

氏 名	なか の まさ ひろ 中 野 真 宏
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 491 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	高血圧患者における積極的な減塩指導に対する外来血圧、家庭血圧、自由行動下血圧への効果
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 武 藤 重 明 (委 員) 教 授 高 橋 將 文 准教授 大 口 昭 英 (委 員) 准教授 興 水 崇 鏡 准教授 中 田 正 範

論文内容の要旨

1 研究目的

食塩の過剰摂取により血圧が上昇することはよく知られており、INTERSALT (An international study of electrolyte excretion and blood pressure) 試験をはじめとした多くの介入試験で減塩による降圧効果が証明されている。自治医科大学が所在する栃木県は、平成 21 年の国民健康・栄養調査において食塩摂取量は男性 12.4g、女性 10.2g と多く、脳卒中の死亡率も全国で常に上位にランクされている。高血圧治療ガイドライン 2014 では、高血圧患者における生活指導として 6g/日未満の食塩制限を推奨している。これまでは、与えられた食事や食塩を負荷した研究は多数報告されているが、専門の管理栄養士が食塩制限に介入する機会が少なく、外来通院中の高血圧患者で栄養指導、特に減塩指導により外来、家庭、自由行動下血圧を用いて降圧効果を証明した報告はない。

そこで、本研究では、治療中の高血圧患者を対象に、通常の外來診療に加えて、栄養士による積極的な減塩指導を行うことにより、降圧効果が得られるかどうかについて検討した。

2 研究方法

この研究のデザインは前向き無作為非盲検化試験 (PROBE 法) とし、栄養指導群とコントロール群の 2 群に分けて効果を比較した。

対象者は、自治医科大学附属病院高血圧外来に通院中で、家庭血圧で測定した朝の収縮期血圧 (SBP) 135 mmHg 以上の本態性高血圧患者とし、研究を行った期間は平成 23 年 9 月から平成 25 年 5 月までである。

この研究プロトコルは、自治医科大学医学部の倫理委員会によって承認されている (承認番号: 臨 A10-61)。この研究に登録された被験者全例からインフォームド・コンセントを取得した。本研究プロトコルは University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) に登録されている (UMIN000014935)。

対象者を積極的な栄養指導群とコントロール群に無作為に割り付けし、0 週および 12 週後の 24 時間蓄尿による Na 排泄量から推定した食塩摂取量、各血圧指標 (外来血圧、家庭血圧、自由行動下血圧) を測定した。降圧薬は試験期間中の 12 週間は原則変更しないこととした。栄養指導群

では管理栄養士による積極的な栄養指導を 12 週間に 5 回行い、コントロール群では医師による通常の外来診療時の指導のみとした。両群とも 0 週、6 週前後、12 週後に高血圧外来を受診し、医師による通常の減塩生活指導を行った。栄養指導のタイミングは、承諾を取った後に初回 (0 週目)、2 週目、4 週目、8 週目、12 週目とした。1 名の介入対象者に対して、1 名の管理栄養士が担当し、原則最後まで同じ管理栄養士が減塩指導とした。

栄養指導のツールとしては、24 時間蓄尿による Na 排泄量から推定した食塩摂取量により対象者に塩分摂取量を認識してもらい、Food Frequency Questionnaire (FFQ, version 3.0) と塩分嗜好調査票により個人の嗜好を細かく分析した。

減塩指導の目標は、高血圧治療ガイドライン 2014 に基づき 6g/日未満とした。

家庭血圧測定には、測定装置としてオシロメトリック法に基づく上腕カフ血圧計 (HEM-5001; Omron, Kyoto, Japan) を用いた。早朝血圧、夜間血圧および早朝と夜間との平均 (ME 平均) 血圧を解析に用いた。24 時間血圧測定は、30 分毎に測定した。

3 研究成果

本研究には、はじめに 101 名が登録され、最終的に合計 95 人の高血圧患者がプロトコルを完了した。研究プロトコルを完了した栄養指導群 51 名 (平均年齢 57.5 ± 13.7 歳)、コントロール群 44 名 (60.1 ± 13.1 歳) にて解析を行った。Ca 拮抗薬 ($p < 0.05$) と α 遮断薬 ($p < 0.05$) 服用患者の割合が、コントロール群で有意に多かった以外に、2 群間で臨床的背景に有意差を認めなかった。0 週の血圧を 2 群で比較すると、自由行動下血圧の 24 時間 SBP ($p < 0.05$) と昼間 SBP ($p < 0.05$) が栄養指導群で高かった以外に有意差はなかった。また、0 週の脈拍数 (PR) は、家庭就寝前脈拍 PR ($p < 0.05$)、ME 平均 PR ($p < 0.05$)、自由行動下血圧の早朝 PR ($p < 0.05$) で、コントロール群の方が栄養指導群よりも高かった。0 週の 24 時間蓄尿から算出した食塩摂取量 (8.6 ± 3.2 g/24h vs. 8.1 ± 2.9 g/24h, $p = 0.47$) は 2 群間で有意差を認めなかった。

各群の 0 週と 12 週の比較で、栄養指導群の推定食塩摂取量はコントロール群に比べ 12 週後低下した (6.8 ± 2.9 g/24h vs. 8.6 ± 3.4 g/24h, $p < 0.01$) が、コントロール群は不変であった。0 週と 12 週の血圧を比較すると、栄養指導群で、外来 SBP (136 ± 12 mmHg vs. 132 ± 14 mmHg, $p < 0.05$)、家庭早朝 SBP (134 ± 9 mmHg vs. 130 ± 12 mmHg, $p < 0.01$)、家庭 ME 平均 SBP (131 ± 9 mmHg vs. 128 ± 11 mmHg, $p < 0.05$)、自由行動下血圧の 24 時間 SBP (134 ± 12 mmHg vs. 129 ± 11 mmHg, $p < 0.001$)、24 時間拡張期血圧 (DBP) (81 ± 9 mmHg vs. 79 ± 8 mmHg, $p < 0.01$)、早朝 SBP (141 ± 13 mmHg vs. 134 ± 13 mmHg, $p < 0.01$)、昼間 SBP (139 ± 13 mmHg vs. 134 ± 12 mmHg, $p < 0.01$)、昼間 DBP (84 ± 9 mmHg vs. 82 ± 8 mmHg, $p < 0.05$) が有意に低下を認めた。コントロール群では、自由行動下血圧の 24 時間 SBP と夜間 SBP が 12 週後有意な上昇を認めた。PR は、コントロール群で、自由行動下血圧の早朝 PR と夜間 PR で 12 週後有意に低下した。

4 考察

本研究は、外来で治療中の高血圧患者に対して、管理栄養士による積極的な減塩指導が外来血圧指標の SBP、家庭血圧指標の早朝 SBP と ME 平均 SBP、自由行動下血圧指標の 24 時間 SBP、24 時間 DBP、早朝 SBP、昼間 SBP、昼間 DBP を有意に低下させることを示した最初の研究である。

これまでに、高血圧患者に対する減塩の降圧効果を検討した研究は数多く存在するが、管理栄養士による減塩効果を外来、家庭、自由行動下血圧を用いて評価した研究は調べた限り皆無と思われる。高血圧治療ガイドライン 2014 においても、減塩が降圧治療の基本であると述べられているが、減塩の栄養指導については言及されていない。

本研究では、医師が外来で減塩の指導を行うのとは対照的に、管理栄養士が専門職を生かし、塩分嗜好調査票などを用いて患者の嗜好を分析した上で減塩指導を行ったことで、患者の好みと実際の食塩摂取量に応じた個別の減塩指導が可能となり、患者の食塩摂取に対する行動変容がもたらされ、減塩に繋がったことが考えられた。

本研究では、外来血圧、家庭血圧、自由行動下血圧の 3 種類の血圧測定法を用いた。この 3 種類の血圧測定法のなかで、栄養指導群で有意な低下を示した血圧指標の数が最も多かったのは自由行動下血圧である。高血圧治療ガイドライン 2014 に記載されているように、自由行動下血圧は、外来測定血圧よりも再現性がよく、平均値への信頼度が高く比較的小さな血圧変化も検出でき、高血圧の非薬物療法（生活習慣の修正）の評価に優れているという利点が反映されたことが考えられた。一方、12 週後の栄養指導群では、外来 SBP や家庭血圧の早朝 DBP、就寝前 SBP と DBP に有意差を認めなかった。その原因の 1 つに患者数が少なく、血圧の変動が比較的大きかったことが考えられた。また、栄養指導群の 12 週後自由行動下血圧は、早朝 SBP と DBP、昼間 SBP と DBP で有意に低下しているのに対し、夜間 SBP や DBP は不変であった。自由行動下血圧は、24 時間にわたる血圧プロフィール、24 時間、昼間、夜間、早朝などの限られた時間帯における血圧情報が得られるが、夜間 SBP と DBP のみが何故 12 週後も不変であったのか、今後の検討課題である。

減塩の栄養指導で、食塩摂取の代わりにカリウムを多く摂取することや、体重減少が起こり、二次的に降圧に繋がった可能性が考えられた。しかし、本研究では、12 週後の栄養指導群で、24 時間蓄尿による尿中 K 排泄量の有意な増加や体重の減少を認めず、これらの可能性は否定された。

5 結論

外来通院中の本態性高血圧患者において、管理栄養士による積極的な減塩指導によって、推定食塩摂取量は有意に減少し、外来血圧指標や家庭血圧指標の一部と、自由行動下血圧の各指標は有意に低下した。12 週間という比較的短期間であっても減塩の効果が確実に現れており、減塩の栄養指導を積極的に行うことは、降圧治療中の高血圧患者において更なる血圧降下作用をもたらすと考えられた。

論文審査の結果の要旨

食塩の過剰摂取で高血圧が起こり、減塩によって降圧が得られることは多くの介入研究で証明されている。これらの研究では、食塩タブレット、食塩カプセルまたは食塩を他の成分で置換した食事を用いて減塩を行っている。申請者は、管理栄養士による減塩指導に着目し、食塩摂取量の減少とともに血圧低下が起こるかどうかを検討し、以下の結果を得た。

対象は、自治医科大学附属病院循環器内科高血圧外来通院中で、家庭血圧で測定した朝の収縮期血圧(SBP)が 135mmHg 以上の本態性高血圧患者であった。無作為非盲検化割付により、管理栄養

士による指導(栄養指導群)51名と、医師のみの指導(コントロール群)44名に分類し、0週と12週後の外来血圧、家庭血圧、自由行動下血圧、24時間蓄尿からの推定食塩摂取量を比較した。0週では、Ca拮抗薬と α 遮断薬服用患者の割合が、コントロール群で有意に多かった。また、0週の血圧を2群で比較すると、自由行動下血圧の24時間SBPと昼間SBPが栄養指導群でコントロール群に比べ有意に高かったが、その他の血圧指標は不変であった。推定食塩摂取量は、0週では2群に有意差を認めなかったが、12週間後栄養指導群のみ有意に低下した。12週後の栄養指導群で有意に低下した血圧指標は、外来血圧のSBP、家庭血圧の早朝SBPと、早朝と就寝前の平均SBP、自由行動下血圧の24時間SBPと拡張期血圧(DBP)、早朝SBP、昼間SBPとDBPであった。一方、12週後のコントロール群では、これらの血圧指標は有意な低下を示さなかった。

以上より、外来通院中の高血圧患者に管理栄養士による減塩指導を12週間行くと、推定食塩摂取量が減少し、外来血圧指標や家庭血圧指標の一部と、自由行動下血圧の各指標が低下することが明らかになり、減塩の栄養指導が降圧に繋がることが判明した。本論文は、管理栄養士による減塩指導という視点で減塩の降圧効果を検討した点が評価できる。これらの研究成果は臨床的に極めて重要であり、その内容は現在 *Hypertension Research* 誌に投稿中である。一方、審査の結果、研究デザイン、研究方法の記載や研究成果の解析と考察などに数多くの不備が指摘され、申請者に大幅な修正を求めた。これらを修正することを条件として、審査委員全員一致で合格と判定した。なお、修正部分の確認は審査委員長に一任され、後日適切な修正が行われたことが確認された。

最終試験の結果の要旨

申請者は、研究背景、目的、方法、結果、考察などを決められた時間内で要領よく説明した。特に、栄養指導群では、塩分嗜好調査票スコア、自己管理シート、生活習慣項目関連指標の変化を用いた減塩指導の具体的方法が1症例で提示され、理解しやすい内容であった。申請者は、本研究の背景やその意義を十分理解していると判断された。また、審査委員からの質問に対し、真摯な態度で誠実に応答した。しかし、研究デザインや研究方法、研究成果の解析と解釈、考察に関する不備が非常に多くみられた。その他、字句の表記の誤りや用語の不適切な使用なども多数指摘された。審査委員から指摘された諸点に従って、学位論文および論文要旨が適切に修正、加筆された。以上より、審査委員全員一致で合格と判断された。