

in diabetic glomerulosclerosis. Jpn. J. Nephrol.
31: 1047~1054, 1989.

司会 どうもありがとうございました。

伊藤 詳細な検討を教えてくださいましてありがとうございました。2つほど教えていただきたいのですが、形態的变化で、ノルモアルブミヌリアの方で、メサンギウムの増加がすでにあったという群で、正常とオーバーラップする部分の人と、正常よりも越えて変化のあった人との間で、予後的な変化があったかどうかということ、それから結節性病変がある場合、クレアチニンが上昇し始めると予後が非常に悪いということをお話されましたが、それは血圧などをコントロールしても同じなのか、その2点を教えていただきたいのですが。

鈴木 先程の谷先生の講演に私がコメントした点ですが、正常アルブミン尿の病期でもいろいろな症例が入ってくると思います。先生がご指摘なさるように、微量アルブミン尿で、実際にメサンギウム基質が増えている症例もあるし、ほとんどない症例もある。病期毎の平均値として上がっているということ。今後、糸球体病変

の程度によって予後を検討する予定であります。2点目は結節性病変がある方がリスクファクターが大きいのではないかとご質問だと思うのですが、結節性病変を持つ症例では明らかに血圧の高い症例が多くみられますし、実際に蛋白尿も多いといったことから、低蛋白血症の状態が多く見られると思います。このような水、電解質、血圧の関与が腎機能の促進因子として働いていると考えております。

伊藤 その先生方の症例でそういう病変があった人を、例えば血圧をコントロールをしても実際には駄目だったかどうかということを知りたかったのですが。

鈴木 それにつきましては当然、何も治療をしないわけではありませんで、血糖や血圧は十分にコントロールするように努力し、それから高脂血症についても正常化するようにしても、そのような結果になるというわけです。

司会 ありがとうございました。次は腎症の食事療法に移ります。最初は低蛋白食の適応と食事性蛋白質の扱いについて第一内科の中村先生お願い致します。

6) 低蛋白食の適応と食事性蛋白質の扱い

新潟大学医学部内科学第一教室 (主任: 柴田 昭教授)

中村 宏志・伊藤 正毅
柴田 昭

Indication of Low Protein Diet and Renal Effects of Different Types of Protein

Hiroshi NAKAMURA, Seiki ITO and Akira SHIBATA

*The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

Previously, it has been reported that a low protein diet prevents the progression of diabetic nephropathy. Low protein alimentation can reduce proteinuria in patients with moderate diabetic nephropathy (serum creatinine \leq 2.0 mg/dl). However, dietary protein

Reprint requests to: Hiroshi NAKAMURA,
The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科学教室

中村宏志

restriction may cause muscle wasting or malnutrition. In a previous report, we examined the influence of proteins from different sources on renal function in healthy volunteers and diabetic patients. Our study showed that ingestion of egg white, cheese or cooked soybean protein did not affect GFR or AER (albumin excretion rate). GFR rose significantly and AER did not change after ingestion of tuna fish. Either GFR or AER rose after ingestion of cooked pork or beef. Urinary 6-keto-PGF₁ α excretion increased after ingestion of pork, beef or tuna fish. Urinary TXB₂ excretion increased after pork or beef loading. Our findings suggest that certain kinds of protein can be excepted from dietary protein restriction. Our study involved only acute loading, and prolonged clinical study is necessary to evaluate this possibility and safety.

Key words: low protein diet, renal function, glomerular hyperfiltration, albuminuria, prostaglandins

低蛋白食, 腎機能, 糸球体過剰濾過, アルブミン尿, プロスタグランディン

1. 緒 言

慢性腎不全に対する蛋白制限食療は以前より行われているが, 糖尿病性腎症に対しても同療法が有効であるとする報告が, 近年多数なされるようになってきている¹⁾. 本稿では, 蛋白制限食療法の有効性とその適応について示した後に, 低蛋白食療法の問題点と, その解決策として我々が行ってきた検討について述べる.

2. 蛋白制限食療法の効果

我々は, 蛋白制限食療法により尿蛋白が著明に減少した症例を数年前に経験した²⁾. 患者は53歳男性で, 発症から14年を経過した NIDDM であり, 低アルブミン血症と下腿浮腫が著明で, 当科へ紹介された. HbA1c 6.4%, 血圧 134/84 mmHg と, 血糖と血圧のコントロールは良好であったが, 尿蛋白が約 10g/日も認められたため, 蛋白摂取量を 0.7 g/kg に制限したところ, 尿蛋白排出量が 6~7g/日に減少し, 血清アルブミンは 1.8 g/dl から 2.9 g/dl まで増加を認めた.

3. 蛋白制限食療法の適応

しかし, 糖尿病性腎症の症例の中でも, 蛋白制限食療法が有効である例とその効果が明らかでない例が存在するようである. そこで我々は, この差が何によるものかを探るために, 尿蛋白排出量が 1g/day 以上の糖尿病患者20名を対象として, ①蛋白 1.2g/kg 食, ②蛋白 0.8g/kg 食を各2週間摂取してもらい, 連日尿蛋白量を測定した. ①の期間に比して②の期間の尿蛋白量が

表 1 低蛋白食療法(2週間)における有効群と無効群の比較

	A群 (n=10)	B群 (n=10)	
年齢(歳)	52.5±6.9	51.6±7.4	n.s.
HbA1c(%)	6.2±0.5	6.1±0.6	n.s.
平均血圧(mmHg)	92.1±5.8	94.2±4.5	n.s.
Cr(mg/dl)	1.5±0.5	3.0±1.1	p<0.005
GFR (ml/min/1.73m ²)	43.9±29.0	23.5±11.8	p<0.01

15%以上減少したものをA群(10名), 尿蛋白減少が15%未満であったものをB群(10名)とし, 各群のプロフィール, 検査結果について比較検討したところ, 両群間の血清CrとGFRに有意差を認めた³⁾(表1). 短期間の検討ではあるが, この結果からすれば, 0.8g/kg程度の蛋白制限食療法が有効なのは, 血清Crが2.0mg/dl以下の腎機能低下が比較的軽度な症例なのではないかと考えられる.

4. 蛋白制限食療法の問題点

また, 蛋白制限食療法には, 低栄養状態や筋力低下を促進する可能性も指摘されており, 改良しなければならない点がある⁴⁾と思われる. さらに我々は, 摂取蛋白制限により, 貧血が進行したと思われる症例を経験している. 発症後15年のNIDDM(44歳男性)で, 入院中に0.8g/kgの蛋白制限食療法開始後, 尿蛋白は若干軽減したものの, Hbが8.3g/dlから6.2g/dlまで減

少を認めたものである。

こうした現象から、蛋白の量のみを制限する食事療法では、問題があるのではないかと考えられる。

5. 問題点の解決のための検討

我々は、こうした問題の解決の緒として、蛋白質の種類によっては、hyperfiltration や albumin 透過性亢進をきたしにくく、摂取制限を緩和できるのではないかと考え、検討を重ねてきた。

a) 蛋白急性負荷による検討

健常人と NIDDM 各10名（夜間尿 albumin 排泄量は正常）に対し、蛋白 0.8g/kg 体重を、a) 豚肉、b) 牛肉、c) マグロの水煮、d) チーズ、e) 卵白、f) 豆腐、の形で、水分、脂質、食塩の含量は一致させた上で経口負荷し、1時間毎の GFR と AER を測定した。結果は、健常人と NIDDM で、GFR、AER ともほぼ同様の反応を示した。（図 1 に健常人の結果を示す。）GFR は、牛肉、豚肉、マグロの負荷後に有意に増加したが、その他の食品の負荷ではほとんど変化を認めなかった。また AER は、牛肉、豚肉の負荷後のみで増加を認め

た⁵⁾⁶⁾。すなわち、チーズ、卵白、豆腐は、経口摂取した場合に hyperfiltration を来しにくく、魚肉は GFR の増加は誘発するが albumin 透過性亢進をきたしにくいのであろうと考えられた。

この機序を検索するために、健常人7名について、豚肉、牛肉、マグロ、卵白の負荷前後で、血中アミノ酸濃度⁷⁾と尿中プロスタグランジン排出量⁶⁾⁸⁾の変化を測定した。その結果、グリシン、アラニンといった GFR を増加させることが知られているアミノ酸の血中濃度が、豚肉、牛肉、マグロの負荷後に増加していたのに対し、卵白の負荷ではほとんど変化を認めなかった。また、豚肉、牛肉、マグロの負荷後に、腎血流増加作用のある PGI₂ の代謝産物である 6-keto-PGF_{1α} の尿中への排泄量が増加していた。さらに、豚肉と牛肉の負荷後に、TXA₂ の代謝産物である TXB₂ の尿中への排泄量が有意に増加していた（図 1）。この現象から、豚肉、牛肉、魚肉は、PGI₂ を増加させることにより腎血流を増大させ、豚肉、牛肉は、TXA₂ を増加させることにより腎糸球体透過性を亢進させるのではないかと考えられた。

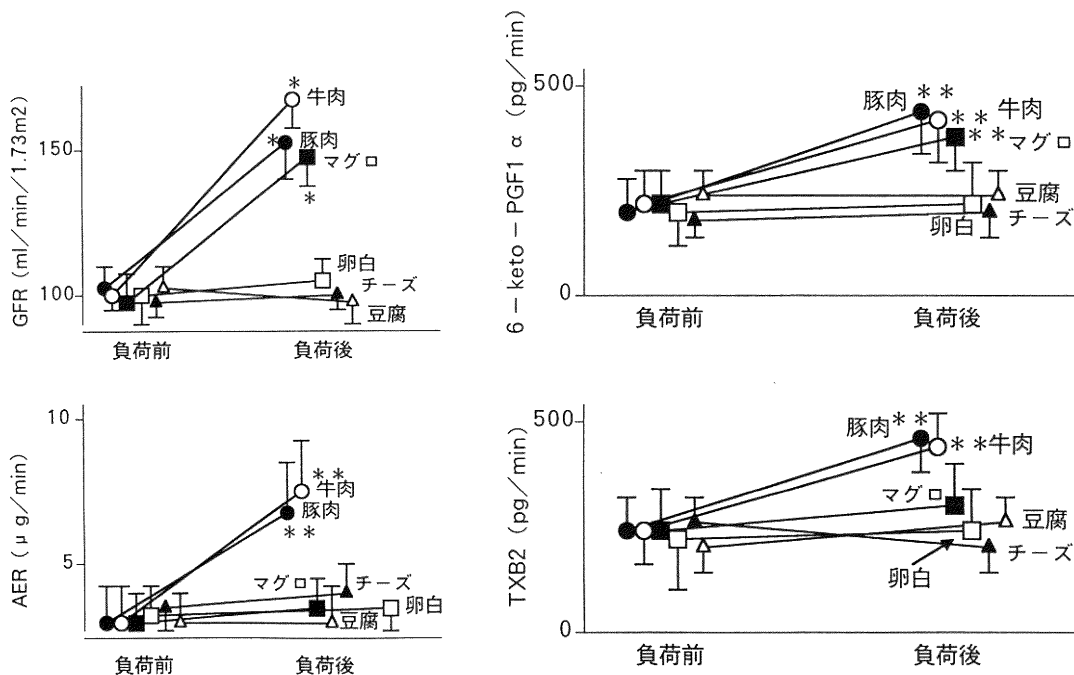


図 1 各種蛋白急性負荷による GFR と AER の変化と尿中プロスタグランジン排出量に対する影響（健常人）
 * 負荷前に比して、 $p < 0.005$
 ** 負荷前に比して、 $p < 0.025$

b) 改良した食事療法の腎症に対する影響
(短期効果)

尿蛋白排泄量が 1 g/day 以上の NIDDM 6名を対象とし、① 蛋白 1.0 g/kg 食、② 蛋白 0.7 g/kg 食、③ 制限した蛋白 (0.3 g/kg) を卵白で補う食事、を各一週間摂取させたところ、①に比し、②③の摂取期間で尿蛋白の有意な減少を認めた⁹⁾。なお、①、②、③の間に血糖、血圧のコントロールで有意差を認めなかった。②と③との間で尿蛋白量に有意差を認めなかったことから、卵白は蛋白制限から除外できるのではないかと考えられる。しかし、これは短期間の現象であり、この結果が正しいかどうかは、長期の検討が必要であると考えられる。

6. ま と め

1. 蛋白制限食療法は、糖尿病性腎症 (少なくとも、血清クレアチニンが 2 mg/dl 以下なら) に対して、その進展防止に有用である。

2. 蛋白制限食療法には栄養状態を悪化させる可能性があるなど、問題点があるため、今後は、量のみならず質の問題についても考慮されるべきであると思われる。

稿を終えるにあたり、研究に御協力いただきました新潟大学第一内科内分泌代謝班および関連病院の各先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) **Evanoff, G., Thompson, C., Brown, J. and Wiseman, E.:** Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy, *Arch. Intern. Med.*, **147**: 492~495, 1987.
- 2) 中村宏志, 山崎雅俊, 笠原 紳, 津田晶子, 百都 健, 伊藤正毅, 柴田 昭: 糖尿病性腎症に対する低蛋白食療法の効果, *ホルモンと臨床*, **38**: 683~685, 1990.
- 3) 吉田比美子, 中村宏志, 片桐 尚, 田村紀子, 宇佐美明男, 谷 長行, 伊藤正毅, 柴田 昭: 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食療法の有効性—有効例と無効例の差についての検討—, *糖尿病*, **37**(Suppl. 1), 403, 1994.
- 4) **EL-Hans, A.M., Coles, G.A.:** Dietary treatment of chronic renal failure; Ten unanswered questions, *Lancet*, **I**: 597~599, 1986.
- 5) **Nakamura, H., Takasawa, M., Kasahara, S.,**

Tsuda, A., Momotsu, T., Ito, S. and Shibata, A.: Effects of acute protein loads of different sources on renal function of patients with diabetic nephropathy, *Tohoku J. exp. Med.*, **159**: 153~162, 1989.

- 6) 中村宏志, 谷 長行, 伊藤正毅, 柴田 昭: 健康人および糖尿病患者に食餌中蛋白の質の差が及ぼす影響の検討, *日本臨床栄養学会誌*, **15**: 81, 1993.
- 7) **Nakamura, H., Yamazaki, M., Chiba, Y., Tamura, N., Momotsu, T., Ito, S., Shibata, A., Kamoi, K. and Yamaji, T.:** Glomerular filtration response to acute loading with protein from different sources in healthy volunteers and diabetic patients, *Tohoku J. exp. Med.*, **162**: 269~278, 1990.
- 8) **Nakamura, H., Ito, S., Ebe, N. and Shibata, A.:** Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients, *Diabetes Care*, **16**: 1071~1075, 1993.
- 9) 中村宏志, 笠原 紳, 山崎雅俊, 津田晶子, 百都 健, 伊藤正毅, 柴田 昭: 糖尿病性腎症に対する改良した蛋白制限食の効果, *ホルモンと臨床*, **39**: 1289~1292, 1991.

司会 ありがとうございます。先生どうぞ。

鈴木 蛋白を制限して、実際にそれを補充する栄養源は脂質を上げるという方法が出てくると思うのですが、脂質を増やすということについては先生どうお考えでしょうか。

中村 私自身は全く脂質を増やすべきではないとは考えませんが、脂質よりはむしろカロリーの供給源としては糖質を与えた方がよいと考えております。その分コントロールが悪くなる可能性もありますけれども、腎機能が相当低下したような症例ですと、経口血糖降下剤の適応でないものが多くて、殆ど食事療法でコントロールされているか、インシュリン治療でコントロールされているからだと思います。インシュリン量を変えたりすることでコントロールができると思いますので、基本的には複合糖質でカロリーを補うべきだと思います。

鈴木 私も同感です。

中村 先生のご質問の脂質を増やした場合にはどうかといいますと、atherogenesisの問題がありますので単純に脂質を増やすということは望ましくないと思います。

鈴木 短期的なことはよく分かったのですが、長期的なこととして、これをいったいつごろから始めるべきなのか、どのくらい続けるべきなのかということが一番大きな問題であると思うのですが、先生はどの様にお考えですか。

中村 長期的な効果というのは私が行った検討についてでしょうか、それとも低蛋白食療法についてということでしょうか。

鈴木 両方です。

中村 低蛋白療法の開始時期は、尿蛋白が出る時期あるいは、マイクロアルブミヌリアでも後半くらいのだいたい 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 位になったら、ある程度の低蛋白食療法

というのは必要ではないかなと思っております。早期の段階でははたしてどうかということですが、通常の食事療法でコントロールしてきておりますので、その段階では蛋白の過剰摂取は避けるというくらいです。私もそのように考えておりますし、現在コンセンサスを得られているところではないでしょうか。

鈴木 やはり顕性蛋白尿になってからでもいいのではないかなと思っております。ありがとうございました。

司会 先生方ありがとうございました。最後になりましたが、低蛋白食、食品交換表の実際的な使用法について信楽園病院の岩原先生お願い致します。

7) 低蛋白食、食品交換表の実際的な使用法

信楽園病院栄養科 岩原 由美子

司会 ありがとうございました。ご意見ご質問がありましたら先生方どうぞ。

中村 糖尿病の食事療法といいますか、低蛋白食事療法をするのに腎臓病の交換表をもう一つ覚えると言うのは、とても大変な事なので、先生のような臨床的なものは今後役立つと思います。どうもありがとうございました。それで、質問の方はといいますと、私、先程鈴木先生の質問にお答えしてカロリーは低蛋白食にした場合に主に糖質を補うと、私自身は複合糖質をかなり補うつもりでいましたが、確かに砂糖などの単純糖質を補わなくてはいけない部分もある。ただ、糖尿病性腎症の患者さんでかなり進行している場合には、自律神経障害を伴っている場合もかなりございますので、もともと、ガストロパレーシスをきたしている患者さんで、グルコバイを使った場合に消化器症状が増悪しなかったかどうかということをお聞きしたいのです。

司会 私の方で答えさせていただきます。この人達は食事療法だけの患者さんでしてあまり合併症がありませんので、先生がおっしゃったようなことについては、検討はしませんでした。今後頭において検討していきたいと思えます。

中村 ありがとうございました。

司会 その他どうでしょうか。

津田(昌子) 安藤先生と鈴木先生にご質問なのですが、同じ単純性網膜症あるいは微量アルブミン尿(早期腎症)でもその後の視力の低下や腎症の予後が著しく違うというのは、常日頃経験することで、もう少しハイリスク例について新たな診断基準というかそのようなのが欲しいような気持ちがしているのですけれども、それについて何かこういう所見が大事だとか、腎ではバイオプシーしなければ分からないということになりますと、なかなか日常臨床ではつらいものがあります。ご意見があれば教えて下さい。

安藤 糖尿病網膜症の場合には、所見として捉えられる大事な所見は、血管の閉塞と血管の透過性の亢進だと思うのですが、可逆性か非可逆性かという問題になれば、血管の閉塞というのは非可逆性ですし、透過性の亢進は可逆性があるということで、治療法から先に考えれば、血管の閉塞であれば、光凝固でしかないのではないかと。ですから最後のところで強調した糖尿病性の黄斑浮腫ですが、そういった血管透過性の亢進を主としているような病態の場合には、まだまだ可逆性があるということで、場合によっては血管のコントロールという面からのアプローチも可能だと思います。場合によってはそれもかな