

主論文の要旨

Association between 24h urinary sodium and potassium excretion and estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline or death in patients with diabetes mellitus and eGFR more than 30 ml/min/1.73m²

〔 eGFR 30 ml/min/1.73m²以上の糖尿病患者における、24 時間尿中ナトリウム・カリウム排泄量と、eGFR 低下または死亡との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

永田 高信

【緒言】

これまでナトリウム(Na)やカリウム(K)摂取量と腎アウトカムとの関連を検討した報告は複数報告されている。最近、心血管疾患ハイリスク患者において、1日推定尿中Na排泄量の多寡と腎アウトカム発症には関連がみられず、1日推定尿中K排泄量が多いと腎アウトカム発症のオッズ比が減少する、とした報告がなされた。その後も類似の報告が複数なされているが、これまでの報告は、1日尿中Na・K排泄量の測定が食事質問表や早朝尿からの推定に基づいている、アウトカムが「腎機能の低下」と「蛋白尿の増加」の両者を含んだ複合である、対象患者背景が様々である、といった限界があった。

本研究の目的は、腎機能の保たれた糖尿病患者のみを対象として、24時間尿中Na・K排泄量と腎アウトカム(eGFR30%減少)と死亡との関連を、単施設・後方視的コホート研究により検討することである。

【対象及び方法】

大垣市民病院糖尿病・腎臓内科で2007年1月から2011年12月の間に少なくとも1回の24時間蓄尿検査が施行された糖尿病患者を対象とし、蓄尿検査時をBaselineとした。アウトカムはeGFR30%減少または死亡とし、2015年6月までの経過を観察した。除外基準として、(i) Baseline eGFR < 30ml/min/1.73m² (一般的にK制限の栄養指導が追加される)、(ii) 蓄尿不十分(蓄尿中Cre排泄量が、年齢・性別・身長・体重から予測される一日尿中Cre排泄量の±25%の範囲外)、(iii) 尿中Na・K・アルブミン排泄量測定なし、(iv) Baseline以降に血清Creのフォローアップなし、(v) 入院中蓄尿検査、(vi) Baseline時に癌・慢性腎炎・自己免疫性疾患・肝硬変がある(腎機能に影響を与えうる疾患)、(vii) Baseline時点で大垣市民病院糖尿病・腎臓内科への通院が6ヶ月未満(合併症精査途上、及び食事薬物含めた治療内容調整中の症例を除外)、の症例とした。経過観察中に除外基準の疾患を発症した症例は、その時点をもって打ち切りとした。

全ての患者は各担当医の判断により、血糖、血圧など各種ガイドラインに基づき標準的で適切な治療が行われた。Baseline及びフォローアップ中の血液尿検査は全て日常臨床の一部として施行され、検査結果と経過は大垣市民病院の電子カルテシステムから抽出した。

統計解析は、Na排泄量を<3.0 g/day、3.0-4.0 g/day、4.0-5.0 g/day、5.0-6.0 g/day、>6.0 g/dayの5群、K排泄量を<1.5 g/day、1.5-2.0 g/day、2.0-2.5 g/day、2.5-3.0 g/day、>3.0 g/dayの5群に分け、最も排泄量が少ない群を対照群として、単変量・多変量Cox比例ハザード解析を行った。また、Na・K排泄量とアウトカムの関係を視覚化するために制限3次スプラインCox回帰モデルを使用した。

【結果】

期間内に4184症例が蓄尿検査を受けており、基準を満たしていた1230症例を解析

対象とした (Fig 1)。平均(SD)年齢 62.2 (10.9)歳、観察期間 5.47 (2.28) 年、24 時間尿中 Na 排泄量 4.50 (1.64) g/day・K 排泄量 2.14 (0.77) g/day・アルブミン排泄量 44.4 (117.9) mg/day、eGFR 78.6 (19.5) ml/min/1.73m²、HbA1c 7.26 (0.95) %だった (Table 1 and 2)。130 例がアウトカムを発症した (eGFR30%減少 124 例、死亡 6 例)。

Cox 回帰を用いた多変量生存時間解析では、Na 排泄量 3.0 g/day 未満を対照としたところ、Na 排泄量が増加してもハザード比 (HR) の有意な上昇は見られなかった (Table 3 and Fig 2)。一方 K 排泄量については、1.5 g/day 未満を対照とすると 2.0-2.5 g/day 群と 2.5-3.0 g/day 群で有意に HR が低くなった (Table 4 and Fig 2)。

CKD の無い患者群 (eGFR > 60 ml/min/1.73m²かつ尿アルブミン < 30 mg/day) でのサブグループ解析でも Na・K とともに同様の傾向がみられたが、eGFR 60 ml/min/1.73m²未満の患者のみでの解析では、Na・K 排泄量とアウトカムとの関連は各群ともに有意ではなくなった (Table 3 and Table 4)。

【考察】

本研究では、24 時間尿中 Na 排泄量はアウトカムとの有意な関連は見られなかった。過去の報告でも、単変量解析では Na 排泄量が多いと腎アウトカムが増加するものの、血圧や尿蛋白など関連する各種変数で調整すると、尿中 Na 排泄量は腎アウトカムと有意な関連が見られなくなる、としたものが多い。その理由として、Na 排泄量が少ない群には、重大な心血管合併症のため既に十分な Na 制限を実施している、全身状態が不良で十分な食事が摂取できない、といった患者が含まれており、因果の逆転が起こっている可能性が指摘されている。本研究でもそれら既報と一致した結果であり、同様の理由が考えられるが、症例数が少なく有意な関連を見逃している可能性もあり、糖尿病患者における 24 時間尿中 Na 排泄量と腎アウトカムの関連については更なる検討が必要と考える。

24 時間尿中 K 排泄量については、1.5 g/day 未満の群と比較して 2.0-2.5 g/day 群と 2.5-3.0 g/day 群で HR が有意に低くなり、また 1.5-2.0 g/day 群と 3.0 g/day 群でも有意ではないものの HR が低い傾向があった。このことから、糖尿病患者において、低い K 排泄量は腎アウトカム発症と関連する可能性があると考ええる。

この結果は多くの既報と一致している。K 摂取量が多いと血圧が低下する傾向があるため CVD リスクの低減に繋がる可能性があること、K 摂取量が多い食事は一般的に果物や野菜の多い健康的な食事であること、などが要因として考えられ、病態生理的にも理解できるものである。

一方、eGFR 60ml/min/1.73m² 未満の患者を対象としたサブグループ解析では、K 排泄量とアウトカムとの関連は有意ではなくなった。これは症例数が少ないことが影響している可能性もあるが、既報でも CKD 患者に限定したサブグループ解析では、本研究と同様に有意差が見られなくなると報告している。この理由は、CKD 患者では腎での K 排泄・再吸収の状態が変化していること、腎外排泄 (腸管など) が亢進していること、K 摂取過剰は高 K 血症から死亡や心血管疾患リスクを増加させるため K

の保護効果を相殺している、などが要因として考えられる。また、CKD 患者を対象とした前向きコホート研究（Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study、平均 eGFR 43 ml/min/1.73m²）では、K 排泄量が多いと腎アウトカム（eGFR 50%減少または末期腎不全）が増加するとも報告している。CKD 患者での K 摂取の多寡が腎アウトカムに及ぼす影響については、今後更なる検討が必要である。

【研究の限界】

単施設・後方視的コホート研究であること、観察期間中の治療内容が検討できていないこと、1 回の蓄尿検査では普段の Na・K 摂取状況が正確に評価できていないこと、が挙げられる。

【結語】

糖尿病患者において、24 時間尿中 Na 排泄量は腎アウトカムと死亡との関連は見られず、24 時間尿中 K 排泄量が少ないと腎アウトカムと死亡のリスクが上昇する可能性がある。