

たんぱく質の質と腎臓との関係

—食事パターンも含めて—

Dietary protein sources and the kidneys, including dietary patterns

佐藤弘恵*¹ 細島康宏*² 鈴木芳樹*¹

Hiroe SATO, Michihiro HOSOJIMA, and Yoshiki SUZUKI

はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者では標準的な食事療法として、たんぱく質制限が実施されている。その制限は、一般的にはたんぱく質の量であって質ではない。実際に、たんぱく質摂取量は g/日あるいは g/kg 体重/日で議論されることが多く、推奨量もそのように示されている。

たんぱく質の評価法には、食材・食品としての化学的評価法と生体内における生物学的評価法があるが、これらの評価法は次々に変遷している。また、たんぱく質は動物性と植物性に大別されるが、質別の腎臓への影響が議論されることは少ない。従来から、動物性たんぱく質は“high-biological value”であるとされ、CKD 患者で使用されることが推奨されている。しかし、植物性たんぱく質よりも血圧、代謝性アシドーシス、高リン血症が悪化する可能性が高いことも知られており、反対に、植物性たんぱく質の CKD 患者における利点も報告されるようになってきた。さらに、食事は特定のたんぱく質だけではなく、他の栄養素と組み合わせるのが一般的で、食事パターン(dietary pattern)と腎臓との関係が注目されている。

本稿では最近の、たんぱく質の評価法、量ではなく質別の腎臓への影響、食事パターンと腎臓との関係について概説する。

なお、体重の取り扱いが改めて問題になっているが、本稿では特に記述がない場合は標準体重である。CKD 患者に

おける体重に関する課題については、「CKD における適正な体重に関する検討報告」¹⁾を参照していただきたい。

たんぱく質の摂取量と評価法の推移

1. 動物性たんぱく質/総たんぱく質(動蛋比)

CKD 患者におけるたんぱく質制限の栄養指導では、必須アミノ酸を確保する目的から動蛋比を上げることが強調されてきた。確かに、国民健康・栄養調査によると第二次大戦直後の 1946 年で 18%、1950 年でも 26% と低く、30% 以下であると必須アミノ酸が不足する懸念があることから、動蛋比を 40% 以上とするような指導がなされてきた。しかし、1980 年以降は 50% を常に超えており、2018 年は 55% である²⁾。このことから、現在の食品環境では、日常的な献立でたんぱく質摂取量を制限する場合においては、特に厳しい制限でない限り、動蛋比を強調する必要はないと思われる。

2. たんぱく質の評価法

食品のたんぱく質の栄養価は化学的評価法と生物学的評価法に大別される。前者の代表はアミノ酸スコアであるが、経年的に改訂され、1985 年の FAO/WHO/UNU が提案した 2~5 歳児童のアミノ酸評点パターンは、乳児を除くすべての年齢グループに対する食事たんぱく質の品質を評価するために、最も妥当なパターンであることが確認されている³⁾。なお、アミノ酸スコアは、食品中の各必須アミノ酸含有量を一定の基準値(アミノ酸評点パターン)と比較した割合の最小値で、最小値を示すアミノ酸が第一制限アミノ酸である。

後者は、「生物価」や「正味たんぱく利用率」であるが、撰

*¹ 新潟大学保健管理センター

*² 新潟大学医歯学総合研究科腎センター病態栄養学講座

取したたんぱく質の実際の利用率，すなわち消化吸収率が重要である。従来は，ラットの糞便中の粗たんぱく質量で評価する PDCAAS (protein digestibility-corrected amino acid score) が使用されていたが，大腸の腸内細菌叢による代謝の影響を受けるため正確ではない。そこで，たんぱく質の消化とアミノ酸の吸収は回腸末端でほぼ完了するため，そこでの消化率を測定する DIAAS (digestible indispensable

amino acid score) のほうが，より正確な生物価といえる。なお，DIAAS はヒトの消化を表わすモデルであるブタで測定されることが多い。また，アミノ酸は個々で消化率が異なり，アミノ酸消化率は粗たんぱく質の消化率では推定できない。このため，将来的には，粗たんぱく質の消化率ではなく，アミノ酸の消化率を測定することが必要と思われる。

主な食品ごとの DIAAS は，動物性たんぱく質のほうが植物性たんぱく質よりも高く，1.0 (100%) を超えている (表 1)^{4,5)}。このことから，一般的には植物性たんぱく質の質は動物性たんぱく質のそれより低い傾向にある。その理由として植物性たんぱく質は，動物性たんぱく質と異なり，食物繊維のほかにトリプシンインヒビター，フィチン酸塩などの栄養阻害因子を含有していることが考えられる。

しかし，後述のように，CKD 患者におけるたんぱく質の臨床的な効果は，さまざまな観点から検討する必要がある。

表 1 主な食品の DIAAS と第一制限アミノ酸

食品	DIAAS	第一制限アミノ酸
ミルク PC	1.18	Met+Cys
全乳	1.14	Met+Cys
固ゆで卵	1.13	His
乳清 (whey) PI	1.09	Val
鶏胸肉	1.08	Trp
大豆 PC	0.90	Met+Cys
エンドウ豆 PC	0.82	Met+Cys
調理された米	0.59	Lys
調理されたエンドウ豆	0.58	Met+Cys
豆腐	0.52	Met+Cys
アーモンド	0.40	Lys
米 PC	0.37	Lys
トウモロコシの朝食シリアル	0.01	Lys

PC: protein concentrate, PI: protein isolate, Met: methionine, Cys: cysteine, His: histidine, Val: valine, Trp: tryptophan, Lys: lysine

動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の食材と一般的な特徴

動物性たんぱく質には肉類，卵，乳製品，魚介類などがあり，肉類のなかには牛肉や豚肉などの赤肉と，鶏肉などの白肉がある。一方，植物性たんぱく質には米や小麦などの穀類，大豆などの豆類などがある (表 2)。一般的に動物性たんぱく質は，ロイシンなどの必須アミノ酸構成が良好で DIAAS も高く，なかでも赤肉は biological

表 2 動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の比較

	動物性たんぱく質	植物性たんぱく質
食品	赤肉: 牛肉, 豚肉 白肉: 鶏肉 魚介類 卵: 卵白・卵黄	穀類: 米, 小麦粉 豆類: 大豆, えんどう豆, ナッツ
必須アミノ酸	豊富	不足しているアミノ酸がある。
吸収	良好 (>90%)	劣る。
特徴的な栄養素や物質	ヘム鉄, 亜鉛, ビタミン B コレステロール, 飽和脂肪酸 ビタミン D, ω -3 不飽和脂肪酸 (DHA・EPA など) (魚)	食物繊維 植物性化学物質 (フィチン酸, サポニン, タンニンなど)
リン	生物学的利用率は中等度 加工肉などの保存料に使用される無機リンは生物学的利用率が高い。	フィチン酸結合により生物学的利用率は低い。
その他	加工肉やチーズ: 塩分多い。	
摂取増加に伴い懸念される疾患	糖尿病, 脂質異常症, 心血管障害, 癌	

value が高く、例えば牛肉 100 g の摂取で体重 70 kg の成人の 1 日に必要なたんぱく質の RDA (recommended dietary allowance) を超える⁶⁾。筋合成に重要なロイシン含有量を比較すると、多くの植物性たんぱく質で <8%、動物性たんぱく質で最大 8~14% であり、同程度のロイシンを摂取するためには動物性たんぱく質は植物性たんぱく質より少量でよい⁷⁾。さらに、動物性たんぱく質に多く含まれるが植物性たんぱく質にはほとんど含まれない栄養素として、ヘム鉄、亜鉛、ビタミン B₁₂ などがある。また、肉類にはほとんど含まれず、脂身の多い魚に多く存在する栄養素として、ビタミン D や DHA (docosahexaenoic acid) などがある。以上のように、動物性たんぱく質は植物性たんぱく質に比べ、効率的に利用されやすく、重要な栄養素を含むことから、筋力・筋量低下の予防・改善に効果があることが期待され、近年その有効性を示す報告も散見される⁸⁾。

一方で、動物性たんぱく質の食品には飽和脂肪酸やコレステロールが多いことから、動脈硬化や心血管系疾患 (CVD) への影響が指摘されている⁹⁾。動物性たんぱく質摂取量増加が総死亡、CVD による死亡、癌による死亡や¹⁰⁾、糖尿病の発症^{11,12)} と関連することも報告されている。また、動物性たんぱく質は酸負荷が増加すること、植物性たんぱく質よりリンの吸収率が高いことから、腎機能が低下した CKD 患者において問題となる。さらに、ソーセージなどの加工肉やチーズなどの乳製品には塩分が多く添加されていることも問題である。反対に、植物性たんぱく質には植物性化学物質が含まれ抗酸化作用が高い利点も示されている¹³⁾。

動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の腎への影響

1. 糸球体過剰濾過に対する比較

たんぱく質を摂取すると、胃や膵酵素で消化されてアミノ酸として小腸から吸収される。吸収されたアミノ酸は肝臓で代謝あるいは体循環に入り利用される。脂肪や糖質とは異なり、アミノ酸は貯蔵されないため過剰なアミノ酸は迅速に分解され、 α -アミノ基の除去によりアンモニアが生じ、その多くが尿素回路を経て尿素となり、腎臓に輸送される。尿素は糸球体を自由に通過し浸透圧作用により水分も引き込むが、尿素を効率良く排泄し水分の排泄は節約するために、グルカゴンによる腎臓からの尿素排泄亢進や、バゾプレシンによる尿中尿素濃縮作用が主に働く。そして、尿細管管腔内の尿素濃度の増加に伴い NaCl 濃度低下が生じ、緻密斑での尿細管糸球体フィードバックを介して

一過性の糸球体過剰濾過 (hyperfiltration: HF) が生じると考えられる¹⁴⁾。この HF は腎予備能を表わし、健常若年者では短期的なたんぱく質負荷 (平均 2.0 g/kg 体重/日を 10 日間) により糸球体濾過量 (GFR) は増加するが、高齢者 (平均 1.8 g/kg 体重/日) では低下すると報告されている¹⁵⁾。高齢者のように腎予備能が低下している場合は、過度な高たんぱく質摂取により腎機能が低下するリスクがある。また、アミノ酸の静注でも GFR は増加するが、分枝鎖アミノ酸のみの静注では GFR は増加しない¹⁶⁾。分枝鎖アミノ酸は肝臓で代謝されずに、血液を介して筋肉に運ばれて利用されるためと考えられる。

健常若年者が特定の食品を摂取した後にみられる一過性の HF についての報告がある。若年者が赤肉¹⁷⁾ や調理したマグロ¹⁸⁾ を摂取すると、食後 1~2 時間で GFR が上昇するが、ゆでた卵白やチーズ、豆腐では GFR は上昇しないと報告されている¹⁸⁾。マグロに比べてゆでた卵白やチーズ、豆腐では、含有アミノ酸量は同等であるが血中アミノ酸濃度の上昇が低かったことから¹⁸⁾、消化管でのアミノ酸吸収効率の差が HF に影響していると想定される。豆腐と同じ大豆製品でも、skim soy powder (調整豆乳粉末) で作ったパンケーキや soy powder では、同じアミノ酸量の牛肉の摂取と比べて、GFR 増加に差がないと報告されており^{19,20)}、豆腐の DIAAS 0.52 に対して大豆 protein concentrate は 0.9 であることから (表 1)、消化管吸収率の違いが HF に影響していると推測される。

食後の急性変化ではなく比較的短期間での GFR の変化について、健常人のランダム化比較試験 (RCT) で、植物性たんぱく質摂取群のほうが動物性たんぱく質摂取群より GFR が低いことが示されている²⁰⁾。糖尿病患者においては、微量アルブミン尿のある 2 型糖尿病患者では動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の摂取量により GFR に差はなかったが²¹⁾、HF のある 1 型糖尿病患者では大豆製品を多く摂取すると GFR が低下することが報告されている²²⁾。また、保存期 CKD 患者のメタ解析で、大豆たんぱく質は血清クレアチニン濃度を低下させるが、クレアチニンクリアランスや GFR は変化させないと報告されている²³⁾。解析可能な研究数は少なくいずれも小規模な研究のため、今後の更なる検討が必要である。

日常的に摂取している食事のたんぱく質の種類と HF との関連を横断的に解析した研究も報告されている。糖尿病も高血圧もない eGFR > 60 mL/分/1.73 m² の 40~70 歳の健常人において、中央値年齢より低い群では動物性たんぱく質の最大 4 分位群は最小 4 分位群と比べて HF のリスクが

高く、逆に植物性たんぱく質最大4分位群は最小4分位群と比べて低かったことが示されている²⁴⁾。一方で、中央値年齢より高い群では同様の傾向はみられなかった。

以上より、たんぱく質摂取に伴う一過性のHFは赤肉やマグロ、大豆 protein concentrate などでは生じやすく、食品による消化吸収率の違いなどが関与すると考えられる。比較的短期間のRCTや横断研究からは、腎予備能の低下している高齢者、糖尿病性腎症、保存期CKDなど病態によりその影響が異なる可能性が考えられる。

2. 尿蛋白量に対する比較

アルブミン尿について、健常人では植物性たんぱく質のほうが動物性たんぱく質より尿中アルブミン排泄率を低下させるという報告はあるが、尿中アルブミン排泄量はきわめて少ない(植物性 6.5 mg/日 vs. 動物性 14.1 mg/日, $p=0.003$)²⁰⁾。微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者では動物性たんぱく質と植物性たんぱく質摂取量により尿中アルブミン排泄量に差はないという報告があるが²¹⁾、糖尿病性腎症患者41例を対象に、総たんぱく質量 0.8 g/kg 体重/日で、その内訳を動物性 70%・植物性 30% と、動物性 35%・大豆 35%・その他の植物 30% とした4年間のコホート研究では、後者に蛋白尿改善効果があったと報告されている²⁵⁾。HFのある1型糖尿病患者では、大豆製品を多く摂取しても尿中アルブミン排泄量には影響がないという報告がある²²⁾。保存期CKD患者における大豆たんぱく質の効果についてのメタ解析では、解析可能だった研究が4つで異質性が高かったが、大豆たんぱく質を多く摂取することは蛋白尿の減少と関連があった²³⁾。以上のように尿蛋白量については、たんぱく質の質による効果の差に一定の見解はない。また微量アルブミン尿のある2型糖尿病患者において、赤肉を鶏肉に置き換えた食事で尿中アルブミン排泄率が低下したという報告もあり、動物性たんぱく質のなかでも食品により効果が異なる可能性も示唆されている²⁶⁾。

3. ESRD および GFR の低下率に対する影響の比較

長期的なたんぱく質の質的負荷の違いについてはいくつかのコホート研究で検討されている(表3)。Nurses' Health Studyでは軽度腎機能が低下していた女性(eGFR 55~80 mL/分/1.73 m²)を11年間観察し、たんぱく質摂取総量とともに、乳製品以外の動物性たんぱく質摂取が多いことはGFRの低下と関連した²⁷⁾。また、Singapore Chinese Health Studyでは63,257例の中国人を平均15.5年観察し、赤肉摂取量が多いと末期腎不全(ESRD)リスクが高かった²⁸⁾。ARIC studyでは糖尿病やCVDがなくeGFR 60 mL/分/1.73 m²以上の11,952例(44~66歳)を中央値23年間観察し、腎

機能低下やCKDに伴う入院、ESRDのリスクは、赤肉や加工肉の摂取量が多いと増加した²⁹⁾。反対に、同研究でナッツや低脂肪乳製品、豆類の摂取量が多いと、ESRDのリスクは低下した²⁹⁾。また、低脂肪乳製品がCKDのリスクを減少させるという横断研究およびコホート研究が報告され³⁰⁾、7つの研究に基づくシステマティックレビューでも乳製品、特に低脂肪乳製品がCKDの発症や腎機能低下に保護的に働く可能性があるとして報告されている³¹⁾。乳製品に含まれる成分が血管拡張やインスリン抵抗性の改善、抗酸化作用を持つことなどが機序として推測されている³¹⁾。さらに、魚の摂取量が多いとCKDのリスクが下がるという報告もあり^{32,33)}、長鎖 ω -3不飽和脂肪酸による抗炎症作用などが考慮されている³²⁾。一方で、65歳以上の高齢者のみを対象としたCardiovascular Health Studyでは、たんぱく質摂取総量および、動物性・植物性たんぱく質の量と腎機能のrapid declineは関連しなかったという報告もある³⁴⁾。

以上から、赤肉などの乳製品以外の動物性たんぱく質の摂取量が多いことは、腎機能低下のリスクになる可能性や、乳製品(特に低脂肪乳製品)や魚が腎機能低下のリスクを低下させる可能性は示されているが、今後の更なる研究が必要である。

4. リンの比較

たんぱく質にはリンが多く含まれるが、望ましいたんぱく質は、たんぱく質に対するリンの含有量、すなわちリン/たんぱく質比が低い食品である。また、摂取した際に吸収され利用される生物学的利用率は、食品に含まれるリンの種類により異なる。植物性たんぱく質の有機リン含有量は多いが、フィチン酸と結合しているために消化管からの吸収率が低く血清リン濃度は上昇しにくい。eGFR 20~45 mL/分/1.73 m²の9例のCKD患者に対して、同量のリン含有量の植物性と動物性たんぱく質が主に含まれる食事を7日間ずつ行ったクロスオーバー試験では、植物性たんぱく質の食事は動物性のそれと比べて、血清リン濃度および血清 fibroblast growth factor 23 (FGF23)濃度が低いこと³⁵⁾、ステージG3~G4の13例のCKD患者に植物性たんぱく質70%の食事を4週間続けたところ、血清リン濃度は変わらなかったが尿中リン排泄量は減少したこと³⁶⁾が報告されている。メタ解析でも保存期CKD患者で大豆たんぱく質が血清リン濃度を下げることが示されており²³⁾、CKD患者においてリン含有量のみならずたんぱく質の種類による違いも重要である。なお、保存料などに含まれる無機リンは生物学的利用率が高く、加工食品において多く用いられているため注意が必要である。

表 3 ESRD リスクおよび GFR の低下率に対するたんぱく質の影響

文献	研究デザイン	対象	観察期間	結果
Knight EL, et al. (2003)	前向きコホート研究 (Nurses' Health Study)	女性 1,624 人 (42 ~ 68 歳)	11 年	軽度腎機能低下 (eGFR 55~80 mL/分/1.73 m ²) 群では、たんぱく質摂取総量および、乳製品以外の動物性たんぱく質の摂取量は、eGFR 低下と関連した。腎機能正常 (eGFR ≥80 mL/分/1.73 m ²) 群では関連していなかった。
Lew QJ, et al. (2017)	前向きコホート研究 (Singapore Chinese Health Study)	中国人 63,257 人 (45 ~ 74 歳)	平均 15.5 年	たんぱく質摂取総量と ESRD リスクは関連しなかった。赤肉摂取量と ESRD リスクは関連した。
Haring B, et al. (2017)	前向きコホート研究 (Atherosclerosis Risk in Communities Study, ARIC study)	CVD および糖尿病のない eGFR 60 mL/分/1.73 m ² 以上の 11,952 人 (44 ~ 66 歳)	中央値 23 年	赤肉と加工肉の消費は CKD リスクを増加させ、ナッツや豆類、低脂肪乳製品の摂取は CKD リスクを低下させた。たんぱく質総摂取量は関連しなかった。
Gopinath B, et al. (2016)	横断研究と前向きコホート研究 (Blue Mountains Eye Study, BMES)	49 歳以上の 2,689 人 (横断研究), そのうち 1,185 人 (前向きコホート研究)	10 年	横断研究では低脂肪乳製品の摂取が多い最大 5 分位群は最小 5 分位群に比べ eGFR < 60 mL/分/1.73 m ² であるリスクが低かった。前向きコホート研究では低脂肪乳製品摂取量の最小 5 分位群に比べ 1 分位多い群では eGFR < 60 mL/分/1.73 m ² になるリスクが低かった。
Eslami O, et al. (2018)	システマティックレビュー	7 つのコホート研究	7 ~ 23 年	5 つの研究では乳製品特に低脂肪乳製品は CKD や腎機能低下を予防したが、2 つでは関連を認めなかった。
Gopinath B, et al. (2011)	横断研究 (Blue Mountains Eye Study, BMES)	49 歳以上の 2,600 人	N/A	魚の摂取量の最大 5 分位群は最小 5 分位群に比べ CKD のリスクが低かった。また ω3-多価不飽和脂肪酸摂取量の最大 5 分位群は最小 5 分位群に比べ CKD のリスクが低かった。
Akkilagunta S, et al. (2018)	症例対象研究	20 ~ 76 歳の CKD 患者 80 人と、年齢・性別をマッチさせたコントロール 80 人	N/A	魚の摂取頻度が週 2 ~ 3 回以上では週 1 回以下に比べ CKD のリスクが低かった。
Beasley JM, et al. (2014)	前向きコホート研究 (Cardiovascular Health Study)	65 歳以上の高齢者 (n=3,623, 23% が eGFR _{cys} < 60 mL/分/1.73 m ²)	平均 6.4 年	たんぱく質摂取総量および動物性・植物性たんぱく質量は急速な腎機能低下と関連しなかった。

5. 食事性酸負荷の比較

一般的に、赤肉、魚、チーズ、穀類は酸性食品でリン含有量が多く、果物や野菜、豆類、じゃがいもはアルカリ食品でカリウムなどの含有量が多い。CKD 患者を対象とした米国のコホート研究では、食事性酸負荷が多いと ESRD リスクが上がり、特にアルブミン尿がある CKD 患者で顕著であることが報告されている³⁷⁾。また、CKD 患者を対象とした横断研究では、植物性たんぱく質の摂取量が多いと血中 HCO₃⁻ 濃度が高いことが報告されている³⁸⁾。以上から、CKD 患者ではカリウム負荷が許容される場合に、植物性たんぱく質や植物性の食品を用いることで、食事性酸負荷の軽減による代謝性アシドーシスの改善、および腎保護作用が期待されている³⁹⁾。

6. 尿毒性物質の比較

動物性たんぱく質、特に赤肉は、腸内細菌叢によるアミノ酸分解で生じる trimethylamine n-oxide (TMAO)、インドキシル硫酸 (IS)、indole-3-acetic acid (IAA) や p-cresyl sulfate (p-CS) などの尿毒性物質の産生を増加させる。CKD 患者では腸内細菌叢の共生バランス失調が生じており、尿毒素が増えることによる CVD との関連も指摘されている⁶⁾。動物性および植物性たんぱく質による尿毒性物質産生の違いやその直接的な影響などについては今後の検討が待たれる。

7. 総死亡に対する比較

CKD 患者における植物性および動物性たんぱく質摂取量と総死亡については、米国の一般住人 14,866 例 (平均年齢 44.8±15.8 歳、女性 48%) を平均 8.4 年観察したところ、

eGFR < 60 mL/分/1.73 m² (4.9%, 1,065 例) では植物性たんぱく質の割合が高いと総死亡リスクが低かった⁴⁰⁾。同様の関連は eGFR ≥ 60 mL/分/1.73 m² の群では認められなかった⁴⁰⁾。この研究の対象における植物性たんぱく質の割合は平均 33 ± 14% で、eGFR < 60 mL/分/1.73 m² で 24.4% 未満の最小 4 分位群に比べて 43.5% より多い最大 4 分位群のリスクが低いことが示されているが、日本人での植物性たんぱく質の割合は 45% 程度で、上記の報告における最大 4 分位群に相当する。日本人 CKD 患者におけるたんぱく質の種類と総死亡の関連については本邦からのエビデンスが必要である。

調理法による違い

同じ食品でも調理方法により摂取される成分は変化する。終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) は特に動物性たんぱく質と糖質の自然発生的な反応で生じる化合物で、酸化ストレスや炎症、腎障害を惹起する。AGEs は腎臓で排泄・代謝され、腎機能低下により血中濃度が上昇するが、高血糖に伴う内因性の AGEs 増加だけでなく、食事から摂取する外因性の AGEs も一部が蓄積する。この食事に伴う外因性の AGEs は、焼く、揚げるなど高温で乾燥した加熱調理法で生じやすく、とろ火で煮る (stewing)、蒸す、ゆでるなど低温で高湿度の調理法では生じにくい⁴¹⁾。また、レモンやピネガーなどで下処理を行うことで AGEs の産生が抑制される^{41, 42)}。CKD 患者で食事中的 AGEs を減少させると、炎症や酸化ストレスマーカーが改善すると報告されていることから^{42, 43)}、AGEs を生じにくい調理方法を選択することも CKD 患者の食事療法の一つの重要なポイントと考えられる。

豆類はリンやカリウムが多く含まれるが、ゆで汁を捨てることで、リンやカリウムの摂取量を減らすことが可能である。加工食品やチーズにはリンや塩分が多く含まれる。

また、食品を組み合わせることで不足している必須アミノ酸を補完できる。例えば、豆類はメチオニンの含有量が少ないため、穀類と一緒に調理するとよい。

さらに、高齢者では調理法によりたんぱく質の消化吸収に違いが生じることも指摘されている。高齢者に牛ステーキ肉とミンチ肉を摂取させたところ、ミンチ肉のほうがステーキ肉より血中のアミノ酸濃度が早期に上昇しピークも高く、たんぱく質合成と分解の差である net protein balance をより増加させた⁴⁴⁾。また、高齢者に十分に焼いたステーキ肉とレアのステーキ肉を摂取させる比較試験では、血中

のアミノ酸やロイシン濃度の上昇はレアより十分に焼いたステーキ肉のほうが高いことが報告されている⁴⁵⁾。これらは、高齢になると咀嚼能力が低下することが要因の一つと考えられる。

食事パターンの腎への影響

一般住民のコホートにおいて、高脂肪で糖質の多い食事パターンでは CKD の発症が多いこと⁴⁶⁾、高齢女性のコホートでは、赤肉、加工肉、飽和脂肪酸、菓子類が多い Western diet は、微量アルブミン尿と腎機能低下リスクを増加させることが報告されている⁴⁷⁾。一方、CKD 患者を対象としたコホートにおいて、肉の加工食品や揚げ物が多い Southern diet は総死亡の増加と関連するが、ESRD とは関連しないこと⁴⁸⁾、果物および野菜が多くアルコールを制限するような食事パターンでは総死亡、透析導入、血清クレアチニン濃度倍加の複合エンドポイントのリスクが少ないことが報告されている⁴⁹⁾。さらに、CKD 患者における食事パターンのメタ解析では、果物、野菜、魚介類、豆類、穀類および食物繊維が多く、肉類や食塩、精製糖が少ない食事パターンは、総死亡の低下と関連するが、ESRD と関連しないことが報告されている⁵⁰⁾。これまでの、少数ではあるが食事パターンの報告からは、肉類やその加工食品、脂肪などを多く摂取する食事パターンは、CKD 発症や CKD 患者における死亡リスクとなり、反対に植物性食品を中心とした食事パターンはそのリスクを低下させることが示唆されるが、今後の更なる検討が必要である。

1. Vegetarian diet

菜食主義 (Vegetarianism) とは、健康、倫理、宗教などの理由から、動物性食品の一部、もしくは、そのすべてを避ける食生活を行うことであり、動物性食品を全く摂らず、植物性食品のみを食する人たちはヴィーガン (Vegan) と呼ばれている。これまでに、植物性食品を中心とする食事 (Vegetarian diet) が高血圧、2 型糖尿病、メタボリックシンドロームなど CKD の原因となりうる病態を改善することや、CKD の進展因子と考えられる尿毒性物質、炎症、酸化ストレスなどを減少させる可能性を示唆する報告がある⁵¹⁾。さらに、40 歳以上の台湾人約 5 万 5 千人の研究において、ヴィーガンおよび、卵もしくは乳製品のみを食する集団 (Ovo-lacto vegan) では、動物性および植物性食品のいずれをも食する集団と比較して、CKD の罹患率の低いことが報告されている⁵²⁾。Vegetarian diet が CKD の発症および進展を抑制する機序としては、その食事内容が低脂肪、低

炭水化物, 低リン, 酸負荷軽減, 低食塩であることから, 高血圧やインスリン抵抗性の改善による心血管系への影響を介した腎保護効果や, 植物性たんぱく質や豊富な食物繊維が腸内細菌叢を介した尿毒物質や炎症を減少させることなどが想定されている^{51,53}。実際に, 全米腎臓財団(The National Kidney Foundation)は Vegetarianism もしくは部分的な菜食(Part-time vegetarian diet)は CKD 患者に有益であると推奨している。一方で, Vegetarian diet を行ううえでの安全性や, もともと植物性食品を多く摂ってきた日本人にとってどの程度の有効性があるのかなど, その詳細は不明のところもあり, 今後の更なる検討が期待される。

2. DASH 食

果物, 野菜, 低脂肪乳製品などが豊富で, 植物性食品の比較的多い食事パターンである the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet(DASH 食)は, 飽和脂肪酸とコレステロールが少なく, カリウム, カルシウム, マグネシウム, 食物繊維が多い。これまでに多くの降圧効果の報告があり, 正常高値高血圧~I 度高血圧で腎機能障害のない日本人を対象とした, 日本食パターンに基づく DASH 食(塩分 8g)でも, 2 カ月間で血圧, BMI, 空腹時血糖などが改善したことが報告されている⁵⁴。CKD 発症との関連については, 脂質異常症, 耐糖能異常もしくは高血圧を有する集団で, 低食塩かつ DASH 食の食事パターンのアドヒアランスが良い群は CKD の発症が抑制される⁵⁵, 高齢一般韓国人で食物繊維が多く DASH 食の食事パターンのアドヒアランスが良い群は CKD の発症が抑制される⁵⁶, Atherosclerosis Risk in Communities Study(ARIC 研究)で DASH 食の食事パターンは CKD 発症や透析導入なども含めた腎臓関連のイベントを減らす⁵⁷, という報告がある。一方で, CKD 患者における DASH 食は電解質への影響や, たんぱく質摂取量が多くなる点が懸念される。eGFR 30~59 mL/分/1.73 m² で高血圧合併 CKD 患者を対象とした研究では, DASH 食に従うほうが ESRD リスクが低いという観察研究⁵⁸や, 2 週間の減塩 DASH 食で, 血中 HCO₃⁻濃度の低下や血清カリウム濃度の上昇は認められるが, 高カリウム血症や代謝性アシドーシスには至らないという介入研究の報告がある⁵⁹。CKD 患者での DASH 食の有効性と安全性については今後の更なる検討が必要である。

3. 地中海食

地中海食(Mediterranean diet)は野菜, 豆類, 果物, ナッツ, 穀類, オリーブオイルが多く, 魚も比較的多く, 乳製品は少量から中等量摂取するが, 肉類は少なく, 食事の際にワインを飲むというのが典型的で, 地中海沿岸諸国の伝

統的な食事パターンのことである。ギリシャの一般住民において, 典型的な地中海食を摂取しているほど総死亡および, 癌や CVD による死亡が低下することが報告されている⁶⁰。また, 一般住民を対象としたコホート研究で, 地中海食のアドヒアランスが良いと CKD の発症が抑制されることが報告されている^{61,62}。70 歳以上の男性 CKD 患者では, そのアドヒアランスが良いと生命予後が良く, リンの摂取量と推定内因性酸産生量が低いことも示されているが⁶², 介入研究では腎機能やアルブミン尿に対する効果は示されておらず^{63,64}, 日本人におけるその有効性も含め, 今後のより詳細な検討に期待したい。

4. 和食—米たんぱく質を中心に

日本料理はバランスの良い食事パターンで, 2013 年に無形文化遺産にも登録されたが, これまでに CKD 患者での影響を検討した報告はない。日本料理に関連する特徴的な食品は米であるが, その「米」由来のたんぱく質は, 現在でも日本人に最も多く摂取されている植物性たんぱく質である²(図)。「精白米」はその大部分が炭水化物であるが, 6%程度のたんぱく質を含んでいる。一般的に米たんぱく質は体内で利用されにくく, DIAAS は 0.37 と低い。しかし, アルカリ抽出法で精製した胚乳部分の米たんぱく質は消化性が改善され, 動物実験でカゼインたんぱく質と同等の体重増加効果が示されている⁶⁵。そして, この米(胚乳)たんぱく質は, 非肥満 2 型糖尿病モデルである Goto-Kakizaki ラット⁶⁶および肥満 2 型糖尿病モデルである Zuker Diabetic Fatty ラット⁶⁷において, カゼインたんぱく質と比較して, アルブミン尿などの腎障害を改善すると報告されている。いずれの検討も血糖コントロールに与える影響は少なく, 抗炎症作用や脂肪肝抑制作用が認められていたことから, 今後も更なる検討が期待される。

透析患者では, たんぱく質摂取不足に関連した栄養障害, たんぱく質摂取に伴う過剰なリン摂取による骨病変や動脈硬化の進展, カリウムの蓄積などが問題になる。維持血液透析患者 50 例を対象として, 米(胚乳)たんぱく質(5g/日, 4 週間)摂取群とプラセボ摂取群で行った RCT では, 前者で血清リンおよびカリウム濃度の上昇や消化器症状などの副作用を伴わずに, 血液透析患者における摂取たんぱく質の有効利用指標とされている normalized protein equivalent of nitrogen appearance(nPNA)が有意に増加していた⁶⁸。米(胚乳)たんぱく質は血液透析患者において安全かつ有効なたんぱく質補充源となる可能性が示されたが, この研究は 4 週間という短期間であり, その他の栄養学的なパラメータの改善効果も認められなかったことから, 更なる検

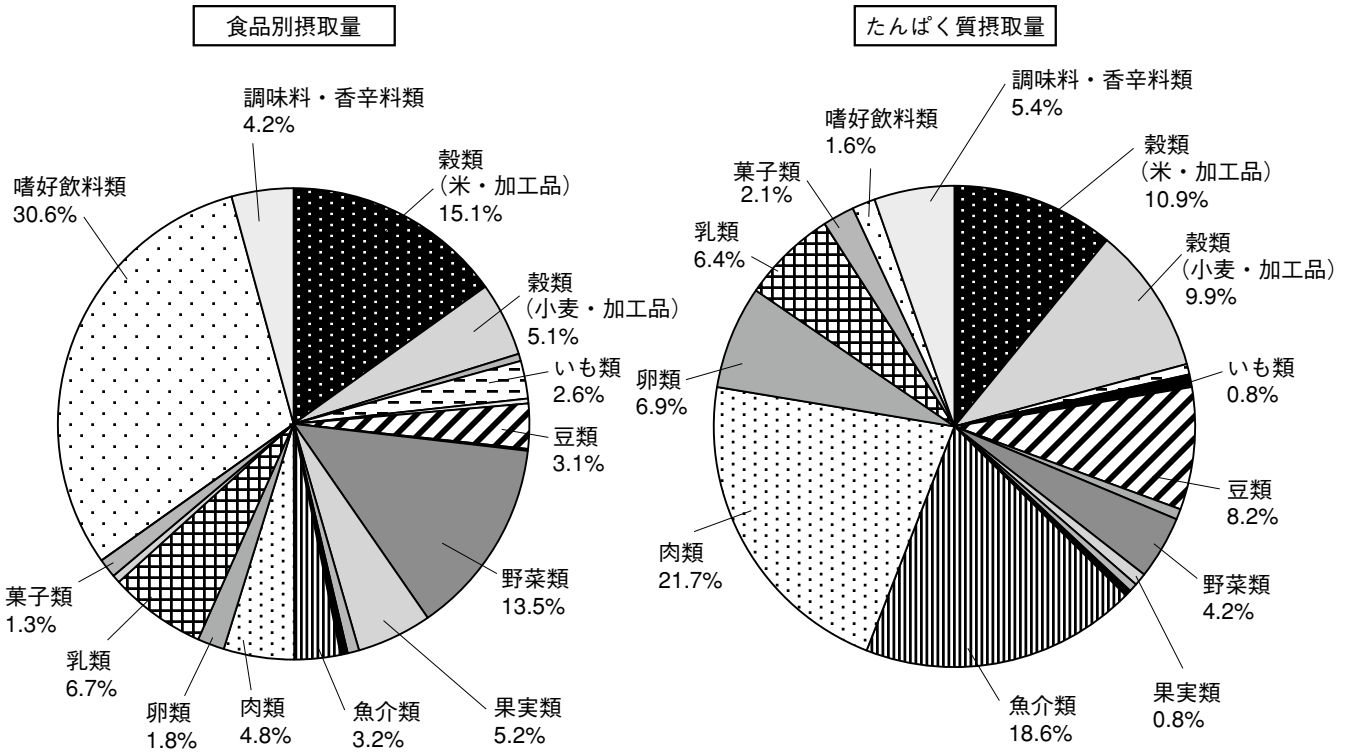


図 日本人の摂取しているたんぱく質
(厚生労働省, 平成 29 年度国民健康・栄養調査報告書より作図)

討が必要である。

おわりに

たんぱく質の評価法の最近の考え方, CKD 患者の食事療法としてのたんぱく質の質と腎臓との関係, 食事パターンと腎臓との関係について概説した。たんぱく質摂取の量についてはよく議論されるが, 質に関する研究は十分とはいえない。たんぱく質制限は CKD 患者に有益である一方, 低栄養リスクの諸刃の剣でもある。食事療法はその国・地域の文化そのものであるから, さまざまなパターンがある。わが国独自の, 更なる臨床研究の発展が期待されている。

利益相反自己申告:

細島康宏; 亀田製菓(寄附講座)

文献

1. 日本腎臓学会. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版.

CKD の適正な体重に関する検討報告. 日腎会誌 2014 ; 56 : 586-599.

2. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
3. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Energy and Protein Requirements. Technical Report Series. World Health Organ Tech Rep Ser 1985 ; 724 : 1-206.
4. Rutherford SM, Fanning AC, Miller BJ, Moughan PJ. Protein digestibility-corrected amino acid scores and digestible indispensable amino acid scores differentially describe protein quality in growing male rats. J Nutr 2015 ; 145 : 372-379.
5. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAQ Expert Consultation. FAO Food Nutr Pap 2013 ; 92 : 1-66.
6. Mafra D, Borges NA, Cardozo L, Anjos JS, Black AP, Moraes C, Bergman P, Lindholm B, Stenvinkel P. Red meat intake in chronic kidney disease patients : Two sides of the coin. Nutrition 2018 ; 46 : 26-32.
7. Lonnie M, Hooker E, Brunstrom JM, Corfe BM, Green MA, Watson AW, Williams EA, Stevenson EJ, Penson S, Johnstone AM. Protein for life : review of optimal protein intake, sustainable dietary sources and the effect on appetite in ageing adults. Nutrients 2018 ; 10.

8. Bradlee ML, Mustafa J, Singer MR, Moore LL. High-protein foods and physical activity protect against age-related muscle loss and functional decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017 ; 73 : 88–94.
9. Halbesma N, Bakker SJ, Jansen DF, Stolk RP, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT, Group PS. High protein intake associates with cardiovascular events but not with loss of renal function. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1797–1804.
10. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality : two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010 ; 153 : 289–298.
11. Sluijs I, Beulens JW, van der AD, Spijkerman AM, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 43–48.
12. Kurotani K, Nanri A, Goto A, Mizoue T, Noda M, Oba S, Kato M, Matsushita Y, Inoue M, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study G. Red meat consumption is associated with the risk of type 2 diabetes in men but not in women : a Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr* 2013 ; 110 : 1910–1918.
13. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bohn SK, Dragland S, Sampson L, Willey C, Senoo H, Umezono Y, Sanada C, Barikmo I, Berhe N, Willett WC, Phillips KM, Jacobs DR Jr, Blomhoff R. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J* 2010 ; 9 : 3.
14. Bankir L, Roussel R, Bouby N. Protein- and diabetes-induced glomerular hyperfiltration : role of glucagon, vasopressin, and urea. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 ; 309 : F2–23.
15. Walrand S, Short KR, Bigelow ML, Sweatt AJ, Hutson SM, Nair KS. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 ; 295 : E921–928.
16. Claris-Appiani A, Assael BM, Tirelli AS, Marra G, Cavanna G. Lack of glomerular hemodynamic stimulation after infusion of branched-chain amino acids. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 91–94.
17. Viberti G, Boggetti E, Wiseman MJ, Dodds R, Gross JL, Keen H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am J Physiol* 1987 ; 253 : F388–393.
18. Nakamura H, Yamazaki M, Chiba Y, Tamura N, Momotsu T, Ito S, Shibata A, Kamoi K, Yamaji T. Glomerular filtration response to acute loading with protein from different sources in healthy volunteers and diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 1990 ; 162 : 269–278.
19. Orita Y, Okada M, Harada S, Horio M. Skim soy protein enhances GFR as much as beefsteak protein in healthy human subjects. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 103–108.
20. Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, Borsato M, Sacerdoti D, Viberti G. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 136–144.
21. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria : effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1277–1282.
22. Stephenson TJ, Setchell KD, Kendall CW, Jenkins DJ, Anderson JW, Fanti P. Effect of soy protein-rich diet on renal function in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 1–11.
23. Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease : A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2016 ; 35 : 117–124.
24. So R, Song S, Lee JE, Yoon HJ. The association between renal hyperfiltration and the sources of habitual protein intake and dietary acid load in a general population with preserved renal function : the KoGES study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0166495.
25. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy : a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 648–654.
26. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitao C, Hoefel A, Paggi A, Azevedo MJ. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes : a randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 645–651.
27. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. 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.
28. Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, Jin A, Chow KY, Yuan JM, Koh WP. Red Meat Intake and Risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 304–312.
29. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, Steffen LM, Rebholz CM. 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.
30. Gopinath B, Harris DC, Flood VM, Burlutsky G, Mitchell P. Associations between dairy food consumption and chronic kidney disease in older adults. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 39532.
31. Eslami O, Shidfar F. Dairy products and chronic kidney disease : protective or harmful? a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrition* 2018 ; 55–56 : 21–28.
32. Gopinath B, Harris DC, Flood VM, Burlutsky G, Mitchell P. Consumption of long-chain n-3 PUFA, alpha-linolenic acid and fish is associated with the prevalence of chronic kidney disease. *Br J Nutr* 2011 ; 105 : 1361–1368.
33. Akkilagunta S, Premarajan KC, Parameswaran S, Kar SS. Association of non-allopathic drugs and dietary factors with chronic kidney disease : A matched case-control study in South India. *J Family Med Prim Care* 2018 ; 7 : 1346–1352.
34. Beasley JM, Katz R, Shlipak M, Rifkin DE, Siscovick D, Kaplan

- R. Dietary protein intake and change in estimated GFR in the Cardiovascular Health Study. *Nutrition* 2014 ; 30 : 794–799.
35. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, Donahue SE, Asplin JR. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 257–264.
 36. Moorthi RN, Armstrong CL, Janda K, Ponsler-Sipes K, Asplin JR, Moe SM. The effect of a diet containing 70% protein from plants on mineral metabolism and musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2014 ; 40 : 582–591.
 37. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea AM, Saran R, Rios-Burrows N, Williams DE, Powe NR; Centers for Disease C, Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. High dietary acid load predicts ESRD among adults with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1693–1700.
 38. Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, Yang W, Zhang X, Sozio SM, Miller ER, 3rd, Bazzano LA, Cuevas M, Glenn MJ, Lustigova E, Kalleem RR, Porter AC, Townsend RR, Weir MR, Anderson CA ; Chronic Renal Insufficiency Cohort-CRIC Study Group. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease : the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *J Ren Nutr* 2012 ; 22 : 379–388 e371.
 39. Goraya N, Wesson DE. Dietary interventions to improve outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015 ; 24 : 505–510.
 40. Chen X, Wei G, Jalili T, Metos J, Giri A, Cho ME, Boucher R, Greene T, Beddhu S. The associations of plant protein intake with all-cause mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 67 (3) : 423–430.
 41. Uribarri J, He JC. The low AGE diet : a neglected aspect of clinical nephrology practice? *Nephron* 2015 ; 130 : 48–53.
 42. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010 ; 110 : 911–916, e912.
 43. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, Zhu L, Neade T, Beerli M, Silverman JM, Ferrucci L, Tansman L, Striker GE, Uribarri J. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake : role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 4483–4491.
 44. Pennings B, Groen BB, van Dijk JW, de Lange A, Kiskini A, Kuklinski M, Senden JM, van Loon LJ. Minced beef is more rapidly digested and absorbed than beef steak, resulting in greater postprandial protein retention in older men. *Am J Clin Nutr* 2013 ; 98 : 121–128.
 45. Buffiere C, Gaudichon C, Hafnaoui N, Migne C, Scislawsky V, Khodorova N, Mosoni L, Blot A, Boirie Y, Dardevet D, Sante-Lhoutellier V, Remond D. In the elderly, meat protein assimilation from rare meat is lower than that from meat that is well done. *Am J Clin Nutr* 2017 ; 106 : 1257–1266.
 46. Asghari G, Momenan M, Yuzbashian E, Mirmiran P, Azizi F. Dietary pattern and incidence of chronic kidney disease among adults : a population-based study. *Nutr Metab (Lond)* 2018 ; 15 : 88.
 47. Lin J, Fung TT, Hu FB, Curhan GC. Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women : a subgroup analysis from the Nurses' Health Study. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 245–254.
 48. Gutierrez OM, Muntner P, Rizk DV, McClellan WM, Warnock DG, Newby PK, Judd SE. Dietary patterns and risk of death and progression to ESRD in individuals with CKD : a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 204–213.
 49. Wai SN, Kelly JT, Johnson DW, Campbell KL. Dietary patterns and clinical outcomes in chronic kidney disease : the CKD.QLD Nutrition Study. *J Ren Nutr* 2017 ; 27 : 175–182.
 50. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero JJ, Campbell KL, Strippoli GF. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD : a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 272–279.
 51. Chauveau P, Koppe L, Combe C, Lasseur C, Trolonge S, Aparicio M. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019 ; 34 : 199–207.
 52. Liu HW, Tsai WH, Liu JS, Kuo KL. Association of vegetarian diet with chronic kidney disease. *Nutrients* 2019 ; 11.
 53. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Rysz J. Vegetarian diet in chronic kidney disease—a friend or foe. *Nutrients* 2017 ; 9.
 54. Kawamura A, Kajiya K, Kishi H, Inagaki J, Mitarai M, Oda H, Umemoto S, Kobayashi S. Effects of the DASH-JUMP dietary intervention in Japanese participants with high-normal blood pressure and stage 1 hypertension : an open-label single-arm trial. *Hypertens Res* 2016 ; 39 : 777–785.
 55. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, Azizi F. Adherence to low-sodium dietary approaches to stop hypertension-style diet may decrease the risk of incident chronic kidney disease among high-risk patients : a secondary prevention in prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018 ; 33 : 1159–1168.
 56. Lee HS, Lee KB, Hyun YY, Chang Y, Ryu S, Choi Y. DASH dietary pattern and chronic kidney disease in elderly Korean adults. *Eur J Clin Nutr* 2017 ; 71 : 755–761.
 57. Rebholz CM, Crews DC, Grams ME, Steffen LM, Levey AS, Miller ER 3rd, Appel LJ, Coresh J. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 853–861.
 58. Banerjee T, Crews DC, Tuot DS, Pavkov ME, Burrows NR, Stack AG, Saran R, Bragg-Gresham J, Powe NR ; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Poor accordance to a DASH dietary pattern is associated with higher risk of ESRD among adults with moderate chronic kidney disease and hypertension. *Kidney Int* 2019 ; 95 : 1433–1442.

59. Tyson CC, Lin PH, Corsino L, Batch BC, Allen J, Sapp S, Barnhart H, Nwankwo C, Burroughs J, Svetkey LP. Short-term effects of the DASH diet in adults with moderate chronic kidney disease : a pilot feeding study. *Clin Kidney J* 2016 ; 9 : 592–598.
60. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2599–2608.
61. Khatri M, Moon YP, Scarmeas N, Gu Y, Gardener H, Cheung K, Wright CB, Sacco RL, Nickolas TL, Elkind MS. The association between a Mediterranean-style diet and kidney function in the Northern Manhattan Study cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1868–1875.
62. Huang X, Jimenez-Moleon JJ, Lindholm B, Cederholm T, Arnlov J, Riserus U, Sjogren P, Carrero JJ. Mediterranean diet, kidney function, and mortality in men with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1548–1555.
63. Mekki K, Bouzidi-bekada N, Kaddous A, Bouchenak M. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food Funct* 2010 ; 1 : 110–115.
64. Diaz-Lopez A, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Guasch-Ferre M, Ros E, Basora J, Covas MI, del Carmen Lopez-Sabater M, Salas-Salvado J, Investigators PRS. Effects of Mediterranean diets on kidney function : a report from the PREDIMED trial. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 380–389.
65. Kumagai T, Watanabe R, Saito M, Watanabe T, Kubota M, Kadowaki M. Superiority of alkali-extracted rice protein in bioavailability to starch degraded rice protein comes from digestion of prolamin in growing rats. *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo)* 2009 ; 55 : 170–177.
66. Kubota M, Watanabe R, Kabasawa H, Iino N, Saito A, Kumagai T, Fujimura S, Kadowaki M. Rice protein ameliorates the progression of diabetic nephropathy in Goto-Kakizaki rats with high-sucrose feeding. *Br J Nutr* 2013 ; 110 : 1211–1219.
67. Kubota M, Watanabe R, Yamaguchi M, Hosojima M, Saito A, Fujii M, Fujimura S, Kadowaki M. Rice endosperm protein slows progression of fatty liver and diabetic nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Br J Nutr* 2016 ; 116 : 1326–1335.
68. Hosojima M, Shimada H, Obi Y, Kuwahara S, Kaseda R, Kabasawa H, Kondo H, Fujii M, Watanabe R, Suzuki Y, Kadowaki M, Miyazaki S, Saito A. A randomized, double-blind, crossover pilot trial of rice endosperm protein supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 18003.