

氏名（本籍）	堀川 千嘉
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7466 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Dietary Sodium Intake and Incidence of Diabetes Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes – Analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) (日本人 2 型糖尿病患者における、塩分摂取量と糖尿病合併症との関係— JDCS による解析)
主査	筑波大学教授 医学博士 川上 康
副査	筑波大学准教授 博士（体育科学） 中田 由夫
副査	筑波大学講師 博士（医学） 山岸 良匡
副査	筑波大学講師 博士（医学） 高屋敷 明由美

論文の内容の要旨

（目的）

減塩は、2 型糖尿病患者の合併症発症リスク低下に関連するとされることから、各国の糖尿病治療ガイドラインでは食生活における減塩の重要性が明記されている。しかしながら、塩分摂取と心血管疾患・網膜症・腎症発症リスクの関連性についての疫学的報告は一般対象者による報告に限られており、2 型糖尿病患者における塩分摂取量と合併症発症リスクとの関連性については、未だに検討されていない。また、先行研究における糖尿病とナトリウムの縦断的な関連性の検討は、尿中ナトリウム排泄量と末期腎不全および総死亡率の関連性の検討にとどまっており、エビデンスが不足している。そこで本研究では、Japan Diabetes Complications Study (JDCS)より、2 型糖尿病患者における食事摂取中の塩分摂取量と糖尿病合併症発症リスクについて、縦断的に検討を行った。

（対象と方法）

対象者は、全国の糖尿病専門医療機関 59 施設に通院中の、糖尿病合併症の見られない、HbA1c 値が国際基準値で 6.5% 以上の 40-70 歳の 2 型糖尿病患者 1,588 名とした。1996 年のベースライン調査として、Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups (FFQg) を用い、過去 1~2 カ月の習慣的な栄養素および食品群摂取量を調査した。エンドポイントは、8 年後の心血管疾患、腎症、および網膜症の発症および総死亡リスクとし、ナトリウム換算を行った塩分摂取量を四分位に分け、Cox 比例ハザードモデルを

用いて、最も塩分摂取量が低い群 (Q1) を基準としたその他の群の、各種関連要因で調整したハザード比を算出した。解析には SAS ver.9.1 を用いた。

(結果)

ベースライン調査における対象者の平均年齢は 59 歳であり、平均罹病期間は 11 年、平均 HbA1c 値は 7.9%であった。四分位における塩分摂取量の平均値は、それぞれ Q1: 2.8g/日、Q2: 3.8g/日、Q3: 4.5g/日、Q4: 5.9g/日であった。また、観察期間中の各合併症の発症者は、心血管疾患: 132 名、腎症: 83 名、網膜症: 285 名であり、総死亡: 75 名であった。ベースライン時の塩分摂取量と収縮期血圧および拡張期血圧には、有意な関連性は見られなかった (それぞれ、p for trend= 0.76, 0.66)。一方で、塩分摂取量の多い者はアルコール摂取量が多く (Q1: 82.0g/日、Q2: 76.3g/日、Q3: 91.2g/日、Q4: 107.7g/日、p for trend= 0.01)、エネルギー摂取量が多い傾向 (Q1: 1469.5g/日、Q2: 1644.8g/日、Q3: 1828.5g/日、Q4: 2012.2g/日、p for trend< 0.01) が見られた。8 年後の合併症発症リスクとしては、心血管疾患発症リスクにおいて、塩分摂取量の増加とともに有意なリスク増加が見られた (ハザード比(HR) [95%信頼区間(95%CI)]はそれぞれ、Q2: 1.73 [1.00-3.00], Q3: 1.58 [0.88-2.84], Q4: 2.17 [1.21-3.970], p for trend=0.02)。更に、HbA1c 値が 9%未満の者と比較して、HbA1c 値が 9%以上の者は、塩分摂取量の最も多い群における心血管疾患発症リスクが高値となった(HR [95%CI]はそれぞれ、1.16 [0.56-2.39], 9.91 [2.66-36.87], interaction p< 0.01)。腎症・網膜症・総死亡については、塩分摂取量との間に有意な関連性は見られなかった (それぞれ、p for trend= 0.88, 0.55, 0.36)。

(考察)

日本人 2 型糖尿病患者における塩分摂取量の増加は、心血管疾患発症リスクの増加と関連することが明らかとなり、本結果は、これまでの欧米および日本における糖尿病治療ガイドラインにおける減塩指導を支持するものとなった。また、HbA1c 値が 9%以上の血糖コントロール不良の患者群において、塩分摂取量の最も多い群における心血管疾患発症リスクは特に高値となることが分かった (HR=9.91[2.66-36.87])。先行研究によれば、HbA1c 値が 1%増加するごとに、心血管疾患発症リスクは 18%増加することが報告されている。加えて、一般対象者におけるメタ解析では、高塩分摂取者はそうでない者と比較して、1.17 倍の心血管疾患発症リスクであることが報告されている。これらの先行研究を鑑みると、本研究における血糖コントロール不良かつ高塩分摂取の患者群は、相乗的な心血管疾患発症リスクの増加となることが推察される。

審査の結果の要旨

(批評)

日本人 2 型糖尿病患者において、塩分摂取量の多い者は心血管疾患発症リスクが増加し、更にそのリスクは血糖コントロール不良者で顕著となることを明らかとし、栄養指導における減塩指導は、糖尿病患者における合併症予防に有効であることを示唆する重要な知見を提供した優れた業績と判断した。

平成 26 年 12 月 25 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。