

12

特集 糖尿病性腎症とCKD —新たな展開と治療法の選択—

糖尿病性腎症の治療 6

食事療法： 蛋白制限食は有効か, 実際に行うか

金崎啓造¹⁾, 古家大祐²⁾1) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科
2) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科 教授

蛋白制限食が進行性腎疾患に対する栄養介入治療として導入されて久しい。とかく安易に実施されがちな栄養介入治療であるが、その実施には患者さん個々のたゆまない努力と医療従事者のチーム一丸となった介入が必要であり、現実的には多くの労力が必要である。さらに、近年の蛋白制限食の有効性を検討した数々の臨床試験により得られた結果は、動物実験で得られた蛋白制限食の有効性を示した基礎的検討知見からはほど遠いものであり、ヒトにおいて実施する意義すらも議論されている。

本稿では、蛋白制限食がそもそも開始された基礎的検討と、理論的背景を論じ、臨床試験の結果と問題点を分析し、次の2つの疑問に対する回答を見いだしたい。

1. 蛋白制限食は、糖尿病性腎症を含む腎疾患に対して行われるべきなのか。
2. 労力に見合った臨床的効果は得られるのか。

蛋白, 蛋白制限食と腎保護

慢性腎疾患(chronic kidney disease; CKD)の進行における、血行動態や代謝因子を介した悪化機序が知られている。これらは原疾患の活動性ととも、CKD悪化因子として重要であると考えられている。それらの因子のなかでも、治療標的となりうる糸球体高血圧や糸球体肥大は重要であり、介入治療によって糸球体腎障害を予防することが可能になると認識されている。

蛋白制限食の糸球体硬化に対する有効性は、数々の動物実験により証明されてきた。これら腎保護効果は、糸球体高血圧の是正や糸球体毛細血管抵抗、および糸球体肥大の改善などを介していると考えられている。

蛋白制限食の有効性は、糸球体高血圧改善という血行動態改善効果のみならず、血行動態非依存的機序にも効果を発揮していると考えられている。たとえば、巣状糸球体硬化症モデル動物を用いた検討では、蛋白制限食により著明な硬化病変の改善が認められ、その効果は糸球体硬化-臓器線維化に重要な役割を演じるサイトカインであるtransforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)やplatelet-derived growth factor (PDGF)、および細胞外基質(ECM)産生を制御する遺伝子発現レベルの低下を伴っていた^{1,2)}。蛋白制限食のサイトカイン発現に及ぼす詳細な機序は不明であるが、ECM蓄積の防止が糸球体機能保持に一役を担っているというのほぼ間違いと考えられる。しかし、ヒトにおいて蛋白制限食が同様の効果を発揮するかどうかの検証はなされていない。

蛋白の種類によっても、糸球体血行動態など、腎臓機

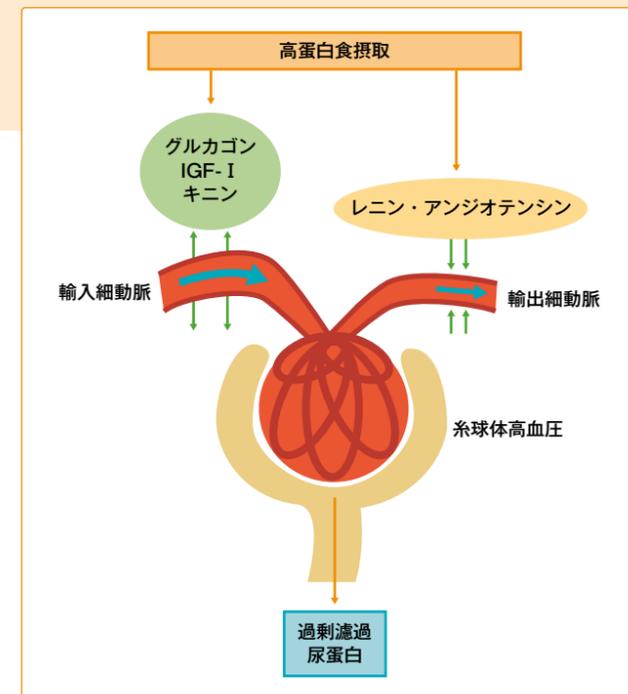


図1 糸球体過剰濾過, 糸球体高血圧発生機序
高蛋白食摂取は、種々の血管作動性分子を介して、入力細動脈拡張と出力細動脈収縮を惹起し、糸球体高血圧の原因となる。

能に与える影響に差があることも知られている。ヒトを対象とした検討において、動物性蛋白質やある種のアミノ酸は糸球体過剰濾過を惹起すると考えられており、植物性蛋白質や卵白のみではそのような効果は認められない。このような摂取蛋白質の種類による糸球体血行動態に及ぼす影響の違いを制御する機序は明らかではないが、植物性蛋白質や卵白には腎糸球体血管を拡張させるアミノ酸(グリシンやアラニン)が少ないことや、血管拡張作用のあるプロスタグランジンの産生刺激が弱いことが原因ではないかと推測されている。

このように、糸球体における血行動態や線維化を引き起こすサイトカインの発現などと蛋白摂取との間には、密接な相互作用があることが示唆されている。基礎的検討の結果、蛋白制限食は進行性腎疾患に対する栄養介入治療として、実際に一般臨床の場で行われている。本稿では、蛋白制限食による腎保護作用の機序と臨床成績、問題点、今後の可能性などを概説したい。

蛋白制限食による腎保護の機構：糸球体過剰濾過説(hyperfiltration theory)

上述のように、蛋白質、とくに動物性蛋白質は糸球体過剰濾過を引き起こすと考えられる。その詳細な機序は明らかではないが、次に示す2つの機構が考えられている。

ホルモンを介した機構(図1)

高蛋白食摂取は、膵臓でのグルカゴンの産生を促す。このグルカゴンは腎血管を直接拡張することが知られ、また、高蛋白食はinsulin-like growth factor I (IGF-I)およびキニンの発現も促し、これらも腎血管を拡張させて糸球体濾過量(glomerular filtration rate; GFR)を増大させる。

レニン・アンジオテンシン(RA)昇圧機構も、高蛋白食摂取による糸球体過剰濾過機構に関与していると考えられる。アンジオテンシンIIはとくに腎糸球体輸出細動脈を選択的に収縮させ、結果的に糸球体内圧を上昇させる。それゆえアンジオテンシンII受容体の阻害は、糸球体内圧を低下させてGFRを減少させる。興味深いことに、蛋白制限食によって血清レニン活性が低下することが報告されており、また高蛋白食摂取によりRA系の産生が増加するとも報告されている。つまり、蛋白制限食は、RA系阻害と同様の効果を持つ栄養介入療法となる可能性がある。

腎臓内制御機構(図2)

高蛋白食摂取は、腎臓内での尿細管糸球体フィードバック機構を介して糸球体過剰濾過の原因となりうる。高蛋白食摂取時における糸球体からのアミノ酸濾過の増加は、結果として近位尿細管での Na^+ /アミノ酸共輸送体を介してアミノ酸の再吸収を増加させる。その結果、 NaCl の再吸収も増大し、緻密斑への Cl^- 供給が低下し、尿細管糸球体フィードバック機構が活性化される。尿細管糸球体フィードバック機構の活性化は、緻密斑への Cl^- 供給を正常化させようとする生体反応であるが、結果として糸球体濾過を増大させる。