

日本腎臓学会 サルコペニア・フレイルを合併した 保存期CKDの食事療法の提言

サルコペニア・フレイルを合併したCKDの食事療法検討WG

メンバー：

| | | |
|-------|-------|----------------------------|
| 委員長： | 鈴木 芳樹 | 新潟大学保健管理センター |
| 委員： | 猪阪 善隆 | 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 |
| | 荒木 信一 | 滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科 |
| 協力委員： | 佐藤 弘恵 | 新潟大学保健管理センター・医歯学総合病院腎膠原病内科 |
| | 細島 康宏 | 新潟大学医歯学総合研究科腎センター病態栄養学講座 |
| | 小尾 佳嗣 | カリフォルニア大学アーバイン校腎臓・高血圧内科 |
| | 蒲澤 秀門 | 新潟大学医歯学総合研究科腎センター病態栄養学講座 |
| | 武田 尚子 | 滋賀医科大学附属病院血液浄化部 |

| | | |
|-------|---------|--------------------|
| 査読委員： | 清野 裕 | 日本病態栄養学会/日本栄養療法協議会 |
| | 門脇 孝 | 日本病態栄養学会/日本栄養療法協議会 |
| | 窪田 直人 | 日本病態栄養学会/日本栄養療法協議会 |
| | 菅野 義彦 | 日本透析医学会/日本栄養療法協議会 |
| | 宇都宮 一典 | 日本糖尿病学会/日本栄養療法協議会 |
| | 葛谷 雅文 | 日本老年医学会/日本栄養療法協議会 |
| | 渡邊 潤 | 日本栄養士会/日本栄養療法協議会 |
| | 学術委員会委員 | 日本腎臓学会 |

会議記録：

| | | |
|-------|--------------|-------|
| 第1回会議 | 2017年 5月26日 | (仙台) |
| 第2回会議 | 2017年 10月28日 | (横浜) |
| 第3回会議 | 2018年 3月28日 | (新潟) |
| 第4回会議 | 2018年 4月 6日 | (Web) |
| 第5回会議 | 2018年 5月18日 | (Web) |
| 第6回会議 | 2018年 6月 8日 | (新潟) |
| 第7回会議 | 2018年 9月10日 | (Web) |

公開討論：

第50回日本腎臓学会総会 2018年6月8日(新潟)
日本老年医学会と日本腎臓学会の合同シンポジウム
「サルコペニア・フレイルを合併したCKDへの対策」

日本腎臓学会学術委員会査読：

| | |
|------------|--------------|
| 第1回学術委員会査読 | 2018年 10月22日 |
| 第2回学術委員会査読 | 2018年 11月27日 |
| 学術委員会承認 | 2018年 12月 6日 |

日本栄養療法協議会査読：

| | |
|--------------|--------------|
| 第1回栄養療法協議会査読 | 2018年 12月26日 |
| 第2回栄養療法協議会査読 | 2019年 2月 4日 |
| 日本栄養療法協議会承認 | 2019年 2月 8日 |

パブリックコメント募集： 2019年2月12～28日

主要略語一覧

| | |
|-------------------|---|
| ACR | albumin creatinine ratio |
| AWGS | Asian Working Group for Sarcopenia |
| BIA | bioelectrical impedance analysis |
| BMI | body mass index |
| BW | body weight |
| Cr | creatinine |
| Ccr | creatinine clearance |
| CI | confidence interval |
| CKD | chronic kidney disease |
| DEXA | dual-energy X-ray absorptiometry |
| DKD | diabetic kidney disease |
| EAA | essential amino acid |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate |
| ESKD | end-stage kidney disease |
| EWGSOP | European Working Group on Sarcopenia in Older People |
| GFR | glomerular filtration rate |
| GNRI | geriatric nutritional risk index |
| HMB | beta-hydroxy-beta-methylbutyrate |
| KNHANES | Korean National Health and Nutrition Examination Survey |
| MDRD Study | Modification of Diet in Renal Disease Study |
| MNA | mini nutritional assessment |
| MUST | malnutrition universal screening tool |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| QOL | quality of life |
| RCT | randomized controlled trial |
| SGA | subjective global assessment |
| SPPB | short physical performance battery |

はじめに

近年の超高齢社会を反映して、サルコペニアとフレイルが注目されており、各々の診断基準を含めた診療ガイドラインやガイドが示されている^{1,2)}。これらの発症には多くの要因が関与すると考えられているが、たんぱく質摂取量の不足は重要な因子である。また、両者とも比較的新しい疾患概念であり、これらを合併した慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)に直接介入したエビデンスは必ずしも十分ではない。

保存期 CKD の食事療法については、「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」(以下、食事療法基準)で、CKD 重症度分類(表 1)³⁾の腎機能区別に、エネルギー、たんぱく質、食塩、カリウムの推奨量が示されている(表 2)⁴⁾。また、CKD 診療ガイドライン 2018 でも、この食事療法基準を変更する状況にはなく、たんぱく質制限の画

一的な指導は不適切であり、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して、たんぱく質制限を指導することが推奨されている⁵⁾。なお、本稿で扱うサルコペニアは、二次性サルコペニアの“疾患に関連するもの”と“栄養に関連するもの”に該当するが¹⁾、食事療法基準では後者を予防するために、たんぱく質制限が安全に実行されているか否かを十分に評価することの重要性も強調されている⁴⁾。

サルコペニアの予防・改善のためには、十分なたんぱく質摂取量(1.0 g/kgBW/日以上)が有効と考えられていることから¹⁾、CKD の食事療法としてのたんぱく質摂取量の制限(以下、たんぱく質制限)とは両立しない。このため、サルコペニアの予防のためではなく、標準的な食事療法を実施している CKD の経過中にサルコペニアを合併した場合

表 1 CKD の重症度分類

| 原疾患 | | 蛋白尿区分 | | A1 | A2 | A3 |
|---|-----|---------------------------------------|-------|---------|-----------|----------|
| 糖尿病 | | 尿アルブミン定量(mg/日) 尿アルブミン/Cr 比(mg/gCr) | | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | | | | 30 未満 | 軽度蛋白尿 | 高度蛋白尿 |
| 高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他 | | 尿蛋白定量(g/日) 尿蛋白/Cr 比(g/gCr) | | 正常 | 微量アルブミン尿 | |
| | | | | 0.15 未満 | 0.15~0.49 | 0.5 以上 |
| GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²) | G1 | 正常または 高値 | >90 | | | |
| | G2 | 正常または 軽度低下 | 60~89 | | | |
| | G3a | 軽度~ 中等度低下 | 45~59 | | | |
| | G3b | 中等度~ 高度低下 | 30~44 | | | |
| | G4 | 高度低下 | 15~29 | | | |
| | G5 | 末期腎不全 (ESKD) | <15 | | | |

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほど、リスクは上昇する。(文献 3 より引用)

表 2 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版(保存期 CKD)

| ステージ (GFR) | エネルギー (kcal/kgBW/日) | たんぱく質 (g/kgBW/日) | 食塩 (g/日) | カリウム (mg/日) |
|------------------------|---------------------|------------------|-------------|--------------|
| ステージ 1 (GFR \geq 90) | 25~35 | 過剰な摂取をしない | 3 \leq <6 | 制限なし |
| ステージ 2 (GFR 60~89) | | 過剰な摂取をしない | | 制限なし |
| ステージ 3a (GFR 45~59) | | 0.8~1.0 | | 制限なし |
| ステージ 3b (GFR 30~44) | | 0.6~0.8 | | \leq 2,000 |
| ステージ 4 (GFR 15~29) | | 0.6~0.8 | | \leq 1,500 |
| ステージ 5 (GFR<15) | | 0.6~0.8 | | \leq 1,500 |
| 5D (透析療法中) | 略 | | | |

注)エネルギーや栄養素は、適正な量を設定するために、合併する疾患(糖尿病、肥満など)のガイドラインなどを参照して病態に応じて調整する。性別、年齢、身体活動量などにより異なる。
注)体重は基本的に標準体重(BMI=22)を用いる。(文献4より引用)

の食事療法の考え方を検討した。特に、たんぱく質制限を優先する CKD と緩和する CKD の考え方と、緩和する場合の上限の目安を中心とした。また、初診時にサルコペニアと CKD を合併している場合は、両者のリスクを評価して適切なたんぱく質量を選択する。なお、フレイルはサルコペニアよりも疾患概念が広く、診断基準にも一定の見解がなく、その食事療法のエビデンスはサルコペニアよりも少ないため、この提言ではサルコペニアを中心とした。

本稿は食事療法の提言であり、食事療法基準の補足である。今後のフレイルを含めた十分なエビデンスが蓄積された段階で、ガイドラインとして整理する必要がある。2019年1月までの文献を広く収集・評価し、臨床的疑問としての疑問(Q)、ステートメント(推奨文)および解説文を作成した。

引用文献

1. サルコペニア診療ガイドライン作成委員会. サルコペニア診療ガイドライン 2017年版. 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2017.
2. 長寿医療研究開発費事業(27-23): 要介護高齢者, フレイル高齢者, 認知症高齢者に対する栄養療法, 運動療法, 薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班. フレイル診療ガイド 2018年版. 日本老年医学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2018.
3. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
4. 日本腎臓学会. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版. 東京: 東京医学社, 2014.
5. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイドライン 2018. 東京: 東京医学社, 2018.

Q1. サルコペニアを合併したCKDの疫学と予後は？

ステートメント

- ・CKDのサルコペニア発症には多要因が関与する。
- ・CKDにサルコペニアを合併する頻度は一般人口よりも高く、CKDステージの進行とともに増加する。
- ・CKDにサルコペニアを合併した場合の生命予後は、合併しない場合より不良である。

解 説：

サルコペニアはRosenbergによって提唱された概念である¹⁾。筋肉量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOL低下、死亡リスクを伴うものである。筋肉量の低下に加えて、筋力の低下あるいは身体能力の低下を伴う場合に診断される²⁾。CKD患者におけるサルコペニアの発症や進展には、たんぱく質の摂

取不足以外にもエネルギー不足も大きく関与していると考えられており、さらに加齢や運動不足などの一般的リスク因子に加えて、炎症、代謝性アシドーシス、天然型ビタミンDの不足といったCKD患者特有の因子や利尿薬の服用など、さまざまな要因が寄与していると考えられる³⁾。

「サルコペニア診療ガイドライン2017年版」では、サルコペニアには複数の診断基準があり(表1)、国際的に統一さ

表1 サルコペニアの診断におけるカットオフ値の比較

| | EWGSOP | AWGS | IWGS | FNIH | FNIH slowness | SSCWD | JSH |
|------------------|------------------------------------|--|--|---|---|---|--|
| 身体機能 (通常歩行速度) | ≦0.8 m/秒 (4 m コース) | ≦0.8 m/秒 (6 m コース) | <1.0 m/秒 | — | ≦0.8 m/秒 | <1.0 m/秒あるいは <400 m (6 分間歩行) | — |
| 四肢骨格筋量 | 評価基準 四肢骨格筋量の 身長補正值 (ASMI) | 四肢骨格筋量の 身長補正值 (ASMI) | 四肢骨格筋量の 身長補正值 (ASMI) | 四肢骨格筋量 の BMI 補正值 | 四肢骨格筋量 の BMI 補正值 | 四肢除脂肪量 (kg) | 第3腰椎(L3) レベル筋量の 身長補正值/ 四肢骨格筋量の 身長補正值 (ASMI) |
| | カット オフ値 (測定 方法) | (DXA) 若年層の 平均値 -2 標準偏差の 値未満 (BIA) 若年層の 平均値 -2 標準偏差の 値未満 | (DXA) 男性 <7.0 kg/m ² 女性 <5.4 kg/m ² (BIA) 男性 <7.0 kg/m ² 女性 <5.7 kg/m ² | (DXA) 男性 <7.23 kg/m ² 女性 <5.67 kg/m ² | (DXA) 男性 <0.789 kg/BMI 女性 <0.512 kg/BMI | (DXA) 男性 <0.789 kg/BMI 女性 <0.512 kg/BMI | (DXA) 若年層 (20~30 歳) の平均値 -2 標準偏差の 値未満 (BIA) 四肢骨格筋量の 身長補正值 男性 <42 cm ² /m ² 女性 <38 cm ² /m ² (BIA) 四肢骨格筋量の 身長補正值 男性 <7.0 kg/m ² 女性 <5.7 kg/m ² |
| 筋力 (握力) | 男性 <30 kg | 男性 <26 kg | — | 男性 <26 kg | 男性 <26 kg | — | 男性 <26 kg |
| | 女性 <20 kg | 女性 <18 kg | — | 女性 <16 kg | 女性 <16 kg | — | 女性 <18 kg |

EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People, AWGS : Asian Working Group for Sarcopenia, IWGS : International Working Group on Sarcopenia, FNIH : Foundation for the National Institutes of Health, SSCWD : Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, JSH : Japan Society of Hepatology (サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版より引用)

表2 CKDにおけるサルコペニアの合併頻度

| 筆頭著者 | 発刊年 | 研究の特徴 | | サルコペニアの定義 | サルコペニアの合併頻度 | サルコペニア合併患者の特徴 | | |
|---------------------------|------|-----------|------------|------------------------|---|---------------|------------|-------|
| | | 対象CKDステージ | n | | | 平均年齢 | 男性/女性 n | 平均BMI |
| Isoyama N ⁵⁾ | 2014 | G5D | 330 | EWGSOP | G5D ; 21% | 63 | 22/46 | 22.5 |
| Pereira RA ⁶⁾ | 2015 | G3a~G5 | 287 | | G3a~G5 ; 6% | 60 | 14/3 | 21.8 |
| Ren H ⁷⁾ | 2016 | G5D | 131 | | G5D ; 14% | 56 | 12/6 | 22.8 |
| Bataille S ⁸⁾ | 2017 | G5D | 111 | | G5D ; 32% | 84 | 25/10 | 23.6 |
| Souza VA ⁹⁾ | 2017 | G2~G5 | 100 | EWGSOP | G2~G5 ; 12% | N/A | N/A | N/A |
| | | | | FNIH | G2~G5 ; 29% (G2~G3a ; 35%, G3b~G5 ; 66%) | 78 | 11/18 | 32* |
| Ishikawa S ¹⁰⁾ | 2018 | G3a~G5 | 260 | AWGS | G3a~G5 ; 26% (G3a ; 17%, G3b ; 20%, G4 ; 29%, G5 ; 38%) | 80 | 48/17 | 21.5 |
| Sharma D ¹¹⁾ | 2014 | G1~G4 | 11,643 | DXAによる除脂肪体重のみ(NHANES) | G2 ; 13%, G3a ; 21%, G3b ; 22%, G4 ; 34% (年齢調整後 : G2 ; 12%, G3a ; 7%, G3b ; 17%, G4 ; 16%) | N/A | N/A | N/A |
| Androga L ¹²⁾ | 2017 | G3a~G5 | 1,101 | | G3a~G5 ; 22% | 76 | 133/112 | 23.4 |
| Moon SJ ¹³⁾ | 2015 | G1~G5 | 男性 : 5,070 | DXAによる除脂肪体重のみ(KNHANES) | G1~G5 ; 5% (G2 ; 6%, G3~G5 ; 18%) | 65 | 239/407 | 26.5* |
| | | | 女性 : 6,555 | | G1~G5 ; 6% (G2 ; 7%, G3~G5 ; 13%) | | | 63 |

EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People, FNIH : Foundation for the National Institutes of Health, AWGS : Asian Working Group for Sarcopenia, NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey (US), KNHANES : Korea National Health and Nutrition Examination Survey, DXA : dual-energy X-ray absorptiometry, N/A : not available

* : サルコペニア肥満が含まれている可能性がある。

(文献5~13より作表)

れていないことが示されている。海外では European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) による診断基準が用いられることが多いが、わが国ではアジアワーキンググループ (Asian Working Group for Sarcopenia : AWGS) の診断基準⁴⁾が推奨されている。CKDの場合にどの診断基準が適切であるかを比較検討した報告はないが、アジア諸国と西欧諸国の人々の体格の違いを考えると、CKDを対象とした診断基準についても AWGS の診断基準を用いるのが推奨される。骨格筋量の診断には、DEXA法によるカットオフ値を示しているものが多いが、BIA法によるカットオフ値を示しているものもある。BIA法と上腕中央周囲径と皮下脂肪に基づく計算、主観的包括的アセスメント (subjective global assessment) について、それぞれのカットオフ値によるCKD患者のサルコペニア罹患率を比較した報告があるが、測定方法により罹患率も異なることが報告されている^{5~13)}(表2)。疫学的な合併頻度に関する報告は、いずれの診断基準でも少ないのが現状で、同じ診断基準でも報告によって幅が大きい。このため、AWGSの

診断基準を基本とするが、その他の診断基準による疫学データも合わせて検討するのが現時点では妥当である。なお、EWGSOPの診断基準が改訂され¹⁴⁾、AWGSの診断基準も今後改訂される可能性があり、注意が必要である。

全米健康栄養調査 (NHANES III, 1994~1998年) によると、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) の低下あるいはアルブミン尿陽性のCKD患者では、筋肉量の減少を高頻度に認めている¹⁵⁾。また、腎機能と歩行速度・筋力の関係を調べたコホート研究によると、クレアチニンクリアランス (Ccr) 90 mL/分以上に比べると、60~89 mL/分、60 mL/分未満とCKDステージが進行するほど、歩行速度・筋力が低下することが示されている¹⁶⁾。食事指導を最小限しか行っていないCKD患者を対象とした研究では、Ccrが低い症例ほどたんぱく質摂取量が少なく、尿中クレアチニン (Cr) 排泄量も低いこと、Ccrが経時的に低下するに伴い多くの栄養指標が悪化することが報告されている。すなわち、CKDの進行に伴い、食欲が低下し、筋肉量も減少することが示唆されている¹⁷⁾。CKDステージごとのサル

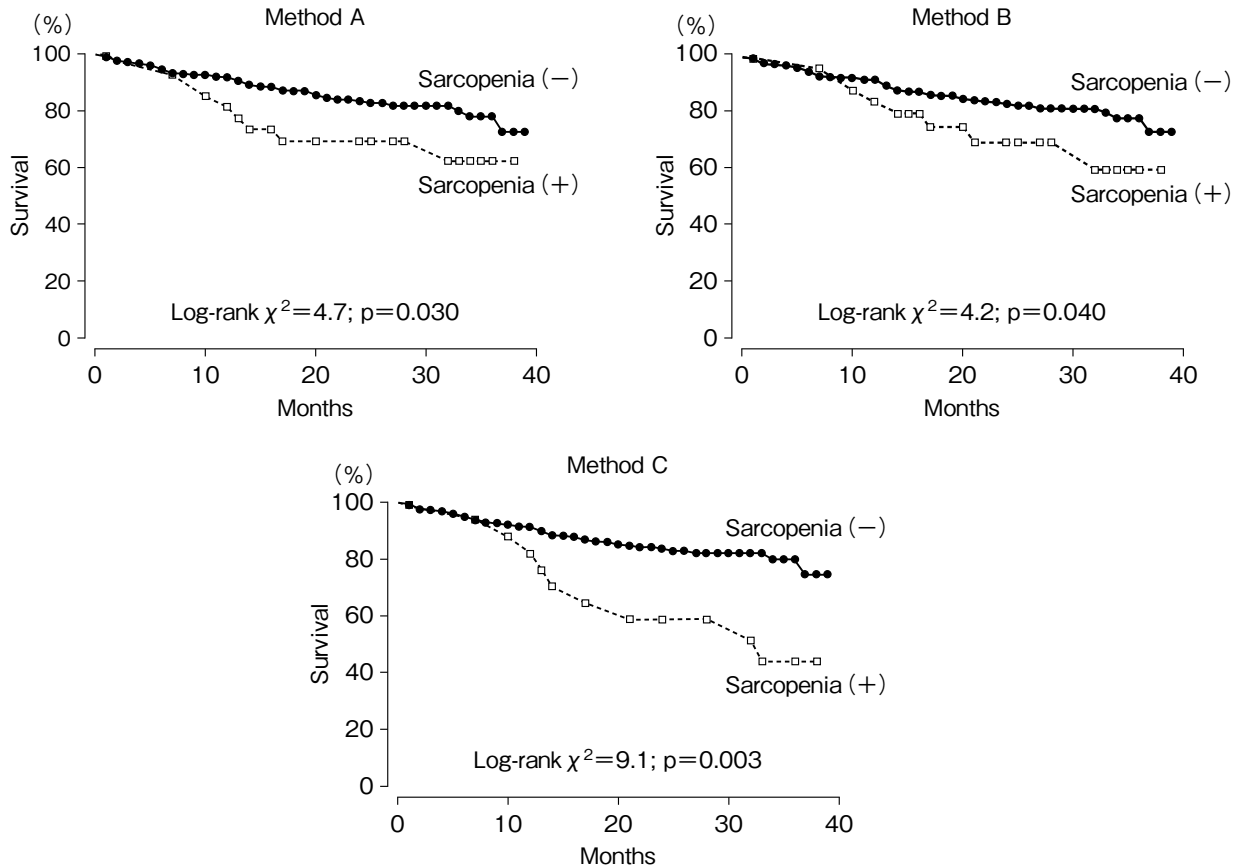


図 ステージG3～G5におけるサルコペニア合併患者の生命予後

Method A：上腕中央周囲径による評価，Method B：包括的アセスメントによる評価，Method C：BIA法による評価
(文献6より引用)

コペニアの合併頻度を表2に示したが、1例として Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) によると、CKDのステージが進むほど筋肉量低下の頻度は上昇し、正常およびCKDステージG1、G2、G3～G5で、男性はそれぞれ2.6%、5.6%、18.1%、女性は5.3%、7.1%、12.6%であった¹³⁾。わが国でも、保存期CKD患者において、サルコペニア合併の頻度は高く、ループ利尿薬使用がそのリスク因子であることも報告されている¹⁰⁾。以上より、サルコペニアの合併頻度は一般人口よりもCKD患者で高く、CKDステージの進行とともに増加することは、ほぼ共通した結果と考えられる。

サルコペニアを合併したCKD患者の予後は、合併しない場合と比較して死亡率や入院期間が悪化する。尿中Cr排泄量と死亡リスクを検討した報告では、尿中Cr排泄量が減少するほど、すなわち筋肉量が低下するほど死亡リスクが上昇した¹⁸⁾。BIA法と上腕中央周囲径と皮下脂肪に基づく計算、主観的包括的アセスメントによりサルコペニアと診

断したCKDステージG3～G5では、いずれの診断方法であっても、サルコペニアの合併は予後不良であることが確認されている(図)⁶⁾。また、歩行速度や握力など身体機能が低下したCKD患者では、保持されたCKD患者と比較して、生命予後の悪いことが報告されている¹⁹⁾。

なお、骨格筋量減少と体脂肪の増加を同時に有する状態であるサルコペニア肥満という概念があり、サルコペニア肥満はCKD患者の死亡リスクではないという報告もある¹²⁾。特に米国では一般人口においてもCKD患者においても肥満の頻度がわが国よりも高く、研究の対象にもサルコペニア肥満が多く含まれている可能性があるため、上記の疫学的データの解釈には注意が必要である。さらに、現時点ではサルコペニア肥満の評価方法及び各指標に対するカットオフ値についてコンセンサスがなく、欧米人とアジア人で肥満自体の定義も異なるため、わが国のCKD患者におけるサルコペニア肥満の定義、その頻度や腎予後・生命予後などについては今後の検討課題である。

引用文献

1. Rosenberg IH. Summary comments : Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989 ; 50 : 1231–1233.
2. Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010 ; 39 : 412–423.
3. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 ; 26 : 219–228.
4. Chen LK, et al. Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014 ; 15 : 95–101.
5. Isoyama N, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1720–1728.
6. Pereira RA, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy : prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1718–1725.
7. Ren H, et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis : incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Ren Fail* 2016 ; 38 : 364–371.
8. Bataille S, et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2017 ; 36 : 1654–1660.
9. Souza VA, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis : Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0176230.
10. Ishikawa S, et al. Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0192990.
11. Sharma D, et al. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 2079–2088.
12. Androga L, et al. Sarcopenia, obesity, and mortality in US adults with and without chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017 ; 2 : 201–211.
13. Moon SJ, et al. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008–2011. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0130740.
14. Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia : revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 ; 48 : 16–31.
15. Foley RN, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population : NHANES III. *Am J Nephrol* 2007 ; 27 : 279–286.
16. Roshanravan B, et al. Creatinine clearance, walking speed, and muscle atrophy : a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 737–747.
17. Ikizler TA, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1386–1391.
18. Sinkeler SJ, et al. Creatinine excretion rate and mortality in type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 1489–1494.
19. Roshanravan B, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 822–830.

Q2. サルコペニアを合併した CKD では、個々の病態により、たんぱく質制限を優先あるいは緩和すべきか？

ステートメント

- ・サルコペニアを合併した CKD ステージ G3~G5 では、たんぱく質制限の緩和を検討する症例がある。
- ・末期腎不全リスクが高いCKDでも、死亡リスクやサルコペニアの程度などから、たんぱく質制限の緩和を考慮する。
- ・たんぱく質制限の優先および緩和は、GFR と尿蛋白量だけではなく、腎機能低下速度や末期腎不全の絶対リスク、死亡リスクやサルコペニアの程度などから総合的に判断する。

解説：

たんぱく質摂取量の不足はサルコペニアの要因であり、改善のためには十分なたんぱく質摂取量が有効と考えられている。CKD のアウトカムは末期腎不全(ESKD)と死亡・心血管死(死亡)であり、たんぱく質制限は主として前者の抑制を目的に実施されているが、高齢 CKD 患者ではたん

ぱく質摂取量が少ないほど死亡リスクが高いことが報告されている¹⁾。また、多くの高齢 CKD 患者では、ESKD リスクより死亡リスクのほうが高く²⁾、サルコペニアを合併した CKD 患者の死亡リスクは非合併 CKD 患者と比較して高いと報告されている³⁾。標準的治療としてたんぱく質制限を実施している CKD 患者にサルコペニアを合併した場合、



図1 CKD ステージ別の総死亡、心血管死亡、末期腎不全、急性腎障害および CKD 進行の相対リスク

ACR<10 は試験紙法の尿蛋白-, ACR 10~29 は±, ACR 30~299 は+, ACR ≥300 は++以上に相当する。(文献4より引用)

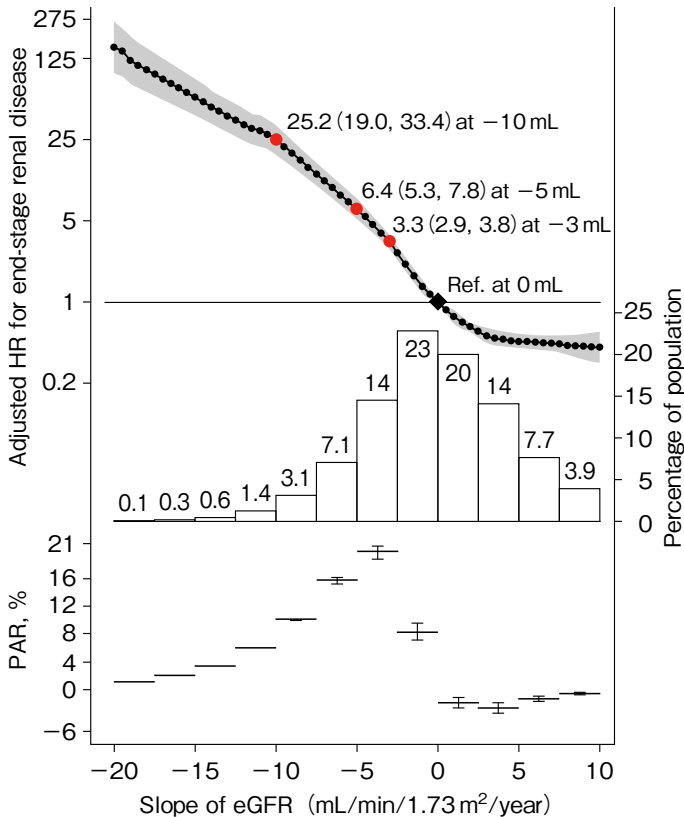


図2 eGFRの低下速度別の末期腎不全の調整ハザード比
ベースラインのeGFRが60 mL/分/1.73 m²未満の場合、観察開始から2年間のeGFR低下速度別からみた末期腎不全の調整ハザード比。(PAR, % : population attributable risk percent, 人口寄与リスク割合) (文献13のSupplementより引用)

個々の症例におけるさまざまな要因を考慮し、たんぱく質制限をそのまま優先するか緩和するかの判断が必要になる。

CKD重症度分類では相対的な複合リスクが示されているが、ESKDと死亡などの個々の相対リスクを基に作成されている(図1)⁴⁾。GFR区分に関しては、CKDステージG4~G5はすでに進行した腎不全の状態であり、腎代替療法リスクはきわめて高く、尿毒素の蓄積、電解質異常、代謝性障害などが合併しやすい^{5,6)}。たんぱく質制限はCKD患者で、特にGFRが30 mL/分/1.73 m²未満でESKDリスクを低下させること⁷⁾から、CKDステージG4~G5でESKDリスクの軽減を目的とする場合は、たんぱく質制限の優先を検討する。一方で、死亡リスクやサルコペニアの程度などから、たんぱく質制限の緩和を考慮する。

高齢CKD患者の多くが該当するCKDステージG3については、尿蛋白区分により相対的なESKDリスクが大きく異なる(図1)。このため、尿蛋白量、腎機能低下速度、ESKD

の絶対リスクの点から、個々の症例で緩和できるか否かを検討することが必要と考えられる。

尿蛋白量については、重症度分類のA1やA2のESKDリスクは低く、尿蛋白量が0.5 g/日未満ではESKDリスクより死亡リスクの高いことが報告されている⁸⁾。反対に、わが国からは、尿蛋白量が1.0 g/gCr以上⁹⁾、尿アルブミン量が1,000 mg/gCr以上¹⁰⁾ではESKDリスクの高いことが報告されている。

腎機能低下速度については、推算GFR(estimated GFR : eGFR)の低下速度が-5.0 mL/分/1.73 m²/年¹¹⁾、-3.0 mL/分/1.73 m²/年^{12,13)}(図2)¹³⁾の群は、それ以下の群と比較してESKDリスクの高いことが報告されている。なお、たんぱく質制限はGFR低下速度を抑制することを示したメタ解析で、対象となった15研究中12研究においてGFR低下速度が-3.0 mL/分/1.73 m²/年を超えていたことから、腎機能低下速度が速い症例には、たんぱく質制限の効果があると考えられる¹⁴⁾。

ESKDの絶対リスクについては、Tangriらの回帰式¹⁵⁾が提案されており、わが国を含む32のコホートで正確性の検討が行われた¹⁶⁾。回帰式は年齢、性別、eGFR、アルブミン排泄率から構成され、下記のウェブサイト¹⁷⁾で2年後と5年後にESKDとなる絶対リスクが算出できる。その数値が0~5%はESKDのリスクが低い、5~15%は中程度、15%以上は高いと評価できる(kidneyfailure.com)。

一方で、死亡リスクについては、高齢CKD患者における絶対リスクを算出する方法も報告されているが^{17,18)}、日本人での妥当性や、サルコペニアやフレイルを合併したCKD患者の検討が不十分であり、今後の検討が必要である。

以上より、サルコペニアを合併した場合、CKDステージG3~G5ではたんぱく質制限の緩和を検討する。個々の要因として、GFRと尿蛋白量だけではなく、腎機能低下速度やESKDの絶対リスク、死亡リスクやサルコペニアの程度などから総合的に判断する。緩和する指標としては、尿蛋白量は0.5 g/日未満、腎機能低下速度は-3.0(あるいは-5.0) mL/分/1.73 m²/年未満、ESKD絶対リスクは5%未満が考えられる。ただし、サルコペニアを合併した場合のCKDの原疾患別に、これらの点を検討した報告はなく、今後の課題である。

引用文献

1. Watanabe D, et al. Age modifies the association of dietary protein intake with all-cause mortality in patients with chronic kidney

- disease. *Nutrients* 2018 ; 10 : E1744.
2. O'Hare AM, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2758–2765.
 3. Pereira RA, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy : prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1718–1725.
 4. Levey AS, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17–28.
 5. Mircescu G, et al. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007 ; 17 : 179–188.
 6. Cianciaruso B, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 636–644.
 7. Yan B, et al. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0206134.
 8. De Nicola L, et al. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0172241.
 9. Obi Y, et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1558–1565.
 10. Inaguma D, et al. Risk factors for CKD progression in Japanese patients : findings from the Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 : 446–456.
 11. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013 ; 3 : 63–72.
 12. Kovesdy CP, et al. Past decline versus current eGFR and subsequent ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 2447–2455.
 13. Coresh J, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518–2531.
 14. Rughooputh MS, et al. Protein diet restriction slows chronic kidney disease progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients : A meta-analysis of randomized controlled trials using glomerular filtration rate as a surrogate. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0145505.
 15. Tangri N, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011 ; 305 : 1553–1559.
 16. Tangri N, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure : A meta-analysis. *JAMA* 2016 ; 315 : 164–174.
 17. Bansal N, et al. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 363–371.
 18. Grams ME, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 1442–1451.

Q3. サルコペニアを合併した CKD で、食事療法、運動療法および、両者の併用は、サルコペニアの改善に有効か？

ステートメント

- ・サルコペニアを合併した CKD で、食事療法および運動療法がサルコペニアの改善に有効かを直接的に研究した報告はない。
- ・保存期 CKD を対象とした検討では、運動療法は筋量・筋力の改善に有効であることが報告されている。
- ・高齢者を対象とした検討では、運動療法と食事療法の併用は、運動療法単独よりサルコペニア改善に有効であることも報告されている。
- ・サルコペニアを合併した CKD においても、運動療法はサルコペニアの改善に有効であり、運動療法と食事療法の併用は、運動療法単独より有効である可能性が考えられる。
- ・その場合の食事療法は、たんぱく質摂取量とともに十分なエネルギー摂取量を確保することが重要である。

解説：

サルコペニアを合併した CKD 患者を対象として、サルコペニアの改善を目的とした食事療法、運動療法および、両者の併用による直接的な介入研究の報告はない。なお、本項ではサプリメントを含む栄養介入も、食事療法として記述する。

一般的に、サルコペニアの改善のためには、適切なたんぱく質摂取量の確保と運動療法が推奨されている^{1~3)}。食事療法単独の効果については、サルコペニア状態やフレイルの高齢者での有効性を示した RCT は散見されるが、効果は部分的でその程度も報告により異なること^{4~9)}(表 1)、複数のメタ解析で食事療法単独による骨格筋量、身体機能

表 1 たんぱく質・アミノ酸サプリメントによる食事療法単独のサルコペニアの要素の改善効果についての報告

| 著者 | 対象 | 介入群 | コントロール群 | 期間 | 結果 | たんぱく質・アミノ酸摂取量 |
|-------------------------|---|--|---|------|---|--|
| Bauer JM ⁴⁾ | サルコペニア状態の高齢者 380 人 | ビタミン D とロイシン強化 whey | カロリー等しい powder | 13 週 | 椅子立ち上がりテスト、四肢筋量はプラセボより改善した(握力、SPPB は同等) | たんぱく質摂取量およそ 1.5 g/kgBW/day vs. 0.9 g/kgBW/day (baseline は 1.0 g/kgBW/day) |
| Cramer JT ⁵⁾ | 栄養失調でサルコペニア(EWGSOP)の高齢者 330 人 | Eons : 20 g たんぱく質, 299 IU ビタミン D, 1.5 g CaHMB (330 kcal) | Cons : 14 g たんぱく質, 147 IU ビタミン D (330 kcal) | 24 週 | 下肢伸展運動ピークトルク、筋質、握力、歩行速度の改善に治療効果の差はなく両群とも改善。握力低下のないサルコペニアでは下肢筋力、筋質改善効果あるが、握力・歩行速度とも低下しているサルコペニアは差はなし | たんぱく質摂取量およそ 1.3 g/kgBW/day vs. 1.1 g/kgBW/day (baseline は 0.95 g/kgBW/day) |
| Tieland M ⁶⁾ | フレイルの高齢者 65 人(サルコペニアとは限らない) | 30 g/day のたんぱく質 | たんぱく質を含まないプラセボ | 24 週 | 身体機能評価(SPPB)は改善したが、筋量は改善しなかった | たんぱく質 30g/day は体重平均 74kg から +0.4g/kg 実体重 |
| Flakoll P ⁷⁾ | 高齢女性 50 人(サルコペニアとは限らない) | 2gHMB, 5g アルギニン, 1.5 g ロイシン | カロリー等しいプラセボ | 12 週 | get-up-and-go テスト、膝屈筋力、握力、除脂肪量が改善した | アミノ酸 8.5g/day は体重平均 68kg から +0.13 g/kg 実体重 |
| Dillon EL ⁸⁾ | 高齢女性 14 人(サルコペニアとは限らない) | EAA 15 g/day | プラセボ | 3 カ月 | 筋量・ベースの筋合成速度・IGF-1 発現量が改善した | EAA15g/day は体重平均 73kg から +0.2 g/kg 実体重 |
| Kim HK ⁹⁾ | サルコペニア状態の高齢者 155 人のうちアミノ酸サプリメントのみは 39 人 | EAA 6g/day | health education | 2 週 | 歩行速度はコントロールより改善したが、下肢筋量・膝伸展筋力には効果なし(運動併用のほうが効果あり) | EAA6g/day は体重平均 40 kg から +0.15 g/kg 実体重 |

CaHMB : calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate, EAA : essential amino acid

(文献 4~9 より作表)

表2 たんぱく質・アミノ酸サプリメントの筋量・筋力・身体機能への効果に関するメタ解析

| 著者 | 対象 | 介入(期間) | 結果 |
|----------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Yoshimura Y ¹⁰⁾ | アミノ酸やたんぱく質サプリメントによる介入のある5つのRCT, 高齢者でサルコペニア状態と診断されている者 | たんぱく質やアミノ酸, 茶カテキン, コラーゲンペプチド(3~4カ月) | 3カ月後膝伸筋力(Nm/kg)のみ改善するが, 四肢筋量・除脂肪量・握力・歩行速度・Timed Up and Goテストは改善しない |
| Xu ZR ¹¹⁾ | アミノ酸やたんぱく質サプリメントによる介入のある9つのRCT, 65歳以上の高齢者(サルコペニアとは限らない) | アミノ酸やたんぱく質サプリメント(9日~24週) | 除脂肪量や下肢筋力の変化にサプリメントの効果はない |
| Tieland M ¹²⁾ | たんぱく質やアミノ酸サプリメントによる介入のある8つのRCT, 高齢者(サルコペニアとは限らない) | アミノ酸やたんぱく質サプリメント(84~730日) | 除脂肪量, 下肢筋力, 握力に効果なし |
| Xu ZR ¹³⁾ | ロイシンサプリメントによる介入のある9つのRCT, 高齢者(サルコペニアとは限らない) | ロイシンを含むサプリメント(1回~6カ月) | 筋肉のたんぱく質分画合成率を増加させたが, 除脂肪量および下肢の除脂肪量への効果はなかった |
| Komar B ¹⁴⁾ | ロイシンサプリメントによる介入のある16のRCT, 高齢者(サルコペニアとは限らない) | ロイシンを含むサプリメント(10日~2年) | 体重・BMIを上げる。特にサルコペニアの所見を持つ人は体重と除脂肪量を上げやすいが, 筋力は効果なし |
| Wu H ¹⁵⁾ | HMBサプリメントによる介入のある7つのRCT, 高齢者(サルコペニアとは限らない) | HMBを含むサプリメント(8~48週) | 筋量増加に効果あり。脂肪量は増やさない, 筋力や身体活動については対象によって異なる |

(文献10~15より作表)

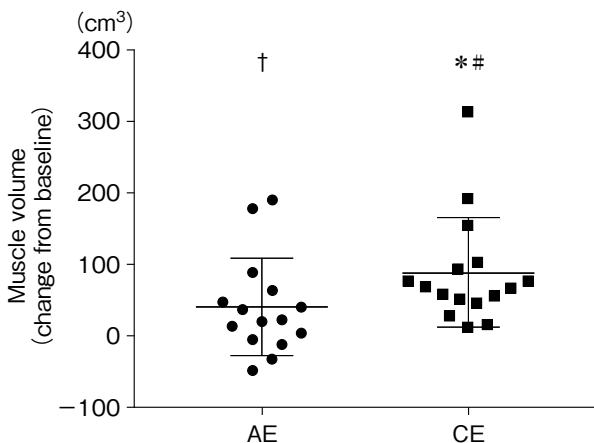


図1 レジスタンス運動および有酸素運動の併用による筋量の増加

AE: 有酸素運動群, CE: レジスタンス運動および有酸素運動群

†: ベースラインとの比較で $p < 0.05$

*: ベースラインとの比較で $p < 0.01$

#: 有酸素運動との比較で $p < 0.05$ (文献21より引用)

および筋力改善に明確な効果を認めないことから^{10~15)}(表2), 運動療法単独および両者併用の効果より劣ると考えられる。サルコペニアを合併したCKD患者において, たんぱく質制限を緩和する食事療法単独のサルコペニア改善効果に関する報告はないが, 運動療法および運動療法との併用の効果より劣る可能性は高く, 今後の検討課題である。

一方で, 保存期CKD患者における運動療法について, 「腎臓リハビリテーションガイドライン」は, 運動耐容能や身体機能に関するQOLを改善・維持する可能性があることから, 年齢や身体機能を考慮しながら可能な範囲で有酸素運動を行うことを提案している¹⁶⁾。また, レジスタンス運動を含む運動療法により, 6分間歩行距離の延長¹⁷⁾, 大腿部の断面積, 容積および膝伸筋力の増加¹⁸⁾, 筋繊維領域および上下肢の筋力の増加^{19,20)}を認めたという報告がある。さらに, フレイルを含むCKDステージG3b~G5を対象とした12週間のRCTで, レジスタンス運動および有酸素運動の併用は, 有酸素運動単独と比較して, 筋量および筋力が増加したと報告されており(図1)²¹⁾, 両群の腎機能に有意な変化を認めなかったことは重要である。以上より, 保存期CKD患者では運動療法が筋量や筋力の改善に有効であることが示されており, サルコペニアを合併したCKD患者でもレジスタンス運動を含む運動療法による改善が期待される。

運動療法と食事療法の併用について, 「サルコペニア診療ガイドライン2017年版」は, 長期アウトカムへの影響は明らかではないものの, 単独介入と比較してサルコペニアの改善に有効とされている²²⁾。また, 高齢者を対象とした17のRCTのメタ解析では, レジスタンス運動とたんぱく質負荷の併用は, レジスタンス運動単独と比較して, 除脂肪量および下肢筋力が増加することが報告されている(図

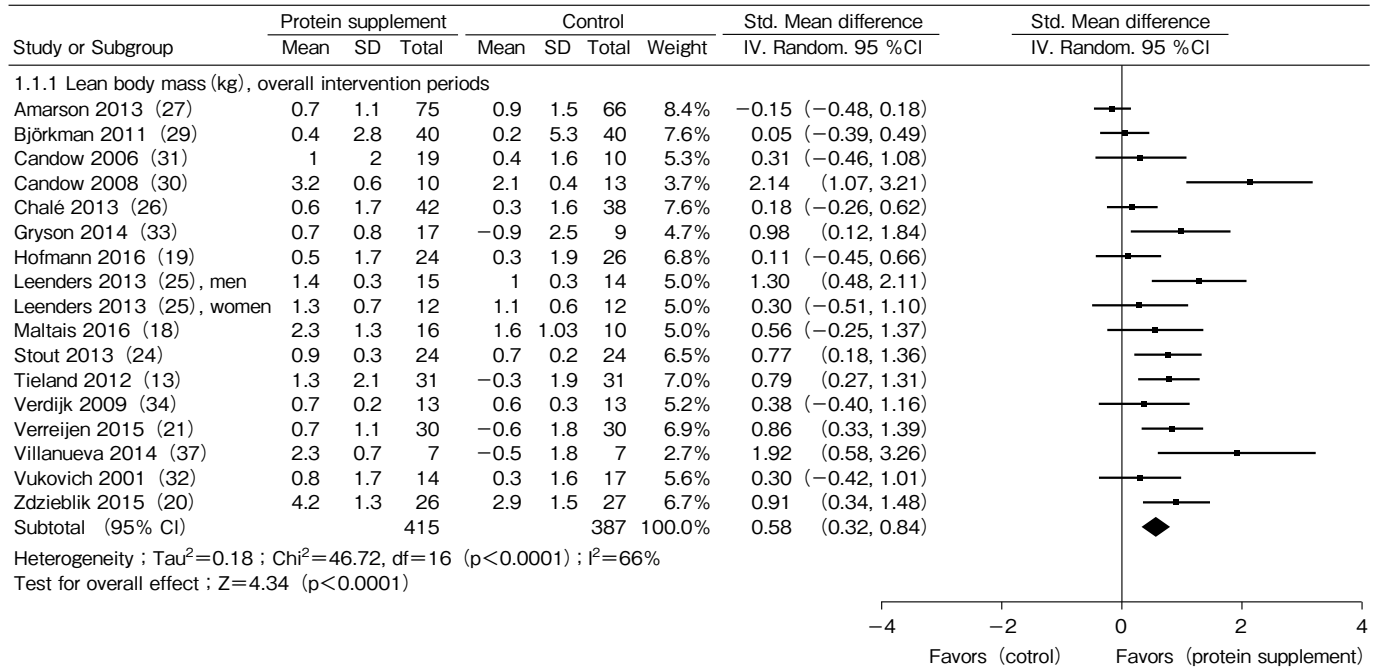


図2 レジスタンス運動とたんぱく質補充の併用による除脂肪量の増加

17論文のメタ解析から、レジスタンス運動単独群と比較して、レジスタンス運動とたんぱく質補充の併用群の除脂肪量は有意に増加した。(文献23より引用)

2)²³。サルコペニアを合併したCKD患者においても、レジスタンス運動を含む運動療法と食事療法の併用は、運動療法単独より有効である可能性が考えられるが、今後の検討が必要である。

なお、骨格筋量低下によるサルコペニア状態では、たんぱく質摂取量とともにエネルギー摂取量が低下しているという報告があり²⁴、わが国の「国民健康・栄養調査」に基づいた報告でも、75歳以上の日本人ではエネルギー摂取量とたんぱく質摂取量が低下している²⁵。また、CKD患者においてたんぱく質摂取量が少ないことは、エネルギー摂取量低下と関連することが報告されている²⁶。十分な量のエネルギー摂取はたんぱく質の節約効果になること²⁷、また、運動療法に伴って消費エネルギー量が増加することから²⁸、たんぱく質だけではなく個別に十分なエネルギー摂取量を確保することが重要である。また、1日のたんぱく質摂取の総量だけではなく、各食事のたんぱく質摂取量が筋たんぱく質合成に関与することも指摘されている²⁹。日本人高齢者でも、特に朝食や昼食でのたんぱく質摂取量の不足が報告されており²⁵、各食事のたんぱく質摂取量が不均等にならないような配慮が重要と考えられ、サルコペニアを合併したCKD患者においてこれらの視点の検討が必要である。

引用文献

1. Bauer J, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 542-559.
2. Morley JE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 391-396.
3. Deutz NE, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33: 929-936.
4. Bauer JM, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 740-747.
5. Cramer JT, et al. Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: a multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 1044-1055.
6. Tieland M, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 720-726.
7. Flakoll P, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004; 20: 445-451.

8. Dillon EL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 1630–1637.
9. Kim HK, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women : a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; 60 : 16–23.
10. Yoshimura Y, et al. Interventions for treating sarcopenia : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017 ; 18 : 553 e1–553e16.
11. Xu ZR, et al. Clinical effectiveness of protein and amino acid supplementation on building muscle mass in elderly people : a meta-analysis. *PLoS One* 2014 ; 9 : e109141.
12. Tieland M, et al. The impact of dietary protein or amino acid supplementation on muscle mass and strength in elderly people : individual participant data and meta-analysis of RCT's. *J Nutr Health Aging* 2017 ; 21 : 994–1001.
13. Xu ZR, et al. The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people : a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015 ; 113 : 25–34.
14. Komar B, et al. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly : a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2015 ; 19 : 437–446.
15. Wu H, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2015 ; 61 : 168–175.
16. 日本腎臓リハビリテーション学会. 腎臓リハビリテーションガイドライン. 東京 : 南江堂, 2018.
17. Rossi AP, et al. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD : a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 2052–2058.
18. Watson EL, et al. Progressive resistance exercise training in CKD : A feasibility study. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 249–257.
19. Castaneda C, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 965–976.
20. Castaneda C, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 607–616.
21. Watson EL, et al. Twelve-week combined resistance and aerobic training confers greater benefits than aerobic training alone in nondialysis CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018 ; 314 : F1188–F1196.
22. サルコペニア診療ガイドライン作成委員会. サルコペニア診療ガイドライン 2017年版, 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2017.
23. Liao CD, et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017 ; 106 : 1078–1091.
24. Moon SJ, et al. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008–2011. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0130740.
25. Ishikawa-Takata K, et al. Current protein and amino acid intakes among Japanese people : Analysis of the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Geriatr Gerontol Int* 2018 ; 18 : 723–731.
26. Metzger M, et al. Association of a low-protein diet with slower progression of CKD. *Kidney Int Rep* 2018 ; 3 : 105–114.
27. Inoue G, et al. Studies on protein requirements of young men fed egg protein and rice protein with excess and maintenance energy intakes. *J Nutr* 1973 ; 103 : 1673–1687.
28. Wakabayashi H. Rehabilitation and clinical nutrition. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2011 ; 48 : 270–281.
29. Paddon-Jones D, et al. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia : Protein, amino acid metabolism and therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009 ; 12 : 86–90.

Q4. 食事療法基準で、CKD ステージ G1~G2 では過剰なたんぱく質を摂取しないことが推奨されているが、サルコペニアを合併したCKD ステージ G1~G2 において、たんぱく質摂取量の上限を考える必要があるか？

ステートメント

- ・高齢CKD ステージ G1~G2 では、心血管疾患リスクの点から、たんぱく質摂取量の 1.5 g/kgBW/日が上限の目安と考えられ、サルコペニアを合併したCKD ステージ G1~G2 においても同様と考えられる。

解説：

たんぱく質摂取量の増加に伴い GFR は生理的に一過性に増加する。高齢者、特に 70 歳以上では加齢に伴うネフロン数の低下により潜在的な糸球体過剰濾過が起きており¹⁾、高血圧や糖尿病、肥満などが加わることにより、さらに腎予備能が低下する²⁾。健常若年者では短期的なたんぱく質負荷(平均 2.0 g/kgBW/日)により GFR は増加するが、高齢者では(平均 1.8 g/kgBW/日を 10 日間)GFR が低下することが報告されている³⁾。実際に 1.8 g/kgBW/日のたんぱく質を日常的に食事から継続摂取することは難しいと考えられるが、高齢者では過剰なたんぱく質を摂取すると、腎機能が障害される可能性がある。

通常の食事から摂取するたんぱく質量と腎機能に関する長期大規模観察研究はいくつか報告されている^{4~7)}。eGFR 60 mL/分/1.73 m² 以上で心血管疾患および糖尿病のない健常人を中央値 23 年間観察した米国の報告⁴⁾、平均 eGFR 80 mL/分/1.73 m² の健常人を平均 6.4 年間観察したオランダの報告⁶⁾、eGFR 80 mL/分/1.73 m² 以上の健常人女性を 11 年間観察した米国の研究(Nurses' Health Study)⁷⁾において、たんぱく質摂取量と腎機能低下は関連しなかった。65 歳以上の高齢者を対象とした米国の報告でも、平均観察期間 6.4 年で、たんぱく質摂取量(4 分位平均 1.0~1.63 g/kgBW/日)は腎機能低下速度や rapid decline (eGFRcysC > 3 mL/分/1.73 m²)に関連しなかった⁵⁾。

以上から、腎機能低下リスクという点において、ESKD リスクの低いCKD ステージ G1~G2 では、サルコペニアの改善のために食事で摂取可能な十分なたんぱく質摂取をしてもよいと考えられる。

一方で、心血管疾患リスクのある高齢者では、たんぱく質摂取量が多いことと心血管疾患死亡との関連が報告されている⁸⁾。心血管疾患リスクが高い高齢者を対象としたスペインの報告では、観察期間中央値 4.8 年で、たんぱく質摂取量 > 1.5 g/kgBW/日の群は 1.0~1.5 g/kgBW/日の群と比較して、心血管疾患による死亡リスクおよび全死亡リスクが高かった⁸⁾。また、動物性たんぱく質摂取量の最高 5

分位は中間位と比較して、心血管疾患イベントもしくは死亡リスクが高かった。健常人を平均 7.0 年観察したオランダの報告では、たんぱく質摂取量が多いこと(最高 5 分位 1.4~3.3 g/kgBW/日)は心血管疾患リスクで調整した場合に、心血管疾患イベントと関連したことから、たんぱく質摂取量は心血管疾患リスクと独立したリスク因子である可能性も示唆されている⁶⁾。以上から、少なくとも心血管疾患リスクのある高齢者では、動物性たんぱく質を多く含む 1.5 g/kgBW/日を超えるたんぱく質摂取量は避けるほうが安全と考えられる。食事療法基準では、CKD ステージ G1~G2 において、過剰なたんぱく質摂取を避けることが推奨されているが、高齢CKD 患者では心血管疾患リスクを有する症例が多く、CKD 自体も心血管疾患リスクであることから、サルコペニアを合併したCKD ステージ G1~G2 においても、たんぱく質摂取量の上限の目安の一つは 1.5 g/kgBW/日と考えられる。ただし、日本人における心血管疾患の発生は欧米と比べると低く、日本人のCKD 患者におけるたんぱく質摂取量と心血管疾患死亡との関連については今後の研究が必要である。

引用文献

1. Denic A, et al. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 2349-2357.
2. Hommos MS, et al. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 2838-2844.
3. Walrand S, et al. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 ; 295 : E921-E928.
4. Haring B, et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease : Results from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Ren Nutr* 2017 ; 27 : 233-242.
5. Beasley JM, et al. Dietary protein intake and change in estimated GFR in the Cardiovascular Health Study. *Nutrition* 2014 ; 30 : 794-799.
6. Halbesma N, et al. High protein intake associates with cardiovas-

- cular events but not with loss of renal function. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1797-1804.
7. Knight EL, et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 460-467.
 8. Hernandez-Alonso P, et al. High dietary protein intake is associated with an increased body weight and total death risk. *Clin Nutr* 2016 ; 35 : 496-506.

Q5. サルコペニアを合併した CKD ステージ G3 で、たんぱく質制限の緩和を行う場合、その摂取量の上限はどの程度か？

ステートメント

- ・高齢 CKD ステージ G3 では、たんぱく質制限の緩和を行う場合の摂取量は 1.3 g/kgBW/日 が上限の目安と考えられ、サルコペニアを合併した CKD ステージ G3 においても同様と考えられる。

解説：

サルコペニアを合併した CKD 患者を対象として、たんぱく質摂取量を増加する介入研究の報告は現時点ではなかった。

CKD ステージ G3 を対象とし、たんぱく質摂取量と腎機能低下や ESKD リスクを検討した報告からその上限の目安について考察する。MDRD Study A (GFR 25~55 mL/分/1.73 m²) で、1.3 g/kgBW/日と 0.58 g/kgBW/日のたんぱく質指示量では、3 年間の全期間を通じた解析で GFR 低下に両群間で差はなかった¹⁾。その後の解析で、開始 4 カ月までは 0.58 g/kgBW/日群の GFR 低下速度は 1.3 g/kgBW/日群よりも速く、4 カ月以降は 0.58 g/kgBW/日群のほうが GFR 低下速度は緩やかであり、長期的な低たんぱく食の腎保護効果の可能性が示唆されている (図 1)²⁾。このことは、0.58 g/kgBW/日群の GFR 平均値は、開始 4 カ月で低下した後、1.3 g/kgBW/日群の GFR 平均値と同じになるのは試

験開始 2 年以上経過後で、短期的(少なくとも 2 年間)には 1.3 g/kgBW/日でも 0.58 g/kgBW/日の腎機能低下速度に差はないとも解釈できる。

また、CKD ステージ G3 と考えられる慢性腎不全と高血圧を持つ 89 人を対象とした RCT では³⁾、たんぱく質指示量が 0.6 g/kgBW/日の群は制限なしの群と比較して(実際の摂取量は 0.67 ± 0.21 vs. 1.54 ± 0.39 g/kgBW/日)、12 カ月後の GFR 低下は制限なし群で速かった。すなわち、実際の 1.5 g/kgBW/日のたんぱく質摂取量は、0.6 g/kgBW/日と比較して、腎機能低下速度を悪化させることが示唆されている。なお、この報告において 0.6 g/kgBW/日群で血清アルブミンやプレアルブミン値は変わらなかったが、摂取エネルギー量、体重、BMI が低下したことが示されている。

観察研究においては、Nurses' Health Study で GFR 55~80 mL/分/1.73 m² の女性で、たんぱく質摂取量の最高 5 分位(平均体重を用いるとおよそ平均 1.3 g/kgBW/日)は最低群

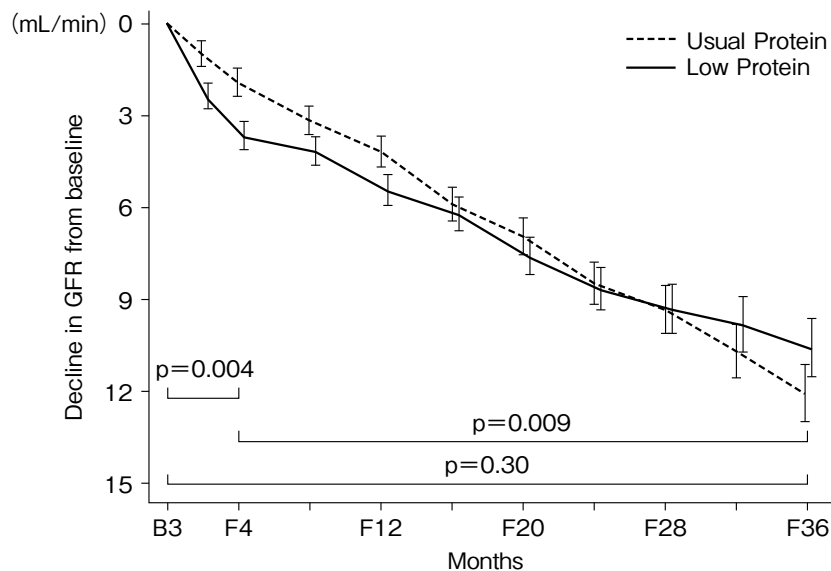


図 1 MDRD 研究における GFR 低下 (eGFR 25~55 mL/分/1.73 m²)

Usual Protein 群の指示量は 1.3 g/kgBW/日、Low Protein 群は 0.58 g/kgBW/日。試験開始後 4 カ月までは平均 GFR 低下は Low Protein 群で 1.6 mL/分速いが (p=0.004)、4 カ月から終了時までには Low Protein 群は 1.1 mL/分/年遅い (p=0.009)。なお、試験開始から終了時までの全期間では両群間に差はない (p=0.30)。(文献 2 より引用)

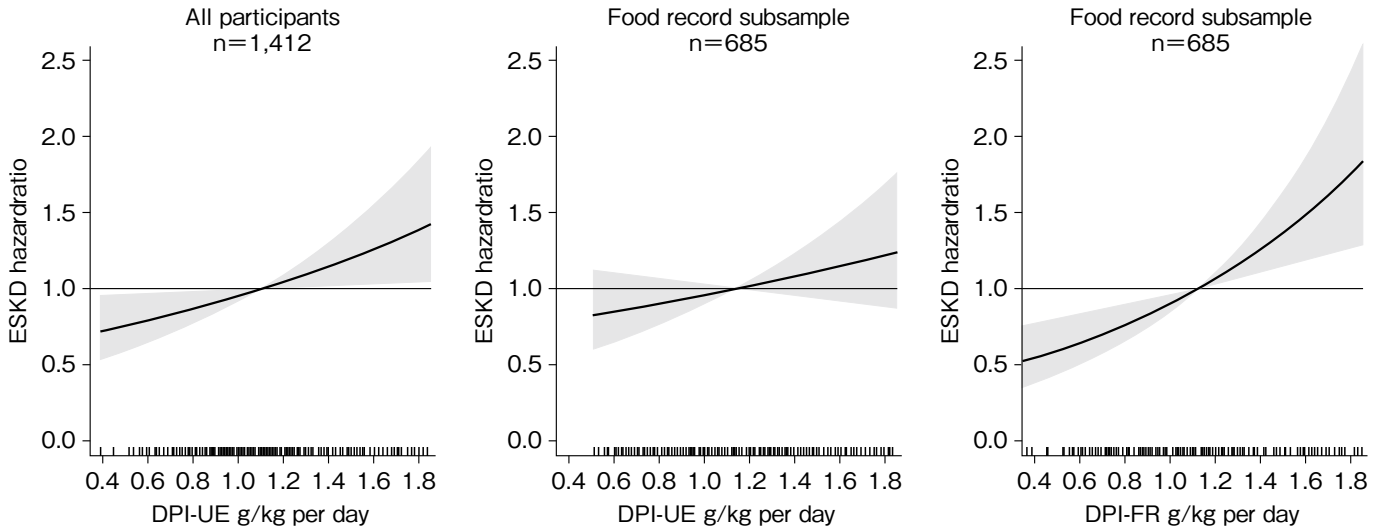


図2 たんぱく質摂取量と末期腎不全リスク

GFR ≥ 30 mL/分/1.73 m² は GFR < 30 mL/分/1.73 m² と比べて、たんぱく質摂取量と末期腎不全リスクの関連性は強くない。いずれも末期腎不全リスクに対するたんぱく質摂取量の閾値はない。

DPI-UE : dietary protein intake, 24-hr urinary urea excretion, DPI-FR : dietary protein intake, a 7-day food record

(文献5より引用)

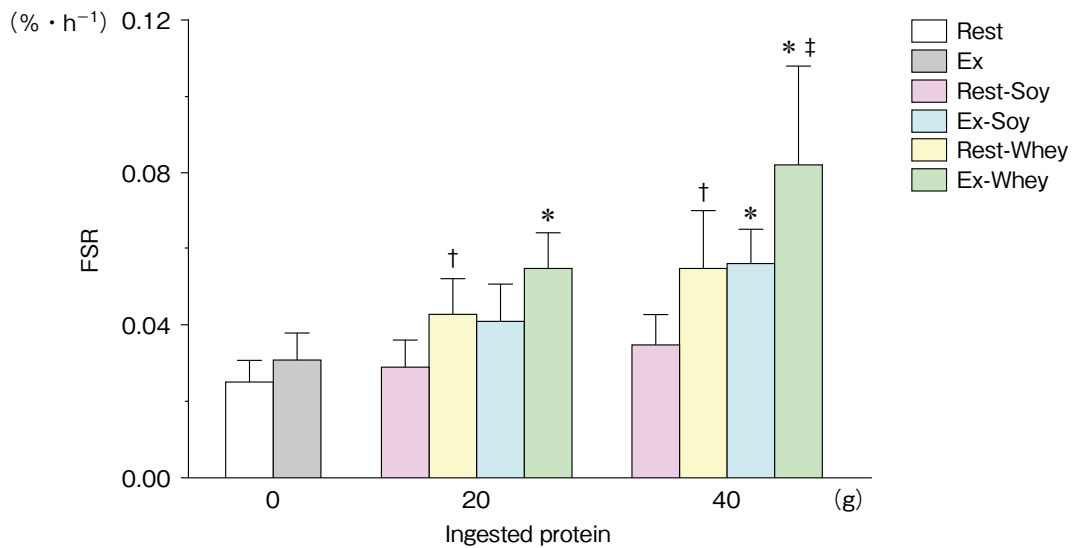


図3 摂取たんぱく質の量・種類と筋たんぱく質合成との関係

摂取たんぱく質量の増加とともに筋たんぱく質合成は増加するが、SoyよりWheyを摂取する場合の合成率のほうが高い。

FSR : fractional synthetic rates of myofibrillar proteins

† : 安静時(Rest) 0gのたんぱく質摂取との比較で $p < 0.05$

* : 運動後(Ex) 0gのたんぱく質摂取との比較で $p < 0.05$

‡ : 運動後(Ex) 20gの同じたんぱく質(Whey)摂取との比較で $p < 0.05$

(文献8より引用)

(およそ 0.9 g/kgBW/日)と比較して、11年間で15%以上GFRが低下するリスクが高かったことが示されている⁴⁾。CKD患者(ステージG3は50%)を中央値5.6年観察したフ

ランスの報告では、たんぱく質摂取量0.1 g/kgBW/日の増加はESKDリスクを1.05(95%CI, 1.01~1.10)増加させた⁵⁾。しかし、GFR < 30 mL/分/1.73 m²の群ではさらにハザード

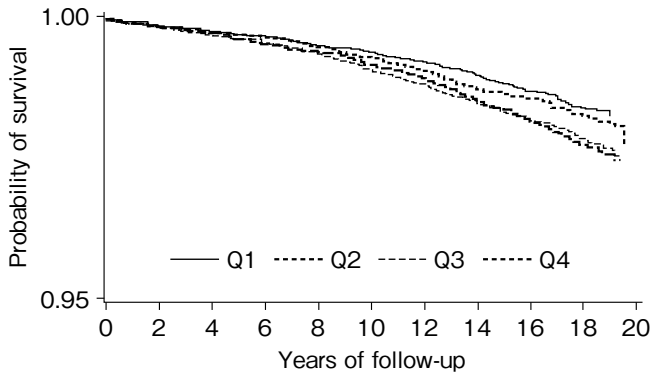


図4 赤肉摂取量と末期腎不全リスク

赤肉摂取量の少ないQ1とQ2は、多いQ3とQ4に比べて、末期腎不全-freeの生存率が高い。(log-rank, $p < 0.001$)
(文献7より引用)

比が高くなるが、 $GFR \geq 30$ mL/分/1.73 m²の群では有意性が消失することが示されており、CKDステージG3におけるたんぱく質制限の効果は高くないことも示唆されている。さらに、たんぱく質摂取量が増えるほどESKDリスクは直線的に増加するが、摂取たんぱく質量の閾値は示されていない(図2)。一方で、65歳以上の高齢者を対象とした米国の報告では、3,623人(たんぱく質摂取量の4分位平均1.0~1.63 g/kgBW/日)のうち、 $eGFR_{cys} < 60$ mL/分/1.73 m²の多くがCKDステージG3aと考えられる836人においても、たんぱく質摂取量はrapid declineと関連しなかった⁶⁾。高齢者では腎機能低下リスクは低い可能性も考えられる。CKDステージG3に限らないが、中国人63,257人(45~74歳)を対象とした平均観察期間15.5年の報告(たんぱく質摂取量4分位平均53~65 g/日, BMI平均23 kg/m²)でも、たんぱく質摂取量はESKDリスクと関連しなかった⁷⁾。

以上より、CKDステージG3では、たんぱく質摂取量が1.3 g/kgBW/日は一つのクリティカルポイントと考えられる。サルコペニアの改善を優先して、たんぱく質制限を緩

和するCKD患者においても、たんぱく質摂取量は1.3 g/kgBW/日が上限の目安と考えられる。

なお、摂取するたんぱく質の種類については、筋たんぱく質合成には動物性たんぱく質のほうが植物性たんぱく質より効果的であると報告されている^{8,9)}(図3)⁸⁾。一方で、乳製品以外の赤肉などの動物性たんぱく質摂取量が多いと、腎機能低下やESKDのリスクが高いと報告されている^{4,7)}(図4)⁷⁾。サルコペニアを合併したCKD患者における、適切なたんぱく質の種類についての詳細な検討が必要である。

引用文献

1. Klahr S, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-884.
2. Levey AS, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease : what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2426-2439.
3. Meloni C, et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004 ; 14 : 208-213.
4. Knight EL, et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 460-467.
5. Metzger M, et al. Association of a low-protein diet with slower progression of CKD. *Kidney Int Rep* 2018 ; 3 : 105-114.
6. Beasley JM, et al. Dietary protein intake and change in estimated GFR in the Cardiovascular Health Study. *Nutrition* 2014 ; 30 : 794-799.
7. Lew QJ, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 304-312.
8. Yang Y, et al. Myofibrillar protein synthesis following ingestion of soy protein isolate at rest and after resistance exercise in elderly men. *Nutr Metab* 2012 ; 9 : 57.
9. Kim IY, et al. Quality of meal protein determines anabolic response in older adults. *Clin Nutr* 2018 ; 37 : 2076-2083.

Q6. サルコペニアを合併した CKD ステージ G3~G5 で、たんぱく質制限を優先する場合、その摂取量の上限はどの程度か？

ステートメント

- ・サルコペニアを合併した CKD ステージ G3~G5 で、たんぱく質制限を優先する場合、その摂取量の上限は、各ステージの推奨量の上限(CKD ステージ G3a では 1.0 g/kgBW/日, G3b および G4~G5 では 0.8 g/kgBW/日)が目安と考えられる。

解説：

サルコペニアを合併した CKD 患者で、ESKD リスクが高くたんぱく質制限を優先する CKD でも、死亡リスクが高くサルコペニアが重度などの場合は、これらの悪化を軽減するために、たんぱく質制限を緩和するので、その場合の摂取量の上限の目安が必要である。しかし、現時点では、サルコペニアを合併したこれらの CKD 患者を対象とした、たんぱく質摂取量を増加する介入研究は報告されていない。CKD ステージ G3~G5 を対象とした RCT のシステムティックレビューとメタ解析では、 <0.8 g/kgBW/日のたん

ぱく質制限は、 >0.8 g/kgBW/日と比較して、ESKD への進行リスクが抑制されること、総死亡のリスクには変化のないことが報告されている(図 1)¹⁾。また、CKD ステージ G4~G5 に、厳格なたんぱく質制限(0.55 g/kgBW/日)と通常なたんぱく質制限(0.8 g/kgBW/日)を行った RCT では、生存率、透析非導入率、およびそれらの複合アウトカムに差はなかった(図 2)²⁾。この RCT からは、たんぱく質制限の指示量が 0.8 g/kgBW/日は、0.55(≒0.6)g/kgBW/日と比較して、腎機能障害をさらに悪化させるものではないと理解できる。

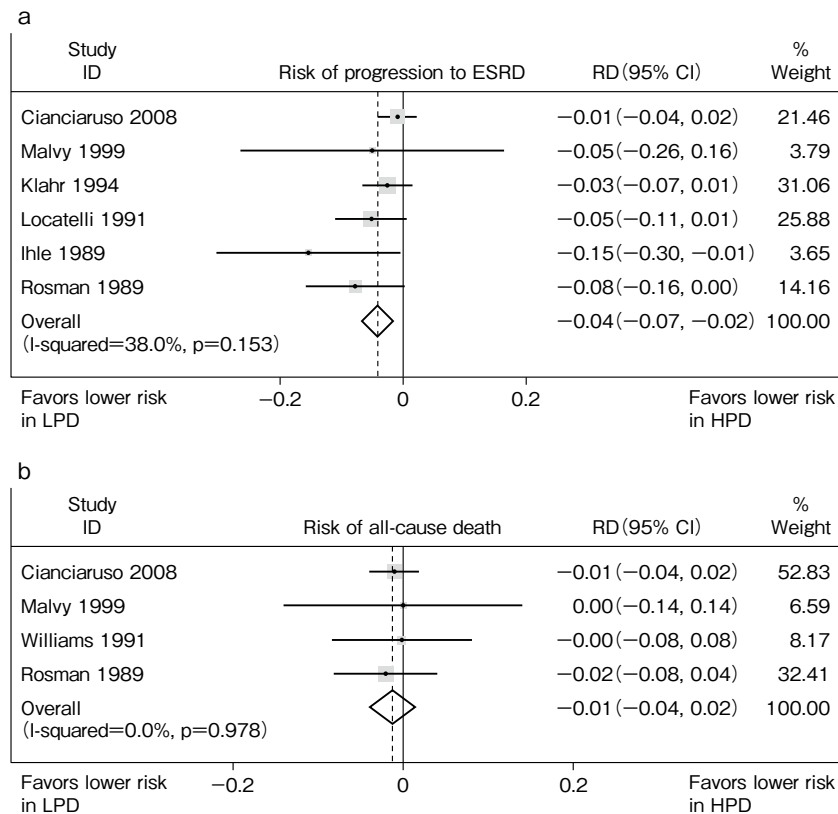


図 1 たんぱく質制限(<0.8 g/kgBW/日)と対照(>0.8 g/kgBW/日)のアウトカム別のメタ解析
a：末期腎不全への進行リスク，b：総死亡のリスク (文献 1 より引用)

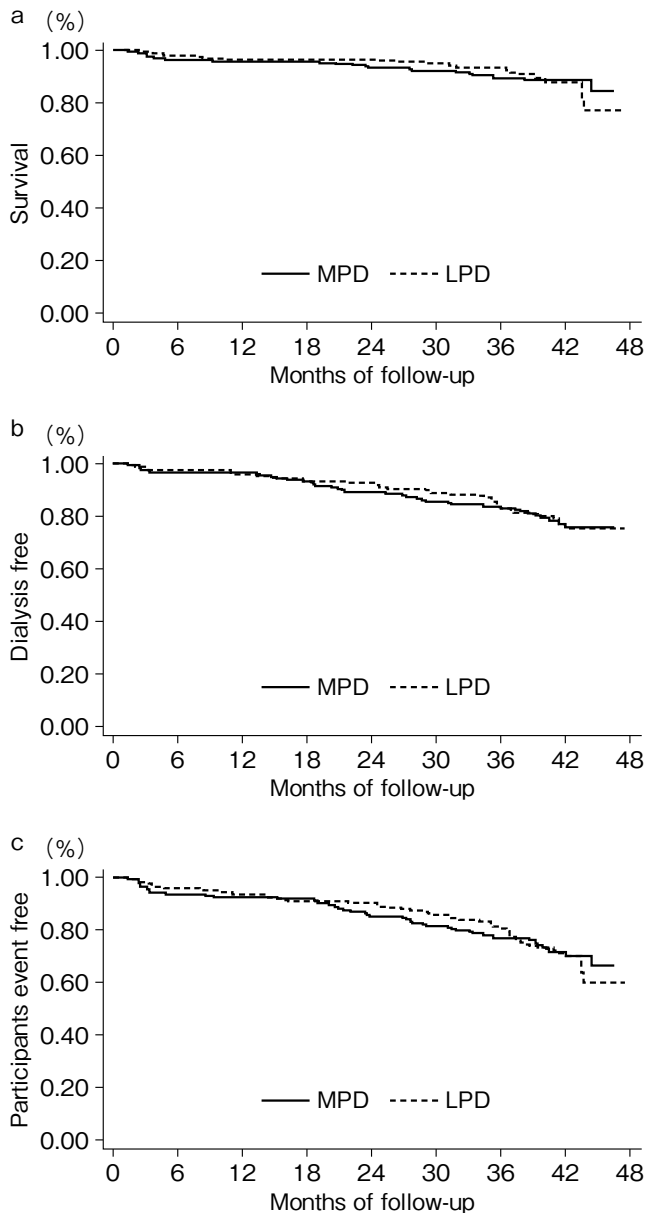


図2 厳格なたんぱく質制限群(LPD: 0.55 g/kgBW/日)と通常なたんぱく質制限群(MPD: 0.8 g/kgBW/日)における生存率、透析非導入率および複合アウトカム (文献2より引用)

以上より、CKD ステージ G3~G5、特にステージ G4~G5 では、0.8 g/kgBW/日はクリティカルポイントと考えられ、サルコペニアを合併したCKD患者においても、0.8 g/kgBW/日を超えるたんぱく質摂取量は避けることが望ましいと考えられる。食事療法基準では、CKD ステージ G3b~G5 には0.6~0.8 g/kgBW/日のたんぱく質制限が推奨されていることから、たんぱく質制限を優先するCKDにサル

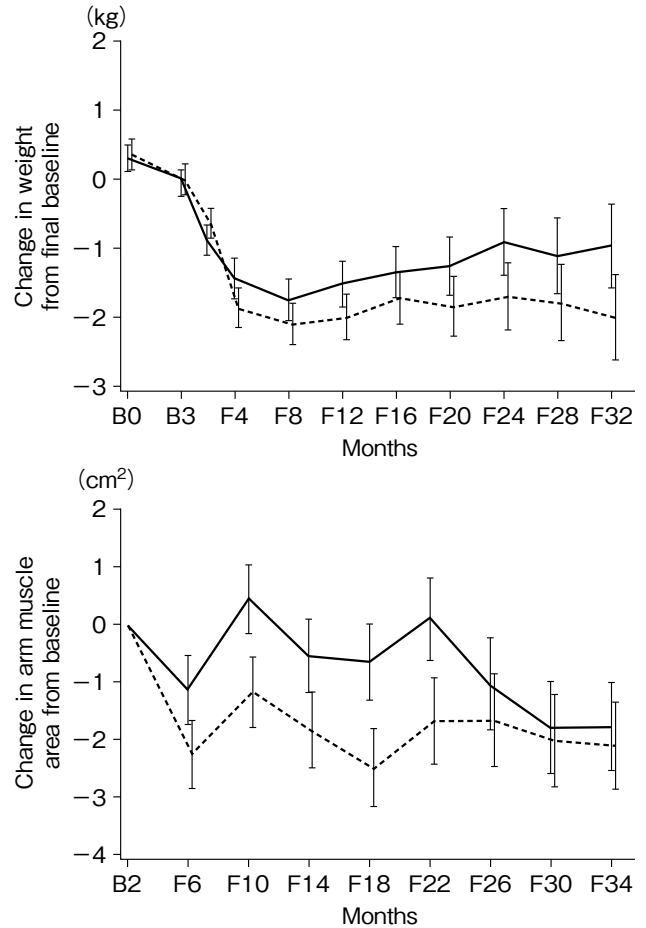


図3 MDRD study Bにおける体重と上腕筋面積の推移
実線: 通常なたんぱく質制限群, 破線: 厳格なたんぱく質制限群 (文献3より引用)

コペニアを合併した場合は、たんぱく質摂取量の上限の目安は、CKDの推奨量の上限までとするのが適切と考えられる。同様に、CKD ステージ G3aでサルコペニアを合併し、たんぱく質制限を優先するCKDに該当した場合についても、推奨量の上限の1.0 g/kgBW/日を上限の目安とすることが安全と考えられる。

MDRD study BはCKDステージG4~G5を対象として、アミノ酸・ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限(0.28 g/kgBW/日)と通常なたんぱく質制限(0.58 g/kgBW/日)の2群を比較した研究であるが、いずれの群もエネルギー摂取量が十分でないことが報告されている³⁾。また、体重、上腕筋面積(図3)および尿中Cr排泄量が減少し³⁾、さらに、試験終了7年後の時点で生存解析を行ったところ、ESKDのリスクには差がないが、厳格なたんぱく質制限群で死亡のリスクの上昇が認められたことから、長

期的な生命予後におけるエネルギー摂取量の重要性が指摘されている⁴⁾。以上より、サルコペニアを合併した CKD ステージ G4～G5 では、体重などの全身状態を評価しながら調整を行うことが必要で、十分なエネルギー摂取量を確保することが重要と考えられる。

また、たんぱく質制限を行っている主に CKD ステージ G4 を対象に 12 週間のレジスタンス運動を行った検討では、たんぱく質制限単独群と比較して、レジスタンス運動を併用した群で上下肢の筋力および筋繊維領域が改善したという報告^{5,6)}があることから、サルコペニアを合併した CKD 患者でたんぱく質制限を継続する場合は、レジスタンス運動を含めた運動療法を併用することが重要と考えられる。

以上から、サルコペニアを合併した CKD ステージ G3～G5 で、たんぱく質制限を優先する場合、レジスタンス運動を含めた運動療法を実施するとともに、十分なエネルギー摂取量の確保が必要である。また、たんぱく質摂取量の上限は、該当する CKD ステージのたんぱく質推奨量の上限がその目安と考えられる。すなわち、CKD ステージ G3a では 1.0 g/kgBW/日、G3b および G4～G5 では 0.8 g/kgBW/日が上限の目安となる。ただし、食事療法を変更した効果を

総合的に評価して、柔軟に対応することが重要であり、上記の上限を超えることを避けるものではない。

引用文献

1. Rhee CM, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018 ; 9 : 235–245.
2. Cianciaruso B, et al. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD : follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052–1061.
3. Kopple JD, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 778–791.
4. Menon V, et al. 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* 2009 ; 53 : 208–217.
5. Castaneda C, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 965–976.
6. Castaneda C, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 607–616.

Q7. サルコペニアを合併した CKD の食事療方は基礎疾患や合併疾患によって変更が必要か？

ステートメント

- ・CKDの基礎疾患や合併疾患で、エネルギー摂取量を調整する必要があるが、たんぱく質を変更に根拠はない。
- ・サルコペニア肥満では、エネルギー摂取量制限とたんぱく質摂取量増加は、体重減少と筋量・筋力の改善に有効であると報告されているが、サルコペニア肥満を合併したCKDでは一定の見解はない。

解説：

CKDのエネルギー摂取量については、食事療法基準では、適正な量を設定するために、合併する疾患(糖尿病、肥満など)のガイドラインなどを参照して病態に応じて調整することとされている。このため、血糖管理不良の糖尿病や肥満を合併している場合は、高血糖改善あるいは体重減少のための適切なエネルギー摂取量制限を考える必要がある。現時点では、サルコペニアを合併したCKD患者に画一的なエネルギー摂取量を設定することは困難で、個々の病態に応じて適時変更することが重要である。また、たんぱく質摂取量については、基礎疾患や合併疾患の違いにより、たんぱく質摂取量の有効性と安全性を判断できるエビデンスに乏しく、今後の検討課題である。なお、合併する病態が急性疾患の場合は、その治療を優先して食事療法には柔軟に対応する。

サルコペニア肥満の病態と食事療法については以下のよう報告されている。サルコペニア肥満は、骨格筋量減少と体脂肪の増加が併存する状態であるが、現時点でその診断基準は一定の見解を得ていない。サルコペニア肥満は、サルコペニア単独や肥満単独と比較して身体機能が低下しており^{1~3)}(図)²⁾、転倒や骨折のリスクが高い⁴⁾。また、インスリン抵抗性⁵⁾、メタボリック症候群^{6,7)}、脂質異常症⁸⁾および高血圧⁹⁾の合併頻度が高いと報告されているが、サルコペニア肥満と総死亡・心血管疾患発症リスクとの関連については一定の見解が得られていない^{10~15)}。サルコペニア肥満と総死亡リスクとの関連を検討した全米健康栄養調査(NHANES 1999-2004)では、CKDにおいてはサルコペニア肥満と総死亡リスクとの関連はなかった(表)¹⁴⁾。

サルコペニア肥満を合併したCKD患者の食事療法については、体重減少のためのエネルギー摂取量制限と、筋肉量や筋力の維持増進のためのたんぱく質摂取量のバランスを考える必要がある。65歳以上のサルコペニア肥満女性を対象に、3カ月間のエネルギー制限(20~25 kcal/kgBW/日)下で、通常たんぱく質群(0.8 g/kgBW/日)と高たんぱく質群(1.2 g/kgBW/日)を実施した介入試験では、体重減少効

果は2群間に差はなかったが、骨格筋量指数は通常たんぱく質群で低下し、高たんぱく質群で上昇した¹⁶⁾。同様に、エネルギー摂取量制限下でたんぱく質摂取量の違いを検討したメタ解析では、体重減少効果に差はなかったが、高たんぱく質群(全エネルギー摂取量の25%以上あるいは1.0 g/kgBW/日以上)で脂肪量の減少と骨格筋量が増加した¹⁷⁾。以上より、サルコペニア肥満にエネルギー摂取量制限を行うと体重減少効果があり、高たんぱく質食の併用は低たんぱく質食と比較して筋肉量増加に有効と考えられるが、これらの研究では腎機能への影響は示されていない。

体重減少のための食事療法の腎機能への影響については、肥満2型糖尿病(BMI \geq 27 kg/m², eGFR > 30 mL/分/1.73 m²)を対象とし1年間の体重減少を目指したエネルギー摂取量制限下で、たんぱく質摂取量が55~75 g/日(約0.5~0.7 g/kgBW/日)と90~120 g/日(約1.0~1.2 g/kgBW/日)

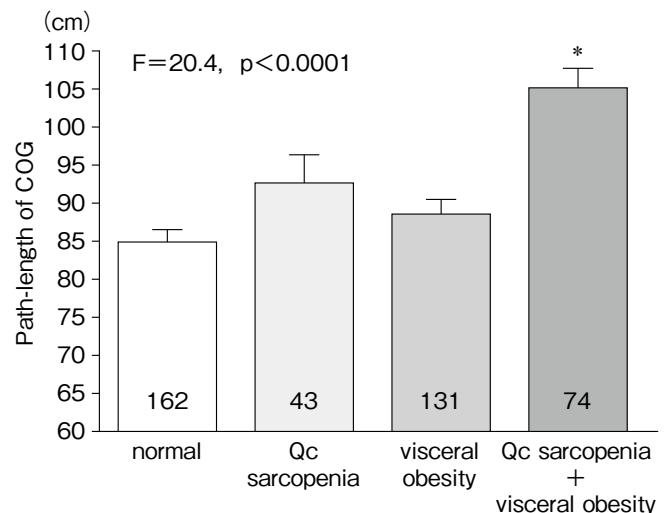


図 サルコペニアと肥満の有無別に比較した重心動揺軌跡距離 CT 検査で測定した体重補正大腿四頭筋面積が 60 歳以下の成人男女の 1SD 以下をサルコペニア、内臓脂肪面積が 100cm² 以上を内臓肥満と判定している。(Path-length of COG: 重心動揺軌跡距離(cm), データは平均値 \pm 標準誤差, カラム内の数字は各対象者数, *: p<0.01 vs. 健常者) (文献 2 より引用)

表 サルコペニアと肥満の有無別に比較したNHANES 1999-2004登録者における総死亡リスク

| 体組成 | ハザード比(95%信頼区間) | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Model 1 | Model 2 | Model 3 | Model 4 |
| コホート全体(n=11,616) | | | | |
| 非サルコペニア非肥満 | Reference | Reference | Reference | Reference |
| サルコペニア | 2.72(2.25-3.29) | 1.62(1.33-1.99) | 1.35(1.10-1.67) | 1.32(1.06-1.66) |
| 肥満 | 2.09(1.74-2.50) | 1.27(1.05-1.52) | 1.09(0.90-1.32) | 0.98(0.81-1.18) |
| サルコペニア肥満 | 6.99(5.65-8.65) | 1.69(1.38-2.06) | 1.35(1.09-1.66) | 1.28(1.04-1.57) |
| eGFR ≥ 60 mL/分/1.73 m ² の登録者(n=10,515) | | | | |
| 非サルコペニア非肥満 | Reference | Reference | Reference | Reference |
| サルコペニア | 2.80(2.14-3.66) | 1.79(1.37-2.35) | 1.44(1.07-1.93) | 1.45(1.07-1.97) |
| 肥満 | 2.24(1.78-2.81) | 1.41(1.12-1.77) | 1.21(0.96-1.54) | 1.09(0.87-1.37) |
| サルコペニア肥満 | 7.45(5.65-9.82) | 2.09(1.61-2.70) | 1.64(1.26-2.13) | 1.57(1.19-2.05) |
| eGFR < 60 mL/分/1.73 m ² の登録者(n=1,101) | | | | |
| 非サルコペニア非肥満 | Reference | Reference | Reference | Reference |
| サルコペニア | 1.79(1.32-2.44) | 1.46(1.06-2.02) | 1.24(0.89-1.71) | 1.14(0.80-1.64) |
| 肥満 | 0.93(0.72-1.19) | 1.00(0.77-1.30) | 0.87(0.67-1.12) | 0.77(0.59-1.01) |
| サルコペニア肥満 | 1.83(1.34-2.48) | 1.19(0.88-1.62) | 1.05(0.75-1.46) | 0.97(0.70-1.35) |

DEXA法で測定した骨格筋量指数が成人(18~40歳)男女の2SD未満(男性7.26 kg/m², 女性5.45 kg/m²)をサルコペニア, 体脂肪率が男性29.6%, 女性42.1%以上を肥満と判定している。

Model 1: 補正なし

Model 2: 年齢, 性別, 人種により補正

Model 3: Model 2 + 学歴, 活動量, 喫煙歴, 糖尿病・高血圧・心血管疾患・癌の既往歴, eGFR カテゴリー, 尿中ACRにより補正

Model 4: Model 3 + 血清アルブミン, CPRにより補正

(文献14より引用)

日)の2群で, たんぱく質摂取量にかかわらず体重減少と腎機能の改善との関連を認めたことから¹⁸⁾, 肥満2型糖尿病では体重減少が腎機能の維持・改善に有効である可能性が示されている。一方, 英国で実施された前向き観察研究では, 観察開始から4年後に体重減少と握力低下をともに認めた群では, 両者とも変化がなかった群と比較して, 死亡リスクが高かった¹⁹⁾。

以上から, サルコペニア肥満を合併したCKD患者の食事療法として, 直接的な介入研究を行った報告はないが, エネルギー摂取量制限とたんぱく質摂取量増加は体重減少と筋量・筋力の改善に有効である可能性はあり, サルコペニア肥満の診断基準とともに重要な課題である。

引用文献

1. Baumgartner RN, et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004 ;
2. Ochi M, et al. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2010 ; 10 : 233-243.
3. Rolland Y, et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women : the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 : 1895-1900.
4. Scott D, et al. Sarcopenic obesity and its temporal associations with changes in bone mineral density, incident falls, and fractures in older men : The concord health and ageing in men project. *J Bone Miner Res* 2017 ; 32 : 575-583.
5. Kim TN, et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status : the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol* 2013 ; 78 : 525-532.
6. Lim S, et al. Sarcopenic obesity : prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 1652-1654.
7. Lu CW, et al. Sarcopenic obesity is closely associated with meta-

- bolic syndrome. *Obes Res Clin Pract* 2013 ; 7 : e301–e307.
8. Baek SJ, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men : the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Endocrinol Invest* 2014 ; 37 : 247–260.
 9. Han K, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans : findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008-2010. *PLoS One* 2014 ; 9 : e86902.
 10. Stephen WC, et al. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009 ; 13 : 460–466.
 11. Atkins JL, et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality : a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc* 2014 ; 62 : 253–260.
 12. Tian S, et al. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality : A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016 ; 16 : 155–166.
 13. Chuang SY, et al. Abdominal obesity and low skeletal muscle mass jointly predict total mortality and cardiovascular mortality in an elderly Asian population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016 ; 71 : 1049–1055.
 14. Androga L, et al. Sarcopenia, obesity, and mortality in US adults with and without chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017 ; 2 : 201–211.
 15. Fukuda T, et al. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes : a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2018 ; 17 : 55–66.
 16. Muscariello E, et al. Dietary protein intake in sarcopenic obese older women. *Clin Interv Aging* 2016 ; 11 : 133–140.
 17. Kim JE, et al. Effects of dietary protein intake on body composition changes after weight loss in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2016 ; 74 : 210–224.
 18. Jesudason DR, et al. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease : a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr* 2013 ; 98 : 494–501.
 19. Hamer M, et al. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality : the English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Clin Nutr* 2017 ; 106 : 125–129.

Q8. サルコペニアを合併した CKD の食事療法では何をモニタリングすべきか？

ステートメント

- ・食事療法の効果判定には、サルコペニア指標、栄養学的指標、腎関連指標の3つの指標と、実際のたんぱく質摂取量を総合的に判断し、それに基づいてたんぱく質摂取量およびエネルギー摂取量を適正に調整する必要がある。

解説：

サルコペニアを合併した CKD 患者の食事療法の効果判定には、サルコペニア指標、栄養学的指標、腎関連指標の3つの指標と、実際のたんぱく質摂取量をモニタリングし、これらを総合的に判断して摂取するたんぱく質量およびエネルギー摂取量を適宜調整する必要がある(図1)。

サルコペニアの指標については、診断に用いられる筋力として握力、身体機能として歩行速度、筋肉量としてDEXA法またはBIA法により測定した骨格筋量は、サルコペニアを合併した CKD 患者においても、食事療法の治療効果を評価する項目として有用であると考えられる。その他にも骨格筋量指数、除脂肪量、膝伸展筋力、握力、通常歩行速度、最大歩行速度、簡易身体能力評価尺度、活動尺度など研究により異なった方法が用いられているが(図1)、評価方法は統一されていない。

栄養学的指標については、身体組成(身長、体重、BMI、体脂肪率、ウエスト周囲径、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕筋周囲径)、栄養アセスメント(subjective global assess-

ment: SGA, mini nutritional assessment: MNA[®], malnutrition universal screening tool: MUST, geriatric nutritional risk index: GNRI)、血液生化学的検査値(血清アルブミン、総リンパ球数、血清トランスフェリン、血清トランスサイレチン(プレアルブミン)、総鉄結合能、血清コレステロール)などが用いられている(図1)。現時点では、サルコペニアを合併した CKD 患者の栄養学的評価指標として確立された手法はなく、栄養状態の評価には複数の項目を用いて総合的に判断することが望ましい。

身体組成としての体重およびBMIについては、特に加齢に伴う除脂肪体量が減少した高齢者では体脂肪量を反映しにくい点がある¹⁻³⁾。同様に、CKD 患者においても、BMIは肥満度や体脂肪量の指標として適切ではないことが報告されている。米国健康栄養調査(NHANES 1999-2004)¹⁾では、DEXA法による体脂肪率あるいはBMI($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)で判定されたサルコペニア肥満の頻度は、非CKD患者と比較してCKD患者で高頻度であり、腎機能の低下に伴って高くなる傾向が認められた(図2)。なお、BMIと体脂肪率による非肥満患者数を比較した場合、その頻度が97%も異なっていた。同様に、台湾人326人のCKD患者を対象とした前向き観察研究(中央値4.9年)²⁾では、肥満をBMI($\geq 28 \text{ kg/m}^2$)で判定した場合、27.9%の症例が肥満に分類され、その後の総死亡リスクが肥満患者で有意に低かった。一方、BIA法により算出した体脂肪率(BF% 男性 $> 25\%$ 、女性 $> 35\%$)で肥満を判定した場合は、48.8%の患者が肥満に分類され、BMIによる判定の場合とは逆に、肥満患者で総死亡リスクが高かった(図3)。日本人のCKD患者を対象に、心血管疾患発症リスクとサルコペニア肥満の関連を検討した観察研究では、肥満の評価方法により得られる結果が大きく異なることが報告されている³⁾。以上から、体重・BMIはサルコペニアを合併したCKD患者では、体脂肪量を反映しにくいことに注意が必要である。

栄養アセスメントとして代表的なSGAは、体重変化、食物摂取の変化、消化器症状、身体機能、疾患と必要栄養量の関係、栄養状態を評価するための身体計測の6項目により栄養状態を主観的に評価する栄養アセスメントとして一

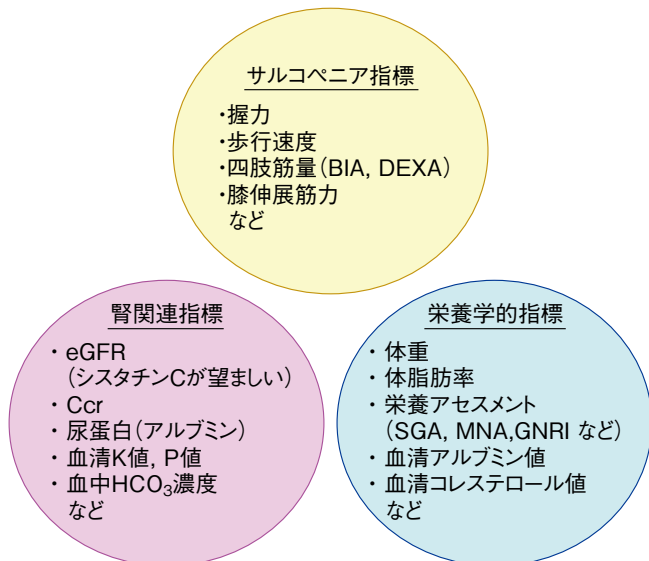


図1 サルコペニアを合併したCKDの食事療法の主要モニタリング項目

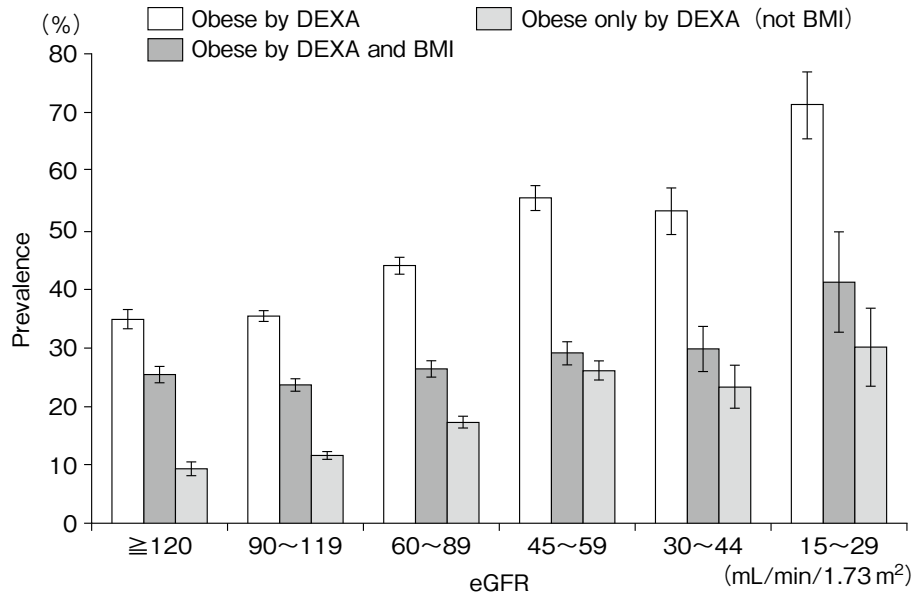


図2 腎機能別のDEXA法とBMIで診断された肥満の頻度
BMI \geq 30 kg/m²を肥満としている。(文献1より引用)

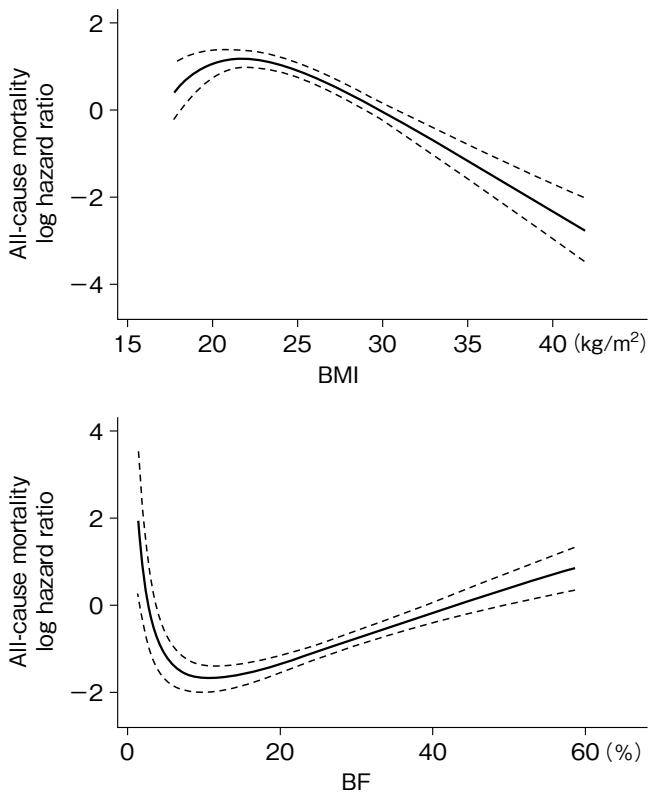


図3 総死亡の対数ハザード比のBMIと体脂肪率(BF%)との比較

実線は調整ハザード比、破線は95%信頼区間を示す。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患、eGFR、尿蛋白/Cr比、高感度CRP、BMIまたはBF%で調整している。(文献2より引用)

一般的に用いられている。CKD患者においても、栄養状態を良好に反映し生命予後を予測する評価方法である可能性が報告されている^{4,5)}。ただし、SGAはあくまでも主観的の評価法であるため、判定者の技量に大きく左右される可能性がある。また、血液生化学的検査として、血清アルブミン値などは尿蛋白量、体液貯留、代謝状態の影響を受けるために、CKD患者では栄養状態を直接反映する指標にならない場合がある。

腎機能関連指標については、腎機能、尿蛋白、血清リン、カリウム、重炭酸濃度が含まれる(図1)。このうち腎機能に関しては、イヌリンクリアランスが理想的であるが、実臨床ではeGFRを用いて定期的なフォローアップを行い、必要に応じてCcrを実施することが多い。ただし、サルコペニアを合併したCKD患者では、血清Cr値に基づくeGFRは実際のGFRを過大評価しやすいことに注意が必要である⁶⁾。筋肉量の影響を受けない血清シスタチンCのほうが適切なGFRのマーカーではあるが⁷⁾、シスタチンCは保険診療上、尿素窒素または血清Crにより腎機能低下が疑われた場合に3カ月に1回に限り測定が認められていることから、すでにCKDと診断されている症例におけるルーチンのモニタリング項目としては支障がある現状である。

Ccrは蓄尿の煩雑さと正確性が問題であるが、腎機能や尿蛋白量と同時にMaroniの式による推定たんぱく質摂取量や推定食塩摂取量も評価できるため、1年に1回は実施

することが望ましい。CKD 患者では腎機能低下に対して代償性に尿細管における Cr の分泌が亢進していることから、Ccr は実際の腎機能を過大評価する⁶⁾。このため、DuBois の式によって算出した体表面積に基づく補正 ($\times 1.73 / \text{体表面積}$) を加えた尿素クリアランスと Ccr の平均値を用いるほうが、Ccr よりも正確に GFR (mL/分/1.73 m²) を推定できることが示されている⁸⁾。蓄尿が正確であると判断できれば、体表面積補正を加えた数値を用いて CKD ステージを評価するとともに、同時期に測定した eGFR との比較を行い、その差をフォローアップにおける eGFR の解釈に反映させることができる。また、イヌリンクリアランス (mL/分/1.73 m²) = $0.715 \times \text{Ccr (mL/分/1.73 m}^2\text{)}$ の変換式⁹⁾は簡便法として有用である。

食事療法として指示するたんぱく質量と、Maroni 式によって推定される実際のたんぱく質摂取量が乖離することはいくつかの RCT で示されている^{10,11)}。高齢 CKD 患者ではたんぱく質摂取量が若年者より低いことや、CKD が進行するとたんぱく質摂取量が低下することが指摘されているため^{12,13)}、サルコペニアを合併した CKD 患者では実際のたんぱく質摂取量について適切に評価することが必要である。なお、スポット尿の尿素窒素濃度から、1 日のたんぱく質摂取量を推定する方法も報告されているが¹⁴⁾、今後の検証が必要である。

Maroni の式：

$$\text{たんぱく質摂取量 (g/日)} = \{ \text{尿中尿素窒素排泄量 (g/日)} + 0.031 (\text{g/kg}) \times \text{体重 (kg)} \} \times 6.25$$

(高度蛋白尿(もしくはネフローゼ症候群)では上式に尿蛋白量(g/日)を加算する考え方もある)

DuBois 式：

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

引用文献

1. Sharma D, et al. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 2079–2088.
2. Lin TY, et al. Impact of misclassification of obesity by body mass index on mortality in patients with CKD. *Kidney Int Rep* 2017 ; 23 : 447–455.
3. Fukuda T, et al. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes : a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2018 ; 17 : 55.
4. Lawson JA, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr* 2001 ; 11 : 16–22.
5. Campbell KL, et al. Evaluation of nutrition assessment tools compared with body cell mass for the assessment of malnutrition in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007 ; 17 : 189–195.
6. Stevens LA, et al. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2473–2483.
7. Nozawa Y, et al. Utility of estimated glomerular filtration rate using cystatin C and its interpretation in patients with rheumatoid arthritis under glucocorticoid therapy. *Clin Chim Acta* 2018 ; 487 : 299–305.
8. Levey AS, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 461–470.
9. Matsuo S, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982–992.
10. Klahr S, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877–884.
11. Koya D, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037–2045.
12. Kopple JD, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate : results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1688–1703.
13. Moore LW, et al. The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 724–732.
14. Kanno H, et al. Estimation of daily protein intake based on spot urine urea nitrogen concentration in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 258–264.

Q9. サルコペニアを合併した CKD の食事療法に関する考え方、たんぱく質摂取量の上限は何か？

ステートメント

- ・サルコペニアを合併した CKD で、サルコペニアを改善するためには、運動療法と食事療法(十分なエネルギー摂取量と適切なたんぱく質摂取量)との併用が必要と考えられる。
- ・サルコペニアを合併した CKD で、たんぱく質制限を優先するか緩和するか判断には、GFR と尿蛋白量だけではなく、腎機能低下速度や末期腎不全の絶対リスク、死亡リスクやサルコペニアの程度を考慮する。
- ・CKD ステージが G1~G2 では、過剰なたんぱく質の摂取を避けるのが原則で、サルコペニアを合併した場合でも、心血管疾患リスクを避ける点から 1.5 g/kgBW/日が上限の目安と考えられる。
- ・サルコペニアを合併した CKD ステージ G3 では、たんぱく質制限を緩和する場合は 1.3 g/kgBW/日が上限の目安と考えられる。たんぱく質制限を優先する場合は、各 CKD ステージの推奨量の上限、すなわちステージ G3a で 1.0 g/kgBW/日、ステージ G3b で 0.8 g/kgBW/日が上限の目安と考えられる。
- ・サルコペニアを合併した CKD ステージ G4~G5 では、推奨量の上限の 0.8 g/kgBW/日が目安と考えられる。
- ・食事療法を変更した効果を総合的に評価して、柔軟に対応することが重要であり、上記の上限を超えることを避けるものではない。

解説：

サルコペニアを合併した CKD 患者において、たんぱく質摂取量を増加させて、サルコペニアの改善と腎予後を直接的に検討した報告はなかった。しかし、食事療法について、高齢者やサルコペニアを対象としたサルコペニア改善の効果や、CKD 患者を対象とした腎機能への影響を検討した報告から以下のことを提言する。

標準的な食事療法を実施中にサルコペニアを合併した CKD 患者で、サルコペニアを改善するためには、運動療法と食事療法(十分なエネルギー摂取量と適切なたんぱく質摂取量)との併用が必要と考えられる。

CKD ステージ G4~G5 は進行した腎不全であり、サルコペニアを合併した CKD 患者においても、たんぱく質制限

の優先を検討する。一方、高齢 CKD 患者の多くが該当する CKD ステージ G3 は、たんぱく質制限の緩和が可能な症例が混在していると考えられる。緩和するか否かは、GFR と尿蛋白量だけではなく、腎機能低下速度や ESKD の絶対リスク、死亡リスクやサルコペニアの程度も考慮して総合的に判断する。

以上を踏まえて、サルコペニアを合併した CKD 患者で、たんぱく質摂取量を増加させる場合の CKD ステージごとの上限としては以下の目安が考えられる(表)。なお、推奨量は指示量であり実際の摂取量ではないこと、また、両者には若干の乖離があることに注意が必要である。

CKD ステージ G1~G2 では、過剰な摂取を避けるのが原則で、サルコペニアの治療を優先する場合でも、心血管疾

表 サルコペニアを合併した CKD の食事療法におけるたんぱく質の考え方と目安

| CKD ステージ(GFR) | たんぱく質 (g/kgBW /日) | サルコペニアを合併した CKD におけるたんぱく質の考え方 (上限の目安) |
|----------------|----------------------|---|
| G1 (GFR≥90) | 過剰な摂取を避ける | 過剰な摂取を避ける (1.5 g/kgBW/日) |
| G2 (GFR 60~89) | | |
| G3a(GFR 45~59) | 0.8~1.0 | G3 には、たんぱく質制限を緩和する CKD と、優先する CKD が混在する (緩和する CKD : 1.3 g/kgBW/日, 優先する CKD : 該当ステージ推奨量の上限) |
| G3b(GFR 30~44) | 0.6~0.8 | |
| G4 (GFR 15~29) | | たんぱく質制限を優先するが病態により緩和する (緩和する場合 : 0.8 g/kgBW/日) |
| G5 (GFR <15) | | |

注)緩和する CKD は、GFR と尿蛋白量だけではなく、腎機能低下速度や末期腎不全の絶対リスク、死亡リスクやサルコペニアの程度から総合的に判断する。
(慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版の補足)

患リスクを避ける点から 1.5 g/kgBW/日が上限の目安と考えられる。

CKD ステージ G3 では、たんぱく質制限を緩和する場合は 1.3 g/kgBW/日、優先する場合は各 CKD ステージの推奨量の上限、すなわちステージ G3a で 1.0 g/kgBW/日、ステージ G3b で 0.8 g/kgBW/日が上限の目安と考えられる。

CKD ステージ G4～G5 では、推奨量の 0.6～0.8 g/kgBW/日から摂取量を増加してもよいが、推奨量の上限の 0.8 g/kgBW/日が目安と考えられる。

いずれのステージにおいても、画一的な指導は不適切で

あり、食事療法と運動療法のアドヒアランスと、サルコペニアの指標・栄養学的指標・腎関連指標をモニタリングし、十分なエネルギー摂取量の確保と運動療法を徹底することが重要である。また、これらの指標から食事療法の変更の効果を総合的に評価して、柔軟に対応することが重要であり、上記の上限を超えることを避けるものではない。なお、エネルギー摂取量と体重には密接な関係があるが、CKD 患者における体重の考え方については、食事療法基準の『CKD における適正な体重に関する検討報告』を参照していただきたい。