

発表番号 51

腎不全発症の地域差と食塩摂取量

木村玄次郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態内科学

我々は、末期腎不全(ESRD)発症動態には我が国内で地域差が存在することを既に報告した。日本は比較的均一な人種構成であるから、この地域差発現には遺伝的な素因以外の要因が関与する可能性が示唆される。今回の研究は、これら地域差を規定する因子を特定することにある。

毎年、厚生労働省から国民栄養調査として我が国の12地区別に見たエネルギー、蛋白、炭水化物、脂肪、食塩の各栄養素摂取量が1984年から1998年における15年間について報告されている。そこで、同じ15年間について、12地域別のESRD発症動態を算出した。日本透析医学会統計調査委員会が報告している維持透析への県別導入患者数をESRD発症数と見なし、15年間に渡る12地域別の年間平均ESRD発症数(人口100万人当たり)およびESRD増加数(人口100万人/年当たり)を既報の方法によって計算した。

ESRD発症動態の地域差が、栄養素摂取量の地域差によって規定されている可能性が強く示唆された。エネルギー摂取量は、年間ESRD発症数からみても発症増加率から見ても、腎不全を抑制するよう地域差の決定に関与している。これに対して、蛋白および食塩摂取量は、共にESRD発症動態と正の相関関係にあり、腎不全発症を促進させるよう作用していると考えられた。本研究は、日本全体の公式データに基づいて、ESRD発症動態の地域差を各栄養素摂取量の地域差と関連づけた結果、蛋白や食塩の摂取量を制限することが腎症の進行を抑制するという、未だ大規模臨床研究では証明されていない事実を、マクロレベルで証明したと考える。

4

助成番号 0235

腎不全発症の地域差と食塩摂取量

木村玄次郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態内科学

1. 研究目的

我々は、維持透析に導入される患者数としての末期腎不全 (ESRD) 発症動態には我が国内で地域差が存在することを既に報告した^{1,2}。概して日本は比較的均一な人種構成であるから、この地域差発現には遺伝的な素因以外の要因が関与する可能性が示唆される。今回の研究は、これら地域差を規定する因子を特定することにある。蛋白摂取量や食塩摂取量を制限することは、昔から腎臓病食として腎不全の進行を抑制する上で有効と考えられてきた³⁻¹⁵。そこで、我が国における栄養素摂取量の地域差を調査し、腎不全発症の地域差との関連を検討した。

2. 研究方法

毎年、厚生労働省から国民栄養調査として我が国の12地区別に見たエネルギー、蛋白、炭水化物、脂肪、食塩の各栄養素摂取量が1984年から1998年における15年間について報告されている¹⁶。そこで、同じ15年間について、12地域別のESRD発症動態を算出した。我々のこれまでの報告¹と同様に、日本透析医学会統計調査委員会が報告している血液透析と腹膜透析を含む維持透析への県別導入患者数¹⁷をESRD発症患者数と見なし、15年間に渡る12地域別の年間平均ESRD発症数(人口100万人当たり)およびESRD増加数(人口100万人/年当たり)を既報¹の方法によって計算した。

12 地域の定義

日本は47都道府県からなるが、地域内では文化的かつ社会経済上均一であり、他の地域とは異なった11-12の地域に慣習的に分類されている。今回の研究では、国民栄養調査に用いられている分類を採用した。図1に示す如く、1:北海道、2:東北、3:関東1、4:関東2、5:北陸、6:東海、7:近畿1、8:近畿2、9:中国、10:四国、11:北九州、12:南九州の12地域である。今回、既報とは少し異なる分類を用いたのは、国民栄養調査が県別データではなく地区別データでしか報告されていないためである。

国民栄養調査

1945年以来、日本国民の栄養状態を調査することを主目的に毎年、国民栄養調査が実施されている¹⁶。毎年、日本全体の年齢、性別、体格を反映するよう無作為に300地区で、

5000 家族の約 15000 人を抽出した。栄養調査は、日常の栄養摂取を反映するよう最もありふれた 1 日を選んで実施した。保健所の栄養士がそれぞれの家族の主婦に調査法を実演で説明した。実際に家族の中で家事を担当する方が、それぞれの料理のみならず原材料、それに摂取量、残量を正確に重量測定し記録した。また家族の一人一人が料理毎に大体何れ位ずつ摂取したのかも記録した。地区の保健所から集められ各都道府県の栄養課でチェックされたデータは、健康栄養局および厚生労働省の生活習慣病疾病対策課で集計され再チェックの上、統計処理され公開されている¹⁶。12 地域に分類されたデータは 1984-1998 年の 15 年間に渡って報告されている。

このデータを用い、ESRD 発症動態の地域差をエネルギー、蛋白、脂肪、炭水化物、食塩摂取量と関連づけ解析した。

統計解析

反復測定および通常の一元配置分散分析 (ANOVA) を用い、ESRD 発症数および発症増加率、各栄養摂取量の地域差をそれぞれ検討した。直線回帰およびステップワイズ重回帰分析を用い、ESRD 動態と食事摂取との関連を分析すると同時に、地域差を規定する独立因子を特定した。ESRD 発症動態における地域差の有意性を示すためオッズ比を算出した。数値データは全て平均±標準誤差で示し、 $p < 0.05$ および $F > 4.0$ を推計学的に有意差ありと判定した。

3. 研究結果

ESRD 発症動態の地域差

県別の透析導入患者数としての ESRD 数は、1982-1999 年の 18 年間について報告されているが、国民栄養調査が地域別の栄養摂取量を報告しているのは最近の 15 年間に過ぎない。また栄養調査は県別でなく地域別でのみ報告されている。地域の定義に関しても、国民栄養調査¹⁶では我々が以前用いた¹とは少し異なるものを採用している。したがって、この 15 年間において以前とは異なる地域区分法を採用しても以前報告したと同様の地域差が ESRD 動態に認められるかを先ず検討した。表 1 に示すように、年間平均 ESRD 発症数および ESRD 発症増加率の両者に 12 地域間で有意差を認めた ($p < 0.0001$)。腎不全動態をマップ (図 1) として表現すると、オッズ比に基づいて平均より偏位しているのは、南九州、四国、北九州が年間平均発症数および発症増加率の両者で高く、北陸、東北が低いことになる。これらの結果から、1984-1998 年の 15 年間のデータを 12 地区に分類しても、以前報告した^{1,2} 1982-1997 年の 17 年間のデータを 11 地区に分類したと同様の著明な地域差を ESRD 発症動態に認めることが明らかであった。

栄養摂取量の地域差とその ESRD 発症動態との相関

表 2 に示す通り、最近 15 年間平均を 12 地域で見ると、調査した各栄養素摂取量全てに有意差を認めた。直相関で見ると、年間 ESRD 発症数は、エネルギー摂取量 (kcal/day) や炭水化物摂取量 (g/day) と負の、脂肪摂取量 (g/day) と正の相関を認めた (表 3 左)。重回帰分析では炭水化物が負の、食塩が正の独立した因子と特定された。エネルギー摂取

量が負の、蛋白摂取量が正の、いずれも相関傾向を認めたことにも注目したい。

以上の年間発症数との相関は、12 地域間の差のみならず、15 年間に渡る経年推移にも影響される可能性がある。そこで、15 年間に渡る ESRD 発症増加率の 12 地域間の差が 15 年間平均の栄養素摂取量の地域差で説明し得るかを否か検討した。直相関では、ESRD 発症増加率は、エネルギー摂取量と負の相関を示し、重回帰分析では表 3 右のように、エネルギー摂取量が負の、蛋白摂取量が正の独立した因子であることが示された。食塩摂取量は、増加率と正相関する傾向を示した。

各栄養素が年間 ESRD 発症数や発症増加率のオッズ比に及ぼす影響を検討した結果を図 2 に要約した。

4. 考察

今回の成績は、ESRD 発症動態の地域差が、栄養素摂取量の地域差によって規定されている可能性を強く示唆する。特にエネルギー摂取量は、年間 ESRD 発症数からみても発症増加率から見ても、腎不全を抑制するよう地域差の決定に関与していることが明らかと考えられる。このエネルギーの中でも炭水化物が腎不全抑制に寄与し、脂肪の寄与は今回明らかではなかった。これに対して、蛋白および食塩摂取量は、共に ESRD 発症動態と正の相関関係にあり、腎不全発症を促進させるよう作用していると考えられた。

この研究は、15 年間に渡る 12 地域のデータを調査したものであるため統計学的パワーは極めて強力である。しかも、ESRD 発症数、栄養素摂取量ともに公式記録に基づいているため信頼性が高いのも特徴である。我が国では人種構成が比較的均一であるため、遺伝的な素因というよりはコントロール可能な要因が ESRD 発症動態の地域差を発現させている可能性が高い。もし、地域差を決定している要因が明らかになれば、腎不全抑制対策が別の視点から急速に進歩する可能性が期待される。この研究で我々は先ず、15 年間に渡る 12 地域別の年間 ESRD 発症数と各栄養素摂取量との関連を検討した。単回帰および重回帰分析から、エネルギー摂取量が年間発症数と負に、蛋白および食塩摂取量が正に関連していることが明らかであった。しかし、これらの相関は、地域間相関のみならず、15 年間の経年的な時間推移にも影響されるため、次いで、15 年間に渡る ESRD 発症増加率を 12 地域毎に算出し、12 地域毎における同じ 15 年間平均の各栄養素摂取量との相関を検討することにより地域間相関のみの影響を検討した。重回帰分析をすると、エネルギー摂取量が ESRD 発症増加率と負の、蛋白摂取量が正の相関を示し、独立した腎不全規定因子として特定された。食塩摂取量も正の相関傾向を示した。

蛋白摂取が腎症の進行を促進させることは、様々な実験モデル^{3,4}および臨床研究⁵⁻⁷で既に明らかにされている。しかし、低蛋白食の有用性に関する大規模臨床研究の結果は必ずしも一致していない⁸⁻¹¹。恐らく、その理由の一部は、蛋白制限食に対するコンプライアンスが良くないためと考えられている。今回の研究は、我が国全体のデータを解析することによって、蛋白摂取量が ESRD への危険因子として実際に重要な役割を果たしていることを裏付けたものと考えられる。食塩摂取量についても腎症を進行させる因子と見なされてきた¹²⁻¹⁴。ただし、蛋白摂取量に比し、その意義については一致した見解に至っていない。いまのところ、腎症進行に対する食塩制限の有用性を検討した大規模臨床試験も見当たらない^{14,15}。

今回の研究結果から食塩摂取量が ESRD 発症動態を促進させるよう寄与していることは明らかであったが、その寄与の大きさは、蛋白摂取量に比し小さいと考えられる(表 3、図 1)。食塩制限の腎症進行抑制効果は、蛋白制限に比し小さいため、今回のように極めて統計学的パワーの強い研究によって初めて意義を明らかにし得たのではないかと考えられる。蛋白摂取量が ESRD 発症を促進させるように、エネルギー摂取量や炭水化物が発症を抑制するように作用していることが明らかにされた事実は、蛋白制限食を実施する上でエネルギー摂取量を増加させることが重要との現在の推奨¹⁸の正当性を支持するものと考えられる。

5. 結論

本研究は、日本全体の公式データに基づいて、ESRD 発症動態の地域差を各栄養素摂取量の地域差と関連づけた結果、蛋白や食塩の摂取量を制限することが腎症の進行を抑制するという、未だ大規模臨床研究では証明されていない事実を、マクロレベルで証明したと考える。

6. 文献

1. Usami T, Koyama K, Takeuchi O, Morozumi K, Kimura G. Regional variations in the incidence of end-stage renal failure in Japan. *JAMA* 2000; 284:2622-2624.
2. Usami T, Sato R, Yoshida A, Kimura G. Regional variation in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:343-346.
3. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
4. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:5963-5967.
5. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:78-84.

6. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; ii:1411-1415.
7. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1773-1777.
8. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991; 337:1299-1304.
9. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884.
10. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:627-632.
11. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:954-961.
12. Lax DS, Benstein JA, Tolbert E, Dworkin LD. Effects of salt restriction on renal growth and glomerular injury in rats with remnant kidneys. *Kidney Int* 1992; 41:1527-1534.
13. Dworkin LD, Benstein JA, Tolbert E, Feiner HD. Salt restriction inhibits renal growth and stabilizes injury in rats with established renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:437-442.
14. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: how low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis* 1998; 32:1-22.
15. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24:296-301.
16. Lifestyle-related Diseases Control Health Service Bureau, The Ministry of Health Labor and Welfare. Current Status of National Nutrition. Tokyo: Daiichi Shuppan, 1984-1998.
17. *Jap Soc Dial Ther*. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 1999). Tokyo: Jap Soc Dial Ther; 2001
18. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:823-831.

19. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999; 282:2027-2034.
20. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Dietary Sodium Intake and Incidence of Congestive Heart Failure in Overweight US Men and Women: First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1619-1624.

**Table 1. Regional Difference in ESRD Dynamics for Recent 15 Years
from 1984 to 1998**

region	*Annual ESRD incidence		*Increasing Rate of ESRD	
	(/million)	Odds ratio (mean, 95 %CI)	(/million /year)	Odds ratio (mean, 95 %CI)
1. Hokkaido	158 ± 17	0.95 (0.90 - 1.01)	14.4 ± 0.8	1.36 (1.28 - 1.44)
2. Tohoku	151 ± 5	0.91 (0.86 - 0.96)	10.4 ± 0.5	0.90 (0.84 - 0.96)
3. Kanto 1	145 ± 7	0.87 (0.82 - 0.92)	10.8 ± 0.6	0.95 (0.90 - 1.01)
4. Kanto 2	157 ± 6	0.95 (0.89 - 1.00)	11.2 ± 0.6	0.99 (0.93 - 1.06)
5. Hokuriku	146 ± 6	0.88 (0.83 - 0.93)	9.7 ± 0.5	0.83 (0.78 - 0.89)
6. Tokai	165 ± 6	1.00 (0.94 - 1.05)	10.2 ± 0.4	0.89 (0.83 - 0.95)
7. Kinki 1	173 ± 7	1.05 (0.99 - 1.10)	10.8 ± 0.5	0.95 (0.93 - 0.97)
8. Kinki 2	167 ± 8	1.01 (0.95 - 1.07)	10.3 ± 0.9	0.89 (0.87 - 0.91)
9. Chyugoku	158 ± 6	0.95 (0.90 - 1.01)	10.4 ± 0.7	0.91 (0.89 - 0.93)
10. Shikoku	189 ± 7	1.14 (1.08 - 1.20)	11.9 ± 0.6	1.07 (1.05 - 1.09)
11. North Kyushu	178 ± 8	1.08 (1.02 - 1.14)	11.6 ± 0.9	1.01 (1.03 - 1.05)
12. South Kyushu	204 ± 8	1.23 (1.17 - 1.30)	13.9 ± 0.6	1.29 (1.27 - 1.32)

Mean ± SEM *p<0.0001 by ANOVA

**Table 2. Regional Difference in Dietary Intake for Recent 15 Years
from 1984 to 1998**

region	Amount of Dietary Nutrient Intake				
	*Energy (kcal/day)	*Protein (g/day)	*Carbohydrate (g/day)	*Lipid (g/day)	*Salt (g/day)
1. Hokkaido	2034 ± 14	80.8 ± 0.5	285 ± 3	56.6 ± 0.4	13.0 ± 0.2
2. Tohoku	2087 ± 16	82.2 ± 0.6	298 ± 4	56.6 ± 0.5	14.0 ± 0.2
3. Kanto 1	2052 ± 8	80.3 ± 0.2	281 ± 2	60.9 ± 0.3	12.6 ± 0.1
4. Kanto 2	2068 ± 13	80.1 ± 0.3	293 ± 3	57.8 ± 0.4	13.5 ± 0.1
5. Hokuriku	2060 ± 14	79.2 ± 0.3	295 ± 3	56.1 ± 0.5	13.0 ± 0.1
6. Tokai	2029 ± 10	78.4 ± 0.4	287 ± 3	57.0 ± 0.5	12.2 ± 0.2
7. Kinki 1	2041 ± 8	79.7 ± 0.4	281 ± 2	59.3 ± 0.5	11.6 ± 0.2
8. Kinki 2	2065 ± 17	80.5 ± 0.4	292 ± 4	57.5 ± 0.6	12.1 ± 0.2
9. Chyugoku	2041 ± 10	79.3 ± 0.4	287 ± 2	57.3 ± 0.3	12.4 ± 0.2
10. Shikoku	2022 ± 16	78.5 ± 0.6	289 ± 4	54.9 ± 0.6	11.8 ± 0.1
11. North Kyushu	2012 ± 12	78.6 ± 0.4	282 ± 3	56.8 ± 0.4	12.2 ± 0.1
12. South Kyushu	1995 ± 13	77.3 ± 0.4	278 ± 3	56.8 ± 0.5	12.1 ± 0.1

Mean ± SEM *p<0.0001 by ANOVA

Table 3. Linear and Multiple Correlations of Annual ESRD Incidence and Increasing Rate of ESRD with Dietary Nutrient Intake

	Annual ESRD Incidence (n=180)		Increasing Rate of ESRD (n=12)	
	simple correlation	multiple regression	simple correlation	multiple regression
multiple correlation coefficient		0.777 (p<0.0001)		0.817 (p=0.007)
Energy	-0.658 (p<0.0001)	-0.139 (F=3.5)	-0.606 (p=0.037)	-1.488 (F=16.7)
Protein	0.016 (p=0.83)	0.142 (F=3.6)	-0.225 (p=0.483)	1.038 (F=8.2)
Carbohydrate	-0.734 (p<0.0001)	-0.772 (F=261)	-0.521 (p=0.082)	0.240 (F=0.5)
Lipid	0.152 (p=0.041)	-0.125 (F=2.8)	-0.210 (p=0.513)	-0.277 (F=0.7)
Salt	0.142 (p=0.057)	0.257 (F=28.9)	-0.094 (p=0.770)	0.537 (F=3.2)

Significant factors are shown in bold figures.

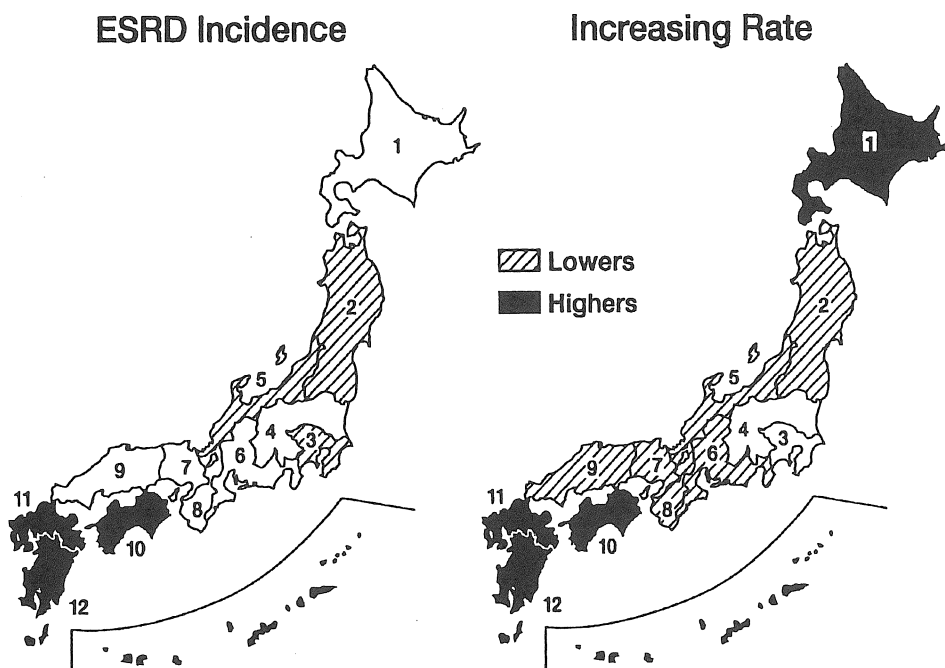


Figure 1. Maps on renal failure in Japan. The left panel indicates the regional difference in the mean annual incidence of ESRD during recent 15 years, while the right panel in the increasing rate of ESRD. Regions are classified into 3 categories: the lowers (shaded), the higher (closed) and other average regions (open). The number on the maps shows the regions; (1): Hokkaido; (2): Tohoku; (3): Kanto 1; (4): Kanto 2; (5): Hokuriku; (6): Tokai; (7): Kinki 1; (8): Kinki 2; (9): Chugoku; (10): Shikoku; (11): North Kyushu; (12): South Kyushu.

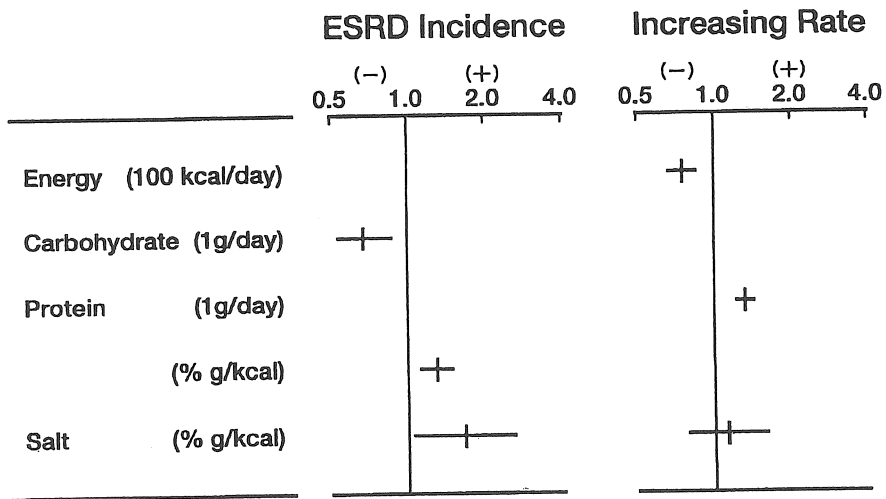


Figure 2. Effects of nutrient intake on the annual incidence of ESRD and the increasing rate of ESRD. Odds ratios of each nutrient component were illustrated for the annual incidence of ESRD and the increasing rate of ESRD. Horizontal lines indicates the mean and 95 % CI of odds ratios.

Regional Differences in End-Stage Renal Disease and Amount of Salt Intake in Japan

Genjiro Kimura

Department of Internal Medicine and Pathophysiology,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Summary

We recently showed regional differences in the incidence of end-stage renal disease (ESRD) within Japan which is generally ethnically homogenous, suggesting that factors other than genetic may contribute to the difference. Here, we examined regional differences in the amounts of dietary nutrient intake, especially protein and salt, in our search for an explanation.

Annually, the Japanese Society for Dialysis Therapy reports the numbers of patients entering maintenance dialysis in each prefecture of Japan. We used the findings for 1984 to 1998 to calculate the annual ESRD incidence and the increasing rate of ESRD in each of 12 regions of Japan. Then, the regional differences were analyzed in relation to the amounts of nutrient intake reported annually by National Nutrition Survey in corresponding regions for these 15 years. As in our 1982-1998 study, there were marked regional differences in both annual ESRD incidence and increasing rate of ESRD ($p < 0.0001$; one-way repeated-measures ANOVA). We also found regional differences in dietary intake of each nutrient ($p < 0.0001$). The annual ESRD incidence was negatively correlated with energy intake mainly due to carbohydrate ($r = -0.5$, $F = 61$, $n = 180$), while positively correlated with both protein (protein/energy: $r = 0.3$, $F = 17$) and salt (salt/energy: $r = 0.1$, $F = 5$) intakes. The increasing rate of ESRD was negatively correlated with energy intake ($r = -1.5$, $F = 17$, $n = 12$), while positively correlated with protein intake ($r = 1.0$, $F = 8$).

The present study, relating regional differences between ESRD dynamics and the amounts of nutrient intake in a nation wide population of Japan, on a macro level revealed the renal protective effects of dietary restriction of both protein and salt, suggested by animal models of progressive nephropathies but yet unproved by large-scale clinical trials.