

推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比と腎機能の関連：6 年間の追跡調査

研究分担者	岡村智教	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学
研究協力者	服部浩子	慶應義塾大学健康マネジメント研究科	
研究協力者	平田あや	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学
研究協力者	平田 匠	北海道大学大学院医学研究院	社会医学分野公衆衛生学
研究協力者	久保佐智美	神戸医療産業都市推進機構	コホート研究チーム
研究協力者	西田陽子	神戸医療産業都市推進機構	コホート研究チーム
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター	予防健診部

研究要旨

本研究では、腎症重症化予防プログラムにおいてナトリウムおよびカリウム摂取量を保健指導の指標として用いることが可能かどうかを検証するため、健常人における推定 24 時間尿中排泄量で評価したナトリウムおよびナトカリ比（ナトリウム・カリウム比）と 6 年後の腎機能低下との関連について疫学的検討を行った。慢性腎臓病を有さない神戸研究の対象者 831 名（男性 237 名・女性 594 名）を対象とし、男女それぞれのナトリウムとナトカリ比の 4 分位で 4 群に分けた。ベースラインから 6 年後の eGFR 低下率を男女それぞれの 4 分位に分け、低下率の絶対値の最も大きい quartile(男性-8.8%、女性-7.7%)以上を「eGFR の低下」と定義した。ナトリウムおよびナトカリ比それぞれにおいて、Q1 を対照とした他群のオッズ比は、男女ともに Q2-Q4 のいずれにおいても高値であり、女性の Q4 で有意に高かった。一方、男性においてはオッズ比にばらつきがみられたため、食習慣や生活習慣の違いの検討やサンプル数を増やすことが必要であると考えられた。結論として、都市部の eGFR がほぼ正常域の非患者集団において、ナトカリ比が高いことが 6 年後の腎機能低下と関連する可能性が示唆された。腎機能維持のためにナトリウム摂取を減らすことの重要性は広く知られているが、健康な集団においては、カリウム摂取も促してナトカリ比を下げることに留意していくことが必要であり、ナトカリ比が保健指導の指標となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, CKD）は、末期腎不全や心血管疾患などの主要な危険因子である。CKD の予防や治療にナトリウムの制限が有効なことは知られているが、食事中的ナトリウムとカリウムの比が CKD の進行に関連するかどうかは統一した見解がない。そこで、本研究では、腎症重症化予防プログラムの保健指導指標としてナトカリ比が有用かどうかを検討する目的で、

慢性腎臓病を有さない健常人におけるナトカリ比と腎機能の関連につき、現在進行中の地域住民を対象としたコホート研究のデータを用いて疫学的検討を行った。

B. 研究方法

都市部に在住の住民コホート研究である神戸研究における登録時データ（登録期間：2010 年 7 月～2011 年 12 月）と 6 年後のデータを用いた縦

断研究である。神戸研究の主な参入基準は、40歳以上75歳未満、心血管疾患や悪性新生物の既往がない、高血圧・脂質異常症・糖尿病の薬物治療を受けていないこと、となっている。神戸研究の全登録者1,117名（男性341名、女性776名）のうち、ベースライン調査の参加者1,117人のうち、高尿酸血症の薬物治療中の者と解析に必要なデータ欠損がある者を除外し、6年後の追跡調査に参加し、かつ追跡期間中に新たに高血圧の薬物治療歴を認めなかった831人（男性237人、女性594人）を解析対象とした。

対象者は自記式で既往歴や生活習慣（喫煙、飲酒、身体活動など）の質問表に回答し、訓練された研究者がface-to-faceで参加者本人に直接回答内容を確認した。血圧は自動血圧計（automatic sphygmomanometer, BP-103i II; Nihon Colin, Tokyo, Japan）で5分間安静後2回測定し、その平均値を使用した。血清尿酸値は酵素法（ウリカーゼPOD法）、血清クレアチニン、総コレステロール、HDLコレステロールおよび中性脂肪は酵素法で測定し、LDLコレステロールはFriedewald式で算出し、ヘモグロビンA1cはラテックス凝集法により測定された。

ナトリウムとカリウムの摂取量に相当するものとして、田中らの式によって推定した推定24時間尿中ナトリウムと推定24時間尿中カリウムを求め、その比をナトカリ比と定義した。式は以下のとおりである。

・24時間尿中クレアチニン排泄量予測値(Pcr)
=体重(kg)×14.89+身長(cm)×16.14-年齢×2.043-2244.45

・推定24時間尿中ナトリウム排泄量=21.98×(随時尿ナトリウム/随時尿クレアチニン/10×Pcr)^{0.392}

・推定24時間尿中カリウム排泄量=7.59×(随時尿カリウム/随時尿クレアチニン/10×Pcr)^{0.431}

・推定24時間尿中ナトリウム・カリウム比(24時間尿中Na/K)=推定24時間尿中ナトリウム排泄量/推定24時間尿中カリウム排泄量

腎機能の指標であるeGFR(推算糸球体濾過値

(estimated glomerular filtration rate))は調査時に採尿した検体からの尿中クレアチニンから以下のCKD/EPI式により算出した。

・男性 血清Cr値<0.9 mg/dLの場合
eGFR (mL/分/1.73 m²) = 141 × (Cr/0.9) - 0.411 × 0.993 年齢 (歳)

・男性 血清Cr値≥0.9 mg/dLの場合
eGFR (mL/分/1.73 m²) = 141 × (Cr/0.9) - 1.209 × 0.993 年齢 (歳)

・女性 血清Cr値<0.7 mg/dLの場合
eGFR (mL/分/1.73 m²) = 144 × (Cr/0.7) - 0.329 × 0.993 年齢 (歳)

・女性 血清Cr値≥0.7 mg/dLの場合
eGFR (mL/分/1.73 m²) = 144 × (Cr/0.7) - 1.209 × 0.993 年齢 (歳)

注：対象が日本人であるため、×0.813の係数補正を行った。

本研究ではベースラインから6年後のeGFR低下率を男女それぞれの4分位に分け、低下率の絶対値の最も大きいquartile(男性-8.8%、女性-7.7%)以上を「eGFRの低下」と定義した。

本研究において検討した項目は次の通りである。

- ① 男女別で24時間尿中ナトリウム四分位で4群に分け、群別の解析対象者の臨床的特性を示した。
- ② 男女別に、eGFR低下(男性-8.8%、女性-7.7%以上)を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行い、ナトリウム第1四分位を対照群として他群のオッズ比と95%信頼区間を算出した。
- ③ 男女別に、eGFR低下(男性-8.8%、女性-7.7%以上)を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行い、ナトカリ比第1四分位を対照群として他群のオッズ比と95%信頼区間を算出した。

調整変数は、共変量として年齢、BMI、飲酒（現在飲酒、過去飲酒、飲酒歴なし）、喫煙（現在喫煙、過去喫煙、喫煙歴なし）、HbA_{1c}、HDLコレステロ

ール値、LDL コレステロール値とした。

[倫理面への配慮]

本研究は疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画書を作成し、先端医療センター医薬品等臨床研究審査委員会および慶應義塾大学医学部倫理委員会による承認を受けて実施されている。

C. 研究結果

1. ナトリウム 4 分位別の対象者の臨床的特性

本研究の全解析対象者の臨床的特性を表 1-1 (男性)・表 1-2 (女性) に示す。解析対象者は 831 人(男性 237 人、女性 594 人)であり、平均年齢(SD)は男性 60.6(8.4)歳、女性 57.6(8.5)歳であった。食塩推定排泄量およびナトカリ比 (Na/K) それぞれの平均 (SD) は、男性 9.0(1.8) g/日、3.3(0.7)、女性 8.3(1.9)g/日、3.1(0.6)であった。eGFR の平均(SD、Min-Max)は男性 76.9 (8.1,48.8-98.0) ml/分/1.73m²、女性 80.7(7.7,55.8-104.8)ml/分/1.73m² であった。

ナトリウム (Na) が最も低い群 (Q1) に比べて他の群は男女とも BMI、腹囲、SBP、DBP、中性脂肪、現在喫煙者の割合は高値を示し、HDL コレステロールは低値を示した。

2. ナトリウム四分位における腎機能低下に対する多変量調整オッズ比

6 年間の eGFR 低下の平均値は 4.8ml/dl/1.73 m²、低下率は 0.8 ml/dl/1.73 m²/年であった。

男女別に、推定 24 時間尿中 Na 排泄量四分位における最も低い群 (Q1) を参照群とした多変量ロジスティック回帰分析の結果を表 2 に示した。Na が高い群において、6 年後に eGFR が低下するオッズ比は高値を示し、女性では最も高い群 (Q4) の OR(95%CI)は 1.72(1.00-2.94)であった。

3. ナトカリ比四分位における腎機能低下に対する多変量調整オッズ比

推定 24 時間尿中ナトカリ比 (Na /K) 排泄量四

分位別の、最も低い群 (Q1) を参照群とした多変量ロジスティック回帰分析結果を表 3 に示した。男女ともに Na/K が高い群 (Q4) において、6 年後に eGFR が低下するオッズ比が最も高値を示し、OR(95 % CI) は男性 2.10(0.84-5.26)、女性 1.84(1.06-3.18)であった。

D. 考察

本研究の結果より、ほとんど CKD を含まない健康人集団において、男女ともに、Na またはナトカリ比における最も低い群 Q1 と比べて、Q2-4 の腎機能低下のオッズ比は高く、Na/K が最も高い群 Q4 の OR(95%CI)は男性で 2.10 (0.84-5.26)、女性で 1.84(1.06-3.18)であった。都市部の eGFR がほぼ正常域の非患者集団において、Na だけでなく Na/K も腎機能低下に影響がある可能性が示唆された。

また、加齢に伴う eGFR 低下率の報告は少ないが、本研究の結果は、6 年間で低下した eGFR の平均値は 4.8ml/dl/1.73 m²であり、低下率は 0.8 ml/dl/1.73 m²/年となり、先行研究と近い結果であった。

なお、男性においてはオッズ比にばらつきがみられた。本研究では、ベースライン時には詳細な食事データを記録していないためにナトリウムおよびナトカリ比以外の栄養素が結果に影響しているかは検討できていない。今後はナトリウムやカリウム以外の食習慣の違いを交絡要因に含めること、男性のサンプル数を増やすことが必要であると考えられた。

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。INTERMAP 研究では、米英のナトカリ比 2.2~3.1 と低いのに対し、日本人は男性で 4.5、女性で 4.1 と高いことが指摘されている。以上のことから、健康な集団において、腎機能維持のためにカリウム摂取を促してナトカリ比を下げることに留意していくことが必要であり、ナトカリ比が保健指導の指標となる可能性が考えられた。

E. 結論

腎症重症化予防プログラムの保健指導指標としてナトカリ比が有用かどうかを検討する目的で、健常人におけるナトリウムおよびナトカリ比と腎機能の関連について縦断的な検討を行った。結論として、都市部の eGFR がほぼ正常域の非患者集団において、ナトカリ比が高いことも腎機能低下に影響する可能性が示唆された。腎機能維持のためにナトリウム摂取を減らすことの重要性は広く知られているが、健康な集団において、カリウム摂取も促してナトカリ比を下げることに留意していくことが必要であり、ナトカリ比が保健指導の指標となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 服部浩子、岡村智教ほか. 健康な都市住民におけるナトリウム・カリウム比と腎機能低下の関連：神戸研究 第 55 回日本循環器病予防学会総会(久留米、2019 年 5 月 11 日)
- 2) 服部浩子、岡村智教ほか. 健康な都市住民における推定 24 時間尿中 Na と Na/K の腎機能低下リスク：神戸研究 第 78 回日本公衆衛生学会(高知、2019 年 10 月 23 日)

H 知的所有権の出願・登録状況

該当なし

表 1-1 対象者特性(男性)

		全体	Q1: 食塩<7.8g/day	Q2: 7.8≤食塩<8.9g/day	Q3: 8.9≤食塩<10.2g/day	Q4: 10.2≤食塩g/day	p値
男性(n=237)							
人数	(人)		59	59	58	61	
満年齢	(歳)	60.6 (8.4)	61.0 (9.2)	61.4 (8.0)	59.9 (8.3)	60.2 (8.3)	0.761
腹囲	(cm)	82.4 (7.9)	80.6 (8.5)	81.1 (7.7)	83.3 (7.4)	84.4 (7.5)	0.025
BMI	(kg/m ²)	22.7 (2.6)	22.5 (2.9)	22.1 (2.4)	22.7 (2.5)	23.5 (2.4)	0.024
喫煙者(現在喫煙) ^{※1}	(人)	30 (12.7)	11 (18.6)	6 (10.2)	7 (12.1)	6 (9.8)	0.667
飲酒者(現在習慣的な飲酒) ^{※1}	(人)	182 (76.8)	47 (79.7)	39 (66.1)	46 (79.3)	50 (82.0)	0.371
最高血圧	(mmHg)	119.3 (15.7)	117.5(15.9)	117.4(15.1)	120.5(13.5)	121.5(16.8)	0.070
最低血圧	(mmHg)	76.1 (9.5)	74.5(9.7)	75.6(10.2)	79.1(9.1)	76.6(9.0)	0.043
HbA1c	(NGSP,%)	5.2 (0.5)	5.2(0.5)	5.2(0.5)	5.1(0.3)	5.2(0.5)	0.232
空腹時血糖	(mg/dL)	92.9 (9.8)	93.1(10.4)	92.8(10.9)	91.8(6.4)	93.3(10.2)	0.397
HDLCコレステロール	(mg/dL)	61.1 (14.5)	63.9(17.3)	58.6(10.2)	61.9(12.7)	58.8(13.3)	0.543
LDLコレステロール	(mg/dL)	124.9 (27.6)	125.4(28.3)	123.2(26.1)	124.3(24.9)	125.5(29.1)	0.907
トリグリセリド	(mg/dL)	96.0 (48.3)	98.6(57.9)	82.4(34.7)	89.7(40.1)	102.2(45.3)	0.888
推定24時間尿中Na	(mEq/day)	153.3 (31.2)	124.5(20.3)	138.8(11.1)	167.5(15.8)	182.5(19.4)	<0.001
推定24時間尿中K	(mEq/day)	47.0 (8.1)	46.3(6.6)	37.3(4.3)	56.2(6.3)	47.3(6.5)	<0.001
推定24時間尿中ナトカリ比		3.3 (0.7)	2.7(0.4)	3.8(0.5)	3.0(0.2)	3.9(0.5)	<0.001
食塩推定排泄量	(g/day)	9.0 (1.8)	7.3(1.2)	8.2(0.7)	9.9(0.9)	10.7(1.1)	<0.001
推定24時間尿中K	(mg/day)	1838(317)	1810(258)	1458(168)	2197(246)	1849(254)	
eGFR	(mL/min/1.73m ²)	76.9(8.1)	74.7(8.8)	77.9(7.2)	75.8(8.3)	79.2(7.4)	0.009

表 1-2 対象者特性(女性)

		全体	Q1: 食塩<6.9g/day	Q2: 6.9≤食塩<8.2g/day	Q3: 8.2≤食塩<9.5g/day	Q4: 9.5≤食塩g/day	p値
女性(n=594)							
人数	(人)		145	149	148	152	
満年齢	(歳)	57.6 (8.5)	55.8 (9.0)	58.0 (8.5)	58.5 (8.5)	57.9 (8.0)	0.036
腹囲	(cm)	78.0 (8.1)	73.2 (6.9)	78.4 (8.1)	79.0 (7.0)	81.3 (8.3)	<0.001
BMI	(kg/m ²)	20.8 (2.6)	19.6 (2.2)	20.8 (2.6)	21.1 (2.2)	21.8 (2.7)	<0.001
喫煙者(現在喫煙) ^{※1}	(人)	7 (1.2)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (1.2)	0.440
飲酒者(現在習慣的な飲酒) ^{※1}	(人)	215 (36.2)	48 (33.1)	57 (38.3)	46 (31.1)	64 (42.1)	0.294
最高血圧	(mmHg)	111.5 (15.0)	109.9(14.8)	108.1(14.1)	110.9(13.7)	114.7(15.4)	<0.001
最低血圧	(mmHg)	68.4 (9.6)	67.5(9.5)	64.9(8.6)	69.3(8.7)	70.1(10.0)	0.001
HbA1c	(NGSP,%)	5.2 (0.3)	5.1(0.3)	5.2(0.3)	5.2(0.4)	5.2(0.3)	0.278
空腹時血糖	(mg/dL)	87.7 (7.1)	88.1(7.3)	86.3(6.3)	87.1(6.2)	88.1(7.4)	0.263
HDLCコレステロール	(mg/dL)	72.2 (16.1)	73.1(17.4)	72.4(14.9)	72.8(13.1)	71.0(16.3)	0.297
LDLコレステロール	(mg/dL)	133.6 (27.8)	132.3(28.3)	133.9(24.5)	135.5(27.1)	134.0(28.9)	0.906
トリグリセリド	(mg/dL)	79.0 (38.4)	75.9(35.8)	76.3(42.0)	75.0(28.4)	84.7(42.5)	0.018
推定24時間尿中Na	(mEq/day)	140.4 (31.5)	111.9(17.7)	124.0(12.1)	157.7(13.0)	168.8(21.7)	<0.001
推定24時間尿中K	(mEq/day)	45.4 (8.2)	43.9(7.0)	35.7(4.1)	55.3(6.0)	46.2(6.3)	<0.001
推定24時間尿中ナトカリ比		3.1 (0.6)	2.6(0.4)	3.5(0.3)	2.9(0.2)	3.7(0.4)	<0.001
食塩推定排泄量	(g/day)	8.3 (1.9)	6.6(1.0)	7.3(0.7)	9.3(0.8)	9.9(1.3)	<0.001
推定24時間尿中K	(mg/day)	1775(321)	1716(274)	1396(160)	2162(235)	1806(246)	
eGFR	(mL/min/1.73m ²)	80.7(7.7)	80.1(8.4)	79.8(7.7)	80.6(8.0)	82.2(6.4)	0.033

平均(SD) ※1:人数(%)

表 2: ナトリウム4分位による eGFR 低下に関する多変量調整オッズ比

	モデル1			モデル2		
		95%CI	p値		95%CI	p値
男性						
Q1:食塩<7.8g		ref.			ref.	
Q2:7.8g≤食塩<8.9g	1.361	0.554 - 3.347	0.501	1.367	0.545 - 3.428	0.505
Q3:8.9g≤食塩<10.2g	2.321	0.971 - 5.549	0.058	1.963	0.804 - 4.788	0.138
Q4:10.2g≤食塩	1.650	0.682 - 3.989	0.266	1.494	0.605 - 3.689	0.384
女性						
Q1:食塩<6.9g		ref.			ref.	
Q2:6.9g≤食塩<8.2g	1.242	0.711 - 2.171	0.446	1.246	0.703 - 2.209	0.451
Q3:8.2g≤食塩<9.5g	1.585	0.917 - 2.741	0.099	1.538	0.874 - 2.709	0.136
Q4:9.5g≤食塩	1.715	1.001 - 2.938	0.049	1.773	0.999 - 3.149	0.051

モデル1:投入変数:満年齢

モデル2:投入変数:満年齢、BMI、喫煙状況(現在、過去、なし)、飲酒の有無(現在、過去、なし)、HDL、LDL、HbA1c

表 3: ナトリウム4分位による eGFR 低下に関する多変量調整オッズ比

	モデル1			モデル2		
		95%CI	p値		95%CI	p値
男性						
Q1:Na/K<2.9		ref.			ref.	
Q2:2.9≤Na/K<3.2	1.640	0.694 - 3.876	0.259	2.015	0.824 - 4.931	0.125
Q3:3.2≤Na/K<3.7	1.194	0.488 - 2.920	0.698	1.338	0.533 - 3.362	0.535
Q4:3.7≤Na/K	1.623	0.697 - 3.783	0.262	2.096	0.835 - 5.262	0.115
女性						
Q1:Na/K<2.7		ref.			ref.	
Q2:2.7≤Na/K<3.1	1.333	0.774 - 2.298	0.300	1.364	0.786 - 2.366	0.270
Q3:3.1≤Na/K<3.5	1.355	0.781 - 2.352	0.280	1.349	0.771 - 2.362	0.295
Q4:3.5≤Na/K	1.957	1.140 - 3.358	0.015	1.838	1.062 - 3.183	0.030

モデル1:投入変数:満年齢

モデル2:投入変数:満年齢、BMI、喫煙状況(現在、過去、なし)、飲酒の有無(現在、過去、なし)、HDL、LDL、HbA1c