

氏名	松井 貞子
学位の種類	博士（学術）
学位記の番号	乙第84号
学位授与年月日	2023（令和5）年2月13日
学位授与の要件	日本女子大学学位規程第5条第2項該当
学位論文題目	<b>心血管腎臓病の進展抑制に有用な食事・栄養因子と腎臓病患者に対する栄養アプローチの実態分析</b>
論文審査委員	主査 五関正江（人間発達学専攻 教授） 副査 中島 啓（人間発達学専攻 教授） 松月弘恵（人間発達学専攻 教授） 吉田 博（東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座 教授 東京慈恵会医科大学大学院代謝・栄養内科学 教授）

氏名 : 松井 貞子

学位論文題目: 心血管腎臓病の進展抑制に有用な食事・栄養因子と腎臓病患者に対する栄養アプローチの実態分析

## 論文の内容の要旨

心血管腎臓病は「病態連関病」とも表され、高血圧症や糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症などの疾患が血管内皮障害をもたらすことで動脈硬化症を進展させ、腎臓病や脳心血管病の発症に関与することが知られている。近年、2型糖尿病の約40%が慢性腎臓病（CKD）を併発し<sup>1)</sup>、心不全患者の約30%が2型糖尿病、約60%がCKDをそれぞれ併発することが報告されている<sup>2,3)</sup>。これらは心・腎・代謝連関として相互に臓器や疾患に影響を及ぼしており、血管合併症は糖尿病患者において予後を悪化させる重大な要因であるといえる。

糖尿病治療の目標は、生涯にわたって血糖とともに体重、血圧、血清脂質を良好なコントロール状態に維持することで糖尿病合併症や動脈硬化症を予防し、健康な人と同様に活動的な日常生活や充実した人生を送り、天寿をまっとうできるようにすることである。食事療法をはじめとする治療が適切に行われることで、これらの発症や進行を防ぐことが可能とされている。食事療法はすべての糖尿病患者に対する治療の基本であり、動脈硬化性疾患やCKDの予防・管理の点で重視されているが、血管合併症の進展抑制に有用な食事・栄養因子に関するエビデンスは未だ十分とはいえない状況である。また、食事や運動をはじめとするセルフケア行動は、抑うつやストレスと関連することが報告されており<sup>4)</sup>、腎臓病患者に対する栄養食事指導は個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断し、腎臓専門医ならびに管理栄養士を含む医療チームの管理の下で行うことが望ましいとされている。つまり、合併症を有する個々の患者の療養生活では熟練した管理栄養士のサポートが必要であるが、その実態は明らかではない。以上のことから、本研究では糖尿病血管合併症の進展抑制に関与すると考えられる食事・栄養因子を明らかにし、2型糖尿病患者に対する栄養管理の視点から新たなエビデンスを蓄積することを目的とした。

### 第1章 血管合併症の進展抑制に有用な食事因子の解明 ―耐糖能異常および2型糖尿病患者を対象とした検討―

#### 〔研究1〕2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄量と食事摂取状況の関連

糖尿病における細小血管症の代表的な疾患である糖尿病腎症は、アルブミン尿を伴う代謝および血行動態の変化に起因する糸球体の硬化および線維化を特徴とする。アルブミン尿の存在は心血管疾患の危険因子であり、尿中アルブミン値は腎イベントや全死亡と相関することも報告されている<sup>5)</sup>。本研究では尿中アルブミン排泄に影響を及ぼす食事因子を明らかにするため、外来通院中の2型糖尿病患者（顕性アルブミン尿を除く）42人を対象に、尿中アルブミン排泄量（ACR）と食事摂取状況について検討を行った。本研究は後ろ向き観察研究として実施し、対象を正常アルブミン尿群（ $<30$  mg/gCr）（ $n=29$ ）と微量アルブミン尿群（ $30 \leq \text{ACR} < 300$  mg/gCr）（ $n=13$ ）に分類し、比較検討を行った。なお、食事摂

取状況は食物摂取頻度調査 (FFQg ver. 3.5) を用いて評価した。その結果、正常アルブミン尿群に比べて微量アルブミン尿群では1日あたりの果物の摂取量が有意に少なかった(38 g vs. 120 g,  $p < 0.05$ ) が、その他食品群別摂取量およびエネルギー、たんぱく質摂取量に両群間で差はみられなかった。これまでの研究では、果物の摂取量が微量アルブミン尿と関連しており、果物に含まれる食物繊維や抗酸化成分がこの関連性に一部寄与している可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。また、先行研究において、オレンジジュース由来の $\beta$ -クリプトキサンチンは、腎臓におけるマクロファージの蓄積を抑制し腎症や急性腎障害の病的上流に作用し、腎基底膜の肥厚やポドサイトの形態的異常を緩和することが報告されている<sup>7)</sup>。本研究では果物以外の抗炎症作用を有する抗酸化成分の供給源となる緑黄色野菜や魚介類の摂取量は、両群間で差異を認めなかった。さらに、日本人の早期糖尿病腎症を対象とした先行研究<sup>8)</sup>では、0.8 g/kg/日のたんぱく質制限食が微量アルブミン尿を有意に減少させたことが報告されているが、本研究でのたんぱく質摂取量の平均値は、正常アルブミン尿群よりも微量アルブミン尿群の方が多かったものの、統計学的な差はみられなかった。これらの要因としては、サンプルサイズが小さく、緑黄色野菜や魚介類の摂取量に大きなばらつきがあったことが考えられ、摂取するたんぱく質や野菜の種類が2型糖尿病患者のACRと関連するかどうかについては未だ不明なままである。今後、様々な抗酸化成分を含む食品で構成される食事パターンが、2型糖尿病患者のACRの低下に寄与するかどうかを介入研究によって明らかにする必要がある。

## 【研究2】 麦飯が耐糖能障害者の糖・脂質代謝に及ぼす効果の検討

食後の高血糖や高脂血症は、冠動脈疾患や脳血管疾患をはじめとする動脈硬化症のリスクとして知られている。食後血糖は炭水化物や食物繊維、その他栄養素などにより規定され、未精製穀類は現代の日本人が不足している食物繊維の供給源として注目すべき食品である。未精製穀類のうち、大麦の食後血糖および食後高脂血症、特にレムナント様リポ蛋白濃度に及ぼす影響について、耐糖能障害もしくは2型糖尿病患者9人を対象に、食事負荷試験による検討を行った。食事負荷試験当日は、12時間絶食後の早朝空腹時に採血を行い、大麦-白米混合飯(白米:大麦 = 1:1)、具なし味噌汁(淡色辛味噌 10 g、混合だし 150 g)、スクランブルエッグ(鶏卵、オリーブ油)、梅びしお 8 g、濃い口醤油 3.5 gで構成する【麦飯食】あるいは、100%白飯(白米:大麦 = 10:0)、具なし味噌汁(淡色辛味噌 10 g、混合だし 150 g)、スクランブルエッグ(鶏卵、オリーブ油)、梅びしお 8 g、濃い口醤油 3.5 gで構成する【白飯食】を、摂取順序は自由とし10分間かけて摂取してもらい、食事摂取開始後30分、60分、120分、240分と経時的に採血を行った。食事負荷試験は日を変えて単回クロスオーバーで実施し、両試験食のエネルギーは体表面積当たり300 kcal、エネルギー産生栄養素バランスは、たんぱく質/脂質/炭水化物エネルギー比=7/44/49%となるように調整した。その結果、麦飯食は白飯食に比べて食後30分および120分の血糖値が有意に低く(それぞれ $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )、食後血糖値のピークおよび0分から食後120分までの血糖上昇曲線下面積(AUC)は、麦飯食の方が低値を示した( $p < 0.05$ )。また血清インスリン濃度はばらつきが大きく両試験食間で有意な差はみられなかったが、血清インスリン濃度のピークおよび血清インスリンAUCは、麦飯食の方が低い傾向を示した(それぞれ $p = 0.085$ ,  $p = 0.062$ )。また、血清脂質について、中性脂肪(TG)

やレムナント様リポ蛋白中のコレステロール (RLP-C) は食後に上昇を認めたが、総コレステロール (TC) やHDLコレステロール (HDL-C) は、食事負荷による変化はほとんどみられなかった。以上のことから、大麦には食後血糖値の上昇抑制効果が認められ、大麦に含まれるβ-グルカンなどの食物繊維が、上部消化管内においてグルコースなどの糖の拡散を阻害し、小腸粘膜からの吸収を遅延させることが示唆された。また、単回食事負荷試験では麦飯食による血清脂質低下作用は認められず、試験食のβ-グルカン含有量や摂取期間の影響が考えられた。

## 第2章 2型糖尿病患者における血管合併症の進展抑制に有用な栄養因子の解明と薬物療法の影響

### 【研究3】ホモシステイン代謝に関与する栄養因子に関する検討

メチオニンの中間代謝物であるホモシステインの増加 (高ホモシステイン血症) では、冠動脈疾患や脳卒中などの心血管疾患のリスクが高まり、CKDにおける微量アルブミン尿と同様に、末期腎不全において認められる非典型的な心血管疾患の危険因子であることが知られている。ホモシステイン代謝にはビタミンB群や亜鉛などが関与することが明らかとなっているが、2型糖尿病および慢性腎臓病患者では血清亜鉛濃度が低下し、高ホモシステイン血症を認める。また、血清ホモシステイン濃度の上昇は、2型糖尿病患者における糖尿病腎症のリスクと重症度の両方に関連していることがメタアナリシス研究<sup>9)</sup>によって示されているが、2型糖尿病患者において腎機能が血清ホモシステイン濃度やホモシステイン代謝関連栄養素にどの程度関与するのかはよく分かっていない。そこで、腎機能およびアルブミン尿の影響下でのホモシステイン代謝関連栄養因子 (ビタミンB12、葉酸、亜鉛) と血清ホモシステインの関連について横断的に検討を行った。対象者は外来通院中の2型糖尿病患者のうち、除外基準を満たす149人 (男性 96人、閉経後女性 53人) とした。その結果、対象者の約半数がCKD [推算糸球体濾過量 (eGFR) < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>] を呈しており、血清亜鉛濃度の平均値は基準範囲の下限 (80 μg/dL) に近い値であった。全対象者において、血清ホモシステイン濃度に関連する因子を明らかにするため、対数(log)変換後のホモシステインを目的変数として普遍的交絡因子 [性別、年齢、体格指数 (BMI)] で調整を行い、これにeGFR、グリコヘモグロビン (HbA1c)、尿酸 (UA)、log ACR、log ビタミンB12、log葉酸、亜鉛を説明変数とした階層別重回帰分析を行ったところ、logホモシステインに対し、性別 ( $p < 0.001$ )、UA ( $\beta = 0.267$ ,  $p < 0.001$ )、log葉酸 ( $\beta = -0.259$ ,  $p < 0.001$ )、log ビタミンB12 ( $\beta = -0.224$ ,  $p < 0.001$ )、log ACR ( $\beta = 0.190$ ,  $p = 0.002$ )、eGFR ( $\beta = -0.188$ ,  $p = 0.001$ )、亜鉛 ( $\beta = -0.169$ ,  $p = 0.006$ ) が独立した因子であった。次に、サブ解析として男女別での階層別重回帰分析を行った結果、logホモシステインと独立した関連を示す変数には性差が認められた。糖尿病性腎臓病 (DKD) は近年、典型的な糖尿病腎症だけでなく、顕性アルブミン尿を伴わずにeGFRの低下を伴う糖尿病性腎疾患を含む概念として提唱されており、糖尿病治療の進歩や糖尿病患者の高齢化などの背景から、DKDの臨床経過が多様化していることが報告されている<sup>10)</sup>。全対象者において、ホモシステインはeGFRのみならず、ビタミンB12、葉酸、亜鉛との間に有意な負の相関を、UAおよびACRとの間に有意な正の相関が認められた。また、腎機能指標での補正後においても、

葉酸、ビタミンB12、亜鉛は血清ホモシステイン濃度の有意な予測因子であった一方、女性では葉酸も亜鉛も血清ホモシステイン濃度との関連はみられず、性差が関連していることが推察された。今後の課題として、糖尿病治療薬の1つであるメトホルミンは、血清ビタミンB12濃度や血清亜鉛濃度を低下させることが知られており、メトホルミン治療がDKDを含む2型糖尿病患者の血清ホモシステイン濃度に及ぼす影響について、さらに検討を行う必要がある。

#### 〔研究4〕 メトホルミンがホモシステイン代謝ならびに血清亜鉛濃度に及ぼす影響

メトホルミンは、インスリン抵抗性を伴う肥満2型糖尿病患者に対し、他の薬物療法に比べて糖尿病関連エンドポイントのリスク低下や大血管症を抑制することが報告されており<sup>11)</sup>、欧米では患者側の臨床的要因に基づき、メトホルミン治療と包括的な生活習慣の改善が一般的に推奨されている。その一方で、メトホルミンは血清ビタミンB12濃度を低下させ、メトホルミンのキレート作用により尿中の亜鉛排泄量が増加する可能性が指摘されている。しかし、最近の研究<sup>12)</sup>では、腎機能が正常な日本人2型糖尿病患者において、メトホルミン内服者では非内服者に比べて血清亜鉛濃度が高いことが報告されているものの、DKDを有する患者については不明である。そこで、研究3に続き、DKDを含む2型糖尿病患者において、メトホルミン内服が血清ホモシステイン濃度と血清亜鉛濃度に及ぼす影響について横断的に検討を行った。対象者は除外基準をみたくDKDを含む2型糖尿病患者155人（男性101人、閉経後女性54人）とし、メトホルミン内服あり群（65人）とメトホルミン内服なし群（90人）に分け、2群間での比較を行った。その結果、メトホルミン内服なし群よりもメトホルミン内服あり群で血清亜鉛濃度が有意に高値を示した（ $76 \pm 12 \mu\text{g}/\text{dL}$  vs.  $85 \pm 12 \mu\text{g}/\text{dL}$ ,  $p < 0.001$ ）。さらに対象者を非CKD群とCKD群に分け、交絡因子で調整後、血清亜鉛濃度（カットオフ値： $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ で2群に分類）と血清ホモシステイン濃度およびメトホルミン用量（/100mg）との関係について、二項ロジスティック回帰分析にて検討したところ、非CKD群では血清亜鉛濃度に対してメトホルミン用量が独立した関連を示した（オッズ比：1.108, 95%信頼区間：1.106-1.207,  $p = 0.020$ ）が、CKD群ではこのような関連性はみられなかった。次に、対象者全体において血清ホモシステイン濃度（中央値で2群に分類）を目的変数、メトホルミン内服の有無およびホモシステイン代謝関連栄養素を説明変数とし、交絡因子（年齢、性別、BMI、eGFR、HbA1c、大血管症の有無）で調整した二項ロジスティック回帰分析を行ったところ、血清ホモシステイン濃度とビタミンB12濃度の関連において、メトホルミン内服有無の影響は認められなかった。以上のことから、血清亜鉛濃度とメトホルミン療法の関連性は、腎機能が正常な場合にのみ認められることが示唆された。動物実験において、メトホルミンは糖尿病腎症の尿細管細胞の低酸素状態を回復し、腎保護的に作用することが報告されていること<sup>13)</sup>、亜鉛トランスポーターの一部は近位尿細管に発現し、亜鉛の再吸収に関与している可能性が示されていることから、メトホルミン投与は腎機能が正常な患者の場合、腎臓および血清亜鉛濃度にも好影響をもたらすことが推察された。

### 第3章 腎臓病患者に対する栄養食事指導の現状

#### —たんぱく質調整食品・でんぷん製品の指導状況と管理栄養士の認識—

CKDステージG3以降における食事療法の効果として、腎代替療法導入の延長、腎機能低下速度の抑制、尿毒症症状の軽減などが知られているが、通常食品のみで厳格なたんぱく質の摂取制限を行うと、食事のアミノ酸スコアの低下や摂取エネルギー不足、食事療法に対するコンプライアンスの低下に陥る危険性がある。特に、低たんぱく食事療法（LPD）は、患者自身が日常生活の中で正確に実行することから始まる治療であり、長期にわたるLPDの実行において患者のコンプライアンスは変動し、腎機能低下速度にも影響することが報告されている<sup>14)</sup>。したがって、たんぱく質含有量が低減、もしくは十分なエネルギー摂取が可能であるたんぱく質調整食品およびでんぷん製品（以下、治療用特殊食品とする）は、栄養管理上の利点になり得ると考えられる。さらに治療用特殊食品の利用は、より自由度の高い食生活の実践が容易となり、患者のQuality of Life（QOL）およびコンプライアンスの向上も期待できる。我々が過去に実施した治療用特殊食品の利用者を対象とした実態調査（未報告）において、治療用特殊食品はたんぱく質の摂取制限を目的とした利用以外に、「管理栄養士に勧められて」購入している利用者が多いことが明らかとなっている。つまり、患者自らが適した商品を正しく選択し利用できるようになるには、管理栄養士の指導が大きく影響するといえる。これらの背景から、臨床現場において腎臓病患者の食事管理をサポートする管理栄養士が治療用特殊食品に対してどのような認識を持ち、患者教育にあたっているかを明らかにすることが重要であると考えられる。そこで本研究では、日本腎臓病学会研修施設の栄養部門に属する管理栄養士を対象に、腎臓病栄養食事指導に関する調査を行い、腎臓病患者への栄養サポートの実態を明らかにすることを試みた。2016年4月時点で、日本腎臓学会腎臓専門医の研修施設に登録された586施設の栄養管理部門の管理栄養士に、1施設1部の質問用紙を郵送し回答を得た。質問内容は、腎臓病食事指導の実施状況および各治療用特殊食品における利用上の利点とし、因子分析を用いて利点の共通因子を抽出した。本調査の回答率は38.4%であり、栄養食事指導の加算病名はCKDが最も多く、腎臓病栄養食事指導（個人）の平均件数は、月46.8±56.8件、平均継続回数は患者あたり3.8±5.4回と施設による違いが大きく、集団での腎臓病栄養食事指導の実施率は20.9%と低かった。腎臓病食事療法において治療用特殊食品を利用することの利点について、ご飯や米、パンでは「たんぱく質制限が容易」に対し、「そう思う」の回答が7割以上であった。加えてご飯と米は、「使用により、他で良質たんぱく質が確保できる」、ご飯では「利用しやすい」も「そう思う」の回答が7割以上であった。他の食品では、油脂とゼリーは、「エネルギー摂取が容易」に対して「そう思う」の回答が7割以上を占めていた。次に、各たんぱく質調整食品およびでんぷん製品に対する利点の共通因子としては、「利便性」、「応用性」、「リン・カリウム制限の容易性」などが挙げられた。以上のことから、管理栄養士が治療用特殊食品の利点として認識している項目には食品群ごとに共通性があり、QOL向上につながる応用性などに関する項目が中心となっていることが明らかとなり、これらは治療用特殊食品の選択基準の1つになり得ると考えられる。腎不全の治療においては、患者自らが病態をよく理解すること、栄養学および食事療法の意味を理解すること、そして患者自ら調理を行うなど、患者が主体的に食事療法に取り組むことがLPDの長期継続の成因とされている。また、治療用特殊食品を用いた食事療法の長期継続には、患者自身が食事療法の効果や治療用特殊食品を使うことの利点を理解し、アドヒアランス

を十分に得ることが重要である。そのためには、食事療法に関して管理栄養士による十分な説明と継続的な指導が不可欠であるとともに、LPDが有効かつ安全に行われるためには、適正な患者教育や正確なコンプライアンス評価と栄養アセスメントなどにより、高いレベルでの患者管理を行える優秀な技術と適切なシステムを医療者側が所有していることが必要とされている。本調査で明らかとなった腎臓病専門施設での栄養食事指導の実態や、腎臓病専門医の下で患者教育にあたっている管理栄養士らが治療用特殊食品を利用する上で認識している利点の共通性を栄養教育に応用していくことは、腎臓病栄養食事指導全体の技量向上になり得ると考えられる。今後は価格や嗜好など、治療用特殊食品の欠点についても調査し、腎臓病患者に対してより質の高い栄養管理が展開できるよう、さらに検討を重ねていく必要がある。

#### まとめ

2型糖尿病患者において、糖尿病血管合併症の予防・進展抑制に有用と考えられる食事・栄養因子には、未精製穀類（大麦）、果物、ビタミンB群や亜鉛が挙げられる。さらに、栄養因子は腎機能や性別、薬物療法の影響を受けるため、個々の患者の病態や薬物療法に関するアセスメント結果を栄養管理計画に反映させることが求められる。また、腎臓病患者の栄養管理では、栄養学的利点のみならず患者のQOLの向上も重視されており、栄養管理は多面的な視点から計画を立案し実施することが重要である。

## Summary

Hypertension, dyslipidemia, and hyperuricemia cause endothelial vascular damage, which leads to the development of atherosclerosis, were known to be involved in the pathogenesis of renal and cerebrovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and these vascular complications are significant factors that worsen the prognosis. Appropriate treatment of diabetes, including dietary therapy, has been reported to effectively prevent the onset and progression of vascular complications. Dietary therapy is the basic treatment for all patients with DM and is also emphasized for the prevention and management of arteriosclerosis and chronic kidney disease (CKD). However, evidence regarding dietary and nutritional factors useful in preventing the development of vascular complications is still insufficient. Furthermore, self-care behaviors, for example, diet and exercise, are associated with depression and stress, and thus require the support of skilled dietitians to manage patients with complications. In patients with kidney disease, for whom diet is the cornerstone of treatment, the use of special therapeutic foods, such as protein-controlled foods and starch products, may be useful in maintaining good nutritional status; however, the awareness of dietitians responsible for nutritional management regarding these foods remains unclear. Therefore, this study aimed to accumulate new evidence from the viewpoint of nutritional management for patients with T2DM.

### **Chapter 1. Identifying dietary factors associated with the prevention of the development of vascular complications: A study of patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus (Study 1 and 2)**

In Chapter 1, to identify dietary factors that may be involved in the prevention of the progression of diabetic vascular complications, the nutritional and dietary intake status of patients with T2DM with microalbuminuria, a classic risk factor for cardiovascular disease, were examined in study 1, the effects of barley rice on glucose and lipid metabolisms were investigated using dietary tolerance tests in study 2. As a result, study 1 suggested that T2DM patients with microalbuminuria consumed a significantly lower number of fruits than the normal albuminuria group, but without significant difference in energy and nutrient intakes. Previous studies have associated the intake of fruits with microalbuminuria, suggesting the role of dietary fibers and antioxidant components of fruits, and future studies should investigate whether dietary patterns consisting of foods containing various antioxidant components may contribute to albuminuria. Furthermore, intervention studies should be conducted to assess whether dietary patterns consisting of foods with various antioxidant components contribute to the reduction of albuminuria in patients with T2DM. And study 2 showed that barley rice inhibited the increase in postprandial blood glucose

levels in patients with impaired glucose tolerance and T2DM, whereas no effects were observed on serum lipids in a single-meal tolerance test. The mechanism of this effect suggested that dietary fiber such as  $\beta$ -glucan contained in barley inhibits the diffusion of glucose and other sugars in the upper gastrointestinal tract and delays their absorption in the small intestine.

## **Chapter 2: Identifying nutritional factors associated with the prevention of the occurrence of vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and the influence of pharmacotherapy (Study 3 and 4)**

In Chapter 2, we focused on homocysteine, one of the risk factors for cardiovascular complications, and nutritional factors related to homocysteine metabolism, and conducted a cross-sectional study in patients with T2DM, including diabetic kidney disease (DKD). Hence, Study 3 aimed to determine their association with the background characteristics of patients, and Study 4 aimed to determine the effects of metformin, one of the drugs for diabetes treatment. The results of Study 3 showed that the serum homocysteine concentration in patients with T2DM including DKD showed a significant negative correlation not only with eGFR but also with serum vitamin B12, folate, and zinc concentrations, and a significant positive correlation with UA and urinary albumin excretion. Moreover, folic acid, vitamin B12, and zinc were also identified as significant predictors of serum homocysteine concentration after adjusting for renal function; however, neither folic acid nor zinc was associated with serum homocysteine concentration in women, suggesting the relevance of sex differences. Next, in Study 4, we examined the effects of metformin on serum vitamin B12 and zinc concentrations in patients with T2DM including DKD. The results showed that serum zinc concentrations were significantly higher in the group administered with metformin than in the group without metformin; however, metformin did not affect the relationship between serum homocysteine and vitamin B12 concentrations in this study. When patients were divided into non-CKD and CKD groups, the metformin dose was independently associated with serum zinc concentration in the non-CKD group, whereas no such association was found in the CKD group. These findings suggest that metformin administration positively affects kidney and serum zinc concentrations in patients with normal renal function.

## **Chapter 3: The actuality of nutritional and dietary guidance for patients with chronic renal disease: The status of guidance of protein-controlled foods and starch products and recognition of dietitians (Study 5)**

We conducted a questionnaire-based survey of dietitians affiliated with hospitals as training facilities for nephrologists of the Japanese Society of Nephrology to clarify the status of nutritional dietary guidance for patients

with renal disease in terms of protein-adjusted foods or starch products and dietitians' perceptions. CKD was found as the most common renal disease in nutritional dietary guidance, the number of individual guidance sessions greatly varied from facility to facility, and the group guidance was conducted at approximately 20%. As for the advantages of using protein-adjusted foods and starch products in the kidney disease diet, >70% of the respondents reported that "protein restriction is easy" for rice and bread," "the use of these products can ensure high-quality protein elsewhere," and "easy to use" for rice. Furthermore, common advantageous factors of protein-adjusted foods and starch products included "convenience," "applicability," and "ease of phosphorus and potassium restriction." The results of this survey showed that the main advantages of therapeutic specialty foods recognized by dietitians were commonality among food groups and were related to their applicability to improve the quality of life (QOL). Moreover, the results of this study could be applied to nutritional dietary guidance to improve the overall skills of renal disease nutrition and dietetic guidance.

The present study showed that dietary and nutritional factors that may be useful in preventing or reducing the progression of diabetic vascular complications in patients with T2DM include unrefined cereals (barley), fruits, B vitamins, and zinc and that nutritional factors are influenced by the renal function, gender, and drug therapy. Thus, nutritional management should reflect the assessment results of the individual patient's disease status and pharmacotherapy. Moreover, nutritional management of patients with kidney disease should consider not only nutritional benefits but also improving the patients' QOL. Therefore, nutritional management should be planned and implemented from a multifaceted perspective.

[参考文献]

- 1) Daniel Murphy et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016; 165(7):473-481.
- 2) Giuseppe Mc Rosano, et al. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev* 2017; 3(1):52-55.
- 3) Ali Ahmed et al. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008 ;4(4):387-399.
- 4) Elizabeth H B Lin et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004; 27(9):2154-2160.
- 5) Japanese Society of Nephrology: Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2018. Tokyo Igakusya Co., Ltd. Tokyo 2018; p.106.
- 6) Nettleton JA, et al Associations between microalbuminuria and animal foods, plant foods, and dietary patterns in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008 87:1825-1836.
- 7) Hikita M, et al. Protective Efficacy of the Ingestion of Mandarin Orange Containing beta-Cryptoxanthin on Lipopolysaccharide-induced Acute Nephritis. *Yakugaku Zasshi* 2016 136:1031-1040.
- 8) Narita T, et al. Determination of optimal protein contents for a protein restriction diet in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Tohoku J Exp Med* 2001; 193: 45-55.
- 9) Mao S, et al.. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 206-210.
- 10) Hiroki Yokoyama et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Multicenter Study Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(4):1212-1219.
- 11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998; 352: 854-865.
- 12) Sakurai M, et al. A cross-sectional study of the correlation between diabetic therapy and serum zinc concentrations. *Diabetol Int* 2022; 13: 177-187.
- 13) Takiyama Y, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1  $\alpha$  expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 2011; 60: 981-992.
- 14) 金澤 良枝ら, 糖尿病性腎不全に対する長期低たんぱく食のcompliance変動とそれに伴う腎機能低下速度の変動. *日本腎臓病学会*. 2002; 44 (7): 723-728.

氏名 : 松井 貞子

学位論文題目 : 心血管腎臓病の進展抑制に有用な食事・栄養因子と腎臓病患者に対する  
栄養アプローチの実態分析

## 論文審査結果の要旨

心血管腎臓病は「病態連関病」とも表され、高血圧症や糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症などの疾患が血管内皮障害をもたらすことで動脈硬化症を進展させ、腎臓病や脳心血管病の発症に関与することが知られている。近年、2型糖尿病の約40%が慢性腎臓病を併発し、心不全患者の約30%が2型糖尿病、約60%が慢性腎臓病をそれぞれ併発することが報告されている。すなわち、心・腎・代謝連関として相互に臓器や疾患に影響を及ぼしており、血管合併症は糖尿病患者において予後を悪化させる重大な要因と考えられる。

糖尿病治療の目標は、生涯にわたって血糖とともに体重、血圧、血清脂質を良好な状態に維持することで糖尿病合併症や動脈硬化症を予防することである。食事療法はすべての糖尿病患者に対する治療の基本であり、動脈硬化性疾患や慢性腎臓病の予防・管理の点で重視されているが、血管合併症の進展抑制に有用な食事・栄養因子に関するエビデンスは未だ十分とはいえない状況である。また、合併症を有する個々の患者の療養生活では熟練した管理栄養士のサポートが必要であるが、その実態は明らかではない。以上のことから、本研究では糖尿病血管合併症の進展抑制に関与すると考えられる食事・栄養因子を明らかにし、2型糖尿病患者に対する栄養管理の視点から新たなエビデンスを得ることを目的とした。

研究結果については、以下に述べる3章から構成される論文にまとめた。まず、第1章（研究1～2）では、血管合併症の進展抑制に有用な食事因子の解明のために耐糖能異常および2型糖尿病患者を対象とした検討を行った。研究1では、2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄量と食事摂取状況の関連について検討を行い、正常アルブミン尿群に比べて微量アルブミン尿群では1日あたりの果物の摂取量が有意に少なく、その他の食品群別摂取量やエネルギーおよびたんぱく質摂取量では両群間で有意な差は認められなかった。今後は、様々な抗酸化成分を含む食品で構成される食事パターンが、2型糖尿病患者の尿中アルブミンの排泄量の低下に寄与するかどうかについて明らかにする必要があると考えられた。研究2では、麦飯が耐糖能障害者の糖・脂質代謝に及ぼす効果の検討を行い、麦飯食が白飯食に比べて食後30分および120分の血糖値を有意に低下させ、血清インスリン濃度のピークは麦飯食で低値傾向を示した。大麦による食後血糖値の上昇抑制効果は、大麦に含まれる水溶性食物繊維が上部消化管内においてグルコースなどの糖の拡散を阻害し、小腸粘膜からの吸収を遅延させていることが推察された。

第2章（研究3～4）では、2型糖尿病患者における血管合併症の進展抑制に有用な栄養因子の解明と薬物療法の影響について検討を行った。研究3では、ホモシステイン代謝に関与する栄養因子に関する検討を行い、対象者の約半数が慢性腎臓病を呈しており、血清亜鉛濃度の平均値は基準範囲の下限に近い値であった。対象者において、対数(log)変換後の血清ホモシステイン値に対し、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、亜鉛との間に有意な負の相関が

認められた。また、糖尿病治療薬の1つであるメトホルミンが、血清ビタミンB<sub>12</sub>濃度や血清亜鉛濃度を低下させることが知られており、メトホルミン内服が血清ホモシステイン濃度に及ぼす影響についてさらに検討を行う必要があると考えられた。そのため、研究4では、メトホルミンがホモシステイン代謝ならびに血清亜鉛濃度に及ぼす影響について検討を行い、「メトホルミン内服なし群」よりも「メトホルミン内服あり群」で血清亜鉛濃度が有意に高値を示し、メトホルミン投与は腎機能が正常な患者の場合、血清亜鉛濃度にも好影響を及ぼす可能性があることが示された。第3章では、腎臓病患者に対する栄養食事指導の現状について、たんぱく質調整食品・でんぷん製品の指導状況と管理栄養士の認識について検討を行った。日本腎臓病学会研修施設の栄養部門に属する管理栄養士を対象とし、586施設の腎臓病専門施設での栄養食事指導の実態や治療用特殊食品を利用する上で認識している利点の共通性などを示すことができた。今後は、より質の高い栄養管理が展開できるよう、さらに検討を重ねていく必要があると考えられた。

2型糖尿病患者において、糖尿病血管合併症の予防・進展抑制に有用と考えられる食事・栄養因子には、未精製穀類（大麦）、果物、ビタミンB群や亜鉛が挙げられた。さらに、これら栄養因子は腎機能や性別、薬物療法などの影響を受けるため、個々の患者の病態や薬物療法に関するアセスメント結果を栄養管理計画に反映させることが必要であること、また、腎臓病患者の栄養管理では、栄養学的利点のみならず患者のQOLの向上も重視し、栄養管理は多面的な視点から計画を立案し実施することが重要と考えられた。

以上のことから、本研究は研究目的の独創性と重要性、研究方法の新規性と妥当性、研究結果の再現性と正確性、研究内容の意義から審査し、総合的に博士課程論文として十分な内容に到達していると判断し報告する。