

令和元年6月25日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16300

研究課題名(和文)疫学研究と実験研究による食塩摂取の糖尿病発症・増悪に対する影響の検討

研究課題名(英文)Effect of salt intake on diabetes mellitus

研究代表者

中尾 元幸(Nakao, Motoyuki)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：60610566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病や高血圧などの生活習慣病と食習慣の関係を調べるため、2012～2016年までの人間ドックデータのうち、食事行動調査を受けた者約6千件で解析した。糖尿病合併症の原因となる塩分に関して、自覚的な食事行動と推定摂取量の乖離を埋めることが、合併症の発症などの糖尿病の悪化の防止にとって重要なのではないかと示唆された。また、1998～2017年度受診分まで、のべ約62万件の人間ドックデータを解析した結果、受診者総数は約16万件で、単回のみ受診者より複数年にわたって受診した者の方が多かった。受診者の特徴としては、複数回受診者には男性が多く、年々高齢化していた。治療中の疾患は高血圧症が最も多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人間ドックをはじめとする健康診査は、疾病を持たない、あるいは疾病を自覚していない者における健康保持・増進の重要な手段である。本研究では、糖尿病患者の塩分摂取における自覚的食行動と推計食塩摂取量の乖離、および人間ドック受診者の特徴、特に一回のみ受診者と複数回受診する者の特徴などを明らかにした。人間ドックや健診は一度受ければよいというものではなく、定期的に受診してこそ、より効果的である。本研究は人間ドックや健診受診者の特性を調べることで、受診を勧奨する上での基礎的なデータを得ることができた。これは健康寿命の延伸を目指すわが国の人々にとって有益で、社会的に意義のある情報である。

研究成果の概要(英文)：We investigated that the dietary behavior and nutritional intake of the subjects including patients with DM to understand the relationship between dietary behavior and actual nutritional intake of DM patient. Data were obtained from the subjects who visited the healthcare center for the medical checkup during 2012-2016. The resolution of the gaps between perceived dietary behavior and actual nutritional intake are crucial for the success of dietary instruction for the prevention of exacerbation of DM. Larger dataset obtained between 1998-2017 was analyzed (620,000 record). We found 160,000 unique id. There were more repeaters than those who visited for medical checkup only one time. The number of male subjects were comparable with female subjects for one-time visitors while there were more male subjects than female subjects for repeaters. Additionally, the repeaters are aging year by year. The most popular present illness was hypertension.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：健診 人間ドック 生活習慣病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病とは血糖値が病的に高い状態をさす病名であり、わが国ではインスリン分泌低下と感受性低下を特徴とする2型糖尿病が全体の9割以上を占める。糖尿病は発症すると治癒することはない、患者の平均寿命は日本人一般に比して男性で約10歳、女性で約13歳短命である。平成25年「国民健康・栄養調査」(厚生労働省)によると“糖尿病が強く疑われる者”の割合は、男性16.2%、女性9.2%となっており、男性ではおよそ6人に1人を占め、未だ患者は増加傾向にある。

糖尿病の発症には、遺伝的因子と食習慣などの生活習慣が関わっている。糖尿病の発症において生活習慣の影響は大きく、例えば日本人と同一の遺伝因子を持つ日系移民では、生活習慣・食習慣が欧米化したために糖尿病の有病率・罹患率ともに日本在住の日本人よりも数倍高いことが知られている。したがって、生活習慣・食習慣が欧米化している昨今、糖尿病患者は今後さらに増える事が予想され、早急な糖尿病対策が急務となっている。

糖尿病は自覚症状に乏しく、症状が現れるのは血糖値がかなり上昇してからである。糖尿病による慢性的な高血糖は、糖尿病性網膜症、腎症、神経障害などの合併症や心筋梗塞、脳梗塞等の重大な疾患、下肢の破壊的病変などを引き起こす。これらの合併症は患者の生活の質を著しく低下させるだけでなく、医療経済的な社会的負担も大きい。糖尿病腎症による新規透析導入者は年間16,000人を超え、網膜症による失明者は後天性失明原因の第2位である。糖尿病による下肢の切断は年間3,000人に及ぶなど健康寿命の短縮は重要な問題である。したがって、糖尿病対策としては罹患を予防する(一次予防)、早期発見・早期治療(二次予防)は言うまでもなく、合併症予防(三次予防)がより重要であると考えられる。

糖尿病の合併症予防は血糖値に加えて血圧コントロールにも注目すべきである。図1に示すように高血圧は糖尿病における合併症のほぼ全てを増悪させる危険因子であるため、糖尿病患者にとって血圧コントロールは重要であるにもかかわらず、血圧の管理は血糖コントロールほど重視されていないのが現状である。高血圧の最大のリスク因子は塩分摂取である。日本人の塩分摂取量は食事記録法による「国民健康・栄養調査」では減少しているとされるが、24時間蓄尿を用いた国内20地域における全国調査では30年前と比べてほとんど減少していないことが示唆されている。

2. 研究の目的

わが国における糖尿病などの生活習慣病予備群の増加は、合併症などによる健康寿命の短縮や医療・社会的負担の増大を惹起することから喫緊の課題とされる。これまで糖尿病予防や進行阻止に対して、食事指導は摂取カロリー制限に重点が置かれてきた。糖尿病患者には高血圧症罹患者も多く、欧米に比して食塩摂取量が多いことから、カロリー制限に加えて高血圧や合併症阻止に向けた食塩摂取制限が重要であると考えた。

当初、本研究では人間ドックデータを用いた疫学的調査研究と、糖尿病モデルマウスを用いた実験研究により、糖尿病発症、増悪のプロセスを通して、糖尿病予備軍の発症を予防する適切な方法の設定、それに係る塩分摂取の影響の明確化を目指した。しかしながら、実験研究においては、本研究で目的とするところの、自然発症的な糖尿病と高血圧の病態を実験的に再現することが困難であったため、当初の予定を変更し、疫学的調査研究を以て人間ドック受診者の背景を明らかにし、糖尿病などの生活習慣病対策において重要な因子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

まず、当初の計画を示す。疫学研究では、調査研究実施地域として、熊本県、日本赤十字社熊本健康管理センターおよび新潟県、新潟県労働衛生医学協会にて調査を行う予定であった。調査は年1回、対象は健診受診者500名/年程度(各施設200~300名/年)で40~79歳の男性・女性とし、測定項目は、自己記入式の健康調査票、内科医の問診、血圧、肺機能、血液検査などを設定した。これらの調査は各健診センターの調査票と独自の自己記入式健康調査票を組み合わせで行う予定であった。さらに、動物実験による検証の後で、承諾を得られた対象者より血清の分与を受け、既知の糖尿病関連バイオマーカーであるアディポネクチン、レプチン、インターロイキン-6等のアディポカインや、糖尿病腎症の血中バイオマーカー候補として、老化や腎臓疾患で発現レベルが低下するが、未だ糖尿病腎症との関連が明確ではない -klothoやFibroblast Growth Factor、血中25水酸化ビタミンD濃度等を測定するバイオマーカーの探索を行う予定であった。実験研究では、動物実験として糖尿病モデルマウスを用いる予定であった。多くの種類の糖尿病モデルマウスが入手可能であるが、その中でもヒトの2型糖尿病に近い病態を示すマウス(NSYマウス; KK-Ayマウス; TSODマウスなど)を用い、モデル動物における糖尿病の発症を確認したのち、糖尿病合併症の発症について検討するために、普通食(CE-2)、高塩分食群(CE-2 + 8% NaCl)に分け、腎症が発症する週齢まで飼育して、バイオマーカー探索、糖尿病関連蛋白質・遺伝子群の測定を行う予定であった。さらには培養細胞実験で、糖尿病腎症で障害を受ける腎近位尿細管由来の樹立細胞株を用い、細胞を高グルコース(30 mM)培

地で培養し、擬似的な糖尿病状態を作成したのち、バイオマーカーの探索を行う予定であった。

しかしながら、モデルマウスによる病態の再現が困難であったため、疫学調査を中心に行うことにした。当初予定の500名/年から対象者数を増やし、約30,000件/年の人間ドックデータを過去20年分入手し、調査研究を行うことにした。過去のデータであることから、独自の事故記入式健康調査票によるデータ収集は不可能であるが、ドックデータには血液検査やCT検査等の臨床検査データ、既往歴、家族歴などの記録、食事行動や運動等の生活習慣に関連するデータやストレス等に関するデータが含まれ、当初計画に比べて大幅にサンプル数が増えることから、糖尿病、高血圧に限らず、より幅広い解析を行うことにした。長期にわたる比較的大きなデータであるため、健診受診者の特徴の経年的な変化を、生活習慣病を中心に解析することにした。

4. 研究成果

人間ドックデータは日赤熊本健康管理センターから提供を受けた。データはすべて匿名化されており、個人の特定はできない。健診センターによる収集データの種類・形式が近年のものと比較可能な程度に近くなった1998年度受診分から2017年度受診分まで、のべ約62万件の人間ドックデータが集まった。はじめに、糖尿病などの生活習慣病と食習慣の関係を調べるため、食事調査の形式が現行の形式になった2012年から2016年までのデータのうち、食事調査を行った約6,000件のデータで解析を行った。このグループの平均年齢はおよそ57歳であった。食事行動調査を受けた者のうち、8.3%は糖尿病で治療を受けており、糖尿病患者のうち、56.9%の患者は高血圧症を合併していた。甘いものや菓子類を食べる頻度は、糖尿病患者は、男女とも非患者よりも低く、特に男性ではジュース類を飲む頻度も糖尿病患者でより低かった。女性では、外食の頻度やメニューの選び方、カロリーに対する意識等、外食に係る項目に患者・非患者間で有意な違いはなかったが、男性の糖尿病患者では、非患者よりも健康的なメニューを選び、カロリー摂取に対する意識も高いという特徴があった。推計カロリー摂取は男性の糖尿病患者では、同性の非患者より少なく、タンパク質摂取については差がなく、脂質摂取は男女とも糖尿病患者の方が非患者より少なかった。炭水化物摂取については、男性では、糖尿病患者では非患者よりも少ないのに対し、女性では糖尿病患者の方がより多くの炭水化物を摂取していた。塩分摂取に関しては、男女とも塩蔵品の摂取頻度は糖尿病の有無に係わらず、同程度であった。ラーメンやうどんなど麺類のスープを飲む人の割合は、男性の糖尿病患者では非患者より有意に低かった。しかしながら、推定塩分摂取量は、男性では患者の方が、非患者よりも有意に多かった。女性でも推定塩分摂取量は、患者の方が非患者よりも多い傾向であった。これらの結果から、糖分量やカロリーについては、食事行動と推定摂取量が概ね一致したが、塩分に関しては、糖尿病患者は非患者よりも多くの塩分を摂取していた。これは食事行動調査の結果と一致しない。つまり、塩分に関して、自覚的な食事行動と推定摂取量の乖離を埋めることが、合併症の発症などの糖尿病の悪化の防止にとって重要なのではないかと示唆された。

1998年度～2017年度までの62万件あまりのデータの中には複数年にわたり繰り返し受診している者も含まれており、ユニークIDは約16万件であった。また、単回のみを受診者は約6.7万件であった。この中には、1998年以前に受診していて、今回の調査では複数回受診者に含まれなかった者も含まれる。同時に、2018年度以降に受診し、将来複数回受診者になる者も一定程度含まれるものと考えられる。受診回数については1回が上記のとおり、66,718件で最も多く、2回が約24,000件、3回が約14,000件と続き、20年間毎年受診している受診者は592件であった(図1)。単年のみを受診者では、1998年度を受診者の平均年齢は53歳であるのに対して2017年度を受診者平均年齢は46歳となっており、低下傾向にある。一方で、複数年受診者は1998年度で52歳であるのに対して2017年度には55歳となっており、上昇している。年齢階級別にみると、単年度のみ受診者を年齢階級別にみると、40歳未満の受診者の増加が顕著であり、複数年受診者は70歳以上の受診者の割合が増えている(図2)。

図1 受診年数の分布

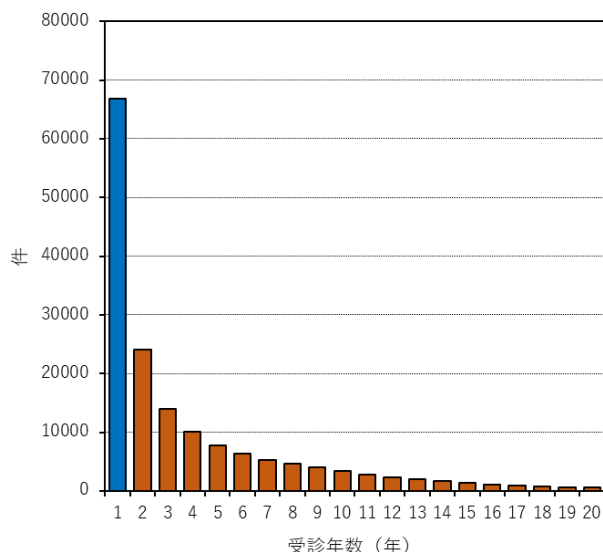
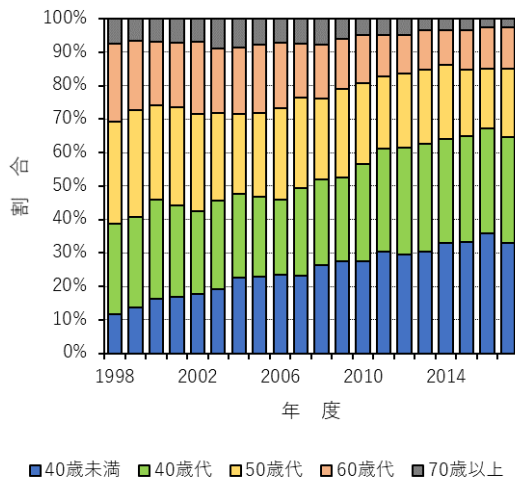
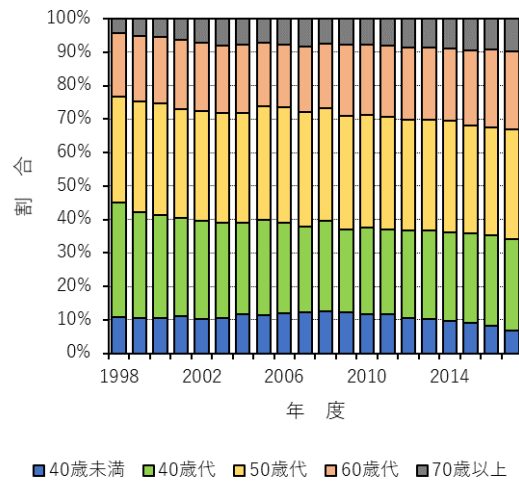


図2 単回受診者の年齢構成の推移

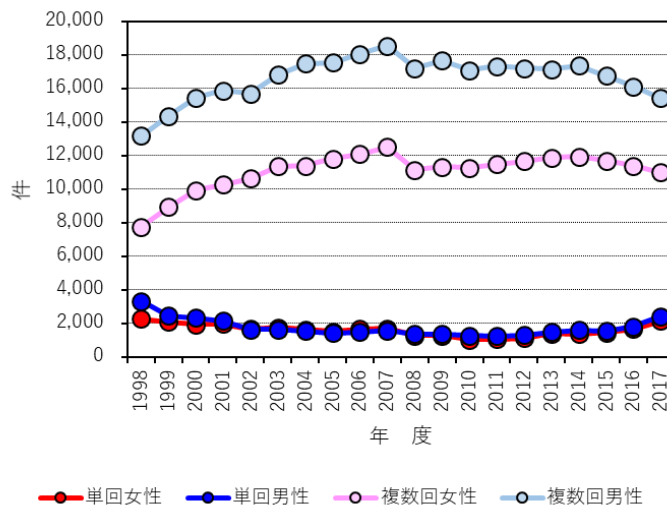


複数回受診者の年齢構成の推移



受診者の年齢構成の変化は、人口動態統計による熊本県の年齢構成の変化にほぼ対応していたことから、年齢構成においては比較的偏りのないサンプルであると考えられる。男女比においては、単回のみ受診者では2000年代以降、男女間の差はほぼみられないまま推移しているが、複数回受診者においては、男性が女性を大幅に上回っている（図3）。初診時の男女比は、

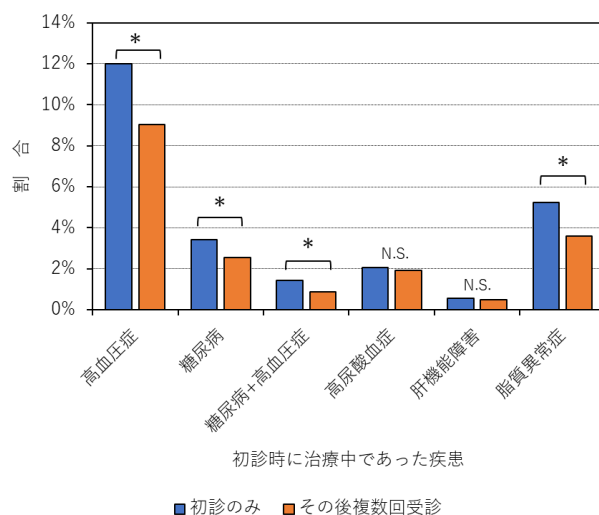
図3 単回・複数回 男女別受診者数の推移



男性 55%に対して女性 45%と、やや男性が多くなっている。年齢階級別にみると、40歳代が全体のおよそ3割を占め、以下、50歳代、30歳代と続く。最年少は16歳、最年長は99歳であった。初診時の職業については、男性では一般事務従事者、その他の管理的職業従事者、販売類似職業従事者、無職、農林業作業者の順に多く、女性では主婦、一般事務従事者、教員、農林業従事者、医療保健従事者の順であった。女性受診者の四分の一以上は主婦であった。初診時の年齢分布については、男女とも35歳、40歳、45歳、50歳など、節目の年に初めて受診する者が際立って多かった。さらに初診時における受診者の特徴について調べた。初診時に治療中であった疾患で、全体の1%以上が該当するものとしては高血圧症が最も多く、全体の1割以上が高血圧症で通院中であった。次いで脂質異常症が多く、約4%が治療中であり、糖尿病が約3%、高尿酸血症が約2%、糖尿病と高血圧症を合併している者が約1%であった。治療中の疾患がない者は全体の約7割であった。次に、初めての間ドックで要治療の疾患が発見された者は全体の約15%、要精密検査の項目があった者は約28%、要再検査の項目が発見された者は約57%、軽度変化・経過観察の項目のみの者は約21%、異常所見が全くなかった者は約0.2%であった。受診者の中で癌の既往があった者は全体の約2%であった。初診後、再び受診する者は全体の約6割であった。初診時に既に生活習慣病であった者は複数年にわたって受診する者が少なく、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、糖尿病と高血圧症の合併については有意に単回のみ受診者の割合が多かった（図4）。生活習慣病で定期的に通院しているため、積極的に人間ドックを受診する動機が薄いものと推測される。一方で、初診時に要治療と判定された疾患が見つかった者は、その後、複数回受診する割合がやや高い傾向がみられた。初診時に要精密検査と要再検査の項目が見つかった者は、複数回受診する割合は低かった。要治療と判定された者と、要精密検査、要再検査と判定された者で傾向が異なる理由は不明である。軽度変

化・経過観察のみの者は複数回受診する者の割合が優位に高く、異常所見のない者については、その後の受診行動に差はなかった。今後、健診受診者を増加させるためには、現在、治療中の疾患があっても、全般的な健康状態を調べるために健診の受診を勧奨することや、1回のみの受診に終わらせることなく、定期的な受診を、特に女性に対して勧奨することが効果的であろうと考えられる。

図4 初診時に治療中であった疾患とその後の人間ドック複数回受診との関係



*: P < 0.0001 (Chi-squared test)

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計3件)

2016年 Experimental Biology, 2016 Annual Meeting, San Diego

Motoyuki Nakao

Comparison of salt intake between the patients with diabetes mellitus and/or hypertension, and healthy subjects

2017年 Experimental Biology, 2017 Annual Meeting, Chicago

Motoyuki Nakao

Dietary Behaviors Characteristic for the Patients with Type 2 diabetes mellitus

2018年 Experimental Biology, 2017 Annual Meeting, San Diego

Motoyuki Nakao

Dietary behaviors and nutritional intake of patients with type 2 diabetes mellitus in Japan

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。