

2型糖尿病患者に及ぼす食塩摂取量の影響 24 時間血圧コントロールと心血管合併・腎症の進展とについて

宇津 貴

滋賀医科大学医学部内科学講座

概要 【目的】 2型糖尿病患者において、食塩の摂取量と短期血圧変動および腎症および心血管合併症の発症・進展を検討した。

【方法】 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。尿中 24 時間ナトリウム(Na)、カリウム(K)排泄量を測定とともに、256 例では24 時間血圧測定(ABPM)に関して断面的調査を行った。1996 年から2003 年に滋賀医科大学経過観察研究に登録された2型糖尿病患者で、eGFR 60mL/min/1.73 m²以上で、腎・肝疾患・癌既往・利尿剤服薬症例を除外した646 症例を対象とし、646 例では複合腎・心血管イベントを追跡調査した。

【結果】

断面調査: 日中収縮期血圧変動係数(day SBP cv)は年齢と有意な正の相関を、夜間収縮期血圧変動係数(night SBP cv)とは、腹囲、早朝-夜間血圧差、HbA1c が正の相関を示した。重回帰分析では、day SBP cv には年齢のみが、night SBP cv には腹囲、HbA1c、早朝-夜間血圧差、24 時間平均血圧値が、それぞれの規定因子として同定された。尿中 Na 排泄量、尿中 Na/K 比は短期血圧変動に関連する因子として同定されなかった。

追跡調査: 観察期間中(中央値 12 年)に、複合腎・心血管イベントは 149 例に発症した。腎・脳・心血管イベントの発症率は、尿中 Na 排泄量では差を認めなかったが、尿中 Na/K 比ではその値が最大である群のイベント発症率が最も高くなっていた。

【結論】 食塩摂取量と血圧の短期変動に関連は認められなかった。腎・心血管イベントには、食塩摂取量の指標である尿中 Na 排泄量ではなく、尿中 Na/K 比が影響を与えていた。食塩摂取量と血圧日内変動を共に評価した患者の調査は、開始されたところであるためまだ結論には至っていない。今後、本当に食塩制限が有用であるのか、カリウム摂取との関連はどうなのか、降圧(家庭血圧、夜間血圧も含む)との関連はあるのかなどについて、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⁽¹⁾。さらに、2型糖尿病患者において食塩摂取量が全体の 5 パーセント以下の群では死亡が増加することが報告された⁽²⁾。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。しかし、これまでの報告は食塩摂取量を思い出し法やスポット尿で評価したものが多く、ゴールドスタンダードとさ

れる24時間蓄尿法により評価されたものは少ない。また、近年、ナトリウム摂取量のみではなく、ナトリウムとカリウム摂取量の比が、心血管合併症に関与しているとの報告がなされている⁽³⁾。

そこで申請者は、食塩の過剰摂取及び過度な減塩が、血圧変動の障害を引き起こし、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、食塩摂取量との関連を検討することとした。また、カリウム摂取量に関する検討も加えて追跡調査を行った。

また、高血圧患者や糖尿病患者において、血圧の変動性が心血管疾患や慢性腎臓病(CKD)に関与しているとの報告がなされているため、24時間血圧測定を用い、短期的な血圧変動におよぼす食塩摂取量の影響について横断的解析を行った。

2. 研究方法

2.1 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。

2.2 短期血圧変動に関する断面的調査

自由行動下血圧(ABPM)での短期血圧変動性とその規定因子を探索することにより、食塩摂取量および合併症と関連を検討するため、当院受診中の256例(男性148例)の糖尿病患者を対象に合併症評価とともにABPMを行った。

2.3 ナトリウムおよびカリウム摂取に関する追跡調査

1996年から2003年に滋賀医科大学経過観察研究に登録された2型糖尿病患者で、eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上で、腎・肝疾患・癌既往・利尿剤服薬症例を除外した646症例を対象とし、2012年度末までの複合腎・心血管イベント(腎代替療法、心筋梗塞、狭心症、入院加療を要したうっ血性心不全、脳梗塞、脳出血、血管再建術を要した末梢動脈疾患)を評価した。

2.4 検査項目

・外来血圧

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およびカリウム量からそれぞれの摂取量を推定した。

3. 結果

3.1 短期血圧変動の規定因子

対象患者の平均年齢(標準偏差)は65.4±10.0歳、糖尿病罹病期間は、16.7±10.2年であり、BMI 24.6±3.9 kg/m²、腹囲 89.4±11.0 cmであった。日中収縮期血圧変動係数(day SBP cv)は年齢と有意な正の相関を(図1)、夜間収縮期血圧変動係数(night SBP cv)とは、腹囲(図2)、早朝-夜間血圧差、HbA1cが正の相関を示した。重回帰分析では、day SBP cvには年齢のみが、night SBP cvには腹囲、HbA1c、早朝-夜間血圧差、24時間平均血圧値が、それぞれの規定因子として同定された。尿中ナトリウム排泄量、および尿中ナトリウム/尿中カリウム比は短期血圧変動に関連する因子として同定されなかった。

3.2 ナトリウムおよびカリウム摂取量と複合腎・心血管イベント

表1に対象とした患者の追跡開始時臨床的特徴を示す。平均年齢59歳、平均HbA1c 7.6%であり、平均食塩摂取量は13.5 g/日であった。観察期間中(中央値12年)に、複合腎・心血管イベントは149例に発症した(21.3/1,000人年)。その内訳は、腎代替療法導入17例、心筋梗塞25例、狭心症53例、うっ血性心不全による入院10例、脳梗塞30例、脳出血9例、血行再建を要した末梢動脈疾患7例であった。

図3, 4に尿中ナトリウム排泄量および尿中Na/K比別による腎・脳・心血管イベントの累積発症を示す。

尿中ナトリウム排泄量を4分位し、腎・脳・心血管イベン

トの発症率を観察した(図3)ところ、イベント発症は食塩摂取量に影響を受けていなかった。ところが、尿中ナトリウム／カリウムの比を同様に4分位で評価したところ、その比

が最小(<2.95)である群のイベント発症が最も少なく、最大(>4.72)である群のイベント発症率が最も高くなった(図4)。

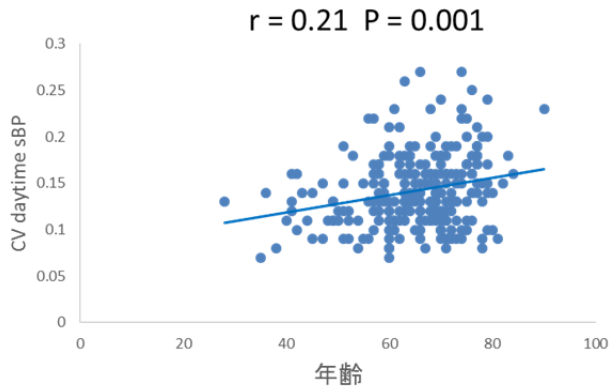


図1. 日中血圧変動と年齢



図2. 夜間血圧変動と腹囲。r = 0.24 P < 0.001

表1. 対象患者の臨床的特徴 (追跡調査)

症例数 (n)	646
性別 (男、%)	57
年齢 (年)	59 ± 10
糖尿病罹病期間 (年)	11 ± 8
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.4
HbA1c (NPGS値、%)	7.6 ± 1.1
収縮期血圧 (mmHg)	134 ± 18
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 10
RAS抑制薬の服薬 (%)	16
総コレステロール (mg/dl)	214 ± 34
HDL-コレステロール (mg/dl)	55(46- 65)
中性脂肪 (mg/dl)	100 (72 - 150)
尿中アルブミン排泄率 (μg/min)	12 (6-31)
腎症病期 (normo/micro/overt, %)	67/28/5
eGFR (ml/min/1.73m ²)	88 ± 18
尿中ナトリウム排泄量 (g/日)	5.3 ± 2.1
推定塩分摂取量 (g/日)	13.5 ± 5.6
尿中カリウム排泄量 (g/日)	2.38 ± 0.90

4分位による4群での比較

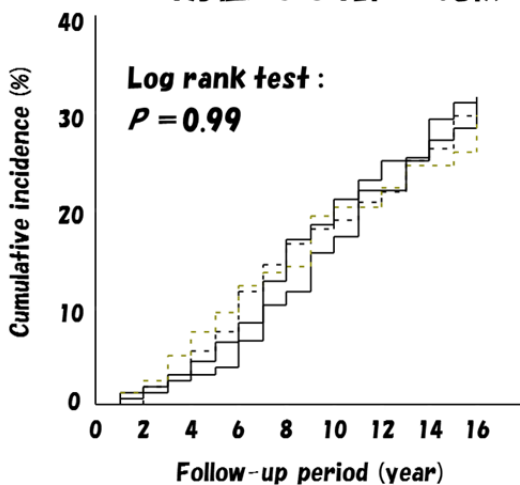


図3. 食塩摂取量と複合イベントの発症

4分位による4群での比較

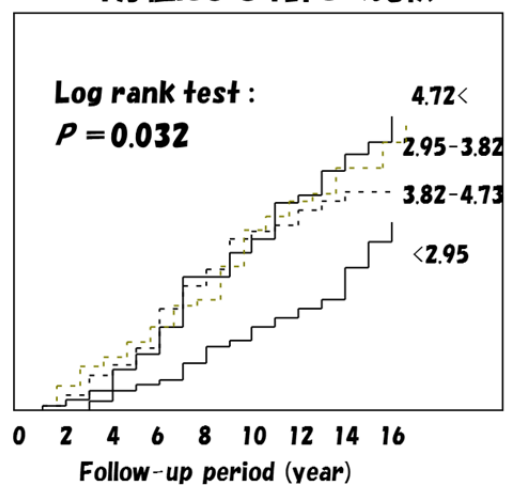


図4. 尿中 Na/K 比と複合イベント発症

4. 考 察

我々はこれまで、血圧日内変動に食塩摂取量が深く関わっていることを明らかにし、減塩や利尿薬によって障害された日内変動が正常化することを報告している。今回の検討においては、ABPM を用いた短期的血圧変動における食塩摂取量の関与を検討したが、両者に明らかな関係は認めなかった。しかし、今回の検討は介入研究ではなく、断面調査でしかない。今後は、減塩や利尿薬が短期的血圧変動に及ぼす影響を評価する必要がある。

一方、腎機能が正常である2型糖尿病患者を対象とした長期前向き経過観察研究の成績より、糖尿病患者における腎・心血管複合イベントは、尿中ナトリウム排泄ではなく、尿中ナトリウム/カリウム比が関与している可能性が示された。今回の結果には示していないが、尿中カリウム排泄量高値群では、尿中ナトリウム排泄量に関わらず、**baseline** の血圧が低く、その後の腎・心・脳血管疾患の発症リスクが尿中カリウム排泄量低値群に比して抑制されていた。特に、この関連性は、男性において明らかであった。

糖尿病患者において、尿中ナトリウム排泄量で推定した食塩摂取量が、心血管疾患にどのような影響を与えるかについては、いまだ一定の見解が得られていない。カリウム摂取は、食塩感受性の高い(あるいは食塩過剰摂取下の)高血圧患者の降圧効果を有することは以前から知られている。もちろんカリウムの過剰摂取は、慢性腎臓病(CKD)患者における高カリウム血症のリスクとなる。また、カリウムは約10%が便中に、残りの90%は尿中に排泄されるが、ナトリウムとは異なり細胞内プールが非常に大きい

ため、その排泄量は様々な因子に影響を受けやすく変動も大きい。摂取量が一定の状態では、ナトリウムは排泄量の日差変動が少なく、ナトリウム排泄量=ナトリウム摂取量となる。一方、カリウム排泄量はナトリウムに比し、日差変動が大きい。減塩よりもカリウム摂取を勧めることが血圧管理や腎・心血管合併症予防に優れるか否かについては、今後、聞き取り調査などに基づく摂取量推定なども行うことで検証を考えたい。

食塩制限は血圧日内変動に影響を及ぼし、血圧日内変動は腎・心血管疾患のリスク因子である。食塩摂取量と血圧日内変動を共に評価した患者の調査は、開始されたところであるためまだ結論には至っていない。今後、本当に食塩制限が有用であるのか、カリウム摂取との関連はどうか、降圧(家庭血圧、夜間血圧も含む)との関連はあるのかなどについて、追跡調査を継続し結論を得たい。

文 献

- 1) Stolarz-Skrzypek K, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*. 2011; 305: 1777-85
- 2) Ekinci EI, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 703-709
- 3) Yang Q, et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1183-91

Effect of Dietary Sodium Intake on the 24-hr Blood Pressure and the Progression of Renal and Vascular Complications

Takashi Uzu

Department of Medicine, Shiga University of Medical Science

Summary

Objective: To examine the effect of the amount of dietary salt intake on the short-term variability of blood pressure and renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes.

Methods: Variability of blood pressure were analyzed using 24-hr ambulatory blood pressure monitoring in 256 patients. We also performed 24-hr urinary collection in 646 cases and followed up.

Results: Cross sectional analysis revealed that variability of blood pressure were not affected by the urinary sodium excretion. In the follow up study (median 12 years), 149 participants developed the primary composite endpoints including renal and cardiovascular outcome. We divided into 4 groups based on urinary sodium excretion or urinary sodium/potassium ratio. Urinary sodium excretion did not affect the renal and cardiovascular outcome. These results indicate that dietary sodium intake was not significantly associated with renal or cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. However, patients in the group of the highest sodium/potassium ratio had significantly poorer event-free survival rate as compared with patients in the highest sodium/potassium group. In addition, we found that patients who had consumed the highest levels of potassium (highest urinary potassium excretion) were less likely to develop renal or cardiovascular diseases.

Conclusion: Our analysis indicates that high sodium intake is strongly and independently associated with an increased risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in overweight persons. There is, however, a correlation between the dietary sodium/potassium ratio and renal-cardiovascular disease. We also found that patients with the highest levels of urinary potassium excretion were less likely to develop renal or cardiovascular diseases than those with the lowest group. These results may indicate that “the best strategy for good health is to eat less sodium and more potassium”