

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

平成 31 年 3 月博士（学術）授与論文

博甲第 34 号

共立女子大学大学院

家政学研究科

川 畑 奈 緒

## 目 次

第1章 序論	(1)
1-1 研究の背景	
1-2 研究目的と本論文の構成	
第2章 2型糖尿病患者における食行動の偏りと栄養素摂取量および食品群別摂取量との 関連	(5)
2-1 諸言	
2-2 方法	
2-2-1 調査方法	
2-2-2 解析方法と倫理的配慮	
2-3 結果	
2-3-1 対象者の属性	
2-3-2 食行動領域と食事摂取量との関連	
2-4 考察	
2-5 結語	
第3章 食塩摂取の2型糖尿病腎症の発症・進展に及ぼす役割	(18)
3-1 諸言	
3-2 方法	
3-2-1 調査方法	
3-2-2 解析方法と倫理的配慮	
3-3 結果	
3-3-1 対象者の属性	
3-3-2 食事摂取量	
3-3-3 独立因子の検討	
3-4 考察	
3-5 結語	

第4章 腎移植後1年での腎機能に影響する臨床的および栄養学的因子に関する観察研究 (28)

4-1 諸言

4-2 方法

4-2-1 調査方法

4-2-2 解析方法と倫理的配慮

4-3 結果

4-3-1 対象者の血清Cr値の推移

4-3-2 ドナーおよびレシピエントの背景因子

4-3-3 移植後12ヶ月における血清Cr値の関連因子の横断的解析

4-3-4 血清Cr値の層別化と血清Cr値の関連因子の解析

4-4 考察

4-5 結語

第5章 総括 (44)

引用文献 (46)

掲載論文一覧 (53)

謝辞 (54)

## 第1章 序論

### 1-1 研究の背景

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患である。1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島β細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する。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<sup>1)</sup>。一方、血液中の毒素を濾過によって尿中に排泄している糸球体(腎臓の表層にある細い毛細血管の塊)の機能は糸球体濾過量(以下、GFR)で現される。このGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の状態が3ヶ月以上持続する慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease、以下CKD)患者は1,330万人と言われている<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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。

糖尿病患者において、腎症をはじめとする合併症の発症を阻止するためには、体重、血糖、血圧、血清脂質などの合併症に関わる因子を良好な状態に保つことが重要である。これらの指標を良好にコントロールするためには、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が重要である。特にわが国における2型糖尿病の増加の背景に肥満の増加があり、日常生活における運動量の減少のみならず、食生活習慣の変化による影響が考えられる<sup>4)</sup>。肥満は糖尿病発症と強く関連し、体格指数(以下、BMI)22~25 kg/m<sup>2</sup>の過体重は糖尿病発症を増加させる<sup>5)</sup>。したがって、糖尿病の食事指導にあたって、摂取エネルギーの適正化は肥満の是正やインスリン抵抗性の改善に有効であり、大きなウエイトを占めている。さらに、高動物性脂肪食、高単純糖質食、低複合糖質食を特徴とする食習慣が糖尿病の発症を増加させることも示唆されている<sup>6)</sup>ことから、エネルギー摂取量のみならず、食物の摂取内容についての是正も重要であることが明らかにされてきた<sup>7)</sup>。さらに、糖尿病患者にしばしば認められる食行動の異常が、糖尿病の食事療法の実行、継続を

妨げる要因として注目されている<sup>8,9)</sup>ことから、食事療法の継続を支援するには、摂取量の増加を招きやすい行動、あるいは摂取量の減少に関連する行動などについて把握しておく必要がある。そこで、我々は2型糖尿病患者を対象に、食行動質問票によるアンケート調査を行い、エネルギー過剰摂取に関わる栄養学的要因を検討した。

一方、糖尿病患者では、微量アルブミン尿の出現は早期腎症への進展の予測因子であり、それが顕性蛋白尿に進展すると腎機能は加速度的に低下し、短期間で末期腎不全に至ると言われている<sup>10-12)</sup>。これまでの2型糖尿病患者を対象とした横断的研究では、微量アルブミン尿および顕性蛋白尿を呈する患者は、全体の39%および10%を占め、特にアジアやヒスパニック系の患者においては、微量アルブミン尿が43%、顕性蛋白尿が12%と多いことが報告されている<sup>13)</sup>。以上の背景から、わが国において糖尿病患者の微量アルブミン尿や顕性蛋白尿の危険因子を明らかにすることは重要と考えられる。そこで、我々は腎症発症に関わる因子を、2型糖尿病患者71名を対象とする後方視的研究にて解析した。

内科的治療および栄養管理を実践しても腎機能の低下が進行し末期腎不全に陥る CKD 患者は、先に述べたように少なくない。末期腎不全に対する治療として、血液透析、腹膜透析および腎移植の3つの腎代替療法がある。1980年代の免疫抑制薬シクロスポリンの導入以降、わが国における腎移植症例数は急速に増加し、2012年には1,610例に達した<sup>14)</sup>。この様に腎移植は透析療法に勝る末期腎不全に対する腎代替療法といえる。しかし、腎移植患者は移植後初期の段階で尿毒症の改善、免疫抑制薬による食欲亢進等により、体重増加をはじめとする身体組成の変化が、メタボリックシンドロームの発症や増悪、グラフト生着率および生存率と関連していることが明らかになってきた<sup>15-19)</sup>。よって、腎移植患者において、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明確化することは移植後の腎機能低下を防ぐことに繋がると考える。そこで、我々は腎移植を受けた52名(糖尿病腎症14名)を対象に、術後1年間の腎機能と臨床および栄養学的因子との関係を前向きに検討した。

本論文では、まず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、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、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。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ことから、本論文における研究成果の意義は大きいといえる。

## 1-2 研究目的と本論文の構成

### 1-2-1 目的

本研究は、管理栄養士の立場から、栄養摂取が腎障害の発症・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。まず始めに、CKDの原疾患のうち、最も透析導入患者数が多い糖尿病について検討した。特に、食事に代表される環境因子の影響を受ける2型糖尿病患者について、食事療法のアドヒアランスを高めることを目的として、食行動と栄養素摂取量との関係を明らかにした。次に、糖尿病患者が腎症を合併し、さらには進行しやすい背景因子を明らかにすることを目的に、糖尿病腎症の発症および進展に関連する栄養学的因子を検討した。最後に、末期腎不全に進行した患者に対する最適な治療法としての腎移植に焦点を当て、腎移植後の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。

### 1-2-2 本論文の構成

第2章は、2型糖尿病患者を対象に、「肥満症治療ガイドライン2006」(日本肥満学会)に引用されている坂田ら<sup>20)</sup>の食行動質問表を用いてアンケート調査を実施し、自記式半定量食物摂取頻度調査法である「エクセル栄養君食物摂取頻度調査」(建帛社)から算出した総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量および各食品群摂取量との関係を明らかにした。

第3章は、2型糖尿病患者を対象に、正常アルブミン尿かつ推定糸球体濾過量(eGFR)60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上の腎症前期群と微量アルブミン尿/顕性蛋白尿またはeGFR60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以下の腎症群に分け、臨床的背景および栄養素摂取量について、腎症の発症・進展に関わるかを明らかにした。

第4章は、移植後1年の腎機能に影響を与える栄養学的因子を明らかにし、腎移植患者の臨床的および栄養学的要因を1年間前向きに観察することにより、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について検討した。

## 第2章 2 型糖尿病患者における食行動の偏りと栄養素摂取量および食品群別摂取量との関連

### 2 - 1 諸言

2型糖尿病の発症には、遺伝的素因と環境因子の関与が重要である。とりわけ、わが国における2型糖尿病患者の急激な増加は、食習慣を含むライフスタイルの欧米化等、環境因子の変化が著しく影響しており、食事療法は、糖尿病治療において最も基本となる治療である。

食事療法においてエネルギーの過剰摂取の是正は必須であるが、高動物性脂肪食、高単糖質食、低複合糖質食を特徴とする食習慣が糖尿病の発症を増加させることも示唆されている<sup>6)</sup>。エネルギー摂取量のみならず、食物の摂取内容についての是正も重要であることが明らかにされてきた<sup>7)</sup>。

また、糖尿病患者にしばしば認められる食行動の異常が、糖尿病の食事療法の実行、継続を妨げる要因として注目されていること<sup>8,9)</sup>から、食事療法の継続を支援するには、摂取量の増加を招きやすい行動、あるいは摂取量の減少に関連する行動などについて把握しておくことが重要である。

糖尿病患者の食行動異常に関して、これまでに糖尿病患者の性差による食行動の違い<sup>21, 22)</sup>や、肥満患者における食行動の特徴<sup>23, 24)</sup>などについての検討がなされている。しかし、2型糖尿病患者において、どのような食行動の偏りが糖尿病発症に関連する食品の摂取量を増加させるのかという点は明らかにされていない。そこで、2型糖尿病患者において、食行動の偏りと食事摂取状況の関連を男女別に明らかにすることを目的に以下の研究を行った。

### 2 - 2 方法

#### 2 - 2 - 1 調査方法

##### (1) 対象施設

東京慈恵会医科大学附属病院を対象施設とした。

##### (2) 対象者

対象施設の糖尿病・代謝・内分泌内科に、教育目的で2006年9月～2008年2月までに入院した2型糖尿病患者のうち、腎症合併のためたんぱく質制限食の指示を受けている患者を除

く72名(男性49名、女性23名)を対象とした。

### (3) 調査内容

#### A. 食行動調査

食行動調査は、「肥満症治療ガイドライン 2006」(日本肥満学会)に引用されている坂田らの食行動質問表(表 2-1-1 および表 2-1-2)を用いてアンケート調査を実施し、食行動質問表の7領域(体質や体重に関する認識、食動機、代理摂食、空腹、満腹感覚、食べ方、食事内容、食生活の規則性)別に、「そんなことはない」、「時々そういうことがある」、「そういう傾向がある」、「まったくその通り」の回答を、それぞれ 0~3 点の 4 段階で評価した。各領域別の得点を合計した総得点の、満点に対する割合を得点率(%)として算出した。

#### B. 食事摂取状況調査

食事摂取状況については、過去1~2ヶ月間の平均的な食事内容を把握するために、自記式半定量食物摂取頻度調査法である「エクセル栄養君食物摂取頻度調査」(建帛社)を用いて、管理栄養士が記入内容を確認後、総エネルギー摂取量および各栄養素摂取量を算出した。また、「食物摂取頻度調査」における13食品群を、「糖尿病食事療法のための食品交換表」(日本糖尿病学会)に準じた6つの食品グループと、調味料および嗜好食品(菓子類、嗜好飲料、アルコール飲料)に再分類し、それぞれにつき標準体重あたりのエネルギー量(kcal/kg標準体重/day)を算出した。

表 2 - 1 - 1 坂田らの食行動質問表(男性用)

【**体質や体重に関する質問**】

- 問 2 肥るのは甘いものが好きだからだと思う
- 問 6 食べてすぐ横になるのが肥る原因だと思う
- 問 10 風邪をひいてもよく食べる
- 問 22 水を飲んでも肥る方だ
- 問 36 肥るのは運動不足のせいだ
- 問 42 他人よりも肥りやすい体質だと思う
- 問 51 それほど食べていないのに痩せない

【**食動機**】

- 問 12 料理があまるともったいないので食べてしまう
- 問 13 食後でも好きなものなら入る
- 問 24 他人が食べているとつられて食べてしまう
- 問 28 外食や出前を取るときは多めに注文してしまう
- 問 33 食料品を買うときには、必要量よりも多めに買っておかないと気が済まない
- 問 34 果物やお菓子が目の前にあるとつい手が出てしまう
- 問 38 料理を作る時には、多めに作らないと気が済まない
- 問 44 スーパーなどでおいしそうなお品があると予定外でもつい買ってしまう
- 問 45 食後すぐでも次の食事のことが気になる
- 問 50 お付き合いで食べることが多い

【**代理摂食**】

- 問 5 冷蔵庫に食べ物が少ないと落ち着かない
- 問 16 イライラしたり心配事があるとつい食べてしまう
- 問 23 身の回りにいつも食べ物を置いている
- 問 31 何もしないとついものを食べてしまう

【**空腹、満腹感覚**】

- 問 9 空腹になるとイライラする
- 問 15 お腹一杯食べないと満腹感を感じない
- 問 32 たくさん食べてしまった後で後悔する
- 問 53 食前にはお腹が空いていないことが多い

【**食べ方**】

- 問 1 早食いである
- 問 8 人から「よく食べるね」と言われる
- 問 25 よく噛まない
- 問 41 ロ一杯詰め込むように食べる
- 問 55 食事の時は食べ物を次から次へと口に入れて食べてしまう

【**食事内容**】

- 問 11 スナック菓子をよく食べる
- 問 14 濃い味好みである
- 問 26 外食や出前が多い
- 問 29 食事のメニューは和食よりも洋食が多い
- 問 30 ハンバーガーなどのファーストフードをよく利用する
- 問 40 菓子パンをよく食べる
- 問 43 油っこいものが好きである
- 問 52 甘いものに目がない
- 問 54 肉食が多い

【**食生活の規則性**】

- 問 4 夜食をとることが多い
- 問 7 宴会・飲み会が多い
- 問 20 連休や盆、正月はいつも肥ってしまう
- 問 21 間食が多い
- 問 27 食事の時間が不規則である
- 問 35 一日の食事中、夕食が豪華で量も多い
- 問 37 夕食をとるのが遅い
- 問 47 ゆっくり食事をとる暇がない

表 2 - 1 - 2 坂田らの食行動質問表(女性用)

【**体質や体重に関する質問**】

- 問 2 肥るのは甘いものが好きだからだと思う
- 問 6 食べてすぐ横になるのが肥る原因だと思う
- 問 10 風邪をひいてもよく食べる
- 問 22 水を飲んでも肥る方だ
- 問 36 肥るのは運動不足のせいだ
- 問 42 他人よりも肥りやすい体質だと思う
- 問 51 それほど食べていないのに痩せない

【**食動機**】

- 問 12 料理があまるともったいないので食べてしまう
- 問 13 食後でも好きなものなら入る
- 問 17 夕食の品数が少ないと不満である
- 問 24 他人が食べているとつられて食べてしまう
- 問 28 外食や出前を取るときは多めに注文してしまう
- 問 33 食料品を買うときには、必要量よりも多めに買っておかないと気が済まない
- 問 38 料理を作る時には、多めに作らないと気が済まない
- 問 44 スーパーなどでおいしそうなお品があると予定外でもつい買ってしまう
- 問 50 お付き合いで食べることが多い

【**代理摂食**】

- 問 5 冷蔵庫に食べ物が少ないと落ち着かない
- 問 16 イライラしたり心配事があるとつい食べてしまう
- 問 23 身の回りにいつも食べ物を置いている
- 問 31 何もしないとついものを食べてしまう

【**空腹、満腹感覚**】

- 問 9 空腹になるとイライラする
- 問 15 お腹一杯食べないと満腹感を感じない
- 問 32 たくさん食べてしまった後で後悔する
- 問 39 空腹を感じると眠れない
- 問 49 空腹や満腹感がわからない
- 問 53 食前にはお腹が空いていないことが多い

【**食べ方**】

- 問 1 早食いである
- 問 8 人から「よく食べるね」と言われる
- 問 25 よく噛まない
- 問 41 ロ一杯詰め込むように食べる
- 問 55 食事の時は食べ物を次から次へと口に入れて食べてしまう

【**食事内容**】

- 問 3 コンビニをよく利用する
- 問 19 麺類が好きである
- 問 26 外食や出前が多い
- 問 30 ハンバーガーなどのファーストフードをよく利用する
- 問 40 菓子パンをよく食べる
- 問 43 油っこいものが好きである
- 問 54 肉食が多い

【**食生活の規則性**】

- 問 4 夜食をとることが多い
- 問 18 朝が弱い夜型人間である
- 問 20 連休や盆、正月はいつも肥ってしまう
- 問 21 間食が多い
- 問 27 食事の時間が不規則である
- 問 35 一日の食事中、夕食が豪華で量も多い
- 問 37 夕食をとるのが遅い
- 問 48 朝食をとらない

## 2-2-2 解析方法と倫理的配慮

### (1) 解析方法

#### A. 患者背景の比較

データは全て平均値±標準偏差で表し、男女間の差異についてはStudent's t検定または $\chi^2$ 検定を用いて比較・検討した。

#### B. 食行動と総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量および各食品群摂取量との関連に関する解析

総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量および各食品群摂取量に影響を与えている食行動の偏りを明らかにするために、総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量および各食品群摂取量をそれぞれ目的変数とし、7領域の食行動の偏りを説明変数とするStepwise重回帰分析を行い、変数選択で取り込まれた食行動領域を偏回帰係数で示した。Stepwise法によるモデルへの変数の取り込みおよび除外基準は $F=2.0$ とした。有意水準は5%未満とし、統計解析には株式会社 社会情報サービスの「エクセル統計2006」を使用した。

### (2) 倫理的配慮

対象者には、研究者が文書ならびに口頭にて、研究の目的や方法、個人情報の保護および調査への参加拒否は自由であり、拒否における不利益がないことを説明し、調査協力の同意を文書で得たうえで、上記の調査を行った。なお、本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て行った(倫理委員会受付番号 18-223 4885)。

## 2-3 結果

### 2-3-1 対象者の属性

対象患者の属性を表2-2に示す。男性49名、女性23名の2型糖尿病患者72名の臨床的背景は、男女間に有意差はみられなかった。一方、食物摂取頻度調査より得られた総エネルギー摂取量、脂質摂取量および炭水化物摂取量については、男女間に有意差は認められなかったが、たんぱく質摂取量については、女性は $1.3 \pm 0.4 \text{g/kg}$ 標準体重/dayと、男性の $1.2 \pm 0.3 \text{g/kg}$ 標準体重/dayに比し有意な高値を示した。

表 2 - 2 対象者の属性 (n=72)

	男性 (n=49)	女性 (n=23)	p 値
年齢 (歳)	56.4±11.0	61.1±13.7	ns
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.7±3.3	25.5±5.7	ns
HbA1c (%)	8.7±1.6	8.9±1.9	ns
糖尿病罹病期間 (年)	9.6±9.1	10.8±11.1	ns
入院時の治療			
インスリン (%)	6 (12)	4 (17)	ns <sup>†</sup>
インスリン+血糖降下薬 (%)	3 (6)	0 (0)	ns <sup>†</sup>
血糖降下薬 (%)	22 (45)	12 (52)	ns <sup>†</sup>
食事療法+運動療法 (%)	18 (37)	7 (30)	ns <sup>†</sup>
合併症			
糖尿病網膜症 (%)	14 (29)	6 (26)	ns <sup>†</sup>
糖尿病腎症 (%)	17 (35)	7 (30)	ns <sup>†</sup>
糖尿病神経障害 (%)	21 (43)	13 (56)	ns <sup>†</sup>
栄養素摂取量			
総エネルギー (kcal/kg /day)	36.6±24.2	34.8±11.0	ns
たんぱく質 (g/kg /day)	1.2±0.3	1.3±0.4	<0.05
脂質 (g/kg /day)	1.0±0.4	1.2±0.5	ns
炭水化物 (g/kg /day)	4.3±1.3	4.6±1.7	ns

ns : 有意差なし、値 : 平均値±標準偏差、kg : 標準体重

Student's t 検定または  $\chi^2$  検定(†)

## 2-3-2 食行動領域と食事摂取量との関連

### (1) 総エネルギー摂取量および栄養素摂取量との関連

総エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、脂質摂取量および炭水化物摂取量を、それぞれ目的変数とし、食行動質問表の7領域を説明変数として解析した。空欄はStepwise法による変数選択で、その変数が取り込まれなかったことを示す。その結果、男性では7領域の食行動の偏りのうち、「食事内容」がたんぱく質摂取量( $p<0.05$ )および脂質摂取量( $p<0.001$ )の有意な独立因子であった。特に、「脂質摂取量」に対する決定係数は0.28と、他の栄養素摂取量に比べて高値を示した(表2-3)。

女性では食行動の偏りのうち、「食べ方」が全ての目的変数、すなわち総エネルギー摂取量( $p<0.01$ )、たんぱく質摂取量( $p<0.01$ )、脂質摂取量( $p<0.05$ )および炭水化物摂取量( $p<0.05$ )の有意な独立因子であった。また、「食事内容」の偏りは、総エネルギー摂取量( $p<0.05$ )および脂質摂取量( $p<0.01$ )の有意な独立因子であった。このうち、特に、「食べ方」と「食事内容」は、「総エネルギー摂取量」および「脂質摂取量」に対して、それぞれ0.51および0.52と高い決定係数を示した(表2-4)。ちなみに、決定係数0.51とは、「総エネルギー摂取量」の変動をモデルに取り込まれた説明変数によって51%説明出来ることを示す。

表2-3 男性における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(偏回帰係数)

説明変数	目的変数(総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量)			
	総エネルギー (kcal/kg/day)	たんぱく質 (g/kg/day)	脂質 (g/kg/day)	炭水化物 (g/kg/day)
体質や体重に関する質問				
食動機				
代理摂食				0.015
空腹、満腹感覚				
食べ方				
食事内容		0.005*	0.009**	
食生活の規則性				
決定係数		0.09	0.28	0.07

kg : 標準体重、\* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.001$ 、Stepwise 重回帰分析

表 2 - 4 女性における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(偏回帰係数)

説明変数	目的変数(総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量)			
	総エネルギー (kcal/kg/day)	たんぱく質 (g/kg/day)	脂質 (g/kg/day)	炭水化物 (g/kg/day)
体質や体重に関する質問				
食動機				
代理摂食				
空腹、満腹感覚				0.022
食べ方	0.357**	0.012**	0.011*	0.049*
食事内容	0.212*		0.013**	
食生活の規則性				
決定係数	0.51	0.32	0.52	0.43

kg : 標準体重、\*p<0.05、\*\*p<0.01、Stepwise 重回帰分析

(2) 食品交換表における6つの食品グループ、調味料および嗜好食品の摂取量との関連

男性では食行動の偏りのうち、「食動機」および「代理摂食」が食品交換表の表6(野菜・海藻・きのこ類)の摂取量の有意な独立因子であり (p<0.05)、「代理摂食」はアルコール摂取量の有意な独立因子であった (p<0.05)。さらに、「食べ方」は表5(油脂)の摂取量の (p<0.01)、「食事内容」は表5(p<0.001)および菓子類の摂取量(p<0.05)の有意な独立因子であった。「食生活の規則性」は、表2(果物)の摂取量の有意な独立因子であり (p<0.05)、表3(肉・魚・卵・大豆製品)(p<0.05)およびアルコールの摂取量(p<0.01) の有意な独立因子であった。

これらのうち、特に、表5の決定係数は、他の栄養素摂取量に比べて0.31と高値を示した(表2 - 5)。

女性では「体質や体重に関する認識」が、表2の摂取量および嗜好飲料の有意な独立因子であった (p<0.05)。また、「食動機」は、表2の摂取量の (p<0.01)、「空腹、満腹感覚」は表4(牛乳・乳製品)の摂取量(p<0.01)および調味料(p<0.05)の、それぞれ有意な独立因子であった。さらに、「食べ方」は、表3(p<0.05)、表5(p<0.01)および表6(p<0.01)の摂取量の、「食事内容」は表3の摂取量(p<0.01)の、「食生活の規則性」は、表4の摂取量(p<0.05)の、表5の摂取量と菓子類の摂取量の有意な独立因子であった (p<0.05)。これらのうち、「表5」の決定係数は、他の栄養素摂取量に比べ、0.53と著しく高値を示した(表2 - 6)。

また、表2 - 3、表2 - 4、表2 - 5および表2 - 6にみられるように、女性における決定係数は全般的に男性に比して高いことも明らかにされた。

表2-5 男性における食行動領域と食品交換表における6つの食品グループ、調味料および嗜好食品の摂取量との関連(偏回帰係数)

説明変数	目的変数									
	表 1 (穀類)	表 2 (果物)	表 3 (肉・ 魚・卵・ 大豆製 品)	表 4 (牛 乳・乳 製品)	表 5 (油脂)	表 6 (野菜・ 海藻・き のこ類)	調味料	アルコー ル飲料	菓子類	嗜好飲料
体質や体重に関する質問		0.012				0.006				
食動機						-0.008*				
代理摂食		0.016				0.009*		-0.035*		
空腹、満腹感覚										
食べ方					-0.027**		0.013			
食事内容			0.030		0.023***				0.045*	
食生活の規則性		-0.016*	0.039*					0.042**		
決定係数		0.17	0.23		0.31	0.19	0.06	0.16	0.09	

\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001

Stepwise重回帰分析

表2-6 女性における食行動領域と食品交換表における6つの食品グループ、調味料および嗜好食品の摂取量との関連(偏回帰係数)

説明変数	目的変数									
	表 1 (穀類)	表 2 (果物)	表 3 (肉・ 魚・卵・ 大豆製 品)	表 4 (牛乳・ 乳製品)	表 5 (油脂)	表 6 (野菜・ 海藻・き のこ類)	調味料	アルコー ル飲料	菓子類	嗜好飲料
体質や体重に関する質問		-0.033*					0.025			0.025*
食動機		0.041**								
代理摂食										
空腹、満腹感覚			-0.065	0.084**	-0.017		0.035*			0.022
食べ方	0.067		0.091*		0.032**	0.028**			0.101	
食事内容			0.119**							
食生活の規則性				-0.047*	0.021*	-0.007			0.081*	
決定係数	0.13	0.35	0.46	0.41	0.53	0.42	0.43		0.43	0.45

\*p<0.05、\*\*p<0.01

Stepwise重回帰分析

## 2-4 考察

今回、2型糖尿病患者において、どのような食行動の偏りがいかなる栄養素または食品群の過剰摂取につながるかを明らかにするために、食行動の偏りと食事摂取状況の関連について男女別に検討したところ、ある食行動領域が特定の栄養素および食品群の摂取量と関連することが明らかにされた。

本研究で用いた半定量食物摂取頻度調査は、1~2ヶ月間の平均的な食事摂取状況を把握する目的で開発されたものであり、7日間の食事記録より得られたエネルギーおよび栄養素摂取量との比較・検討において、その優れた妥当性・再現性が報告されている<sup>25)</sup>。また、今回用いた坂田ら<sup>20)</sup>の食行動質問表は、肥満症治療の過程で判明する患者の認識や行動上の特性を、患者自身にも抵抗なく受け入れられるように患者の言葉を用いて質問形式にまとめたものであり、肥満者と正常体重者との間の食行動のずれとそれを支える認識の違いを、7つの領域に分類した質問表である。質問表の妥当性および信頼性については、過去の報告よりある程度認められているが<sup>26,27)</sup>、著者らも述べているように、本質問表では、ある設問が複数の食行動領域に関連している場合もあり、必ずしも各食行動領域が互いに独立した因子であるとは言えないとの報告もみられる<sup>28)</sup>。しかし、便宜上各質問を1つの領域に分類することで、問題となる食行動を修正するための指導法が明確とされるなど、本質問表はその臨床的有用性から、現在、「肥満症治療ガイドライン2006」(日本肥満学会)<sup>29)</sup>にも採用され、また数多くの論文に引用されている<sup>30-33)</sup>。今回、これらの評価方法を用いたところ、食行動領域と食事摂取量との間に多くの関連性が認められたが、ここでは食品群については有意水準が1%未満の強い関連性を示した項目について、以下に考察する。

第一に、「食事内容」の偏りが男女ともに脂質摂取量と強い関連を示した。これまでの報告では、日本人の動物性脂質の摂取が増大したことが内臓肥満を基盤としたメタボリックシンドロームの誘因となっていることが明らかにされている<sup>34)</sup>。したがって、今回の食行動質問表にある「外食や出前が多い」、「肉食が多い」等の「食事内容」についての偏りは、脂質の過剰摂取の要因となり、インスリン抵抗性を増強し、血糖コントロール不良につながる事が推測される。

一方、今回の結果から、男性または女性に特徴的な食行動の偏りと栄養素および食品群の摂取量との関連も示唆された。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の有意な独立因子であった。従来から、飲酒量と糖尿病発症との間には有意な関連がみられるとの報告<sup>35,36)</sup>や、糖尿病患者では2単位以上のアルコールの摂取が空腹時血糖を

上昇させるとの報告<sup>37)</sup>があり、過度の飲酒が血糖コントロール不良につながる可能性が考えられる。

一方、女性では「食べ方」が全ての栄養素摂取量の有意な独立因子であった。従来から、早食いと肥満度の間に強い関連がみられるとの報告もあり<sup>38, 39)</sup>、「食べ方」の偏りがエネルギーの過剰摂取を介して肥満を誘発することにより、糖尿病患者の血糖コントロールを乱す可能性が考えられる。さらに、女性では、「食事内容」の偏りが肉・魚・卵・大豆製品の摂取量(表3)と、「食動機」の偏りが果物(表2)の摂取量と、「空腹、満腹感覚」の偏りが牛乳・乳製品(表4)の摂取量と、有意な独立因子であった。今回、明らかにされた女性のたんぱく質摂取量は、糖尿病学会から推奨されている1.0~1.2g/kg標準体重/dayに比し過剰であったことから、表3の摂取量の増加は、糖尿病発症のリスクとされている動物性たんぱく質の過剰摂取につながる可能性があり、また動物実験においてインスリン抵抗性を引き起こすことが明らかになっている果糖の過剰摂取<sup>40)</sup>も血糖コントロールを不良とする一因になると考えられる。

以上より、今回の成績から、男性に脂質およびアルコール飲料の過剰摂取がみられる場合、「食事内容」や「食生活の規則性」の偏りを修正することが、また女性に脂質、肉・魚・卵・大豆製品、果物、牛乳・乳製品の過剰摂取がみられる場合、「食べ方」、「食事内容」、「食動機」および「空腹・満腹感覚」の偏りを修正することが、過剰な栄養素および食品群の摂取量の是正につながるものと推察された。

食事療法の支援に際しては、食事記録の記載は食事解析の有効な手段の1つであり、食事内容の偏りの把握に優れているといえる。しかし、技法そのものが煩雑であり、継続的な食事内容の記載は治療に対する多大な動機付けと集中力・持続力を必要とするため、全ての糖尿病患者には適用し難い。今回の成績から、食事記録の実施が不可能な糖尿病患者に対して食事支援を行う場合、食行動質問表を用いて具体的な食行動の偏りを明らかにすることで、血糖コントロールの乱れにつながる食事内容を把握できるものと期待される。さらに、「菓子パンをよく食べる」「外食や出前が多い」等の食行動の偏りを把握することで、より具体的に行動修正を促すことができ、過剰な栄養素や食品群の摂取を是正することが出来ると考える。

今回、食行動領域と栄養素および食品群摂取量の関連についての決定係数に男女差がみられたことは注目すべき点である。すなわち、男性、女性ともに「脂質摂取量」の決定係数は、他の栄養素摂取量より高値を示したが、女性では0.52と男性の0.28に比して高値であっ

た。同様に、各食品群間の決定係数の比較においても、男性、女性ともに「表5(油脂)」の決定係数は、他の食品群摂取量より高値を示したが、女性では0.53と男性の0.31に比して高値であった。今までに行われた糖尿病患者の食生活に関する実態調査では、男性の半数以上において配偶者が主な調理者であり、女性に比べて調理に携わっている人や食品を常に計量している人が少ないこと<sup>41)</sup>や、男性は女性に比べて食事量を過小評価する傾向にあること<sup>42)</sup>が報告されている。今回、女性のたんぱく質摂取量は $1.3 \pm 0.4 \text{g/kg標準体重/day}$ と男性の $1.2 \pm 0.3 \text{g/kg標準体重/day}$ に比し有意に高値であった。しかし、男性では食品に対する目測量に誤差が生じやすいため、食事調査自体の精度が低下し、さらには食行動と食事摂取量についての決定係数が、女性に比べて低くなった可能性が推察された。今後は、糖尿病患者での食事調査の精度についての男女差をより明確にし、食事療法の効果的な支援方法を男女別に検討する必要があると思われた。

## 2-5 結論

本研究は、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、以下の結果を得た。

- (1) 男女ともに、「食事内容」の偏りは脂質摂取量の有意な独立因子であった。
- (2) 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の有意な独立因子であった。
- (3) 女性では、「食べ方」が全ての栄養素摂取量の有意な独立因子であった。さらに、「食事内容」の偏りは肉・魚・卵・大豆製品の摂取量の、「食動機」の偏りは果物の摂取量の、「空腹、満腹感覚」の偏りは乳製品の摂取量の、有意な独立因子であった。

以上より、2型糖尿病患者では血糖コントロール不良につながると考えられる食行動の偏りを修正することが、関連する食事摂取量の減少につながり、食事療法の有効性の向上に寄与する可能性が示唆された。

## 第3章 食塩摂取の2型糖尿病腎症の発症・進展に及ぼす役割

### 3-1 諸言

先述の様に糖尿病患者では、微量アルブミン尿は腎症への進展の予知因子であり、それが顕性蛋白尿に進展すると腎機能は加速度的に低下し、短期間で末期腎不全に至ると言われている<sup>10-12)</sup>。

日本人早期腎症216例の6年間の追跡調査では、微量アルブミン尿(30-299mg/gクレアチニン)が正常アルブミン尿(30mg/gクレアチニン未満)に減少するアルブミン尿の寛解(以下、remission)は51%に、微量アルブミン尿が50%以下に減少するアルブミン尿の軽減(以下、regression)は54%と高頻度にみられ<sup>43)</sup>、さらに、216例の8年間の追跡調査では、remission/regressionに至った症例はeGFRの減少率も軽度であったことから<sup>44)</sup>、微量アルブミン尿は早期腎症における腎症進展の阻止のための治療のターゲットとして注目されている。以上の背景から、我が国において糖尿病患者の微量アルブミン尿や顕性蛋白尿の危険因子を明らかにすることは重要と考えられる。

これまでの研究から、微量アルブミン尿の危険因子として、HbA1c、収縮期の血圧、民族性、網膜症、糖尿病罹病期間、腎機能、身長および喫煙が報告されている<sup>13)</sup>。また中央値9.5年の観察研究において、年齢、糖尿病、喫煙、尿アルブミン/クレアチニン比、性別、低HDL-コレステロールが、微量アルブミン尿に関連することが報告されている<sup>45)</sup>。

一方、栄養学的因子についての検討は、魚の摂取や多価不飽和脂肪酸の摂取が、微量アルブミン尿のリスクを低下させ、たんぱく質や飽和脂肪酸の摂取過多が微量アルブミン尿のリスクを上げることが報告されている。しかし、これらの報告の多くは、1型糖尿病患者を対象にした検討であり、2型糖尿病患者についての報告は数少ない<sup>46-51)</sup>。そこで我々は、2型糖尿病患者を対象に腎症の発症・進展に関わる臨床的および栄養学的指標を明らかにすることを目的に横断的検討を行った。

### 3-2 方法

#### 3-2-1 調査方法

##### (1) 対象施設

東京慈恵会医科大学附属病院を対象施設とした。

## (2) 対象者

本研究は、第2章の post hoc 解析である。2006年9月から2008年2月に教育目的で対象施設の糖尿病・代謝・内分泌内科に入院した2型糖尿病患者72名のうち、全データが揃った71名(中央値 年齢 59歳、BMI 25.5kg/m<sup>2</sup>、HbA<sub>1c</sub> 8.7%)を対象にした。

## (3) 調査内容

対象者を、CKD診断基準を基に、正常アルブミン尿かつ eGFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上の腎症前期群40名と、微量アルブミン尿/顕性蛋白尿または eGFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満を呈する腎症群31名の2群に分類した。なお腎症群には、尿中アルブミンは正常だが eGFR が 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の4名が含まれていた。

腎症前期群と腎症群の2群において、入院時の臨床所見〔年齢、BMI、収縮期血圧および拡張期血圧、高血圧患者の割合、脂質異常症患者の割合、糖尿病罹病期間、薬物療法(血糖降下薬、インスリン、降圧薬、スタチンの使用頻度)、HbA<sub>1c</sub>(NGSP)<sup>52)</sup>を含む生化学データ、動脈硬化の指標である血圧補正後大動脈脈波伝播速度(corrected pulse wave velocity、以下PWVc)〕、食事摂取状況(総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量、各食品群別摂取量および飽和脂肪酸量、一価不飽和脂肪酸量、多価不飽和脂肪酸量)を両群間で比較した。次に、2群間の比較において腎症の発症・進展の関連因子とされた項目を独立変数とした回帰モデルを作成し、腎症の発症・進展に影響を与えている独立因子をそれぞれ検討した。

なお、eGFRは、日本腎臓学会より発表された日本人向けの推算式 $eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$ )<sup>53)</sup>を用いて算出した。食事摂取状況については、過去1~2ヶ月間の平均的な食事内容を把握するために、自記式半定量食物摂取頻度調査法であるエクセル栄養君「食物摂取頻度調査」(建帛社)を用いて、管理栄養士が記入内容を確認後、総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量、各食品群摂取量(穀類、種実類、芋類、砂糖類、菓子類、油脂類、豆類、果実類、緑黄色野菜、その他の野菜・きのこ類、海藻類、調味料類、アルコール、嗜好飲料、魚介類、肉類、卵類、乳類)および飽和脂肪酸量、一価不飽和脂肪酸量、多価不飽和脂肪酸量を算出した。

### 3-2-2 解析方法と倫理的配慮

#### (1) 解析方法

統計学的解析に際しては、両群間での比較には Mann-Whitney's U 検定または  $\chi^2$  検定を用いた。さらに、腎症の発症・進展に影響を与えている独立因子の検討には多重ロジスティック回帰分析を用いた。有意水準 5%未満を統計上有意とし、統計解析には株式会社 社会情報サービスの「エクセル統計 2006」を使用した。

#### (2) 倫理的配慮

対象者には、研究者が文書ならびに口頭にて、研究の目的や方法、個人情報の保護および調査への参加拒否は自由であり、拒否における不利益がないことを説明し、調査協力の同意を文書で得たうえで、上記の調査を行った。

なお、本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て行った(倫理委員会受付番号 18-223 4885)。

### 3-3 結果

#### 3-3-1 対象者の属性

対象者の臨床的背景および薬物療法を腎症前期群および腎症群間で比較した結果を表 3-1 および表 3-2 に示す。BMI、高血圧患者の割合、収縮期血圧、中性脂肪、尿酸、PWVc は、腎症群で腎症前期群に比し有意な高値を示し(p<0.05)、糖尿病罹病期間は、腎症群で腎症前期群に比し長い傾向を示した(p=0.06)。男女比、年齢、脂質異常症患者の割合、拡張期血圧、LDL-コレステロール値、HbA1c 値には、両群間に有意差はみられなかった。薬物療法を両群間で比較したところ、降圧薬については、カルシウム拮抗薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用が、腎症群で腎症前期群に比し有意に高頻度であった(p<0.05)。また、血糖降下薬、インスリンおよびスタチンの使用頻度は同等であった。

表 3-1 対象者の臨床的背景

	腎症前期群(n=40)	腎症群(n=31)	p 値
男性 (n)	26 (65)	22 (71)	0.594 <sup>†</sup>
年齢 (years)	58.5 [53.5-64.0]	63 [54.25-69.75]	0.115
糖尿病罹病期間 (years)	5 [3.0-10.0]	7 [4.0-20.0]	0.061
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1 [21.9-26.9]	26.4 [25.1-28.4]	0.003
高血圧患者の割合 (n)	13 (33)	23 (74)	<0.001 <sup>†</sup>
収縮期血圧 (mmHg)	129±14	138±17	0.028
拡張期血圧 (mmHg)	79±9	81±14	0.431
脂質異常症患者の割合 (n)	27 (68)	22 (71)	0.754 <sup>†</sup>
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	83.1 [76.3-94.0]	66.0 [53.9-85.2]	0.004
総コレステロール (mg/dL)	209 [165-227]	193 [180-230]	0.921
中性脂肪 (mg/dL)	103 [80-150]	179 [151-282]	<0.001
LDL-コレステロール (mg/dL)	126±28	126±41	0.968
尿酸 (mg/dL)	4.9±1.4	5.7±1.5	0.026
HbA1c (NGSP) (%)	9.0 [7.8-10.7]	8.6 [8.1-10.2]	0.785
PWVc (mm)	8.9±1.5	10.0±1.8	0.005

PWVc：血圧補正後大動脈脈波伝播速度、eGFR：推定糸球体濾過量

値：中央値[四分位範囲]、平均±標準偏差、患者数 (%)

Mann-Whitney's U検定または $\chi^2$ 検定(†)

表 3 - 2 対象者の薬物療法

	腎症前期群 (n=40)	腎症群 (n=31)	p 値
血糖降下薬			
スルホニル尿素薬	17 (43)	12 (39)	0.747
速効型インスリン分泌促進薬	1 (3)	0 (0)	0.898
$\alpha$ - グルコシダーゼ阻害薬	9 (23)	5 (16)	0.546
ビグアナイド薬	7 (18)	7 (23)	0.594
チアゾリジン薬	4 (10)	2 (6)	0.918
インスリン	5 (13)	8 (26)	0.151
降圧薬			
カルシウム拮抗薬	3 (8)	9 (29)	0.016
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	1 (3)	2 (6)	0.821
アンジオテンシン受容体拮抗薬	5 (13)	12 (39)	0.010
$\beta$ 遮断薬	2 (5)	3 (10)	0.767
$\alpha$ 遮断薬	0 (0)	1 (3)	0.898
ループ利尿薬	0 (0)	3 (10)	0.157
抗血小板薬	2 (5)	5 (16)	0.247
スタチン	8 (20)	5 (16)	0.676

患者数 (%),  $\chi^2$ 検定

## 3 - 3 - 2 食事摂取量

総エネルギー摂取量、各栄養素摂取量、各食品群摂取量および脂肪酸量を腎症前期群および腎症群間で比較した結果を表3 - 3および表3 - 4に示す。総エネルギー摂取量には両群間に有意な差はみられなかった。各栄養素摂取量のうち、糖質摂取量、たんぱく質摂取量、脂質摂取量には有意差はみられなかったが、食塩摂取量は腎症群で腎症前期群に比し多い傾向を示した( $p=0.097$ )。各食品群摂取量については、調味料(醤油、ソース類、味噌、塩等)のみが腎症群で腎症前期群に比し多い傾向を示したが( $p=0.095$ )、その他については両群間に有意差はみられなかった。また、飽和脂肪酸量、一価不飽和脂肪酸量および多価不飽和脂肪酸量は両群間に有意差はみられなかった。

表3-3 総エネルギー摂取量および各栄養素摂取量の比較

	腎症前期群 (n=40)	腎症群 (n=31)	p 値
総エネルギー (kcal/kg/day)	31.5 (29.3-40.3)	31.9 (26.1-43.0)	0.908
炭水化物 (g/kg/day)	4.1 (3.4-5.0)	4.3 (3.5-5.8)	0.339
たんぱく質 (g/kg/day)	1.2±0.3	1.2±0.3	0.663
脂質 (g/kg/day)	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.7-1.4)	0.876
食塩 (mg/kg/day)	15.5 (12.8-20.0)	17.4 (14.2-20.2)	0.099

値：中央値(四分位範囲)、または 平均値±標準偏差

kg：標準体重、Mann-Whitney's U 検定

表3-4 各食品群摂取量および脂肪酸量の比較

	腎症前期群(n=40)	腎症群(n=31)	p 値
各食品群摂取量			
穀類 (kcal/kg/day)	11.20 (9.97-13.73)	12.10 (10.57-13.46)	0.465
種実類 (kcal/kg/day)	0.11 (0.03-0.24)	0.09 (0.02-0.25)	0.545
芋類 (kcal/kg/day)	0.20 (0.10-0.45)	0.20 (0.10-0.50)	0.781
砂糖類 (kcal/kg/day)	0.39 (0.13-0.71)	0.41 (0.26-0.69)	0.578
菓子類 (kcal/kg/day)	2.12 (0.37-4.51)	2.60 (0.74-6.13)	0.281
油脂類 (kcal/kg/day)	1.38 (1.05-1.73)	1.37 (0.83-1.94)	0.862
豆類 (kcal/kg/day)	1.05 (0.58-1.86)	1.12 (0.55-1.72)	0.595
果実類 (kcal/kg/day)	0.58 (0.20-1.20)	0.30 (0.22-1.69)	0.407
緑黄色野菜 (kcal/kg/day)	0.34 (0.23-0.61)	0.25 (0.18-0.49)	0.154
その他の野菜・きのこ類 (kcal/kg/day)	0.51 (0.37-0.76)	0.39 (0.31-0.68)	0.179
海藻類 (kcal/kg/day)	0.03 (0.01-0.04)	0.03 (0.02-0.05)	0.776
調味料類 (kcal/kg/day)	0.78 (0.46-1.03)	0.93 (0.71-1.14)	0.095
アルコール (kcal/kg/day)	0.33 (0-2.23)	0 (0-2.90)	0.714
嗜好飲料 (kcal/kg/day)	0 (0-0.44)	0 (0-1.04)	0.454
魚介類 (kcal/kg/day)	1.96 (1.05-2.84)	1.65 (1.23-2.44)	0.741
肉類 (kcal/kg/day)	3.39 (2.02-5.23)	3.51 (2.10-4.94)	0.853
卵類 (kcal/kg/day)	0.54 (0.37-1.01)	0.79 (0.36-1.11)	0.348
乳類 (kcal/kg/day)	2.34 (1.46-3.51)	2.15 (0.62-3.45)	0.487
各脂肪酸量			
飽和脂肪酸量 (g/kg/day)	0.32 (0.26-0.39)	0.33 (0.21-0.43)	1.000
一価不飽和脂肪酸量 (g/kg/day)	0.34 (0.27-0.44)	0.35 (0.24-0.46)	0.917
多価不飽和脂肪酸量 (g/kg/day)	0.21 (0.16-0.25)	0.20 (0.15- 0.25)	0.790

値：中央値(四分位範囲)

kg：標準体重、Mann-Whitney's U 検定

### 3 - 3 - 3 独立因子の検討

上記の結果をもとに、いかなる臨床的指標が腎症合併に関連するかを明らかにする目的で、先の2群間の比較において、有意差やその傾向がみられた因子(糖尿病罹病期間、BMI、高血圧症の合併率、中性脂肪、尿酸、PWVc、食塩摂取量)を独立変数とした回帰モデルを作成し、腎症合併に関連する因子を多重ロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、食塩摂取量、尿酸およびPWVcが、腎症合併と有意に関連する有意な独立因子であることが示された(表3-5)。

表3-5 腎症合併に関連する独立因子の検討

	オッズ比	(95%信頼区間)	p 値
糖尿病罹病期間 (years)	1.11	0.99 - 1.25	0.071
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.23	1.00 - 1.53	0.054
高血圧症の合併率 (mmHg)	1.03	0.98 - 1.08	0.211
中性脂肪 (mg/dL)	1.01	1.00 - 1.02	0.086
尿酸 (mg/dL)	2.00	1.04 - 3.85	0.039
PWVc (m/s)	1.84	1.04 - 3.27	0.036
食塩摂取量 (mg/kg/day)	1.15	1.02 - 1.31	0.028

PWVc : 血圧補正後大動脈脈波伝播速度、kg : 標準体重

多重ロジスティック回帰分析

### 3-4 考察

今回、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、腎症前期群と腎症群の 2 群間で背景因子を比較したところ、BMI、高血圧患者の割合、収縮期血圧、中性脂肪、尿酸、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、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結果、食塩摂取量、尿酸および PWVc が独立因子であることが明らかにされた。

今回の研究と同様に、2 型糖尿病患者における微量アルブミン尿の危険因子としての栄養学的因子を検討した横断的研究結果の報告は、これまでにごく僅かである<sup>50,51)</sup>。そこでは、魚の摂取や多価不飽和脂肪酸の摂取が、微量アルブミン尿のリスクを低下させ、たんぱく質や飽和脂肪酸の摂取過多が微量アルブミン尿のリスクを上げることが報告されている。しかし、これらの報告では、食塩摂取量の影響は検討されていない。また、これまで、食塩の過剰摂取と 2 型糖尿病の発症との関連がフィンランドの前向き研究で検討され、低活動量や肥満、高血圧を含む他の因子と独立して食塩の過剰摂取が 2 型糖尿病のリスクに関与していることが報告されているが<sup>54)</sup>、腎症発症との関連は検討されていない。

今回の検討から、過剰な食塩摂取は微量アルブミン尿や腎機能低下の危険因子となると考えられた。そのことを示唆する研究として、2006 年に日本の一般集団 2321 名を対象とした横断的研究では、男性では、年齢、高血圧、糖尿病が、また女性では、これらの因子に加えて、尿中ナトリウム排泄量と尿酸が微量アルブミン尿の独立因子であったことが明らかとされている<sup>55)</sup>。また、2009 年に、未治療の軽度高血圧患者を対象としたランダム化クロスオーバー方式による検討で、減塩が全ての人種で降圧効果を示し、アルブミン尿を減らし、大動脈コンプライアンスを改善したと報告されている<sup>56)</sup>。

また、2010 年に、腎機能の正常な女性 3348 名を対象に、食物摂取頻度調査によって推算した 14 年間の累積平均栄養素摂取量と eGFR の 30%減少の関連を検討した結果、過度の食塩摂取が他の栄養素と独立した eGFR 減少の関連因子であったことが報告された<sup>57)</sup>。これらの成績は、食塩の過剰摂取が微量アルブミン尿、腎機能障害の増悪に関与しうることを示唆しており、今回の我々の成績を支持するものと考えられる。

また、今回の検討から、食塩の過剰摂取が血圧とは独立して腎障害進展のリスクになりうる可能性が示唆された。Cianciaruso ら<sup>58)</sup>は、慢性腎不全患者 57 例を、尿中ナトリウム

排泄量から低塩食群と高塩食群に大別し、両群のクレアチニンクリアランスと尿蛋白排泄量の推移を比較したところ、高塩食群は低塩食群に比べて腎機能低下の程度が著しく、尿蛋白量は有意に増加したことを報告している。さらに、この間の平均血圧は両群間で同程度であったことから、過剰な食塩摂取が高血圧以外の機序で腎機能障害の進展に寄与している可能性も指摘されている。

また、今回の成績ではPWVcも微量アルブミン尿や腎機能低下の危険因子と考えられた。そのことを示唆する研究として、2008年に報告された岩手県大迫町の一般住民328名を対象とした横断的研究がある。そこでは、上腕-足首間脈波伝播速度が自由行動下血圧およびその他の心血管危険因子とは独立した微量アルブミン尿の関連因子であったことが報告されている<sup>59)</sup>。さらに、近年、観察コホート研究において、2型糖尿病患者では、頸動脈大腿動脈間脈波伝播速度によって評価された大動脈狭窄症と偶発的な蛋白尿とGFRの低下が関連することが報告されている<sup>60)</sup>。

今回用いた食物摂取頻度調査法は、直近1~2ヶ月間の平均的な食事摂取状況把握するために開発されたもので、7日間の食事記録より得られたエネルギーおよび栄養素摂取量との比較において、その優れた妥当性・再現性が報告されている<sup>25)</sup>。これまでに、食物摂取頻度調査によって得られた食塩摂取量およびたんぱく質摂取量は、24時間蓄尿によって得られた食塩および尿素窒素排泄量と有意な正の相関を示したこと<sup>61)</sup>、学会機関紙の学術論文で採用されている食事調査ツール<sup>62,63)</sup>であることから、妥当性および再現性のある客観的調査方法と考えられる。今後は、食事調査に蓄尿結果等の生体指標を併せた評価を行うことで、食事調査の信頼性、妥当性をさらに高める必要があると思われる。

本研究において、血清尿酸値は、2型糖尿病患者で腎障害と関連する可能性が示唆された。これまでに、高尿酸血症は、1型糖尿病患者における微量アルブミン尿または顕性蛋白尿の発現に対する予測因子であることが示されており、これらは、我々の成績を支持するものである<sup>64,65)</sup>。

我々の研究にはいくつかの限界がある。この研究は横断研究であり、腎臓のアウトカムに関しての危険因子を確かめるためには、両群の予後に関する前向き研究が必要である。さらに、今回の研究では、早期腎症と顕性腎症をまとめて1群として解析している。腎症の発症と進展に影響を与える因子は異なる可能性が考えられることから、発症と進展の予知因子については個別に解析する必要があるかもしれない。

今回の我々の検討から、糖尿病患者の食事療法を支援する際、過剰な食塩摂取を是正す

ることが腎症の発症を予防するために重要であることが示唆された。実験的糖尿病ラットにおいては、食塩制限が糸球体濾過量、腎肥大、微量アルブミン尿を改善することが報告されており<sup>66)</sup>、減塩食の介入が長期的な腎機能保持にも重要な役割を果たす可能性が示唆される。今後は、糖尿病腎症患者に厳格な食塩制限を行った場合に、そうでない場合と比べて腎機能低下速度が有意に緩和されるかを明らかにする必要があると思われた。

### 3-5 結論

本研究は、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、以下の結果を得た。

(1) BMI、高血圧患者の割合、収縮期血圧、中性脂肪、尿酸、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。

(2) 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。

以上より、2型糖尿病腎症の発症・進展には、肥満、脂質異常症、高尿酸血症、動脈硬化、食塩摂取過剰が関連し、特に動脈硬化、高尿酸血症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。

## 第4章 腎移植後1年での腎機能に影響する臨床的および栄養学的因子に関する観察研究

### 4-1 諸言

末期腎不全に対する治療として、血液透析、腹膜透析および腎移植の3つの腎代替療法があるが、このうち腎移植は透析療法に勝る腎代替療法といえる。1980年代の免疫抑制薬シクロスポリンの導入以降、わが国における腎移植症例数は急速に増加し、2015年には生体腎移植1,494例、献腎移植167例、合計1,661例に達している<sup>14)</sup>。

腎移植患者における管理時期は、移植後1~2週間の周術期、移植後3~4ヶ月までの導入期およびそれ以降の維持期の3期に大きく分けることが出来る。維持期を迎えると、腎移植患者の生体防御機能も回復して、急性拒絶反応や重篤な感染症の発生頻度は減少し、移植腎機能は安定する。腎移植患者における維持期の腎機能は個々の患者によって異なるが、単腎、拒絶反応、腎炎の再発などの要因により、GFRで50~70ml/min程度にとどまり、残存ネフロンは糸球体の過剰濾過状態を呈すると言われている<sup>67)</sup>。また、腎移植患者は移植後初期の段階で尿毒症の改善、副腎皮質ステロイド薬による食欲亢進が起こる。近年、これらが腎移植後の高血圧<sup>15、16)</sup>やメタボリックシンドロームの発症や増悪に関与し<sup>17)</sup>、さらに移植腎の生着率や生存率に関連している可能性が指摘されている<sup>18、19)</sup>。

これらのことから、腎移植後の栄養管理は移植腎の予後改善の為に極めて重要と考えられるが、腎移植後の食事指針は、諸外国ではExpert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency<sup>68)</sup>やthe Dietitians Association of Australia (DAA) and Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI)<sup>69)</sup>が報告されているものの、我が国では、“慢性腎臓病に対する食事療法基準2014”<sup>70)</sup>や“腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン2011”<sup>71)</sup>とevidenceが極めて少なく、腎移植患者における食事指針は十分とは言い難い。

腎移植患者において、移植腎の生着率は移植後1年の腎機能と相関することが分かっており<sup>72)</sup>、移植後1年間の腎機能維持に影響を与える臨床的および栄養学的要因について明らかにすることは極めて重要と言える。

本研究では、移植後1年の腎機能に影響を与える栄養学的因子を明らかにし、腎機能維持のための栄養学的方策を明らかにすることを目的として、腎移植患者の臨床的および栄養学的要因を1年間前向きに観察することにより、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について検討した。

## 4-2 方法

### 4-2-1 調査方法

#### (1) 対象施設

自治医科大学附属病院を対象施設とした。

#### (2) 対象者

自治医科大学附属病院腎臓外科に入院または外来管理中の患者のうち、2014年9月から2016年7月までに腎移植術を施行した20歳以上の患者54名について検討した。このうち、移植後12ヶ月までに体重測定および蓄尿検査が実施できなかった2名を除く52名(男性32名、女性20名)を最終的な解析対象者とした。

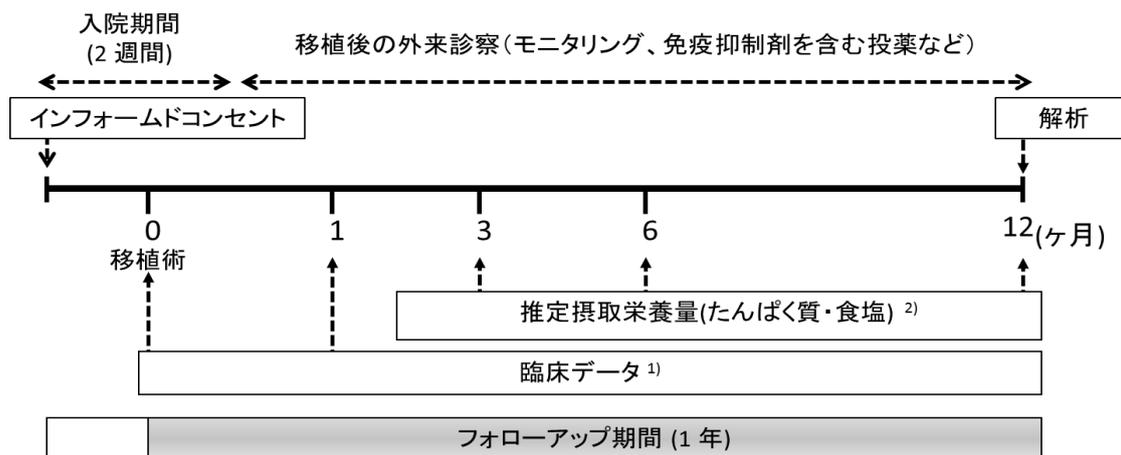
#### (3) 調査内容

本研究は5年間の前向き観察研究のうち、12か月での中間解析である。

移植時の背景を調査した。ドナー側因子については、性別、年齢および24時間法によるクレアチンクリアランスから換算したGFRを、レシピエント側因子については、年齢、原疾患、透析の有無、透析期間、手術時間および出血量、血清クレアチニン値、BMIおよび試験期間中の服薬内容を調査した。なお、血清中のクレアチニンは、筋肉代謝の結果生じる老廃物で、糸球体での濾過により尿中に排泄されるが、腎機能がある程度低下に低下すると血液中のクレアチニン値が増加することから、腎機能の評価指標として広く用いられている。

本研究のプロトコルを図4-1に示す。移植後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月日には、BMI、収縮期(以下、SBP)および拡張期血圧(以下、DBP)、血液生化学検査として血清クレアチニン値(以下、Cr)、HbA1c(NGSP値)、血清アルブミン(以下、Alb)、尿酸、カリウム、リン、および中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール(Friedewaldの式より換算)の値を測定した。さらに、移植後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月日には、24時間蓄尿を実施しMaroniの式<sup>73)</sup>から算出したたんぱく質および食塩摂取量を調査した。血圧は、日本高血圧学会の指針に従い、自動血圧計(Omron, BP\_203RVIII, Kyoto, Japan)診療室での随時血圧を測定した。カフを心臓の高さに保ち安静座位の状態、1~2分の間隔を置いて2回以上測定し、測定値の差が5mmHg未満の安定した値を示した2回の平均値を血圧値とした<sup>73)</sup>。血液生化学検査は、自動分析装置(Hitachi High-Technologies Corp. LABOSPECT

008 a, Tokyo, Japan)を用いて測定した。



1) BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 血清Cr, HbA1c, アルブミン, 尿酸, カリウム, リン, 中性脂肪, HDLコレステロール, LDLコレステロール

2) 24時間蓄尿検査より推定したたんぱく質および食塩摂取量

図 4 - 1 研究のプロトコル

#### 4 - 2 - 2 解析方法と倫理的配慮

##### (1) 解析方法

数値は、平均±標準偏差、中央値(四分位範囲)、または%で示した。正規性の検定は、Shapiro-Wilk 検定を用い、2 群の比較は、対応のない t 検定、Mann-Whitney's U 検定、 $\chi^2$  検定、Fisher's 正確確率検定、反復測定分散分析、Friedman 検定、反復測定 2 元配置分散分析または混合効果モデルで比較した。単相関は Pearson's 相関係数または Spearman's 順位相関係数にて解析し、さらに Stepwise 重回帰分析にて独立因子を解析した。Stepwise 法によるモデルの変数の取り込みおよび除外基準の F 値の確率は、それぞれ 0.05 および 0.10 とした。危険率 5%未滿を統計上有意とし、統計解析には「SPSS® Statistics 21」(IBM, Armonk, NY, USA)を使用した。

##### (2) 倫理的配慮

対象者には、腎臓外科学講座のホームページに研究内容を掲示し、拒否機会を保障した。

なお、本研究は自治医科大学の倫理委員会の承認を得て行った(倫理委員会受付番号 第臨大 15-067 号)。

#### 4-3 結果

##### 4-3-1 対象者の血清Cr値の推移

図4-2に、全症例の移植時とそれ以降の血清Cr値の推移を示した。血清Cr値は男女とも移植後1ヶ月で速やかに低下し、その後1年間、ほぼ一定の値で推移した。移植後12ヶ月における血清Cr値は移植後1ヶ月での血清Cr値と強い正の相関関係を示したことから、腎移植1ヶ月での血清Cr値が移植後12ヶ月後の血清Cr値と密接に関係していることが明らかになった(図4-3)。

移植後12か月の時点での血清Cr値の分布を図4-4に示す。ほぼ正常から比較的高値まで広く分布していた。そこで、移植後1ヶ月の時点での血清Cr値に基づき、中央値以上のH群と中央値未満のL群の2群に分け、腎移植後の血清Cr値の推移を男女に分けて比較した(図4-5)。男性はH群およびL群ともにほぼ一定の値で推移したが(それぞれ $p=0.633$ および $p=0.907$ )、全経過においてH群がL群に比し有意に高値で推移した( $p<0.01$ )。女性についてもH群およびL群ともに一定の値で推移し(それぞれ $p=0.353$ および $p=0.411$ )、全経過ではH群がL群に比し有意に高値を示した( $p<0.01$ )。

これらの成績を踏まえ、移植後12ヶ月後の血清Cr値の関連因子の解析には、H群とL群の2群分けて検討することとした。

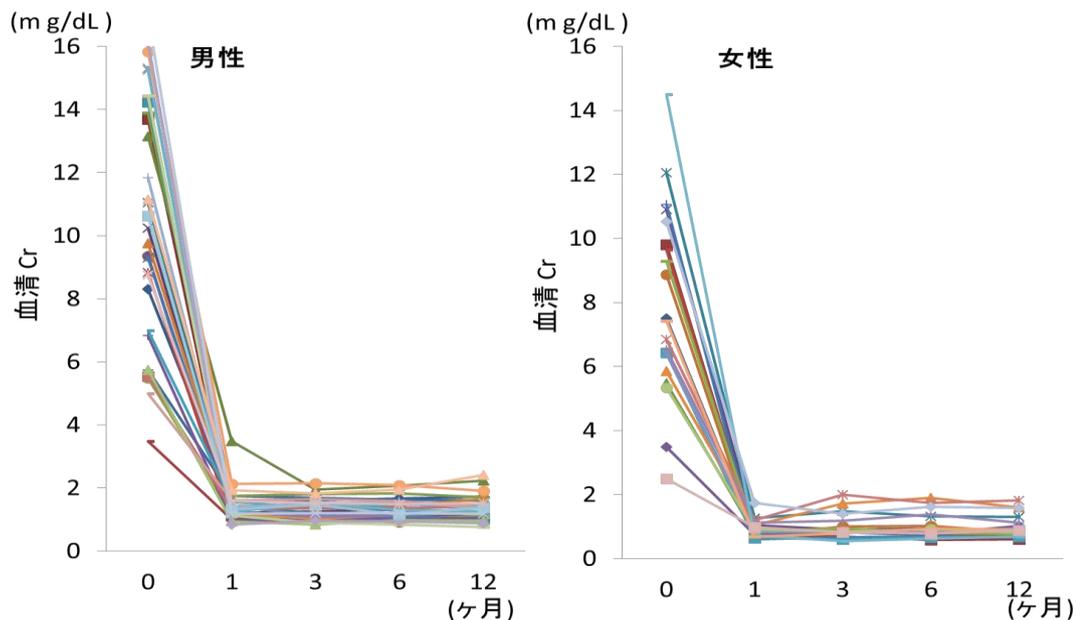


図4-2 1年間フォローアップ期間中の血清Cr値の臨床経過

左のグラフは、男性レシピエントの血清Cr値を示し、右のグラフは、女性レシピエントの血清Cr値を示す。

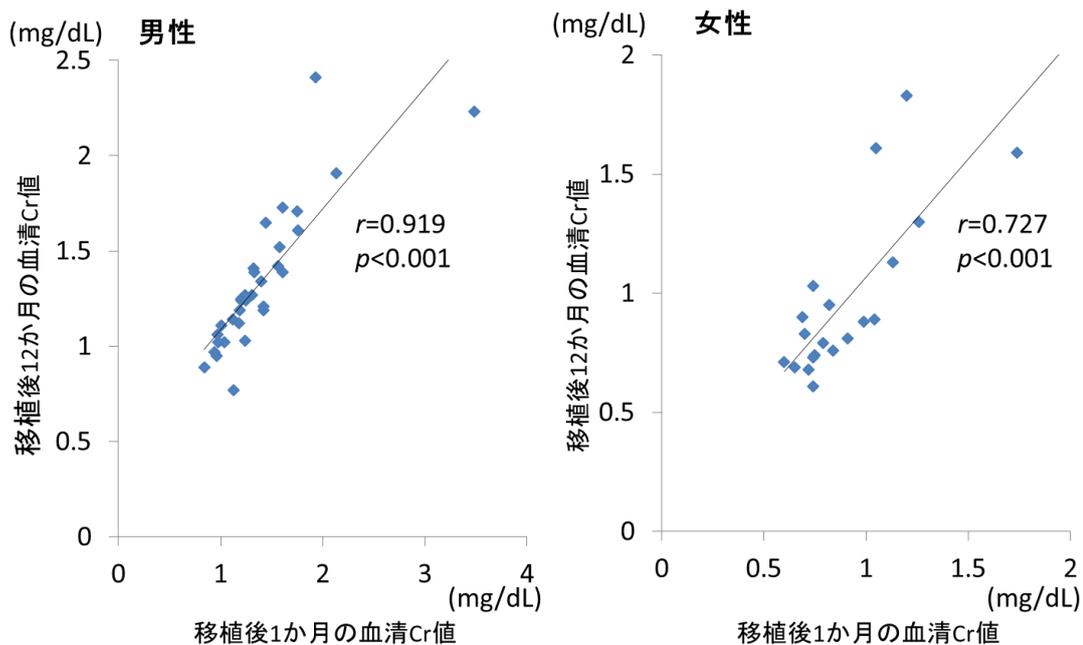


図 4 - 3 移植後 1 ヶ月と 12 ヶ月との血清 Cr 値の関係

左のグラフは、男性レシピエントにおける移植後 1 ヶ月と 12 ヶ月との血清 Cr 値の相関を示す。右のグラフは、女性レシピエントにおける移植後 1 ヶ月と 12 ヶ月との血清 Cr 値の相関を示す。

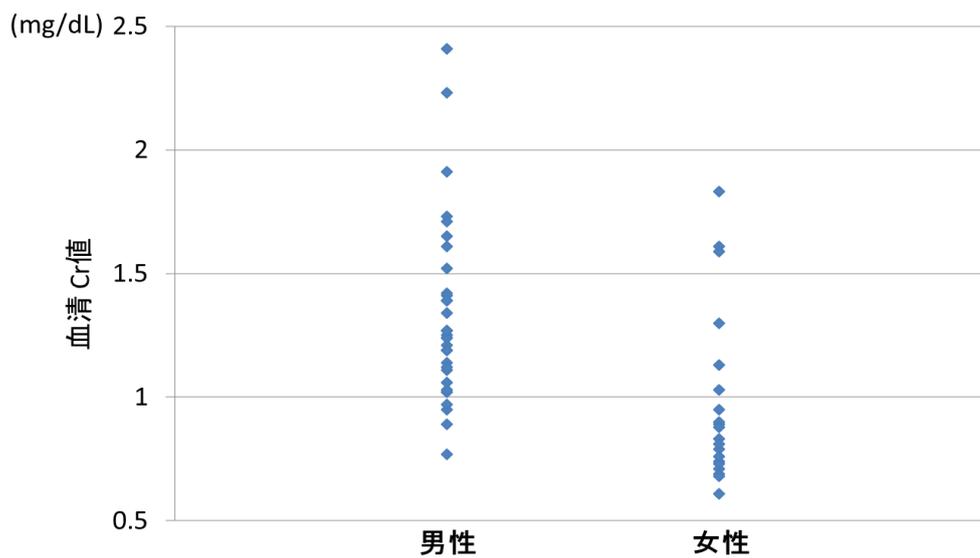


図 4 - 4 移植後 12 か月の血清 Cr 値の分布

左のグラフは、男性レシピエントの血清 Cr 値を示す。右のグラフは、女性レシピエントの血清 Cr 値を示す。

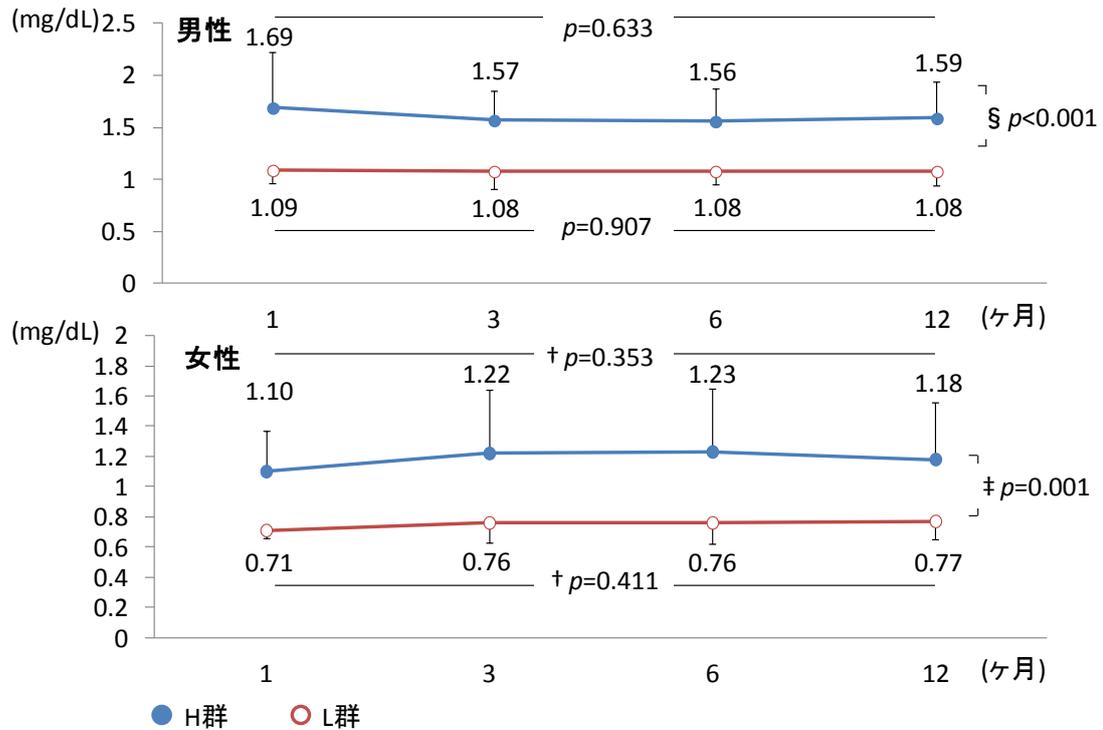


図 4 - 5 試験期間中の血清 Cr 値の経過

値は平均値±標準偏差。横軸は試験期間を示し、縦軸は血清 Cr 値を示す。全試験期間における男性レシピエントの各群の比較は、Friedman 検定で分析された(H 群 :  $p=0.633$ 、L 群 :  $p=0.907$ )。女性レシピエントの各群の比較は、反復測定分散分析(†)で分析された(H 群 :  $p=0.353$ 、L 群 :  $p=0.411$ )。全試験期間の H 群と L 群との違いは、混合効果モデル(§)または反復測定 2 元配置分散分析(‡)で分析された(男性レシピエント :  $p<0.001$ 、女性レシピエント :  $p<0.01$ )。

#### 4 - 3 - 2 ドナーおよびレシピエントの背景因子

全症例の男女別、ドナーおよびレシピエントの移植時の背景因子を表 4 - 1 に示した。ドナー側背景因子である性別、年齢および GFR については、男女ともに H 群と L 群との間に有意な差はみられなかった。

レシピエントの背景因子については、男性では、年齢は  $46.3\pm 14.2$  (範囲 26-71)歳、血液透析は 20 名、腹膜透析は 6 名、未透析は 6 名で、透析期間は 20 (範囲 0-193)ヶ月であった。女性では、 $47.9\pm 14.6$  (23-72)歳、血液透析は 17 名、腹膜透析は 2 名、未透析は 1 名で、透析期間は 21(0-218)ヶ月であった。原疾患は、男性および女性ともに慢性糸球体腎炎症候群が多く、それぞれ 50%および 60%を占め、次いで糖尿病腎症がそれぞれ 31%および 20%であった。さらに、H 群および L 群でみると、男性では違いがみられなかったが、女性において手術時間および BMI が H 群で L 群に比し有意に高かった。

表 4-1 ドナーおよびレシピエントの移植時の背景因子

	男性				女性			
	全体 (n=32)	H 群 (n=16)	L 群 (n=16)	p 値 (H vs L)	全体 (n=20)	H 群 (n=10)	L 群 (n=10)	p 値 (H vs L)
<b>ドナー因子</b>								
性別 (男性/女性) (N)	12/20	5/11	7/9	0.465 <sup>§</sup>	14/6	6/4	8/2	0.628 <sup>§</sup>
年齢 (歳)	57.0±10.8	58.0±10.5	56.1±11.3	0.569	58.1±7.5	58.0±8.4	58.1±7.0	0.977
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	103[88-123]	106±23	111±22	0.948	120±18	119±17	122±19	0.743
<b>レシピエント因子</b>								
年齢 (歳)	46.3±14.2	43.8±13.1	48.8±15.1	0.516	47.9±14.6	48.6±16.8	47.2±12.9	0.837
透析期間 (ヶ月)	20 [14-41]	21 [14-38]	20 [14-49]	0.827 <sup>†</sup>	21[10-53]	36±17	13 [7-71]	0.205 <sup>†</sup>
手術時間 (時間)	4.2 [3.3-4.5]	4.1 [3.3-4.8]	4.2 [3.7-4.5]	0.706 <sup>†</sup>	4.0 [3.5-4.8]	4.4 [3.5-5.0]	3.8[3.5-4.1]	0.256 <sup>†</sup>
出血量 (mL)	179±127	211±147	146±96	0.120	180 [111-353]	240 [150-403]	167±141	0.069 <sup>†</sup>
血清 Cr 値 (mg/dL)	10.71±3.88	10.19±3.44	11.24±4.33	0.119	8.03±2.98	7.63±2.97	8.43±3.10	0.564
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3±4.2	25.3±4.6	23.3±3.6	0.708	22.4[17.5-26.3]	25.6±4.4	17.8[17.3-23.5]	0.004 <sup>†</sup>
<b>原疾患 (N)</b>								
慢性腎炎症候群	16 (50)	9 (56)	7 (44)	0.723 <sup>§</sup>	12 (60)	5 (50)	7 (70)	0.325 <sup>§</sup>
IgA 腎症	4 (13)	3 (19)	1 (6)	0.285 <sup>§</sup>	3 (15)	1 (5)	2 (20)	0.500 <sup>§</sup>
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0.500 <sup>§</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
腎硬化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	2 (10)	2 (20)	0 (0)	0.237 <sup>§</sup>
巣状糸球体腎炎	2 (6)	1 (6)	1 (6)	0.758 <sup>§</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
ループス腎炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0.500 <sup>§</sup>
不明	9 (28)	5 (31)	4 (25)	0.500 <sup>§</sup>	6 (30)	2 (20)	4 (40)	0.314 <sup>§</sup>
糖尿病性腎症	10 (31)	6 (38)	4 (25)	0.446 <sup>§</sup>	4 (20)	3 (30)	1 (10)	0.291 <sup>§</sup>
ANCA 関連糸球体腎炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	2 (10)	2 (20)	0 (0)	0.237 <sup>§</sup>
常染色体優性多発性嚢胞腎	3 (9)	0 (0)	3 (19)	0.242 <sup>§</sup>	1 (5)	0 (0)	1 (10)	0.500 <sup>§</sup>
APRT 欠損症	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0.500 <sup>§</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
アルポート症候群	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0.500 <sup>§</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
ベーチェット病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	1 (5)	0 (0)	1 (10)	0.500 <sup>§</sup>
薬剤性腎症	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0.500 <sup>§</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—

値：平均±標準偏差、中央値[四分位範囲]、または数(%), 対応のない t 検定、Mann-whitney U 検定(†)、Fisher's 正確確立検定(§)

#### 4-3-3 移植後 12 ヶ月における血清 Cr 値の関連因子の横断的解析

全症例について、移植後 12 ヶ月での血清 Cr 値に関連する因子について、血圧、HbA1c、血清 Alb 値、血清尿酸値、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、BMI、たんぱく質摂取量ならびに食塩摂取量との相関関係を解析した。移植後 12 ヶ月での血清 Cr 値とは、男性ではたんぱく質および食塩摂取量が有意な正の相関関係を示し、女性では血清尿酸値と BMI とが有意な正の相関関係が示した(表 4-2)。

次に、上記で有意差のあった因子について重回帰分析を用いて血清 Cr 値の関連因子について検討した(表 4-3)。空欄は Stepwise 法による変数選択で、その変数が取り込まれなかったことを示す。男性全症例では、食塩摂取量が独立した関連因子であった( $\beta=0.663$ 、 $p<0.01$ )。また、女性全症例では、BMI が独立した関連因子であった( $\beta=0.618$ 、 $p<0.01$ )。

群別に比較すると、男性 H 群では、移植後 12 か月の血清 Cr 値は食塩摂取量との間で有意な正の相関関係を示したが、L 群においては一定の関係がみられなかった。女性においては、移植後 12 ヶ月の血清 Cr 値は血清尿酸値および BMI との間には一定の関係がみられなかった。

表 4-2 移植後 12 ヶ月における血清 Cr 値の関連因子

	男性			女性		
	全体 (n=32)	H 群 (n=16)	L 群 (n=16)	全体 (n=20)	H 群 (n=10)	L 群 (n=10)
収縮期血圧	0.284	0.019	0.184 <sup>†</sup>	0.166	0.036 <sup>†</sup>	-0.574 <sup>†</sup>
拡張期血圧	-0.010	-0.242	-0.115 <sup>†</sup>	-0.354	0.244 <sup>†</sup>	-0.302 <sup>†</sup>
HbA1c	-0.237	0.160	-0.282 <sup>†</sup>	0.234	0.260 <sup>†</sup>	0.329
血清 Alb 値	0.138	0.313	0.552* <sup>†</sup>	-0.013	-0.477 <sup>†</sup>	0.318
血清尿酸値	0.282	0.183	0.552* <sup>†</sup>	0.668**	0.362 <sup>†</sup>	0.395
中性脂肪	0.172	0.472	0.252 <sup>†</sup>	0.354	0.700* <sup>†</sup>	-0.176 <sup>†</sup>
HDL コレステロール	0.204	-0.016	0.047 <sup>†</sup>	-0.142	-0.330 <sup>†</sup>	0.407 <sup>†</sup>
LDL コレステロール	0.091	0.272	-0.020 <sup>†</sup>	0.118	0.173 <sup>†</sup>	-0.335 <sup>†</sup>
BMI	0.283	0.256	0.069 <sup>†</sup>	0.514**	0.468 <sup>†</sup>	-0.036 <sup>†</sup>
たんぱく質摂取量	0.373*	0.518*	-0.274 <sup>†</sup>	0.198	-0.201 <sup>†</sup>	-0.036 <sup>†</sup>
食塩摂取量	0.412*	0.518*	-0.088 <sup>†</sup>	0.147	0.244 <sup>†</sup>	-0.424 <sup>†</sup>

値は相関係数 \* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.01$

Pearson's 相関係数(†)または Spearman's 順位相関係数

表 4 - 3 移植後 12 ヶ月における血清 Cr 値の独立因子

説明変数	従属変数
	移植後 12 ヶ月の血清 Cr 値
<u>男性</u>	
たんぱく質摂取量	—
食塩摂取量	0.663*
決定係数	0.440
<u>女性</u>	
血清尿酸値	—
BMI	0.618*
決定係数	0.382

数値は Stepwise 重回帰分析における標準偏回帰係数 \* $p < 0.01$

水平線は、Stepwise 重回帰分析にて選択されなかったことを示す。

#### 4 - 3 - 4 血清 Cr 値の層別化と血清 Cr 値の関連因子の解析

全症例を H 群および L 群に層別化し、試験期間中の血清 Cr 値に影響を与える因子について検討した。

移植後 1 ヶ月の身体的所見、腎機能、臨床的検査値を表 4 - 4 および表 4 - 5 に示した。男性ではいずれも統計学的な有意差には至らなかった。一方、女性では、BMI および血清尿酸値が H 群で L 群に比し有意に高値を示した。

さらにこれら検査値の試験期間中の推移を図 4 - 6～図 4 - 9 に示した。全試験期間中の BMI は、男性では両群間に差がみられなかったが、女性 H 群では L 群に比較して有意に高値を示した( $p < 0.01$ )。各時点でみると、女性では全期間で H 群が L 群に比し有意に高値を示した( $p < 0.01$ )(図 4 - 6)。

SBP は、男性では両群間に差がみられなかった。女性では H 群が L 群に比し全試験期間中有意に高値を示し( $p < 0.05$ )、移植後 12 ヶ月では H 群で L 群より有意に高値であった( $p < 0.05$ )(図 4 - 7)。

血清リン値については、男性では全試験期間中 H 群と L 群の間で一定の差がみられなかった。女性では全試験期間中 H 群で L 群に比し低値傾向を示したが( $p = 0.073$ )、各時点での 2 群間の比較では差がみられなかった(図 4 - 8)。

栄養学的調査では、男性では全試験期間中 H 群、L 群間で差はみられなかったが、女性では全試験期間中の食塩摂取量は H 群で L 群に比し有意に高値であった( $p < 0.05$ )。各時点

での 2 群間の比較では、男性では移植後 12 ヶ月で、女性では移植後 6 ヶ月で、H 群で L 群に比し有意に高値を示した(それぞれ、 $p<0.05$  および  $p<0.01$ )(図 4 - 9)。

その他の因子は全試験期間中 H 群、L 群間で差はみられなかった。

表 4 - 4 男性の移植後 1 ヶ月の身体所見・臨床的検査値および薬物療法

	全体 (n=32)	H 群 (n=16)	L 群 (n=16)	p 値 (H vs L)
<b>身体所見</b>				
収縮期血圧 (mmHg)	137±11	137±12	136±11	0.712
拡張期血圧 (mmHg)	87±9	86±10	87±9	0.728
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 [20.0-24.7]	24.2±4.6	21.9±3.2	0.110
<b>臨床的検査値</b>				
HbA1c (%)	6.1±1.0	6.2±1.1	6.1±1.0	0.882
血清 Alb 値 (g/dL)	4.4±0.4	4.4 [4.1-4.6]	4.4±0.5	0.495 <sup>†</sup>
血清 Cr 値 (mg/dL)	1.28 [1.12-1.58]	1.57 [1.41-1.76]	1.09±0.13	—
血清尿酸値 (mg/dL)	5.4±1.3	5.7±1.5	5.2±1.0	0.304
血清カリウム値 (mmol/L)	4.8±0.5	4.8 [4.6-5.1]	4.7±0.5	0.335 <sup>†</sup>
血清リン値 (mg/dL)	2.2±0.5	2.3±0.3	2.2±0.6	0.377
中性脂肪 (mg/dL)	116 [94-165]	128 [107-165]	102 [82-169]	0.200 <sup>†</sup>
HDL コレステロール (mg/dL)	59±12	58±12	59±13	0.758
LDL コレステロール (mg/dL)	117±29	117±29	116±31	0.930
<b>薬物療法</b>				
ミコフェノール酸モフェチル	32 (100)	16 (100)	16 (100)	—
タクロリムス	32 (100)	16 (100)	16 (100)	—
シクロスポリン	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
エベロリムス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
ステロイド	32 (100)	16 (100)	16 (100)	—
降圧薬	17 (53)	8 (50)	9 (56)	0.723 <sup>‡</sup>
糖尿病治療薬	11 (34)	6 (38)	5 (31)	0.710 <sup>‡</sup>
脂質異常症治療薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
痛風・高尿酸血症治療薬	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0.500 <sup>§</sup>

値：平均±標準偏差、中央値[四分位範囲]または数 (%), 対応のない t 検定、Mann-Whitney U 検定(†)、 $\chi^2$  検定(‡)、Fisher's 正確確率検定(§)

表 4-5 女性の移植後 1 ヶ月の身体所見・臨床的検査値および薬物療法

	全体 (n=32)	H 群 (n=16)	L 群 (n=16)	p 値 (H vs L)
<b>身体所見</b>				
収縮期血圧 (mmHg)	138±15	142±16	134±14	0.267
拡張期血圧 (mmHg)	90±12	90±13	90±13	0.931
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.8 [16.9-27.4]	25.7±5.6	18.7±3.0	0.004
<b>臨床的検査値</b>				
HbA1c (%)	5.6 [5.4-6.2]	5.9±0.8	5.6 [5.3-6.4]	0.859 <sup>†</sup>
血清 Alb 値 (g/dL)	4.2±0.4	4.1±0.4	4.3±0.4	0.148
血清 Cr 値 (mg/dL)	0.81 [0.73-1.05]	1.10±0.27	0.71±0.05	—
血清尿酸値 (mg/dL)	4.8 [3.8-5.7]	5.5±1.1	4.2 [3.1-4.8]	0.026 <sup>†</sup>
血清カリウム値 (mmol/L)	4.3±0.5	4.4±0.6	4.3±0.4	0.629
血清リン値 (mg/dL)	2.4±0.8	1.8 [1.6-2.4]	2.7±0.8	0.173 <sup>†</sup>
中性脂肪 (mg/dL)	105 [78-146]	113 [85-142]	95 [75-161]	0.705 <sup>†</sup>
HDL コレステロール (mg/dL)	80±27	73±24	89±29	0.261
LDL コレステロール (mg/dL)	113 [87-169]	134±43	111±30	0.183
<b>薬物療法</b>				
ミコフェノール酸モフェチル	20 (100)	10 (100)	10 (100)	—
タクロリムス	19 (95)	10 (100)	9 (90)	0.500 <sup>§</sup>
シクロスポリン	1 (5)	0 (0)	1 (10)	0.500 <sup>§</sup>
エベロリムス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
ステロイド	19 (95)	10 (100)	9 (90)	0.500 <sup>§</sup>
降圧薬	10 (50)	5 (50)	5 (50)	1.000 <sup>‡</sup>
糖尿病治療薬	3 (15)	2 (20)	1 (10)	0.500 <sup>§</sup>
脂質異常症治療薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
痛風・高尿酸血症治療薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—

値：平均±標準偏差、中央値[四分位範囲]または数(%), 対応のない *t* 検定、Mann-Whitney U 検定(†)、 $\chi^2$  検定(‡)、Fisher's 正確確率検定(§)

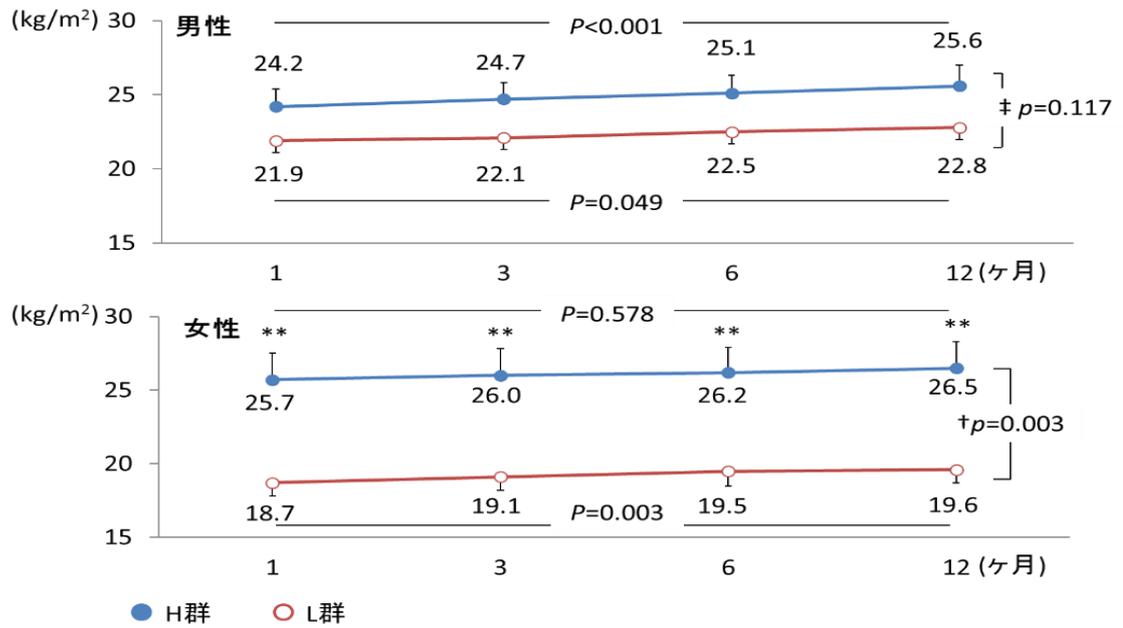


図 4 - 6 研究期間中の BMI 値の臨床経過

値は、平均±標準偏差。横軸が研究期間を示し、縦軸が BMI を示す。上段が男性レシピエントを示し、下段が女性レシピエントを示す。全試験期間における男性レシピエントの各群の差異は Friedman 検定または反復測定分散分析で分析された(H 群 :  $p < 0.001$ 、L 群 :  $p = 0.049$ )。全試験期間における女性レシピエントの各群の差異は、反復測定分散分析で分析された(H 群 :  $p = 0.578$ 、L 群 :  $p = 0.003$ )。全試験期間の H 群と L 群との違いは、混合効果モデル(‡)または反復測定 2 元配置分散分析(†)で分析された(男性レシピエント :  $p = 0.117$ 、女性レシピエント :  $p = 0.003$ )。

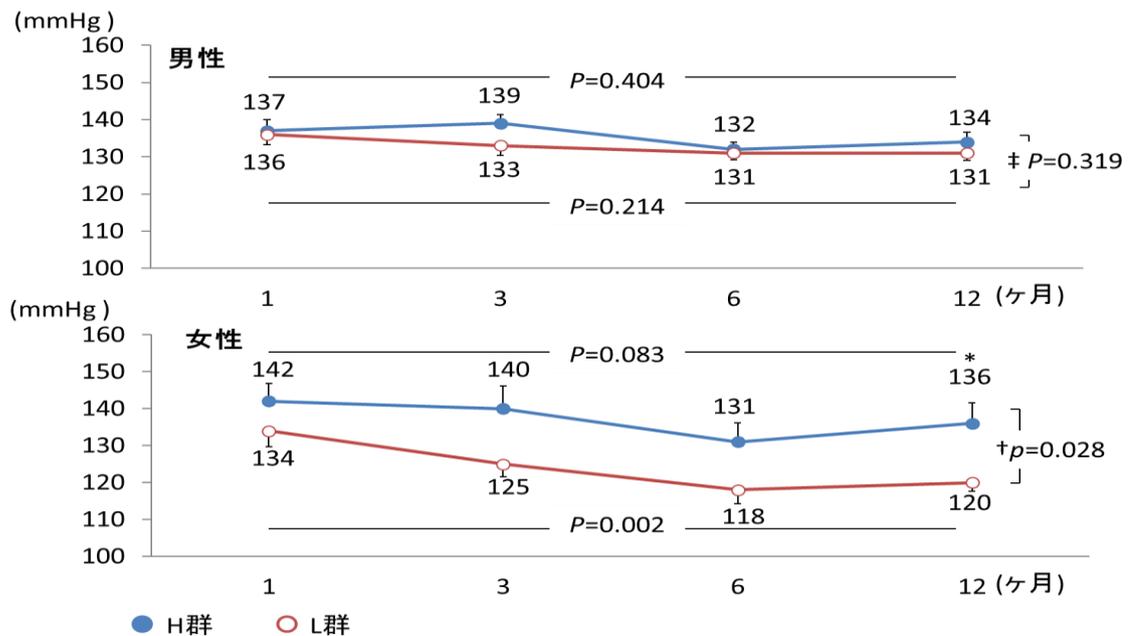


図 4 - 7 研究期間中の SBP の経過

値は、平均±標準偏差。横軸が研究期間を示し、縦軸が SBP を示す。上段が男性レシピエントを示し、下段が女性レシピエントを示す。全試験期間における男性レシピエントの各群の差異は Friedman 検定または反復測定分散分析で分析された(H 群 :  $p = 0.404$ 、L 群 :  $p = 0.214$ )。全試験期間における女性レシピエントの各群の差異は、反復測定分散分析で分析された(H 群 :  $p = 0.083$ 、L 群 :  $p = 0.002$ )。全試験期間の H 群と L 群との違いは、混合効果モデル(‡)または反復測定 2 元配置分散分析(†)で分析された(男性レシピエント :  $p = 0.319$ 、女性レシピエント :  $p = 0.028$ )。

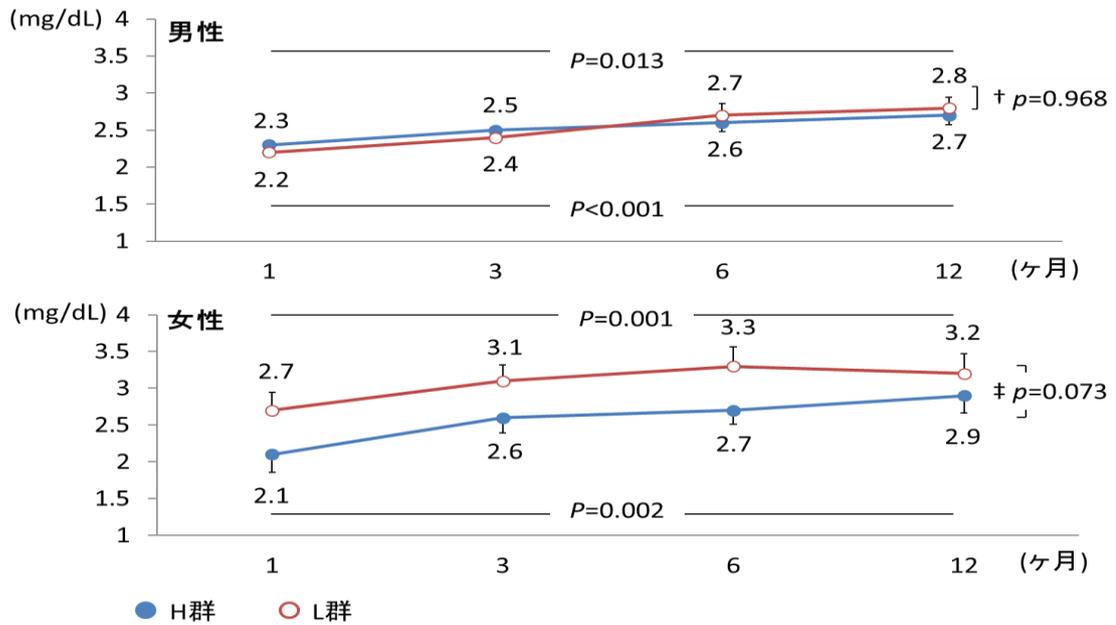


図 4 - 8 研究期間中の血清リン値の経過

値は、平均±標準偏差。横軸が研究期間を示し、縦軸が血清リン値を示す。上段が男性レシピエントを示し、下段が女性レシピエントを示す。全試験期間における男性レシピエントの各群の差異は反復測定分散分析で分析された(H群： $p=0.013$ 、L群： $p<0.001$ )。全試験期間における女性レシピエントの各群の差異は、Friedman 検定または反復測定分散分析で分析された(H群： $p=0.002$ 、L群： $p=0.001$ )。全試験期間のH群とL群との違いは、混合効果モデル(‡)または反復測定 2 元配置分散分析(†)で分析された(男性レシピエント： $p=0.968$ 、女性レシピエント： $p=0.073$ )。

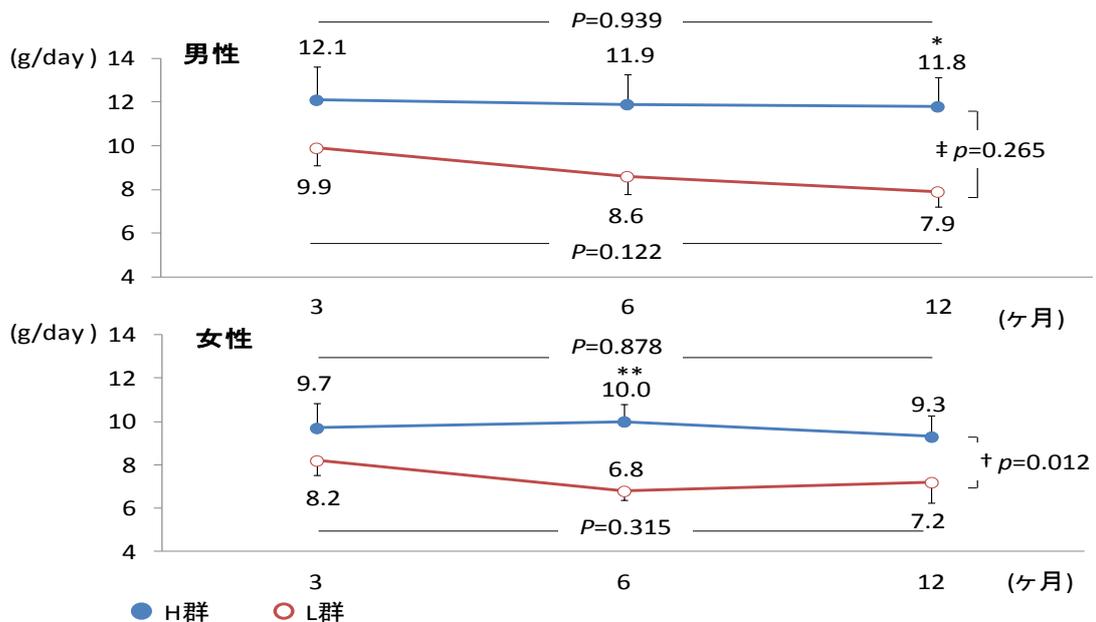


図 4 - 9 研究期間中の食塩摂取量の経過

値は、平均±標準偏差。横軸が研究期間を示し、縦軸が食塩摂取量を示す。上段が男性レシピエントを示し、下段が女性レシピエントを示す。全試験期間における男性レシピエントの各群の差異は Friedman 検定または反復測定分散分析で分析された(H群： $p=0.939$ 、L群： $p=0.122$ )。全試験期間における女性レシピエントの各群の差異は、反復測定分散分析で分析された(H群： $p=0.878$ 、L群： $p=0.315$ )。全試験期間のH群とL群との違いは、混合効果モデル(‡)または反復測定 2 元配置分散分析(†)で分析された(男性レシピエント： $p=0.265$ 、女性レシピエント： $p=0.012$ )。

#### 4-4 考察

今回の対象症例において、腎移植後 12 ヶ月の血清 Cr 値に腎移植後 1 ヶ月の血清 Cr 値が密接に関係していることが明らかとなった。生体腎移植では、移植腎への血管吻合が良好で、抗体関連型の超急性期拒絶反応を生じなければ、血清 Cr 値は術後より速やかに低下し、透析療法から離脱可能となるが、献腎移植や阻血時間が延長した場合には、移植腎の機能遅延を生じることが報告されている<sup>75)</sup>。そこで、我々は、周術期の腎機能の影響も考慮し、移植後 1 ヶ月の時点での血清 Cr 値を基に中央値以上の H 群、中央値未満の L 群の 2 群に分け、移植時の背景および移植後の臨床データを両群間で経時的に比較した。

本研究では、移植後 12 ヶ月における血清 Cr 値の関連因子として男性では食塩摂取量が重要であることを示した。移植前および直後の食塩摂取量は明らかではないが、移植後 3 ヶ月の L 群での食塩摂取量が 9.9g であること、平成 27 年国民健康・栄養調査における食塩摂取量の平均値は、1 日あたり男性 11.0g であることを考慮すると、移植腎の機能維持の観点からは、腎移植後の食塩摂取量は日本人の平均的摂取量未満に維持する必要があると考えられた。さらに、今回の我々の検討では、移植後 12 ヶ月での血圧値は血清 Cr 値と関連を有しなかったこと、また結果には示さなかったが、男性では移植後 12 ヶ月での食塩摂取量と SBP および DBP との間に有意な関連性がみられなかったこと(それぞれ、 $r=0.065$ 、 $p=0.723$ 、および  $r=0.086$ 、 $p=0.639$ )から、食塩は血圧を介せず移植腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられた。

これに関連して、Cianciaruso ら<sup>58)</sup>は、保存期慢性腎不全患者 57 例を、尿中ナトリウム排泄量から低塩食群と高塩食群に大別し、両群のクレアチニンクリアランスと尿蛋白排泄量の推移を比較したところ、高食塩群は低塩食群に比べて腎機能低下の程度が著しく、尿蛋白量は有意に増加したことを報告している。さらに、この間の平均血圧は両群間で同程度であったことから、過剰な食塩摂取が高血圧以外の機序で腎機能障害の進展に寄与しているとされている。摂取された食塩がどのように移植腎機能に影響を及ぼすかについては今後の研究を待つ必要がある。

一方、女性においては、腎移植 12 か月における血清 Cr 値には BMI と血清尿酸値が関連したが、重回帰分析からは BMI が関連因子として抽出された。実際 BMI は試験期間を通して、H 群では L 群に比較して高値を示した。これまで、米国 USRDS の腎移植レシピエント 5 万 1,927 人の後ろ向き調査では、BMI は移植腎の生着率に影響することが報告され<sup>76)</sup>、メタ解析の成績で、 $BMI > 36 \text{ kg/m}^2$  のレシピエントは移植腎の生着率が著しく低く、CVD

による死亡率が高いことが示されていることから<sup>7)</sup>、移植後の体重管理は重要と言える。われわれの成績もこれら先行研究を裏付けるものであり、H群では常にBMI $25\text{kg/m}^2$ 以上であることから、女性では適正体重を維持することが望ましいと考えられた。

移植後1ヶ月の血清Cr値の違いについては、男性ではH群とL群で移植時の背景に違いはみられなかったが、女性では、H群でL群に比し、移植時のBMIが有意に高値を示した。腎不全期の肥満も関連する可能性も推察された。

今回の研究では症例数に限界があるが、一施設での研究であり、多施設研究にみられやすい施設間のばらつきを除外した成績が得られたものと考えられ、意義深い研究といえる。今回の成果をもとに、症例数を増加させた多施設共同研究を企画することで、日本人のための移植腎機能維持のための食事摂取基準の策定に繋がるものを思われる。

#### 4-5 結論

本研究は、自治医科大学附属病院にて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い、以下の結果を得た。

- (1) 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が独立した関連因子であることが示された。血圧とは一定の関連がなかった。
- (2) 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。

以上より、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が独立した関連因子であることが考えられた。

## 第5章 総括

わが国では、CKD患者は1,330万人と言われ、common diseaseである。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) 末期腎不全に陥る最大の原因疾患である糖尿病患者に対す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) 糖尿病患者における腎症の発症、さらには末期腎不全への進展の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。さらに、3) 末期腎不全に進展した患者に対する最適な治療法である腎移植を受けた患者において、移植後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。

第2章では、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した。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結果、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と強い関連を示し、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「食べ方」が全ての栄養素摂取量といずれも正の相関を示した。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、「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、いずれも有意な正の相関を示した。このことから、2型糖尿病患者では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が特定の食行動領域と関連することを明らかにした。今後は、糖尿病患者での食事調査の精度についての男女差をより明確にし、食事療法の効果的な支援方法を男女別に検討する必要があると思われる。

第3章では、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した。腎症前期群と腎症群の2群間で背景因子を比較し、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。

BMI、高血圧患者の割合、収縮期血圧、中性脂肪、尿酸、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。このことから、2型糖尿病腎症の発症・進展には、肥満、脂質異常症、高尿酸血症、動脈硬化、食塩摂取過剰が関連し、特に動脈硬化、高尿酸血症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ることを述べた。

今後は、糖尿病腎症患者に厳格な食塩制限を行った場合に、そうでない場合と比べて腎機能低下速度が有意に緩和されるかを明らかにすることが課題であることを述べた。

第4章では、移植後1年の腎機能に影響を与える栄養学的因子を明らかにし、腎機能維持のための栄養学的方策を明らかにすることを目的として、腎移植患者の臨床的および栄養学的要因を1年間前向きに観察することにより、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について検討した。

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が独立した関連因子であることが示された。血圧とは一定の関連がなかった。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。栄養学的な改善により腎移植後の血清Cr値を改善する可能性については今後介入試験で確認する必要があるが、腎移植後の腎機能維持には男女で寄与因子に違いがあることから、性差を考慮した研究を企画する必要がある。

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。

以上の研究成果に基づき、第5章は研究成果を総括とした。

今後はCKD患者の栄養管理を支援するために、本研究の結果で提示された腎症に関連する栄養学的因子を改善させることで腎機能を維持させることが可能かどうかを調査することで、より効果的な食事療法が確立されることが期待される。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省. 平成 28 年「国民健康・栄養調査」の結果 (2019 年 1 月閲覧):  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>
- 2) 日本腎臓学会編: エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社, 東京, 2018, 1.
- 3) Nakai S, Iseki K, Itami N, Ogata S, Kazama JJ, et al.: Overview of regular dialysis treatment in Japan [cited 2009 Dec 31]. *Ther Apher Dial* 16: 11-53, 2012.
- 4) 日本糖尿病療養指導士認定機構編: 糖尿病療養指導士ガイドブック 2018, メディカルレビュー, 東京, 2018, 38-41.
- 5) Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122: 481-486, 1995.
- 6) 西尾善彦, 柏木厚典: 食習慣と糖尿病. *医学のあゆみ* 202: 959-961, 2002.
- 7) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版. 南江堂, 東京, 2007, 257-272.
- 8) 高瀬裕子, 西田佳世: 食行動の変容からみた糖尿病教育入院の効果. *日本看護学会論文集成人看護 II* 36: 68-70, 2005.
- 9) 廣見知, 兵頭涼子, 西田佳世: 肥満の有無による 2 型糖尿病患者の食行動の違い糖尿病教育入院を通して. *日本看護学会論文集成人看護 II* 37:141-143, 2007.
- 10) Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, et al.: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S79-S83, 2004.
- 11) Gade P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2784-2788, 2004.
- 12) Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, et al.: Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40: 405-411, 1997.
- 13) Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. DEMAND investigators: Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 69: 2057-2063, 2006.
- 14) Fact book 2016 of Organ Transplantation in Japan, (Retrieved February 15, 2017):

<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2016.pdf>

- 15) Midtvedt K, Neumayer HH: Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 70 (11 Suppl): SS64-69, 2000.
- 16) Tedla F, Hayashi R, McFarlane SI, Salifu MO: Hypertension after renal transplant. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 9(7): 538-545, 2007.
- 17) Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, Pati T, Stoppa F, et al.: Metabolic syndrome after kidney transplantation. *J of Renal Nutrition* 19: 105-110, 2009.
- 18) Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RS, et al.: Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant* 19: 181-192, 2005.
- 19) Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, et al.: Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 48 (1): 134-142, 2006.
- 20) 吉松博信：初期操作. 肥満症治療マニュアル. 坂田利家編. 医歯薬出版, 東京, 1996, 17-38.
- 21) 木下幸代：糖尿病をもつ壮年期の人々の自己管理の状況および関連要因. 聖隷クリストファー看護大学紀要 10: 1-9, 2002.
- 22) van de Laar FA, van de Lisdonk EH, Lucassen PL, Stafleu A, Mulder J, et al.: Eating behaviors and adherence to diet in patients with Type2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 23: 788-794, 2006.
- 23) Davis C, Levitan RD, Muglia P, Bewell C, Kennedy JL: Decision-making deficits and overeating : a risk model for obesity. *Obes Res* 12: 929-935, 2004.
- 24) de Castro JM, Lilenfeld LR: Influence of heredity on dietary restraint, disinhibition, and perceived hunger in humans. *Nutrition* 21: 446-455, 2005.
- 25) 高橋啓子, 吉村幸雄, 関元多恵, 國井大輔, 小松龍史, 山本茂：栄養素および食品群別摂取量調査のための食品群をベースとした食物摂取頻度調査票の作成および妥当性. 栄養学雑誌 59: 221-232, 2001.
- 26) 結城瑛子, 菊池信行, 松浦信夫：母子の食行動と肥満との関連についての検討. 小児保健研究 64: 276-286, 2005.
- 27) 大隈和喜, 大隈まり, 吉松博信, 黒川衛, 坂田利家：質問表による肥満症患者の食行動異常抽出の試み. 第14 回日本肥満学会記録: 316-318, 1994.

- 28) 日本肥満学会肥満症治療ガイドライン作成委員会編：肥満症治療ガイドライン2006. 日本肥満学会, 東京都, 2006, 33-37.
- 29) 大隈和喜, 大隈まり：肥満症治療法精神療法行動修正療法. 日本臨牀 61 (増刊6): 631-639, 2003.
- 30) 中西美子, 室尾恭子, 戸上好子, 立川由紀：糖尿病の外来個別指導における食行動質問表の導入効果. 日本看護学会論文集成人看護Ⅱ 31: 39-41, 2000.
- 31) 永嶋久美子, 坂口早苗, 坂口武洋：女子学生の偏食行動様式別食習慣及び健康習慣の実態. 日本公衆衛生雑誌 49: 447-455, 2002.
- 32) 大隈まり, 坂田利家：肥満糖尿病の治療指針. 臨床医 26: 2216-2219, 2000.
- 33) 本多恭子, 森本恵子, 朝山正己：女子大学生の食行動質問表のカテゴリー別得点と情動知能尺度(EQS)との相関性について. 肥満研究 14: 49-56, 2008.
- 34) 中村丁次：近年の食習慣の変化とその特徴. 臨床と薬物治療 20: 1134-1137, 2001.
- 35) Swade TF, Emanuele NV: Alcohol & diabetes. Compr Ther 23: 135-140, 1997.
- 36) Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, et al; JPHC Study Group: Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. Diabet Med 22: 323-331, 2005.
- 37) 杉山悟：Ⅱ型糖尿病治療と管理のプログラムアルコールをめぐって. プラクティス 1: 167-170, 1984.
- 38) Sasaki S, Katagiri A, Tsuji T, Shimoda T, Amano K: Self-reported rate of eating correlates with body mass index in 18-y-old Japanese women. Int J Obes Relat Metab Disord 27: 1405-1410, 2003.
- 39) Maruyama K, Sato S, Ohira T, Maeda K, Noda H, et al.: The joint impact on being overweight of self-reported behaviours of eating quickly and eating until full: cross-sectional survey. BMJ 337: a2002, 2008.
- 40) Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, Maegawa H, Kikkawa R, et al.: Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPARα. Am J Physiol Endocrinol Metab 282: E1180-E1190, 2002.
- 41) 新實夕香理, 小池麻紀, 青木萩子, 飯野登志子, 後藤多佳子ほか：外来糖尿病患者の食生活の実態とその背景. 聖隷クリストファー看護大学紀要 9: 135-140, 2001.
- 42) 柳井玲子, 増田利隆, 喜多河佐知子, 長尾憲樹, 長尾光城ほか：若年男女における食事量の過小・過大評価と身体的, 心理的要因および生活習慣との関係. 川崎医療福祉学会誌 16:

109-119, 2006.

43) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, et al.: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 2983-2987, 2005.

44) Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, et al.: Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 1727-1730, 2007.

45) O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Upadhyay A, Meigs JB, Fox CS: Predictors of incident albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Am J Kidney Dis* 56: 852-860, 2010.

46) Pecis M, de Azevedo MJ, Gross JL: Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 17: 665-672, 1994.

47) Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Brämwig S, Mann J, et al.: Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 40: 1219-1226, 1997.

48) Riley MD, Dwyer T: Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 67: 50-57, 1998.

49) Mollsten AV, Dahlquist GG, Stattin EL, Rudberg S: Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 24: 805-810, 2001.

50) Cardenas C, Bordiu E, Bagazgoitia J, Calle-Pascual AL; Diabetes and Nutrition Study Group, Spanish Diabetes Association: Polyunsaturated fatty acid consumption may play a role in the onset and regression of microalbuminuria in well-controlled type 1 and type 2 diabetic people: a 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *Diabetes Care* 27: 1454-1457, 2004.

51) Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS, Steemburgo T, Perassolo MS, et al.: Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 27: 528-537, 2008.

52) Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, et al; Committee on the Standardization of Diabetes Mellitus-Related Laboratory Testing of Japan Diabetes Society: International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Investig* 3: 39-40, 2012.

- 53) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, et al; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982-992, 2009.
- 54) Hu G, Jousilahti P, Peltonen M, Lindstrom J, Tuomilehto J: Urinary sodium and potassium excretion and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. *Diabetologia* 48: 1477-1483, 2005.
- 55) Konta T, Hao Z, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, et al.: Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: The Takahata study. *Kidney Int* 70: 751-756, 2006.
- 56) He FJ, Marciniak M, Visagie E, Markandu ND, Anand V, et al.: Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives. *Hypertension* 54: 482-488, 2009.
- 57) Lin J, Hu FB, Curhan GC: Associations of Diet with Albuminuria and Kidney Function Decline. *Clin Am Soc Nephrol* 5: 836-843, 2010.
- 58) Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Tavera A, Capuano A, et al.: Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 24: 296-301, 1998.
- 59) Ishikawa T, Hashimoto J, Morito RH, Hanazawa T, Aikawa T, et al.: Association of microalbuminuria with brachial-ankle pulse wave velocity: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 21: 413-418, 2008.
- 60) Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, et al.: Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtrationrate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 2570-2575, 2011.
- 61) Willett, W., Lenart, E: Reproducibility and validity of foodfrequency questionnaires, in Willett W (ed): *Nutritional Epidemiology*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, 1998, 101–147.
- 62) Zhang, L., Miyaki, K., Araki, J. Song Y, Kimura T, et al.: Interaction of angiotensin I-converting enzyme insertion-deletion polymorphism and daily salt intake influences hypertension in Japanese men. *Hypertens Res* 29: 751-758, 2006.
- 63) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Iimuro S, Ohashi Y, et al.; Japan Diabetes Complication Study (JDCS) Group: Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes. Analysis from the Japan Diabetes Complications Study.

Diabetes Res Clin Pract 77S: S23-S29, 2007.

64) Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, Maahs DM, McFann K et al.: Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1865-1869, 2010.

65) Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH: Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 58: 1668-1671, 2009.

66) Allen TJ, Waldrom MJ, Casley D, Jerums G, Cooper ME: Salt restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental diabetes. *Diabetes* 46: 19-24, 1997.

67) Nishi S, Gejyo F, Saito K, Takahashi K: Kidney transplantation and life-style related diseases. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 46: 792-797, 2004. (in Japanese)

68) Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B et al.: Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (Part 2 of 2). *Clin Nutr* 19: 281-291, 2000.

69) Chan M, Patwardhan A, Ryan C, Trevillian P, Chadban S: Evidence-based guidelines for the nutritional management of adult kidney transplant recipients. *J Ren Nutr* 21: 47-51, 2011.

70) Japanese Society of Nephrology: Dietary recommendations for chronic kidney disease 2014. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 56: 553-599, 2014. (in Japanese)

71) Japanese Society for Clinical Renal Transplantation: The Clinical Guideline for Medical and Pediatric Complications after Kidney Transplantation. NIHON IGAKUKAN, 2011. (in Japanese)

72) Tamura K, Okubo M, Osakabe T, Sato K, Endo T: Clinica lPrognostics Studied in 30 Leng-term Suryivors of Syngenesioplasic Renal Transplantation. *Kitasato Med* 22: 93-104, 1992.

73) Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27: 58-65, 1985.

74) Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, et al.: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertension Research* 37: 253-390, 2014.

75) Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schouder RL: Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63: 968-974, 1997.

76) Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B: The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 73: 70-74, 2002.

77) Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Gonçalves LF, Leitão CB, et al.: Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 98: 167-176, 2014.

掲載論文一覧

- ① 川畑 奈緒, 松島 雅人, 湯浅 愛, 藤山 康広, 田嶋 尚子 : 2型糖尿病患者における食行動の偏りと栄養素摂取量および食品群別摂取量との関連 (査読付き論文). 糖尿病 52 (9): 757-765, 2009.
- ② Kawabata N, Kawamura T, Utsunomiya K, Kusano E: High salt intake is associated with renal involvement in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (査読付き論文). Intern Med 54 (3): 311-317, 2015.
- ③ Kawabata N, Sato T, Nanmoku N, Nagata D, Ishikawa S, Ishibashi S, Yagisawa T, Uehara Y: An Observational Study on the Clinical and Nutritional Factors Determining the Kidney Function at One Year after Transplantation (査読付き論文). Food and Nutrition Sciences 9 (11): 1299-1315, 2018.

## 謝辞

本研究の一部は一般社団法人至誠会および一般社団法人共立女子大学・共立女子短期大学桜友会の研究助成の交付を受けて行われたものです。紙面を借り深謝いたします。

学位論文をまとめるにあたり、多くのご支援とご指導を賜りました、指導教諭である上原誉志夫教授に深く感謝いたします。

「2 型糖尿病患者における食行動の偏りと栄養素摂取量および食品群別摂取量との関連」および「食塩摂取の 2 型糖尿病腎症の発症・進展に及ぼす役割」の研究でご協力いただきました東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科および栄養部の皆さま、また「腎移植後 1 年での腎機能に影響する臨床的および栄養学的因子に関する観察研究」の研究でご協力いただきました自治医科大学 腎臓外科および臨床栄養部の皆さまに感謝申し上げます。