

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750046

研究課題名(和文) 適正な血中リン濃度の管理を目指した食事療法の構築

研究課題名(英文) Development of suitable dietary therapy on serum phosphorus levels control

研究代表者

佐久間 理英 (Sakuma, Masae)

静岡県立大学・食品栄養科学部・助教

研究者番号：10551749

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)：高リン血症は血管石灰化の促進因子であり、動脈硬化性疾患の発症に強く関与するため、血中リン濃度の適正な管理は緊急課題である。そこで本研究は、適正な血中リン濃度の管理における食事療法の構築を目的とし、リン摂取量算定式の確立と食事摂取時刻がリン代謝に及ぼす影響の解明に取り組んだ。その結果、24時間蓄尿法を用いたリン摂取量の算定は、尿中リン排泄量のみならず、尿中尿素窒素排泄量を用いることで精度が向上すること、短期間のリン摂取量評価指標として有用であることを明らかにした。また夜間の飲食はリン排泄を抑制し、血清リン濃度の上昇を引き起こすため、リン摂取量のみならず食事摂取時刻も考慮する必要性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Elevated serum phosphorus levels induce vascular calcification, arterial sclerosis and cardiovascular diseases. The purposes of this study were to evaluate whether a 24-h urine collection method could estimate dietary phosphorus intake, and to evaluate the effects of the timing of eating, especially nocturnal eating, on phosphorus metabolism. Our results indicate that estimation of dietary phosphorus intake with the 24-h urine collection method, using the amount of phosphorus and urea nitrogen excretion, may increase the precision of short-term monitoring. Also we revealed that nocturnal eating inhibits phosphorus excretion. It is suggested that nocturnal eating should be abstained from to manage serum phosphorus levels to within an adequate range.

研究分野：複合領域

キーワード：血中リン濃度 24時間蓄尿 夜間飲食

1. 研究開始当初の背景

高リン血症は血管石灰化の促進因子であり、慢性腎臓病 (CKD) および透析患者において心血管疾患の発症や死亡リスクを増大させる。さらに近年、CKD および透析患者のみならず腎機能が正常な者において、血清リン濃度が正常範囲内であっても、血清リン濃度の上昇に伴って心血管疾患、心不全、心筋梗塞の発症および総死亡のリスクが増大することが報告された。つまり血中リン濃度の管理は、CKD および透析患者のみならず健常者においても重要視されなければならない。

近年の我が国において見られる食の欧米化に伴う動物性食品の摂取量増大や、食の簡便化に伴う加工食品の摂取量増大は、リンの摂取量増大をもたらしている可能性が高く、食事による適正な血中リン濃度の管理は緊急課題である。食事療法による血中リン濃度の管理において、リン摂取量を正確に把握することが必須であるが、その手法は確立されていない。

また近年、食事内容の問題に加え、食事摂取リズムの乱れも問題視されている。リン調節因子である副甲状腺ホルモンや線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) には日内変動が報告されているため、血中リン濃度の管理において食事摂取時刻が影響を及ぼす可能性が考えられるが、未だ明らかではない。

2. 研究の目的

栄養素摂取量を把握する手法のゴールドスタンダードは、秤量法または 24 時間思い出し法による食事記録法であるが、対象者の習熟度により誤差が生じやすいこと、過小・過大申告があること、食品添加物由来のリンが反映されないことなどの要因から、リン摂取量の正確な把握が困難である。リン摂取量の正確な把握が可能となれば、「適正なリン摂取目安量の算定」や「適正なリン摂取量の遵守を促す食事指導」の実現に際し、有効なツールとなり得る。そこで、タンパク質や食塩の摂取量推定において既に臨床現場で活用されている 24 時間蓄尿法に注目した。これまでに研究代表者は、若年者を対象とした研究において、24 時間蓄尿法により尿中リン排泄量を測定することで、1 日のリン摂取量を食事記録法よりも鋭敏に推定できる可能性を見出した。そこで本研究は「24 時間蓄尿法を用いたリン摂取量の算出式」を高精度のものとし、リン摂取量算出式を確立することを第一の目的とした。

また、食事の摂取時間が血清リン濃度やリン調節因子、尿中リン排泄に及ぼす影響を評価することで、血中リン濃度の管理に適したリン摂取時間の解明を第二の目的とした。そして本研究の最終目的は、上記の研究結果を基に「適正な血中リン濃度の

管理における食事療法」を確立することとした。

3. 研究の方法

(1) 24 時間蓄尿法を用いたリン摂取量算出式の確立

リン含有量既知の試験食負荷によるリン摂取量算出式の構築

健常者男性 15 名を対象として、予めリン含有量を測定した試験食の負荷試験を行った。試験当日、対象者は 1 日に摂取する全ての食事 (1 日 3 食) および飲料水を提供され、提供された物以外の飲食を禁止された。また早朝空腹時採血、24 時間蓄尿および生体インピーダンス法による体組成測定を行った。採取した血液および尿より、リン代謝指標および血液生化学指標を測定した。試験食中に含まれるリン量 (TM-P) と 24 時間尿中排泄物、血液生化学指標および体組成の関連性を重回帰分析にて解析し、リン摂取量推定式の構築を試みた。

24 時間蓄尿法によるリン摂取量評価の活用範囲の解明

健常者男性 8 名を対象とし、連続した 5 日間の試験食負荷試験を行った。1~5 日目においてリン含有量が既知である同一の試験食負荷および 24 時間蓄尿を実施した。3 日目のみ試験食摂取時にリン酸溶液 (1 食 150 mg、1 日 450 mg) を摂取させ、高リン負荷とした。各試験日の翌朝に、24 時間蓄尿サンプルの回収および早朝空腹時採血を行った。試験食中のリン含有量と 24 時間尿中リン・カルシウム排泄量および血中リン・カルシウム代謝指標の関連性を評価した。

(2) 食事摂取時刻がリン代謝に及ぼす影響の解明

健常者男性 14 名を対象とし、夕食を 17:30 に摂取する Early dinner (Early-D 群)、22:30 に摂取する Late dinner (Late-D 群)、計 2 回の試験食負荷試験を行った。Early-D 群、Late-D 群共に試験前日の夕食および試験 1 日目の朝食、昼食は同一時刻に摂取した。試験前日の夕食および試験 1 日目の 3 食 (計 4 食) は、同一の規定食を摂取させ、24 時間蓄尿および試験 1 日目から 2 日目早朝まで経時的に採血を行った。24 時間蓄尿は、試験 1 日目 7:30~12:30 (morning)、12:30~17:30 (afternoon)、17:30~22:30 (evening)、22:30~2 日目 7:30 (night) の 4 回に分けて採取した。血液および尿サンプルより、リンおよびカルシウム代謝指標を測定し、夕食の摂取時刻による影響を評価した。

全ての研究は静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認のもと、本人の自由意志により参加を承諾した者を対象として行った。

4. 研究成果

(1)

TM-P と尿中リン排泄量 (U-Pi) から求めたリン吸収率の平均値は、約 75%であったが個人差が見られ、リン吸収率に基づき算出したリン摂取量 (UC-P75) と TM-P の間に差が生じていた。そこで差に影響を及ぼす因子を明らかにするため、UC-P75 値と TM-P 値間の差を従属変数とし、体格指標、血液生化学検査値および尿検査値を独立変数として重回帰分析を行った。その結果、個人差に影響を及ぼす因子として、尿中尿素窒素排泄量 (U-UN) の関与が示された。そこ U-UN で補正したリン摂取量推定式 (Predicted-phosphorus: Pre-P) を作成した。Pre-P (mg/day) = 100/75 × U-Pi (mg/day) - (U-UN (g/day) × 63.668 - 596.671)

Pre-P は UC-P75 と比較して、平均値に差はないが、TM-P との差のばらつきが小さくなった (図 1)。

以上の結果より、24 時間蓄尿法を用いたリン摂取量の推定において、リン吸収率のみならず尿中尿素窒素排泄量を用いることで、より正確にリン摂取量を評価できることが示唆された。

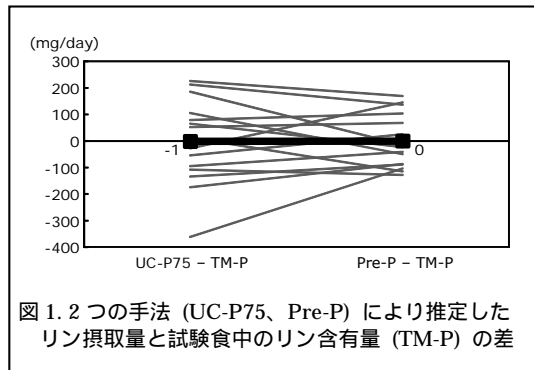


図 1. 2 つの手法 (UC-P75、Pre-P) により推定したリン摂取量と試験食中のリン含有量 (TM-P) の差

尿中リン排泄量は、リン摂取量が同一であった 2, 4, 5 日目においてほぼ同等の値を示したが、高リン食を负荷した 3 日目において有意に増大した (図 2-A)。尿中カルシウム排泄量は高リン食を负荷した 3 日目において低下を示し (図 2-B)、血清副甲状腺ホルモン濃度は 3 日目においてわずかに上昇した (図 2-C)。このことから試験 3 日目において、高リン食负荷により副甲状腺ホルモンの分泌が亢進したことで、尿中カルシウム排泄が抑制されたと考えられた。血清 FGF23 濃度は高リン食负荷に伴う変動がみられなかった。

以上の結果より、食事から摂取したリンは、概ね 1 日で尿中へ排泄されることが明らかとなり、24 時間蓄尿法は短期間のリン摂取量評価の指標として有用であると示唆された。

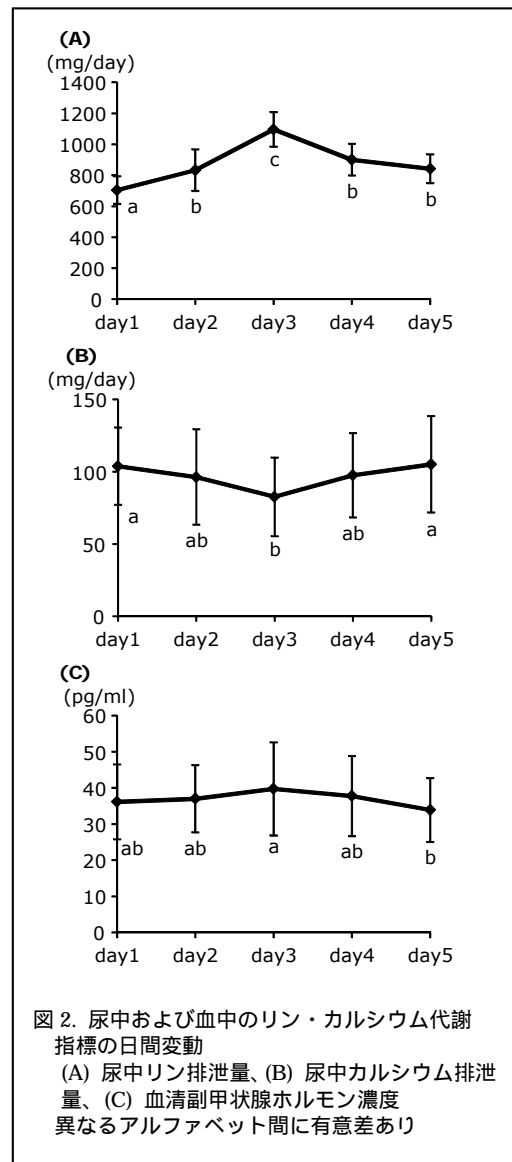
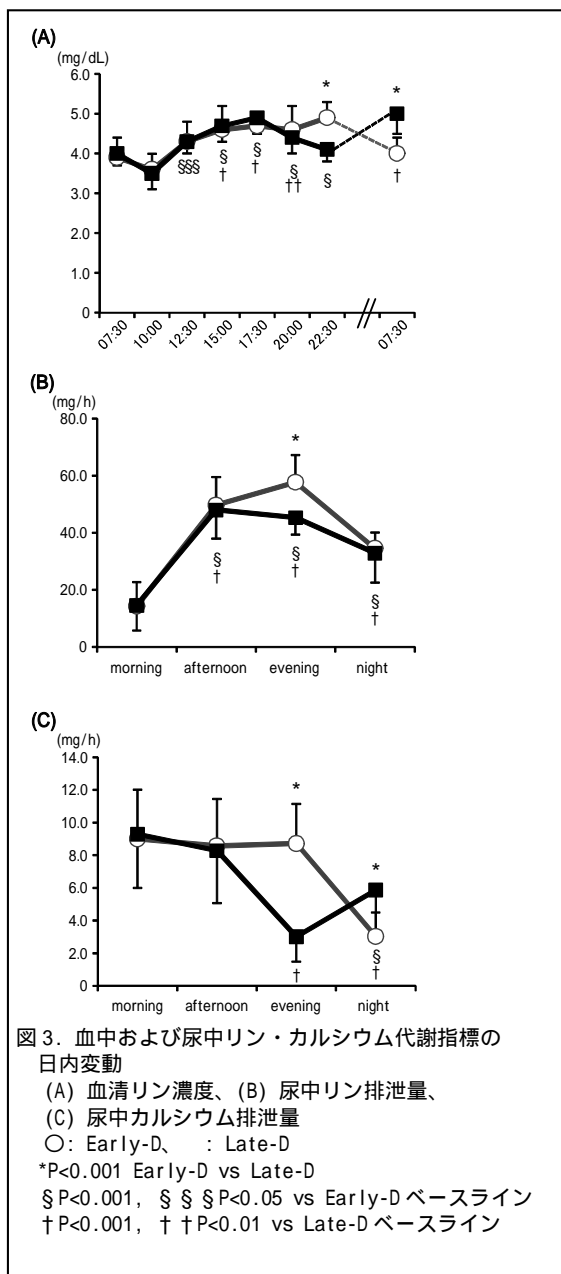


図 2. 尿中および血中のリン・カルシウム代謝指標の日間変動
(A) 尿中リン排泄量、(B) 尿中カルシウム排泄量、(C) 血清副甲状腺ホルモン濃度
異なるアルファベット間に有意差あり

(2) 試験 2 日目早朝空腹時の血清リン濃度は、Late-D 群が Early-D 群に比して有意に高値を示し、その値は基準値を上回っていた (図 3-A)。1 時間あたりの尿中リン排泄量は、17:30~22:30 において、Late-D 群が Early-D 群に比して有意に低値を示したが、22:30~7:30 において、Early-D 群と Late-D 群の間に差はみられなかった。すなわち Late-D 群は夕食摂取後におけるリン排泄の亢進が見られなかった (図 3-B)。一方、カルシウムについては Early-D 群、Late-D 群共に夕食の摂取タイミングに応じて排泄が促進されていた (図 3-C)。

以上の結果より、夜間の飲食はリン排泄を抑制し、翌朝における血清リン濃度の上昇を引き起こす可能性が示唆された。よって高リン血症の予防、管理において、リン摂取量のみならず食事摂取時刻が重要であり、深夜の飲食は避けるべきであることが示唆された。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- (1) Sakuma M, Morimoto Y, Suzuki Y, Suzuki A, Noda S, Nishino K, Ando S, Ishikawa M, Arai H. Availability of 24-h urine collection method on dietary phosphorus intake estimation. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 60(2): 125-129, 2017. (査読有)
doi: 10.3164/jcfn.16-50.
- (2) Ohta H, Sakuma M, Suzuki A, Morimoto Y, Ishikawa M, Umeda M, Arai H. Effects of gender and body weight on fibroblast growth factor 23 responsiveness to estimated dietary

phosphorus. *Journal of Medical Investigation*. 63(1-2): 58-62, 2016. (査読有)

doi: 10.2152/jmi.63.58.

- (3) 佐久間 理英. 血中リン濃度の管理における食事療法の重要性. *BIO Clinica*. 31(13): 46-58, 2016. (査読無)
- (4) Sakuma M, Noda S, Morimoto Y, Suzuki A, Nishino K, Ando S, Umeda M, Ishikawa M, Arai H. Nocturnal eating disturbs phosphorus excretion in young subjects: a randomized crossover trial. *Nutrition Journal*. 14: 106, 2015. (査読有)
doi: 10.1186/s12937-015-0096-y.
- (5) Ando S, Sakuma M, Morimoto Y, Arai H. The effect of various boiling conditions on reduction of phosphorus and protein in meat. *Journal of Renal Nutrition*. 25: 504-509, 2015. (査読有)
doi: 10.1053/j.jrn.2015.05.005.
- (6) Morimoto Y, Sakuma M, Ohta H, Suzuki A, Matsushita A, Umeda M, Ishikawa M, Taketani Y, Takeda E, Arai H. Estimate of dietary phosphorus intake using 24-h urine collection. *J Clin Biochem Nutr*. 55(1):62-66, 2014. (査読有)
doi: 10.3164/jcfn.14-15.

〔学会発表〕(計 12 件)

- (1) 川本 桂祐, 食餌中の糖・脂肪の組成比率が腸管のリン吸収に及ぼす影響、第 20 回日本病態栄養学会学術集会、平成 29 年 1 月 13 日、国立京都国際会館 (京都)
- (2) 成島 悠里, 血清リン濃度およびリン代謝指標に及ぼす食事因子の解明、第 20 回日本病態栄養学会学術集会、平成 29 年 1 月 13 日、国立京都国際会館 (京都)
- (3) 川本 桂祐, 糖質・脂質の組成比率がリン代謝動態に及ぼす影響、第 70 回日本栄養食糧学会大会、平成 28 年 5 月 15 日、武庫川女子大学 (兵庫)
- (4) 佐久間 理英, リン摂取量評価法としての 24 時間蓄尿法および血清 FGF23 濃度の有用性評価、腎臓病と栄養・代謝・食事フォーラム 2016、平成 28 年 3 月 26 日、日経ホール (東京)
- (5) Sakuma Masae, Nocturnal eating disturbs phosphorus excretion in young subjects: a randomized crossover trial. 12th Asian Congress of Nutrition. 平成 27 年 5 月 16 日、Yokohama
- (6) 佐久間 理英, 24 時間蓄尿法を用いたリン摂取量推定式の構築とリン摂取量に及ぼす食品構成の評価、第 61 回日本

- 栄養改善学会学術総会、平成 26 年 8 月 21 日、パシフィコ横浜 (横浜)
- (7) 安藤 佐紀子、調理操作による食肉中のリン低減効果の検討、平成 26 年 6 月 1 日、酪農学園 (札幌)

〔図書〕(計 1 件)

- (1) 宮本 賢一、新井 英一、下村 吉治 編、佐久間 理英ら 著、建帛社、ミネラル摂取と老化制御-リン研究の最前線-、平成 26 年、総ページ数 165

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐久間 理英 (Sakuma Masae)
静岡県立大学・食品栄養科学部・助教
研究者番号：10551749

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

新井 英一 (Arai Hidekazu)
静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授

竹谷 豊 (Taketani Yutaka)
徳島大学大学院・医歯薬研究部・教授