

推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム排泄量比と腎機能の関連：6 年間の追跡調査 ～将来の保健指導等に活用するために～

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	帝塚山学院大学人間科学部
研究協力者	西田陽子	大阪健康安全基盤研究所
研究協力者	宮寄潤二	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	和歌山県立医科大学 衛生学講座

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参加者 927 名（男性 282 名・女性 645 名）を対象とし、ナトカリ比の四分位で 4 群（Q1-Q4）に分けた。ベースラインから 6 年後の eGFR 低下率を四分位に分け、低下率の絶対値の最も大きい quartile（6 年間で -8.02% = -1.34%/年）以上を「eGFR 低下」と定義した。オッズ比は高血圧や BMI など交絡要因を調整したロジスティック回帰分析で検討した。Q1 と比較した eGFR 低下の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、Q2 : 0.96 (0.61-1.51)、Q3 : 1.06 (0.67-1.66) および Q4 : 1.65 (1.06-2.57) であり、平均的なベースライン eGFR がほぼ正常範囲内である、健康な日本都市住民において、推定 24 時間尿中ナトカリ比が高いと、腎機能低下のリスクが高かった。これは、初期の腎機能低下の進行を予防する上で、ナトカリ比を低下させることが重要であることを示唆しており、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入れ、ナトカリ比にも着目した柔軟な指導を実践することも有効であると考えられた。

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(ナトカリ比)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、CKD 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いて、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。神戸研究の主な参加基準は、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、ベースライン調査および6年後の追跡調査に参加し、解析に必要なデータ欠損がある者を除外した927人（男性282人、女性645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）、血清クレアチニンは総コレステロール、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⁴³¹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（推定24時間尿中Na/K）=推定24時間尿ナトリウム排泄量/推定24時間尿カリウム排泄量

腎機能の指標である eGFR(推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate))は調査時に収集された血清サンプルからの血清クレアチニンを使用し、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
 $eGFR \text{ (mL/分/1.73m}^2) = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年齢(歳)}}$

・男性 血清Cr値≥0.9 mg/dL の場合
 $eGFR \text{ (mL/分/1.73m}^2) = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢(歳)}}$

・女性 血清Cr値<0.7 mg/dL の場合
 $eGFR \text{ (mL/分/1.73m}^2) = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年齢(歳)}}$

・女性 血清Cr値≥0.7 mg/dL の場合
 $eGFR \text{ (mL/分/1.73m}^2) = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢(歳)}}$

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低下率を四分位に分け、低下率の絶対値の最も大きい quartile（6年間で-8.02%= -1.34%/年）以上を「eGFR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) 解析対象者全体を推定24時間尿中Na/Kの四分位で4グループ(Q1-Q4群)に分け、群別の解析対象者の臨床的特性を示した。
- 2) 推定24時間尿中Na/Kレベルの四分位グループにおけるeGFRの6年間の多変量調整平均変化量と変化率を示した。
- 3) eGFR低下(6年間で-8.02%= -1.34%/年)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、推定24時間尿中Na/Kレベルの四分位グループにおけるQ1群を対照

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、共変量としてベースライン時における、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、高血圧 [収縮期血圧 (SBP) \geq 130 mmHg かつまたは拡張期血圧 (DBP) \geq 80 mmHg]、eGFR 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. 推定 24 時間尿中 Na/K 比四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 に示す。解析対象者は 927 人(男性 282 人、女性 645 人)であり、平均年齢 [標準偏差 (SD)] は男性 60.6(8.4)歳、女性 57.6(8.5)歳であった。ベースライン調査において、推定 24 時間尿中 Na/K、推定 24 時間尿中ナトリウム、推定 24 時間尿中カリウムの平均(SD) は、それぞれ 3.2 (0.7)、144.6 (32.2) mEq/day、45.9 (8.1) mEq/day であった。eGFR の平均 (SD、最小-最大) は、79.2 (8.0、48.8-104.8) ml/min/1.73m²であった。

ナトカリ比が最も低いグループ (Q1 群) は、他のグループ (Q2-Q4 群) と比べて、腹囲、BMI、SBP、DBP、および高血圧の有病率が低かった。HDL-コレステロール値は、他のグループ (Q2-Q4 群) よりも Q1 群で高かった。

2. 推定 24 時間尿中 Na/K レベルの四分位グループにおける eGFR の 6 年間の多変量調整平均変化量と変化率

6 年間の eGFR 低下の平均値は 0.8ml/min

/1.73m²/年であった。eGFR の絶対変化量の調整平均は、推定 24 時間尿中 Na/K 四分位数が高いほど高かった [Q1 群: -0.72 (95%CI: -0.81- -0.64)、Q2 群: -0.75 (-0.84- -0.67)、Q3 群: -0.81 (-0.90- -0.73)、Q4 群: -0.96 (-1.05- -0.87) ml/min/1.73m²/年] (p= 0.001)。eGFR の絶対変化率についても、同様に推定 24 時間尿中 Na/K 四分位数が高いほど高い結果であった。(表 2)

3. 推定 24 時間尿中 Na/K 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 Na/K 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図 1 に示した。Q1 群と比較した eGFR 低下の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は、Q2: 0.96 (0.61-1.51)、Q3: 1.06 (0.67-1.66) および Q4: 1.65 (1.06-2.57) であった。

D 考察

本研究の結果より、健常人集団において、ナトカリ比が最も低い Q1 群と比較した eGFR 低下の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は、Q2: 0.96 (0.61-1.51)、Q3: 1.06 (0.67-1.66) および Q4: 1.65 (1.06-2.57) 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、ナトカリ比が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 の平均値が 0.8 ml/min/1.73m²/年であり、先行研究と近い結果であった。

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。

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カリウム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も必要であると考えられた。

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。今回、腎機能の指標として、血清クレアチニンから CKD-EPI 式により算出される eGFR 値を使用した。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、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入れ、ナトリウム・カリウム比にも着目した柔軟な指導を実践することも有効であると考えられた。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1. 論文発表：

Hattori H, 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 Aug 11;17(16):5811. doi: 10.3390/ijerph17165811. PMID: 32796692; PMCID: PMC7459630. (Impact Factor 2019:2.849)

(推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比は腎機能低下に関連する：日本の都市住民における 6 年間のコホート研究)

2. 学会発表：該当なし

H 知的所有権の出願・登録状況

該当なし

表 1 対象者特性

項目	全体	Q1 群	Q2 群	Q3 群	Q4 群	p 値
人数, 人	927	232	232	232	231	
年齢, 歳	58.9(8.6)	58.2(9.1)	59.3(8.6)	58.8(8.5)	59.3(8.0)	0.43
女性	645(69.6)	174(75.0)	161(69.4)	163(70.3)	147(63.6)	0.07
腹囲, cm	79.7(8.4)	78.3(8.3)	79.9(8.4)	80.3(8.4)	80.4(8.4)	0.03
BMI, kg/m ²	21.5(2.8)	21.1(2.7)	21.5(2.8)	21.8(2.7)	21.8(3.0)	0.01
現在喫煙	40(4.3)	12(5.2)	6(2.6)	8(3.4)	14(6.1)	0.24
現在飲酒	473(51.0)	111(47.8)	115(49.6)	119(51.3)	128(55.4)	0.40
収縮期血圧, mmHg	116.3(17.4)	111.6(15.2)	117.7(17.3)	116.3(17.3)	119.7(18.9)	<0.001
拡張期血圧, mmHg	72.0(11.1)	69.2(9.9)	73.5(10.9)	71.5(11.5)	73.8(11.3)	<0.001
高血圧	274(29.6)	42(18.1)	79(34.1)	69(29.7)	84(36.4)	<0.001
HbA1c, %	5.2(0.4)	5.2(0.4)	5.2(0.6)	5.2(0.4)	5.2(0.4)	0.98
空腹時血糖, mg/dL	89.8(11.7)	89.3(8.6)	90.2(17.6)	89.7(8.7)	90.0(9.2)	0.85
HDL コレステロール, mg/dL	68.6(16.3)	70.8(17.1)	68.8(16.3)	69.0(15.1)	65.8(16.3)	0.01
LDL コレステロール, mg/dL	131.0(28.2)	129.6(28.6)	132.3(28.3)	131.5(28.0)	130.5(27.9)	0.76
中性脂肪, mg/dL	74.0(55.0, 104.0)	69.0(52.0, 96.8)	76.0(56.0, 98.0)	72.0(55.3, 105.5)	80.0(57.0, 116.0)	0.02
hs-CRP, ml/L	225.0(184.0, 480.0)	179.5(93.9, 475.8)	248.5(104.3, 509.0)	226.5(120.0, 421.0)	232.0(101.0, 469.0)	0.27
e24hUNa, mEq/day	144.6(32.2)	117.4(25.4)	138.7(23.4)	153.9(26.2)	168.7(28.9)	<0.001
e24hUK, mEq/day	45.9(8.1)	48.9(8.8)	46.8(7.7)	45.9(7.6)	41.9(6.8)	<0.001
e24hUNa/K	3.2(0.7)	2.4(0.3)	3.0(0.1)	3.4(0.1)	4.0(0.4)	<0.001
e24hUsalt, g/day	8.5(1.9)	6.9(1.5)	8.2(1.4)	9.1(1.5)	9.9(1.7)	<0.001
e24hUK, mg/day	1794(318)	1910(343)	1830(300)	1794(298)	1640(268)	<0.001
ACR, mg/g・Cre	8.6(5.7, 13.8)	8.4(5.7, 12.4)	7.9(5.8, 13.8)	8.7(5.5, 13.4)	9.5(5.8, 17.1)	0.32
eGFR, mL/min/1.73m ²	79.2(8.0)	78.6(8.1)	78.5(8.8)	79.6(7.6)	80.2(7.1)	0.07

Q1 群:e24hUNa/K < 2.8, Q2 群:2.8 ≤ e24hUNa/K < 3.2 Q3 群:3.2 ≤ e24hUNa/K < 3.6 Q4 群:e24hUNa/K ≥ 3.6

平均の比較は t 検定, 比率の比較は χ^2 検定で行った。数値は平均値(標準偏差) TG, hs-CRP および ACR は中央値(四分位範囲)。現在喫煙、現在飲酒、高血圧は人数(%)。

高血圧: SBP ≥ 130 かつ/または DBP ≥ 80, hs-CRP: 高感度 C 反応性タンパク質, e24hUNa: 推定 24 時間尿中ナトリウム, e24hUK :推定 24 時間尿中カリウム, e24hUNa/K:推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比, e24hUsalt:推定 24 時間尿中食塩相当量, ACR: 尿アルブミン/クレアチニン比 食塩相当量 (g) = Na (mEq) × 分子量 23.0 × 2.54 (Na 23.0/NaCl 58.4) ÷ 1000, ACR:アルブミン/クレアチニン比, eGFR:推定糸球体濾過率。

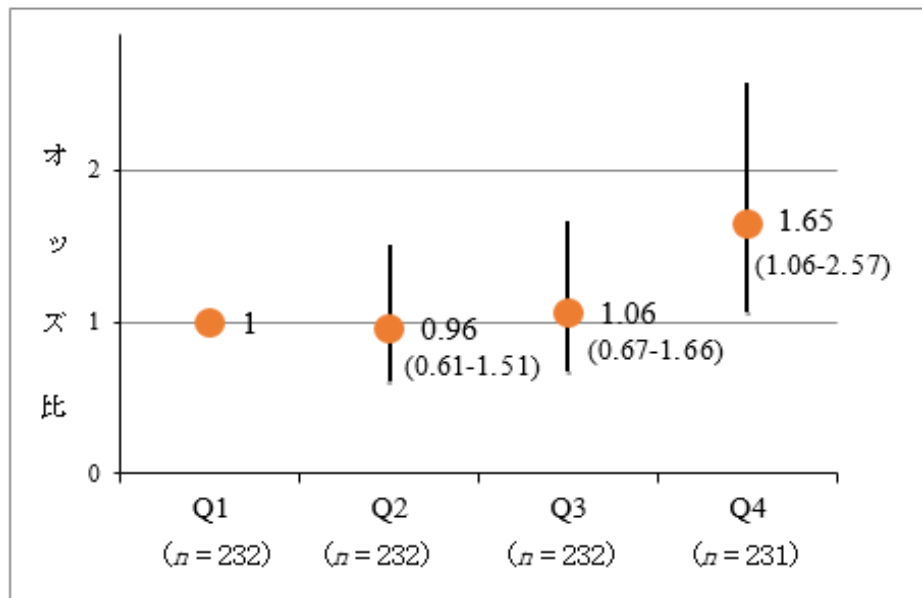
表 2: 推定 24 時間尿中 Na/K レベルの四分位グループにおける eGFR の 6 年間の多変量調整平均変化量と変化率

	Q1 群 (n=232)		Q2 群 (n=232)		Q3 群 (n=232)		Q4 群 (n=231)		p 値
	平均	(95%CI)	平均	(95%CI)	平均	(95%CI)	平均	(95%CI)	
eGFR(6年後), mL/min/1.73m ²	74.9	(74.4 - 75.4)	74.7	(74.2 - 75.2)	74.4	(73.8 - 74.9)	73.5	(73.0 - 74.0)	0.001
eGFR 変化量, mL/min/1.73 m ² /年	-0.72	(-0.81 - -0.64)	-0.75	(-0.84 - -0.67)	-0.81	(-0.90 - -0.73)	-0.96	(-1.05 - -0.87)	0.001
eGFR 変化率, %/年	-0.91	(-1.03 - -0.78)	-0.95	(-1.07 - -0.83)	-1.04	(-1.16 - -0.92)	-1.22	(-1.34 - -1.10)	0.002

Q1 群: 24h-u-Na/K < 2.8 Q2 群: 2.8 ≤ 24h-u-Na/K < 3.2 Q3 群: 3.2 ≤ 24h-u-Na/K < 3.6 Q4 群: 24h-u-Na/K ≥ 3.6

数値は調整平均値(95%CI: 95%信頼区間)。共分散分析により p 値を求めた。共変量は性別、年齢、BMI、喫煙(現在/過去/なし)、飲酒(現在/過去/なし)、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、HbA1c、eGFR(ベースライン)、高血圧、24h-u-Na / K: 推定 24 時間尿中ナトリウム/カリウム比, eGFR: 推定糸球体濾過率, 高血圧: SBP ≥ 130 または/および DBP ≥ 80。

図 1. 推定 24 時間尿中 Na/K レベルの四分位グループにおける eGFR 低下の多変数調整オッズ比



Q1 群: $e24h-u-Na/K < 2.8$ Q2 群: $2.8 \leq e24h-u-Na/K < 3.2$ Q3 群: $3.2 \leq e24h-u-Na/K < 3.6$
Q4 群: $e24h-u-Na/K \geq 3.6$

ロジスティック回帰分析を行い、数値はオッズ比と 95%信頼区間。

調整変数は、性別、年齢、BMI、喫煙(現在/過去/なし)、飲酒(現在/過去/なし)、

HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、HbA1c、eGFR(ベースライン)、高血圧。

eGFR: 推定糸球体濾過率、高血圧: SBP \geq 130 または/および DBP \geq 80。