

## たんぱく質の耐容上限量策定のための腎機能をアウトカムとしたレビュー

研究協力者 百武愛子<sup>1</sup>、王 菡婕<sup>2</sup>、柳原八起<sup>3</sup>、脇田千鶴<sup>4</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神戸学院大学栄養学部公衆栄養・衛生学部門、<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野、<sup>3</sup>神戸学院大学大学院栄養学研究科、<sup>4</sup>医療法人良秀会藤井病院栄養科

### 【研究要旨】

日本人の食事摂取基準(2015年版)では、たんぱく質の耐容上限量は、「明確な根拠となる報告は十分に見当たらない」として設定されていない。ほとんどの日本人において、たんぱく質摂取量は現在の推定平均必要量及び推奨量を満たしていると推測され、むしろ高摂取による健康影響について検討していくことが必要である。たんぱく質の高摂取による健康影響のひとつに腎疾患があげられる。本邦において、腎疾患は公衆衛生上の大きな課題でもある。そこで、腎機能指標をアウトカムとして、たんぱく質の上限量を設定し得る根拠をレビューすることを目的とした。

PubMedを使用した文献検索を実施し、最終的に16の文献を本レビューの対象とした。15の文献のうち、システマティックレビューおよびメタアナリシスが2報、介入試験が7報、前向きコホート調査が5報、横断調査が1報であった。すべての研究において、健康な人を対象とした場合、たんぱく質の高摂取は腎機能を障害しないと結論付けていた。すなわち、現段階において腎機能をアウトカムとした場合、耐容上限量を策定すべき根拠は得られなかった。

### A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準(2015年版)(1)では、たんぱく質の耐容上限量について、「現時点ではたんぱく質の耐容上限量を設定し得る明確な根拠となる報告は十分に見当たらない」として設定されていない。2010年版の日本人の食事摂取基準(2)では、耐容上限量は策定しうる明確な根拠となる報告は十分には見当たらないとする一方で、40歳以下の健康な成人に1.9~2.2kg/体重/日のたんぱく質を摂取させると、好ましくない代謝変化が生じること、65歳以上の男性に2g/kg体重/日以上たんぱく質を摂取させると、高窒素血症が発症することが報告されていることから、成人においては年齢にかかわらずたんぱく質を摂取は2.0g/kg体重/日未満にとどめるのが適当であると記述されている。このような観点から、2015年版における目標量の上限も20%に設定されている

が、この数値を裏付けるためのエビデンスが十分に集積されているとは言い難い。

平成28年度の国民健康栄養調査(3)によると、男性のたんぱく質摂取量は平均約1.1g/kg<sup>\*1</sup>、女性は平均約1.2g/kg<sup>\*2</sup>であり、国民の多くがこれ以上のたんぱく質を摂取していると推測される。同時に、ほとんどの国民が推定平均必要量または推奨量を満たしており、たんぱく質の高摂取による健康影響について検討していく必要があると考えられる。

高たんぱく質の摂取により考えられる主要な健康影響のひとつに腎疾患が挙げられる(4,5)。WHO/FAO/UNUによるレポートによると、健康な人において、高たんぱく質摂取の健康への悪影響はない(6)とされている一方で、高たんぱく質摂取が腎臓における濾過過剰の引き金となり、腎機能障害の原因になるとの報告もある(7)。

末期腎不全による透析患者数が増加している(8)本邦において、たんぱく質の高摂取と腎機能の関連を網羅的に検討し、耐容上限量の設定が必要か検討することは、次期食事摂取基準を策定するうえで重要であると考えられる。そこで、本報告書では、腎機能指標をアウトカムとして、たんぱく質の上限量を設定し得る根拠をレビューすることを目的とした。

## B. 方法

### B-1. 検索式

2018年1月19日にPubMedを用いた文献検索を実施した。用いた検索語は以下のとおりである:(Humans[Mesh] OR subject\* OR participant\* OR women OR men OR boys OR girls) AND ("Dietary Proteins"[Mesh] OR protein) AND (dietary OR intake OR consum\* OR ingest\* OR diet OR supplement\* OR meal\* OR food) AND ("renal function" OR "kidney function" OR "Blood Urea Nitrogen"[Mesh] OR BUN OR "Creatinine"[Mesh] OR CRE OR "Uric Acid"[Mesh] OR "Glomerular Filtration Rate"[Mesh] OR GFR "creatinine clearance" OR CCR OR "cystatin C"[MeSH]) NOT (mice OR mouse OR rat OR rats OR cell OR cells OR rabbit OR rabbits OR donor OR end-stage OR "end stage" OR ICU OR "critically ill")

### B-2. 文献の採用基準

レビューに用いる文献は学会・研修会発表のまとめ・抄録、書籍文章、要約を除外し、英文原著論文とレビューのみとした。また、食事摂取基準が対象とする、健康な個人並びに健康な人を中心として構成されている集団に適用できるよう、対象は健康なヒトに限定した。

## C. 結果ならびに考察

検索の結果801報の文献がヒットし、タイトル

および抄録より文献の絞り込み、25報の論文の本文を参照した。加えて本文を参照した論文が参照している文献で、本レビューの目的に一致していると考えられた15の論文を加え、合計40の文献から、本レビューの目的と一致しない論文、言語が英語以外の論文を除き、15の論文を精読した(図1)。

レビューに使用した15の論文を表1、2に示す。研究デザインは、システマティックレビューおよびメタアナリシスが2報(9,10)、介入試験(すべてRCT<sup>\*3</sup>)が7報(11-17)、前向きコホート研究5報(18-22)、横断研究が1報(23)であった。

RCTデザインにより、高たんぱく質(HP)食摂取群または中・低たんぱく質(NP/LP)食摂取群の介入後の腎機能指標を比較した研究を集めたシステマティックレビューおよびメタアナリシス(9)では、32のRCT研究をレビューしている。各研究におけるHP食で最もたんぱく質を多く含む試験食はたんぱく質エネルギー比で40%、最も少ないもので20%であった。HP食の設定で最も多かったのはたんぱく質エネルギー比で30%であった。介入期間は最も短いもので1週間、最も長いもので24カ月であった。メタアナリシスの結果、血清クレアチニンレベル、尿酸、尿pHはHP食群とNP/LP食群で差はなかった。一方、GFR、血清尿素窒素、尿中カルシウム排泄量はHP食群でNP/LP食群と比べて有意に高かった:[HPとLP/MPとの平均の差(MD):GFR: 7.18 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95% CI 4.45 to 9.91), p<0.001]、[血清尿素窒素:MD: 1.75 mmol/l (95% CI 1.13 to 2.37), p<0.001]、[尿中カルシウム排泄量:MD: 25.43 mg/24h (95% CI 13.62 to 37.24), p<0.001]。考察では、これらの差は高たんぱく質食に対する生体の適応反応によるものであり、腎機能への障害はないものと結論付けられている。もうひとつのシステマティックレビュー(10)ではたんぱく質摂取とGFR(eGFRを含む)との関連について、それぞれ2つのRCTとコ

ホート研究を参照しており、たんぱく質摂取とGFRとの関連については一貫した結果は得られていないと結論付けている。同様に、たんぱく質摂取と尿中微量アルブミンとの関連について、それぞれ2つの介入研究とコホート研究を参照し、一貫した結果は得られていないとしている。

文献検索により得られた7つの介入試験のうち、6つ(11-16)は前述のシステマティックレビューおよびメタアナリシス(9)で引用されていた。その他、Johnstonら(17)の研究では、健康な10名の若年女性(19.0±0.4歳)を対象とした食事介入試験を実施し、HP食(たんぱく質エネルギー比30%)群と高炭水化物(HC)食(たんぱく質エネルギー比15%)群で介入後の腎機能指標を比較している。血清尿素窒素がHP群でHC群と比べて高い値を示した一方で、クレアチニンクリアランス、糸球体濾過量、血清クレアチニン濃度は群間差が見られず、エネルギー比率30%程度のたんぱく質摂取は腎機能を傷害しないとまとめている。

5つのコホート研究について、アメリカ合衆国での調査が2報(19,20)、オランダでの調査が2報(21,22)、デンマークにおける調査が1報(18)であった。対象者数は、最も少ない調査で309名、最も多い調査で5778名であった。腎機能の指標は、すべての研究がeGFRをアウトカムとして採用していた。また、クレアチニンクリアランスが1報(19)、血清クレアチニン濃度が2報(19,18)、血清尿素窒素が1報(19)であった。各コホート研究の平均たんぱく質摂取量は約1.1~1.3g/kg体重/dayであった。全ての研究で、健康な人において、たんぱく質摂取量は腎機能に影響を与えないと結論付けている。一方で、ベースライン時に30歳から55歳であったアメリカ人女性看護師1624名を、約10年間追跡したKnightら(19)の調査では軽度腎機能が低下している対象者では、総たんぱく質摂取量、特に非乳性動物性たんぱく質の高摂取が腎機能に悪影響を及ぼす可能

性を示唆している。また、オランダ人男女5778名を約7年間追跡した調査(21)では、腎機能が中程度低下している対象者において、1日2サービング(1サービングのグラムは不明)以上の乳・乳製品または低脂質乳製品を摂取することは、GFRの低下を軽減させることを報告した。しかしながら、これはたんぱく質摂取による影響ではなく、乳製品に含まれる一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、ビタミン、ミネラルに寄与するところが大きいと考察している。

1報の横断研究(23)は、2007年から2010年のNHANES\*4のデータを使用した研究である。対象者は腎臓疾患の既往のない19歳以上の男女11111名で、妊娠中、授乳中の女性、BMI(kg/m<sup>2</sup>)が18.5未満の人は除外された。たんぱく質摂取量は24時間思い出し法にて把握している。腎機能の指標はBUNと血清クレアチニン、GFR(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine equation)が用いられている。総たんぱく質摂取量は性別、年齢、BMI、人種、身体活動量、収入、動物性たんぱく質、植物性たんぱく質で調整したモデル1において血清クレアチニンレベルと正の関連が見られたが、さらに炭水化物、総脂肪、不飽和脂肪酸、食物繊維摂取量で調整したモデル2では関連が消失した。また、総たんぱく質摂取量はBUNと両モデルにおいて正の関連を示した一方で、GFRとは関連がなかった。以上より、正常な腎機能をもつアメリカ人対象者において、高たんぱく質食は腎機能へ影響を及ぼさないと結論付けている。

#### D. 結論

腎機能をアウトカムとし、耐容上限量策定のために15の論文を精読した結果、すべての研究において、腎機能が正常な対象者では、たんぱく質の高摂取は腎機能へ影響を与えないことを示唆していた。よって、現段階において腎機能をアウトカムとした場合、たんぱく質摂

取量の耐容上限量を策定する根拠は得られなかった。

しかしながら、たんぱく質の高摂取が長期に続いた場合の腎機能への影響についても現段階で十分な根拠が集積しているとは言い難い。RCTでは極端な高たんぱく質摂取(たんぱく質エネルギー比30%や2.4g/kg体重/日など)による介入を行っているが、介入期間は最大で2年と限られている。一方で、縦断的な関連を検討したコホート研究では、最も多くたんぱく質を摂取していた群でも、介入研究で用いられたたんぱく質量には達していない(最も多くたんぱく質を摂取していた群で1.6g/kg体重/day(20))。よって、長期の高たんぱく質摂取が腎機能へ及ぼす影響を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。さらに、すべての研究は欧米諸国によるものであり、日本人を対象とした調査も見当たらなかった。本邦における調査も急務である。

\*1,2: 平均たんぱく質摂取量を平均体重で除して算出

\*3: Randomized Controlled Trial

\*4: National Health and Nutrition Examination Survey

#### E. 参考文献

- 1) 日本人の食事摂取基準 2015年版. 厚生労働省. 2014.
- 2) 日本人の食事摂取基準 2010年版. 厚生労働省. 2009.
- 3) 厚生労働省「平成28年国民健康・栄養調査報告」  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h28-houkoku-04.pdf>. 2018年3月22日アクセス
- 4) Adam-Perrot A, et al. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev* 2006; 7: 49-58.
- 5) Crowe TC. Safety of low-carbohydrate diets. *Obes Rev* 2005; 6: 235-45.
- 6) Joint WHOFAOUNUEC. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2007: 1-265, back cover.
- 7) Brenner BM, et al. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774-7.
- 8) 日本透析医学会「我が国の慢性透析療法の現状」  
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2017/p003.pdf>. 2018年3月22日アクセス
- 9) Schwingshackl L, et al. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e97656.
- 10) Pedersen AN, et al. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res* 2013; 57.
- 11) Frank H, Graf J, et al. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1509-16.
- 12) Skov AR, et al. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1170-7.
- 13) Friedman AN, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1103-11.
- 14) Li Z, Treyzon L, et al. Protein-enriched meal replacements do not adversely affect liver, kidney or bone density: an outpatient randomized controlled trial. *Nutr J* 2010; 9: 72.

- 15) Noakes M, et al. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1298-306.
- 16) Moller G, et al. Higher Protein Intake Is Not Associated with Decreased Kidney Function in Pre-Diabetic Older Adults Following a One-Year Intervention-A Preview Sub-Study. *Nutrients* 2018; 10.
- 17) Johnston CS, et al. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 55-61.
- 18) Juraschek SP, et al. Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: results from the OmniHeart trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61: 547-54.
- 19) 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: 460-7.
- 20) Beasley JM, et al. Dietary protein intake and change in estimated GFR in the Cardiovascular Health Study. *Nutrition* 2014; 30: 794-9.
- 21) Herber-Gast GM, et al. Association of dietary protein and dairy intakes and change in renal function: results from the population-based longitudinal Doetinchem cohort study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1712-9.
- 22) Halbesma N, et al. High protein intake associates with cardiovascular events but not with loss of renal function. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1797-804.
- 23) Berryman CE, et al. Diets higher in animal and plant protein are associated with lower adiposity and do not impair kidney function in US adults. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 743-749.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし  
2. 学会発表  
なし
- H. 知的所有権の出願・登録状況  
1. 特許取得  
なし  
2. 実用新案登録  
なし  
3. その他  
なし

図1 対象論文のフローチャート

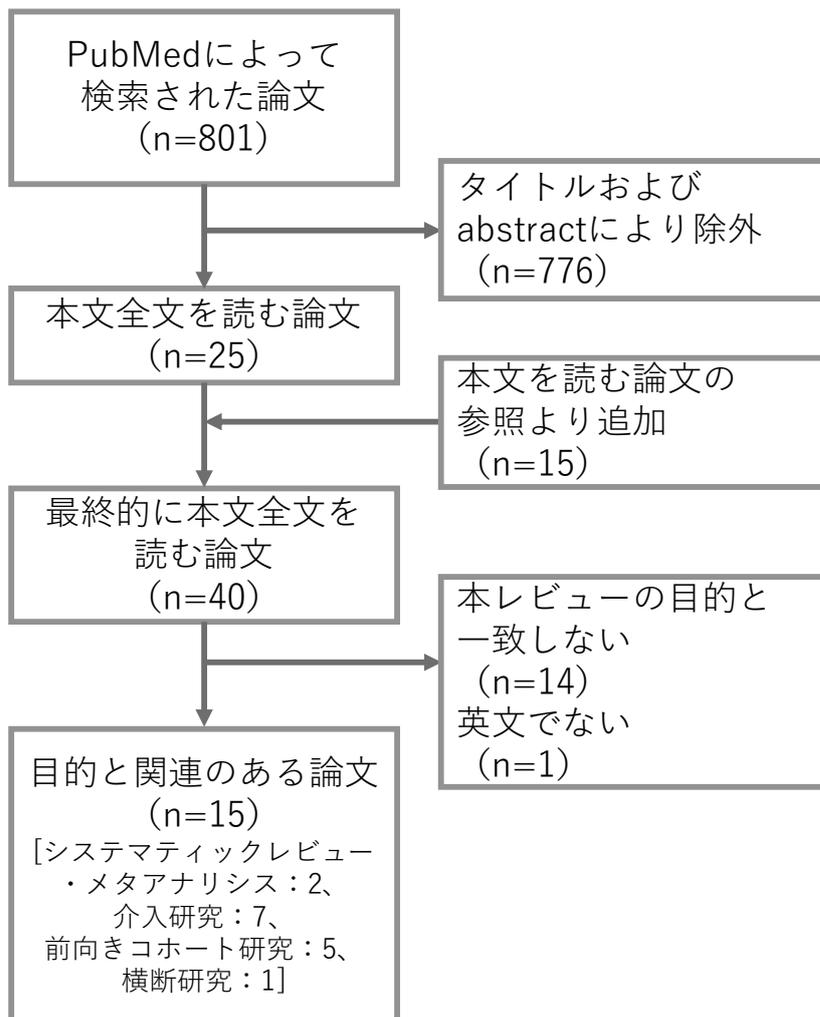


表1 文献レビューに用いたレビュー論文の特徴

著者、発行年	研究デザイン	レビュー対象論文	対象論文数(含対象者数)	調査・介入方法	対象者年齢(平均値±SD)	結果	結論
9 Schwingshackl L. 2014	システマティックレビュー、メタアナリシス	2014年2月までの論文	30 (2160)	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Trial Registerで検索	23.3-67y	糸球体濾過量 HP群でNP/LP群より高い [MD: 7.18 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (95% CI 4.45 to 9.91), p<0.001] 血清クレアチニン濃度 HP群とNP/LP群で差はなし 血清尿酸濃度 HP群でNP/LP群より高い [MD: 1.75 mmol/l (95% CI 1.13 to 2.37), p<0.001] トレントも有意 (p=0.023) <sup>1)</sup> 尿酸 HP群とNP/LP群で差はなし 尿中アルブミン排泄量 HP群とNP/LP群で差はなし 尿中カルシウム排泄量 HP群でNP/LP群より高い [MD: 25.43 mg/24h (95% CI 13.62 to 37.24), p.0.001] その他 1つの研究を除いたすべての研究が動物性食品による介入を行っている 感度分析(2型糖尿病患者を対象としている研究の除去、動物性たんぱく質を使用していない研究の除去)を行った場合、尿酸値はHP群で他の群と比べて高かった 尿酸濃度、尿pH、尿中カルシウム排泄量で高い異質性が確認された	高たんぱく質摂取はGFR、血清尿酸濃度、尿中カルシウム排泄量、尿酸を増加させる。この変化は高たんぱく質摂取により引き起こされた生体の適応メカニズムと相関され、臨床的関連はないと考えられる。しかしながら、subclinical CKDの割合も高く、肥満もCKDのリスクであることを考えると、減量のための高たんぱく質摂取(特に動物性たんぱく質)については慎重に扱わなければならない
10 Pedersen AN. 2013	システマティックレビュー	2011年12月までの論文	64 うち、たんぱく質摂取量と腎機能との関連を検討した論文は10報	PubMedで検索		糸球体濾過量 タンパク質摂取量と腎機能との関連は、タンパク質摂取量の増加後に観察されるGFRの増加によって説明され、長期的には糸球体圧が上昇する可能性がある 7年間のコホート研究では、たんぱく質摂取量とGFR低下には関連無 質摂取量とGFR低下に関連有 短期間の高たんぱく質摂取は若年男性においてGFRを増加させたが、高齢者においてはその関連はみられなかった 一貫した結果は得られていない 尿中アルブミン排泄量 2件のコホート研究ではたんぱく質の摂取量と尿中ある海人量には関連無 2.4g/kg/dの高たんぱく質摂取群は1.2g/kg/dの群と比べて尿中アルブミン排泄量が著しく高かった 同様の研究では高たんぱく質摂取群で尿中アルブミン量は増加しなかった 一貫した結果は得られていない	たんぱく質摂取量と腎機能との関連については一貫した結果は得られていない









