

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：34448

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K17553

研究課題名（和文）地域在住高齢者の健康寿命延伸に資する腎機能保持を考慮した栄養摂取量の検討

研究課題名（英文）Nutritional intake considering preservation of renal function to extend Healthy Life Expectancy among Japanese community-dwelling older people.

研究代表者

関口 敏彰 (Sekiguchi, Toshiaki)

森ノ宮医療大学・看護学部・准教授

研究者番号：10739626

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：エビデンスが十分ではない地域在住の高齢者を対象に、たんぱく質摂取量と血清クレアチニンを用いて算出したeGFRの変化量との関連性を検討したところ、対象者全体では統計的有意な関連はみられなかった。しかし、eGFRが60 mL/min/1.73 m²未満の慢性腎臓病の状況にある対象者では、たんぱく質および動物性たんぱく質の摂取量がeGFR変化量と統計的有意な正の関連を示し、たんぱく質を多く摂取した対象者ほど腎機能が保持されていた。また、同様に血清シスタチンCを用いて算出したeGFRで解析したところ、慢性腎臓病の状態の有無に関わらず、たんぱく質摂取量とeGFR変化量に統計的有意な関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまでエビデンスが不十分であった高齢者におけるたんぱく質摂取とeGFR低下量について検討し、たんぱく質摂取制限が推奨される慢性腎臓病（CKD）ステージG3a以上の高齢CKD患者において統計的有意な正の関連を示した。この結果は、超高齢者を含むCKDステージG3状態の高齢者において、たんぱく質の摂取を控えるべきではないというエビデンスを与えるものである。また、高齢CKD患者の腎機能保護のため、今後のCKD診療ガイドラインや日本人の食事摂取基準における高齢者のたんぱく質摂取量の検討に資することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We examined the association between protein intake and change in eGFR calculated using serum creatinine in community-dwelling older adults, for which there is insufficient evidence, and found no statistically significant association across subjects. However, in subjects with chronic kidney disease status with eGFR less than 60 mL/min/1.73 m², protein and animal protein intake showed a statistically significant positive association with eGFR change, and the more protein a subject consumed, the more renal function was preserved. Similarly, when analyzed by eGFR calculated using serum cystatin C, there was no statistically significant association between protein intake and eGFR change, regardless of the presence or absence of chronic kidney disease status.

研究分野：公衆衛生看護学、栄養疫学

キーワード：健康寿命の延伸 たんぱく質摂取量 腎機能の保持 慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

我が国の老年人口割合は増加傾向にあり、高齢になるほど受療率が上がる疾患は循環器系疾患や悪性新生物などをはじめとして数多くあるが、その中の一つに慢性腎臓病 (CKD) がある。CKD は「新たな国民病」と呼ばれるほど患者数が近年増えており、1999 年の CKD の外来受療率 (人口 10 万対) は 46 だったが¹⁾、2017 年には 113 まで増加しており²⁾、今後の高齢化の進展に伴い CKD の受療率も上がることが想定される。CKD 患者の重症化予防には、高血圧や糖尿病等の生活習慣病の発症・重症化予防を目指した保健指導や適切な治療が必要となる。CKD 患者に対する保健指導として、一般的に食事や禁煙、肥満対策としての減量などが推奨されている³⁾。食事指導の内容としては CKD ステージに応じて違いがあり、ステージ G3 であれば減塩 6g/日未満と、たんぱく質制限食 (0.8~1.0g/kg 体重/日) が示され、この方針に則り医療機関や保健センター等において保健指導が行われている。最新のメタアナリシスの結果、たんぱく質制限食は CKD 患者の死亡率全体に対しては有益な効果を示さないものの、腎機能低下を有意に抑制することが報告されている^{4),5)}。

しかし、高齢者にたんぱく質の摂取制限をした場合、低栄養になることでフレイルの状態に陥ることが懸念される。実際に、高齢者におけるたんぱく質摂取量とフレイルの関連を調べたシステマティックレビューでは、たんぱく質摂取量とフレイルとの間に負の相関があることが報告されている⁶⁾。「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」でもたんぱく質摂取制限が示されているが、高齢 CKD 患者に対しては過度なたんぱく質摂取制限は QOL や生命予後悪化につながる可能性があるため、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームで管理することが望ましいと記されている。しかし、この高齢者のたんぱく質摂取と腎保護の関連を示す先行研究は少ない。対象者の平均年齢 72 歳であるアメリカの Cardiovascular Health Study (CHS) が数少ない研究の一つであり、たんぱく質摂取 (%kcal) と 1 年あたりの糸球体濾過量 (eGFR) の変化量および eGFR の急速低下 (3 mL/min/1.73 m²) の発生の間に統計的有意な関連はないと報告しているが⁷⁾、この先行研究は密度法によるエネルギー調整値 (%kcal) で報告されており、実際にどれほどのたんぱく質摂取量なのか判断できない。

そのため、エビデンスの集積が十分とはいえない高齢 CKD 患者に対して、一般成人と同様のたんぱく質摂取制限を行うことが腎機能保持に有用なのか明らかにするため、たんぱく質摂取量と eGFR 変化量の関連について検討した。さらに、腎機能評価のために一般的に用いられているバイオマーカーは血清クレアチニンであるが、これは対象者の筋肉量に比例する特徴から、加齢に伴う筋肉量減少の影響を受ける。そのため、高齢者を対象とした縦断的解析には結果の過大評価につながる可能性がある^{8),9)}。一方、血清シスタチン C というバイオマーカーは筋肉量や年齢にほぼ関係なく評価できる利点がある。そして血清クレアチニンでは、クレアチニンクリアランスによる本来の糸球体濾過量が約 50mL/分/1.73m² まで低下してから顕著な悪化を示すのに対し、血清シスタチン C は約 70 mL/分/1.73m² から顕著に悪化を示せるため、腎機能低下をより感度良く測定できるとの報告がある^{8),9)}。CKD と診断される糸球体濾過量では、血清クレアチニンから算出する eGFR は実際の糸球体濾過量よりも高い値を示す可能性があるため、精度がより高い血清シスタチン C を用いた解析が不可欠である。

2. 研究の目的

- (1) 第 1 に、エビデンスが十分ではない地域在住の高齢者を対象に、たんぱく質摂取量と血清クレアチニンを用いて算出した eGFR の変化量との関連性を検討することを目的とした。
- (2) 第 2 に、同じ対象者に、たんぱく質摂取量と血清シスタチン C を用いて算出した eGFR の変化量との関連性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、現在進行中の高齢者長期縦断疫学研究である SONIC (Septuagenarians, Octogenarians and Nonagenarians Investigation with Centenarians) 研究のデータを用いた。これは 69-71 歳の 70 歳グループ、79-81 歳の 80 歳グループ、89-91 歳の 90 歳グループを対象とした narrow-age range コホート研究である。SONIC 研究では、都市部と郊外部を含む西日本と東日本の 4 つの地域において、自立して生活を送っている参加者を募集した。対象者の地域は、兵庫県伊丹市 (西日本都市部)、兵庫県朝来市 (西日本郊外部)、東京都板橋区 (東日本都市部)、東京都西多摩郡 (東日本郊外部) である。対象者は住民基本台帳から無作為抽出し、2010 年に 70 歳グループ、2011 年に 80 歳グループ、2012 年に 90 歳グループをリクルートし、本人の同意のもとに登録した。それぞれのベースライン調査の 3 年後に追跡調査を実施した。

本調査の除外基準は、透析治療中、CKD ステージ 5 (< eGFR15 mL/min/1.73 m²)、過少または過大な総エネルギー摂取量 (男性: <600 kcal または >4,000 kcal、女性: <500 kcal または >3,500 kcal)、eGFR ± 2SD の超過、クレアチニンおよび栄養摂取に関するデータの欠落がある者とした。

データはすべて調査会場で収集した。主要な評価変数は、血清クレアチニンを用いて推定した eGFR のベースラインと追跡調査間の年間変化量とし、eGFR は日本腎臓学会の方程式: eGFR = 194

$\times Cr-1.094 \times age-0.287$ (female: $\times 0.739$)により算出した¹⁰⁾。調査前月のたんぱく質 (g/日) およびその他の栄養素の食事摂取量は、ベースライン調査において、簡易型自記式食事歴質問票 (BDHQ) を用いて評価した^{11),12)}。

総エネルギー調整たんぱく質摂取量 (g/day/kg 体重) とベースライン調査から3年後の追跡調査までの eGFR の1年あたりの変化量との関連を多重線形回帰分析で解析した。次に、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上とそれ未満のサブグループについても同様の解析を行った。総たんぱく質摂取量に加え、動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の摂取量も分析した。統計解析は SPSS Statics ver.22 (IBM Japan, Tokyo, Japan) を用い、有意水準は5%とした。

研究対象者には、調査前に研究目的や方法等について口頭で文書を用いて説明し、文書にて同意を得た。調査で得られたデータから個人が特定されないよう匿名化を行い、外部に流出しないよう厳重に管理した。本研究の計画は、森ノ宮医療大学、大阪大学大学院医学系研究科、歯学研究科および東京都健康長寿医療センターの研究倫理委員会の承認を得た。

(2) 対象者の年齢グループは(1)と同様であるが、地域は兵庫県伊丹市と兵庫県朝来市の参加者に限定した。腎機能の評価は血清クレアチニンの代わりに血清シスタチンCを用いた。追跡調査はベースライン調査から3年後のデータを用いた。それ以外は(1)の方法と同様である。

4. 研究成果

(1) 2,245 人の研究参加者のうち、除外基準の該当者や脱落者を除外し、1,160 人を解析対象とした。平均追跡期間は 2.53 年で、追跡率は 51.7% であった。たんぱく質の平均摂取量は 1.50g/kg 体重/日であった。CKD ステージ別にみると G2 が 782 名で最も多く、CKD60 mL/min/1.73m² 未満に着目すると、G3a が 235 名、G3b が 54 名、G4 が 4 名で、比較的重症度の低い対象者が多かった。

たんぱく質摂取量と eGFR 変化量の関連を解析したところ、対象者全体では統計的有意な関連はみられなかった。しかし、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の人では、たんぱく質および動物性たんぱく質の摂取量が eGFR 変化量と有意な正の関連を示した。植物性たんぱく質では有意な関連はみられなかった。その結果を表1に示す。

たんぱく質および動物性たんぱく質摂取量の四分位グループ別の eGFR の変化量についても eGFR60 mL/min/1.73 m² 以上とそれ未満でみると、60 未満の対象者ではたんぱく質および動物性たんぱく質摂取量第1四分位グループの低下量が大きかった。詳細は図1に示す。

表1. ベースライン調査時のたんぱく質摂取量と血清クレアチニンを用いた eGFR 変化量の関連

	N	β	95% CI	P value
たんぱく質				
全体	1,160	0.21	-0.27 - 0.68	0.39
eGFR \geq 60	869	-0.01	-0.57 - 0.55	0.98
eGFR<60	291	0.98	0.18 - 1.78	0.02
植物性たんぱく質				
全体		0.73	-0.55 - 2.01	0.26
eGFR \geq 60		0.84	-0.69 - 2.37	0.28
eGFR<60		0.16	-1.97 - 2.29	0.88
動物性たんぱく質				
全体		0.12	-0.39 - 0.63	0.64
eGFR \geq 60		-0.14	-0.75 - 0.47	0.65
eGFR<60		1.07	0.22 - 1.92	0.01

調整変数：性別、年齢、調査時期の変化、HbA1c、尿酸、収縮期血圧、Non HDL コレステロール、脳卒中の既往、心疾患の既往、高血圧の既往、糖尿病の既往、脂質異常症の既往

CI: 信頼区間

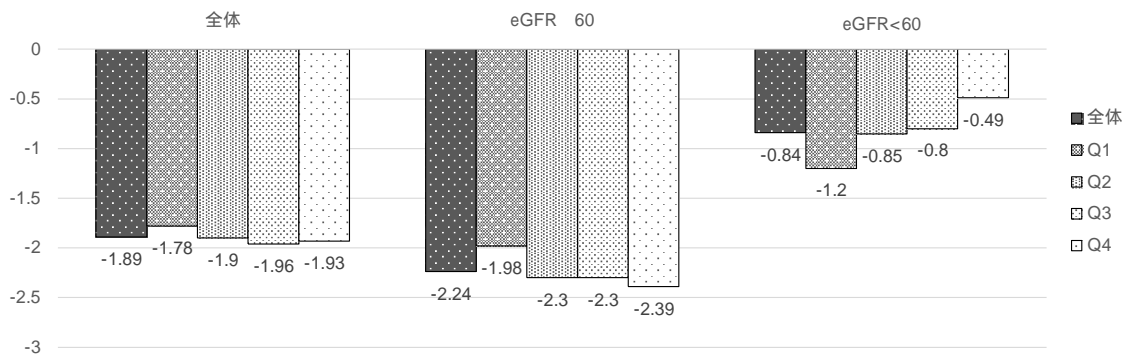


図 1 a . たんぱく質摂取量四分位グループ別 eGFR 変化量

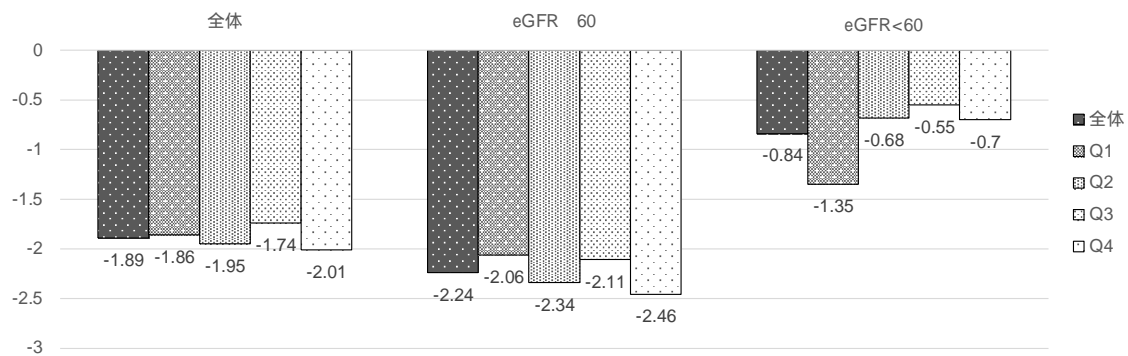


図 1 b . 動物性たんぱく質摂取量四分位グループ別 eGFR 変化量

(2) 解析対象者は 555 名だった。ベースライン調査時および追跡調査時における eGFR と eGFR 変化量を血清クレアチニンと血清シスタチン C 別に表した結果を表 2 に示す。血清シスタチン C を用いて算出した eGFR の方が低い値であり、1 年あたりの eGFR 変化量も低くなった。これは血清シスタチン C を用いたことにより、実際の低下した腎機能を精度良く推定した結果を示した可能性がある。血清シスタチン C を用いた eGFR とたんぱく質摂取量との関連を解析した結果を表 3 に示す。CKD の状態の有無に関係なく、統計的有意な関連はみられなかった。

表 2 . ベースライン調査時および追跡調査時における eGFR と eGFR 変化量の平均値

	ベースライン調査	追跡調査	1年あたりの eGFR 変化量
eGFR (血清クレアチニン)	69.2	64.8	-1.89
eGFR (血清シスタチン C)	66.3	63.0	-3.48
相関係数	0.66	0.66	0.29
	(P 値 < 0.001)	(P 値 < 0.001)	(P 値 < 0.001)

表 3 . ベースライン調査時のたんぱく質摂取量と血清シスタチン C を用いた eGFR 変化量の関連

	β	95%CI	P value
全体	-0.11	-1.13 - 0.91	0.84
eGFR \geq 60	-0.34	-1.53 - 0.84	0.57
eGFR < 60	0.21	-1.48 - 1.91	0.80

以上の結果から、血清シスタチン C を用いた eGFR の解析結果では、血清クレアチニンを用いた eGFR の解析結果と異なり、たんぱく質摂取量と eGFR 変化量との間に統計的有意な関連はみられなかった。血清クレアチニンを用いた eGFR の解析結果のように、慢性腎臓病の状態にある高齢者のたんぱく質摂取量が多いほど腎機能が保持される傾向はみられなかったが、逆に腎機能を低下させる傾向も統計解析の結果からみられなかった。そのため、腎機能が低下した高齢者に対して、たんぱく質の摂取制限を推奨することは見直す必要があると考えられる。

参考文献

- 厚生労働省：平成 11 年（1999）患者調査 . 2001 .
- 厚生労働省：平成 29 年（2017）患者調査 . 2019 .
- 日本腎臓学会：慢性腎臓病生活・食事指導マニュアル . 2014 .
- Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13: e0206134.
- Zheng J, Xiaoyan Z, Lichuan Y, Zi L, Wei Q. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 409-418 .
- 日本腎臓学会：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 . 東京医学社 . 2018 .
- Jeannette MB, Ronit K, Michael S, Dena ER, David S, Robert K. Dietary protein intake and change in estimated GFR in the Cardiovascular Health Study. *Nutrition* 2014; 30:794-799.
- Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 197-203.
- Michael GS, Mark JS, Ronit K, *et al.* Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. *N Engl J Med* 2005; 352:2049-2060.
- Matsuo S, Imai E, Horio M, *et al.* Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
- Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, *et al.* Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* 2011; 14: 1200-1211.
- Kobayashi S, Honda S, Murakami K, *et al.* Both Comprehensive and Brief Self-Administered Diet History Questionnaires Satisfactorily Rank Nutrient Intakes in Japanese Adults. *J Epidemiol* 2012; 22: 151-159.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sekiguchi Toshiaki, Kabayama Mai, Ryuno Hirochika, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Association between protein intake and changes in renal function among Japanese community dwelling older people: The SONIC study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 286 ~ 291
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sekiguchi Toshiaki, Kabayama Mai, Godai Kayo, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Reply to comment on “ Association between protein intake and changes in renal function among Japanese community dwelling older people: The SONIC study ”	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 156 ~ 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 関口敏彰
2. 発表標題 地域一般高齢者における腎機能保持とたんぱく質摂取量との関連について
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sekiguchi Toshiaki
2. 発表標題 Association between dietary protein intake and change in renal function among Japanese general old subjects in the SONIC study
3. 学会等名 IAGG 2017 World Congress of Gerontology and Geriatrics（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

"Association between protein intake and changes in renal function among Japanese community dwelling older people: The SONIC study"の論文は、以下の2つの賞を受賞した。

・森ノ宮医療大学 第5回学長賞（優秀論文賞）受賞

https://www.morinomiya-u.ac.jp/news/?c=topics_detail&pk=1648458858&type=content1

・第14回Geriatrics & Gerontology International 優秀論文賞

また、この論文の成果についての取材記事が「健康365 11月号」に掲載された。他にも、スポーツ栄養Webやヘルスデージャパンでも論文内容の紹介記事がインターネットを通して広く配信された。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------