

論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	服部 浩子
			職 位 ・ 学 位	氏 名 印
論文審査担当者	主 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 准教授・博士(工学)	佐藤 泰憲
	副 査		慶應義塾大学スポーツ医学研究センター 教授・博士(医学)	勝川 史憲
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 准教授・博士(医学)、 Master of Public Health	小熊 祐子
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士(医学)	岡村 智教
(論文審査の要旨)				
【研究の背景と目的】				
<p>日本人の食事の問題点として、ナトリウムの摂取量が多く、カリウムの摂取量が少ないことが挙げられる。我が国の高血圧対策としては、従来から減塩の重要性が指摘されており、様々な啓発活動や食環境の整備等の集団への働きかけとともに、高血圧予備軍の者や高血圧有病者に対しては減塩に重点を置いた食事指導が行われてきた。しかし、日本人の食生活の中での更なる減塩を短期的な時間軸で推進することは難しく、当面の間、減塩のみで食事指導のコンプライアンスを維持することは困難と考えられる。そのような背景から、近年、ナトリウムの摂取量だけでなく、カリウムの摂取量にも着目したナトリウム・カリウム比(Na/K)が注目されている。</p> <p>本研究は、心血管疾患や高血圧の治療中でない健康な都市住民のコホート研究「神戸研究」の参加者を対象として、推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム排泄量比(推定 24 時間尿中 Na/K)を将来の保健指導等に活用するための基礎データを得るために、6 年間の腎機能低下リスクを検討し Na/K と腎機能低下の関連を明らかにすることを本研究の目的とした。</p>				
【研究の構成と概要】				
<p>服部 浩子君が提出した学位請求論文「推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム排泄量比と腎機能低下の関連：将来の保健指導等に活用するために一神戸研究」は、3 つの研究から構成される。</p> <p>研究 1: 横断研究による推定 24 時間尿中 Na/K および BMI と血圧との関連を検討したものである(第3章)。本研究の成果は、野澤 美樹、桑原 和代、久保田 芳美、西田 陽子、久保 佐智美、平田 匠、東山 綾、平田 あや、服部 浩子、佐田みずき、門田 文、杉山 大典、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教。横断研究による推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比および BMI と血圧との関連：神戸研究。公衆衛生学雑誌.2020 年 10 月号に掲載された。</p> <p>研究 2: 神戸研究の6年間の追跡調査から推定 24 時間尿中 Na/K と腎機能低下の関連を検討したものである(第4章)。本研究の成果は、<u>Hattori H</u>, Hirata A, Kubo S, Nishida Y, Nozawa M, Kawamura K, Hirata T, Kubota Y, Sata M, Kuwabara K, Higashiyama A, Kadota A, Sugiyama D, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Estimated 24 h Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Is Related to Renal Function Decline: A 6-Year Cohort Study of Japanese Urban Residents. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(16):5811.に掲載された。</p>				

研究 3: 推定 24 時間尿中 Na/K とナトリウムの組み合わせにおける腎機能低下リスクについて検討したものである(第4章)。

第 1 章では、博士論文全体の背景や目的、神戸研究の概要を説明している。

第 2 章 研究1では、推定 24 時間尿中 Na/K (高/低) と BMI (高/低) の組み合わせにおける血圧高値有所見リスクを検討することを目的として、神戸研究ベースライン調査データを用いて統計解析を実施した。低 Na/K・低 BMI 群と比較した血圧高値の調整オッズ比 (95%信頼区間) は、高 Na/K・高 BMI 群の男性で 2.59 (1.15-5.86)、女性で 10.78 (4.87-23.88)、高 Na/K・低 BMI 群の女性で 1.62 (1.10-2.40) であった。血圧高値の有所見リスクは、BMI と推定 24 時間尿中 Na/K の両方が高い場合に最も高くなることを明らかにした。

第 3 章 研究 2 では、神戸研究参加者のうち、6 年後の追跡調査データに参加した被験者を対象集団として、推定 24 時間尿中 Na/K と 6 年間の腎機能低下との関連を検討した。対象者を推定 24 時間尿中 Na/K の四分位で 4 群 (Q1-Q4) に分けた。また、6 年間の eGFR 低下率の絶対値の最も大きい quartile (-1.34%/年) 以上の低下を「eGFR 低下」と定義し、高血圧や BMI など交絡要因を調整したオッズ比をロジステック回帰分析で推定した。Q1 と比較した eGFR 低下の調整オッズ比 (95%信頼区間) は、Q2: 0.96 (0.61-1.51)、Q3: 1.06 (0.67-1.66) 及び Q4: 1.65 (1.06-2.57) であった。平均的なベースライン eGFR がほぼ正常範囲内であり、健康な日本人都市住民において、推定 24 時間尿中 Na/K が高いと、腎機能低下のリスクが高いことが明らかになった。これは、初期の腎機能低下の進行を予防する上で、Na/K を低下させることが重要であることを示唆している。

第 4 章 研究3では、Na/K が高い群では Na も高い傾向があったため、推定 24 時間尿中ナトリウム (高/低) と推定 24 時間尿中 Na/K (高/低) との組み合わせによる腎機能低下のリスクを検討した。その結果、低 Na・低 Na/K 群を参照群とした場合、他の 3 群の eGFR 低下の調整オッズ比 (95%信頼区間) は低 Na・高 Na/K 群、高 Na・低 Na/K 群、高 Na・高 Na/K 群の順に、男性で、1.30 (0.50-3.35)、1.32 (0.53-3.28)、2.27 (0.93-5.52)、女性で、1.30 (0.74-2.28)、1.29 (0.73-2.28)、2.06 (1.20-3.56) であり、男女ともに推定 24 時間尿中ナトリウムまたは推定 24 時間尿中 Na /K のいずれかが高いとオッズ比が高くなり、高 Na・高 Na/K 群で最も高いことが明らかになった。

第 5 章では、研究 1、2 及び 3 を総合して、本研究の意義・成果・課題および今後の展望について総括した。現状の CKD 対策は糖尿病予防に最も重点が置かれているが、初期の腎機能低下の予防には、減塩に加えて野菜、果物の摂取増加を推奨する等カリウム摂取量の増加も選択肢に加えて、ナトリウム・カリウム比にも着目した指導をより積極的に取り入れることが有効であると結論付けた。

【評価点について】

近年、CKD は増加の一途をたどる透析患者の予備軍として、また、国民の健康に重大な影響を及ぼす心血管疾患のリスク因子として、その予防対策が喫緊の課題である。本研究は、その課題に対して、推定 24 時間尿中 Na/K に着目し、都市住民コホート研究である神戸研究から現状調査及び予防対策について検討したものである。時勢を得た内容であり、特に下記の点は高く評価できる。

第一に、推定 24 時間尿中 Na/K、BMI の両方が高値である場合、一方のみ高値の場合と比較して、血圧高値の有所見リスクが上昇することを明らかにした点である。現在の特定保健指導は、腹囲の増加を必須要件とする日本基準によるメタボリックシンドロームを減少させることを目的に実施されているが、BMI や腹囲が基準範囲内であっても 24 時間推定尿中 Na/K 高値の場合、高血圧もしくは高

値血圧者に対しては非肥満者であっても高血圧対策の保健指導を行う必要があり、Na/Kを低下させられるような食事指導を行っていく必要があることを提言した点は重要である。

第二に、eGFRがほぼ正常範囲内の自覚的に健康な都市部住民において、推定24時間尿中Na/Kが高い人は、6年後の腎機能が低下することを明らかにした点である。これは初期の腎機能低下の進行を予防するためには、Na/Kを下げるのが重要であることを示唆しており、Na/Kに焦点を当てた食事指導は、CKDの予防においても有用であることを提案した点である。現状のCKD対策は糖尿病予防に焦点が置かれているが、治療中の糖尿病を含まない本研究の対象集団での検討結果を踏まえると、特に初期のCKDの進行防止において、Na/Kを下げる保健指導が有用である点も示唆された。

以上の結果は、現在の特定保健指導の内容の改善点を示唆していると考えられ、今後の保健予防対策立案の上で貴重なエビデンスを提供すると考えられた。

【課題について】

第一に、本研究の成果を国民に還元するにあたり、Na/Kの意義、Na/Kに着目した具体的な栄養指導をどのように行えばよいか審査時に指摘され、申請者よりNa/Kの意義及び減塩とカリウム摂取量を増加させる食事メニューや調理法が説明され、追加された。

第二に、追跡調査で腎機能低下に着目した点は評価できるが、CKD発症の前段階として糖尿病や高血圧等の生活習慣病の発症も考えられることから、神戸研究の追跡調査から生活習慣病がどの程度発症し、それらの疾患がCKDに与える影響も考慮すべきではないかと審査時に議論となった。今後の課題として、生活習慣病の詳細な内容を確認したいと申請者より回答された。

第三に、神戸研究の参加者は、一般集団と比較して、尿中カリウムが高く、尿中ナトリウムとBMIが低いという特徴があり、申請者も研究の限界として認めているものの、Na/Kの中央値や四分位点等をカットオフ値としており、研究成果を一般化する際にカットオフ値の妥当性について審査時に指摘された。これは2番目の指摘点と合わせて、今後の追跡期間の延長などを通じた解析で検討したいと申請者より回答された。

【審査結果】

審査において、申請者からは、本結果を踏まえた具体的な栄養食事指導の方法として、減塩とカリウム摂取量を増加させる食事メニューや調理法が補足された。これは申請者が本博士論文研究の過程で、管理栄養士として神戸研究に参画し、現場を知る中で得られた貴重な示唆でもある。将来のCKDを予防するためには、食塩摂取量をできるだけ減らすと共に、野菜や果物からのカリウムの摂取を増やして、Na/Kを低下させるのが重要であることを都市部住民集団の長期追跡研究で明らかにしたという意味でも価値のある論文である。

以上のように、喫緊の課題であるCKD予防対策に対して、Na/Kに着目して時勢を得たテーマを取り上げて英文論文として公表し、現在の保健指導の問題点と同時に今後の課題を提示した点は評価できるものであり、審査担当者は全員一致して、本学位申請論文をもって服部浩子君に博士（公衆衛生学）の学位を授与することが適当であると判断した。