

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小波津 香織

専攻分野：内科学（腎臓・高血圧内科）

指導教授：柴垣 有吾

主論文の題目：

Association Between Daily Urinary Sodium Excretion,
Ratio of Extracellular Water-to-Total Body Water Ratio,
And Kidney Outcome in Patients with Chronic Kidney
Disease

（慢性腎臓病患者における塩分摂取量と細胞外液/体液量
比が腎予後に与える影響）

共著者：

Sayaka Shimizu, Yugo Shibagaki, Tsutomu Sakurada

緒言

保存期慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease) 患者では食塩摂取と腎予後の関連性について検討した報告は少なく、一定の見解が得られていない。また、食塩過剰摂取による細胞外液量過剰が腎予後に与える影響についても明らかになっていない。そこでわれわれは、食塩摂取量と細胞外液(ECF:extracellular fluid)/体液量(TBW:total body water)比が腎アウトカムに及ぼす影響について検討した。

方法・対象

当院に教育目的に入院した CKD stage 3-5 の 197 人のデータを電子カルテから抽出した。食塩摂取量は 24 時間蓄尿で求めたナトリウム(Na)排泄量から推算し、細胞外液および体液量はバイオインピーダンス(BIA)法で測定した ECW/TCW を指標として用いた。腎アウトカムは推算

糸球体濾過量（eGFR）の 30 %以上の低下、腎代替療法（血液透析、腹膜透析、腎移植）導入、もしくは死亡とした。

ECW/TBW は中央値を、塩分摂取量は 6 g/日を基準として 2 群に分け、それぞれ Cox 比例ハザードモデルによりハザード比（HR）を算出した。また各 2 群を組み合わせた 4 群でのアウトカム発生も同様に解析した。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 4942 号）の承認を得たものである。

結果

観察期間は 1.4（四分位範囲 0.7-2.4）年で、107 名にアウトカム（eGFR30 %以上の低下：98 名、腎代替療法導入 6 名。死亡 3 名）が発生した。

食塩摂取量を 6 g/日で分けた 2 群では、食塩摂取量が多い群は少ない群に比べて HR 1.69 であった（95%CI：1.12-2.57、 $p=0.01$ ）。ECW/TBW の中央値で分けた 2 群では、アウトカムの発生に差がみられなかった。

4 群の比較では食塩摂取量、ECW/TBW のいずれも低い群を対照としたとき、食塩摂取量が多く、ECW/TBW が少ない群では HR1.84 であったのに対し（95 %CI:1.03-3.30、 $p=0.04$ ）、食塩摂取量が少なく、ECW/TBW が多い群、食塩摂取量、ECW/TBW のいずれも多い群では、アウトカム発生に有意差を認めなかった。

考察

これまで、CKD 患者において、過剰な食塩摂取と CKD 進行との関連性について様々な報告がなされている。関連がなかったという報告も散見されるが、それらの研究では、母集団が非糖尿病患者や 1 型糖尿病患者、CKD 進行例など偏った集団であり、一般的な CKD の population を反映しているとは言い難い。また、Na 排泄量を 24 時間蓄尿ではなく、随時尿で求めたものを使用している報告もあり、Na 排泄量の指標としては

不正確だった可能性がある。

本研究では、CKDstage3-5 の患者で、Na 排泄量から求めた食塩摂取量が、腎機能障害の進行に関与していることが示唆された。食塩摂取自体が腎機能障害を及ぼす機序としては、腎臓内のアンギオテンシンⅡの増加や交感神経の活性化、炎症性サイトカインの産生、酸化ストレスの増大などの関与が考えられている。さらに、近年は高食塩食により GTPase の一種である Rac1 が活性化し、アルドステロン非依存性にミネラルコルチコイド受容体 (MR:mineralcorticoid receptor) 活性を亢進させ、食塩感受性高血圧、さらには蛋白尿増加、糸球体硬化、腎線維化などを引き起こすことが分かってきている。

一方、体液量に関しては、これまで、BIA で測定した ECW/TBW、OH (overhydration; 体液過剰量)、OH/ECW など様々な指標で評価されており、体液過剰と腎予後の関連性が報告されてきた。体液過剰が腎機能障害を引き起こす機序については、静脈圧上昇、間質圧上昇に伴う腎臓内の微小循環障害、内皮細胞の活性化や炎症性サイトカインの関与などが示唆されている。しかしこれらの論文では、その体液過剰が食塩摂取過剰によるものなのか、それ以外の要因が寄与しているのかは十分に検討されていない。

今回の我々の検討では、1 日の Na 排泄量と BIA で求めた ECW/TBW を用い、食塩摂取量と体液量が腎予後にどのように関わっているかを調べた。結果、食塩摂取量が体液量とは独立して腎予後に関わっていること、また、過剰な食塩摂取を伴わない体液過剰は腎予後に影響しないことが示唆された。

結論

保存期 CKD 患者においては、過剰な食塩摂取が体液量によらず独立して腎予後に関連している。