

## (4) 慢性腎臓病(CKD)

### 1 慢性腎臓病(CKD)と食事の関連

#### 1-1 概念と定義

慢性的に腎機能が低下した状態を、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）と呼ぶ。蛋白（たんぱく）尿やその他の腎障害を示唆する所見や、糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）の低下のような、健康に影響を与える腎臓の構造や機能の異常が3か月を越えて持続する場合にCKDと診断される。

CKDの診断基準を表1に示す。GFRが60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満であることや、アルブミン尿や蛋白尿は、全死亡、心血管死、末期腎不全などの危険因子である。CKDの重症度は、原疾患、GFR区分、蛋白尿区分によって評価され（表2）、死亡・末期腎不全・心血管死亡のリスクが4段階に分けられている。

表1 CKD診断基準

腎障害の指標	蛋白尿（0.15 g/24 時間以上；0.15 g/gCr 以上） アルブミン尿（30 mg/24 時間以上；30 mg/gCr 以上） 尿沈渣の異常 尿細管障害による電解質異常やその他の異常 病理組織検査による異常、画像検査による形態異常 腎移植の既往
GFRの低下	GFR 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満

以上のいずれかが3か月を超えて存在する。

文献1を引用改変。

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病関連腎臓病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満	30~299	300以上	
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上	
GFR区分 (mL/分 /1.73m <sup>2</sup> )	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	高度低下~末期腎不全	<15		

表2 CKDの重症度分類

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。□、■、■、■の順にステージが重症化する。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」では「糖尿病性腎臓病」と表記されていたが、2024年現在「糖尿病関連腎臓病」と表記する。文献1)を引用改変。

CKD の診断は、上記の基準によって行われるため、GFR の評価が重要である。GFR 測定の基準はイヌリンクリアランスであるが、測定方法が煩雑であるため、日常診療で用いることは難しい。そこで、血清クレアチニン値を用いた日本人（18 歳以上）の GFR 推算式に基づいた推算 GFR（estimated GFR：eGFR）が使用される<sup>2)</sup>。

男性： $eGFR_{Cr} \text{ (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性： $eGFR_{Cr} \text{ (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

Cr：血清クレアチニン値 (mg/dL)

血清クレアチニン値による eGFR は、筋肉量が極端に減少している高齢者では GFR を過大評価する可能性がある<sup>3)</sup>。そのような場合には、血清シスタチン C 値を用いた eGFR を使用する<sup>4)</sup>。

小児については、2 歳以上であれば、小児の推算式によって得られた eGFR を用いて、成人と同様ステージを決める<sup>1)</sup>。乳児期の腎機能は発達途中（生理的に低い GFR）であり、CKD のステージは同月齢の腎機能に対する割合で判定するため血清クレアチニン値で判断する。また、エビデンスに乏しいため、ステージ 3 の細分化・蛋白尿による分類は行わない<sup>1)</sup>。

## 1-2 発症予防と重症化予防の基本的考え方と食事の関連

CKD の原因には様々なものがある。腎炎などの一次性腎疾患、多発性嚢胞腎、ループス腎炎、移植腎などの専門的管理を要する病態と、糖尿病性腎症や高血圧性腎硬化症などの二次性腎疾患がある<sup>1)</sup>。一次性腎疾患などは予防が難しいが、糖尿病性腎症や高血圧性腎硬化症などの生活習慣に関連した CKD の発症予防には、糖尿病や高血圧の治療や生活習慣の是正など集学的管理を行う。また、CKD を早期に発見するためには、健康診断などで腎機能を定期的に検査しておくことが重要である。また、CKD が発見された際には、原因疾患の検索を行う。

また、年齢とともに腎機能は低下するため、我が国では高齢者の増加に伴って CKD 患者は増加することが予想される。日本透析医学会による「我が国の慢性透析療法の実況（2021 年末）」によると、透析患者全体の平均年齢は 69.67 歳であり、平均年齢は年々高くなる傾向がある<sup>5)</sup>。この透析患者のうち、最も人数が多い年齢層は男女とも 70～74 歳であり、65 歳以上の患者数が増加傾向にあるのに対し、64 歳以下の患者数は減少傾向を示している。また、保存期 CKD 患者の年齢を 70 歳、血清クレアチニン値を 1.0 mg/dL と仮定して、eGFR を上述の推算式を用いて計算すると、男性の場合は 57.3 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、女性では 42.4 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> となる。つまり、高齢者の多くは潜在的に腎機能が低下していると予想される。しかしながら、CKD は末期腎不全に至るまで症状が出ないことが多く、CKD の合併に気づいていない潜在的な患者が存在する可能性が高いため、必要があれば血清クレアチニン値や eGFR を検査し腎機能を評価する。日本腎臓学会による「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」では、eGFR 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満（ステージ G3b 以降）を、医療機関への受診勧奨の基準としている<sup>1)</sup>。また、高齢 CKD 患者では合併症を伴うことが多いため、各患者の状態を考慮しなければならない。

CKD は進行することにより、末期腎不全に至る。CKD 診療の第一の目的は、末期腎不全へ至ることを防ぐ、又は末期腎不全へ至る時間を遅らせることである。CKD を早期に発見し適切な治療を行えば、腎機能の悪化を抑制して透析導入患者数を減少させることも可能である。CKD の重症化の危険因子としては、高齢、高血圧、尿蛋白異常、腎機能異常、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙などが報告されている<sup>3)</sup>。これらの危険因子を有する者に対しては、早期から生活習慣の改善などの指導や治療が必要である。

第二の目的は、CKD を治療することによって、CKD 患者に発症頻度が高い心筋梗塞や脳卒中などの心血管系疾患の発症・重症化を抑制することである。

第三の目的は、CKD によって生じる貧血や慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD）などの合併症を防ぐことである。CKD が進行すると、高カリウム血症、アシドーシス、体液量の異常、高リン血症、尿毒症などの異常が生じる。これらに対しても食事療法や薬物療法により対処することが必要である。

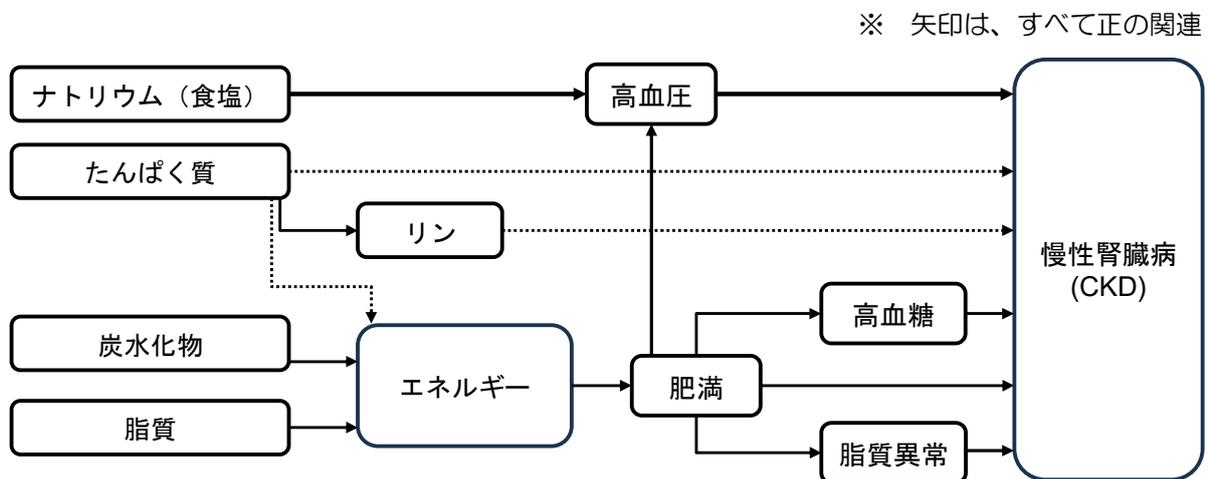
CKD の重症化予防において、栄養・食事指導は重要な役割を担っており、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」では、第 8 章「栄養」において、CKD のステージ進行を抑制するために管理栄養士が介入することや、たんぱく質や食塩の摂取量を制限することが、推奨されている<sup>1)</sup>。

日本腎臓学会による「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」では、ステージによる食事療法基準が示されている<sup>6)</sup>。CKD の進行とともにエネルギーやたんぱく質などの摂取基準値は異なっている。また、日本腎臓学会による「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」では、サルコペニア・フレイルを合併した場合の食事療法の基準が記載されている<sup>7)</sup>。

本項では、おおむね軽症といえるステージ G1～G3a までを対象として述べる。なお、ステージ G3b 以降については、日本腎臓学会のガイドラインを参照されたい<sup>1,6,7)</sup>。

## 2 CKDと特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素等の摂取と CKD の重症化との関連について、特に重要なものを図 1 に示す。CKD は、高血圧、脂質異常症及び糖尿病に比べると、栄養素等摂取量との関連を検討した研究は少なく、結果も一致していないものが多い。また、重症度によって栄養素等摂取量との関連が異なる場合もあることに留意が必要である。



高血圧・脂質異常症・糖尿病に比べると栄養素等摂取量との関連を検討した研究は少なく、結果も一致していないものが多い。また、重症度によって栄養素等摂取量との関連が異なる場合もある。この図はあくまでも栄養素等の摂取と慢性腎臓病（CKD）の重症化との関連の概要を理解するための概念図として用いるに留めるべきである。

図 1 エネルギー・栄養素摂取と慢性腎臓病（CKD）の重症化との関連（重要なもの）

## 2-1 エネルギー

CKD 患者に必要なエネルギー量を定めるためには、総エネルギー消費量と目標とする体重を設定する必要がある。以下に総エネルギー消費量、目標体重及び各学会から提唱されている推奨エネルギー量を示す。

### 2-1-1 CKD 患者の総エネルギー消費量

二重標識水法は総エネルギー消費量の推定に最も客観的な方法であるが、大掛かりな装置が必要であり、測定中の活動も制限されるため、CKD 患者を対象とした報告は極めて少ない。多くの研究は、間接熱量計を用いて総エネルギー消費量を推定している。

安定した CKD 患者では総エネルギー消費量は健常人と変わらないか、あるいは軽度低下していることが報告されている。40 歳代の慢性腎不全患者（平均クレアチニン  $8.0 \pm 2.4$  mg/dL）と健常者を比較すると、安静時及び座位のエネルギー消費量は両群間で差がなかった<sup>8)</sup>。一方で、lean body mass (LBM) で補正すると、ステージ G2~G5 患者ではエネルギー消費量が有意に低かった<sup>9)</sup>。また、最近の研究では、二重標識水法から計算した総エネルギー消費量は eGFR と相関しないことが報告されている<sup>10)</sup>。

エネルギー消費量の主な規定因子は、1) 身体活動量、2) 体重(骨格筋量)、3) たんぱく質・エネルギー摂取量である。50 歳以上の地域居住住民では、軽度の CKD（平均 eGFR  $50$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>）があると機能的制限があり、手段的及び基本的 ADL が低下するリスクが高い<sup>11)</sup>。日本の地域在住高齢者においては、座位時間 (sedentary time) が 1 日 8 時間以上であると CKD の合併リスクが 1.42 倍になり<sup>12)</sup>、さらに、CKD があると介護保険が新規に必要となるリスクが高くなるとの報告がある<sup>13)</sup>。また、eGFR が  $50$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> 未満の CKD 患者はエネルギー消費量が低いが、その理由として、体重が軽く、身体活動量が少ないことが関連することが挙げられる<sup>10)</sup>。

さらに、中国の地域在住高齢男性について eGFR と食事記録から推定したエネルギー摂取量を比較すると、eGFR が  $52.9 \sim 61.9$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> より低いとエネルギー摂取量が有意に少ない傾向があった<sup>14)</sup>。また、別の中国の研究では、非糖尿病のステージ G3 患者のエネルギー摂取量は平均  $26.3$  kcal/kg/日であり、40.9%が目標の摂取量を下回ると報告されている<sup>15)</sup>。

以上より、軽度の CKD においては、身体活動量及びエネルギー摂取量が少なく、総エネルギー消費量の低下に関与している可能性がある。

小児では、身体的成長とともに知的発達のために年齢に応じて推定されるエネルギー必要量が 100%必要であり、身体活動量と体格に応じて調整することが推奨される<sup>16)</sup>。成長曲線で身長・体重の評価により摂取エネルギーが適正（不足・過剰）か評価し調整する<sup>16)</sup>。

### 2-1-2 体重の目標値

「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」では、BMI が  $22$  kg/m<sup>2</sup> を標準体重として用いることが推奨されている<sup>6)</sup>。日本人の食事摂取基準では、目標とする BMI の範囲は 18~49 歳で  $18.5 \sim 24.9$ 、50~69 歳で  $20.0 \sim 24.9$ 、70 歳以上で  $21.5 \sim 24.9$  kg/m<sup>2</sup> としている。

特定健診を受けた 40~79 歳の日本人において、CKD の新規発症に関連する BMI は男性で  $23.0$  kg/m<sup>2</sup> 以上、女性で  $27.0$  kg/m<sup>2</sup> 以上と報告されている<sup>17)</sup>。一方、日本人では肥満 (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) があっても、メタボリックシンドロームの診断項目を満たさなければ、肥満は CKD の発症リスクとならない<sup>18)</sup>。また、20~50 歳代の健康な日本人男性では、BMI  $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup>、ウエスト周囲長  $> 80$  cm か

ら CKD の新規発症及び eGFR 低下の危険因子であることが観察されている<sup>19)</sup>。以上より、CKD 患者の目標体重の上限は BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> にするのが妥当と考えられるが、年齢やメタボリックシンドロームの有無などで設定範囲が変わる可能性がある。一方、BMI の下限値については、BMI が 18.4~20.3 kg/m<sup>2</sup> の日本人 CKD 患者群（年齢：51~73 歳）では末期腎不全の移行前に死亡するリスクが高かった<sup>20)</sup>ことから、BMI ≥ 20.0 kg/m<sup>2</sup> が望ましいと考えられる。

### 2-1-3 各国のガイドラインにおける CKD 患者のエネルギー摂取量

「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」では、全てのステージにおいて、エネルギー摂取量は 25~35 kcal/kg 標準体重/日に設定されている<sup>6)</sup>。同様に、2020 年の NKF (National Kidney Foundation) KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ガイドラインでも、安定した CKD 患者は 25~35 kcal/kg/日を範囲内としている<sup>21)</sup>。一方、欧州臨床栄養代謝学会は、安定した CKD 患者の目標量は 35 kcal/kg/日<sup>22)</sup>、これまでのガイドラインを総括した報告では 30~35 kcal/kg/日を推奨量としている<sup>23)</sup>。

しかしながら、35 kcal/kg 標準体重/日以上エネルギー摂取は、糖尿病や肥満を悪化させる懸念がある。さらに、標準的なたんぱく質制限である 0.6~0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限下では、35 kcal/kg 標準体重/日のエネルギー量で十分と考えられている<sup>6)</sup>。また、実際のエネルギー摂取量と Harris-Benedict 式から推定した安静時エネルギー消費量の比（相対エネルギー比）で見ると、CKD 患者では BMI と関係なく、相対エネルギー比が高いほど総死亡リスクが上昇しており、特に糖類からのエネルギー摂取比率が高いと予後が悪い<sup>24)</sup>。以上より、糖尿病や肥満を有する CKD 患者では、「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」が推奨する 25~35 kcal/kg 標準体重/日が妥当と考えられる。

一方、日本の地域在住高齢者では、最も身体的フレイルの合併頻度が少ないエネルギー消費量は男性で 2,400~2,600 kcal/日、女性で 1,900~2,000 kcal/日であり、標準体重 (BMI = 22 kg/m<sup>2</sup>) 当たりでは 40 kcal/kg/日と報告されている<sup>25)</sup>。本研究では CKD の有無は検討されていないが、糖尿病や肥満がなく日常生活活動度の高い高齢者 CKD では、フレイル予防のためには、エネルギー摂取量の目標値が 35~40 kcal/kg 標準体重/日となる可能性がある。

## 2-2 ナトリウム(食塩)

「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」では、CKD 患者において 1 日 6g 未満の食塩摂取制限が推奨されている<sup>1)</sup>。これは心血管イベント、末期腎不全、死亡といったハードエンドポイントの改善を目的とするのではなく、これらに大きな影響を与えると考えられる血圧、尿蛋白量及び微量アルブミン尿への効果を期待するものである<sup>1)</sup>。介入研究のシステマティック・レビューでは、糖尿病性腎臓病の血圧に対しても同等の内容が示されており、糖尿病の有無にかかわらず血圧管理のための食塩摂取制限の血圧に対する効果が示されている<sup>26)</sup>。アメリカの 14 年間の追跡研究では、30% 以上の eGFR 低下が見られた症例数は、食塩摂取量 2.8~4.3 g/日以下の群と比べ、5.8 g/日以上摂取している群で有意に多かったと報告されている<sup>27)</sup>。また、CKD 患者を対象として 4 年以上観察した研究では、末期腎不全に陥るリスクは、食塩摂取量が 7g/日以下の群に比べ、7~14 g/日の群では 1.4 倍、14 g/日以上群では 3.3 倍と有意に高かった<sup>28)</sup>。CKD 患者を対象にした食塩制限がその他のアウトカムに与える効果に関する報告は少ないが、7 g/日以下の食塩摂取量では、アンジオテンシン受容体拮抗薬の効果を増強し、心血管イベントも軽減するという報告がある<sup>29)</sup>。これらの研究から、食塩制限の eGFR 保持効果や心血管イベントの予防効果が示唆される。

しかし、心血管イベント、末期腎不全、死亡といったハードエンドポイントに対しては、必ずしも極端な食塩制限による保護効果が期待できるとは限らない。死亡や心血管イベントに対して 50 mEq/日（食塩 3 g/日）程度を境に J 字型現象が見られ、食塩摂取量が少なくなるほど死亡率や末期腎不全が増加することが報告されている<sup>30)</sup>。

CKD 患者の重症化予防を目的とした食塩摂取量は、血圧管理を目的とした単純な数値の調整ではなく、その先にある臓器障害やライフイベントの抑制であるように、食塩摂取量の管理の目的もまたこうしたイベントの抑制にある。日本腎臓学会の「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」は、CKD 患者においては下限値も考慮して、ステージを問わず 3 g/日以上、6 g/日未満を推奨している<sup>6)</sup>。

小児の場合、CKD の原因疾患として先天性腎尿路異常（CAKUT : congenital anomalies of the kidney and urinary tract）の割合が多く、尿細管・間質異常により塩類喪失・多尿型を示すことがある。不適切なナトリウム制限が腎機能障害を一層悪化させる原因になるため、特にミルク栄養の期間は適切な食塩付加を考慮する<sup>16)</sup>。幼児食として味付けを自分で調整するようになる 2~3 歳頃になったら、付加は不要だが制限をせずに本人の嗜好に任せることが望ましい。高血圧を合併する場合、尿量が減少してきた場合には調節が必要である。

## 2-3 たんぱく質

治療の根幹である食事療法は、たんぱく質摂取量の制限が中心で、腎臓を保護することを主目的としている。なお、たんぱく質制限の程度により、たんぱく質制限、低たんぱく質、超低たんぱく質（厳しいたんぱく質制限）などの用語はあるが、明確な定義があるわけではなく、ここでは「たんぱく質制限」とする。

### 2-3-1 ステージとたんぱく質制限の意義・効果

たんぱく質制限の意義と効果については、尿蛋白（アルブミン）量の減少、腎機能低下の抑制、腎代替療法までの期間延長の腎臓アウトカムごとに分けて考える必要がある。なお、たんぱく質制限を行うことは、ナトリウム、カリウム、リンの摂取制限にもつながり得る点、また、酸負荷を軽減して代謝性アシドーシスの予防や改善により、CKD のアウトカムに寄与する点も重要である。「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」では、CKD のステージ進行を抑制することが期待されるため、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下で、必要とされるエネルギー摂取量を維持し、たんぱく質摂取量を制限することが推奨されており、その目安としては「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」による、ステージ G3a で 0.8~1.0 g/kg 標準体重/日、G3b 以降では 0.6~0.8 g/kg 標準体重/日が提示されている<sup>16)</sup>。

たんぱく質制限の効果について、尿蛋白（アルブミン）量の減少に関しては、代表的な無作為化比較試験である、ステージ G3a を含む MDRD study A では、0.58 g/kg 体重/日のたんぱく質制限食では、1.3 g/kg 体重/日の通常食と比較して、観察開始時の尿蛋白量が 1 g/日未満の対象者に限って尿蛋白量が有意に減少していた<sup>31)</sup>。さらに、この研究を含むメタ・アナリシスでは、たんぱく質制限による尿蛋白減少効果が認められたとするものが多く<sup>32,33)</sup>、尿蛋白の減少には一定の効果があると考えられる。一方で、糖尿病性腎症（腎症）では、主にアルブミン尿を指標にした研究において、たんぱく質制限は有効であるというメタ・アナリシスもあるが<sup>34)</sup>、有効ではなかったとの報告もあり、一定の見解はない。

次に、GFR 低下抑制効果に関するメタ・アナリシス（対象者の平均年齢 55 ± 18 歳）では、年間の

GFR の低下の程度が $-0.95 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ と有意な抑制効果を認めたとの報告がある<sup>35)</sup>。一方で、GFR の変化に差はなかったとするメタ・アナリシスもある<sup>36)</sup>。

腎代替療法への移行も含む末期腎不全の抑制効果を検討したメタ・アナリシスにおいて、 $0.2\sim 0.4 \text{ g/kg}$  体重/日を目標とするたんぱく質制限は、進行したステージ G4~G5 の症例を中心として、その末期腎不全を 32%低減したと報告されている<sup>37)</sup>。しかし、このメタ・アナリシスでは、 $0.5\sim 0.6 \text{ g/kg}$  体重/日のたんぱく質制限は、対照群に比べて末期腎不全への進行に有意な違いは認められなかった。最近も同様の報告がなされていた<sup>36)</sup>が、末期腎不全の抑制効果があったとするメタ・アナリシス<sup>32)</sup>もあるため、確定した結果は得られていない。

CKD は様々な原因によって生じる複合的疾患群であり、たんぱく質制限の治療効果が、患者背景や併用する治療法によって異なる可能性があるため、患者背景別の治療効果の評価は今後の重要な検討課題である。

### 2-3-2 軽症 CKD に対するたんぱく質制限

韓国の一般住民 9,226 人を対象とした 13 年間の前向き研究において、開始時に糸球体過剰濾過がある場合、たんぱく質摂取量の四分位の最高位群 ( $1.7 \text{ g/kg}$  体重/日) は、最低位群 ( $0.6 \text{ g/kg}$  体重/日以下) と比較して eGFR がより低下したことが示されている<sup>38)</sup>。また、ステージ G1~G2 を含む腎機能が軽度低下している (eGFR  $55\sim 80 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ) 1,624 人の女性看護師 (平均体重約  $69 \text{ kg}$ ) の 11 年間の観察研究において、たんぱく質摂取量の五分位の最高位群 ( $86.5 \text{ g/日}$ 以上、体重の平均値で算出すると  $1.25 \text{ g/kg}$  体重/日以上) は、最低位群 ( $66.2 \text{ g/日}$ 以下、体重の平均値で算出すると  $0.96 \text{ g/kg}$  体重/日以下) と比較して、腎機能低下が速かったと報告されている<sup>39)</sup>。オランダの一般住民を対象としたコホート研究では、教育レベルが低い患者で、高たんぱく質摂取と腎機能の低下の関係が観察された<sup>40)</sup>。アメリカの一般住人を対象としたコホート研究では、eGFR が  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  未満の場合において、たんぱく質摂取量  $1.4 \text{ g/kg/日}$ 以上の群で死亡のリスクが上昇するという報告もある<sup>41)</sup>。

以上より、CKD 発症予防としては、少なくともたんぱく質の過剰な摂取を避けることが望ましいと考えられる。さらに、一般住民の中には CKD と診断されていないが、CKD である可能性が高い症例も多く存在しており、そのような症例では過剰なたんぱく質摂取は予後に影響する可能性がある。

我が国では、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」でも、画一的な指導は不適切であるが、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、たんぱく質摂取制限を指導することが推奨されている<sup>9)</sup>。「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」において、ステージ G1~G2 では過剰な摂取をしないことが示され、その目安として  $1.3 \text{ g/kg}$  標準体重/日が示されている<sup>6)</sup>。海外では、ステージ G1~G2 の CKD の場合はこれよりも少ない  $1.0 \text{ g/kg}$  理想体重/日未満が推奨されているほか<sup>42)</sup>、KDIGO 2012 clinical practice guideline においても、CKD では  $1.3 \text{ g/kg}$  体重/日を超えるたんぱく質を摂取しないことが推奨されている<sup>43)</sup>。

また、ステージ G3a を含む MDRD Study A (eGFR  $25\sim 55 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ) において、たんぱく質摂取量が  $1.3 \text{ g/kg}$  体重/日の群と  $0.58 \text{ g/kg}$  体重/日の群の間に、腎機能低下速度に有意差はなかった<sup>44)</sup>。しかし、その二次解析では、たんぱく質摂取量が  $0.58 \text{ g/kg}$  体重/日の群の腎機能低下は、開始から 4 か月までは速いが、4 か月から 36 か月までは有意に抑制された<sup>31)</sup>。また、フランスのステージ G1~G4 を対象とした観察研究では、末期腎不全への進行抑制に有効なたんぱく質制限の閾値については明確ではなかったものの、たんぱく質摂取量が少ないほど末期腎不全のリスクは低下する傾向にあった<sup>45)</sup>。

我が国の「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」では、ステージ G3a のたんぱく質摂取量

は 0.8~1.0 g/kg 標準体重/日が推奨されている<sup>6)</sup>。また KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR NUTRITION IN CKD: 2020 UPDATE においても、ステージ G3 以降で、たんぱく質摂取量の制限が推奨されている<sup>21)</sup>。41) 一方で、腎機能低下が進行して末期腎不全に至るリスクが低い症例も存在すること<sup>46)</sup>、さらに、CKD に伴う代謝異常も軽微のこともあることから、ステージ G3a では一律にたんぱく質制限を行うのではなく、個々の病態に応じて設定する必要があると考えられる。

たんぱく質制限のアドヒアランスについては、長期に維持することが困難な場合が多い。無作為化比較試験のメタ・アナリシスでも、たんぱく質制限下での実際の摂取量は、指示量と比較して 0.10~0.30 g/kg 体重/日ほど多いことが示されている<sup>35)</sup>。また、前述のフランスの観察研究でも、たんぱく質摂取量 1.0 g/kg 体重/日を基準とすると、1.3 g/kg 体重/日以上のアドヒアランス不良の症例の頻度は 20%と高率であった<sup>45)</sup>。一方、たんぱく質制限のアドヒアランスが良い群では血中の尿毒素が少ないこと<sup>47)</sup>、管理栄養士による頻回の栄養指導はたんぱく質制限のアドヒアランスを向上させること<sup>48)</sup>、そしてたんぱく質制限のアドヒアランスが良いと 3 年後の腎機能の改善が見られるという報告もある<sup>49)</sup>。以上より、たんぱく質制限のアドヒアランスの維持が、CKD の進行予防に重要であると考えられる。

### 2-3-3 高齢軽症 CKD に対するたんぱく質制限:CKD におけるサルコペニア・フレイルも含めて

米国のステージ G3~G5 の約 20 万人の症例における、平均観察期間 3.2 年のコホート研究において、全ての年齢層において観察開始時の eGFR は、その後の総死亡と末期腎不全と負の関係があったが、高齢者の予後は若年者のそれと比較して、死亡のリスクが高く、一方で末期腎不全のリスクが低かった。特に、85 歳以上では常に死亡リスクの方が末期腎不全のリスクよりも高かった<sup>50)</sup>。我が国でも、461 人のステージ G3~G5 の症例における平均観察期間 3.2 年のコホート研究で、尿蛋白の有無は末期腎不全のリスクに関与するが、年齢は死亡の決定的な因子で、65 歳以上で尿蛋白のないステージ G3 の症例においては末期腎不全の発症はなかった<sup>51)</sup>。以上より、eGFR や尿蛋白の程度によって違いはあるが、高齢者では末期腎不全よりも死亡のリスクの方が高いと考えられる。たんぱく質制限は、腎機能低下の抑制と末期腎不全のリスク低減を目的にしていることから、生命予後を考慮すると、高齢軽症 CKD におけるたんぱく質摂取量の目標値を一律に示すことは適切ではない。

一方で、我が国では高齢者の増加に伴い、低栄養にも関連してサルコペニアやフレイルが社会的な問題となってきた。CKD においては、高齢化や低栄養の問題だけでなく、その病態に伴う尿毒症性物質の蓄積や慢性炎症、代謝性アシドーシスなどにより、サルコペニア、フレイルを惹起しやすい可能性が指摘されており注意が必要である。そのような中で、「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」が発表された<sup>7)</sup>。サルコペニアやフレイルの発症には多くの要因が関与するが、たんぱく質摂取量の不足も重要な因子の 1 つであることから、同提言では CKD 患者におけるたんぱく質制限を中心に記載がなされている。そして、サルコペニア・フレイルを合併した軽症 CKD、すなわちステージ G1~G2 の症例において、サルコペニア・フレイルの対応を優先する場合には過剰な摂取は避けつつも、その上限の目安が 1.5 g/kg 標準体重/日まで引き上げられている。なお、ステージ G3~G5 の症例の中には、たんぱく質制限を優先する CKD 患者と緩和する CKD 患者がおり、その評価に関して、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必要があると述べられている。具体的には、尿蛋白量が 0.5 g/日未満、腎機能低下速度が -3.0 (あるいは -5.0) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/年未満、末期腎不全の絶対リスクが 5%未満で、サルコペニア・フレイルの治療を優先すべきと考えられた症例にお

いては、たんぱく質制限を緩和しても良いことや、そのたんぱく質摂取量の上限の目安が示されている。

一方で同提言では、サルコペニアやフレイルは比較的新しい疾患概念のため、これらを合併したCKDに直接介入したエビデンスは必ずしも十分ではないこと、さらには、サルコペニアの予防や改善のためには、十分なたんぱく質摂取量(1.0 g/kg 体重/日以上)が有効と考えられていることから、CKDの食事療法としてのたんぱく制限とは両立しないことが冒頭に述べられている。

よって、本提言を参照するときには、十分ではないエビデンスに基づいて、現状において分かる範囲で記載されたものであること、そして何より、サルコペニアやフレイルの「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の食事療法の考え方を検討したものであることに留意しなければならない。また最近、CKDを対象として行われた研究において、十分なエネルギー摂取量が維持されていれば、たんぱく質制限を行っても筋代謝には悪影響を及ぼさない可能性<sup>52)</sup>や、運動療法を併用している場合には骨格筋の増大や筋力の増加の可能性<sup>53)</sup>も報告されていることから、より詳細な検討が必要である。

#### 2-3-4 糖尿病性腎症におけるたんぱく質制限

国外においては、アメリカ糖尿病学会やKDIGOのガイドラインなどで、糖尿病性腎症に対しては、0.8 g/kg 理想体重/日のたんぱく質制限が推奨されている<sup>54,55)</sup>。そして、主にアルブミン尿を呈しているステージG1~G3の症例を対象とした、たんぱく質制限に関するメタ・アナリシスでは、その尿蛋白減少効果が示されている<sup>56)</sup>。我が国では、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2022-2023」において、腎症の発症や進展抑制の観点から、腎症の第2期のたんぱく質摂取量を20%エネルギー以下にすることが望ましいとされている<sup>57)</sup>。これは、たんぱく質の過剰摂取による耐糖能異常や心血管疾患や脳卒中の増加などのリスクを回避するという考えにも基づいている<sup>58)</sup>。

この点に関連して、腎症1期を対象とした、25%のエネルギー制限食と標準的な糖尿病食とを比較した無作為化比較試験では、25%エネルギー制限食群ではたんぱく質摂取量が17.7%から20.1%エネルギーに増加したものの、標準的な糖尿病食群と比較して糸球体過剰濾過は軽減し、尿中アルブミンも前後比較で減少していた<sup>59)</sup>。腎症2期の症例においても同様の検討が今後必要であるが、20%エネルギー以下のたんぱく質摂取は妥当な推奨範囲と考えられる。

一方で、日本糖尿病学会から報告されたコンセンサスステートメントでは、腎症1期や2期であっても、eGFRが30~45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>で進行性に腎機能低下する症例や、eGFRが30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の症例など末期腎不全への進展リスクが高い症例では、0.6~0.8 g/目標体重 kg/日のたんぱく質制限を提示している(75歳以上やサルコペニア・フレイルのリスクがある症例は除く)<sup>60)</sup>。これは「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版」<sup>6)</sup>の考え方に矛盾していない。

腎症3期は顕性アルブミン尿(持続性蛋白尿)への進展により定義される。我が国の研究では、顕性アルブミン尿又はeGFRが30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の症例を対象に、推定たんぱく質摂取量と腎代替療法との関係を解析したところ、たんぱく質摂取量0.1 g/標準体重 kg/日の減少ごとに腎代替療法への進展のリスクが低下することや、0.7 g/標準体重 kg/日未満のたんぱく質摂取量が腎代替療法開始のリスク低下と有意に関連することが示された<sup>61)</sup>。また、たんぱく質制限に関する13の無作為化比較試験のメタ・アナリシスにおいて、そのeGFR低下の抑制効果が、特に顕性アルブミン尿群で認められた<sup>62)</sup>。日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2022-2023」では、腎症3期において0.8~1.0 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限を考慮しても良いとされている<sup>57)</sup>。さらに、前述の日本糖尿病学会によるコ

ンセンサステートメントでは、腎症3期でeGFRが45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の症例においては0.6~0.8 g/目標体重 kg/日のたんぱく質制限が提示されている（75歳以上やサルコペニア・フレイルのリスクがある症例は除く）<sup>60</sup>。これも、「慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版」及び「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」に矛盾しない<sup>1,6)</sup>。

一方で、糖尿病性腎症の症例においては、尿蛋白は減少するものの、たんぱく質制限によるeGFR低下の抑制効果は認められなかったとするメタ・アナリシス<sup>34)</sup>や、尿蛋白の減少も腎機能低下抑制効果も認めなかったとするもの<sup>63)</sup>も報告されている。また、近年、使用が増加しているSGLT2阻害薬とたんぱく質制限の関係の詳細も不明である。さらには、高齢者やサルコペニア、フレイルのリスクを有する症例におけるその適応の詳細も明らかではない。今後も、これらの課題について詳細な検討が必要である。

### 2-3-5 小児CKDにおけるたんぱく質制限

小児CKD患者では、たんぱく質制限の腎機能への効果や小児の特性（身体の成長、学校給食などの集団生活）に与える影響についてのエビデンスが少ない。メタ・アナリシスでは、腎機能障害の進行抑制、成長障害（身長、体重）ともに対照群と比較して有意差はないと結論している<sup>64)</sup>。KDOQIはステージG3では標準体重におけるたんぱく質の摂取基準の100~140%、ステージG4とG5では100~120%の摂取を推奨しており<sup>16)</sup>、早期CKDにおけるたんぱく制限は避けるべきである。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」でも「小児CKDではたんぱく質摂取制限による腎機能障害進行の抑制効果は明らかではなく、また成長障害を生じ得るため行わないことを提案する」とされている<sup>1)</sup>。

## 2-4 カリウム

腎機能が正常であれば、普段の食事からのカリウム摂取によって代謝異常（高カリウム血症）を起こすことはない。CKDでは、ステージが進むにつれ、腎臓からのカリウム排泄量が減少し、また代謝性アシドーシスの合併によって高カリウム血症（血清カリウム値5.5 mEq/L以上）を起こす頻度が上昇する。高度な高カリウム血症（血清カリウム値7 mEq/L以上）は、不整脈による突然死の原因になる可能性があり、極めて危険である。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」では、血清カリウム値（mEq/L）を4.0以上5.5未満にコントロールすることを提唱している<sup>1)</sup>。これは、この範囲外の群が総死亡と冠動脈疾患発症の複合エンドポイントを検討した臨床研究において、有意に危険因子であったことによる<sup>65)</sup>。また、我が国のデータベース研究では、血清カリウム値と死亡リスクにはU字型の関係が認められ、血清カリウム値の適切なコントロールが必要であることが示された<sup>66)</sup>。血清カリウム値は、カリウム摂取量に大きな影響を受けるが、ほかにもミネラルコルチコイド、酸塩基平衡、腎尿細管機能、ナトリウム排泄量などに影響を受ける<sup>3)</sup>。また、CKD患者は降圧薬や利尿薬の処方を受けることが多いが、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬は血清カリウム値を上昇させ、利尿薬は血清カリウム値を低下させる作用がある<sup>3)</sup>。

血清カリウム値が5.5 mEq/L以上の場合には、カリウムの摂取制限が必要となるが、その量は上記の理由で個人差が大きく一概に決められない。危険がある場合には漠然とした制限をするのではなく、頻繁に測定して血清カリウム値が4.0~5.4 mEq/Lの範囲になるように調節する<sup>1)</sup>。

## 2-5 リン

腎臓は、リンやカルシウムの代謝調節に重要な役割を果たしており、腎機能の低下に伴って生じるリン・カルシウム・骨代謝異常は CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD) と呼ばれている。高リン血症を含む CKD-MBD は、心血管疾患の発症・重症化や生命予後及び腎機能の悪化に関係することが知られている<sup>67)</sup>。

リン摂取量はたんぱく質摂取量と正の相関関係にあり、一般にたんぱく質 1g 当たりのリンは約 15 mg とされる<sup>67)</sup>。つまり、リン摂取量はたんぱく質摂取量に影響され、たんぱく質制限を行うことはリン制限につながると考えられる。一方、ステージ G3~G4 を対象とした無作為化比較試験では、リン制限食と通常食で 3 か月後の血清リン値に違いがなかった<sup>68)</sup>。また、アルブミン尿の存在する eGFR >45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> の CKD 症例に対して低リン食と高リン食の影響を比較した研究では、3 週間後のアルブミン尿に両群で変化がなかったことが報告されている<sup>69)</sup>。以上から、現時点では、特に早期 CKD においてリン摂取量を制限する科学的根拠は十分でなく、CKD における適切なリン摂取量を定めることは困難である。

リンの生物学的利用率は供給源によって異なり、動物性たんぱく質では 40~60%、植物性たんぱく質では 20~40%となっている。早期 CKD でのリンの供給源別の生命や腎機能への予後や心血管イベントの影響は、現状では明らかではない。ステージ G2~G4 を対象とした観察研究では、植物性たんぱく質の摂取割合が高い群においては血清リンの上昇が認められなかった<sup>70)</sup>。この研究では、リン利尿ホルモンで心血管病発症との関連が示唆されている線維芽細胞増殖因子 23 (FGF-23) が、植物性たんぱく質の摂取割合が高い群において低下していた<sup>70)</sup>。また、日本人での縦断研究でも、動物性たんぱく質を植物性たんぱく質に 3%置き換えることで、血清 FGF-23 が低下する可能性があることが報告されている<sup>71)</sup>。これらを考慮すると、リンの供給源によるリスクを否定することはできない。

一方、食品加工に用いられる無機リンでは生物学的利用率が 90%以上となっている。しかし、食品添加物としてのリンの使用量の表示義務がないため、現時点では食品添加物を考慮したリンの総摂取量の計算は難しい。さらに、リンの 24 時間尿中排泄量がリン摂取量を必ずしも反映しないという報告<sup>72)</sup>や、リン摂取量の血清リン値への影響は時間帯によって異なるとの報告<sup>73)</sup>もあり、リン摂取量、特に無機リンの正確な評価は困難である。しかし、加工食品などリンを多く含んでいる食品を大量に摂取している場合は、リンの過剰摂取が考えられるため、指導等の注意が必要である。

## 参考文献

- 1) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 東京医学社; 2023.
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):982-992.
- 3) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2024. 東京医学社; 2024.
- 4) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):197-203.
- 5) 一般社団法人日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 2021 年末の慢性透析患者に関する集計. 2022.
- 6) 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 日本腎臓学会誌. 2014;56(5):553-599.
- 7) 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. 日本腎臓学会誌. 2019;61(5):525-556.
- 8) Monteon FJ, Laidlaw SA, Shaib JK, et al. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1986;30(5):741-747.
- 9) Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, et al. Decreased resting energy expenditure in non-dialysed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):3091-3097.
- 10) Vilar E, Sridharan S, Wong J, et al. Effect of chronic kidney disease on metabolic rate: Studies using doubly labelled water. *J Ren Nutr.* 2021;31(5):475-483.
- 11) Smyth A, Dunkler D, Gao P, et al. The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney Int.* 2014;86(6):1205-1212.
- 12) Lee S, Shimada H, Lee S, et al. Association between sedentary time and kidney function in community-dwelling elderly Japanese people. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(5):730-736.
- 13) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, et al. Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: a two-year prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):328-332.
- 14) Luis D, Huang X, Sjögren P, et al. Renal function associates with energy intake in elderly community-dwelling men. *Br J Nutr.* 2014;111(12):2184-2189.
- 15) Chen ME, Hwang SJ, Chen HC, et al. Correlations of dietary energy and protein intakes with renal function impairment in chronic kidney disease patients with or without diabetes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(5):252-259.
- 16) KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 2):S11-104.
- 17) Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage  $\geq 3$  chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol.* 2014;24(6):444-451.
- 18) Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):578-583.
- 19) Kuma A, Uchino B, Ochiai Y, et al. Relationship between abdominal adiposity and incident chronic kidney disease in young- to middle-aged working men: a retrospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.*

2019;23(1):76-84.

- 20) Yamamoto T, Nakayama M, Miyazaki M, et al. Impact of lower body mass index on risk of all-cause mortality and infection-related death in Japanese chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):244.
- 21) Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107.
- 22) Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009;28(4):401-414.
- 23) Wright M, Jones C. Renal association clinical practice guideline on nutrition in CKD. *Nephron Clin Pract.* 2011;118 Suppl 1(s1):c153-64.
- 24) Iff S, Wong G, Webster AC, et al. Relative energy balance, CKD, and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):437-445.
- 25) Watanabe D, Yoshida T, Nanri H, et al. Association between the prevalence of frailty and doubly labeled water-calibrated energy intake among community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(5):876-884.
- 26) Hodson EM, Cooper TE. Altered dietary salt intake for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD006763.
- 27) Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):836-843.
- 28) Vegter S, Perna A, Postma MJ, et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):165-173.
- 29) Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012;82(3):330-337.
- 30) Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):861-866.
- 31) Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(12):2616-2626.
- 32) Yue H, Zhou P, Xu Z, et al. Effect of low-protein diet on kidney function and nutrition in nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2675-2685.
- 33) Yan B, Su X, Xu B, et al. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206134.
- 34) Jiang S, Fang J, Li W. Protein restriction for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD014906.
- 35) Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. 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(12):e0145505.
- 36) Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD001892.
- 37) Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001892.

- 38) Jhee JH, Kee YK, Park S, et al. High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):98-106.
- 39) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, 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(6):460-467.
- 40) Thio CHL, Vart P, Kieneker LM, et al. Educational level and risk of chronic kidney disease: longitudinal data from the PREVEND study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(7):1211-1218.
- 41) Narasaki Y, Okuda Y, Moore LW, et al. Dietary protein intake, kidney function, and survival in a nationally representative cohort. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(1):303-313.
- 42) Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765-1776.
- 43) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3:1-150.
- 44) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, 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(13):877-884.
- 45) Metzger M, Yuan WL, Haymann JP, et al. Association of a low-protein diet with slower progression of CKD. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):105-114.
- 46) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
- 47) De Mauri A, Carrera D, Vidali M, et al. Compliance, adherence and concordance differently predict the improvement of uremic and microbial toxins in chronic kidney disease on low protein diet. *Nutrients*. 2022;14(3):487.
- 48) Paes-Barreto JG, Silva MIB, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2013;23(3):164-171.
- 49) Rizzetto F, Leal V de O, Bastos LS, et al. Chronic kidney disease progression: a retrospective analysis of 3-year adherence to a low protein diet. *Ren Fail*. 2017;39(1):357-362.
- 50) O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2758-2765.
- 51) Obi Y, Kimura T, Nagasawa 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(9):1558-1565.
- 52) Garibotto G, Picciotto D, Saio M, et al. Muscle protein turnover and low-protein diets in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):741-751.
- 53) Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):607-616.
- 54) American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S105-S118.
- 55) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127.

- 56) Li Q, Wen F, Wang Y, et al. Diabetic kidney disease benefits from intensive low-protein diet: Updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):21-36.
- 57) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2022-2023. 文光堂; 2022.
- 58) 日本糖尿病学会編. 糖尿病診療ガイドライン 2019. 南江堂; 2019.
- 59) Ruggenti P, Abbate M, Ruggiero B, et al. Renal and systemic effects of calorie restriction in patients with type 2 diabetes with abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Diabetes.* 2017;66(1):75-86.
- 60) 山内敏正, 神谷英紀, 宇都宮一典, 他. 糖尿病患者の栄養食事指導—エネルギー・炭水化物・タンパク質摂取量と栄養食事指導—. *糖尿病.* 2020;63(3):91-109.
- 61) Tauchi E, Hanai K, Babazono T. Effects of dietary protein intake on renal outcome and mortality in patients with advanced diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(2):119-125.
- 62) Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2013;3(5):e002934.
- 63) Sohoulı MH, Mirmiran P, Seraj SS, et al. Impact of low-protein diet on cardiovascular risk factors and kidney function in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;191:110068.
- 64) Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006863.
- 65) Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):762-769.
- 66) Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, et al. Hyperkalemia in real-world patients under continuous medical care in Japan. *Kidney Int Rep.* 2019;4(9):1248-1260.
- 67) Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):519-530.
- 68) Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(6):1009-1018.
- 69) Chang AR, Miller ER 3rd, Anderson CA, et al. Phosphorus additives and albuminuria in early stages of CKD: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):200-209.
- 70) Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, et al. 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(4):379-388.e1.
- 71) Yoshioka M, Kosaki K, Matsui M, et al. Association between the intake of plant and animal proteins and the serum fibroblast growth factor-23 level in patients with chronic kidney disease analyzed by the isocaloric substitution model. *Endocr J.* 2023;70(1):31-42.
- 72) Stremke ER, McCabe LD, McCabe GP, et al. Twenty-four-hour urine phosphorus as a biomarker of dietary phosphorus intake and absorption in CKD: A secondary analysis from a controlled diet balance study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(7):1002-1012.
- 73) Ix JH, Anderson CAM, Smits G, et al. Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(5):1392-1397.