

博士論文(要約)

Spot urine-based formulas for 24-hour urinary excretions of
nitrogen and potassium: development and validation

(随時尿に基づいた窒素およびカリウムの 24 時間尿中排泄量を
推定するための計算式: 開発および妥当性の検証)

苑 暁藝

論文の内容の要旨

論文題目 Spot urine-based formulas for 24-hour urinary excretions of nitrogen and potassium: development and validation

(随時尿に基づいた窒素およびカリウムの 24 時間尿中排泄量を推定するための
計算式：開発および妥当性の検証)

氏名 苑 暁藝

背景および目的

食事摂取量を正確に評価することは難しい。特に、栄養疫学研究において習慣的な食事摂取量を評価することは重要であるが、そのためには食事摂取の日間変動による偶然誤差を減らすことが不可欠である。24 時間尿中排泄量は、たんぱく質（窒素）、カリウムおよびナトリウムの 1 日の摂取量を評価するための客観的な生体指標として用いられるが、食事摂取における日間変動の影響は避けられない。よって、24 時間尿中排泄量に基づいて習慣的摂取量を推定するためには、24 時間蓄尿検体を複数回採取する必要がある。しかし、複数回にわたる 24 時間蓄尿は参加者にとって大きな負担であり、参加率や採尿の完全性の低下を招くおそれがあるため、大規模な疫学調査での実施は難しい。

24 時間蓄尿検体よりも簡便に採取可能な随時尿検体は、窒素、カリウムおよびナトリウムの 24 時間尿中排泄量を推定する代替手段となる可能性を秘めている。このうちナトリウムに関しては、随時尿に基づいて 24 時間尿中排泄量を推定するための計算式がすでにいくつか開発されており、その妥当性が様々な集団で検証されている。一方、窒素およびカリウムの 24 時間尿中排泄量の推定における随時尿の有用性については、ほとんど検討がなされてきていない。そこで本研究では、複数回の随時尿検体をもとに窒素およびカリウムの 24 時間尿中排泄量を推定するための計算式を開発し、その妥当性の検証を行った。

先行研究のレビュー（第 1 章）

第 1 章では、先行研究を網羅的にレビューし、随時尿に基づいて 24 時間尿中排泄量を推定するための計算式の開発と妥当性の検証に使用された方法と、各計算式の妥当性検証の結果をまとめた。対象とした論文は、一般成人の随時尿を用いて、窒素もしくはカリウムの 24 時間尿中排泄量を推定するための計算式の開発または妥当性の検証を行ったものである。すでにより多くの研究が蓄積されているナトリウムについても、同様の検討を行った。

抽出された 809 編の論文のうち、45 編をレビューに含めた。このうち、計算式の開発に関する論文は 12 編あり、16 個の式（カリウム：3 個、ナトリウム：13 個）が開発されていた。また、妥当性の検証に関する論文は 41 編あり、9 個の式（カリウム：2 個、ナトリウム：7 個）の妥当性が検証されていた。窒素については式の開発および妥当性の検証は行われていないことが明らかになった。抽出された式のなかで、複数回の随時尿および複数回

の 24 時間蓄尿検体をもとに開発されたものは 1 個（24 時間尿中ナトリウム排泄量を推定するためのもの）しかなかった。

妥当性に関しては、ほとんどの研究（40 本）において 24 時間蓄尿検体から得られた 24 時間尿中排泄量が基準として用いられていた。いずれの式も、集団レベルと個人レベルの両方において十分な推定能力を有していないことが明らかになった。この理由として、式の開発に用いられた集団と妥当性の検証に用いられた集団との間で 24 時間尿中排泄量の分布が異なったこと、1 回のみの随時尿および 24 時間蓄尿を用いたこと、性別を分けて式が開発されたことが示唆された。また、ナトリウムとカリウムの 24 時間尿中排泄量には日内変動があるため、計算式の開発の際と妥当性の検証を行う際に随時尿の採取時間をマッチさせなければ、集団レベルと個人レベルの両方において 24 時間尿中排泄量の推定に誤差が生じるかもしれない。

結論として、窒素およびカリウムの 24 時間尿中排泄量を推定するための随時尿の利用可能性に関する研究は十分に行われていないことが明らかになった。また、随時尿に基づいて 24 時間尿中排泄量を推定するための計算式の開発と妥当性の検証をする際には、複数回の随時尿および 24 時間蓄尿検体を使用すること、および、随時尿の採取時間と性別を考慮することが必要であるといえる。

窒素（第 2 章）

第 1 章の結果より、随時尿を用いた 24 時間尿中窒素排泄量を推定するための計算式が、まだ開発されていないことが明らかになった。そこで、47 都道府県に在住の 20～69 歳の男女 369 名（男性 193 名、女性 176 名）から得られた 3 回の午後の随時尿および 2 回の 24 時間蓄尿検体を用いて、随時尿をもとにした 24 時間尿中窒素排泄量の計算式を開発し、その妥当性の検証を行った。

第 1 章で行われたレビューで得られた知見に基づき、男女別の計算式を開発した。参加者をランダムに開発群（計 188 名）と検証群（計 181 名）に割り付けた。開発群において、線形重回帰分析から式を導き出した。ここで、目的変数は、2 回の 24 時間蓄尿検体から得られた 24 時間尿素窒素（尿中窒素のうちおよそ 85%を占める）排泄量の平均値である。先行研究をもとに候補として選んだ独立変数は、3 回の随時尿中のクレアチニン調整済み尿素窒素濃度の平均値、年齢、身長と体重である。候補となる独立変数と目的変数の間の二次関係、および各候補となる独立変数の間の相互作用を検討した上で、赤池情報量基準をもとに式に入れる独立変数を決定した。開発された計算式には、3 回の随時尿中のクレアチニン調整済み尿素窒素濃度の平均値に加えて、男性の式においてはさらに体重が含まれ、女性の式においてはさらに年齢、年齢の平方、体重が含まれた。その結果、決定係数は男性で 0.46、女性で 0.44 であった。

次に、検証群のデータを用いて、2 回の 24 時間蓄尿検体から得られた 24 時間尿素窒素排泄量の平均値と、計算式から推定された 24 時間尿中窒素排泄量を比較した。男女とも、両

者の集団平均値に有意な差は認められなかった（男性： $P=0.45$ 、女性： $P=0.44$ ）。また、比較的良好な相関関係が男女ともで示された（スピアマン相関係数：男性で 0.52、女性で 0.59）。一方で、個々人における推定誤差の程度は大きく（相対誤差 $\pm 10\%$ 以上の参加者の割合：男性で 55%、女性で 60%）、個人レベルの推定能力は低いといえた。特に、排泄量が少ない参加者では過大評価され、排泄量が多い参加者では過小評価される傾向にあった。

結論として、本章で開発された随時尿に基づく 24 時間尿中窒素排泄量の計算式は、個人レベルで 24 時間尿中排泄量を正確に推定することは難しいものの、集団平均値の推定や個人の順位づけに利用できる可能性が示唆された。

カリウム（第 3 章）

第 1 章より、先行研究において開発された、随時尿を用いて 24 時間尿中カリウム排泄量を推定するための式は、複数回の随時尿および 24 時間蓄尿検体を用いて開発されたものはなかったことが明らかとなった。そこで本章では、第 2 章と同じ調査データを用いて、3 回午後の随時尿および 2 回の 24 時間蓄尿検体を用いて、随時尿に基づく 24 時間尿中カリウム排泄量の計算式を開発し、その妥当性を検証した。

第 2 章と同様に、参加者を開発群（計 181 名）と検証群（計 188 名）にランダムに割り付けた。第 1 章から得られた知見に基づき、第 2 章と同じく男女別の式を開発した。開発群において、線形重回帰分析から式を導き出した。目的変数は、2 回の 24 時間蓄尿検体から得られた 24 時間カリウム排泄量の平均値、先行研究をもとに選んだ候補因子は、3 回の随時尿中のクレアチニン調整済みカリウム濃度の平均値、年齢、身長と体重である。また、各候補因子と目的変数の間の二次関係、および各候補因子の間の相互作用を検討した。それ以外の独立変数についての選択基準を使わなかった。開発された計算式には、3 回の随時尿中のクレアチニン調整済みカリウム濃度の平均値に加えて、男性の式においてはさらに体重が含まれた。決定係数は男性で 0.42、女性で 0.37 であった。

第 2 章と同じように、検証群のデータを用いて、2 回の 24 時間蓄尿検体から得られた 24 時間カリウム排泄量の平均値と、計算式から推定された 24 時間尿中カリウム排泄量を比較した。男女とも、両者の集団平均値に有意な差はみられなかった（男性： $P=0.91$ 、女性： $P=0.49$ ）。また、比較的良好な相関関係が男女ともで示された（スピアマン相関係数：男女とも 0.52）。一方で、個々人における推定誤差の程度は大きく（相対誤差 $\pm 10\%$ 以外の参加者の割合：男性で 66%、女性で 73%）、個人レベルの推定能力は低いといえた。特に、排泄量が少ない参加者では過大評価され、排泄量が多い参加者では過小評価される傾向にあった。

本章で開発された随時尿に基づく 24 時間尿中カリウム排泄量の計算式は、個人レベルで 24 時間尿中排泄量を正確に推定することは難しいものの、集団平均値の推定や個人の順位づけに利用できる可能性が示唆された。

結論

本研究では、随時尿のデータから、窒素およびカリウムの 24 時間尿中排泄量を推定するための計算式を開発し、それらの妥当性を検証した。本研究で開発された式は、窒素とカリウムの両方において、24 時間尿中排泄量の集団平均値の推定に利用できる可能性が示された。しかし、個々人の 24 時間尿中排泄量の推定については誤差が大きかった。それゆえ、24 時間尿中排泄量を個人レベルで評価することを目的とした研究、例えば、食事摂取基準に定められた栄養素摂取量の基準値と比較し、その基準値に満たしていない人の割合を算出する研究などにおいて、今回開発された式を使用することは適切ではないことが示唆された。一方で、本研究で開発された計算式から推定された 24 時間尿中排泄量と、24 時間蓄尿検体をもとに測定された 24 時間尿中排泄量との間に良好な相関関係が示された。よって、これらの計算式は、24 時間尿中排泄量に基づいて個人を順位付けする際には有用であると考えられる。しかし、本研究における計算式の開発およびその妥当性の検証は、同一の特性を有する集団をもとにしており、このことは式の有用性の過大評価につながるかもしれない。よって、今回の集団とは別の集団でこれらの計算式の妥当性を検証する必要がある。