

原 著 (第35回徳島医学会賞受賞論文)

2型糖尿病患者における血糖指標と減塩がもたらす血圧低下との連関

森 本 佳 奈¹⁾, 粟飯原 賢 一²⁾, 吉 田 守美子¹⁾, 倉 橋 清 衛¹⁾, 田 蒔 基 行³⁾,
近 藤 剛 史¹⁾, 黒 田 暁 生³⁾, 遠 藤 逸 朗¹⁾, 松 久 宗 英³⁾, 安 倍 正 博¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

²⁾同 糖尿病・代謝疾患治療医学分野

³⁾徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター

(平成28年3月14日受付) (平成28年3月29日受理)

はじめに

本邦の高血圧者数は約4300万人と推定され, 60歳代以上の高齢者ではその有病率は60%を超えている^{1,2)}。今後, 高齢化に伴い高血圧有病者数はさらに増加することが予想される。高血圧は脳卒中や心筋梗塞など心血管病の最大の危険因子とされ, 血圧指標の中では, 収縮期血圧が心血管病リスクをより強く予測し, 糖尿病をはじめとした他の危険因子の合併によりそのリスクはさらに高くなる。

国内コホート研究のメタアナリシスを行った EPOCH-JAPAN 研究では, 血圧水準と心血管病死亡リスクとの間には正の相関が見られ, 血圧が高値となるほど心血管病死亡が増加することが示されたが, その傾向は高齢者より中壮年者においてより顕著に表れていた³⁾。さらに血圧レベル上昇に伴い総死亡リスクも上昇することが分かっており, 本邦において高血圧は死亡に寄与する重要な因子である⁴⁾。

かつて日本において, 高血圧症患者が多く, 脳卒中が多発した原因の一つとして, 食塩の過剰摂取が挙げられる。2011年の国民健康・栄養調査結果では, 国民1人1日あたりの食塩摂取量は平均10.4g(男性11.4g, 女性9.4g)と, 以前と比較すると低下傾向にあるが, 2012年に発表された世界保健機関 (WHO) の食塩摂取量に関するガイドライン⁵⁾では, 一般成人の食塩摂取量を5g/日未満にすべきであると示されており, 日本人の塩分摂取量はそれを大きく上回っている。減塩食事療法は高血圧患者の血圧低下をもたらすことが知られており, 米国で

行われた減塩介入研究である TOHP I および TOHP II 研究の両者において, 減塩によって血圧低下効果が得られ, 長期にわたって心血管イベントおよび総死亡の抑制に寄与することが明らかになった⁶⁾。

このように, 食事の減塩は血圧降下作用が期待できるが, 2型糖尿病患者において減塩による血圧低下効果と, いかなる生体指標が関連しているかは明らかではない。そこでわれわれは, 2型糖尿病患者における血糖指標と減塩による血圧低下効果との連関について解析することとした。

方 法

期間は2013年4月から2015年9月まで, 2型糖尿病の血糖管理目的で徳島大学病院内分泌・代謝内科に入院した127名の成人男女を対象とし, 後方視的に解析を行った。全例, 塩分制限食 (NaCl 5-8g/日) とし, ベッド上安静臥位で午前中に看護師が毎日血圧測定を行った。また, 入院中は簡易血糖測定器を用いて毎食前後および就寝前の1日7回, 血糖値を測定し, 終日平均血糖および血糖変動を示す指数である M 値を算出した。M 値は1日7回測定した血糖値より算出され, その値が大きいほど血糖変動が大きいことを表す。M 値の計算式を以下に示す。

$$M_{BS}^{BS} = \left| 10 \times \log \frac{BS}{120} \right|^3$$

入院初日から第3日までの平均収縮期血圧および退院直前3日間の平均収縮期血圧, 入院時の各種血糖管理指標,

生理学的・生化学的指標，入院時薬物などの情報を収集し，入院期間中に变化した収縮期血圧の差異にいかなる指標が連関しているかについて，Wilcoxon Signed-rank Test，単回帰解析および多変量解析を行い， $p < 0.05$ を有意とした。

患者背景を表1に示す。内訳は男性66名，女性61名で，平均年齢は 58.1 ± 14.2 歳であった。平均BMIは $27.3 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ と肥満患者が多く，平均在院日数は 21.6 ± 8.3 日と3週間余りで，平均糖尿病罹病歴は 11.8 ± 9.8 年と比較的長期の罹病歴を有していた。入院当初3日間の平均収縮期血圧は $130.2 \pm 16.1 \text{ mmHg}$ ，平均拡張期血圧は $70.4 \pm 9.4 \text{ mmHg}$ と，概ね高血圧ガイドラインにおける糖尿病患者の血圧管理目標値近くまで管理されていた。入院時平均HbA1cは $9.5 \pm 2.0\%$ ，入院時平均空腹時血糖は $166 \pm 63.9 \text{ mg/dl}$ ，入院時終日平均血糖は $207 \pm 178 \text{ mg/dl}$ ，入院時平均M値は 180 ± 172 と血糖管理指標はいずれも高値で，血糖管理は不良であった。喫煙率は 23.6% ， 79.5% の患者が入院時点で高血圧症の診断を受けており， 84.3% の患者が脂質異常症を有していた。

結 果

平均3週間の入院期間における減塩療法の結果，入院日から3日間と退院前3日間の各平均収縮期血圧を比較

表1. 患者背景

性別	男/女	66/61
年齢	(歳)	58.1 ± 14.2
BMI	(kg/m^2)	27.3 ± 6.2
在院日数	(日)	21.6 ± 8.3
糖尿病歴	(年)	11.8 ± 9.8
心拍数	(拍/min)	76.4 ± 13.9
収縮期血圧	(mmHg)	130 ± 16.1
拡張期血圧	(mmHg)	70.4 ± 9.4
LDL-C	(mg/dl)	118 ± 42.3
HDL-C	(mg/dl)	53.3 ± 18.0
TG	(mg/dl)	222 ± 443
Cre	(mg/dl)	0.92 ± 0.46
eGFR	(ml/min)	69.5 ± 26.8
アルブミン尿	(mg/g・Cre)	546 ± 1388
HbA1c	(%)	9.5 ± 2.0
空腹時血糖	(mg/dl)	166 ± 63.9
平均血糖	(mg/dl)	207 ± 178
M値		180 ± 172
平均baPWV	cm/sec	1590 ± 337
喫煙	n (%)	30 (23.6)
高血圧	n (%)	101 (79.5)
脂質異常症	n (%)	107 (84.3)

すると，有意な低下が見られた ($130.2 \pm 16.1 \rightarrow 122.7 \pm 13.9 \text{ mmHg}$, $p < 0.01$)。また，食事，運動，薬物療法による血糖管理強化を行い，空腹時血糖，終日平均血糖，血糖変動指数であるM値のいずれの血糖管理指標も有意に改善した(図1)。そこで，入院中の血糖管理改善が降圧に影響を与えていたか検討したが，両者の間に有意な相関は見られなかった。同様に，収縮期血圧の変化量と糖尿病罹病年数および在院日数，腎機能指標である血清クレアチニンおよびeGFRとの間にも有意な相関は見られなかった(図2)(図3)。

脈波伝播速度であるbaPWVは主として動脈中膜弾性の指標であり，収縮期血圧の影響を大きく受ける因子である。しかしながら減塩による収縮期血圧の変化量との入院時baPWVとの間に有意な相関は見られなかった。その一方で，減塩による収縮期血圧の変化量と入院時の平均収縮期血圧の間には有意な負の相関が見られ，入院時の血圧高値例ほど減塩による降圧効果が得られやすいという結果であった(図3)。

収縮期血圧の変化量は，入院時空腹時血糖とは明らかな相関はなかったが，入院時HbA1cとは単回帰解析で，弱い正の相関が見られ，重症糖尿病は減塩による血圧低下に不利な結果であった(図4)。

次に，減塩後の収縮期血圧低下に対してこれらの各生体指標が独立した影響を有するか否か検証するため，年齢・性別・各種臨床的パラメーターなどを独立変数とした多変量解析を行った。その結果，入院時平均収縮期血圧 ($p = 0.0001$)，血清クレアチニン ($p = 0.0005$)，高血圧症 ($p = 0.0228$) が有意な相関因子であり，入院中の減塩療法による降圧効果を予測する有用な指標となることが示された。一方で，興味深いことに，減塩降圧効果と，糖代謝指標，糖尿病罹病年数や在院日数など糖尿病病態を反映する指標のいずれも有意な相関が認められなかった(表2)。

考察と展望

糖尿病と高血圧の間には密接な関連があり，糖尿病患者における高血圧症の頻度は，非糖尿病患者に比べ約2倍高い。加えて，高血圧患者における糖尿病の頻度は非高血圧患者に比べて2-3倍高い⁷⁾。その背景には，高血圧症患者は，インスリン抵抗性を有していることが多いなどの関連が指摘されている。高血圧症と糖尿病が合併すると脳血管障害や冠動脈疾患の発症頻度が大きく増

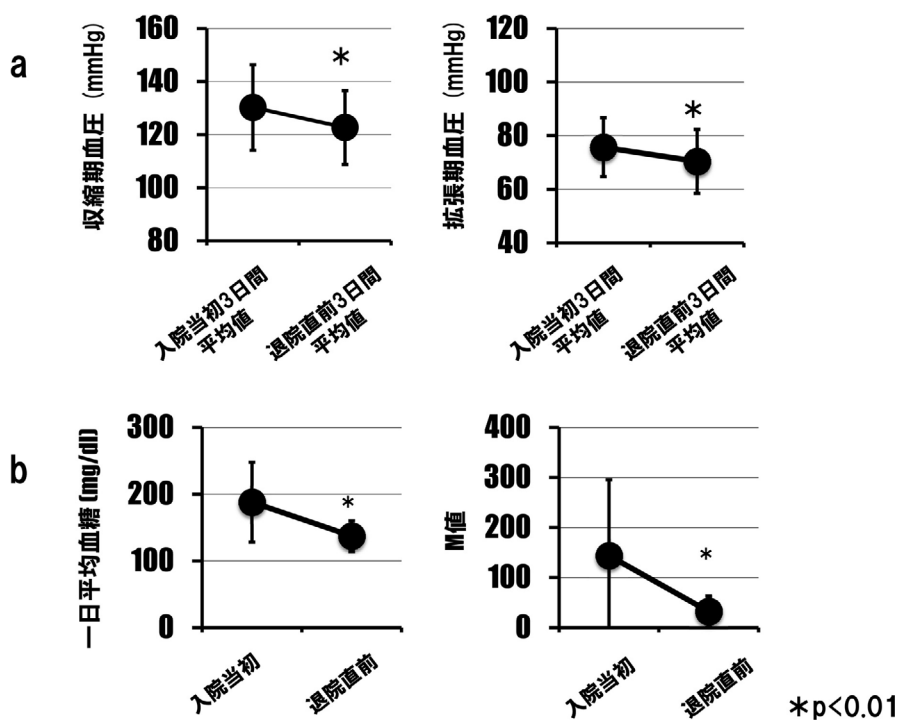


図1. a. 入院後の血圧管理指標変化
b. 入院後の血糖管理指標変化

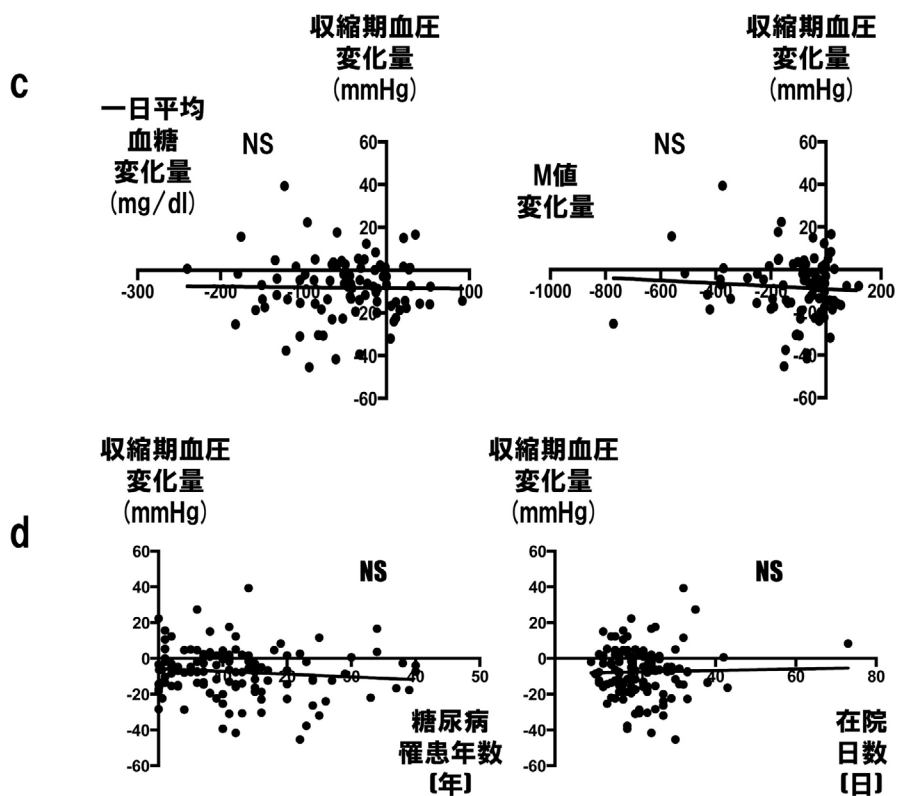


図2. c. 収縮期血圧変化量と一日平均血糖およびM値との関連
d. 収縮期血圧変化量と糖尿病罹患年数・在院日数との関連

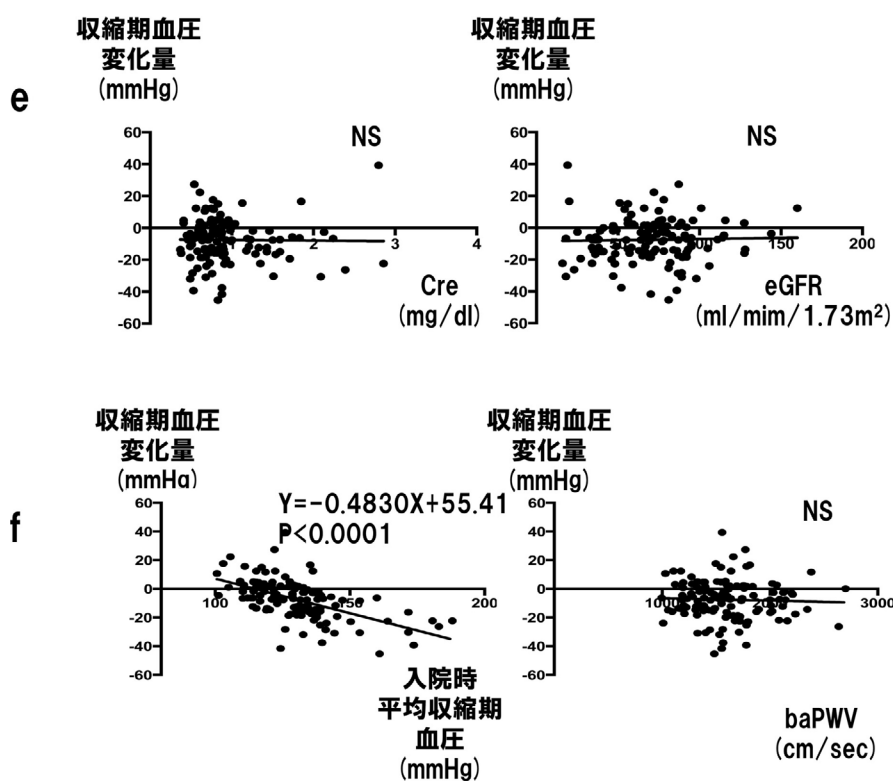


図3. e. 収縮期血圧変化量と腎機能指標との関連
f. 収縮期血圧変化量と入院時収縮期血圧および baPWV との関連

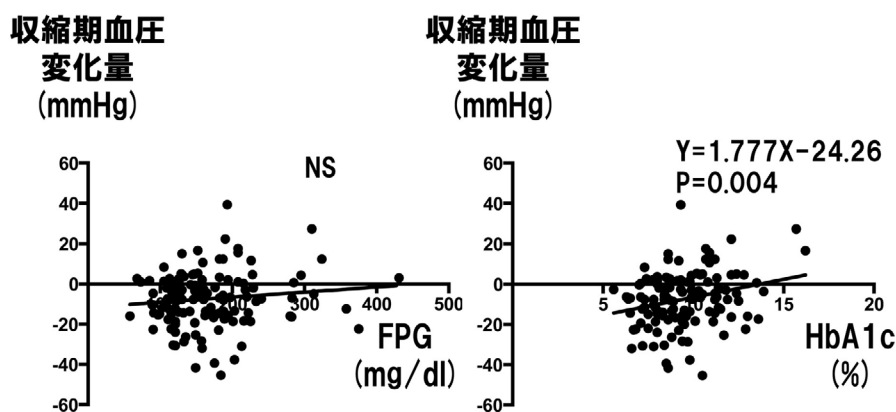


図4. 収縮期血圧変化量と入院時血糖指標との関連

加することが知られており、糖尿病合併高血圧患者においては血圧の厳格な管理が重要である。また、日本人を対象とした高血圧症研究において、非糖尿病患者では収縮期血圧が140mmHg未滿に到達すれば、ほぼ心血管イベントリスクの減少効果が一定になるのに対して、糖尿病患者では、収縮期血圧をより低く管理する必要があることが明らかとなっている⁸⁾。

これらのことから、本邦の高血圧治療ガイドラインでは年齢や合併症の有無で高血圧患者をカテゴリー分類し、それぞれに血圧管理目標を設定しており、糖尿病患者では130/80mmHg未滿が管理目標値とされている。しかしながら、多くの糖尿病患者がこの管理目標値を達成できておらず、本研究で示された減塩による降圧効果は血圧管理の改善に大きく寄与する可能性がある。

表2. 収縮期血圧変化量と各種指標の多変量解析

項	標準β	下側95%	上側95%	p値
性別	-0.08658	-6.8302	2.0252	0.2885
年齢	-0.15561	-0.3488	0.0408	0.12
BMI	0.02527	-0.3413	0.0408	0.7826
入院時平均収縮期血圧	-0.80846	-0.8613	-0.5256	0.0001
糖尿病罹病期間	-0.08785	-0.3534	0.0968	0.2609
在院日数	0.02796	-0.2125	0.3042	0.7257
入院時FPG	0.07073	-0.0213	0.0516	0.4128
HbA1c	0.13991	-0.2338	2.2249	0.1113
入院時M値	0.00005	-0.0135	0.0135	0.9995
LDL-C	0.02524	-0.0455	0.062	0.7619
TG	-0.08148	-0.0158	0.0051	0.3112
HDL-C	0.01068	-0.1213	0.1376	0.9009
Cre	0.31929	4.3178	14.7632	0.0005
baPWV	0.15892	-0.0021	0.0159	0.1358
喫煙	-0.05611	-6.9834	3.3373	0.485
高血圧症	0.18359	0.8717	11.3775	0.0228
脂質異常症	-0.07072	-9.6456	4.3227	0.4514

減塩によって血圧低下が得られる機序として体液量の減少が挙げられ、減塩降圧効果を正確に予測し、その治療効果を高めるためには、体液量変化を反映する体重変化量や、食塩摂取量を反映する尿中Na排泄量、入院時の降圧剤や利尿剤などの薬物なども含め、さらに検討を深める必要がある。

おわりに

2型糖尿病患者において、いかなる血糖管理状態でも減塩による一定の降圧効果が期待できるが、腎機能低下例や高血圧症例は、減塩に加えて降圧薬の調整や包括的な生活習慣の改善が必要と考えられた。

文 献

1) 厚生労働省：平成22年国民健康・栄養調査報告

- 2) Miura, K., Nagai, M., Ohkubo, T.: Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ. J.*, 77 : 2226-31, 2013
- 3) Murakami, Y., Hozawa, A., Okamura, T., Ueshima, H., *et al.*: Evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan research group (EPOCH-JAPAN): Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*, 51 : 1483-91, 2008
- 4) Ikeda, N., Saito, E., Kondo, N., Inoue, M., *et al.*: What has made the population of Japan healthy?. *Lancet*, 378 : 1094-105, 2011
- 5) Ogihira, T., Saruta, T., Rakugi, H., Fujimoto, A., *et al.*: Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertens. Res.*, 32 : 248-254, 2009
- 6) Cook, N. R., Cutler, J. A., Oberzanek, E., Buring, J. E., *et al.*: Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, 334 : 885-888, 2007
- 7) Iimura, O.: Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertension. Res.*, 19 Suppl 1 : S1-S8, 1996
- 8) Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of joint WHO/FAO expert consultation. World Health Organization technical report series; 916. Geneva: World Health Organization, 2003

Correlation between glycemic index and sodium restriction-induced blood pressure reduction in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus

Kana Morimoto¹⁾, Ken-ichi Aihara²⁾, Sumiko Yoshida¹⁾, Kiyoe Kurahashi¹⁾, Motoyuki Tamaki³⁾, Takeshi Kondo¹⁾, Akio Kuroda³⁾, Itsuro Endo¹⁾, Munehide Matsuhisa³⁾, and Masahiro Abe¹⁾

¹⁾*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Community Medicine for Diabetes and Metabolic Disorders, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

³⁾*Diabetes Therapeutics and Research Center, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Background : The majority of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have hypertension, leading to serious cardiovascular events, including acute myocardial infarction, heart failure and stroke. Therefore, blood pressure (BP) control is a critical issue in patients with T2DM. Although sodium restriction is known to reduce BP, it is unclear what factors are associated with sodium restriction-induced BP reduction in T2DM patients.

Subjects and Methods : A retrospective analysis was performed in hospitalized patients with T2DM (66 males and 61 females, mean age : 58.1 ± 14.2 years, mean HbA1c : $9.5 \pm 2.0\%$). They received diet therapy including sodium restriction as NaCl of 5 to 8 g/day during admission. The relationship between changes in systolic BP (SBP) during admission and clinical parameters at the time of admission was statistically analyzed.

Results : Mean SBP in the sodium-restricted patients was significantly reduced during admission (from 130.2 ± 16.1 to 122.7 ± 13.9 mmHg, $p < 0.01$). Multiple regression analysis showed that serum creatinine levels and presence of hypertension were inversely associated with and that initial SBP value was positively associated with the change in SBP. On the other hand, no glycemic parameters, including fasting plasma glucose levels, HbA1c, M values calculated from daily blood glucose profile, duration of T2DM and duration of hospitalization, were associated with the change in SBP.

Conclusion : Sodium restriction-induced BP reduction in T2DM patients was associated with presence of hypertension, serum creatinine levels and initial SBP values. Sodium restriction is a useful treatment for T2DM patients regardless of their glycemic condition.

Key words : type 2 diabetes mellitus (T2DM), sodium restriction-induced blood pressure reduction