

# 学位論文要旨

学位申請者氏名: 斎藤雅文

題目: 日本人におけるコーヒー摂取が尿失禁及び腎機能へ及ぼす影響

平均余命と健康寿命との差は、要介護状態となる本人だけでなく、その介護者となる家族の負担も増加し、*quality of life* (QOL) が低下する懸念がある。そのため、国民の健康寿命の延伸を図ることが、我が国における急務の課題である。近年、習慣的にコーヒーを摂取する者は、その習慣のない者に比較して、*estimate glomerular filtration rate* (eGFR) が高値であることが報告されており、コーヒーが腎臓疾患の予防の一助となる可能性が期待される。一方、コーヒーに含まれるカフェインは、利尿作用を有することから、尿失禁を誘発する可能性を示唆する報告も存在している。

本研究では、我が国における平均余命の推移を予測することで健康政策のニーズが高まる集団を推定し、その集団における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁との関連を観察研究により評価した。併せて、日本人の健康な若年男女における2週間のコーヒー摂取が腎機能指標である血清クレアチニン値及び血清 *cystatin C* (CysC) 値、並びにそれぞれから算出した eGFR へ与える影響を評価し、我が国において、習慣的なコーヒー摂取を薦めることが有益な行動目標となり得るのかについて検討した。

## 第1章 習慣的なコーヒー等摂取と尿失禁リスクとの関連の文献レビュー

習慣的なコーヒー及びカフェインの摂取と尿失禁リスクとの関連について、PubMed を用いて、文献レビューを行った。その結果、コーヒー及びカフェイン等摂取と尿失禁との関連については、未だ一致したコンセンサスが得られていないことが明らかになった。また、日本人を対象集団とする研究が存在するものの、外的妥当性などの課題が残ることが示唆された。

これらを踏まえて、抽出された原著論文において、コンセンサスが一致していないこと、日本人を対象集団とした原著論文の質が高くないことから、我が国において、コーヒー摂取と尿失禁との関連を評価した質の高いエビデンスが必要であることが推察された。

## 第2章 年齢階級別の平均余命の性差からみた尿失禁リスクに関する関連研究の対象者の設定

コーヒー摂取と尿失禁との関連を評価するための対象集団を決定するため、ベイズ型 *age-period-cohort* 分析を用いて、平均余命の予測値を算出した。その結果、今後、全年齢階級において、男女ともに平均余命が延伸することが推察された。また、この将来予測において、全時点及び全年齢階級において、男性に比較して、女性の平均余命が長いことが予測された。また、高齢者においては、男性に比較して、女性の平均余命がより延伸することが想定され、性差のさらなる広がりが懸念された。

これらを踏まえて、男性に比較し、女性の健康政策のニーズの拡大が予測された。従って、我が国におけるコーヒー摂取と尿失禁との関連を評価するに当たっては、女性を対象集団に設定することとした。

### 第3章 中年期女性における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクとの関連

第1章および第2章の結果を踏まえて、女性3世代研究データベースを用いて、40-59歳の女性における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクとの関連を横断調査により検討した。なお、習慣的なコーヒーの摂取量の推定には、自記式食事歴調査法の質問票を用いた。一方、尿失禁の診断には、Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag 質問票を用いた。その結果、対象集団である中年期女性における尿失禁の有訴者は、35%であった。また、対象者におけるコーヒーの摂取量の平均値は、173.2 g / 1,000 kcal、カフェインの摂取の平均値は、232.5 mg / 1,000 kcal であった。なお、尿失禁ではない者と比較して、尿失禁の有訴者では、有意に年齢や Body mass index が高く、出産回数や喫煙者、栄養補助食品の利用者、減量へ取り組む者、脂質異常症、高血圧症、うつ病、便秘の既往歴を有する者が多いことが示された。その後、交絡因子多変量調整済みオッズ比の算出により、習慣的なコーヒー摂取と尿失禁との関連を評価したところ、コーヒーの摂取は、尿失禁と有意な関連を示さなかった。一方、カフェイン摂取についても、尿失禁と有意な関連は観察されなかった。

これらを踏まえて、40-59歳の日本人女性における横断調査により、習慣的なコーヒー摂取は、尿失禁リスクと関連しないことが明らかになった。

### 第4章 健常者におけるコーヒー摂取が及ぼす腎機能保護効果

第3章までの検討から、将来、健康政策のニーズが高まることが予想された集団における習慣的なコーヒー摂取は、尿失禁リスクに影響を及ぼさないことを確認した。これを踏まえ、喫煙習慣のない非肥満者の若年男女を対象とした無作為割付による交差試験を実施し、腎機能の指標として、血清クレアチニン値及び血清 CysC 値、並びにそれらを用いて eGFR を算出し、評価した。その結果、2週間のコーヒー摂取は、血清 CysC 値を低下し、血清 CysC 値から算出した eGFR を上昇させることを観察した。一方、血清クレアチニン値の有意な変化は観察されなかった。

これらを踏まえて、喫煙習慣のない非肥満者の若年男女における交差試験により、2週間のコーヒー摂取は、腎機能指標を有益に変化させることが示された。

結論として、本研究では、女性における QOL 低下の要因の1つである尿失禁について、中年期女性を対象に習慣的なコーヒー摂取と尿失禁の関連を検討し、両者の間には関連性は観察されなかった。また、短期間のコーヒー摂取が腎機能指標へ与える影響を評価し、健康な若年男女において血清 CysC 値から算出した eGFR を増加することを示した。従って、我が国において、習慣的なコーヒー摂取は、健康政策として検討する価値のある行動目標になり得る。

## Abstract of dissertation

Name of applicant for degree: Masafumi Saito

### **Title: Effects of coffee consumption on urinary incontinence and kidney function in Japan**

The difference between mean life expectancy and healthy life expectancy can increase the burden on not only the person who may become in need of nursing care but also members of his/her family who may have to provide nursing care, and can deteriorate quality of life (QOL). Therefore, it is an urgent task in Japan to prolong the healthy life expectancy of the population. Recent studies have shown that estimated glomerular filtration rates (eGFR) in people who regularly drink coffee are higher than those in people who do not, suggesting that coffee can contribute to prevention of kidney diseases. Other studies have shown that coffee consumption may induce urinary incontinence because of caffeine that is found in coffee and has the diuretic effect. In this study, I predicted populations in which health-policy needs are increased based on projected changes in life expectancy in Japan, and evaluated the relationship between regular coffee consumption and urinary incontinence in those populations through an observational study. I also evaluated effects of two-week coffee consumption on kidney function indicators (serum creatinine levels, serum cystatin C (CysC) levels, and eGFR values, which are calculated from the former two parameters) in healthy young Japanese men and women to examine if recommending regular coffee can be a beneficial behavioral objective.

### **Chapter 1 Literature review on relationship between regular coffee (or caffeine) consumption and urinary incontinence risk**

A literature review was conducted on a relationship between regular coffee or caffeine consumption and urinary incontinence risk by PubMed search. The result revealed the absence of established consensus on the relationship between coffee or caffeine consumption and urinary incontinence. In addition, some relevant studies were conducted in Japanese subjects, but were suggested to have problems on some points, such as external validity. These findings indicate that conclusions described in identified original articles were not consistent and original articles describing about the studies in Japanese populations were not of high quality, warranting needs for high-quality evidence on the relationship between coffee consumption and urinary incontinence evaluated in in Japan.

### **Chapter 2 Subject selection in studies relevant to urinary incontinence risk from a perspective of sex differences in life expectancy in different age categories**

To determine the population to be used for evaluation of the relationship between coffee consumption and urinary incontinence, predicted lengths of life expectancy were calculated using Bayesian age-period-cohort analysis. The result predicted that mean life expectancy would be prolonged in both men and women in all age categories. In this forecast, predicted life expectancy of women was longer than that of men at all time points and in all age categories. Moreover, a predicted increase in life expectancy of women was greater than that of men in the elderly population, a finding raising a concern about further broadening of sex difference. Based on these

findings, health-policy needs in women were predicted to increase more than those in men. Accordingly, I chose to use women as the subject population for evaluation of the relationship between coffee consumption and urinary incontinence in Japan.

### **Chapter 3 Relationship between regular coffee consumption and urinary incontinence risk in middle-aged women**

Based on the results described in Chapters 1 and 2, the relationship between regular coffee consumption and urinary incontinence risk in women aged 40–59 years was examined through a cross-sectional study using the Three-generation Study of Women on Diets and Health database. The self-administered diet history questionnaire form was used to estimate quantities of regular coffee intake. The Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag questionnaire form was used for diagnosis of urinary incontinence. The result revealed that 35% of the surveyed middle-aged women had a complaint of urinary incontinence. The survey results also revealed that the mean intake amounts of coffee and caffeine in participants were 173.2 g/1,000 kcal and 232.5 mg/1,000 kcal, respectively. It should be noted that in participants with a complaint of urinary incontinence, age and body mass index were significantly higher and the parity and proportions of cigarette smokers, dietary supplement users, individuals trying to lose weight, and individuals with a history of dyslipidemia, hypertension, depression, or constipation were greater compared with participants without a complaint of urinary incontinence. The odds ratio calculated from multivariate analysis after adjustment for confounding factors showed no significant relationship between regular coffee consumption and urinary incontinence. No significant relationship was also found between caffeine consumption and urinary incontinence. These results from the cross-sectional study in Japanese women aged 40–59 years indicate that regular coffee consumption was not related to urinary incontinence risk.

### **Chapter 4 Protective effect of coffee consumption on kidney function in healthy subjects**

Studies described in Chapters 1–3 demonstrated that regular coffee consumption had no appreciable effects on the urinary incontinence risk in a population in which health-policy needs are expected to increase. Based on this finding, I conducted a randomized crossover study to see effects of regular coffee consumption on kidney function measures (serum creatinine and CysC levels and eGFR calculated from these two parameters) in non-obese young men and women without a habit of cigarette smoking. The results revealed that two-week coffee consumption resulted in a reduced serum CysC level and an increased eGFR derived from serum CysC level. Meanwhile, no significant changes were observed for serum creatinine levels. These findings in the crossover study in non-obese young men and women without a habit of cigarette smoking indicate that two-week coffee consumption induced beneficial changes in kidney function measures.

In conclusion, I examined if urinary incontinence, which is a cause of QOL deterioration in women, had a link with regular consumption in middle-aged women, and found no link between the two. I also evaluated the effects of short-term coffee consumption on kidney function measures and demonstrated an increase in eGFR derived from serum CysC levels in healthy young men and women. Consequently, regular coffee consumption can be a behavioral objective worth considering as a health policy in Japan.

## 論文審査の結果の要旨

平均余命と健康寿命との差は、要介護状態となる本人だけでなく、その介護者となる家族の負担も増加し、Quality of Life (QOL)が低下する懸念がある。国民の健康寿命の延伸を図ることが、我が国における急務の課題である。近年、コーヒーの摂取と健康への影響について、エビデンスが集積しつつある。文献レビューにおいて、習慣的にコーヒーを摂取する者では糖尿病の発症リスクが低いことが示されている。糖尿病は、糖尿病性腎症などの腎機能障害と関連することが知られている。また、日本の健康診断受診者を対象にした横断調査により、習慣的にコーヒーを摂取する者は、その習慣のない者に比較して、Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)が高値であることを報告され、コーヒーが腎臓疾患の予防の一助となる可能性が期待される。一方、コーヒーに含まれるカフェインは、利尿作用を有することから、尿失禁を誘発する可能性を示唆する報告も存在する。すなわち、コーヒーが、腎・泌尿器系に与える影響は、未だ確定しておらず、コーヒー摂取が健康政策の一助となるか否か不明確である。

このため斎藤 雅文氏は、我が国における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁との関連を検討、及びコーヒー摂取の腎機能への影響を調べ、その結果を4章構成で論じている。具体的には、平均余命の推移を予測することで健康政策のニーズが高まる集団を推定し、その集団における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁との関連を観察研究により検討した。併せて、日本人の健康な若年男女における2週間のコーヒー摂取が腎機能指標である血清クレアチニン値及び血清シスタチンC値へ与える影響を評価し、我が国において、習慣的なコーヒー摂取を薦めることが有益な行動目標となり得るのかについて検討した。

第1章では、習慣的なコーヒー等の摂取と尿失禁リスクとの関連について、文献レビューを行った。その結果、コーヒー等摂取と尿失禁との関連については、未だ一致したコンセンサスが得られていない現状を明らかにした。また、日本人対象の研究は存在するものの、1,000名未満の小規模の検討のみであり、外的妥当性の観点から課題が残ることなどの示唆を得た。

以上、コンセンサスの不一致、日本人を対象集団とした原著論文の質の観点から、我が国において、コーヒー摂取と尿失禁との関連を評価した質の高い研究が必要であると考察した。

第2章では、コーヒー摂取と尿失禁との関連を評価するための対象集団を決定するため、ベイズ型 age-period-cohort 分析を用いて、平均余命の予測値を算出した。その結果、今後、男女ともに平均余命が延伸することが推察された。また、この将来予測において、全時点及び全年齢階級においても、男性に比較して、女性の平均余命が長いことが予測された。また、高齢者においては、男性に比較して、女性の平均余命の延伸が想定され、性差の広がり懸念された。

以上、中年女性における健康政策のニーズの拡大が予測されたため、我が国におけるコーヒー摂取と

尿失禁の評価に当たっては、女性を対象集団に設定することが妥当であると考察した。

第3章では、第1章および第2章を踏まえて、女性3世代研究データベースを用いて、3,000名以上の大規模疫学研究で、中年期女性における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクとの関連を横断調査により検討した。その結果、尿失禁の有訴者は、35%であった。また、対象者におけるコーヒーの摂取量の平均値は、173.2 g/1,000 kcal、カフェインの摂取の平均値は、総量 232.5 mg/1,000 kcalであった。なお、非尿失禁の者と比較して、尿失禁の者では、有意に年齢や Body Mass Index が高く、出産回数や喫煙者、栄養補助食品の利用者、減量へ取り組む者、脂質異常症、高血圧症、うつ病、便秘の既往歴を有する者が多いことを示している。その後、多変量調整済みオッズ比の算出により、習慣的なコーヒー摂取と尿失禁との関連を評価したところ、コーヒーの摂取量は、尿失禁と有意に関連しなかった。一方、カフェイン摂取量も、尿失禁と有意に関連しなかった。

以上、中年期女性における横断調査により、習慣的なコーヒー摂取は、尿失禁リスクと関連しないと結論付けている。

第4章では、第3章までの検討から、将来、健康政策のニーズが高まることが予想された集団における習慣的なコーヒー摂取は尿失禁リスクに影響を及ぼさないことを確認したことを踏まえ、習慣的なコーヒー摂取が腎機能障害との関連性が高い糖尿病等の疾患に対する予防効果が指摘されているので、慢性疾患への既往がない若年男女を対象とした無作為割付による交差試験を実施し、腎機能の指標として、血清クレアチニン値及び血清シスタチン C 値を用いて eGFR をそれぞれ算出し評価した。その結果、2週間のコーヒー摂取は、血清シスタチン C 値を低下させ、血清シスタチン C 値から算出した eGFR を上昇させることを観察した。その上、コーヒー摂取は、血清マグネシウム値や血清アディポネクチン値を上昇させ、Hemoglobin A1c 値を低下させた。一方、血清クレアチニン値の有意な変化は観察されなかった。

以上、喫煙習慣のない非肥満者の若年男女における交差試験により、2週間のコーヒー摂取は、腎機能指標を有益に変化させることが期待できると結論付けている。

以上、斎藤 雅文氏は、本論文において、女性における QOL 低下の要因の1つである尿失禁について、中年期女性を対象に習慣的なコーヒー摂取と尿失禁の関連を検討し、両者の間には関連性は観察されないことを明らかにした。また、短期間のコーヒー摂取が腎機能指標へ与える影響を評価し、健康な若年男女において血清シスタチン C 値から算出した eGFR が増加することを示した。すなわち、我が国において、習慣的なコーヒー摂取は、副作用は見られず、腎機能や糖代謝の改善が期待できることを見出した。従って、本研究は、平均余命と健康寿命との差の是正が急務の課題である我が国において、一つの嗜好飲料であるコーヒーが健康政策の一助となる可能性を提案するためのエビデンスとして有用であると考えられる。よって、本論文は、本研究科課程によらない博士（薬科学）論文に十分値すると判定した。