

## 第3章 CKD と栄養

### 他学会による査読意見

日本腎臓病薬物療法学会 (理事長・平田純生: 熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

#### CQ3: カリウム

P17 L2~3: CKD における血清カリウム値のとして・・・

カリウム値が metabolic acidosis を補正した上での値であることの記載が必要ではないでしょうか。

回答:

代謝性アシドーシスを補正した条件で検討された報告はありませんでした。臨床上も、高カリウム血症を認めた場合には酸塩基平衡を調べる必要がありますので、原文のままとしています。

#### CQ5: リン

P24 L1~2: 血清リン値は CKD ステージに関わらず正常範囲で・・・

CKD ステージに関わらず、となっていますが、透析医学会の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドラインとの整合性を取る必要はないでしょうか。

回答:

ご指摘ありがとうございます。『保存期における管理目標としては』という形で修正いたしました。

日本栄養士会 (会長・小松龍史)

貴学会の大変貴重な事業に衷心より感謝申し上げます。

特にたんぱく質制限について詳しく検討いただきありがとうございます。極端な低たんぱく食はリスクが高いことを明確に示していただき、ありがとうございます。栄養学の視点からは、大変危惧をしておりましたので安心いたしました。若干ですが、次の2点につきまして、ご検討いただければ幸いです。

#### CQ1. たんぱく質

6 ページ

「4) 安全に行えるたんぱく質制限として、0.6~0.8 g/kg・標準体重/日で指導し、実際

の摂取量として 0.75～0.90 g/kg・標準体重/日を目指すことを推奨する。軽度の腎機能障害では、0.8～1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始してもよい。」につきまして。

2007 年に改訂された WHO/FAO/UNU の” Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition” では、健康な成人に対する窒素出納試験により測定された良質たんぱく質の窒素平衡維持量をもとに、エネルギー平衡状態における平均たんぱく質必要量は 0.66 g/kg・実体重/日と推定されている。これは、0.66 g/kg・実体重/日のたんぱく質制限を行うと、約半数がたんぱく質不足に陥ることを意味している。この体重あたりのたんぱく質必要量は個人差が極めて大きく、成人の 97.5%がたんぱく質不足とならない摂取量 (the

safe level) は、0.83 g/kg・実体重/日と推定されている。と解説されています。この推定平均必要量と推奨量の考え方は「日本人の食事摂取基準」においても同じ考え方です。最新の「日本人の食事摂取基準 2010 年版」におきましても、次のような数値を公表しております。

推定平均必要量 (g/kg 体重/日) = 窒素平衡維持量 (g/kg 体重/日) ÷ 日常食混合たんぱく質の消化率 = 0.65 ÷ 0.90 = 0.72 (50%の人が必要量を満たす)

推奨量 (g/kg 体重/日) = 推定平均必要量 (g/kg 体重/日) × 推奨量算定係数  
= 0.72 × 1.25 = 0.90 (97.5%の人が必要量を満たす)

解説文では WHO/FAO/UNU のデータだけで説明されていますが、せっかく日本人の食事摂取基準においても 17 の研究データに基づき提案されており、国内の各医療機関における患者給食の栄養量の基準として用いられていますので、むしろ、こちらを中心に引用していただきたいと考えます。おそらく、ほとんど結論的な数値に影響をあたえるものではないと思います。ご検討ください。

回答：

日本人の食事摂取基準は、日本の日常混合食におけるたんぱく質の消化吸収率を 90%としている点で、良質たんぱく質を前提としている WHO と異なっています。たんぱく質制限時は、良質たんぱく質を摂取するように指導されることが多く、この違いが分かるように、解説では以下のように両者を併記するように致しました。

『2007 年の WHO/FAO/UNU による “Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition” では、健康な成人に対する窒素出納試験から、エネルギー平衡状態における良質たんぱく質の平均必要量は 0.66 g/kg・実体重/日と推定されている。つまり、このたんぱく質摂取量では、約半数では必要以上の摂取となり、約半数では不足する。この実体重あたりのたんぱく質必要量は個人差が極めて大きいですが、健常人では相当高い摂取量までは有害事象が明らかとなっていないことから、成人の 97.5%がたんぱく質不足とならないと推定される 0.83 g/kg・実体重/日が推奨量 (the safe level) として呈示されている。

「日本人の食事摂取基準」(2010 年版) では、日本の日常食におけるたんぱく質の消化吸収率を 90%として、平均必要量は 0.72 g/kg・実体重/日、推奨量は 0.90 g/kg・実体重/日となっている。』

Maroni の式から推算する[k]。

$$1 \text{ 日のたんぱく質摂取量 (g/日)} = [1 \text{ 日尿中尿素窒素排泄量 (g)} + 0.031 \text{ (g/kg)} \times \text{体重 (kg)}] \times 6.25 + \text{尿蛋白量 (g/日)}$$

のたんぱく質摂取量の推定式ですが、この式は窒素出納がゼロを前提とした式だと思えます。実際の摂取量が日本人の推定平均必要量 (0.72 g/kg/日) 未満の場合は窒素出納が負になっている可能性が 50%以上になり、このような場合は摂取量を過大評価する可能性があると思えます。特に 0.5 g/kg/日未満のような極端な低たんぱく食の場合、尿中の尿素窒素損失量は摂取量に対して相対的に多くなり、特に摂取量が過大評価され栄養状態の低下が見落とされる可能性があると考えます。その点に言及していただければ幸いです。

回答：

全てのたんぱく質制限の研究に関連する非常に大きな問題であり、解説に以下を追記いたしました。

『ただし、この式は窒素出納が平衡状態であることを前提にしているため、たんぱく質不足やエネルギー不足、ステロイド療法、熱傷などによって体蛋白質の異化が亢進している場合には、実際の摂取量を過大評価することに注意が必要である。』

『様々な RCT から、推定される実際のたんぱく質摂取量を考慮した per-protocol 解析や事後の回帰分析からは、より厳格なたんぱく質制限ほど腎保護効果が高いという結果が示されている (19-22)。しかし、このような手法では、たんぱく質不足やエネルギー不足によって体蛋白質の異化が亢進している症例では、Maroni 式が実際のたんぱく質摂取量を過大評価することが問題となる。』

## 指定査読者の査読意見

荒木慎一：滋賀医科大学内科学講座

### CQ1: たんぱく質

本文中に引用されている論文における蛋白制限の程度が、実体重あたりであるのか標準体重あたりであるのかを明確に表示すべきであると思えます。また、IBW の日本語訳が理想体重、基準体重、標準体重とばらばらに記述されており、統一する必要があります。

回答：

ガイドラインや研究ごとに実体重を用いたり、様々な理想体重 (Broca や BMI 23) を用いたり、標準体重を用いたり、様々な指標が用いられているのが実情です。日本では標準体重 (BMI 22) あたりで指導されていますが、CKD における妥当性を示した論文は皆無でした。このため、解説の体重指標は、全て原著に忠実に記述しています。

しかしご指摘いただいたように分かり難い部分もあったかと思えますので、可能な限り解説を加えました。

Small study effect や Per-protocol 解析といった専門用語には、少し説明を加えた方が統計的手法に詳しくない先生方の理解が深まると考えます。例えば、P.3 第2段落に記載されているコンプライアンスバイアス、生存バイアスなどの解説文のような記述が好ましいと思います。

回答：

『推定される実際のたんぱく質摂取量を考慮した per-protocol 解析』および『出版バイアスが否定できない Small study effect』と修正しました。

6 ページ 4) 安全に……。軽度の腎機能障害では、……。。

軽度の腎機能障害を CKD ステージあるいは具体的な数値で記載すべきではないでしょうか？

回答：

軽度の腎機能障害におけるたんぱく質制限の有効性を示した論文がなく、具体的な時期を示すことは出来ませんでした。以下のように解説を加えています。

『有効性を示した研究は無いが、軽度の腎機能障害で 0.8~1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始するなど、ステージに応じた段階的な制限も妥当であると考えられる。』

CQ2：食塩

12 ページ 2) 血圧、微量アルブミン尿。。。。。

引用論文をかなり詳細に紹介されていますが（どこまで具体的に記述するのかについては、本ガイドライン内で統一されればよいと思いますが）、もし詳細に記述するのであれば、どのような対象患者で患者数はどうかといった記述が必要と思います。ただ、ここでは、あまり具体的な研究方法よりも、減塩により RAS 阻害薬の蛋白尿減少効果が増強されるというエビデンスを簡潔にまとめられる方がよいのではないかと思います。

回答：

詳細に記載したのは、どのような研究から導き出された結論か分ければ、エビデンスの高さについてもイメージしやすいと考えました。そのためには、患者数も重要な要素と考え、当初は記載しておりましたが、字数を減らすために削除しました。構造化抄録には記載されており、参考にして頂けると幸いです。

12 ページ 第1段落

上記5に関連してですが、Slagman らの論文では、ACE 阻害薬の服薬下において塩分制限と ARB による血圧・尿蛋白減少効果を検証していますが、本文中の記載では ACE 阻害薬の服薬下であることが明確ではありません。もし、具体的な論文内容を記載するのであれば明記すべきかと思います。

回答：ご指摘の通り、ACE 阻害薬服薬下の記載は必要と考え、追加しました。

### 12 ページ 第3段落

ここで、なぜ糖尿病患者で塩分制限が血圧低下に関連するデータを示す必要があるのでしょうか？この項では、塩分制限によるアルブミン尿・蛋白尿減少効果と、RAS 阻害薬との相乗効果を解説するだけでよいのではないかと考えます。もし、減塩による血圧への影響について言及する必要があるのであれば、糖尿病ではなく CKD 患者のエビデンスについて記述すべきかと思えます。

回答：

一定の検索式で検索できた論文は、関係のある内容の物は、全て引用する方針でした。1 型、2 型糖尿病を対象とした Suckling らのメタ解析は、尿中アルブミンや尿蛋白を計測している研究を含んでおり、エビデンスレベルが高かったこともあり、採用していました。しかし、糖尿病性腎症の項目でも扱っており、腎症の明らかでない症例も含んでいることから、削除しました。

13 ページ 人年法による単位表記を、6.1/100 例・年なのか人・年なのか本ガイドライン他項に準じて統一してください。

回答：例に統一しました。

### CQ3：カリウム

16 ページ 2) RA 系阻害薬の投与は………。

ここで、RAS 阻害薬による高 K 血症のリスクについて解説する必要性があるのでしょうか？もし、必要であるのならば、RA 系阻害薬単独による高 K 血症だけではなく、RAS 阻害薬併用などによるリスク上昇についてのエビデンスについても記述すべきではないかと思えます。

回答：

ご指摘有難うございます。ONTARGET 試験を引用し、併用のリスクについても下記のように言及しました。

「ACE 阻害剤（ラミプリル）と ARB（テルミサルタン）を用いて心血管イベントの高リスク患者を対象に行われた ONTARGET 試験では、それぞれの単独投与では高カリウム血症（ $\geq 5.5$  mEq/L）の発症頻度は同程度であったが、両剤を併用した場合には有意に頻度が増加した 3)。」

### CQ5：リン

## 23 ページ 解説 第2段落

REIN study の対象が非糖尿病の慢性腎不全患者であることを明確にすべきであると思います。

回答：

REIN study の対象に関して、ご指摘通り下記のように明記しました。

「非糖尿病性 CKD を対象として行われた REIN study のサブ解析では、」

## 四方賢一：岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学

### CQ1：たんぱく質

4 ページ 3 行目：以下の文章を追加しては如何でしょうか。

「この研究では、通常たんぱく質摂取群（1.2g/kg・標準体重/日）と、たんぱく質制限食群（0.8g/kg・標準体重/日）の間で、尿中窒素排泄量から測定したたんぱく質摂取量には有意差を認めなかった。たんぱく質摂取量と糸球体濾過量変化量との相関を検討した 2 次解析の結果からも、両者の間に有意な相関が認められず、たんぱく質制限食の有効性は示されなかった。」。

回答：

ご意見、有難うございます。下記のように修正いたしました。

『2009 年に本邦の Koya らが報告した 2 型糖尿病の糖尿病性腎症を対象とした RCT では、通常たんぱく質摂取群（1.2g/kg・標準体重/日）とたんぱく質制限食群（0.8g/kg・標準体重/日）の間で推定される実際のたんぱく質摂取量が同程度となったが、実際のたんぱく質摂取量と糸球体濾過量変化量との相関を検討した 2 次解析においてもたんぱく質制限の有効性は示されなかった。』

0.8～1.0 g/kg・標準体重/日のたんぱく質制限を推奨する時期に関して、具体的な CKD ステージを示してはいかがでしょうか？

回答：

軽度の腎機能障害におけるたんぱく質制限の有効性を示した論文がなく、具体的な時期を示すことは出来ませんでした。以下のように解説を加えています。

『有効性を示した研究は無いが、軽度の腎機能障害で 0.8～1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始するなど、ステージに応じた段階的な制限も妥当であると考えられる。』

### CQ2：食塩



2 ページ 19 行目：下記の文章と論文を追加しては如何でしょうか？

「RA 系阻害薬による治療に食塩制限を加えることによる効果は、RENAAL と IDNT の 2 次解析の結果からも示唆されている。」(Hiddo J et al. Kidney Int. 82, 330–337, 2012)

回答：

検索期間中の文献ではありませんが、査読者の重要な文献という意見に従い、例外として追加採用しました。

その他の修正点については、原稿に直接書き入れました。

回答：査読者の指摘に従い、文言の修正を適宜行いました。

**CQ4：重炭酸**

文言の修正点については、原稿に直接書き入れました。

回答：査読者の指摘に従い、文言の修正を適宜行いました。

## パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

本章のガイドライン改訂案に関して、様々なコメントをいただき有り難うございました。多くの共通する質問があり、相互に関連している事項も少なくないため、以下のような項目別に回答致します。また回答の中には、解説を同じく可能な限り根拠となる文献を引用しておりますので、合わせてご参照下さい。以下に、それぞれに関連するコメントをいただいた学会員の方々のお名前を記載しております(敬称略、50音順)。

(1) 全般的なエビデンスの評価法に関して

出浦照國(昭和大学藤が丘病院)、大谷晴久(紀泉KDクリニック)、雑賀保至(藤井診療所)、島居美幸(昭和大学豊洲病院)、下出真知子(藤井病院)、高澤和也(公立松任石川中央病院)、西尾康英(多摩総合医療センター)、政金生人(矢吹病院)、松元紀子(聖路加国際病院)、山尾尚子(昭和大学藤が丘病院)

(2) 研究デザインに関して

出浦照國(昭和大学藤が丘病院)、大谷晴久(紀泉KDクリニック)、雑賀保至(藤井診療所)、島居美幸(昭和大学豊洲病院)、下出真知子(藤井病院)、中尾俊之(東京医科大学)、高澤和也(公立松任石川中央病院)、西尾康英(多摩総合医療センター)、政金生人(矢吹病院)、松本紀子(聖路加国際病院)、山尾尚子(昭和大学藤が丘病院)

(3) MDRD 研究 Study B の長期追跡結果(AJKD, 2009)に関する解説、およびエネルギー摂取量

とたんぱく質必要量の関連について

出浦照國（昭和大学藤が丘病院）、雑賀保至（藤井診療所）、島居美幸（昭和大学豊洲病院）、下出真知子（藤井病院）、中尾俊之（東京医科大学）、松元紀子（聖路加国際病院）、山尾尚子（昭和大学藤が丘病院）

(4) Cianciarusoらの論文（AJKD, 2009、およびNephrol Dial Transplant, 2008）に関して  
大谷晴久（紀泉KDクリニック）、雑賀保至（藤井診療所）、島居美幸（昭和大学豊洲病院）、下出真知子（良秀会藤井病院）

(5) KoyaらのRCTの報告（Diabetologia, 2009）に関して  
島居美幸（昭和大学豊洲病院）、山尾尚子（昭和大学藤が丘病院）

(6) 実際のたんぱく質摂取量として、0.75~0.9 g/kg・標準体重/日を推奨していることに関して

金澤良枝（東京家政学院大学）、雑賀保至（藤井診療所）、島居美幸（昭和大学豊洲病院）、下出真知子（藤井病院）、政金生人（矢吹病院）、松元紀子（聖路加国際病院）、山尾尚子（昭和大学藤が丘病院）

(7) たんぱく質の質に関して

出浦照國（昭和大学藤が丘病院）、金澤良枝（東京家政学院大学）、島居美幸（昭和大学豊洲病院）

(8) 日本における厳格なたんぱく質制限食（0.6 g/kg 標準体重/日未満）に関して

出浦照國（昭和大学藤が丘病院）、大谷晴久（紀泉KDクリニック）、雑賀保至（藤井診療所）、島居美幸（昭和大学豊洲病院）、下出真知子（藤井病院）、中尾俊之（東京医科大学）、西尾康英（多摩総合医療センター）、政金生人（矢吹病院）、松元紀子（聖路加国際病院）、山尾尚子（昭和大学藤が丘病院）

(9) その他の質問

高澤和也（公立松任石川中央病院）、島居美幸（昭和大学豊洲病院）、中尾俊之（東京医科大学）

**(1) 全般的なエビデンスの評価法に関して（『臨床経験で感じていることや学会発表の内容をガイドラインで推奨してほしい』、『Ideuraらの論文を軽視すべきではない』というご意見に対する回答）**

本ガイドライン改訂作業の基本方針として、査読のある国際的な権威ある医学雑誌に掲載された文献を対象とし、その研究デザインからエビデンスレベル、内容の総合的な判断からステートメントとしての推奨グレードを決定しています。結果として、今回呈示されたたんぱく質制限の推奨は、同様の方針で作成された各国のガイドラインや最近のKDIGOのガイドラインとも一致していることをご確認下さい<sup>1</sup>。

日本では、一部の施設でサプリメントを併用しない0.5 g/kg/日以下の厳格なたんぱく質制限に関して、主に学会などで有効性を発表されていることは承知しております。海外のようにケト酸などのサプリメントを併用していない点、でんぷんを主体とした特殊食品を多く取り入れている点、窒素平衡試験で示されている35~40 kcal/kg・実体重/日ではなく、主に平衡状態のエネル



ギーを指導している点など、世界でも類を見ない 非常に独自性の高い治療法と言えます。

学会などで発表される内容の中には興味深いものもありますが、たとえ薬物療法の RCT の結果だとしても、あくまで学会発表や議事録の内容は予備的なものと判断されるのが通常です（例えば Am J Kidney Dis 2003;41(3 Suppl 1); A1 の注釈などをご参照ください）。方法論などに誤りがないか査読を受け、審査を通過した論文が国際的な医学雑誌で出版されて、初めてエビデンスとして評価の対象となります。この点は非常に重要で、例えば 厳しい審査を通過して一流の医学雑誌に掲載された論文であっても、出版された後で公表された内容に重大な欠陥があることが指摘され、撤回されることもあります。ガイドラインの影響は非常に大きなことから、採用する研究の妥当性は、詳細な方法と結果を記載した論文が公表された後に、内容を慎重に吟味して判断する必要があります。

サプリメントを併用しない厳格なたんぱく質制限に関して、長年の経験と多数の有効な症例があるというご意見もありましたが、実臨床における有用性を検討するためには、現在の標準的な治療（RA 系阻害薬、重曹やリン吸着薬などの薬物療法と併用した通常なたんぱく制限）を行った場合に比べて、どの程度有効なのかが具体的な数字で示される必要があります。査読のある医学雑誌で論文はされていないものの、厳格なたんぱく質制限を実行できてから腎機能低下速度が抑制できたという具体的な症例や研究内容も呈示されましたが、例えば 0.8 g/kg/日のたんぱく質制限を薬物療法に併用することを推奨している施設からも同様の結果が書籍の中で示されています（椎貝達夫著、『透析なしの腎臓病治療』講談社）。さらに重要な問題としては、MDRD 研究（Study B）で示されている透析導入後の死亡リスクが大きな懸念となっているにも関わらず、これが未だに十分検討されないことが挙げられます。

残念ながら現時点では、解説で引用した Ideura らの 2 報を含め<sup>2, 3</sup>、現在の標準的治療下における有効性と安全性のバランス（リスク・ベネフィット）を判断できるだけの十分な情報を持つ、査読を受けた原著論文が出版されていないことが、エビデンスに基づいた推奨ができない主な理由です。懸念されている透析導入後の予後も含め、エネルギー摂取量の増加が難しい肥満症例に対するたんぱく質制限の適切な方法など、今後の研究課題が非常に多いことは間違いありません。独自性の高い治療法が非常に有効かつ安全であれば、日本のみならず世界へ向けて貴重なメッセージを数多く発信することが可能だと考えられますので、多くの医療関係者が信頼できる方法でデータをまとめて論文化されるべきです。将来的に査読のある国際的な医学雑誌に出版されれば、改めてガイドラインで推奨すべきかどうか判断されることになります。

## **（２） 研究デザインに関して（『食事療法に RCT は馴染まない』、『厳格なたんぱく質制限の RCT は不可能である』、『過去の RCT は手法に問題がある』、『食事療法では、後ろ向き研究の方が適している』というご意見に対する回答）**

どのような研究でも、完璧な研究などありません。今回のガイドラインの作成にあたっては、RCT を含めた全ての研究がもつ限界を踏まえたくて、妥当性を評価しています。

後ろ向き研究では様々なバイアスが入りやすいことはご理解いただいていると思いますが、後ろ向き研究の中でも特に生存コホート（ある時点で介入を受けている患者を対象としたコホート研究 ※生存解析ではありません）は より大きなバイアスが入りやすいことが知られています。つまり、その介入で上手くいっている症例のみが残り、介入が無効であったり有害事象が起こったりしたために脱落した症例を無視してしまうことによる生存バイアス（Survivor

treatment selection bias) です。特に厳格なたんぱく質制限に関しては、0.6 g/kg・実体重/日未満の摂取量におけるたんぱく質不足の確率が 75%以上に上ることが エネルギー平衡状態で行われた窒素平衡試験のメタ解析で示されていますので<sup>4,5</sup>、生存バイアスが非常に大きい可能性があります。一方で、オーソドックスな後ろ向きコホート研究では、過去の一定期間の間に新しく介入を受ける全患者を対象として、例えば患者背景やアドヒアランスの観点から解析対象集団を定義します。それぞれの人数を明示したうえで介入開始時点から解析を行い、多変量回帰分析などを用いて介入前の様々な背景因子を調整し、効果を推定することが一般的な手法です。脱落の原因が不明なこと、既に各患者のアウトカムが分かっている状態で対象を選択できることから、バイアスが入り込みやすいことには変わりありません。しかし、全体の人数と解析対象の割合を明示できること、介入前の患者背景を用いて調整が可能なのは大きな利点であり、生存コホートよりもバイアスが少ない手法です。残念なことに、日本から報告されている厳格なたんぱく質制限に関する記事は、後ろ向き研究の中でも より大きなバイアスを否定できない生存コホートとなっています<sup>2,3</sup>。

前向き研究には、大きく分けると 2 種類あります。前向きコホート研究とランダム化比較試験です。後ろ向き研究と比べて大きな利点は、予め必要な情報を定義して患者をフォローアップすることで、脱落原因を含めた重要な情報の欠損を非常に少なくすることが可能なことにあります。さらに、研究を始める前に定義した方法で 患者背景の違いを考慮した解析を行えば、アウトカムを見て対象患者や解析方法を選ぶことができないので、より客観的で説得力のある結果を示すことができます(注:UMIN や clinicaltrial.gov を利用した研究内容と解析方法の事前登録が必要)。倫理委員会の承認と患者の同意を得ておけば、懸念材料となっている転院後や透析導入後の予後を追跡することも可能です。

介入の効果をより正確に推定するためには、現在の標準的治療(たんぱく質制限なら 0.6~0.8 g/kg・標準体重/日の指導に加えて RA 系阻害薬や重曹などの薬物療法)をコントロールとしたランダム化デザイン(RCT)が実施されることがありますが、食事療法を含めた生活習慣に関する研究では、よく指摘されるように二重盲検化ができないこと、指導内容と実際が異なることといった限界があります。二重盲検化ができない RCT では、介入の効果が過大評価されやすい、つまり有効性が示されやすいことが知られています。一方で、指導量と実際の摂取量が異なることから、結果を解釈する際には実際の摂取量を考慮する必要があり、両群間で実際の摂取量に重なりが生じやすいことから、有意な差が認められにくいという欠点もあります。しかし、ここで注意していただきたいのは、RCT の Intention-to-treat 解析は 介入の純粋な効果(有効性:efficacy)を見るものではなく、実臨床における介入に伴う全ての影響(有用性:effectiveness)を検証する手法だということです。試験開始後の経過中に、何らかの有害事象や医師・患者の判断によって介入方法が変更されたり、治療の変更や脱落、死亡などのイベントが起こったりしたとしても、どちらの治療法を選択するのかという臨床的な選択によって生じる 全ての影響を検証しています。RCT はバイアスが非常に少なく、内的妥当性(対象となった施設と患者において推定された効果の信頼度)は極めて高くなっていますが、よく指摘されるように外的妥当性(一般化できるか?)は慎重に検討する必要があります。通常、一般的な結論を出すためには、単一の RCT ではなく複数の RCT によって一貫した結果が得られることが望ましいと考えられています。

RCT の実施が難しい分野は、食事療法以外にも数多く存在しています。その場合、まず後方視的研究で介入の効果を検証したのちに、前向きコホート研究で確認していくことが一般的に行わ

れています。後方視的観察研究の中でもバイアスの大きな生存コホート研究による報告しかない状況では、リスクが潜在する治療法の有用性を示すエビデンスには乏しいと判断せざるを得ません。

なお、たんぱく質制限に関する研究における重要な注意点として、実際のたんぱく質摂取量を推定する Maroni 式の限界が挙げられます。あくまで Maroni 式は窒素平衡状態を仮定したものであるため、仮にエネルギーを不足なく摂取していたとしても、たんぱく質摂取量が不足していた場合は蛋白異化が亢進し、たんぱく質摂取量を過大評価することになります。指導量と Maroni 式で推定されるたんぱく質摂取量が同じ症例では、結果として窒素平衡が保てていることを示唆しますが、指導量より推定されるたんぱく質摂取量が多い場合は、アドヒアランスの問題なのか栄養不足なのかの判別が困難です。この点は、観察研究で推定摂取量に即した解析を行う場合でも、RCT で各群の推定摂取量について考える場合でも同様に注意が必要であり、解説に記載を追加しています。

『・・・ただし、この式は窒素出納が平衡状態であることを前提にしているため、たんぱく質不足やエネルギー不足、ステロイド療法、熱傷などによって体蛋白質の異化が亢進している場合には、実際の摂取量を過大評価することに注意が必要である。』

『・・・、より厳格なたんぱく質制限ほど腎保護効果が高いという結果が示されている。しかし、このような手法では、たんぱく質不足やエネルギー不足によって体蛋白の異化が亢進している症例では、Maroni 式が実際のたんぱく質摂取量を過大評価することが問題となる。』

また解説でも記載しているように、体重やアミノ酸分析、トランスフェリンを含めた種々の生化学的栄養指標では、この栄養障害を判別できないことは Kopple らによって示されており<sup>6,7</sup>、今後のたんぱく質制限に関する研究では、体組成や筋肉量が科学的に妥当な方法（DXA、大腿部 MRI、一日尿中クレアチニン排泄量など）で、介入開始時から経時的に評価される必要があると考えられます。一部から指摘された『経験を積んだ医師や管理栄養士の指導下で行われたかどうかの検証』を具体的にどのように行うかも、今後の課題となります。

**(3) MDRD 研究 Study B の長期追跡結果 (AJKD, 2009)<sup>8</sup> に関する解説、およびエネルギー摂取量とたんぱく質必要量の関連について (『MDRD 研究 Study B でサプリメント併用超低たんぱく質群で生命予後が悪化していたのは、エネルギー不足が原因である』、『たんぱく質制限におけるエネルギーの重要性を強調すべきである』、『MDRD 研究 Study B の長期追跡報告では、試験終了 9 ヶ月後以降の食事に関する情報が無いことが問題である』というご意見に対する回答)**

食事療法の臨床研究において、RCT では両群のたんぱく質摂取量に重なりが生じることから、有意な差が出にくいことは共通の認識だと思います。この RCT という方法を採用した MDRD 研究において、死亡リスクに関して有意差が認められたことは<sup>8</sup>、大きな意味を持っていると考えられます。サプリメント併用超低たんぱく質 (SVLPD) 群におけるアミノ酸を含めた実際のたんぱく質摂取量は  $0.66 \pm 0.11$  g/kg/日、通常の低たんぱく質制限 (LPD) 群では  $0.73 \pm 0.10$  g/kg/日でしたが、窒素平衡試験のメタ解析で示されたたんぱく質必要量の分布から判断すると<sup>4,5</sup>、両群のたんぱく質不足の確率は大きく異なっていたと考えられます。先ほど述べた Maroni 式の限界から、SVLPD 群ではたんぱく質摂取量を過大評価している可能性にも注意すべきと考えられます。



しかしながら、エネルギー摂取量とたんぱく質必要量の間には非常に重要な関連があり、MDRD 研究では 35~40 kcal/kg・基準体重/日のエネルギー摂取量を指導していたにもかかわらず、22 kcal/kg・基準体重/日の摂取量となっていたことは、ご指摘の通り大きな Limitation です。0.6 g/kg・実体重/日以下のたんぱく質制限を行う場合は、35~40 kcal/kg・実体重/日以上エネルギーを摂取しなければ負の窒素バランス（異化亢進）となることが示されており<sup>7, 9, 10</sup>、論文の結果と病態生理を理解するために非常に重要な点となりますので、以下の内容を追記致しました。

『なお、この報告では、両群ともに摂取エネルギーが十分に摂取できていなかったことも示されている（22 kcal/kg・基準体重/日）。エネルギー摂取量とたんぱく質必要量の間には密接な関連があり<sup>5</sup>、0.6 g/kg・実体重/日以下のたんぱく質制限を行う場合は、35~40 kcal/kg・実体重/日以上エネルギーを摂取しなければ負の窒素バランス（異化亢進）となることが示されている<sup>7, 9, 10</sup>。MDRD 研究の Study B ではたんぱく質摂取量に比してエネルギー摂取量が不足していたことから、より厳格なたんぱく質制限による死亡リスクが顕在化した可能性がある。』

一方で、実際なたんぱく質とエネルギーの摂取量を考慮した場合、試験終了後9ヶ月時点での食事内容が両群で同程度だったことを考えると、平均2.2年間の介入の影響を見たものとしては妥当だと考えられます。確かに試験終了9ヶ月以降なたんぱく質摂取量は不明であることも Limitation となっていますが、その後に SVLPD 群の生命予後に不利となる具体的な状況がありません。現時点では死亡という重大なアウトカムに関するリスク上昇の可能性が示されている以上、日本における独自の食事療法の安全が示されるまで、厳格なたんぱく質制限を一律に推奨することは難しいと判断しています。

**(4) Cianciaruso らの論文<sup>11, 12</sup> について（『両群で有意差がない研究を根拠とすることは不適切である』、『エネルギー不足によって低たんぱく食の有効性が損なわれた可能性がある』、『緩やかなたんぱく質制限を推奨すれば医療費が増加する』というご意見に関する回答）**

まず前提として、進行したCKDに対するたんぱく質制限が、様々な有効性を持っていることは確立されています。問題は安全に行えるたんぱく質制限のレベルであり、MDRD 研究 Study B において厳格なたんぱく質制限群で死亡リスクが上昇していたことから、基本的に通常たんぱく制限群の指導量である 0.58 g/kg /日以上（実際の摂取量として 0.73 g/kg /日以上）が推奨されま

す。次に 有効性と安全性が変わらないたんぱく摂取量の範囲が検討課題となりますが、これを示したものが2009年のCianciaruso らの報告<sup>12</sup>とご理解ください。

この報告において、BUNが腎機能の低下では説明できない上昇を示しており、エネルギー不足であった可能性のご指摘もいただきました。この件に関してCorresponding authorであるCianciaruso に質問のメールを送付致しましたが、残念ながら常に相手側サーバーの容量が超過している状態のためエラーとなり、返答は得られませんでした。0.6 g/kg・実体重/日のたんぱく質摂取量で窒素平衡を保つためには、35~40 kcal/kg・実体重/日のエネルギー摂取量が必要であることが示されていることを考慮すると<sup>7, 9, 10</sup>、ご指摘のようにCianciaruso らの30~35 kcal/kg・理想体重(BMI 23)/日、肥満例では最低25 kcal/kg・理想体重/日というエネルギー摂取量は、指導されていた0.55 g/kg・理想体重/日のたんぱく質摂取量の下では相対的に少なかった可能性があります。この場合、蓄尿からMaroni式で推定されるたんぱく質摂取量は、体蛋白の異化によって過大評価されることも考慮する必要があると思われ

一方で、およそ0.73 g/kg・理想体重 (BMI 23) /日のたんぱく質摂取量であれば、WHOの提唱す

る“the safe level”を超えるたんぱく質を摂取していた場合と比べて、エネルギー不足があったとしても5年間の生命予後が全く変わらないことは重要な情報となります。たんぱく質制限が有効であることは確立されているので、MDRD研究（Study B）の結果も含めて安全な制限のレベルを検討した結果、標準的治療としてはこの範囲を推奨することとなりました。

この研究において、0.8 g/kg・理想体重/日のたんぱく質制限を指導されていた群（推定される実際の摂取量として平均 0.9 g/kg・理想体重/日）では、0.55 g/kg・理想体重/日のたんぱく質制限を指導されていた群（推定される実際の摂取量として平均 0.73 g/kg・理想体重/日）よりも、代謝異常の管理目的に投与が必要な薬剤が多いことが報告されており<sup>11</sup>、これを推奨範囲に加えると医療費が増加するというご指摘もありました。原著を読んでいただければご理解いただけると思いますが、重曹や炭酸カルシウム、アロプリノールや利尿剤などの薬剤をすべて合せて、増加する薬剤は平均 1錠/日程度です（この点は解説に追記しました）。このような調整は、実臨床において一般的に行われていることであり、現在より医療費が増加するわけではありません。また重要な点として、これは緩やかなたんぱく質制限を推奨しているのではなく、実際の摂取量と、それに伴う代謝異常にあわせた投薬の調整が必要なことを示しています。

**(5) Koya らの RCT の報告 (Diabetologia, 2009)<sup>13</sup> に関して (『両群間において、実際の推定たんぱく質摂取量に差が認められなかった RCT をエビデンスとして採用することは不適切である』というご意見に対する回答)**

ご指摘のように、両群間の推定たんぱく質摂取量が同等となっているため<sup>15</sup>、RCT としてたんぱく質制限の効果を検証することはできません<sup>13</sup>。しかし、この論文の中では回帰分析を用いて実際のたんぱく質摂取量にしたがった解析も行われています。これは、後ろ向き研究よりもバイアスの少ない前向きコホート研究と考えられますが、その結果としてたんぱく質制限の有効性は示されませんでした。RCT としても前向きコホート研究としても、たんぱく質制限の有効性が認められなかったという結果には変わりありませんので、これが分かるように以下の解説を追記しました。

『2009年に日本の Koya らが報告した 2 型糖尿病の糖尿病性腎症を対象とした RCT では、通常たんぱく質摂取群 (1.2g/kg・標準体重/日) とたんぱく質制限食群 (0.8g/kg・標準体重/日) の間で推定される実際のたんぱく質摂取量が同程度となったが、実際のたんぱく質摂取量と糸球体濾過量変化量との相関を検討した 2 次解析においてもたんぱく質制限の有効性は示されなかった。』

**(6) 実際のたんぱく質摂取量として、0.75~0.9 g/kg・標準体重/日を推奨していることに関して (『アドヒアランスを守るように指導するのが栄養士であり、このような推奨は栄養士の仕事を否定しているのではないか』、『たんぱく質制限が緩くなったことで、保存期腎不全患者の予後が悪化する』、『効果と安全性に関して個人差の大きいたんぱく質制限に関して、具体的な数値を呈示することは不適切である』、『たんぱく質制限そのものを推奨できないと曲解されかねない』というご意見に対する回答)**

RCT の結果を解釈するにあたっては実際の摂取量を考慮する必要があり、本稿でもそれを重要視したものとなっています。一般的には、全体でおよそ 10~20%のアドヒアランスであれば良好とされています<sup>14</sup>。しかし、どの程度のアドヒアランスが確保できるかは、対応にあたる個々の医師や管理栄養士、および患者の性格や社会的背景といった様々な不確定要素によって左右され、

指導量と実際の摂取量が異なることが多いのが現実です。繰り返し指導していく中で目標とするたんぱく質制限が達成できない場合は、より厳しい制限を目標として柔軟に調整することも選択肢として否定されるものではありません。

また、推奨する指導量としては従来と変わっておりませんので、たんぱく質の制限が緩くなったわけではありません。ただし、RCTの結果はあくまで指導そのものの有用性を検討した結果であり、実際の摂取量に関する記載は小見出しから削除しました。解説は、『標準的治療としてのたんぱく質制限の指導量は 0.6~0.8 g/kg・標準体重/日が推奨される。実際の患者指導に当たっては、これまでの報告の多くで、この範囲の指導量における実際の推定摂取量は 0.75~0.90 g/kg・標準体重/日となっていることを参考に評価する。』と修正しています。

この数値は、生命予後を透析導入後も含めて評価している数少ない RCT である MDRD 研究<sup>8</sup>および Cianciaruso らの研究<sup>12</sup>の結果を踏まえて、一般的な安全性をある程度確保できるものとして呈示しています。これまで日本では呈示されていない数値のために違和感があるかもしれませんが、解説にあるように WHO/FAO/UNU の“Protein and amino acid requirements in human nutrition, 2007.”が呈示する値ともほぼ一致していること<sup>5</sup>、“The Caring for Australians with Renal Impairment Guidelines”<sup>15, 16</sup>や“The Fifth Edition of the UK Renal Association Clinical Practice Guidelines”<sup>17</sup>といった海外のガイドラインでも、確保すべき摂取量として既に採用されている数値であることをご確認下さい。また、たんぱく質制限の理論的基礎となる窒素平衡試験のメタ解析<sup>4</sup>から、エネルギー平衡状態において窒素出納が負となる(=蛋白異化となる)確率は、良質たんぱく質の摂取量が 0.75 g/kg・実体重/日では 13%, 0.6 g/kg・実体重/日では 77%と推定されていることも考慮しています。

骨格や体組成と無関係に、しかも標準体重 (BMI 22) という日本独自の指標を用いたたんぱく質制限は、その有効性も安全性も個人差が非常に大きいものと考えられます。このため、ステートメントでは数字の呈示をしております。しかし、本ガイドラインとして可能な限り具体的な数値を呈示するという方針に立ち、解説には主要な研究の数値を取り入れています。一方で、一般的にたんぱく質制限の有効性は確立されていることには変わりはありません。食事療法の重要性が伝わらない文章になっているという点は問題であると考え、全体的に修正致しました。

#### (7) たんぱく質の質に関して (『たんぱく質制限を指導している場合は、たんぱく質のアミノ酸スコアも考慮すべきである』というご意見に対する回答)

WHO/FAO/UNU の“Protein and amino acid requirements in human nutrition, 2007.”<sup>5</sup>を参考として、アミノ酸スコアに加え消化吸収率も加え、以下のように修正しました。

『6) 摂取たんぱく質の指導にあたっては、たんぱく質のアミノ酸スコアや消化吸収率を考慮する。

たんぱく質の質に関しては、個別の食品別ではなく、実際の食事全てに含まれる総アミノ酸で評価すべきである<sup>5</sup>。日本の日常食では、国民健康・栄養調査の食品群別たんぱく質摂取量から算出されたアミノ酸スコアは十分に高いが<sup>18</sup>、たんぱく質制限食に関しては不明である。このため、たんぱく質制限の食事指導に当たっては、アミノ酸スコアや消化吸収率も考慮する。』

#### (8) 日本における厳格なたんぱく質制限食 (0.6 g/kg 標準体重/日未満) に関して

パブリックコメントが集まった後に開催されたコンセンサス会議で、日本における厳格なたん



ぱく質制限食（0.6 g/kg 標準体重/日未満）に関して、出浦照國先生を交えて上記の事項を含めた意見交換を行いました。以下に内容を要約します。

- ▶ 日本で行われている厳格なたんぱく質制限は、低たんぱく食品など特殊食品を主体とした独自の発展を遂げているため、必ずしも海外のエビデンスが当てはまらない。
- ▶ 厳格なたんぱく質制限は、この食事療法に熟練した医師と管理栄養士が行わなければ、様々なリスクが生じうる。しかし、その数は、腎臓専門医および管理栄養士の全体の中に占める割合としては、現時点では僅かである。
- ▶ 厳格なたんぱく質制限では栄養状態の正確な評価が必要であるが、栄養障害を高い感度で検出できる指標は、未だに確立されていない。
- ▶ BMI 22 で規定される標準体重あたりの指導が、妥当なものかは不明である。これは食事療法全体に共通する問題ではあるが、特に厳格なたんぱく質制限では重要となりうる。
- ▶ この治療法は、非常に有効である可能性を持ちながら、未だエビデンスとしては十分ではなく、現在も長期の安全性など多くの解明されるべき研究課題が残されている。

以上から、現時点で厳格なたんぱく質制限を標準的治療として推奨することは難しく、特別な治療と位置付けられるという点で見解は一致しました。しかしながら、その有効性が期待されることから、懸念される安全性とともに、今後は十分にデザインされた前向き研究を行っていく必要があるということも共通の認識として持つことができました。これを受けて、原稿の小見出し、および解説における日本の厳格なたんぱく質制限に関する記載は、以下のように修正しています。

『3) 厳格なたんぱく質制限は有効であるが、様々なリスクが高まる可能性が否定できないため、リスク・ベネフィットを慎重に考慮する必要がある。』

『(日本における厳格なたんぱく質制限は、) エビデンスに基づいた標準的治療と比較して、現時点ではリスク・ベネフィットを判断する材料に乏しく、特別な治療と考えられる。このため、特殊食品の使用経験が豊富な腎臓専門医と管理栄養士による継続的な患者指導のための整備された診療システムが不可欠であり、それを持つ専門の医療機関で実施される必要がある。今後の課題として、良質な前向き研究による有効性と安全性の検証が必要である。』

## (9) その他の質問

- ① LPD の効果に乏しい DM 性腎症に対して” 効果が期待される・・・” という記載が、実臨床とかけ離れている。

これは Kasiske らのメタ解析の論文において、メタ回帰分析の結果として示されているものです<sup>19</sup>。原著の Table 2 をご確認ください。しかし、読者をご指摘のような誤解をする可能性があるため、『効果が期待される』という文言は削除しました。

- ② コンプライアンスが良いと予後も良好となるのは一般的なことであるが、これがバイアスとなることが理解できない。

コンプライアンスによる影響と、たんぱく質制限そのものの効果は個別に考える必要があります。つまり、検討すべき課題は『同じコンプライアンスの患者が異なる量のたんぱく質を摂取した場合、どちらのたんぱく質摂取量の方が予後を改善するか?』となります。観察研究の場合は、特定のたんぱく質摂取量を指導されることが多いようですが、コンプライアンスは実際のたんぱく質摂取量と予後の両者に関係していることから、たんぱく質摂取量とアウトカムとの関係を修飾しています。この『交絡因子』であるコンプライアンス

を調整できない場合は、たんぱく質摂取量と予後との純粋な関係をゆがめるバイアスとなります。

一方で、コンプライアンスバイアスよりも、生存バイアスや、上記の『(2) 研究デザインに関して』の最後で述べた Maroni 式の限界の方が大きな問題であるため、解説を簡潔にする目的でコンプライアンスバイアスに関する記載は削除しています。

- ③ 国際腎代謝栄養学会からは、Nov. 23. 2012 に Adherence to the restricted protein diet advised to nondialyzed chronic kidney disease patients として、LPD をいかに安全に勧めていくか、という発表がなされている。この流れからもガイドライン内で LPD を勧めていく指針を示さないと、世界の常識からは遅れていく。

<http://www.renal-nutrition.com/details/items/adherence-to-the-restricted-protein-diet-advised-to-nondialyzed-chronic-kidney-disease-patients.html>

我々が呈示したたんぱく質制限の推奨は、各国のガイドラインや最近の KDIGO のガイドラインとも一致しています。低たんぱく質食 (LPD) として どの程度のたんぱく質制限が想定されているかは分かりかねますが、エキスパートオピニオンと考えられるご指摘の “Scientific news” にもあるように、『どのようにすれば安全に LPD が進められるか』という戦略は現時点で確立されておらず、依然として研究課題となっています。

- ④ 『日本のステージG3aに多くみられるような蛋白尿の少ない高齢者は末期腎不全に至るリスクが低く、腎機能低下速度自体の抑制効果は明らかではないことから、たんぱく質制限をそのような対象に行う意義は乏しい。』との記載があるが、高齢者に対するたんぱく質制限も有効ではないのか？

高齢者の Stage G5 CKD におけるサプリメント併用超低たんぱく質の有効性は RCT でも示されていますが<sup>20</sup>、解説で記載しているのはあくまで『末期腎不全に至るリスクが低い高齢者』であり、おそらく想定されている患者像とは異なると考えられます。今一度、ご確認ください。

なお、進行した CKD を合併した高齢者に関しては、高齢者 CKD の章の解説をご参照ください。

- ⑤ 低たんぱく食のQOLに関して、自施設の横断研究では良好であるという結果を得ており、学会としても認識して欲しい。

ご指摘を受け、たんぱく質制限下におけるQOLに関連する論文をPubmedで検索いたしました。残念ながら通常の低たんぱく食と厳格な低たんぱく食におけるQOLを比較した論文を見つけることはできませんでした。改めて、この回答集の(1)をご確認下さい。ガイドラインは既に出版されている論文を元に作成されますので、今回の改訂にあたってはQOLに関して触れることはできません。

- ⑥ 厳格なたんぱく質制限の安全性に関する Chauveau らの報告 (Am J Clin Nutr, 2009) が引用されていない。

解説において、既にご指摘の文献は引用していますので、今一度ご確認ください。今回の修正あたっては、より分かりやすいように以下のような解説を付け加えています。

『ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限食を長期間施行できている症例が数多く存在していることも報告されているが<sup>21, 22</sup>、適切なコントロールのないケースシリーズや明らかに補正が不十分な観察研究であり、実際のたんぱく質やカロリーの摂取量も

不明である。なお、このサプリメントは、窒素を含まないアミノ酸代謝物であるケト酸を主体としたものであるが、日本では発売されていない。』

- ⑦ Burunori らの RCT の報告 (AJKD, 2007) が引用されていない。委員の文献検索が不十分であり、ガイドライン作成委員会の責任において再度、期間を区切らず古いものも含めて、網羅的に検索し直すべきである。

『文献検索を 2008 年 7 月から 2011 年 1 月の期間で行い、それ以前のは前回のガイドラインから引用する』という方法は、ガイドライン全体の方針として提示されたものであり、検索式はそのように記載しています。ただし、本章の作成にあたっては、全ての期間での検索も行っています。

ご指摘の Brunori らの RCT<sup>20</sup> も重要な報告であることは認識しておりますが、研究対象が『GFR 5~7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>に至った糖尿病性を合併していない末期腎不全患者のうち、透析導入を拒否した 70 歳以上で尿毒症を呈していない症例』となっています。この状況が特殊であること、対象の平均年齢も 78 歳であることから、高齢者 CKD での解説が望ましいと判断して、一般的な解説にあたる本稿では採用をしておりませんでした。

しかしご指摘を受け、サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限の有効性を示した RCT として、いくつかの他の研究とともに、以下のように解説で引用しています。

『海外からは、ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限によって、透析導入の延長や腎機能低下速度の抑制ができたとする少数例の RCT も報告されている。5, 18, 26』ただし、観察期間が約 2 年であることから安全性に関する評価は難しく、またサプリメントを併用していることから、これを使用できない本邦に結果を外挿することも難しいと考えられます。

- ⑧ 引用論文に述べられている事実や結論を原著に忠実に記載するのは良いが、その論文の意義や臨床的価値に対する議論では執筆者一人の個人的意見を学会としての「ガイドライン」に記載すべきではない。

本ガイドラインの作成にあたっては、極めて多くの委員が関与し、その意見交換を基に作業を行っており、決して執筆者一人の個人的意見ではないことをお断りしておきます。なお、論文中に記載のある事実は残しながら、客観的な文章となるよう、文言の修正・削除を適宜行いました。

以上

#### 【引用文献】

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl*, 3: 1-150., 2013.
2. Ideura, T, Shimazui, M, Morita, H, Yoshimura, A: Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure. *Contrib Nephrol*, 155: 40-49, 2007.
3. Ideura, T, Shimazui, M, Higuchi, K, Morita, H, Yoshimura, A: Effect of nonsupplemented low-protein diet on very late stage CRF. *Am J Kidney Dis*, 41: S31-34, 2003.

4. Rand, WM, Pellett, PL, Young, VR: Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 77: 109-127, 2003.
5. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*: 1-265, back cover, 2007.
6. Kopple, JD, Levey, AS, Greene, T, Chumlea, WC, Gassman, JJ, Hollinger, DL, Maroni, BJ, Merrill, D, Scherch, LK, Schulman, G, Wang, SR, Zimmer, GS: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*, 52: 778-791, 1997.
7. Kopple, JD, Monteon, FJ, Shaib, JK: Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 29: 734-742, 1986.
8. Menon, V, Kopple, JD, Wang, X, Beck, GJ, Collins, AJ, Kusek, JW, Greene, T, Levey, AS, Sarnak, MJ: Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis*, 53: 208-217, 2009.
9. Torún, B, Young, VR, Rand, WM: *Protein-energy requirements of developing countries: evaluation of new data*, United Nations University Tokyo, 1981.
10. Inoue, G, Fujita, Y, Niiyama, Y: Studies on protein requirements of young men fed egg protein and rice protein with excess and maintenance energy intakes. *J Nutr*, 103: 1673-1687, 1973.
11. Cianciaruso, B, Pota, A, Pisani, A, Torraca, S, Anecchini, R, Lombardi, P, Capuano, A, Nazzaro, P, Bellizzi, V, Sabbatini, M: Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5--a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 636-644, 2008.
12. Cianciaruso, B, Pota, A, Bellizzi, V, Di Giuseppe, D, Di Micco, L, Minutolo, R, Pisani, A, Sabbatini, M, Ravani, P: Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 54: 1052-1061, 2009.
13. Koya, D, Haneda, M, Inomata, S, Suzuki, Y, Suzuki, D, Makino, H, Shikata, K, Murakami, Y, Tomino, Y, Yamada, K, Araki, SI, Kashiwagi, A, Kikkawa, R: Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 52: 2037-2045, 2009.
14. Fouque, D, Aparicio, M: Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nature clinical practice Nephrology*, 3: 383, 2007.
15. Voss, D: Nutrition and Growth in Kidney Disease: Protein in pre-dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 10: S181-S183, 2005.
16. Johnson, D: Prevention of Progression of Kidney Disease: Dietary protein restriction. *Nephrology (Carlton)*, 11: S2-S14, 2006.
17. Wright, M, Jones, C: Nutrition in CKD. *The Fifth Edition of the Clinical Practice Guidelines*. Renal Association, 2010.
18. 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2009.

19. Kasiske, BL, Lakatua, JD, Ma, JZ, Louis, TA: 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.
20. Brunori, G, Viola, BF, Parrinello, G, De Biase, V, Como, G, Franco, V, Garibotto, G, Zubani, R, Cancarini, GC: Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis*, 49: 569-580, 2007.
21. Coresh, J, Walser, M, Hill, S: Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 6: 1379-1385, 1995.
22. Chauveau, P, Couzi, L, Vendrely, B, de Precigout, V, Combe, C, Fouque, D, Aparicio, M: Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr*, 90: 969-974, 2009.

## 政金生人: 矢吹病院

### CQ2: 食塩

食塩摂取量は3~6gで数値的に異論はありません。しかしたんぱく質摂取量との兼ね合いで気になる点の一つがあります。たんぱく質摂取量は標準体重あたりで規定しておりますが、食塩摂取量について体重は関係なくなっています。一般的に食事療法の現場においてもそうなので、さほど問題はないかもしれません。しかし、栄養学的な一般常識として、総エネルギー摂取量とたんぱく質摂取量と食塩摂取量は正相関するのです。食塩は調理では主に、たんぱく質であるおかずの味付けに使われるからです。ですから、体重が30Kgの人と80Kgの人では同じ味付けでは80Kgの人の塩分摂取量が多くなって当然ということになります。つまり、食塩摂取量3~6gと一律にすることは、減塩や調理の味付けについて、大柄の人ほど薄く味付けするということの意味を意味します。この事実、またそこから派生する患者指導上の障害について、主治医だけでなく患者にも周知させることの必要性について記述するべきと考えます。

### 回答:

ご指摘の通り、食塩摂取量は、エネルギーやたんぱく質摂取量と関係があります。しかし、後者の摂取量は体重あたりで検討されることが多い事に対して、食塩摂取量を体重あたりで検討している文献は、検索した限りでは見あたりませんでした。したがって、現時点ではエビデンスに乏しく、成人の食塩摂取量を、体重や体格に応じて設定することは困難です。

実際に、日本人の食事摂取基準2010年でも、乳児と小児に限っては、体格を考慮して年齢別の食塩摂取目標量が以下のようになっています。1~2歳は4.0g未満、3~5歳は5.0g未満、6~7歳は6.0g未満、8~9歳は7.0g未満、10~11歳は8.0g未満で、12歳以上の小児では成人と同じ値が採用されています。したがって、成人においては、特



別な体格でない限り、一律の指導量でよいと考えられます。

ただし、諸条件と臨床経過による調整や注意は必要であり、解説では以下のようにしました。

『各症例の年齢、性別、体格などを考慮して指導を行い、慎重に臨床経過を評価しながら摂取量を調整することが必要である。特に高齢者では、過剰な降圧や低 Na 血症の発現に留意するべきである。』

中尾俊之:東京医科大学

CQ3:血清カリウム

血清カリウム値の管理範囲の数値を具体的にステートメントとして示すことは、現時点では未だ早過ぎると思います。

高カリウムの方は Einhorn LM の報告にもとづいているようですが、この報告によれば 5.5~6.0mEq/L の範囲での死亡は対象 CKD 患者のわずか 0.2% であり、しかも高カリウムが直接原因となったとは言えません。もしこのステートメントを提示することになれば、推奨グレードは低いとはいえ、血清 K 5.5~5.7 程度の患者に一斉に K イオン交換樹脂薬が処方されたりすることになりかねず、もしこれがほとんど無用だとすれば医療費の面からも問題が生じるでしょう。一方、提示された血清カリウムの下限値は、正常値範囲内の値であり、このような数値を提示することにより 3.5~3.9 程度の患者すべてにカリウム製剤が処方されたりすることになっても良いのでしょうか、疑問です。今回提示のような strict な管理基準の提示には介入研究の結果が必要でしょう。

そもそも 17 ページから 19 ページの記述は「栄養」の章に含めるのは不適と思います。高カリウム血症や低カリウム血症の対処は、専門医の間ではすでに従来より個々になされていることであり、今回の記述は全て削除でも可。

回答:

死亡をアウトカムとした場合、カリウム値との関連を検証するためには極めて大きな N 数が必要であり、個々の専門医の感覚ではリスクを看過してしまう可能性が否定できません。現時点で血清カリウム値と生命予後との関連を調べた報告が少ないのはご指摘の通りですが、目標カリウム値と死亡の関連を検討する介入研究の実施は極めて難しいことから、現在利用できる最も質の高い観察研究の中から、リスクが高まる可能性がある具体的な数字を出すことが本項に課せられた課題です。

また、血清カリウム値と食事との関連はよく知られているところであり、本稿でも管理目標範囲を外れた場合に薬物療法を第一選択として推奨しているわけではありません。ご指摘のような誤解を避けるため、食事療法の重要性を強調する形で、以下のように文章を修正しました。

『CKD における高カリウム血症の管理としては、まず代謝性アシドーシスの有無を確認し、必要に応じて適切に補正する。それでもなお 5.5 mEq/L 以上を呈する場合は、まずカリウムやたんぱく質などに関する栄養指導を行い、適宜カリウム吸着薬を併用して、血清カリウム値を 5.5 mEq/L 未満の範囲内で管理することを推奨する。また、4.0 mEq/L



未満の血清カリウム値を認めた場合は、原因として薬剤以外にも 過剰なカリウム制限や摂食不良などが無いかを検索したうえで、可能な対策を講じることを推奨する。』  
なお、現在の食品の栄養表示基準として、エネルギーからナトリウムまでは標準的に表示されていますが、カリウムは含まれていません。しかし、カリウム制限の食事摂取の参考になるように、その追加表示が必要であると日本腎臓学会は考えています。その点からも、カリウムは栄養の章に馴染まないというご意見は、適切な指摘とは考えられません。

昭和大学豊洲病院 島居美幸

#### CQ3：カリウム

##### 4. 高カリウム血症の対策について

「CKDにおける管理としては、まず代謝性アシドーシスを適切に補正し、それでもなお5.5 mEq/L以上の高カリウム血症が認められる場合は適宜カリウムの摂取制限やカリウム吸着薬の投薬を行い、血清カリウム値として5.4 mEq/L以下の範囲内で管理することを推奨する。」と記載されています。本来、代謝性アシドーシスも高カリウム血症も、0.5 g/kg/日以下の低たんぱく食を適用することによって著明に是正されます。たんぱく質制限を適用する前に、カリウムの摂取制限すなわち「CKD診療ガイド2012」に書かれているような生の野菜・果物の制限、野菜のゆでこぼしなどを第一に推奨することは避けていただきたいと思います。

CKD 患者が高カリウム血症を生じる原因はACE阻害薬IやARBによる副作用、異化作用の亢進、代謝性アシドーシス、食事による過剰摂取等さまざまです。高カリウム血症に対して即座にカリウムの摂取量を制限するのではなく、まず、高カリウム血症の原因を調べたうえで適切に対処するよう、記載していただきたいと思います。カリウム制限のためにやみくもに生野菜や果物の制限を指示され、QOLを低下させている患者さんが大勢いらっしゃることも認識していただきたいと思います。

回答：

高カリウム血症の原因として、たんぱく質摂取量やRA系抑制剤の調整が必要であるという点をご指摘いただき、有り難うございます。解説には、これらの要素に関しても追記致しました。一方で、RA系阻害薬は単剤なら腎保護効果があることが確立されていますので、対策としては、代謝性アシドーシスの確認と補正、標準的なたんぱく質制限とカリウム制限の指導、薬剤（RA系阻害薬やカリウム吸着薬）の調整、の順にしています。

東京家政学院大学 金澤良枝

#### CQ5：リン

24 ページ

2) リン摂取量を抑えるためには、たんぱく質摂取量の制限だけでなく、リン/たんぱく質比の高い食品や食品添加物の多い製品を避けるべきである。

この部分の解説では、アメリカでの食を提示されておりますが、日本人の平均リン摂取量は、男性 1030mg、女性 897mg です。24 ページ下から 7 行目は何かの間違えではないでしょうか。

回答：

アメリカと日本でリンの摂取量に大きな違いがあるのはご指摘の通りで、次のように修正しています。

『平成 22 年国民健康・栄養調査では日本人の平均リン摂取量は男性 1,037 mg、女性 900 mg と報告されているが、これは五訂増補日本食品標準成分表を基準としたマーケットバスケット方式によって作成されている。しかし、食品標準成分表の妥当性を検討した研究において、計算されるリン摂取量と実際の摂取量の比は 1 を中心に分布するものの、その変動幅が非常に大きいことが示されており、計算値は集団レベルの評価には使えても個体レベルで使うには慎重でなければならないと結論されている<sup>1)</sup>。さらに、これらの調査では調理済みの弁当類やファーストフードなどの外食に含まれるリンの量は考慮されておらず、食生活によってはより多くの量を摂取していることも考えられる。経年的に食品添加物の摂取量が増加しているにもかかわらず、多くの品目で定量表示されていないことから、実際の摂取量を正確に推定することが困難となっている。』

一方で、記載内容自体に誤りはありません。

1) Sakurai, K., et al. Journal of Food Composition and Analysis, 2008;21:26-34.