

腎疾患と食塩

Kidney disease and salt intake

瀬川 裕佳*¹ 菅野 義彦*²

Hiroyoshi SEGAWA and Yoshihiko KANNO

はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の栄養療法において、食塩摂取に対する介入が重要であることは疑う余地がないが、実際にはアドヒアランス不良や低栄養の問題があるため、すべての患者に画一的な食塩制限をするのでは不十分である。本稿では近年のエビデンスに基づいてCKD患者に対する食塩摂取の考え方を整理し、実現可能な管理について考察したい。

食塩摂取コントロールの意義

食塩摂取に限らず、生活習慣への介入には動機付けが必要である。多くのCKD患者にとって、生活習慣を見直す動機は末期腎不全(end-stage kidney disease : ESKD)の回避であろう。一般人の認知度は高くはないが、CKDは心血管疾患(cardiovascular disease : CVD)の確立された危険因子であり、CVDの発症抑制も重要な命題である^{1,2)}。また、食塩摂取量とこれらのアウトカムの間には血圧上昇、蛋白尿増加といった因子が介在していると考えられる。

CKD患者を対象とした研究報告の結果は一貫して、食塩摂取量が多いほど血圧は高く、蛋白尿は多いことを示している^{3~14)}。また、減塩とレニン・アンジオテンシン系阻害薬は相乗効果により降圧・尿蛋白減少に強く働くことも示されている^{3,15)}。一方、減塩のみによるCVDやESKDのリスク減少を示す報告は少ない。そのなかで、食塩摂取量はCVDリスクと正の関連が示されているが、腎イベントをアウトカムとしたものでは結果が一貫していない^{16~23)}。

Lambersらはアンジオテンシン受容体拮抗薬服用者において、Fanらは尿蛋白の多い(1g/日以上)対象において、Vegterらは尿蛋白を調整しない解析モデルにおいて、食塩摂取量増加が腎イベントリスク増加と関連することを報告している。このことは、腎イベントリスクに対する食塩摂取コントロールの効果は背景によって異なり、尿蛋白の多いCKD患者は効果を見込める集団である可能性を示している。

以上より、CKD患者に対する食塩摂取コントロールは血圧コントロール、尿蛋白減少に効果があり、CVD・ESKD発症抑制にも効果が期待できると考えられる。

食塩摂取量の評価方法

1. 24時間蓄尿

経口摂取された食塩は通常90%以上が腎臓経由で尿から排泄される。そのため、ネフローゼ症候群など特殊な病態を除き、尿中ナトリウム(Na)量は食塩摂取量を最も反映するバイオマーカーである。日常的な食塩の摂取量がほぼ均等であると仮定すると、24時間の間に蓄えられた尿中Naは摂取したNaを反映していると考えられるため、24時間蓄尿検査は食塩摂取量推定のゴールドスタンダードとされている。具体的には、ある時刻(通常午前中)に完全排尿して廃棄し、以後24時間にわたる随時尿と最終時刻(開始から24時間後)の強制排尿をボトルに採取する。

実際に患者に対して行う場合、蓄尿瓶を貸し出して上記手順で蓄尿してもらい、蓄尿中のNa濃度と蓄尿量から蓄尿中全Na量を計算する。蓄尿量とNa濃度がわかれば測定可能であるため、蓄尿量の測定と蓄尿の一部サンプリングまで家庭で行えば必ずしも全蓄尿を医療機関に持参する必要はない。複数回にわたって蓄尿を行う施設のなかにはこ

*¹ 滋賀医科大学アジア疫学研究センター/近江八幡市立総合医療センター腎臓内科, *² 東京医科大学腎臓内科学分野

表 スポット尿による1日尿中Na排泄量推定式

Kawasakiの式	
・推定24時間尿Na排泄量(mEq/日)=	$16.3 \times \{ \text{起床後第2尿Na (mEq/L)} \div \text{起床後第2尿Cr (mg/dL)} \div 10 \times \text{推定24時間尿Cr排泄量 (mg/日)} \}^{0.5}$
※推定24時間尿Cr排泄量(mg/日)=	$-4.72 \times \text{年齢} + 8.58 \times \text{体重 (kg)} + 5.09 \times \text{身長 (cm)} - 74.95$ (女性の場合) $-12.63 \times \text{年齢} + 15.12 \times \text{体重 (kg)} + 7.39 \times \text{身長 (cm)} - 79.9$ (男性の場合)
Tanakaの式	
・24時間尿Na排泄量(mEq/日)=	$21.98 \times \{ \text{随時尿Na (mEq/L)} \div \text{随時尿Cr (mg/dL)} \div 10 \times 24 \text{時間尿Cr排泄量予測値 (mg/日)} \}^{0.392}$
※24時間尿Cr排泄量予測値(mg/日)=	$\text{体重 (kg)} \times 14.89 + \text{身長 (cm)} \times 16.14 - \text{年齢} \times 2.04 - 2,244.45$
(文献24, 25より引用)	

の方法を採用しているところもある。

手順が煩雑であるため、一般診療に浸透しているとはいえないが、腎臓、高血圧の専門施設の多くは蓄尿検査を行っている。

2. スポット尿による推定

実臨床において24時間蓄尿を施行できない施設も多く、スポット尿を使った1日食塩摂取量推定によって代用することがある。日本で使用される推定式としてはKawasakiの式、Tanakaの式がある^{24, 25)}(表)。いずれもスポット尿のNa・クレアチニン(Cr)濃度と、年齢、体重、身長から推定した1日尿中Cr排泄量を用い、実際の24時間蓄尿中Na排泄量との相関を取って作られた1日尿中Na排泄量推定式である。Kawasakiの式は起床後第2尿、Tanakaの式は随時尿をサンプルとして作られたため、サンプリングのタイミングによって使い分ける。CKD患者では、Imaiらによって起床後第1尿を用いたTanakaの式の当てはまりが良いことが確認されているため、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」ではこちらを引用している²⁶⁾。

スポット尿を用いた食塩摂取量推定は簡便であり、実臨床への応用が容易である反面、その解釈には注意を要する。これらの式は一般集団のデータから回帰分析を用いて作られたものであり、6g/日を切るような(ある意味極端な)食塩摂取量の対象抽出能には疑問が残る。実際にTanakaらの原著、ImaiらのCKD患者での妥当性検証論文とともに、1日Na排泄量100mEq(NaCl換算約6g)未満の対象を少なく見積もっている(図)。スポット尿による24時間尿中Na排泄量推定式を個人の評価に適用することの難しさはKellyらの報告でも指摘されている²⁷⁾。つまり、「6gを切ったかどうか」を確かめるためのツールとしての信頼性は不十分であり、その点に留意する必要がある。現実的には絶対値の指標としてではなく、同じ条件での採尿を継

続することで経時的な変化を把握したり、冠婚葬祭など非日常的な摂取をするイベントの影響を患者に示すために用いるのが有効と思われる。

3. 患者自身による簡易機器測定

種々のモニタリングにおいて患者の自己測定が盛んに取り入れられている近年、食塩摂取量推定を目的とした機器(「減塩モニタ」など)も市販されている。医療機関に足を運ぶことなく、患者自身が食塩摂取量をモニタリングできるため、日々の生活を見直すきっかけ作りに有用である可能性がある。しかし、あくまで簡易式を用いた食塩摂取量推定であるため、減塩の目標値達成を確かめるツールとしての信頼性は低いが、これも日中の尿では変動が大きく、夜間もしくは早朝尿での測定が勧められる。

最近では食塩摂取量を推定するのではなく、尿中のナトリウム(Na)・カリウム(K)の比(尿中Na/K比)を心血管疾患予測ツールとして用いる研究も進んでいる²⁸⁾。複数回の測定により高い精度が得られるとされており²⁹⁾、自己モニタリングへの適応も試みられている³⁰⁾。CKD患者を対象とした研究では、G3期までの患者に対しては高い信頼性が得られるとの報告がある。

食塩摂取量の目標値

1. 上限と下限

先に述べたように、CKD患者にとって食塩摂取量のコントロールは大事なことであるが、目標値の設定は難しい課題である。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」ではCKD患者の摂取食塩目標値は3~6g/日とされているが、まずはこの根拠について解説する。

「食塩摂取コントロールの意義」の項でも述べたように、過去の研究から、CKD患者において食塩摂取量が多いほど

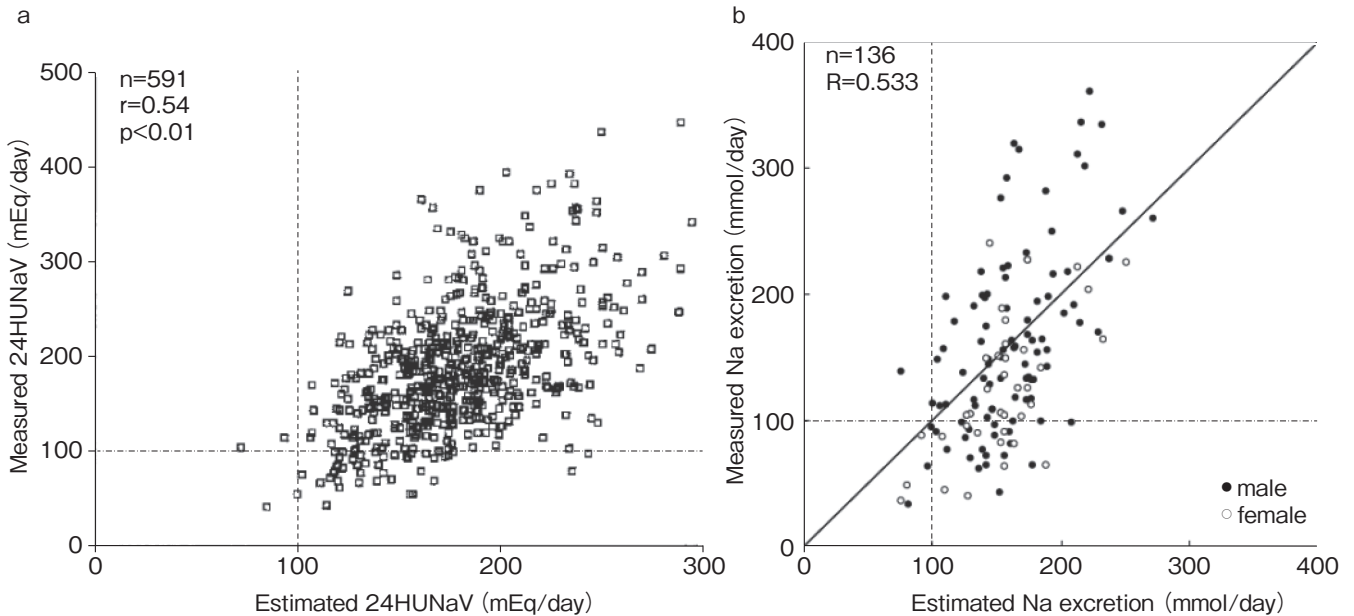


図 スポット尿による推定尿中 Na 排泄量は 100 mEq/日未満の対象者数を少なく見積もる

スポット尿による推定尿中 Na 排泄量 100 mEq/日の対象者数(点線より左の対象)は、24 時間蓄尿中 Na 排泄量を使った時の対象者数(点鎖線より下の対象)に比べて少ない。

(Tanaka らの原著(a : 文献 25), Imai らの CKD 患者での妥当性検証論文(b : 文献 26)より引用, 改変)

血圧は高く、蛋白尿は多くなることが示されている。その意味において、「食塩摂取量は 1 日何 g 未満に抑えるべき」という議論は難しい。実際のところ、研究によってコントロール群と介入群の食塩摂取量は異なるのだが、減塩食群の尿中 Na 排泄量が 80~120 mEq/日未満であった研究が多かった。また、カットオフ値としては尿中 Na 排泄量 100 mEq/日(食塩として約 6 g/日に相当)と設定する傾向がみられた³¹⁾。よって、血圧低下効果、蛋白尿減少効果を得るための値として食塩摂取量 6 g/日という目標値上限を設定した。

一方、下限値に関して検討した研究はほとんどなく、妥当性の高い値を設定することは難しい。Na などのミネラルには不可避損失量があると考えられている。Na の不可避損失量には尿のほか、皮膚(汗)、大便からの損失量があり、一般的には多くて 1.5 g/日と考えられている³²⁾。しかし、CKD 患者においては Na 排泄能だけでなく Na 保持能も低下している可能性があり、食塩摂取量低下を契機に急激な血清 Cr 上昇を発症する例もある。そのため安全域を見込んで少し高めの下限値を設定する必要がある。また、食塩は食事の一要素として摂取するものであることから、患者によっては強い食塩制限によりその他の栄養摂取が十分でなくなる可能性がある。I 型糖尿病患者を対象とした

Tikellis らの観察研究では、24 時間蓄尿中 Na 排泄量と死亡・CVD リスクは U 字の関連を認めており、50 mEq/日未満ではリスクが高くなる傾向がみられた³³⁾。この結果を CKD 患者に外挿することは若干乱暴ではあるが、Na 排泄量 50 mEq/日(食塩換算で約 3 g/日相当)を下回ることの危険性を示している可能性があり、現時点で 3 g/日未満の食塩制限を行うことは推奨できない。

なお、摂取量の上限值、下限値はあくまでマーカーとしての尿中 Na 排泄量を基にした議論である。厳密には大便、汗からの排泄量を含む総 Na 排泄量(=実際の食塩摂取量)と等価ではないが、便、汗からの Na 排泄量は臨床的には測定が不可能であり、同一個人においてはある程度一定かつ少量であることを前提としている。しかしながら、夏季の異常気象や継続する下痢、禁食などによる医原性的原因により血清 Na 値が正常域を逸脱した場合にはこれらを勘案する必要がある。

2. 個々の患者への応用

食塩摂取量の目標は、その他の栄養摂取量に大きな影響を及ぼさない範囲で設定することが大切であり、実際の栄養療法において食塩摂取制限の食事全体への影響を無視してはいけない。一般的には食塩摂取量が低いほどほかの栄養素の摂取量も低下する³⁴⁾。複数の栄養素の摂取を制限す

る場合に、まず食塩摂取の制限を単独で指導すると、ほかの栄養素の摂取量も減少することが少なくない。またCKDのなかで大きな割合を占める高齢CKD患者のなかには、長年にわたり食塩の多い食事を摂取してきた患者も多く、厳格な食塩制限は急激なGFR低下やサルコペニア、フレイルを招く可能性がある。減塩を契機として発生したサルコペニア、フレイルは逆にCVDや死亡リスクを増す可能性もあり^{35,36)}、減塩を指導する際にはこれらリスクのトレードオフを考える必要がある。

食塩摂取量3~6g/日という目標値はあくまで目安であり、臨床的には食塩摂取量15gを10gに減らすだけでも十分に意味のある介入である。実臨床で食塩に介入する場合には、個々の患者背景を認識したうえで安全性を担保した目標設定を行うことが肝要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 ; 108 : 2154-2169.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium1, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073-2081.
- Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, Visser FW, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Groen H, Laverman GD, Navis G ; Holland Nephrology Study (HONEST) Group. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 ; 2 : 385-395.
- Yu W, Luying S, Haiyan W, Xiaomei L. Importance and benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease patients: experience from a single Chinese center. *Int Urol Nephrol* 2012 ; 44 : 549-556.
- Tyson CC, Lin PH, Corsino L, Batch BC, Allen J, Sapp S, Barnhart H, Nwankwo C, Burroughs J, Svetkey LP. Short-term effects of the DASH diet in adults with moderate chronic kidney disease: a pilot feeding study. *Clin Kidney J* 2016 ; 9 : 592-598.
- Hwang JH, Chin HJ, Kim S, Kim DK, Kim S, Park JH, Shin SJ, Lee SH, Choi BS, Lim CS. Effects of intensive low-salt diet education on albuminuria among nondiabetic patients with hypertension treated with olmesartan: a single-blinded randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 2059-2069.
- Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Sozio SM, Anderson CA, Appel LJ, Turban S, Chen J, He J, Litbarg N, Ojo A, Rahman M, Rosen L, Steigerwalt S, Strauss L, Joffe MM. Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol* 2012 ; 36 : 397-404.
- Nerbass FB, Pecoits-Filho R, McIntyre NJ, Shardlow A, McIntyre CW, Taal MW. Reduction in sodium intake is independently associated with improved blood pressure control in people with chronic kidney disease in primary care. *Br J Nutr* 2015 ; 114 : 936-942.
- Koo HS, Kim YC, Ahn SY, Oh SW, Kim S, Chin HJ. Analysis of correlation between 24-hour urinary sodium and the degree of blood pressure control in patients with chronic kidney disease and non-chronic kidney disease. *J Korean Med Sci* 2014 ; 29 Suppl 2 : S117-122.
- Kawarazaki W, Nagase M, Yoshida S, Takeuchi M, Ishizawa K, Ayuzawa N, Ueda K, Fujita T. Angiotensin II- and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 997-1007.
- D'Elia L, Rossi G, Schiano di Cola M, Savino I, Galletti F, Strazzullo P. Meta-analysis of the effect of dietary sodium restriction with or without concomitant renin-angiotensin-aldosterone system-inhibiting treatment on albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1542-1552.
- de Brito-Ashurst I, Perry L, Sanders TA, Thomas JE, Dobbie H, Varaganam M, Yaqoob MM. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Heart* 2013 ; 99 : 1256-1260.
- Campbell KL, Johnson DW, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Whitehead JP, Dimeski G, McMahon E. A randomized trial of sodium-restriction on kidney function, fluid volume and adipokines in CKD patients. *BMC Nephrol* 2014 ; 15 : 57.
- McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, Campbell KL. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 2096-2103.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen WM, Lambers Heerspink HJ, Navis G, Laverman GD; HOLLAND Nephrology Study Group. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011 ; 343 : d4366.

16. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, de Graeff PA, de Zeeuw D. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 330–337.
17. Mazarova A, Molnar AO, Akbari A, Sood MM, Hiremath S, Burns KD, Ramsay TO, Mallick R, Knoll GA, Ruzicka M. The association of urinary sodium excretion and the need for renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease: a cohort study. *BMC Nephrol* 2016 ; 17 : 123.
18. He J, Mills KT, Appel LJ, Yang W, Chen J, Lee BT, Rosas SE, Porter A, Makos G, Weir MR, Hamm LL, Kusek JW ; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1202–1212.
19. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 165–173.
20. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Steigerwalt S, Townsend R, He J ; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016 ; 315 : 2200–2210.
21. McQuarrie EP, Traynor JP, Taylor AH, Freel EM, Fox JG, Jardine AG, Mark PB. Association between urinary sodium, creatinine, albumin, and long-term survival in chronic kidney disease. *Hypertension* 2014 ; 64 : 111–117.
22. Fan L, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urinary sodium excretion and kidney failure in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 582–588.
23. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, Heung M, Hummel SL, Derebail VK, Pitt B, Levin NW, Zhu F, Abbas SR, Liu L, Kotanko P, Klemmer P. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3–4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 399–407.
24. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993 ; 20 : 7–14.
25. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens* 2002 ; 16 : 97–103.
26. Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 861–867.
27. Kelly C, Geaney F, Fitzgerald AP, Browne GM, Perry IJ. Validation of diet and urinary excretion derived estimates of sodium excretion against 24-h urine excretion in a worksite sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015 ; 25 : 771–779.
28. Okuyama Y, Uchida H, A, Iwahori T, Segawa H, Kato A, Takeuchi H, Kakio Y, Umebayashi R, Kitagawa M, Sugiyama H, Miura K, Ueshima H, Wada J. The relationship between repeated measurement of casual and 24-h urinary sodium-to-potassium ratio in patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2018 ; 33 : 286–297.
29. Iwahori T, Ueshima H, Torii S, Saito Y, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K. Four to seven random casual urine specimens are sufficient to estimate 24-h urinary sodium/potassium ratio in individuals with high blood pressure. *J Hum Hypertens* 2016 ; 30 : 328–334.
30. Iwahori T, Ueshima H, Ohgami N, Yamashita H, Miyagawa N, Kondo K, Torii S, Yoshita K, Shiga T, Ohkubo T, Arima H, Miura K. Effectiveness of a self-monitoring device for urinary sodium-to-potassium ratio on dietary improvement in free-living adults: a randomized controlled trial. *J Epidemiol* 2018 ; 28 : 41–47.
31. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, De Stefano T, Vita C, Chiodini P, Minutolo R, De Nicola L, Conte G. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018 ; 10.
32. 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準(2015年版)」策定検討会報告書. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399pdf>.
33. Tikellis C, Pickering RJ, Tsorotes D, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, Waden J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Forsblom C, Groop PH, Cooper ME., Moran J, Thomas MC. Association of dietary sodium intake with atherogenesis in experimental diabetes and with cardiovascular disease in patients with Type 1 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013 ; 124 : 617–626.
34. Yoon CY, Noh J, Lee J, Kee YK, Seo C, Lee M, Cha MU, Kim H, Park S, Yun HR, Jung SY, Jhee JH, Han SH, Yoo TH, Kang SW, Park JT. High and low sodium intakes are associated with incident chronic kidney disease in patients with normal renal function and hypertension. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 921–931.
35. Harada K, Suzuki S, Ishii H, Aoki T, Hirayama K, Shibata Y, Negishi Y, Sumi T, Kawashima K, Kunimura A, Shimbo Y, Tatami Y, Kawamiya T, Yamamoto D, Morimoto R, Yasuda Y, Murohara T. Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2017 ; 119 : 1275–1280.
36. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Ahn HY. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PloS one* 2013 ; 8 : e60119.