

1 回採取尿を利用した子どもの正確な塩分摂取量評価法の開発

加藤 沙耶香, 中川 朝子, 伊藤 由起, 上島 通浩

名古屋市立大学大学院医学研究科環境労働衛生学

概要

【目的】小児期の食塩摂取量と塩味の嗜好性との間には正の相関関係があると考えられており、小児の塩分摂取量を推定することは、将来の適切な塩分摂取量管理の鍵となる。1 日塩分摂取量は随時採取尿のクレアチニン(Cr)濃度、24 時間尿中 Cr 排泄量およびナトリウム(Na)濃度から推定され、成人では 24 時間尿中 Cr 排泄量(24UCr)を算出する際に性別、身長、体重を用いたり、尿中クレアチニン(Cr)排泄量が 1 日当たり約 1 g であることを利用したりしている。しかし、小児ではこの式の一部である 24UCr の算出法が確立していないため、これを明らかにすることが小児の 1 日塩分摂取量を推定するために必要である。

【方法】愛知県在住の 6~12 歳の 204 人の男女を対象とした。夜尿のある者、筋疾患、腎疾患、神経疾患など Cr 排泄に影響を与える可能性のある者は除外した。1 日分の個々の尿検体を回収し、尿中 Cr、Na 濃度、比重および身長、体重、筋肉量、脂肪量を測定し、既存の Cr 算出方法と比較するために Bland-Altman プロットを用いた。さらにテストデータと検証データを 4:1 に分けて機械学習を行い、重回帰分析を用いて、24UCr を推定する式を確立し、この結果を用いて 1 日塩分摂取量の推定とその評価を行った。

【結果】平均年齢は 8.6 歳(SD, 1.5)、月齢は 109.5 ヶ月(SD, 17.3)であった。身長、体重、体格指数(BMI)、体表面積に男女差はなかったが、男児の筋肉率の平均値は女児より有意に高かった。Cr 濃度、Na 濃度、比重、尿量に男女差はなかった。1 日尿から得られた推定塩分摂取量は 4.6 g であった。Bland-Altman プロットでは、比較した 10 手法のうち 9 手法で固定誤差、比例誤差、またはその両方が見られた。機械学習による最良のモデルをもとに重回帰分析による推定式を作成した。また、この結果を用いた 1 日塩分摂取量の予測方法においては比例誤差があった。

【考察】本研究の結果から得られた推定 1 日塩分推定摂取量は過去の報告や令和元年国民栄養調査における報告よりも低かった。24UCr の推定式から推定した 1 日塩分摂取量の評価方法には誤差があり、さらなる改善が必要であると考えられた。

【今後の課題】本研究では、10 歳以上の子どもの参加者の割合が少なく、対象者を増やす必要がある。今後、さらに精度の高い塩分摂取量の推定式を完成させるためには、Na 排泄量と Cr 排泄量の関係についてさらなる検討が必要である。

1. 研究目的

小児期の食塩の摂取量と塩味の嗜好性は正の相関がある⁽¹⁾とされており、小児期における適量の塩分摂取の実現が成人における塩分摂取量抑制の鍵となる。しかし、小児期において、個々人の塩分摂取量の把握をする機会はなく、保護者は子どもの食事の改善の可否についての

判断ができない。そこで、子どもにも適用でき、簡便で頻回に評価が可能な食塩摂取量の推定法を確立し、子どもにおける塩分摂取量の評価と適正な量の塩分摂取への指導につなげる必要がある(Fig. 1)。食塩摂取量の評価法には、1) 食事記録による調査や、2) 早朝尿(起床後最初の尿)または随時尿(早朝尿以外の 1 回採取尿)中のナ

トリウム(以下Na)及びクレアチニン(以下Cr)の濃度を算出する方法がある。1) は思い出しなどにより客観性が乏しいため、より精度の高い塩分摂取量評価のためには、2) の尿中分析が必要である。尿は希釈や濃縮され、尿中NaやCr濃度は変動するが、尿中Crは1日における排泄量が一定である。このことを利用して、Fig. 2 に示した式により1回尿(早朝尿または随時尿)の尿中Na濃度と尿中Cr濃度から算出が可能である。成人では当該式の24時間尿中Cr排泄量を性別、身長、体重から算出した値を代入したり⁽²⁾、尿中Cr排泄量が1日当たり約1gであることを利用したりして推定1日塩分摂取量の評価がされて

いる。しかし、小児ではこの式の一部である24時間Cr排泄量の算出法が確立していないため、推定1日塩分摂取量の評価ができない。そこで申請者らは小児の1回尿中Cr濃度を利用した24時間尿中Cr排泄量推定式を確立し、この結果を利用し食塩摂取量の推定を行う必要があると考えた。

本研究の中心は、小児の1回尿中Cr濃度を利用した24時間尿中Cr排泄量推定式の確立である。この結果を利用し食塩摂取量の推定を行う。以下の2つの方法で研究を進めた(Fig. 3 参照)。

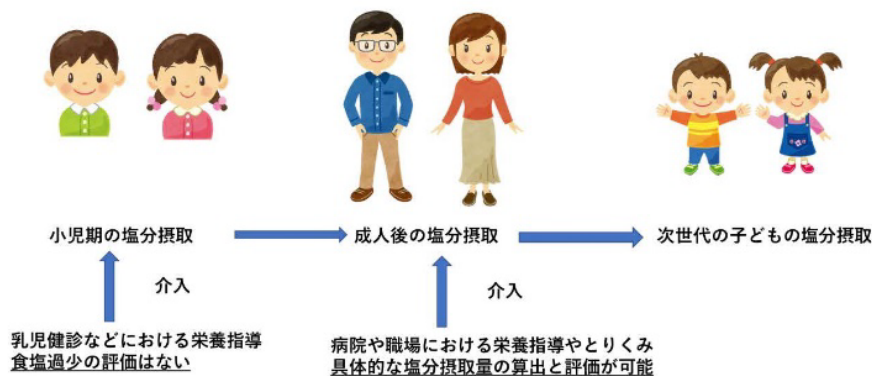


Fig. 1 食塩摂取の世代間における影響と減塩の取り組み

$$24\text{時間尿中Na排泄量(mEq/day)} = 21.98 \times \left(\frac{1\text{回尿Na排泄濃度(mEq/L)}}{1\text{回尿Cr排泄濃度(mg/dL)}} \div 10 \times 24\text{時間Cr排泄量(mg/day)} \right)^{0.392}$$

$$\text{推定1日塩分摂取量(g)} = \frac{24\text{時間尿中Na排泄量}}{1.7}$$

成人は算出式が確立
日本人小児に適した算出式がない

Fig. 2 推定1日塩分摂取量の算出式(田中らによる算出法⁽²⁾)

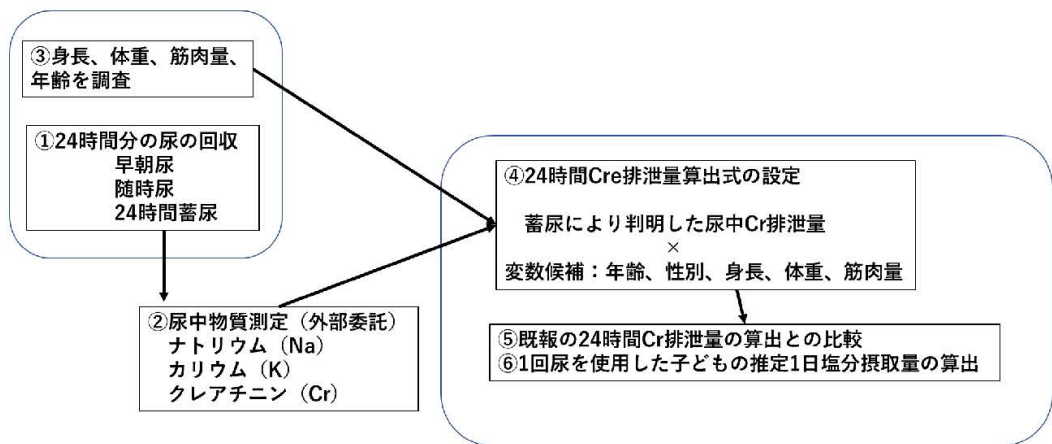


Fig. 3 研究計画

2. 研究方法

2.1 対象者

対象者は愛知県在住の6~12歳の男女(男児113人, 女児91人)であり, そのうち131名は, 子どもと環境に関する全国調査(エコチル調査)⁽³⁾の愛知ユニットセンター所属の参加者⁽⁴⁾で73名はエコチル調査参加者ではない愛知県在住の子どもである。本研究は愛知県で2021/10/16~2023/9/18までの期間に実施した。

夜尿症のない児童を対象とし, Cr濃度に影響を及ぼす腎疾患, 筋疾患, 神経疾患のある児童は除外した。また, Crの排泄に影響を与えないその他の疾患を有する小児は本研究の対象とした。また, 1日尿量が254ml未満の被験者は採尿が正しく行えなかったと考え除外した。

すべての被験者の両親から文書によるインフォームド・コンセントを得, 本研究は名古屋市立大学の倫理審査委員会の承認を得た。

2.2 測定方法

2.2.1 尿検体の回収と測定

調査参加者とその保護者には, 24時間採尿について説明した。同意した被験者には, 採尿用のプラスチックカップと採尿時間の記録用紙を配布した。また, 被験者の病歴に関する質問票に回答を依頼した。

被験者は初日の第1排尿(FVU)は採取せず, 2回目の排尿(SVU)から, 毎回1回分の尿をカップに入れ, 2日目のFVUまで採取した。

採尿の際には, 毎回記録用紙に排尿時刻を記入し, 採取尿はスタッフが回収するまで室温で保管した。サンプル採取時の行動や処置に制限は, 設けなかった。尿の入ったコップは, 調査場所に持参するか, 調査員が被験者の自宅で回収しその後4°Cで冷蔵保存した。

各カップの尿量を測定し, 尿が研究室に到着してから3日以内に1日の尿排泄量を算出した。その後, 各尿サンプルを24時間尿と同じ割合で混合した。比重はアタゴUG-D(アタゴ, 大阪, 日本)で測定した。特定スポット尿(FVU, SVU, 午後3時以降に採取した第3尿(TVU))および24時間尿のNa, K, Cr濃度は, 株式会社H.U.フロンティア(日本, 東京)で分析した。

2.2.2 身体測定

参加者全員の身長, 体重, 筋肉量, 脂肪量を測定した。身長はSECA213(スタディオメーター;SECA社, ドイツ,

ハンブルグ)で2回測定し, 2つの値の差が1cm以下の場合には2値の平均を記録した。差が1cm以上の場合には, 3回目の計測を行い, 近い値同士の平均値を記録した。体重はタニタMC780A体組成計(タニタ, 東京, 日本)で1回測定した。これらの値は, 十分な訓練を受けたスタッフが測定した。

2.3 統計分析

2.3.1 Bland-Altman プロットを用いた報告されている推定値との比較

推定値を既存のクレアチン排泄量推定式⁽⁵⁻¹⁰⁾の推定値と比較した。Bland-Altman plot⁽¹¹⁾を用いて妥当性を評価した。

2.3.2 特徴量の選択と検証

2.3.2.1 機械学習による検証

欠損値のある7名のデータを除外し, 完全なデータセットを作成した。データはトレーニング用とテスト用にそれぞれ80%, 20%に分割した。機械学習モデルの開発には, 参加者の年齢, 性別, 身長, 体重, Cr濃度, 各尿の比重, 排尿間隔を含む26の変数を使用した。特徴値を正規化した後, 特徴選択を行った。RFECV(Recursive Feature Elimination with Cross-Validation)とは, 再帰的な処理により, 重要度に応じて特徴量をランク付けし, 予測精度を向上させるために, モデルから弱い特徴量, 依存関係, 共線性を排除する特徴量選択の手法である。我々はRFECVと選択演算子(Lasso)モデルを実行し, 10回のクロスバリデーションを用いてテストした。これらの特徴は決定係数に基づいて評価した。次に, 上位5つの特徴量の中から少なくとも1つの特徴量を選択する網羅的特徴選択を行った。次に, 網羅的特徴選択(EFS)を行い, 上位5つの特徴の中から少なくとも1つの特徴を選択した。最後に, 20回のクロスバリデーションを行い, 学習モデルのLambdaパラメータチューニングを10万回繰り返し, Lasso法の最適なLambdaパラメータを選択した。

特徴量を選択した後, k-foldクロスバリデーション法を用いてテストデータを用いてモデルを評価し, 10回のクロスバリデーションで検証を行った。

また, 特徴量として筋肉量を26の変数に加えた場合のモデルも上記と同様の手法で評価した。

2. 3. 2. 2 重回帰分析

機械学習によって得られたモデルにおける特徴量を変数とした重回帰分析を行い、24 時間 Cr 排泄量の推定式を作成した。

2. 3. 3 Na 排泄量予測の検証

機械学習の結果を用いて、FVU, SVU, TVU の 3 種類のスポット尿を用い、Tanaka ら⁽²⁾と Okuda⁽¹²⁾らが報告した方法で Na 排泄量予測値を算出した。そして、Bland-Altman plot を用いて、それぞれの予測値と Na 排泄量の実測値を比較した。

2. 3. 4 解析ソフトウェア

R バージョン 4.31 と "blandr" パッケージを、Bland-Altman プロットと解析目的で使用した。

機械学習モデルの学習には、Python バージョン 3.9.13, "scikit-learn" ライブラリバージョン 1.2.1, "mlxtend" ライブラリバージョン 0.21.0 を使用した。

重回帰分析は、R バージョン 4.3.1 を使用した。

3. 研究結果

3. 1 対象者における測定結果

本研究の対象者の特徴を **Table 1** に示す。平均年齢は 8.6 歳 (SD; 1.5), 月齢は 109.5 ヶ月 (SD; 17.3) であった。身長, 体重, 体格指数 (BMI), Mosteller 式⁽²⁴⁾から算出した体表面積に男女差はなかったが, 男児の筋肉率の平均値は女児より有意に高かった。Cr 濃度, Na 濃度, カリウム濃度, 比重, 尿量に男女差はなかった (**Table 1**)。

3. 2 Bland-Altman プロットを用いた報告されている推定値との比較対象者における測定結果

Bland-Altman プロットでは, 比較した 10 手法のうち 9 手法で固定誤差, 比例誤差, またはその両方の誤差を示す偏りが見られた (**Table 2, Fig. 4**)。平均差, 偏りの傾向, 95%一致限界 (LOA) を **Table 2** に示した。方法の固定誤差は C の方法では見られなかった。体重による算出法である A 法と C 法では比例誤差は見られなかった。他の方法 (B 法, E~J 法) ではいずれも誤差があった。

Table. 1 対象者 (n = 204)

	All (n = 204)	男児 (n = 113)	女児 (n = 91)	p
年齢(歳)	9.7 ± 1.5	8.7 ± 1.4	8.6 ± 1.6	0.56
月齢(ヶ月)	109.6 ± 17.3	109.8 ± 16.2	109.4 ± 18.6	0.88
身長(cm)	131.3 ± 10.9	132.5 ± 9.9	129.8 ± 11.8	0.07
体重(kg)	28.6 ± 7.2	29.3 ± 7.2	27.6 ± 7.0	0.08
体格指数(BMI) (kg/m ²)	16.3 ± 2.3	16.6 ± 2.6	16.1 ± 1.9	0.18
体表面積(m ²)	1.02 ± 0.16	1.04 ± 0.15	0.99 ± 0.17	0.07
体脂肪率(%)	14.6 ± 6.7	13.8 ± 7.9	15.7 ± 4.7	< 0.05
筋肉量(kg)	2.9 ± 4.5	23.7 ± 4.2	21.9 ± 4.7	< 0.01
CreU ₂₄ (mg/dL)	71.87 [55.44-92.24]	73.58 [56.56-94.19]	69.45 [53.30-88.45]	0.18
NaU ₂₄ (mEq/dL)	148.5 [110.8-189.0]	159.0 [113.5-194.0]	138.0 [105.5-175.0]	0.06
KU ₂₄ (mEq/dL)	42.50 [32.20-55.38]	45.50 [33.00-58.40]	39.70 [30.50-51.50]	0.07
SG ₂₄	1.020 [1.015-1.025]	1.021 [1.016-1.026]	1.019 [1.015-1.024]	0.10
UV ₂₄ (mL)	686.0 [531.6-922.5]	697.0 [555.0-967.0]	648.0 [512.5-888.5]	0.26

値は平均値 ± 標準偏差, または中央値 [四分位範囲], P 値は Mann-Whitney U 検定に基づく。

CreU₂₄: 24 時間尿中クレアチニン濃度; NaU₂₄: 24 時間尿中のナトリウム濃度; KU₂₄: 24 時間尿中カリウム濃度; SG₂₄: 24 時間尿の比重; UV₂₄: 24 時間尿量, 体表面積は以下のように計算される。体表面積 = $\sqrt{((\text{身長} * \text{体重}) / 3600)}$

Table. 2 既報のクレアチニン排泄量推定式とその適合

方法	性別	計算式	固定誤差 (95%CI)	比例誤差 (p)	95% LOA	引用文献
A	男女	BW x 20.7	68.0 (56.4, 79.7)	0.04 (0.37)	-97.5 to 234.0	(5)
B	男	BW x 23	72.2 (57.9, 86.6)	0.21 (<0.001)	-131.4 to 275.8	(10)
	女	BW x 18				
C	男	BW x 20	-1.1 (-13.6, 11.4)	0.05 (0.30)	-178.6 to 176.3	(5)
	女	BW x 16				
D	男女	一律 800 mg/day	-23.0 (-42.7, -3.2)	-2.0 (<0.001)	-303.1 to 257.2	
E	男	age x (-12.63) + BW x 15.12 + BH x 7.39 + 79.9	664.3 (635.0, 693.0)	0.74 (<0.001)	248.7 to 1079.9	(9)
	女	age x (-4.72) + BW x 8.58 + BH x 5.09 + 74.95				
F	男女	CreF x 0.015/(SGF-1)	-36.0 (-63.8, -8.1)	0.65 (<0.001)	-431.9 to 360.0	(5)
G	男女	CreF x 0.022/(SGF-1)	191.3 (149.8, 232.9)	1.0 (<0.001)	-398.7 to 781.3	(5)
H	男女	論文掲載の表を適用	-100.0 (-111.7, 89.3)	-0.28 (<0.001)	-252.4 to 52.4	(8)
I	男	UV ₂₄ x 104.4	262.6 (219.6, 305.7)	1.1 (<0.001)	-348.7 to 874.0	(7)
	女	UV ₂₄ x 99.48				
J	男	BW x 1.085 x [(BH - 168) x 0.0564 + 6.265]	66.8 (55.0, 78.6)	0.04 (0.37)	-100.8 to 234.4	(6)
	女	BW x 1.085 x 2.045 x exp[(BH - 90) x 0.01552]				

LOA: 許容範囲; BW: 体重; BH: 身長; CreF: 初回尿クレアチニン濃度; UV₂₄: 24 時間尿量; SGF: 早朝尿比重

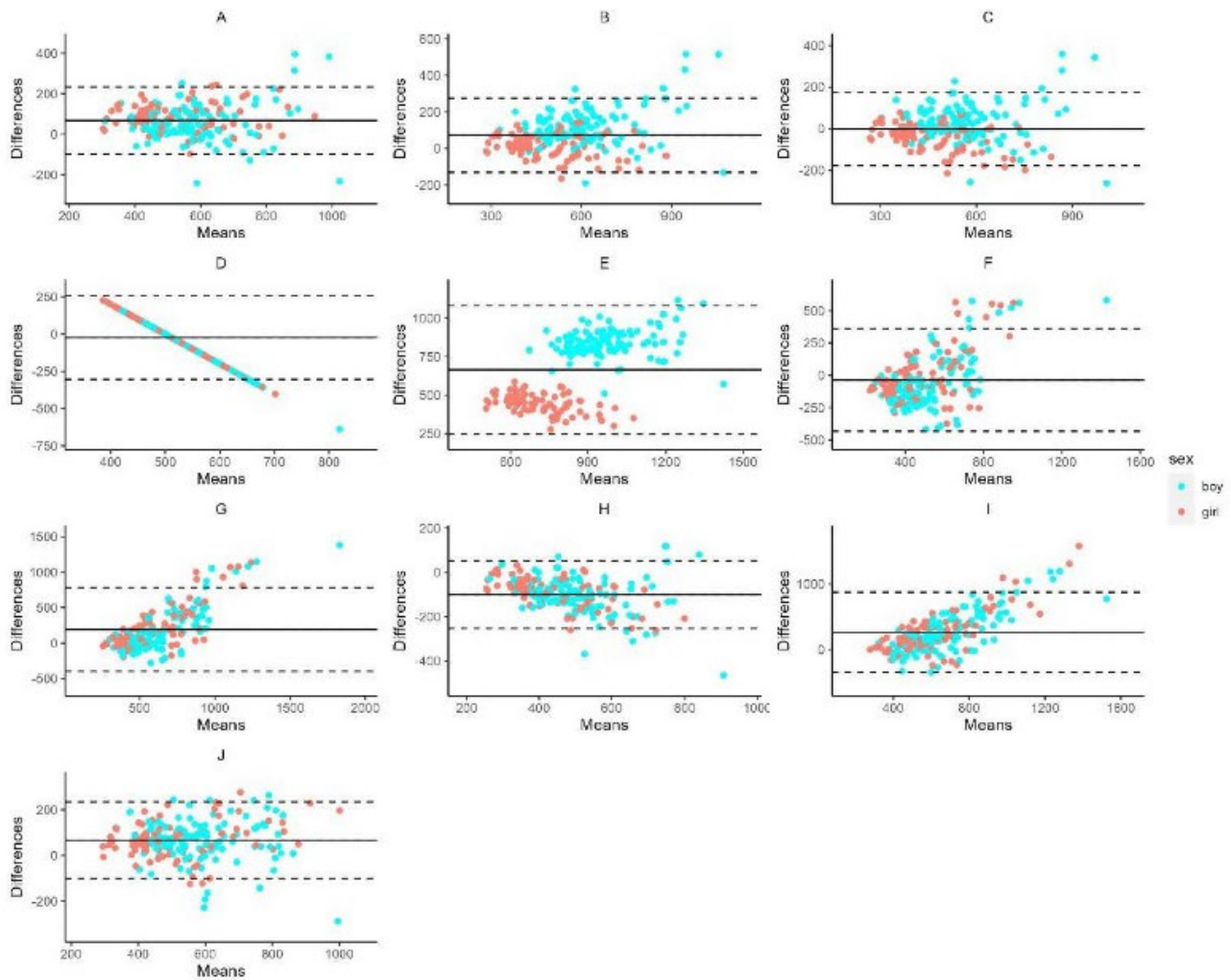


Fig. 4 24 時間クレアチニン排泄量の推定値と測定値間の Bland-Atman プロット
 クレアチニン排泄量は **Table 2** で得られた計算を用いて推定した。横軸は推定排泄量と実測排泄量の平均値、縦軸は推定排泄量と実測排泄量の差を示す。
 男子:水色, 女子:桃色, 横実線:差の平均値, 横破線:平均値 \pm 1.96 s.d.

3. 3 24 時間 Cr 排泄量の計算式の検討

3. 3. 1 機械学習の結果

RFECV による特徴量重要度の順位結果を **Table 3** に示す。学習データにおける Lasso モデル構築においては、選択した特徴量が 4 個の時の平均精度が 0.727 であり、平均精度が最も高かった。そこで、性別、年齢、身長、体表面積、FVU 中の Cr 濃度 (CrF) を FVU の排泄間隔で割った値 (CrF/h) を重要度 1~2 の特徴量として選択し、選択した特徴量のうち少なくとも 1 つを選択する EFS とモデルを比較した。その結果、性別、年齢、体表面積を用いたモデルの決定係数が最も高かった。Lambda パラメータ

チューニング後クロスバリデーションによるトレーニングデータの決定係数は 0.717 であった。(Table 4)。テストデータでは、決定係数は 0.655 であった。また、筋肉を特徴量としたモデルを検討したところ、学習データの決定係数は 0.724、テストデータの決定係数は 0.709 であった。

3. 3. 2 重回帰分析における結果

重回帰分析モデルは、EFS モデルの機械学習結果を用いて検討し、修正決定係数の高いものから 10 モデルを選択した。EFS の機械学習結果として、性別、年齢、身長、体表面積、CrF/h を用いた重回帰分析モデルを検討した。そして、修正決定係数の高いものから 10 モデ

ルを選択した。全データを利用して算出した各モデルの切片、係数、修正 R2 乗を Table 5 に示す。性別、年齢、体表面積を含むモデル1の修正 R2 乗は0.764であった。モデル2は、モデル1に CrF/h を加えたものである。このモデルでは、修正 R 二乗は 0.769 であった。各モデルの切片と係数はすべて有意であった。

モデル1の回帰を式とし、Bland-Altman plot を確認すると、差の平均は 1.6e-13 mg/dl、95%LOA は-135.2 ~135.2、比例誤差は 0.14 で有意であった。

そこで比例誤差を Fig. 5 のように調整した。有意な誤差を調整し下記の予測式を設定した。

$$1 \text{ 日尿中 Cr 排泄量 (mg/day)} = -299.81 - \text{性別(男} = 1, \text{女} = 2) * 43.94 + \text{年齢} * 17.59 + \text{体表面積} * 722.45$$

$$\text{体表面積} = \sqrt{\text{身長 (cm)} * \text{体重 (kg)} / 3600}$$

Table. 3 特徴量の優先順位(テストデータより算出)

特徴量	順位	特徴量	順位	特徴量	順位
性別	1	早朝尿 Cr/比重	7	体重 Z スコア	16
年齢(歳)	1	早朝尿 Cr/排尿間隔(時間)	8	早朝尿比重	17
身長(cm)	1	早朝尿 Cr(mg/dL)	9	体格指数(BMI) Z スコア	18
体表面積(m ²)	1	早朝尿 K(mEq/dL)	10	第2尿 Cr(mg/dL)	19
早朝尿 Cr(mg/dL)/排尿間隔(時間)	2	早朝尿 Na(mEq/dL)	11	15時以降の排泄尿の比重	20
第2尿 Cr/排尿間隔(時間)/比重	3	体格指数(BMI)(kg/m ²)	12	第2尿比重	21
早朝尿 Cr/排尿間隔(時間)/比重	4	体重(kg)	13	15時以降の排泄尿 Cr	22
第2尿 Cr/比重	5	身長 Z スコア	14		
15時以降の排泄尿 Cr/比重	6	早朝尿までの採尿間隔(時間)	15		

Cr: 尿中クレアチニン濃度; K: 尿中カリウム濃度; Na: 尿中ナトリウム濃度

Table. 4 トレーニングデータ(n = 155)から得たモデルと特徴量およびテストデータにおける決定係数

Model No	特徴量	平均決定係数	調整後平均決定係数
1	性別, 年齢, 体表面積	0.731	0.725
2	性別, 年齢, 体表面積, 早朝尿 Cr (mg/dL)/排尿間隔(時間)	0.731	0.724
3	性別, 体表面積	0.724	0.721
4	性別, 体表面積, 早朝尿 Cr (mg/dL)/排尿間隔(時間)	0.725	0.720
5	性別, 年齢, 身長, 体表面積	0.727	0.720
6	性別, 年齢, 身長, 体表面積, 早朝尿 Cr (mg/dL)/排尿間隔(時間)	0.727	0.718
7	性別, 身長, 体表面積	0.722	0.717
8	性別, 身長, 体表面積, 早朝尿 Cr (mg/dL)/排尿間隔(時間)	0.724	0.717
9	年齢, 体表面積	0.717	0.713
10	年齢, 体表面積, 早朝尿 Cr (mg/dL)/排尿間隔(時間)	0.717	0.712

Cr : 尿中クレアチニン濃度

Table. 5 重回帰分析結果 (n = 204)

Model No	切片	性別 男:1 女:2	年齢(歳)	身長(cm)	体表面積 (m ²)	早朝尿 Cr/ 排尿間隔 (mg/dL/hour)	調整 R ²
1	-198.96 (<0.001)	-38.54 (<0.001)	15.43 (<0.01)		633.73 (<0.001)		0.764
2	-220.22 (<0.001)	-37.96 (<0.001)	13.77 (<0.01)		642.37 (<0.001)	2.39 (<0.05)	0.769
3	-186.30 (<0.001)	-35.72 (<0.001)			748.55 (<0.001)		0.755
4	-211.97 (<0.001)	-35.39 (<0.001)			744.37 (<0.001)	2.7 (<0.01)	0.763
5	-291.47 (<0.001)	-37.61 (<0.001)	11.84 (<0.05)	1.37 (0.15)	576.72 (<0.001)		0.764
6	-342.59 (<0.001)	-36.70 (<0.001)	9.01 (0.14)	1.79 (0.15)	568.59 (<0.001)	2.6 (<0.01)	0.771
7	-369.21 (<0.001)	-35.18 (<0.001)		2.63 (<0.001)	588.61 (<0.001)	2.8 (<0.01)	0.761
8	-404.67 (<0.001)	-34.82 (<0.001)		2.75 (<0.01)	576.55 (<0.001)		0.769
9	-267.86 (<0.001)		13.42 (<0.05)		663.72 (<0.001)		0.747
10	-288.84 (<0.001)		11.74 (<0.05)		672.22 (<0.001)	2.5 (<0.05)	0.753

カッコ内は p 値を表す。Cr : 尿中クレアチニン濃度

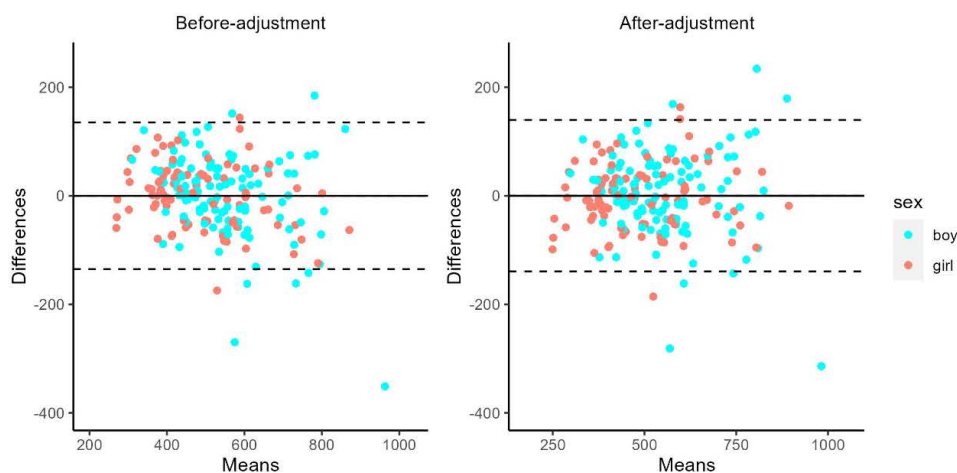


Fig. 5 24 時間クレアチニン排泄量の推定値と測定値間の Bland-Altman プロット

クレアチニン排泄量は回帰分析で得られた計算を用いて推定した。横軸は推定排泄量と実測排泄量の平均値, 縦軸は推定排泄量と実測排泄量の差を示す。

男子:水色, 女子:桃色, 横実線:差の平均値, 横破線:平均値 \pm 1.96 s.d.

3. 3. 3 Na 排泄量の検討

Na 排泄量の測定値の中央値は 77.4 mEq/日であった。これは推定 1 日塩分量として換算すると 4.6 g に相当する。

Bland-Altman プロットの結果, 田中の式を用いた FVU, SVU, TVU のいずれの Na 排泄量予測法にも誤差が認められた。各尿の Na 濃度を用いる方法では比例誤差があった (Fig. 6)。

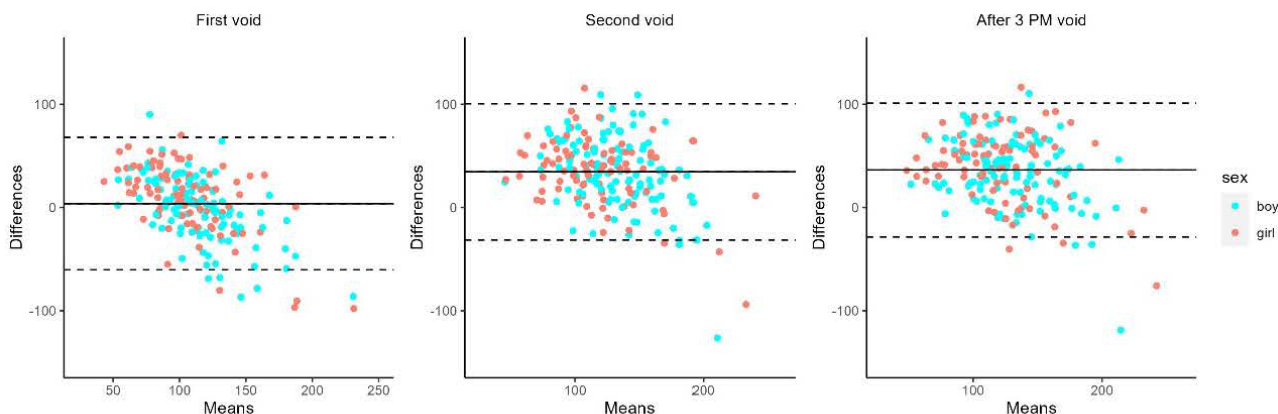


Fig. 6 24 時間ナトリウム排泄量の推定値と測定値間の Bland-Altman プロット

ナトリウム排泄量は田中らの報告による方法で推定した。24 時間クレアチニン排泄量は性別、身長、体重から回帰分析の結果を用いて算出した。横軸は推定排泄量と実測排泄量の平均値、縦軸は推定排泄量と実測排泄量の差を示す。

男子:水色, 女子:桃色, 横実線: 差の平均値, 横破線: 平均値 \pm 1.96 s.d.

4. 考察

本研究では、性別、年齢、体表面積を変数とするモデルの推定式を開発した。機械学習によって最も決定係数の高かったこのモデルは Cr 排泄量が年齢、人種、身長、体重、筋肉量、性別に影響されることと一致している^(5, 13-20)。

機械学習の結果、筋肉を用いたモデルの学習データとテストデータの決定係数は使用しないモデルよりも高かった。しかし、筋肉量は生体電気的手法であり、特別な測定ツールがなければ筋肉量を測定することはできないため推定式として採用しなかった。

Cr 排泄量は、小児や高齢者では低く、白人では黒人より低く、切断、下肢麻痺、筋ジストロフィーのある人では低く、女性では低い。Cr の排泄量を性別、体格データ、参加者の居住国によって調整することは重要であると考えられる。日本人小児の 24 時間 Cr 排泄量に関する報告はあるが、日本人小学生における 24 時間 Cr 排泄量の推定に関する報告はない^(21, 22)。日本人小児の 24 時間 Cr 排泄量の変動は、性・体重、あるいは性・体重・身長による予測が大部分を占めることが報告されており⁽²²⁾、今回の結果と一致した。

Cr の 1 日排泄量を予測する方法として、日本人小児で報告されている 10 種類の方法⁽⁵⁻¹⁰⁾ を評価した。そして、より適切な排泄量予測法の係数を機械学習と回帰

分析により検討した。体重を用いる A 法、B 法では実測値に対する固定誤差があったが、C 法では固定誤差はなかった。C 法には比例誤差がなく、10 法中最も本研究での対象児童に適していた。しかし、C 法算出における調査に参加した小児は 21 名⁽⁵⁾であったため、この方法と我々の参加者 (n = 204) で作成した予測値とを比較した。我々の作成した性別、年齢、体表面積を用いる Cr 排泄量予測値と Cr 排泄量測定値との Bland-Altman plot の 95%LOA は C 法よりも小さかった。

また、奥田らは中学生を対象に Mage の方法を用いた塩分摂取量を、Bland-Altman plot を用いて検討したところ誤差はなかったと報告している⁽¹²⁾が、我々の研究では J の方法である Mage の方法においては固定誤差があった。

有意な変量となりうる要因は非常に多く、その中から最適な変量を選択すること必要がある。私たちの研究では、機械学習を用い、平均値の差や傾向の偏りが少ないことに加え、どのモデルが日本の子どもに最も適しているかを検討した。また、他の研究との違いとして、他の研究の被験者の年齢が 13~15 歳であるのに対し、本研究では 8 歳であるため、開発した予測式は小学生にも適用可能である。また、より実態に近い曝露量を評価することができ、誤分類を減らすことができると考えられる。

本研究では推定 1 日塩分摂取量は 4.6 g であった。令和元年度国民栄養調査において 1 日当たりの食塩摂取相当量の中央値が 1~6 歳では 5.0 g, 7~14 歳では 8.2 g と報告している⁽²³⁾。Takemoto らは尿中 Na 濃度から推定した塩分摂取量の中央値が 5.0 g/日であったと報告している⁽²⁴⁾。今回の我々の結果はこれらの報告より低い。我々の対象者には長期コホート研究であるエコチル調査参加者を含んでいるため、通常の集団よりも健康意識が高い可能性がある。

1 日 Na 排泄量を我々の Cr 予測法と田中らの方法⁽²⁾を用いて算出した。その計算には FVU, SVU, TVU を用いた。いずれの計算にも比例誤差があった。小児の食塩摂取量については、田中らの方法を使用した報告がある⁽²⁴⁻²⁸⁾が、Cr 排泄量の成人と小児の違いや、性差、体格による違いは考慮されていない。Dong らは、小児で評価した式は個人レベルの評価には十分な式とはいえないが、田中式は若年青年の平均的な集団の 24 時間 Na 摂取量を推定するための確からしい代替案を提供することができる⁽²⁹⁾と報告している。

本研究では初日のFVUの時刻は記録されておらず、採尿開始からの終了までの時間の長さを調整することができていないため、個人単位での厳密な 24 時間 Cr 排泄量とは誤差がある⁽²⁹⁾と考えるが、集団として算出する際には影響は少ない⁽²⁹⁾と考える。

今回は 1 回の食塩摂取量は日ごとに変化しており、複数日にわたって測定することにより食塩摂取量の評価はより正確に評価できると考えられる。

本研究は、日本人小学生に最も適している 24 時間 Cr 排泄量の推定式を検討した。この式は 24 時間 Cr 排泄量は、化学物質曝露や栄養摂取量の評価にも利用可能である。

本研究の一部には、環境省の子どもの健康と環境に関する全国調査の追加調査として実施されたものを含むが、本研究における見解は報告者自らのものであり、環境省の見解ではない。

5. 今後の課題

本研究では、6 歳から 12 歳の小学生を対象とした推定式の策定を目指したが、8 歳児が 79 名 (39%) を占める一方で 6 歳児が 11 名 (5%)、12 歳児が 8 名 (4%) と偏りがあるため、今後 6 歳や 12 歳の子どもの参加者を増やす必要がある。

また、我々の作成した 24 時間 Cr 排泄量を用いた田中式から算出した Na 排泄量には比例誤差があった。塩分摂取量の推定式は改善の必要がある⁽²⁹⁾と考える。

6. 文献

1. Mennella JA, Finkbeiner S, Lipchok SV, Hwang LD, Reed DR. Preferences for salty and sweet tastes are elevated and related to each other during childhood. *PLoS One*. 2014;9:e92201. doi:10.1371/journal.pone.0092201.
2. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. 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. doi:10.1038/sj.jhh.1001307.
3. Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, Yamazaki S, Isobe T, Tamura K, et al. Baseline Profile of Participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol*. 2018;28:99-104. doi:10.2188/jea.JE20170018.
4. Ebara T, Yamada Y, Shoji N, Ito Y, Nakagawa A, Miyachi T, et al. Cohort profile: Aichi regional sub-cohort of the Japan Environment and Children's Study (JECS-A). *BMJ Open*. 2019;9:e028105. doi:10.1136/bmjopen-2018-028105.
5. 田中 伸. 小児の尿生化学検査におけるクレアチニン補正の検討. 2011.
6. Mage DT, Allen RH, Kodali A. Creatinine corrections for estimating children's and adult's pesticide intake doses in equilibrium with urinary pesticide and creatinine concentrations. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008;18:360-8. doi:10.1038/sj.jes.7500614.
7. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*. 2005;113:192-200. doi:10.1289/ehp.7337.
8. Wang W, Du C, Lin L, Chen W, Tan L, Shen J, et al. Anthropometry-based 24-h urinary creatinine excretion reference for Chinese children. *PLoS One*. 2018;13:e0197672. doi:10.1371/journal.pone.0197672.
9. Kawasaki T, Uezono K, Kikkawa K, Utsunomiya H, Imamura K. Studies of Urinary Creatinine Excretion in Clinically Healthy Subjects. (3). Prediction of 24-Hour Creatinine Excretion in Urine from Age, Body Height, Body Weight and Lean Body Mass. *Journal of health science*. 1985. doi:info:doi/10.15017/440.p35-42. doi:info:doi/10.15017/440.
10. Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al. Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect*. 2000;108:A440-2. doi:10.1289/ehp.108-a440b.
11. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25:141-51. doi:10.11613/BM.2015.015.
12. Okuda M, Asakura K, Sasaki S. Estimation of daily sodium and potassium excretion from overnight urine

- of Japanese children and adolescents. *Environ Health Prev Med.* 2020;25:74. doi:10.1186/s12199-020-00911-3.
13. Jedrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Performance of 24-hour urinary creatinine excretion-estimating equations in relation to measured 24-hour urinary creatinine excretion in hospitalized hypertensive patients. *Sci Rep.* 2019;9:3593. doi:10.1038/s41598-019-40416-w.
 14. Gerber LM, Mann SJ. Development of a model to estimate 24-hour urinary creatinine excretion. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16:367-71. doi:10.1111/jch.12294.
 15. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:561-9. doi:10.1093/ajcn/75.3.561.
 16. Johner SA, Boeing H, Thamm M, Remer T. Urinary 24-h creatinine excretion in adults and its use as a simple tool for the estimation of daily urinary analyte excretion from analyte/creatinine ratios in populations. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:1336-43. doi:10.1038/ejcn.2015.121.
 17. De Keyzer W, Huybrechts I, Dekkers AL, Geelen A, Crispim S, Hulshof PJ, et al. Predicting urinary creatinine excretion and its usefulness to identify incomplete 24 h urine collections. *Br J Nutr.* 2012;108:1118-25. doi:10.1017/S0007114511006295.
 18. James GD, Sealey JE, Alderman M, Ljungman S, Mueller FB, Pecker MS, et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex, and age differences. *Am J Hypertens.* 1988;1:124-31. doi:10.1093/ajh/1.2.124.
 19. Hellerstein S, Simon SD, Berenbom M, Erwin P, Nickell E. Creatinine excretion rates for renal clearance studies. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:637-43. doi:10.1007/s004670100622.
 20. International Society of Nephrology. Kidney international supplements. In: Nature Pub. Group.
 21. Moriyama M, Saito H. Twenty four-hour urinary excretion of sodium, potassium and urea in Japanese children. *Tohoku J Exp Med.* 1988;154:381-8. doi:10.1620/tjem.154.381.
 22. Moriyama M, Saito H, Kabuto M. Relationship between twenty-four hour urinary creatinine excretion and weight, or weight and height of Japanese children. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1987;33:185-93. doi:10.3177/jnsv.33.185.
 23. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2019.
 24. Takemoto N, Millman J, Uema T, Yamakawa F, Okamoto S, Mori M, et al. Analysis of spot urine biomarkers and association with body weight in Japanese elementary schoolchildren. *Eur J Pediatr.* 2022;181:3879-88. doi:10.1007/s00431-022-04604-7.
 25. Seko C, Taguchi Y, Segawa H, Odani K, Aoi W, Wada S, et al. Estimation of salt intake and sodium-to-potassium ratios assessed by urinary excretion among Japanese elementary school children. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40:481-6. doi:10.1080/10641963.2017.1403620.
 26. Ohta Y, Iwayama K, Suzuki H, Sakata S, Hayashi S, Iwashima Y, et al. Salt intake and eating habits of school-aged children. *Hypertens Res.* 2016;39:812-7. doi:10.1038/hr.2016.73.
 27. Takada T, Fukuma S, Shimizu S, Hayashi M, Miyashita J, Azuma T, et al. Association between daily salt intake of 3-year-old children and that of their mothers: A cross-sectional study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20:730-5. doi:10.1111/jch.13256.
 28. Emamian MH, Ebrahimi H, Hashemi H, Fotouhi A. Salt intake and blood pressure in Iranian children and adolescents: a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21:62. doi:10.1186/s12872-021-01876-z.
 29. Dong J, Yan Y, Fan H, Zhao X, Mi J. Accuracy Validation of 8 Equations to Estimate 24-Hour Sodium by Spot Urine in Young Adolescents. *Am J Hypertens.* 2019;32:257-64. doi:10.1093/ajh/hpy178.

Development of an Accurate Method for Salt Intake Assessment in Children from a Single Urine Sample

Sayaka Kato, Asako Nakagawa, Yuki Ito, Michihiro Kamijima

Department of Occupational and Environmental Health,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Summary

It has been reported that there is a positive correlation between salt intake and salt taste preference in childhood. Therefore, estimation of salt intake in children is important for appropriate future salt intake management. Daily salt intake is estimated from creatinine (Cr) concentration in spot urine samples, 24-hour urinary Cr excretion (24UCr), and sodium (Na) concentration. In adults, 24UCr is calculated using sex, height, and weight, or calculated as 1 g per day. However, since the calculation method of 24UCr, which is part of this formula, has not been established for children, clarification of this is necessary to estimate daily salt intake in children.

The study included 24 boys and girls aged 6-12 years living in Aichi Prefecture. Individuals with nocturia and those with muscle, renal, or neurological diseases that might affect creatinine excretion were excluded. One-day urine samples were collected, and creatinine and sodium concentrations, specific gravity, and height, weight, muscle mass, and fat mass were measured. Bland-Altman plots were used to compare the results with existing creatinine calculation methods. Furthermore, machine learning was performed on the test and validation data, which were divided 4:1. Multiple regression analysis was used to establish an equation for estimating 24UCr. The results were used to estimate daily salt intake and its evaluation.

The mean age was 8.6 years (SD, 1.5) and 109.5 months (SD, 17.3). There were no significant differences in height, weight, body mass index (BMI), or body surface area between the sexes. However, the mean muscle mass of boys was significantly higher than that of girls. Furthermore, there were no differences in the concentration of creatinine (Cr), sodium (Na), specific gravity, or urine volume between the sexes. The estimated salt intake from daily urine was 4.6 g. Bland-Altman plots demonstrated fixed errors, trends, or both for nine of the ten methods. Regression analysis was employed to develop estimating equations based on the best model from machine learning. Additionally, trends were observed in the method for predicting daily salt intake using these results. The estimated daily salt intake obtained from the results of this study was found to be lower than that reported in previous studies and in the National Nutrition Survey of 2019.

The method of estimating the daily salt intake from the 24UCr estimation equation has been found to have some errors, and further improvement is necessary. Further study of the relationship between Na and 24Cr excretion is necessary to complete the salt intake estimation equation with even higher accuracy in the future.