6.78、p = 0.1780)と、統計学的有意な差ではないが、肥満群で悪化の傾向があった。

表 1. 肥満の有無別の被験者背景

	Total (N = 59)	Non-Obesity (N = 29)	Obesity (N = 30)	p-Value
Age (years)	54.2 ± 12.9	56.1 ± 12.9	52.3 ± 12.7	0.2552
Sex, n (%)				0.5221
Female	26 (44.1)	14 (48.3)	12 (40.0)	
Male	33 (55.9)	15 (51.7)	18 (60.0)	
Body mass index (kg/m ²)	25.5 ± 3.77	22.9 ± 1.88	28.0 ± 3.39	<0.0001
Abdominal circumference (cm)	88.8 ± 10.00	82.3 ± 6.73	95.1 ± 8.4	<0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	135.0 ± 19.8	128.2 ± 19.6	141.8 ± 17.9	0.0079
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.2 ± 13.5	73.0 ± 10.8	87.3 ± 12.3	<0.0001
Fasting glucose (mg/dL)	84.5 (80–92)	84 (80–89)	85 (79.5–92.5)	0.5743
HbA1c (%)	5.6 ± 0.35	5.6 ± 0.40	5.6 ± 0.31	0.4177
Triglyceride (mg/dL)	104 (81–153)	101 (68–123.5)	119.5 (86.25–244)	0.0243
Total cholesterol (mg/dL)	200.3 ± 25.8	196.2 ± 28.4	204.3 ± 22.7	0.2334
HDL-C (mg/dL)	59.4 ± 16.3	63.0 ± 17.7	56.0 ± 14.3	0.1013
LDL-C (mg/dL)	111.8 ± 28.6	112.4 ± 25.6	111.2 ± 31.6	0.8678
Creatinine (mg/dL)	0.73 ± 0.17	0.72 ± 0.14	0.73 ± 0.19	0.8624

表 2. 肥満の有無別の被験者の自己申告の排尿質問票からの下部尿路症状

	Non-Obesity (N = 29)	Obesity (N = 30)	p-Value
Daytime urinary frequency, CLSS Q1	0 (0–1)	0 (0–1)	0.6890
Nighttime urinary frequency, CLSS Q2	0 (0–1)	1 (0.75–1)	0.012
Urinary urgency, CLSS Q3	0 (0–1)	0 (0–1)	0.7072
Urinary urgency incontinence, CLSS Q4	0 (0)	0 (0)	0.7078
Stress urinary incontinence, CLSS Q5	0 (0)	0 (0–0.25)	0.6193
Weak urinary stream, CLSS Q6	0 (0–1)	0 (0–1)	0.9229
Straining, CLSS Q7	0 (0)	0 (0)	0.3713
Feeling of incomplete emptying, CLSS Q8	0 (0–1)	0 (0–1)	0.7612
Bladder pain, CLSS Q9	0 (0)	0 (0)	0.2918
Urethral pain, CLSS Q10	0 (0)	0 (0)	0.1325
Mid-nocturnal insomnia, QIDS-J Q2	2 (1–2)	3 (1–3)	0.0058

表 3. 肥満の有無別の被験者の 24 時間自動排尿モニタリング装置から得られた排尿パラメータ

	Non-Obesity (N = 29)	Obesity (N = 30)	p-Value
Water intake (mL/day)	1708.3 ± 705.9	1925.5 ± 765.8	0.2624
Daytime urinary frequency (times)	6.0 (5–7)	6.0 (4.75–8)	0.6789
Nighttime urinary frequency (times)	1.0 (0–1)	1.0 (0–2)	0.2414
Daytime urinary volume (mL)	587.3 (408.4–861.5)	535.1 (355.5–662.1)	0.3958
Nocturnal urinary volume (mL)	190.4 (124.1–405.8)	195.6 (93.3–283.7)	0.2955
NPi (%)	24.1 (18.0–38.0)	25.2 (12.9–32.9)	0.6712
MBC (mL)	226.9 (171.6–315.6)	186.1 (128.6–293.6)	0.1541
HUS (min)	330 (198.0–416.0)	211.5 (45.75–411.0)	0.1541
Average urine flow rate (mL/s)	23.6 (19.0–25.4)	18.8 (14.0–25.2)	0.5956

表 4. 肥満群の排尿障害のオッズ比 (vs 非肥満群)

※ crude:年齢性別による調整前の素のオッズ比、 Age and Sex-Adjusted:年齢性別による調整後のオッズ比

	Cases in Non-Obesity (N = 29)	Cases in Obesity (N = 30)	Odds Ratio (95% Confidence Interval) for Obesity (vs. Non-Obesity)			
			Crude	p-Value	Age and Sex-Adjusted	p-Value
Nighttime frequency (≥score 1), CLSS Q2	12	23	4.11 (1.32–12.80)	0.0149	7.65 (1.88–31.14)	0.0045
Mid-nocturnal insomnia (≥score 2), QIDS-J Q2	13	20	1.73 (0.53–5.64)	0.3626	1.82 (0.55–6.08)	0.3301
Nighttime frequency (≥1 time), s-HMSU	18	22	1.68 (0.56–5.07)	0.3565	2.45 (0.67–9.14)	0.1724
Increased Npi (>33%), s-HMSU	11	7	0.50 (0.16–1.54)	0.2269	0.57 (0.17–1.89)	0.3602
Decreased MBC (<212 mL), s-HMSU	12	17	1.85 (0.66–5.21)	0.2422	2.27 (0.76–6.78)	0.1780
Shortened HUS (<302 min), s-HMSU	11	18	2.45 (0.86–7.00)	0.0928	5.17 (1.33–20.03)	0.0175

4. 討論

今回の研究結果から以下の事が示唆された。(1)質問票から得た夜間排尿回数(CLSS の Q2)は、非肥満群よりも肥満群で有意に多かった。一方、自動排尿モニタリング装置で測定した夜間排尿回数は、肥満群で多い傾向はあったが統計学的有意差は認めなかった。(2)自動排尿モニタリング装置で測定された HUS (入眠後第一覚醒までの時間)は非肥満群より肥満群で有意に短かった。(3) QIDS-J 質問票から得られた夜間不眠の程度は、肥満群で有意に悪かった。これらの新たな発見から、夜間頻尿と HUS 短縮は肥満と密接に関連があり、特筆すべき肥満の一兆候であると考えられた。夜間頻尿の 3 大原因(夜間多尿、膀胱蓄尿障害、および不眠症)のうち、夜間多尿は夜間頻尿の原因の約 80%を占める。本研究では、夜間多尿症指数(Npi)は全体でほぼ同等であり、高値でもなかった(非肥満群 24.1%、肥満群 25.2%)。アルギニンバソプレッシン (AVP) の分泌低下や夜間高血圧でみられるような排尿量の昼夜逆転は、夜間頻尿のある高齢者でみられることがある。さらに、夜間多尿は、慢性腎不全や心不全、高血圧、高血糖、閉塞性睡眠時無呼吸や下腿浮腫が原因となり生じ、メタボリック症候群の晩期マーカーとされている。本研究では、クレアチニンレベルは両群ともほぼ正常範囲であった。それゆえ、腎機能障害などの臓器障害は今回の被験者には認めず、腎機能は夜間多尿に影響していないと考えられた。また、これらの結果から、夜間頻尿は肥満/メタボリック症候群の初期症状であることが示唆された。

HUS は、入眠後から排尿のための最初の覚醒までの時間 (分) として定義され、夜間頻尿関連の睡眠障害と生活の質に影響を与えるもう一つの重要な要因である。入眠直後に現れる、ノンレム睡眠中の徐派睡眠時に十分な睡眠時間を取ることは、良質な睡眠を得るのみならず、糖代謝やホルモン放出、免疫能、記憶力の改善につながる。良質な睡眠を得るために、HUS は少なくとも 3 時間は得るべきと推奨されている。本研究において、非肥満群の HUS 中央値は 5 時間を超えていたが、肥満群は 4 時間未満であった。非肥満群の半分以上は夜間覚醒がなかった。この結果から、肥満と夜間頻尿/HUS の短縮との関連が示唆された。

日本では、メタボリック症候群は、男性で腹囲 85cm 以上、女性で 90cm 以上、かつ高血糖や脂質異常症、高血圧のいずれかが 2 つを合併するものと定義されている。本研究で、肥満群、非肥満群でメタボリック症候群の定義に合致した人はそれぞれ 8 人 (27%) と 1 人 (3%) であった。このように、本被験者は比較的若く、肥満群でさえメタボリック症候群の頻度は低かった (つまり代謝異常がさほど重度ではない集団であった)。しかし、CLSS 質問票から得た夜間排尿回数や自動排尿モニタリング装置から得られた HUS は両群間で有意に

異なっており、この2つの項目で高いオッズ比を呈していた。本観察研究から、1回以上の夜間頻尿とHUSの短縮は明らかな肥満の症状（一部はメタボリック症候群含む）であると思われた。

本研究では、肥満群の最大膀胱容量は非肥満群よりも低い傾向があった。膀胱容量の低下は、一般的に加齢（すなわち、過活動膀胱）とともに生じる。Kendingらは、肥満/2型糖尿病の雄ラットモデルにおいて次のような結果を報告している。生後16週の2型糖尿病ラットにおいて、正常ラットと比較し、1回あたりの排尿量の減少と、排尿回数の増加を認めた。しかし、生後27週の2型糖尿病ラットでは、膀胱のATP（アデノシン3リン酸）に対する反応に伴い、1回排尿量と排尿回数ともに増加していた。このことから糖尿病の罹病機関によって膀胱機能に変化していることが考えられた。さらに、動物実験において、腸骨動脈の内皮損傷モデルラットで、アテローム性動脈硬化による慢性膀胱虚血は、酸化ストレスおよび炎症誘発性サイトカインにより排尿筋過活動を誘発した。高血圧はまた、骨盤動脈血流に影響を与える可能性があり、その結果、膀胱コンプライアンスの低下を伴う膀胱の平滑筋の減少につながった。したがって、骨盤内の動脈硬化に由来した膀胱虚血が肥満群の膀胱容量の減少の原因の一因となった可能性がある。

久米島デジタルヘルスプロジェクトでは、日本人で増加している肥満またはメタボリック症候群を有する個人の包括的なライフスタイルを改善することを目的として、デジタルヘルスアプローチによる介入研究を行った。我々の以前の介入研究（宮里報告）において、デジタルデバイスによる介入群で、夜間排尿回数は介入開始前と介入後6カ月の間に有意な変化はなかったが、非介入群において6カ月目で有意に悪化（夜間排尿回数が増加）していた（前： 1.0 ± 0.7 回 vs 6カ月目： 1.5 ± 0.5 回、 $p < 0.05$ ）。したがって、自動排尿モニタリング装置は夜間頻尿のモニターに有益であると思われ、介入により夜間頻尿悪化の予防ができる可能性があるとしている。この介入研究が支持するように、本研究により、肥満と自動排尿モニタリング装置によって測定された夜間頻尿、HUSの間に関連があることを示唆された。自己申告・紙ベースの排尿日誌と異なり、自動排尿モニタリング装置のようなデジタルヘルスアプローチは、夜間頻尿のマネージメントに便利で有益である。

本研究にはいくつかの限界がある。はじめに、研究参加者が少なく、それが統計解析での幅広い信頼区間に影響したと考えられた。次に、自動排尿モニタリング装置による測定期間が諸事情によりほぼ1日のみとなっており、一般的に排尿日誌は3日間付けることが推奨されており、測定期間が不十分であった。3つ目に、下部尿路症状の評価のための質問票はCLSSしか採用していなかった。4つ目に、下部尿路症状をきたす男女に特有の疾患としての前立腺肥大症や骨盤臓器脱の有無についての情報がなく考慮していなかった。最後に、本研究の母集団は日本の南に位置する一つの離島住民より構成され、本研究結果を一般化することには注意が必要である。さらに大きな一般的な母集団において、肥満と各排尿パラメータ間に関連があるかを検証するさらなる研究を行う必要がある。これらの限界はあるが、夜間頻尿とHUSの短縮は肥満の一兆候と考えられる。

5. 結論

本研究は、地域住民において肥満と夜間頻尿の関連を明らかにした。夜間頻尿と入眠後第一覚醒までの時間（HUS）の短縮は肥満の一兆候となりえる。

