

2型糖尿病患者における仮面高血圧・早朝高血圧に及ぼす食塩の過剰摂取 及び極端な減塩の影響と動脈硬化病変の進展について

宇津 貴, 荒木 信一, 一色 啓二, 中尾 恵子

滋賀医科大学医学部内科学講座

概要 診察室血圧と家庭血圧の測定値差に影響を及ぼす因子について解析を行い、さらに食塩摂取量によって仮面高血圧の頻度が変わるのかどうかを検討した。また、食塩摂取量が臓器障害に影響を及ぼすかどうかについて検討を行うため、まず食塩摂取量と臓器障害の関連に関して断面的解析を行った。

対象は、滋賀医科大学糖尿病内分泌内科および腎臓内科外来に通院中の日本人2型糖尿病患者のうち、診察室血圧が140/80 mmHg未満かつ降圧薬の服用が無く検査等の説明に関し充分理解した上で文書同意を得られた者とした。食塩摂取量は1日尿中ナトリウム量から推定した。

対照193例(男性87例, 女性106例)のうち24時間の平均血圧が収縮期130 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満にコントロールされていたものを良好コントロール群(well controlled)、それ以外を仮面高血圧群(masked hypertension)と定義したところ、128(66.3%)例が仮面高血圧に分類された。多変量解析にて、加齢、AERまたはACE阻害薬の使用、診察室収縮期血圧高値とともに尿中ナトリウム排泄量、すなわち食塩摂取量が、それぞれ独立した仮面高血圧のリスク因子として同定された。尿中ナトリウム排泄量を低塩食;120 mEq/日未満(n=30)、中塩食;120以上200 mEq/日未満(n=90)、高塩食;200 mEq/日以上(n=73)の3群に分けたところ、仮面高血圧の頻度は、食塩摂取量が増えるに伴い、50%、63%、74%と上昇し、補正後の仮面高血圧発症相対リスクは低塩食に比し中塩食で5.3倍、高塩食で12.6倍となった。また、上腕一足関節脈波速度(brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV)は、コントロール良好群;1,471±259 mm/秒、仮面高血圧群;1,666±258 mm/秒と両群間に有意な(p<0.001)差異を認めた。以上、今回、われわれの検討において、2型糖尿病患者における仮面高血圧の頻度が高いことが明らかとされた。食塩制限が予後にどのような影響を及ぼすかについての追跡調査は、開始したところであるためまだ結論は出てない。今後、本当に食塩制限が有用であるのか、また有用であるとすればその効果は降圧(家庭血圧、夜間血圧も含む)によるものであるのかについて、追跡調査を継続し結論を得たい。

1. 研究目的

観察研究や介入研究の結果、食塩の過剰摂取が高血圧発症の発症・進展因子であることが明確にされている。高血圧は腎および心血管合併症の強力な危険因子であるため、糖尿病や慢性腎臓病患者はもとより、一般人口においても、臓器障害を予防するため減塩を中心とした生活習慣の改善が必要であることが、広く知られるようになっている。一方、極端な減塩が健康に悪影響を及ぼす可能性が以前から危惧されている。最近報告された疫学的研

究では、食塩摂取量が少ないことが心血管イベント発症リスク増加に関連することが報告されている。さらに、2型糖尿病患者において食塩摂取量が全体の5パーセント以下以下の群では死亡が増加することが報告された。過度な減塩は、レニン-アルドステロン系や交感神経系の亢進作用を有しているため、特にこれらの活動性が亢進する夜間から早朝にかけての血圧値が上昇する可能性がある。一方、我々をはじめとする多くの研究機関から、食塩の過剰摂取によって血圧の日内リズムが障害され、夜間や早

朝の血圧が上昇することが報告されている。そこで申請者は、食塩の過剰摂取及び過度な減塩が、血圧日内リズムの異常、特に夜間血圧や早朝血圧の上昇を引き起こし、2型糖尿病患者における腎症および心血管合併症の発症・進展に関与していると考え、検討することとした。他からも、2型糖尿病患者において早朝高血圧、夜間高血圧、仮面高血圧などの頻度が高く、これらの異常が報告されている。しかし、これらの血圧異常と食塩摂取量および臓器障害の関連を明確に示した報告はない。そこで、まず、診察室血圧と家庭血圧の測定値差に影響を及ぼす因子について解析を行い、さらに食塩摂取量によって仮面高血圧の頻度が変わるのかどうかを検討した。また、食塩摂取量が臓器障害に影響を及ぼすかどうかについて検討を行うため、まず食塩摂取量と臓器障害の関連に関して断面的解析を行った。

2. 研究方法

対象患者

滋賀医科大学糖尿病内分泌内科および腎臓内科外来に通院中の日本人2型糖尿病患者のうち、検査等の説明に関し充分理解した上で文書同意を得られた者を対象とした。なお、これまで、一般人口において、仮面高血圧は7-14%に認められることが報告されている。2型糖尿病患者における仮面高血圧の頻度はこれよりも高いと報告されており、降圧薬の投与を受けていない患者では30-47.5%は、また報告はすくないものの降圧薬投与を受けているものでは37.5%であったとされている。降圧薬の投与・非投与によって、仮面高血圧の頻度や規定因子が異なる可能性が考えられたため、本解析は降圧薬の有無にわけて行うこととした。しかし、今回研究対象とした24時間血圧測定を施行した症例の約90%に降圧薬投与が行われていたため、降圧薬投与下における仮面高血圧の頻度を検討した。また、仮面高血圧の要因を詳細に解析するために、今回の解析は診察室血圧が収縮期140 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満であったものを対象とした。

検査項目

・診察室血圧

ナースまたは検査技師が、医師が診察を行う場所以外で(可能な限り個室で安静座位)自動血圧計を用い複数回の測定を行い、その平均値を診察室血圧とした。

・24時間自由行動下血圧

外来受診時に24時間自由行動下血圧計(A&D社TM-2431)を装着し、日中・夜間のいずれも30分ごとに24時間連続して測定を行った。

・血液検査

可能なかぎり早朝空腹時に採血を行った。ただし、インスリン自己注射などを行うなど、絶食によって血糖コントロールが不安定あるいは低血糖となる可能性が高い場合は随時採血とした。

・尿検査(摂取食塩量の推定)

外来受診時に蓄尿容器を手渡し家庭にて24時間蓄尿を行った。24時間に排泄された尿中ナトリウム量から食塩摂取量を推定した。

・腎合併症の評価

血漿クレアチニン濃度より算出した推定糸球体濾過量、尿中アルブミン排泄量、尿蛋白量を評価した。

・血管合併症の評価

COLIN社製血圧脈波検査装置(form PWV/ABI)を用いて上腕-足関節脈波速度(brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV)とともに、足関節/上腕血圧比(ankle brachial index; ABI)を測定し、大血管ステイフネスおよび下肢動脈硬化症の評価を行った。

3. 結果

1)2型糖尿病患者における仮面高血圧の頻度

対照となった家庭血圧が140/90 mmHg未満にコントロールされていた2型糖尿病患者は、193例(男性87例、女性106例)であった。これらの患者のうち24時間の平均血圧が収縮期130 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満にコントロールされていたものを良好コントロール群(well controlled)、それ以外を仮面高血圧群(masked hypertension)と定義した。解析対象となった193例中65例が24時間平均血圧も良好にコントロールされており、128例が仮面高血圧に分類された。つまり、降圧薬治療下における仮面高血圧の頻度は66.3%と非常に高頻度であることが明らかとなった。良好コントロール群と仮面高血圧群の臨床的特徴を比較したところ(表1)、仮面高血圧群は、高齢、eGFR低値、尿中アルブミン排泄率(albumin excretion rate; AER)高値、アンジオテンシンII変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬あるいはア

表 1. 対象患者の臨床的特徴

Variable	Well controlled	Masked hypertension	P
n	65	128	-
Age (years)	60.5 ± 12.5	63.8 ± 9.4	0.04
Sex (% male)	35 (53.8)	52 (40.6)	0.08
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 4.3	24.9 ± 3.3	0.35
HbA1c (%)	7.3 ± 0.8	7.5 ± 0.9	0.15
T-Chol (mg/dl)	194 ± 32	196 ± 28	0.74
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	72.1 ± 20.3	66.4 ± 15.5	0.03
AER (μg/min)	18.8 (13.5–26.2)	31.3 (24.1–40.6)	0.02
Na intake (mEq/day)	171 ± 72	193 ± 70	0.04
Number of antihypertensive agents	1.52 ± 0.75	1.64 ± 0.71	0.29
Antihypertensive agents			
ACEI/ARB (%)	39 (60.0)	98 (76.6)	0.02
CCB (%)	38 (58.5)	72 (56.3)	0.86
Diuretics (%)	22 (33.8)	33 (25.8)	0.24

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; AER, urinary albumin excretion rate; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; CCB, calcium channel blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; Na, sodium; T-Chol, total cholesterol.

表 2. 各臨床パラメーターと仮面高血圧のリスク(年齢と性にて補正)

Variables	Hazard ratio (95% confidence interval)	P
Age	1.028 (0.999–1.02)	0.057
Sex (male)	0.61 (0.33–1.12)	0.11
BMI	0.99 (0.97–1.01)	0.15
HbA1c	1.421 (0.97–2.09)	
T-chol	1.003 (0.99–1.01)	0.55
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.99 (0.97–1.01)	0.15
AER (μg/min)	1.79 (1.07–3.01)	0.03
Na intake (mEq/day)	1.008 (1.003–1.013)	0.003
No of antihypertensive agents	1.33 (0.86–2.07)	0.20
Use of ACEI or ARB	2.36 (1.21–4.59)	0.01
Use of CCB	0.84 (0.45–1.56)	0.84
Use of diuretics	1.30 (0.70–2.54)	0.44
Office SBP	1.06 (1.02–1.10)	0.002
Office DBP	1.04 (0.99–1.08)	0.09

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; AER, urinary albumin excretion rate; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; CCB, calcium channel blocker; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; Na, sodium; T-Chol, total cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

ンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker; ARB) にて治療されているのが多く、尿中ナトリウム排泄が多いことが明らかとなった。

2) 2型糖尿病患者における仮面高血圧のリスク因子

次に、これら臨床的指標と仮面高血圧との関連について、年齢および性で補正し検討した(表 2)。その結果、AER 高値、ACE 阻害薬または ARB の使用、診察室収縮期血圧高値とともに、尿中ナトリウム排泄量すなわち食塩摂取量が、仮面高血圧のリスク因子であることが示された。つまり、糖尿病患者において、特に性糖尿病腎症を有する場合には、ACE 阻害薬または ARB の使用が第一選択とされ積極的に使用されるが、食塩摂取が過剰な状態においては、診察室以外での血圧が高値、つまり早朝あるいは夜間の血圧低下が障害されている状態である可能性が高いものと考えられた。

3) 2型糖尿病患者における仮面高血圧のリスク因子(多変量解析)

上記(1)(2)の検討結果にて仮面高血圧のリスク因子で

あることが示唆された AER、ACE 阻害薬または ARB の使用、診察室収縮期血圧および尿中ナトリウム排泄量とともに、年齢および性を独立因子として解析を行ったところ、加齢、AER または ACE 阻害薬の使用、診察室収縮期血圧高値とともに尿中ナトリウム排泄量、すなわち食塩摂取量が、それぞれ独立した仮面高血圧のリスク因子として同定された(表 3)。これらの結果より、高齢かつレニン-アンジオテンシン系阻害薬で治療されている 2 型糖尿病患者では、減塩が不十分であると仮面高血圧を来しやすいことが示された。

4) 食塩摂取量が及ぼす 2 型糖尿病患者における仮面高血圧の頻度の変化

尿中ナトリウム排泄量を低塩食(LSD) 120 mEq/日未満(n=30)、中塩食(MSD) 120 以上 200 mEq/日未満(n=90)、高塩食(HSD) 200 mEq/日以上(n=73)の 3 群に分け、仮面高血圧の頻度を検討した。

食塩摂取量が増えるに伴い、仮面高血圧の頻度は、50%、63%、74%と上昇し(図 1a)、補正後の相対リスクは

表 3. 2型糖尿病患者における仮面高血圧のリスク因子(多変量解析)

Variables	HR (95% CI)	P
Age	1.041 (1.009–1.074)	0.012
Sex (male)	0.810 (0.400–1.641)	0.56
AER (µg/min)	1.003 (0.999–1.007)	0.13
Na intake (mEq/day)	1.011 (1.005–1.017)	0.0003
Use of ACEI or ARB	2.134 (1.014–4.492)	0.046
Office SBP	1.073 (1.031–1.116)	0.0005

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; AER, urinary albumin excretion rate; ARB, angiotensin receptor blocker; CI, confidence intervals; HR, hazard ratio; Na, sodium; SBP, systolic blood pressure.

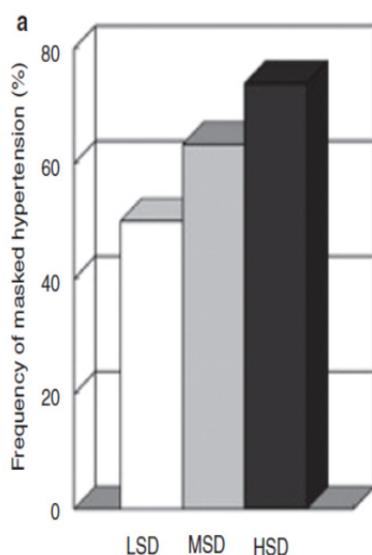


図 1(a). 2型糖尿病患者における 1 日食塩摂取量と仮面高血圧の頻度

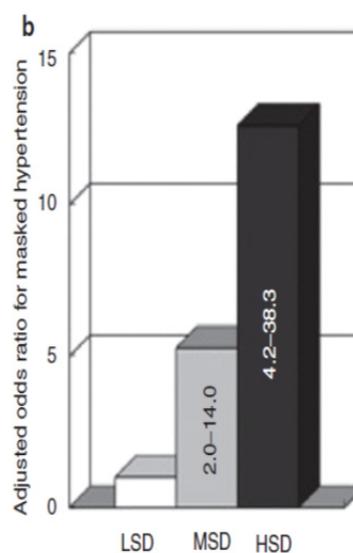


図 1(b). 2型糖尿病患者における 1 日食塩摂取量と仮面高血圧リスク(LSD を 1 とした相対リスク, 表示は 95%CI 値)

LSD に比し MSD で 5.3 倍、HDS で 12.6 倍となった(図 1b)。

5) 2型糖尿病患者における仮面高血圧の有無と血管合併症

コントロール良好であった患者群と仮面高血圧を呈した患者群において、ABI および baPWV の検討を行った。ABI 平均値は、コントロール良好群; 1.095 ± 0.106 、仮面高血圧群; 1.114 ± 0.105 と両群間の差異は認めなかった。一方、baPWV については、コントロール良好群; 1471 ± 259 mm/秒、仮面高血圧群; $1,666 \pm 258$ mm/秒と両群間に有意な($p < 0.001$) 差異を認めた。また、収縮期血圧値と baPWV の関連性を検討したところ、診察室における収縮期血圧と baPWV (図 2)、24 時間平均収縮期血圧と

baPWV (図 3) のいずれもが有意な相関関係を認めたが、24 時間平均が診察室よりも r 値が大であった。

4. 考 察

今回、われわれの検討において、2型糖尿病患者における仮面高血圧の頻度が高いことが明らかとされた。また、仮面高血圧の独立した規定因子として、1) 高齢であること、2) 診察室血圧が高値(140 mmHg 未満の範囲内においても)であること、3) ACE 阻害薬あるいは ARB を使用していること、4) 食塩摂取量が多いこと、があげられた。仮面高血圧患者の平均年齢が 63.8 歳、コントロール良好群の平均年齢が 60.5 歳であることも考えると、第一選択薬である ACE または ARB を使用している 60 歳を超えた 2 型糖尿

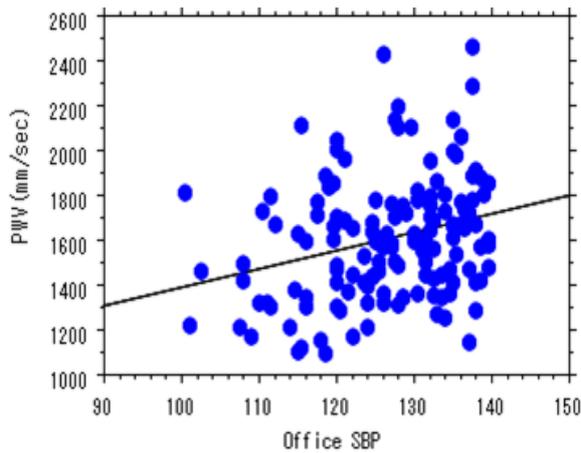


図 2. 診察室における収縮期血圧と baPWV の関係 (r=0.27, p<0.001)

病患者において、仮面高血圧が高頻度にみられ、食塩制限ができないとこのリスクが上昇することが示された。尿中ナトリウム排泄量 120 mEq/日以上(食塩換算 7.05 g/日以上)であれば 6 割以上が、尿中ナトリウム排泄量 200 mEq/日以上(食塩換算 11.8 g/日以上)であれば 7 割以上の患者が仮面高血圧であったことは、ガイドラインにおいて 1 日の食塩摂取量を 6 g 以下としていることの正当性を支持するものと考えられる。

今回、検討し結果を報告できた内容はすべて横断的な研究から得られたものである。また、食塩摂取量について

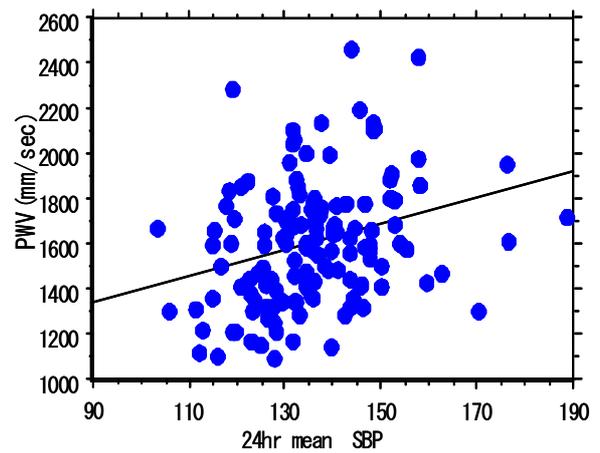


図 3. 24 時間平均収縮期血圧と baPWV の関係 (r=0.30, p<0.001)

介入は行っていない。そのため、本当に食塩過剰摂取が (1) 仮面高血圧を引き起こすのか、(2) 動脈ステイフネスに影響を与えるのかについては結論づけられない。

食塩制限が予後にどのような影響を及ぼすかについての追跡調査は、開始したところであるためまだ結論は出ない。今後、本当に食塩制限が有用であるのか、また有用であるとすればその効果は降圧(家庭血圧、夜間血圧も含む)によるものであるのかについて、追跡調査を継続し結論を得たい。

Effect of Dietary Sodium Intake on the Prevalence of Masked Hypertension and the Progression of Vascular Complications

Takashi Uzu, M.D.

Department of medicine, Shiga University of Medical Science

Summary

Over the past 20 years, it has been well established that blood pressure (BP) measurements taken in the office may not always correctly characterize a patient's typical BP level and ambulatory BP monitoring is better correlated with target organ damage than office BP. In addition, the condition with normal office BP but high ABP, called masked hypertension, is reported to be common and has been associated with increased cardiovascular risks. Masked hypertension was reported to be common in patients with type 2 diabetes. Both diabetes and hypertension increase the risk of cardiovascular disease and tight BP control was associated with a reduction in risk of diabetes-related death, heart diseases, stroke, and progression of retinopathy. Therefore, it is important to identify characteristics that would be suggestive of the masked hypertension in patients with type 2 diabetes. In addition, it is well established that the sodium sensitivity of blood pressure is elevated in the diabetic condition and circadian BP rhythm is disturbed by high dietary sodium intake in patients with sodium sensitive hypertension. Therefore, amount of sodium intake may be a determinant of masked hypertension. Therefore, we examined the effect of dietary sodium intake on the prevalence of masked hypertension in patients with type 2 diabetes.

A total of 193 outpatients with type 2 diabetes and office blood pressure <140/90 mmHg were recruited. Masked hypertension was defined as the office blood pressure <140/90 mmHg and 24-hr mean ambulatory blood pressure \geq 130/80 mmHg. Dietary sodium intake was estimated by measuring 24-hour urinary sodium excretion. The masked hypertension was found in 128 (66.3%) of the studied patients. By the age and sex adjusted univariate logistic regression analysis, urinary albumin excretion, the use of the inhibitors of renin-angiotensin system, office systolic blood pressure and the amount of dietary sodium intake were significantly associated with masked hypertension. Multivariate logistic regression analysis also identified that older age, elevated office SBP and high dietary sodium intake were independently associated with masked hypertension. Compared with low salt diet (sodium <120 mEq/day), the odds ratio for the risk of masked hypertension in medium salt diet (sodium 120- <200 mEq/day) and high salt diet (sodium \geq 200 mEq/day) were 5.3 ($p<0.001$) and 12.6 ($p<0.001$), respectively. Brachial-ankle pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, was elevated in patients with masked hypertension than those with well controlled.

These results indicated that sodium restriction may play a part in reducing vascular complications in patients with type 2 diabetes.