

## 博士論文審査結果要旨

【報告番号】 甲 第 34 号

【学位申請者】 川畑 奈緒

【論文題目】 栄養摂取が腎障害の進行および移植腎の予後に与える影響

【論文審査 審査委員】

主査 上原誉志夫 教授

副査 村上昌弘 教授、吉浦健太 教授、小原敏郎 教授、丸田直美 教授

糖尿病には 1 型糖尿病と 2 型糖尿病とがあり、日本では肥満と関連する 2 型糖尿病が多く、腎不全により血液浄化法に移行する原因疾患としてきわめて重要である。糖尿病による腎障害の進展防止は医療的にも喫急の課題となっている。本研究は、糖尿病性腎症の進展及び腎移植治療後の再燃を防止するために、栄養学的なアプローチ法を様々な観点から追及するきわめて斬新的な試みといえる。

本論文は主に 3 部構成からなり、1) 2 型糖尿病患者 72 を対象に、食行動の偏りに焦点を当て行動面からの進展防止を図ろうとする研究、2) 糖尿病性腎症前期 40 名及び腎症 31 名を対象に、腎障害進展への寄与因子を臨床的、栄養学的に探究し、栄養指導の在り方を追求する研究、及び 3) 糖尿病性腎不全の治療として導入された腎移植での移植腎の糖尿病性腎症再発防止への臨床的栄養学的要因について、52 名の患者を対象に移植後 12 ヶ月間の追跡調査を実施している。

これらを通して、糖尿病患者の脂質への嗜好性が高いこと、また腎症への進展には食塩量の増加が血圧とは独立して関係していることを見出した。腎障害を有する患者では、食塩摂取自体が腎障害進展に関係する、移植腎の予後には食塩摂取量や BMI が関係し、特に食塩摂取量の管理が重要であることを見出した。さらに、移植腎の予後についても、術後一ヶ月での腎機能低下を防ぐことの重要性や 12 ヶ月での予後についても食塩摂取の管理の重要性を見出した。移植腎における栄養管理の方策については、日本ではこれまで報告がほとんどなく、食塩管理の重要性を見出した意義は大である。

論文審査は平成 31 年 1 月 31 日に実施され、一部修正する必要性を指摘されたため、主査の指導のもとで複数回の修正が行われた。最終修正論文は平成 31 年 2 月 20 日に提出され、また同日学内外より 19 名の参加者のもと公聴会が実施された。論文審査委員会は、英語論文での外国語試験及び論文審査での専門性試験に合格と認め、さらに最終修正論文及び公聴会の結果を受け、審査委員全員一致により、川畑奈緒氏が共立女子大学家政学研究科人間生活学専攻博士の最終試験に合格したと認定した。

## 学位論文要旨（和文）

### 題目 栄養摂取が腎障害の進行および移植腎の予後に与える影響

わが国では、糖尿病有病者と糖尿病予備群は、いずれも約1,000万人と推測されている。一方、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease、以下CKD)患者は1,330万人と言われていることから、両疾患はcommon diseaseと言える。さらに、毎年3万5千人以上のCKD患者が透析に導入され、その内40%以上が糖尿病腎症に起因するCKD(糖尿病腎症)であることから、透析に導入される患者を減少させるためには、糖尿病腎症の発症・進展を阻止することが急務と考えられている。CKDは進行すると末期腎不全に陥り、血液透析、腹膜透析、移植を必要とする。CKDは早期に対処すれば、重症化を抑制でき、治癒を望むことが可能である。生活習慣の変化を背景に、腎臓病の成因と病態が大きく変化しているなか、腎機能を維持する食事療法の確立は重要である。

本研究は、栄養摂取が腎障害の進行および移植腎の予後に与える影響を明らかにすることを目的とした。まず、1)糖尿病治療の基本である食事療法のアドヒアランスを高めることを目的に、糖尿病患者のエネルギー過剰摂取に関わる栄養学的要因を明らかにし、糖尿病患者の食行動と栄養素摂取量との関係を検討した。次に、2)糖尿病患者において、糖尿病腎症の発症リスクを、さらには末期腎不全への進展リスクを軽減することを目的に、糖尿病腎症の発症・進展に関連する栄養学的因子を検討した。最後に、3)末期腎不全に進展した患者に対する治療法の一つである腎移植に焦点を当て、腎移植を受けた患者の腎機能低下を防ぐことを目的に、移植後の腎機能に関連する臨床的および栄養学的因子を検討した。具体的な解析結果は以下の通りである。

まず始めに、2型糖尿病患者の食行動の偏りが、いかなる食事摂取状況と関連しうるかを明らかにするため、2型糖尿病患者72名(男性49名、女性23名)を対象に、食行動質問表における7つの食行動領域別得点率と、総エネルギー摂取量、栄養素摂取量および食品群別摂取量との関連を検討した(第2章)。

7つの食行動領域と総エネルギー摂取量および栄養素摂取量との関連では、「食事内容」の偏りは男女ともに脂質摂取量の有意な独立因子であった。女性では「食べ方」が全ての栄養素摂取量といずれも有意な独立因子であった。さらに、7つの食行動領域と食品群別摂取量との関連では、男性では「食生活の規則性」の偏りがアルコール飲料の摂取量と、女性では、「食事内容」の偏りは肉・魚・卵・大豆製品の摂取量と、「食動機」の偏りは果物の摂取量と、「空腹、満腹感覚」の偏りは乳製品の摂取量と、いずれも有意な独立因子であった。以上より、2型糖尿病患者では特定の食行動領域が血糖コントロール不良につながると考えられる栄養素および食品群の摂取量と関連することを明らかにした。

次に、2型糖尿病患者において、どのような臨床的因子および栄養学的因子が腎症合併につながるかを明らかにするために、腎症前期群40名と腎症群31名の2群間で背景因子を比較した。さらに、これらの因子から交絡因子を除外するために、多重ロジスティック回帰分析にて腎症合併に関連する独立因子を検討した(第3章)。

BMI、高血圧患者の割合、収縮期血圧、中性脂肪、尿酸、血圧補正後大動脈脈波伝播速度(corrected pulse wave velocity、以下PWVc)が腎症群で腎症前期群に比し有意な高値を示し、糖尿病罹病期間および食塩摂取量が腎症群で腎症前期群に比し多い傾向を示した。

さらに、食塩摂取量、尿酸およびPWVcが腎症発症・進展の独立した関連因子であることが明らかにされたことから、2型糖尿病腎症の発症・進展には、肥満、脂質異常症、動脈硬化、食塩摂取過剰が関連し、特に動脈硬化と食塩摂取過剰は腎症の発症・進展の独立した危

険因子と考えられた。

最後に、腎移植患者の臨床的および栄養学的要因を 1 年間前向きに観察した。移植後 1 年目の腎機能に関連する臨床的、身体的および栄養学的要因を明らかにするために、腎移植術を施行した 20 歳以上の患者 52 名(男性 32 名、女性 20 名)を対象に、移植後 12 ヶ月における血清クレアチニン(以下、Cr)値の関連因子の横断的解析を行った。さらに、血清 Cr 値の分布と推移を検討し、血清 Cr 値の関連因子の解析を行った (第 4 章)。

移植時から移植後 12 ヶ月までの血清 Cr 値には、男性では食塩摂取量が、女性では BMI が独立した決定因子であることが示された。血清 Cr 値は腎移植後急速に改善するが、1 ヶ月には血清 Cr 値が高値を示した群と低値を示した群とに分かれ、以後 12 ヶ月継続することが明らかとなった。

以上の研究成果より、末期腎不全に陥る最大の原因疾患である糖尿病患者に焦点を当て、栄養摂取が腎障害の進行に与える影響について検討した結果、食塩摂取量が血圧と独立して腎症の発症および進展に影響を与えること、さらに、糖尿病患者を含む腎移植患者についても、食塩摂取が血圧と独立して腎移植後の腎機能に関連することが新たに明らかとなった。

## 學位論文要旨 (英文)

題目 The effect of nutritional intake on the progression of kidney injury and the prognosis of renal transplant

Chronic kidney disease (CKD) is one of the common diseases worldwide. However, not only the inhibition of progression of CKD but also the cure of CKD will be promising if it is properly treated at the early stage. The establishment of nourishment management is extremely important because the onset and progression of CKD is closely associated with one's lifestyle including the deflection of dietary habits.

This paper mainly consists of three clinical studies. The purpose of the first study was to clarify what deflection of feeding behavior was associated with various dietary components or with the improvement in adherence of dietary treatment in diabetic patients without nephropathy, because diabetes mellitus is one of the leading diseases causing CKD. The aim of the second study was to investigate clinical and nutritional factors associated with renal involvement in patients with type 2 diabetes. The aim of the third study was to investigate the clinical and nutritional factors influencing the renal function of transplanted kidney during a one-year follow-up period after transplantation.

In the chapter 2, we studied what feeding behavior deflection was related to concrete dietary intake status. "Food preference" deflection correlated significantly with lipid intake in both men and women. "Eating cycle" deflection correlated significantly with alcohol intake in men.

On the other hand in women, the "eating manner" deflection correlated significantly with all nutrient intake. "Food preference" deflection correlated significantly with meat/fish/egg/soy bean product intake, "hunger or eating motivation" with fruit intake, and "hunger and satiety sensation" with dairy products. Our results suggest that modifying feeding behavior could result in a good control of blood glucose level in type 2 diabetic patients.

In the chapter 3, we investigated clinical and nutritional factors associated with renal involvement in patients with type 2 diabetes. The patients were divided into two groups; Group I consisted of 40 patients with both an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  and normoalbuminuria, and Group II consisted of 31 patients with either microalbuminuria/overt proteinuria or an eGFR of  $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Group II had significantly higher values for BMI, the duration of diabetes, triglycerides, uric acid and PWVc than Group I. Group II tended to have a high salt intake compared to Group I. The multivariate logistic analysis revealed that the daily salt intake, PWVc and uric acid were independent factors associated with renal involvement. Our data suggest that a high salt intake, in addition to arteriosclerosis, is associated with renal involvement in our cohort with type 2 diabetes.

In the chapter 4, we investigated the clinical and nutritional factors influencing the renal function of the transplanted kidney during a one-year follow-up period after transplantation. A stepwise multiple regression analysis demonstrated that the salt intake in male recipients was an independent predictor of the renal function at 12 months, while the BMI was an independent factor in female recipients. The serum Cr concentrations of both male and female recipients were decreased at 1-month, and then remained almost constant for 12 months. Moreover, the serum Cr concentrations at 12 months were significantly correlated with those at 1 month.

The results from these three studies indicated that the correction of the mal-deflection of feeding behavior and the reinforcement of low salt diet were important to decrease the intake of the food or nutritional components which lead to poor control of blood sugar and to inhibit the onset and progression of diabetic nephropathy. Moreover, in order to protect the renal function of kidney transplant recipients, the management of dietary salt intake and body weight was indicated to be important in male and female patients, respectively.