

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2006.01) 61巻1号:78～82.

【糖尿病腎症 進展阻止・寛解と発症予防を目指して】
治療
低タンパク食は有効か?

安孫子亜津子, 羽田勝計

低タンパク食は有効か？

安孫子亜津子*

羽田勝計**

要 旨

糖尿病腎症の低タンパク食が有効であるかどうかは、1型糖尿病では幾つかの臨床試験から腎機能の低下抑制や末期腎不全、死亡に至るのを抑制したとされている。しかしその試験規模は小さなものがほとんどであり、さらに2型糖尿病患者でのエビデンスはいまだない。そのため、現在糖尿病腎症に低タンパク食が有効であるかどうかは結論づけることはできない。しかしアルブミン尿の減少のため、また腎不全時の高リン血症や尿毒症性毒素産生などの予防のためにも低タンパク食は必要であり、各病期に応じたタンパク質制限をすべきである。

糖尿病腎症各病期の食事療法については、厚生省の糖尿病調査研究報告書から表1¹⁾のように示されており、日本腎臓学会のガイドラインもこの基準を採用している。タンパク質については腎症第2期から軽いタンパク質制限が推奨されており、腎症3期以降には本格的なタンパク質制限が示されている。しかし糖尿病腎症の治療としての低タンパク食については、実際はそのエビデンスは確立されておらず、腎症の進展抑制に有効であると結論づけることはできないのが現状である。なぜなら、これまで発表されている臨床研究は規模が小さなものが多いこと、ほとんどが1型糖尿病患者を対象とした研究であり、2型糖尿病患者を対象としたものが少ないことなどの問題点があるためである。また、それぞれの臨床研究の方法や結果の解釈に対して

も、低タンパク食群で目標摂取タンパク量を達成できていない場合があり、低タンパク食群と通常タンパク食群のタンパク質摂取量に大きな差がないことなどの問題点が指摘されている。実際我々が腎症患者に対して低タンパク食を指導する場合でも、入院下で設定したタンパク量を退院後に厳格に再現できる患者は非常に少ないことを痛感している。それだけ低タンパク食は継続が難しいため、長期間の無作為比較試験が困難であることは理解できる。本稿では、主なタンパク制限食のエビデンスを見直し、改めて低タンパク食の有効性について考えてみたい。

低タンパク食と動物実験

ストレプトゾトシンによる糖尿病モデルラットを用いた研究では、高タンパク食群では通常タンパク食、低タンパク食群に比較してアルブミン尿が増加し、糸球体の硬化病変も進行していたが、タンパク質制限により硬化

* 旭川医科大学 第二内科 ** 同 教授

キーワード：タンパク制限食，早期腎症，
顕性腎症，腎不全

表1 糖尿病腎症の食事療法 (文献¹⁾より改変引用)

病期	総エネルギー (kcal/kg*/日)	タンパク質 (g/kg*/日)	食塩 (g/日)	カリウム (g/日)
第1期 (腎症前期)	25~30		制限せず**	制限せず
第2期 (早期腎症)	25~30	1.0~1.2	制限せず**	制限せず
第3期A (顕性腎症前期)	25~30	0.8~1.0	7~8	制限せず
第3期B (顕性腎症後期)	30~35	0.8~1.0	7~8	軽度制限
第4期 (腎不全期)	30~35	0.6~0.8	5~7	1.5
第5期 (透析療法期)	血液透析: 35~40 CAPD: 30~35	1.0~1.2 1.1~1.3	7~8 8~10	1.5 軽度制限

* 標準体重, ** 高血圧合併例では7~8g以下に制限する。

第1期では糖尿病食を基本とし, 血糖コントロールに努める。タンパク質の過剰摂取は不可。

第3期B, 第4期では浮腫の程度, 心不全の有無から水分を適宜制限する。

病変を抑制できたとの報告がある²³⁾。また自然発症2型糖尿病モデルのOLETFラットを用いた研究では, タンパク制限食で糸球体硬化病変のみならず, 尿管間質病変も抑制したと示している⁴⁾。糸球体腎炎のモデル, ラットを用いた研究で, 低タンパク食はタンパク尿を減少させると同時に, 糸球体におけるTGF β , フィブロネクチン, PAI-1の発現を抑制することも報告されている⁵⁾。

非糖尿病性腎疾患と低タンパク食

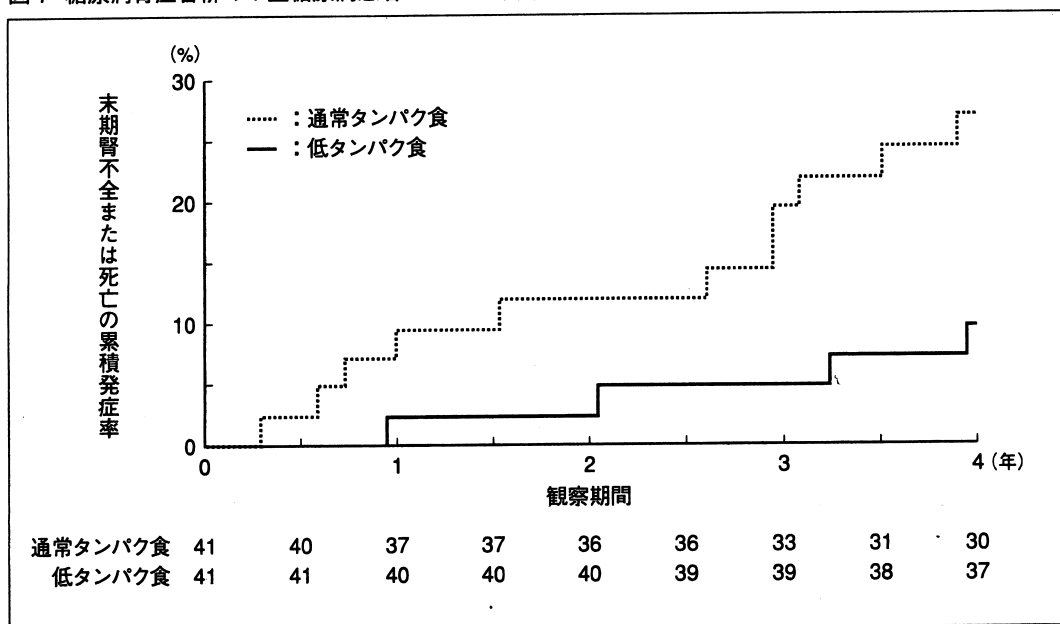
慢性腎疾患におけるタンパク制限食の有効性は, 多施設大規模臨床試験であるMDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁶⁾が有名である。この試験は, 糸球体濾過率(GFR)が25~55ml/分の585人を対象としたStudy 1とGFR 13~24ml/分の255人を対象としたStudy 2から成り立っている。1994年の報告では, どちらの試験も低タンパク食群で腎不全の進行抑制が見られなかったという期待に反する結果であった。しかしその後, 実際の摂取タンパク量やその他の腎機能悪化要因の有無で補正を加えて再解析すると, Study 1では0.2g/kg/日のタンパク質制限がGFRを年に0.32ml/分低下抑制す

るにすぎなかったが, GFR 25ml/分以下の腎不全患者のStudy 2では, 0.2g/kg/日のタンパク質制限がGFRを年に1.15ml/分(平均GFR低下の29%に当たる)低下抑制させることが認められた⁷⁾。

1996年にPedriniらが発表した5試験, 1,413人を対象としたメタアナリシスでも, 低タンパク食は腎機能低下を有意に抑制し, 末期腎不全や死亡を減少させると結論づけている⁸⁾。しかし1998年の13試験, 1,919人を対象としたメタアナリシスでは, 低タンパク食によるGFRの低下抑制は0.53ml/分に過ぎなかった⁹⁾。さらに, 2000年に発表されたメタアナリシスでは40試験, 1,494人を対象としており, 低タンパク食は腎不全から死亡や透析導入, 腎移植に至るのを40%抑制したと示している¹⁰⁾。

糖尿病腎症患者と低タンパク食

1型糖尿病においては, 小規模研究であるが低タンパク食の有効性が多く報告されている。1989年にWalkerらは19人の顕性腎症患者で平均33ヵ月の観察を行い, 通常タンパク食群のGFR低下が月に0.61ml/分であるのに対して, 低タンパク食群(0.67g/kg)

図1 糖尿病腎症合併の1型糖尿病患者における末期腎不全と死亡の累積発症率 (文献¹³⁾より改変引用)

では 0.14ml/分であったと報告した¹¹⁾。Zeller らは 35 人の顕性腎症患者を対象とし、通常タンパク食の群に比較して低タンパク食群 (0.6g/kg) で GFR の低下抑制やタンパク尿の減少が認められたと報告した¹²⁾。Pedrini らによるメタアナリシスでは 5 試験 108 人の 1 型糖尿病患者を対象としているが、前述した非糖尿病性腎疾患と同様に、タンパク制限食が 1 型糖尿病患者の腎機能の低下を抑制することを示している⁹⁾。2002 年の Hansen らによる 82 人の顕性腎症患者における 4 年間の長期間追跡は、比較的症例数の多い研究である。この試験によると、通常タンパク食群と低タンパク食群 (0.6g/kg) で GFR の低下に有意差は見られなかった。ただし末期腎不全への進行や死亡は、通常タンパク食群 27% に対して低タンパク食群で 10% と有意に減少していた (図 1)¹³⁾。

1 型糖尿病における早期腎症に対する効果は、Brouhard らは 15 人の微量アルブミン尿患者で低タンパク食群 (0.6g/kg) が尿中アルブミン排泄量を減少させ、GFR の低下

を抑制したと報告し、Dullaart らは 31 人の早期腎症患者で 2 年間の低タンパク食 (0.7g/kg) により尿中アルブミン排泄量が 26% 減少したと報告している¹⁴⁾¹⁵⁾。

2 型糖尿病では早期腎症を対象として、タンパク質制限指導によりタンパク質摂取量が 0.1g/kg 減少することで、尿中アルブミン排泄量が 14% 減少することが報告されている¹⁶⁾。しかし 2 型糖尿病患者における無作為化比較試験での検討はまだ報告されておらず、エビデンスに乏しい。我が国において厚生労働省研究班で現在無作為化比較試験が進行中であり、その結果が期待される。

糖尿病腎症患者に対する タンパク質制限の実際

過剰なタンパク質摂取は輸入細動脈の拡張から血管抵抗を高め、腎血漿流量を増加させて糸球体高血圧の原因となる。糸球体高血圧および糸球体過剰濾過が尿アルブミンの漏出を引き起こすため、理論上、タンパク質制限は早期腎症から有効である可能性が示唆され

る。

2002年に米国糖尿病学会は、EBMに基づいた糖尿病と糖尿病合併症に対する食事療法の総説の中で、微量アルブミン尿の患者では0.8~1.0g/kg/日、顕性腎症患者では0.8g/kg/日のタンパク質摂取を推奨している¹⁷⁾。先に示した表1に基づいて糖尿病腎症各期のタンパク質制限のポイントは以下のとおりである。

第1期（腎症前期）：この時期は厳格な血糖コントロールが重要であり、エネルギー制限とバランスの取れた食事が必要である。タンパク質の過剰摂取は好ましくないとされているが、特にタンパク質制限は明記されていない。

第2期（早期腎症）：微量アルブミン尿を呈するこの時期は、厳格な血糖と血圧のコントロールにより顕性腎症への進展を抑制し、また腎症前期への寛解も期待できる。この時期には1.0~1.2g/kg/日の軽いタンパク質制限が有用であるとされている。

第3期（顕性腎症）：0.8~1.0g/kg/日の本格的なタンパク質制限が必要となってくる時期である。顕性腎症後期で腎機能が低下してくると、タンパク質制限によりエネルギー不足にならないように、総エネルギーは30~35kcal/kg/日とする。

第4期（腎不全期）：血清クレアチニン（Cr）が上昇するこの時期には0.6~0.8g/kg/日の厳格なタンパク質制限が必要となる。摂取エネルギーの不足により体タンパク質の異化が起こり、かえって腎症を悪化させる危険性があるため、総エネルギーを30~35kcal/kg/日に増加しなければいけない。タンパク質エネルギーが総エネルギーの6~9%となり、必然的に糖質と脂質の割合が増えてくる。総エネルギーの確保のためにでんぷん食品、低甘味ブドウ糖重合体製品、中鎖脂肪酸製品などのエネルギー調整食品を利用することも勧

められる。タンパク質含量を減らしたタンパク質調整食品（低タンパク米、低タンパク小麦粉など）を利用することも、献立を立てるのを比較的容易にしてくれる利点がある。

低タンパク食がうまくできているかどうかを確認するために、24時間尿から尿素窒素排泄量を測定し、タンパク質摂取量を推定することが望ましい。以下に24時間尿からのタンパク質推定摂取量の算出方法を示す。

$$\text{タンパク質摂取量 (g/日)} = [\text{尿中尿素窒素排泄量 (g/日)} + 0.031 \times \text{現体重 (kg)}] \times 6.25$$

エネルギーが十分に摂取されているという前提では、血清Crが比較的固定しているのに対して、血清尿素窒素（BUN）がタンパク質摂取量に相関して変動するため、BUN/Cr比を大まかなタンパク質摂取量の推定に使うことができる。BUN/Cr比が10の場合にタンパク質1日60g以上、7の場合には約50g、5の場合には約30g、3の場合には約20gと推定できる。

おわりに

糖尿病腎症進行予防のためには、低タンパク食単独が有効であるかどうかというより、血糖コントロール、血圧コントロールなどと組み合わせた集学的治療の1つのツールとして考えることが重要である。数多くのエビデンスからも、低タンパク食を厳格に長く継続することは非常に難しいが、高度のタンパク質制限が有効である確信があるわけではなく、逆に軽度のタンパク質制限でも効果を発揮しているエビデンスがあり、0.8~1.0g/kg/日程度の低タンパク食を指導していくべきである。また高タンパク食は高カリウム血症、高リン血症、尿毒症性毒素の産生を引き起こすため、腎不全治療においては尿毒症症状の軽減のためにもタンパク質制限は意義あるものである。エネルギー制限食からタンパ

ク制限食へ切り替える場合、患者が混乱を来す場合が少なくないため、日本糖尿病学会は糖尿病腎症の食品交換表を発行している。コンプライアンスが困難な低タンパク食ではあるが、管理栄養士の指導のもと、頻回の栄養指導を繰り返し、患者に理解・実行していただくよう心掛けたい。

文 献

- 1) 厚生省: 平成4年度糖尿病調査研究報告書, p354, 1992.
- 2) Wen S F, et al: Effects of low-protein diet in experimental diabetic nephropathy in the rat. *J Lab Clin Med* 106: 589-597, 1985.
- 3) Zatz R, et al: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 5963-5967, 1985.
- 4) Matsuda S, et al: A low-protein diet concomitant with high calorie preserves renal function and structure in diabetic OLETF rats. *Clin Exp Nephrol* 8: 322-330, 2004.
- 5) Peters H, et al: Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 57: 1493-1501, 2000.
- 6) Klahr S, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
- 7) Levey AS, et al: Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 27: 652-663, 1996.
- 8) Pedrini M T, et al: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 124: 627-632, 1996.
- 9) Kasiske B L, et al: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31: 954-961, 1998.
- 10) Foque D, et al: Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1986-1992, 2000.
- 11) Walker J D, et al: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 2: 1411-1415, 1989.
- 12) Zeller K, et al: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324: 78-84, 1991.
- 13) Hansen H P, et al: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62: 220-228, 2002.
- 14) Brouhard B H, et al: Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med* 89: 427-431, 1990.
- 15) Dullaart R P, et al: Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* 16: 483-492, 1993.
- 16) Pijls L T, et al: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1445-1453, 1999.
- 17) Franz M J, et al: Evidence-based nutrition principles and recommendation for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25: 148-198, 2002.

Is Low-Protein Diet Effective for Diabetic Nephropathy ?

Atsuko Abiko, Masakazu Haneda

Second Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College