

保存期慢性腎臓病患者における食塩摂取の腎機能低下に及ぼす影響

天羽 繭子 大橋 靖 酒井 謙 相川 厚
水入 苑生

Salt intake and the progression of renal failure in patients with chronic kidney disease

Mayuko AMAHA, Yasushi OHASHI, Ken SAKAI, Atsushi AIKAWA, and Sonoo MIZUIRI

Department of Nephrology, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

目 的 : 食塩摂取は全身血圧や糸球体内圧の上昇, 尿蛋白増加作用を持つだけでなく, 動物実験では腎皮質での酸化ストレス増加作用が明らかにされている。われわれは保存期の慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者を対象とし, 食塩摂取による腎機能障害進行速度, 尿蛋白, 酸化ストレスへの影響を検討した。

方 法 : 非糖尿病性 CKD 患者 53 例について, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 血清クレアチニン(Cr)・尿酸・総コレステロール・中性脂肪, 尿蛋白, 食塩摂取量, 蛋白摂取量を 1 年間観察した。観察終了時に酸化ストレスマーカーとして随時尿の 8-hydroxydeoxy guanosine(8-OHdG)を測定した。対象ごとに腎機能障害進行速度を血清 Cr の逆数の傾き($\Delta 1/\text{Cr}$)として求め, 各臨床因子と $\Delta 1/\text{Cr}$, 尿中 8-OHdG との相関関係を検討した。さらに $\Delta 1/\text{Cr}$, 尿中 8-OHdG に有意に影響を与える因子をステップワイズ重回帰分析にて選択した。なお, 尿中 8-OHdG は男女別の評価も行った。また, 食塩摂取量と蛋白摂取量, 尿蛋白, 血圧との相関関係も検討した。

結 果 : 対象全例の年間血圧は収縮期で 121.5 ± 9.3 mmHg, 拡張期で 72.5 ± 6.2 mmHg とコントロール良好だった。 $\Delta 1/\text{Cr}$ は食塩摂取量, 尿蛋白と有意の負相関を認め, 重回帰分析では尿蛋白が選択された。食塩摂取量は蛋白摂取量, 尿蛋白と有意の正相関を認めた。尿中 8-OHdG は対象全例では尿蛋白と有意の正相関を認め, 重回帰分析でも同因子が選択された。男性では食塩摂取量と有意な正相関を示し, 重回帰分析でも同因子が選択され, 女性では尿蛋白, 総コレステロールと有意な正相関を示し, 重回帰分析でも同じ 2 因子が選択された。

結 論 : 保存期 CKD 患者において, 食塩の過剰摂取は尿蛋白を増加し腎機能低下を促進する。

Purpose : Salt intake not only elevates the levels of blood pressure, glomerular capillary pressure and proteinuria, but also increases oxidative stress within the renal cortex in animal models. We examined the effect of salt intake on the rate of renal function decline, urinary protein and oxidative stress in patients with chronic kidney disease(CKD).

Methods : Clinical data including systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure(DBP), serum creatinine, uric acid, total cholesterol, triglyceride, urinary protein, salt intake, protein intake of non-diabetic CKD 53 patients were observed for one year. At the end of the observation period, we measured 8-hydroxydeoxy guanosine(8-OHdG)in spot urine. We calculated the slope of reciprocal serum creatinine as the rate of renal function decline($\Delta 1/\text{Cr}$). We then investigated the relationship between those clinical factors and $\Delta 1/\text{Cr}$, and urinary 8-OHdG, and also selected clinical factors that significantly influence $\Delta 1/\text{Cr}$ and urinary 8-OHdG by stepwise multiple regression analysis. In addition, we investigated the gender difference in urinary 8-OHdG.

Results : Annual mean SBP and DBP of all patients were 121.5 ± 9.3 mmHg and 72.5 ± 6.2 mmHg, respectively. $\Delta 1/\text{Cr}$ was negatively correlated with salt intake, urinary protein and urinary protein was a significant predictor of $\Delta 1/\text{Cr}$ in a multiple regression analysis. Salt intake was positively correlated with protein intake and urinary protein. Urinary 8-OHdG of all patients was positively correlated with urinary protein and it was a significant predictor. Urinary 8-OHdG of male patients was positively correlated with salt intake and was a significant predictor ; in female patients, it was positively correlated with urinary protein and total cholesterol and these two factors were significant predictors.

Conclusion : Salt intake increases urinary protein and promotes the progression of renal failure in CKD patients.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 952-958.

Key words : chronic kidney disease, salt intake, oxidative stress, 8-hydroxydeoxy guanosine, renal function decline rate

はじめに

わが国において慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の頻度は、現在、全人口の約 13% といわれ¹⁾、透析予備軍としてだけではなく心血管病や死亡、入院などの危険因子として重要である²⁾。食事療法については、従来、蛋白制限による尿蛋白減少効果やこれによる腎機能障害進行抑制効果が報告されてきた^{3,4)}。しかし、蛋白制限を遵守している患者では減塩も同時に遵守していることが多いため、近年では減塩による腎機能低下抑制効果も注目されている^{5,6)}。食塩摂取は全身血圧を上昇させるだけでなく、糸球体過剰濾過と尿蛋白の増加を生じ^{7,8)}、さらに動物実験では酸化ストレスの増加を引き起こすことが明らかにされている⁹⁾。

今回われわれは、保存期 CKD 患者における食塩摂取量の腎機能障害進行速度、尿蛋白、酸化ストレスへの影響について検討した。

対象と方法

東邦大学医療センター大森病院腎センター外来通院中の非糖尿病性 CKD 患者のうち、CKD ステージ 3, 4 の 53 例を対象とし 1 年間観察した。観察期間中にネフローゼ症候群を発症した患者、前脛骨部に圧痕性浮腫の認められた患者、感染症や心血管イベント、手術による入院加療を要した患者、悪性腫瘍を合併している患者は除外した。

各対象について、観察開始時 (0 カ月)、3, 6, 9, 12 カ月の時点の外来血圧、採血、24 時間蓄尿検査結果を調べ、5 回の血清クレアチニン (creatinine : Cr) 値の逆数の傾き ($\Delta 1/\text{Cr}$) を腎機能障害進行速度とし、線形回帰分析により算出した。また、24 時間蓄尿中のナトリウム排泄量から食塩摂取量 (g/day) を、尿素窒素排泄量から Maroni の式¹⁰⁾を

用いて蛋白摂取量 (g/kg/day) を、尿蛋白定量から 1 日尿蛋白 (g/day) を算出した。さらに、各対象の食塩摂取量、蛋白摂取量、尿蛋白、収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP)、拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP)、血清尿酸値 (uric acid : UA)、総コレステロール値 (total cholesterol : TC)、中性脂肪値 (triglyceride : TG) の観察期間中の平均値を求めた。観察終了時に、随時尿検体を 1 回ずつ採取し、8-hydroxydeoxy guanosine (8-OHdG) を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) キット (日本老化学制御研究所、静岡県、日本) を用いて測定した。

これらのデータから以下 1) ~ 3) の検討を行った。

1) $\Delta 1/\text{Cr}$ に影響を与える因子の検討

対象全例の観察開始時の年齢、血清 Cr 値、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)¹¹⁾、観察期間中の平均食塩摂取量、蛋白摂取量、尿蛋白、SBP、DBP、血清 UA・TC・TG、観察終了時の尿中 8-OHdG 値を因子とし、各因子と $\Delta 1/\text{Cr}$ との相関関係を検討した。また $\Delta 1/\text{Cr}$ に有意に影響を与える因子を選択した。

2) 食塩摂取量、蛋白摂取量が CKD 患者の臨床的特徴に与える影響の検討

対象全例の観察期間中の平均食塩摂取量と平均蛋白摂取量との相関関係を検討した。また、平均食塩摂取量と平均 SBP・DBP・尿蛋白との相関関係をそれぞれ検討した。平均蛋白摂取量についても平均 SBP・DBP・尿蛋白との相関関係を検討した。

3) 尿中 8-OHdG 値に影響を与える因子の検討

対象全例と男女別に、観察終了時の年齢、血清 Cr 値、eGFR、食塩摂取量、蛋白摂取量、尿蛋白、SBP、DBP、血清 UA・TC・TG を因子とし、各因子と尿中 8-OHdG 値との相関関係を検討した。また、尿中 8-OHdG 値に有意に影響を与える因子についても選択した。さらに、観察終了時の内服薬のうち、尿中 8-OHdG 値に影響を与える可能性の

Table 1. Clinical characteristics of the patients at the start of observation and during the observation period

	Overall (n=53)	Male (n=17)	Female (n=36)	*p
Age(y/o)	64.2±10.3	65.4±10.3	63.9±10.1	ns
Serum creatinine(mg/dL)	1.6±0.8	1.8±0.7	1.5±0.7	ns
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	35.6±14.4	34.9±13.6	36.0±15.0	ns
During observation period(1 year)				
SBP(mmHg)	121.5±9.3	121.9±10.4	121.3±8.9	ns
DBP(mmHg)	72.5±6.2	72.2±6.3	72.7±6.2	ns
Serum uric acid(mg/dL)	6.9±1.2	7.2±0.6	6.6±1.3	ns
total cholesterol(mg/dL)	197.5±24.8	193.4±26.7	200.1±16.7	ns
triglyceride(mg/dL)	147.2±64.2	165.0±50.4	138.8±62.1	ns
Urinary protein(g/day)	0.51±0.73	0.69±0.94	0.43±0.61	ns
Salt intake(g/day)	7.1±1.7	7.6±2.2	6.9±1.4	ns
Protein intake(g/kg/day)	0.85±0.16	0.89±0.18	0.83±0.14	ns
Δ1/Cr(dL/mg/month)	-0.0008±0.0061	-0.0008±0.0066	-0.0008±0.0059	ns

Values are expressed as mean±SD. eGFR : estimated glomerular filtration rate, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, Δ1/Cr : renal function decline rate, *p : comparison between male and female patients, ns : not significant

Table 2. Clinical characteristics of the patients at the end of observation

	Overall (n=53)	Male (n=17)	Female (n=36)	*p
Age(y/o)	65.3±10.2	66.4±10.3	64.9±10.2	ns
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	31.1±14.0	30.8±12.9	31.1±14.6	ns
SBP(mmHg)	121.4±13.5	121.8±13.8	121.2±13.6	ns
DBP(mmHg)	71.1±8.8	70.8±9.8	71.2±8.4	ns
Serum creatinine(mg/dL)	1.7±0.8	2.0±0.9	1.6±0.7	ns
uric acid(mg/dL)	6.8±1.2	7.3±0.8	6.7±1.2	ns
total cholesterol(mg/dL)	201.8±29.5	194.3±24.1	205.4±24.7	ns
triglyceride(mg/dL)	141.5±63.3	158.6±55.2	133.4±48.1	ns
Urinary protein(g/day)	0.53±0.71	0.69±0.88	0.45±0.63	ns
Salt intake(g/day)	7.3±2.2	8.2±2.7	7.0±1.7	ns
Protein intake(g/kg/day)	0.82±0.21	0.85±0.24	0.97±1.0	ns

Values are expressed as mean±SD. eGFR : estimated glomerular filtration rate, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, *p : comparison between male and female patients, ns : not significant

あるアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme : ACE)阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker : ARB), カルシウムチャンネル拮抗薬(calcium channel blocker : CCB), β遮断薬, HMG-CoA 還元酵素阻害薬の内服率について男女差を検討した。

本研究は東邦大学の倫理委員会の承認のもと, 全患者にインフォームド・コンセントを得て行った。

統計解析

対象の臨床データは, 平均値±標準偏差で表わした。2 因子間の相関は Pearson の相関係数検定を用い, Δ1/Cr, 尿

中 8-OHdG 値に有意に影響を及ぼす因子の選択にはステップワイズ重回帰分析を用いた。内服率, 原疾患の男女差の検定にはχ²検定を用いた。

結 果

1. 対象患者の臨床的特徴

対象患者の観察開始時と観察期間中の臨床的特徴を Table 1 に, 観察終了時の臨床的特徴を Table 2 に示した。対象全例の観察開始時の血清 Cr 値は 1.6±0.8 mg/dL,

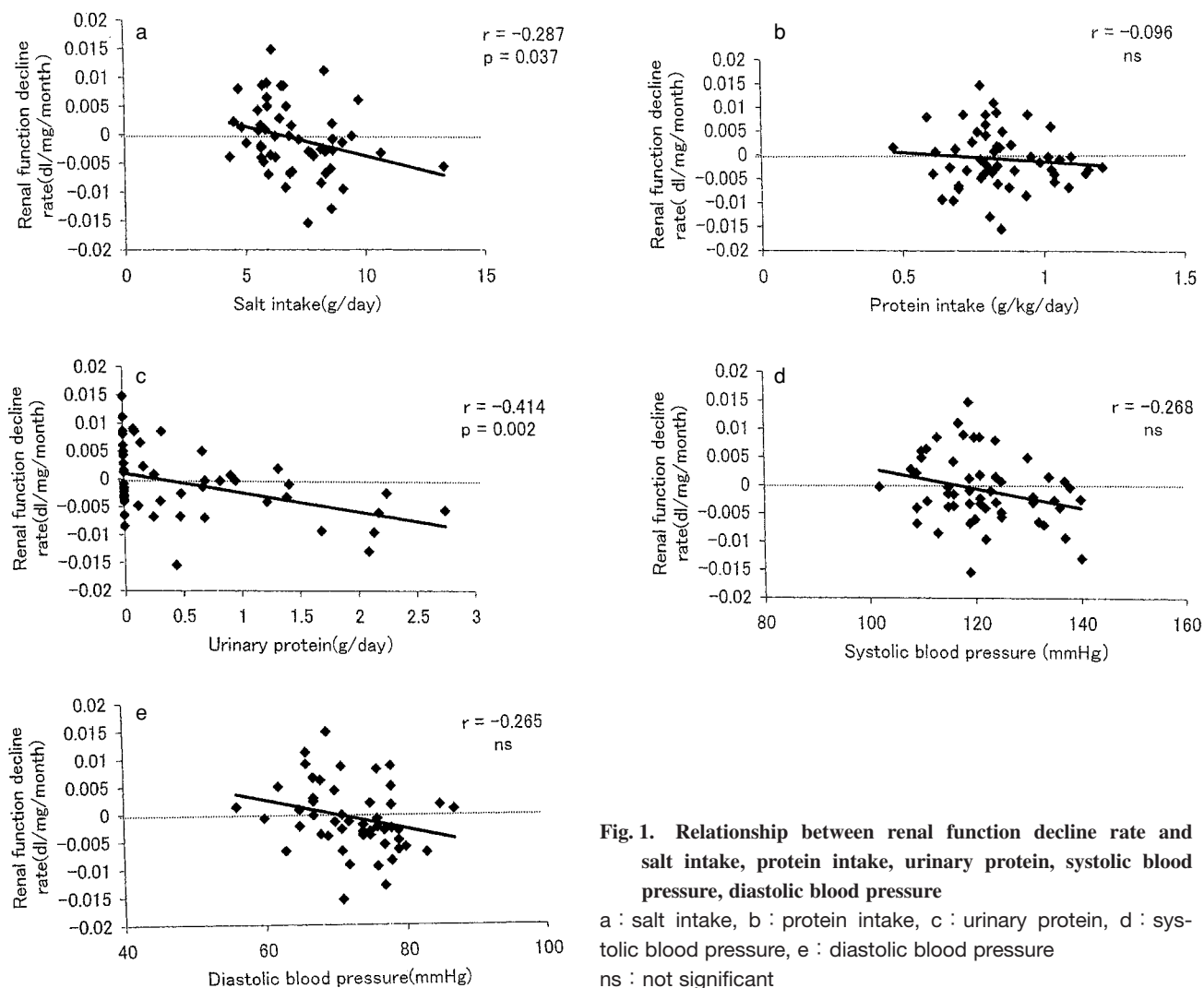


Fig. 1. Relationship between renal function decline rate and salt intake, protein intake, urinary protein, systolic blood pressure, diastolic blood pressure

a : salt intake, b : protein intake, c : urinary protein, d : systolic blood pressure, e : diastolic blood pressure
ns : not significant

eGFR は 35.6 ± 14.4 mL/min/1.73 m²であり、観察期間中の平均 SBP は 121.5 ± 9.3 mmHg, 平均 DBP は 72.5 ± 6.2 mmHg と血圧のコントロールは良好であった。また、観察開始時と観察期間中の各臨床的特徴、観察終了時の各臨床的特徴に有意な男女差を認めなかった。原疾患は、IgA 腎症 20 例 (男 5 例, 女 15 例), メサンギウム増殖性腎炎 1 例 (女 1 例), 紫斑病性腎炎 1 例 (男 1 例), 巣状糸球体硬化症 4 例 (男 1 例, 女 3 例), 微小変化型ネフローゼ症候群 1 例 (男 1 例), 特発性膜性腎症 2 例 (女 2 例), 血小板減少性紫斑病性腎炎 1 例 (女 1 例), 腎硬化症 11 例 (男 5 例, 女 6 例), 急性糸球体腎炎後慢性腎不全 1 例 (女 1 例), 慢性糸球体腎炎 (腎生検なし) 4 例 (男 2 例, 女 2 例), 不明 7 例 (男 2 例, 女 5 例) であり、各原疾患に有意な男女差を認めなかった。

2. $\Delta 1/\text{Cr}$ に影響を与える因子

Fig. 1 に示すごとく、対象全例の $\Delta 1/\text{Cr}$ は観察期間中の食塩摂取量 ($r = -0.287$, $p < 0.05$), 尿蛋白 ($r = -0.414$, $p <$

0.01) と有意の負相関を認め、蛋白摂取量, SBP, DBP とは相関しなかった。図示していないが、 $\Delta 1/\text{Cr}$ は観察期間中の血清 UA, TC, TG, 観察終了時の尿中 8-OHdG 値とも相関しなかった。また、Table 3 に示すごとく、 $\Delta 1/\text{Cr}$ に有意に影響を与える因子について、重回帰分析では尿蛋白 ($F = 10.54$) のみが選択された ($r = 0.414$, $p < 0.01$)。

3. 食塩摂取量が CKD 患者の臨床的特徴に与える影響

Fig. 2 に示すごとく、対象全例の観察期間中の食塩摂取量は蛋白摂取量 ($r = 0.363$, $p < 0.01$), 尿蛋白 ($r = 0.528$, $p < 0.0001$) と有意の正相関を認めた。図示していないが、SBP, DBP とは相関しなかった。

4. 蛋白摂取量が CKD 患者の臨床経過に与える影響

図示していないが、対象全例の観察期間中の蛋白摂取量は尿蛋白, SBP, DBP のいずれとも相関しなかった。

5. 尿中 8-OHdG 値に影響を与える因子

対象全例の尿中 8-OHdG 値は 19.2 ± 12.2 (ng/mg · Cr),

Table 3. Stepwise multiple regression analysis for rate of renal function decline

	Overall (n=53) F ratio
At the start of observation	
Age(y/o)	0.06
Serum creatinine(mg/dL)	1.75
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	0.04
During observation period(1 year)	
SBP(mmHg)	0.26
DBP(mmHg)	1.86
Serum uric acid(mg/dL)	0.01
total cholesterol(mg/dL)	0.27
triglyceride(mg/dL)	0.79
Urinary protein(g/day)	10.54*
Salt intake(g/day)	0.41
Protein intake(g/kg/day)	0.39
At the end of observation	
Urinary 8-OHdG(ng/mg · Cr)	0.09

eGFR : estimated glomerular filtration rate, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, 8-OHdG : 8-hydroxydeoxyguanosine, * : statistically significant

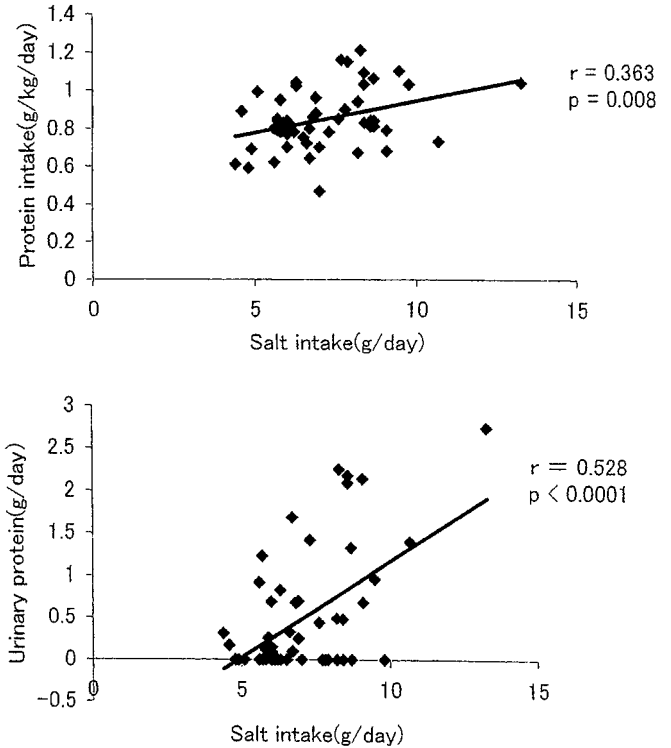


Fig. 2. Relationship between salt intake and protein intake, urinary protein

Table 4. Relationship between urinary 8-OHdG and clinical characteristics of the patients and stepwise multiple regression analysis for urinary 8-OHdG

	Overall (n=53)			Male (n=17)			Female (n=36)		
	r	p	F ratio	r	p	F ratio	r	p	F ratio
At the end of observation									
Age(y/o)	-0.028	ns	0.11	0.011	ns	0.55	-0.041	ns	0.12
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	-0.032	ns	0.65	0.213	ns	1.17	-0.093	ns	0.06
SBP(mmHg)	0.188	ns	0.88	-0.224	ns	0.81	0.308	ns	1.58
DBP(mmHg)	0.119	ns	0.09	-0.062	ns	0.19	0.184	ns	0.15
Serum creatinine(mg/dL)	0.011	ns	1.32	-0.042	ns	0.41	0.025	ns	0.26
uric acid(mg/dL)	0.051	ns	0.13	0.041	ns	0.16	0.052	ns	0.007
total cholesterol(mg/dL)	0.218	ns	1.67	-0.346	ns	0.89	0.407	0.014	6.87*
triglyceride(mg/dL)	0.157	ns	0.12	0.368	ns	1.74	0.103	ns	0.04
Urinary protein(g/day)	0.339	0.013	7.76*	0.231	ns	0.02	0.417	0.012	7.31*
Salt intake(g/day)	0.166	ns	0.23	0.489	0.046	4.71*	0.056	ns	0.38
Protein intake(g/kg/day)	0.127	ns	1.69	0.389	ns	0.44	0.206	ns	1.32

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, ns : not significant, * : statistically significant

男性は 19.5±8.4(ng/mg · Cr), 女性は 19.1±13.8(ng/mg · Cr)であり有意な男女差を認めなかった。Table 4 に示すごとく, 対象全例の尿中 8-OHdG 値は尿蛋白(r=0.339, p<0.05)と有意の正相関を認め, 尿中 8-OHdG 値に有意に影響を与える因子として重回帰分析では尿蛋白(F=7.76)が

選択された(r=0.419, p<0.01)。男性では尿中 8-OHdG 値は食塩摂取量(r=0.489, p<0.05)と有意の正相関を示し, 重回帰分析でも食塩摂取量が選択された(F=4.71, r=0.489, p<0.05)。女性では尿中 8-OHdG 値は尿蛋白(r=0.417, p<0.05), TC(r=0.407, p<0.05)と有意の正相関を

示し、重回帰分析でも尿蛋白($F=7.31$), TC($F=6.87$)が選択された($r=0.563$, $p<0.01$)。また、ACE 阻害薬, ARB, CCB, β 遮断薬, HMG-CoA 阻害薬の内服率に有意な男女差を認めなかった。

考 察

本検討では食塩摂取量と蛋白摂取量との間に有意の正相関を認め、従来の多くの報告^{5,12,13})と一致していた。しかし、本検討では腎機能低下速度は尿蛋白、食塩摂取量と有意に相関し、蛋白摂取量、血圧とは相関しなかった。重回帰分析では腎機能低下速度に有意に影響を与える因子として尿蛋白のみが選択されたが、この原因として、食塩摂取量が尿蛋白と有意の正相関を示し多重共線性を有すること、および腎機能低下速度との相関係数は食塩摂取量よりも尿蛋白のほうがより大きかったことが、重回帰分析における食塩摂取量の統計学的影響力を小さくしたと考えられる。また、本検討で腎機能低下速度が血圧と相関を示さなかった原因として、症例数が比較的少なかったことによる統計学的パワー不足も考えられるが、対象全例の年間血圧が収縮期で 121.5 ± 9.3 mmHg, 拡張期で 72.5 ± 6.2 mmHg と、十分な血圧コントロールを受けている対象が多く含まれていたことも一つの可能性と考えられた。

食塩感受性高血圧である CKD 患者において、食塩摂取は全身血圧の上昇、特に non-dipper 型高血圧をきたし腎機能障害を進行させやすくしている¹⁴)。また、食塩摂取は糸球体毛細血管内圧の上昇、尿蛋白の増加をもたらすことが報告されてきた^{7,8})。本検討の結果では食塩摂取量が血圧との相関を示さなかったが、原因として、十分な降圧薬投与による血圧コントロールの良好な対象が多く含まれていたことが考えられた。また、食塩摂取量は尿蛋白と相関を示しており、食塩摂取による尿蛋白増加を介した腎機能障害促進作用の可能性が示唆された。

食塩摂取による糸球体内圧の上昇、尿蛋白の増加による腎障害作用とは独立した、直接的な腎毒性の機序について動物実験では多くの報告がある。食塩摂取は糸球体での transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) の産生増加を介して糸球体硬化を促進すること¹⁵)、食塩感受性ラットではこの TGF- β_1 産生増加に対する反応性の nitric oxide (NO) 産生が十分に起こらず、高血圧と TGF- β_1 発現増加へと悪循環すること¹⁶)、腎皮質での活性酸素類の増加、抗酸化物質である superoxide dismutase (SOD) の減少を引き起こし、酸化ストレスマーカーの上昇が起こることが示されてい

る⁹)。酸化ストレスの増加は尿細管細胞肥大や尿細管間質の線維化^{17,18})、メサングウム細胞の細胞外基質蛋白産生の増加¹⁹)や血管内皮細胞、血管平滑筋細胞における血管拡張因子の減少、血管収縮因子の増加を引き起こし、腎障害を促進するとされている^{20,21})。

本検討では、酸化ストレスマーカーとして尿中の 8-OHdG を測定した。8-OHdG は酸化ストレスによる生体内の DNA 損傷の指標であり、保存期 CKD 患者の尿中 8-OHdG 値は残存腎機能の影響を受けないことが報告されている²²)。本検討中、対象全例で尿中 8-OHdG 値は尿蛋白と相関し、重回帰分析でも尿中 8-OHdG 値に有意に影響を与える因子として尿蛋白が選択された。しかし、50 歳代、60 歳代の健常人においては尿中 8-OHdG の成因に男女差があることが報告されている^{23,24})。すなわち、50 歳代、60 歳代の尿中 8-OHdG の平均値は、女性のほうが男性より有意に高く、その原因として閉経による体内鉄の増加、エストロゲン産生低下に伴うコレステロール産生増加が考えられている^{23,24})。本検討での対象の年齢が男性で 66.4 ± 10.3 歳、女性で 64.9 ± 10.2 歳であったため、尿中 8-OHdG 値に有意に影響を与える因子については男女別の検討も行ったが、尿中 8-OHdG の測定値には男女差を認めなかった。男性では尿中 8-OHdG 値は食塩摂取量と相関し、有意に影響を与える因子としても食塩摂取量が選択された。一方、女性では尿中 8-OHdG 値は食塩摂取量とは相関せず、尿蛋白、総コレステロール値と相関し、有意に影響を与える因子としても両因子が選択された。男性では食塩摂取量が尿中 8-OHdG 値に有意に影響を与える因子として選択されたことから、動物実験での報告⁹)のように、保存期 CKD 患者においても食塩摂取が酸化ストレスを増加させる一因子である可能性もあるが、女性での結果からは、食塩摂取による腎機能低下速度の増加を酸化ストレス増加のみから説明するのは困難であると思われた。女性において尿中 8-OHdG 値に影響を与える因子として食塩摂取量が選択されなかった原因は、対象の年齢が 64.9 ± 10.2 歳であり、閉経が食塩摂取量以上の影響を与えた可能性も考慮すべきであろうが、本検討では従来の報告と異なり尿中 8-OHdG の平均値に男女差を認めなかったため、このことからのみでは説明できず、十分に明らかにできなかった。

本検討から、食塩摂取は年間血圧が収縮期で 121.5 ± 9.3 mmHg, 拡張期で 72.5 ± 6.2 mmHg と十分な血圧コントロールを受けている保存期 CKD 患者においても尿蛋白を増加させ、腎機能障害を促進させることが示され、男性においては食塩摂取は尿中 8-OHdG の増加と関連することが示

された。

結 論

保存期 CKD 患者において、食塩の過剰摂取は尿蛋白を増加し腎機能低下を促進する。

文 献

1. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-630.
2. Matsuo K, Inoue T, Node K. Estimated glomerular filtration rate as a predictor of secondary outcome in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2009 ; 53 : 232-239.
3. El Nahas AM, Masters-Thomas A, Brady SA, Farrington K, Wilkinson V, Hilson AJ, Varaghese Z, Moorhead JF. Selective effect of low protein diet in chronic renal diseases. *BMJ* 1984 ; 289 : 1337-1341.
4. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Kalhr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease. What have all of the result of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2426-2439.
5. Bellizzi V, Di Iorio BR, Nicola LD, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 245-251.
6. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL, Weir MR. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006 ; 26 : 268-275.
7. Wier MR, Dengel DR, Behrens MT, Goldberg AP. Salt induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamics and proteinuria. *Hypertension* 1995 ; 25 : 1339-1344.
8. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994 ; 23 : 195-199.
9. Kitiyakara C, Chabrashvili T, Chen Y, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS. Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2775-2782.
10. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985 ; 27 : 58-65.
11. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
12. 栗山 哲, 友成治夫, 大塚泰史, 山岸弘子, 大城戸一郎, 細谷龍男. 慢性腎疾患における減塩の腎障害進展に及ぼす影響. *日腎会誌* 2003 ; 45 : 751-758.
13. 岡田知也, 中尾俊之, 松本 博, 忍田聡子, 木村佳子, 金澤良枝. 慢性腎不全における食事療法の進行抑制と尿蛋白量の関係. *日本病態栄養学会誌* 2005 ; 8 : 31-38.
14. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996 ; 28 : 139-142.
15. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor- β in rats. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : 635-641.
16. Ying WZ, Sanders PW. The interrelationship between TGF- β 1 and nitric oxide is altered in salt sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 ; 285 : 902-908.
17. Nath KA, Grande J, Croatt A, Haugen J, Kim Y, Rosenberg ME. Redox regulation of renal DNA synthesis, transforming growth factor- β 1 and collagen gene expression. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 367-381.
18. Hannken T, Schroeder R, Stahl RA, Wolf G. Angiotensin II-mediated expression of p27^{Kip1} and induction of cellular hypertrophy in renal tubular cells depend on the generation of oxygen radicals. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 1923-1933.
19. Catherwood MA, Powell LA, Anderson P, McMaster D, Sharpe PC, Trimble ER. Glucose-induced oxidative stress in mesangial cells. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 599-608.
20. Christopher SW. Reactive oxygen species. Role in blood pressure and kidney function. *Curr Hypertens Rep* 2002 ; 4 : 160-166.
21. James RS. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1999-2001.
22. Akagi S, Nagake Y, Kasahara J, Sarai A, Kihira T, Morimoto H, Yano A, Nakao K, Ichikawa H, Makino H. Significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with chronic renal failure. *Nephrology* 2003 ; 8 : 192-195.
23. Kimura S, Yamauchi H, Hibino Y, Iwamoto M, Sera K, Ogino K. Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxyguanine in healthy Japanese people. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006 ; 98 : 496-502.
24. Nakano M, Kawanishi Y, Kamaohara S, Uchida Y, Shiota M, Inatomi Y, Komori T, Miyazaki K, Gondo K, Yamasawa I. Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status. A study on 2,507 healthy people. *Free Radic Biol Med* 2003 ; 35 : 826-832.