

メデイカルライズ 慢性腎不全を予防する 低たんぱく玄米

高橋正仁¹、武井教展²、渡邊昌¹

¹(公社)生命科学振興会 ²ホリカフーズ株式会社

ここ数年の人工血液透析患者の増加が著しい。腎臓は左右両方で250gくらいの臓器であるが、心拍出量の20%の血液が流れ込んでいる。腎血流量は毎分1ℓ、糸球体毛細血管の血圧は50mmHgという高い血圧で血漿を濾過する。腎臓1つには、約80-100万個の糸球体があり、糸球体濾過量GFRは毎分100mℓ、腎臓2つで一日に約140ℓであり、12ℓの細胞外液を12回濾過していることになる。この原尿は99%尿細管で吸収されて、尿になるのは1%に過ぎない。腎の濾過する許容範囲は大きく、一日にH₂Oは30ℓ、Na(Cl)は500mEq(300g弱)、CaやPは30gになる。腎の近位、遠位尿細管は水やイオン、代謝産物の再吸収や排泄にかかわるので腎機能が落ちると尿毒症となり、末期には患者は傾眠、食欲不振、嘔気、嘔吐がみられ、意識障害、痙攣をきたして死に至る。そうなると血液透析か腎移植しか救命方法はない。

1. 慢性腎不全と慢性腎臓病 (CKD)

慢性腎不全は慢性糸球体腎炎によるものが多かったが、今では糖尿病患者の合併症が増えている。また、腎機能の低下は加齢によるものもあり、超高齢化社会においては必然的に老人の透析が増えていくと予想される。腎不全の程度は血清尿素窒素BUN、クレアチニン、および糸球体濾過値GFRで判定でき、正常なGFRは100mℓ/minであるが、60以下では、軽度の腎不全、30以下は中等度の腎不全となり、血圧が上昇し、10以下は高度の腎不全で、むくみや腹水などの体液の貯留をきたし、腎移植か透析に頼らざるを得ない。

GFRが落ちるとNa⁺の貯留により、血圧が上昇する一方、尿細管の再吸収も低下するため、水の貯留がおきる。再吸収

能の低下はK⁺の分泌を低下させ、高カリウム血症をきたし、不整脈をおこす。また尿細管におけるアンモニア排泄の減少や炭酸の再吸収減少、H⁺イオン排出の減少により、アシドーシスとなる。窒素由来の老廃物排泄も悪くなるので、血中に尿素が増え、尿毒症となる。

終末期腎不全の予後は透析と腎移植により大幅に改善された。それでも10年生着率は50~60%程度である。血液透析の合併症として血管穿刺部の感染や血栓形成、全身的には痲呆や骨粗鬆症をおこすアルミニウム中毒となることがある。自己管理による腹膜透析でもブドウ球菌やグラム陰性菌、真菌による腹膜炎がおきる。透析患者では、尿量減少、リン、カリウムの体内への蓄積、Naの排泄低下とそれによる水分

貯留、高血圧、ビタミンD活性低下による低カルシウム血症などを呈する。そのため、このような透析患者特有の水・電解質異常を考慮して輸液療法をおこなう必要がある。

透析患者では一日の水分バランスが正常成人と異なり約800mlの水分過剰となっている。体重、尿量、飲水量は輸液量の評価に重要で、適切に輸液療法に反映させる必要がある。透析は自己管理が重要であり、透析前の保存期に十分な栄養指導をおこなった患者は透析の副作用も軽く、予後がよい。

2. 低たんぱく食

透析に入るのを遅らせ保存期を長くするには体重1kg当たり0.5g以下の低たんぱく食が有効である。ガイドラインで許容する0.8g~0.6g/kg体重/日であり、これでは効果が期待できない。腎疾患の場合は腎不全の進行阻止に低たんぱく食が必須であり、出浦照国らは体重1kgあたり、質のよいたんぱく質を0.5g/kg以下に保つことが必要とし、よい臨床成績を残している。

病状を悪化させないためには低たんぱく質、低食塩の食事が必須であると思われるが、程度に関する臨床研究は不十分で未だ結論には至っていない。

低たんぱく食の臨床経験の歴史としては、1975年にBergstromが、たんぱく質一日摂取量を18~20gとし、不足分は10~15gのアミノ酸で補うことを提案した。1994年には、KoppleがGFRが70ml/1.73m²/分で、たんぱく質制限なし、20~70の範囲は0.6g~40g/kg体重/日、25以下は0.28g/kg体重/日(~20/kg体重/日)として、分岐アミノ酸(BCAA)かケト酸補給を提案した。5以下なら血液透析や腹膜透析を考えることになる。

低たんぱく食により、尿毒症毒素の蓄積、電解質異常、アシドーシスを抑制し、リン、カリウムを低く保つことで腎不全の悪化を防ぐ。また、尿たんぱく排泄量も減少させられる。慢性腎不全ほど合併症の多い病気はないが、低たんぱく食はこのほとんどの症状を包括的に改善すると考えられる。特にコントロールが難しい糖尿病腎症はステロイドが禁忌であるため、腎臓の輸出細動脈拡張剤が使用されるが、低たんぱく食は尿たんぱく質排泄量を減少させるこ

とから、透析に入る期間を延長することができる。

窒素平衡を確かめる事は患者にとって大事である。また、Nバランスは生体内のたんぱく質代謝が同化か異化かの判定に有用となる。また、これは「摂取N - 排泄N = (アミノ酸投与量/6.25) - 5/4 × 尿中排泄量」で求められる。たんぱく質のアミノ酸組成も重要であり、いたずらにBCAAや必須アミノ酸、個別の遊離アミノ酸サプリメントに頼るのはよくない。そういった意味でも、玄米からたんぱく質やリン、カリウムを除くことが出来れば、理想的な食材となる。

3. 低たんぱく質玄米 (LPBR: Low-Protein-Brown-Rice)

玄米は、咀嚼に対する硬さ、嗜好性がよくないためかあまり普及していないのが現状である。玄米を炊く際にワックス層が水の浸入を妨げ、ご飯粒が十分に膨らまず硬くなってしまふ。しかし、雑賀慶二(東洋ライス株式会社)は、表面のワックス層のみを除去する新しい米加工機を発明し、ロウカット玄米(WFBR)の製造に成功した¹²。それによってWHBRからたんぱく質を抽出するための加工に成功した³。(図1)

米中のたんぱく質は、2つの異なる種類の区画に貯蔵されており⁴、主なたんぱく質はプロラミンとグルテリンである。プロラミンはグロブリンの塩抽出後に残ったアルコール可溶性たんぱく質。グルテリンは、後の希酸または希アルカリ可溶性たんぱく質である。プロラミンの大部分は米粒全体の周辺に存在するため、プロラミンは白米の酵素消化によって容易に除去することができたが、玄米においてはワックス層により酵素液がしみこまない為困難であった。WFBRからのたんぱく質の抽出はAspergillusoryzae、RhizopusniveusおよびAspergillusnigerからなる酵素混合物を使用する酵素法³によって行われた。たんぱく質の除去により低たんぱく質玄米(LPBR)が製造可能となり、これは慢性腎臓病患者において有益となる。

WFBRから米のたんぱく質の抽出する際には、ミネラルの抽出も伴い、残留カリウム、マグネシウムは8.4%、マンガン9.6%、リン酸塩で15.7%、亜鉛で39.5%である(表1)。

CKD患者の高カリウム血症および高リン血症は肉を摂



図1. 玄米（左上）とロウカット玄米（右上）
炊いた玄米（左下）、炊いたロウカット米（真ん中下）、炊いた白米（右下）

取している場合、しばしば、たんぱく質の摂取量を減らすことが困難であるため、これらミネラルが少ないLPBRはCKD患者にとって大きな利点となる。

炊飯後の玄米、WFBR、LPBRの成分比較表を図2に示す。LPBRにおいては玄米からたんぱく質を約72%、リン酸を約85%減少させ、カリウムに至ってはほぼ除去出来ている。

また、食物繊維の変化はさほどなく、玄米並みの食物繊維があることで、腸内環境や腸内細菌叢をよい状態に保つことができ、免疫機能なども保持できると思われる。さらにビタミン、 γ -オリザノール、フェルラ酸に加えて、抗酸化活性、低塩、無グルテンとなるため、抗原性もほとんどなく、炎症性腸炎にも有効と思われる。

そのため、新しく作られたLPBRは、臨床栄養学において幅広い用途があると期待できる。

4. 慢性腎臓病のための食事療法

日本透析医学会の調査によると、血液透析患者数は324,986人、糖尿病性腎臓病（DKD）は、透析患者全体の38.4%を占める。また、過去1年間に新たに開始されたDKD患者の透析者数は、16,072人であり、新規の血液透析の43.5%を占めた⁵⁶。

高齢化社会になると、血液透析を受けている80歳以上の高齢患者の数は増加すると考えられる。血液透析の予防は、医療費の削減と患者のQOLの向上の両方にとって非常に重要であり、高血圧の予防と低たんぱく食は、CKDの進行に対する2つの主要な戦略となる⁷。

佐久の人口ベースのコホート研究では、eGFRの低下は通常の老齡生活習慣で $1\text{m}\ell/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$ であるのに対して、たんぱく質摂取の多い人では年 $5\text{m}\ell$ 近い低下がみられる。

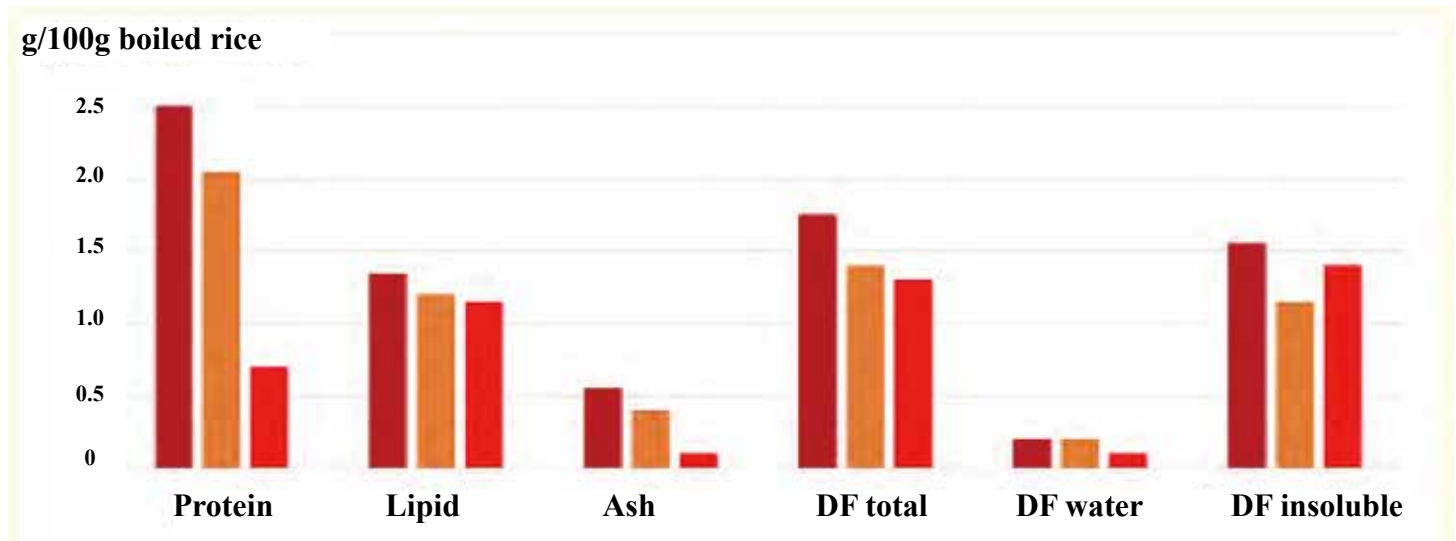
低炭水化物食が人気となり、海外からの食肉輸入圧力が強い中で、日本人の肉消費量は今後さらに増加すると考えられ、それに伴い腎不全老人の増加が危惧される。

過去90年に渡り、たんぱく質制限食は慢性腎不全の治療にうまく使用されてきた。水野正一は、出浦照国のデータを再評価し、CKD患者に対する低たんぱく食の効果を確認した⁸。血清クレアチニン $6\text{mg}/\text{日}$ の腎不全の閾値で低たんぱく食を始めたケースにおいて、たんぱく質が $0.4\sim 0.5\text{g}/\text{kg}$ 体重の摂取量で、生存期間中央値は終末期まで4年となった。しかし、 0.6 および $0.7\text{g}/\text{kg}$ 体重では、対照群と比較して有益な効果は観察されず、CKDガイドラインが示す $0.8\text{g}/\text{kg}$ 体重では全く効果がないという結果となった。ま

表 1. 玄米、ローカット玄米、低たんぱく玄米の三種類の加工米（茹でたもの）の栄養素、

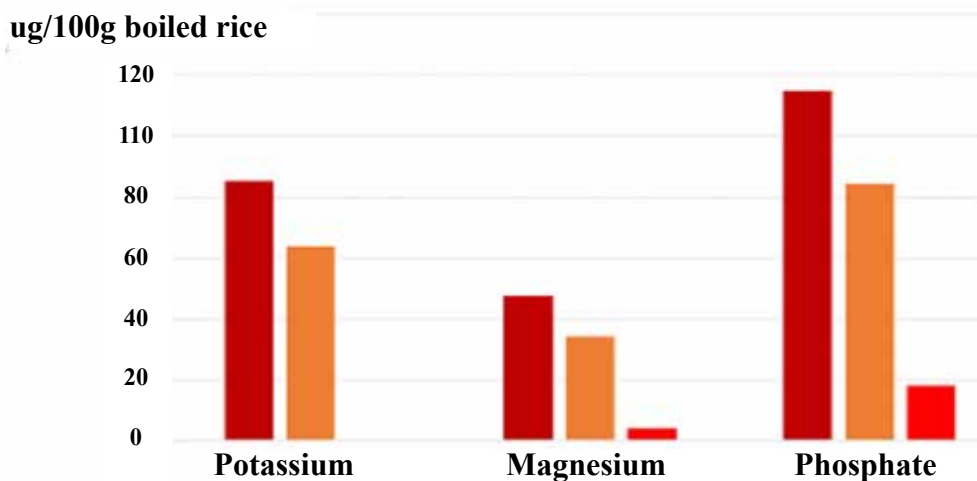
Item	Unit	Brown rice	WFBR	LPBR
Energy	kcal/100g	149.0±1.4	125.0±1.4**	157.5±0.7*
Water	g/100g	63.9±0.5	69.9±0.4**	62.2±0.5
Protein	g/100g	2.5±0.1	2.1±0.2	0.7±0**
Lipid	g/100g	1.4±0.1	1.2±0.0	1.2±0.4
Carbohydrate	g/100g	31.8±0.4	26.5±0.1**	35.4±0.6*
Ash	g/100g	0.6±0.1	0.4±0.0	0.1±0*
DF total	g/100g	1.8±0.1	1.4±0.1	1.3±0.3
DF water	g/100g	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.0
DF insoluble	g/100g	1.6±0.1	1.2±0.1*	1.4±0.0
Vit. E α	mg/100g	0.40±0.00	0.30±0.14	0.0
Vit. B1	mg/100g	0.12±0.03	0.11±0.01	0.0
Vit. B2	mg/100g	0.03±0.02	nd	nd
Niacin	mg/100g	2.10±0.00	1.40±0.00	0.0
Folic acid	ug/100g	11.00±1.41	7.00±0.00	2.0
Panthoic a	mg/100g	0.41±0.02	0.33±0.01*	0*
GABA	mg/100g	3.50±0.71	3.00±0.00	2.0
γ-oryzanol	mg/100g	10.00±0.00	5.55±0.5**	10.7
AOU	Unit	3.50±0.00	3.50±0.00	3.0
AOU-L	Unit	3.50	3.50	3.0
AOU-P	Unit	0.00	0.00	0.0
Na	mg/100g	2.50±0.57	2.50±0.14	1.85±0.21
K	mg/100g	85.30±2.26	63.75±2.05*	0.25±0.35***
Ca	mg/100g	6.00±0.00	5.00±0.00	8.0
Mg	mg/100g	47.55±0.07	34.10±0.57**	4***
Mo	ug/100g	nd	nd	6.0
P	mg/100g	115.00±7.07	84.50±0.71*	18*
Fe	mg/100g	0.40±0.00	0.30±0.00	0.3
Zn	mg/100g	0.76±0.06	0.64±0.06	0.3
Cu	mg/100g	0.10	nd	0.1
Mn	mg/100g	0.83±0.01	0.60±0.01**	0.1**
Se	0.1 ug/100g	nd	nd	0.0
NaCl	g/100g	0.01±0.00	0.01±0.00	0.0

BR：玄米 WFBR：ワックスフリー玄米 LPBR：低たんぱく質玄米
na：該当しない nd：検出されない



左から：玄米，ロウカット玄米，低たんぱく質玄米

図 2-1. たんぱく質、脂質、灰分および食物繊維の比較
たんぱく質と灰分の大きな減少がみてとれる。



左から：玄米，ワックスフリー玄米，低たんぱく質玄米

図 2-2. カリウム、マグネシウム、リン酸の比較
カリウムはほぼ取り除き，リン酸は約 85% の減少であった²

た、窒素平衡量は 0.3g/kg 重量であるので、0.4~0.6g/kg 体重 / 日ほどが国際的に低たんぱく食のコンセンサスになっている。

低たんぱく食の利点の一つは腎機能の維持であり^{9,10}、(1) 高リン血症および高カリウム血症の改善、(2) 尿中たんぱく質の減少、(3) 自覚症状の改善、(4) 合併症の予防、(5) 血

液透析の予後改善にも役立つ。

5. 糸球体過剰ろ過に対処

高たんぱく食は、過剰ろ過により糸球体濾過率を急激に上昇させる。Palatini¹¹ は牛肉ステーキとして体重 1kg あたり 1g のたんぱく質を 9 人の健常男性被験者に摂取させ、糸球

体濾過量（イヌリンクリアランスで測定）、腎血漿流量（パラミノ馬尿酸クリアランス）、血漿レニン活性、アルドステロンおよび血漿、尿中カテコールアミンの反応を測定した。被験者は、3日間別々に肉とプラセボの食事を摂取し、腎臓のプロスタグランジン合成を阻害するために、50mgのインドメタシンのいずれかで前処置した。またアンジオテンシン II 合成を阻害するために10mg エナラプリルも投与した。

プラセボ治療後のたんぱく質摂取は、食事前レベルの $101 \pm 7 \text{ ml} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ から、食事後は $130 \pm 6 \text{ ml} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ と GFR を有意に増加させた。

エナラプリルの投与は、血漿レニンを上昇させるが、プラセボまたはインドメタシン投与後のたんぱく質摂取は、血漿レニン活性を変化させなかった。

たんぱく質過負荷は、線維化前効果を引き起こす糸球体過剰浸潤を促進する¹¹。

過剰な腎臓の mTOR 活性化は、たんぱく質合成を増加させ、自食作用を減少させる。このプロセスは末期腎臓病 (ESKD) を引き起こす細胞アポトーシスにつながる。

最近、CKD の治療は、アンジオテンシン変換酵素の阻害剤を使用することによって、糸球体毛細血管内の過剰濾過を減少させることを目的としている。

糸球体細動脈を拡張する酵素阻害剤またはアンジオテンシン受容体遮断薬^{12,13} や糖尿病治療薬の他のクラス、GLP-1 アゴニストとしての DPP-4 阻害剤、および SGLT2 阻害剤もまた、糖尿病性腎症の進行を遅らせると考えられている。

しかし、これらに比べ食事療法は、より費用効果が高い。

6. メディカルライスとしての低たんぱく米

最近、我々はたんぱく質を減らしたインディカ米を使ってバンコクで CKD に対する有効性をみる無作為化臨床試験を終えてよい結果を得た。

CKD 用の医療用米は、十分なエネルギー源と低たんぱく質、そして低カリウムと低塩、低リン酸を含むべきである。血液透析を受けることが難しいと考えられる中低所得国においては食事による CKD のコントロールがもっともケアしやすい。

たんぱく質制限の臨界量については未だ議論されているが¹⁴、Cochran のレビューでは、低たんぱく食の定義は 0.65 g/kg 体重と定義され、超低たんぱく食は 0.48 g/kg 体重/日で定義されている¹⁵。

血清クレアチニンレベルが 5 mg/dl を超える 241 人の CKD 患者に対する我々の臨床レビューにおいては、eGFR は 1.0 ml/min/年 で減少し続けた。血清クレアチニンレベルが 5 mg/dl 未満の場合、1日のたんぱく質摂取量が 0.2 g/kg 体重減少するごとに、比較的短期間で尿たんぱくを約 1.1 g/日 減少させる可能性が示された。

1日のたんぱく質摂取量は 0.5 g/kg 体重では終末期までの生存期間は改善している。たんぱく質摂取量は $0.3 \sim 0.5 \text{ g/kg}$ 体重で十分なエネルギー源摂取量があれば低アルブミン血漿をきたすことはない。

低たんぱく食の効果を否定する人は米国の MDRD 多施設共同研究を例にあげるが、我々の意見では、MDRD 試験は不十分なエネルギー摂取量によって低たんぱく食の有効性を実証できなかったと説明しうる。

7. 結論

玄米のワックス層を除去する新しい米加工は、白米の嗜好性を有するロウカット玄米 (WFBR) を製造し、さらに WFBR からたんぱく質を抽出し、低たんぱく質玄米 (LPBR) を製造することを可能にした。

CKD 患者は LPBR により、たんぱく質の摂取量を減らすことに加えて、リンやカリウムの摂取量も減らす事が可能になる。また、LPBR に含まれる食物繊維は、腸内微生物叢のプレバイオティクスとして働く。酪酸産生菌のフェルミテス門といわれる悪玉菌の *Fusobacterium* の抑制は、良好な腸の状態と免疫を含む健康的な環境に貢献する。

米は世界の人口の約 70% にとって主食であり、主にアジア太平洋地域の 10 地域で生産され^{16,17}、バングラデシュ、ミャンマー、ラオス、ベトナム、インドネシアなど多くの国で、米を食す事で、たんぱく質、脂肪を摂取し、健康に貢献している。

米の機能が科学的に再評価され、さらなる開発によって素晴らしい医用米となることに期待したい^{18,19,20,21,22}。

参考文献

1. Saika K, Watanabe S. Producing rinse-free rice by the bran-grind method :A way to stop environmental pollution from rice industry waste water". *Adv Food Technol Nutr Sci Open J.* 2017; 3.1: 45-50.
2. Watanabe S, et al. Medical rice: A new wax-free brown rice and its protein reduced rice. *Adv Food Technol Nutr Sci Open J.* 2018; 14.1: 10-16.
3. Takei N, et al. Low-protein rice(LPR) product: Processing method and product safety. *Adv Food Technol Nutr Sci Open J.* 2017; 3.1: 33-41.
4. Masumura T, Saito Y. Structure and function of rice seed protein. In:Tsukuba Agriculture Research Gallery, ed. *Rice Studies, Present and Future.*Tokyo, Japan :Sankyo Pub Co. Ltd. 2012; 144-149.
5. The Japanese Society for Dialysis Therapy. 2018; <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>.
6. Kopple JE, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int.* 1997; 52.3: 778-791.
7. Kopple JD, Massry SG. *Nutritional Management of Renal Disease.* Baltimore, Maryland, USA. Williams and Wilkins. 1997.
8. Mizuno S. A secondary analysis of Ideura data of low protein diet practice for progressive chronic kidney disease patients. *Clinical and Functional Nutriology.* 2009; 1.(5): 242-245.
9. Watanabe S, Low-protein diet for the prevention of renal failure. *Proceedings of the Japan Academy.SeriesB, Physical and Biological Sciences.*2017; 93(1): 1-9.
10. Palatini P. Glomerularhy perfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(5): 1708-1714.
11. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 5(57): 1803-1817.
12. Mallamaci F, et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *ASN.* 2011; 22(6): 1122-1128.36.
13. Zoccali C, et al. Phosphate may promote CKD progression, attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J. A m . Soc. Nephrol.* 2011; 22(10): 1923-1930.
14. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; <https://www.cochranelibrary.com/dietarytherapy>
15. World Health Organization (WHO). *Diet, food supply and obesity in the Pacific.* Manila, Philippines: WHO West Pacific Regional Office(2003).
16. Papademetrou MK. Rice production in the Asia Pacific Region: Issues and perspectives. *Food and Agriculture Organization of the United Nations.* 1998. www.fao.org/docrep/003/x6905e/x6905e04.html.
17. Smit HJ, et al. Does prolonged chewing reduce food intake? Fletcherism revisited. *Appetite.* 2011; 57(1): 295-298.
18. Hirakawa A, et al. Brown rice is the complete meal. *Journal of Anti-Aging Medicine.* 2012; 8.(4): 585-591.
19. Shimabukuro M, et al. Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: The BRAVO study. *Br. J. Nutr.* 2013; 111(2): 310-320.
20. Tungtrakul P. Innovative rice products in Thailand. *Proceedings of the East Asia Conference on Standardization of Rice Function.* Kyoto, Japan 2013; 61-62
21. Nakamura S, et al. Palatable and bio-functional wheat/rice bread from pre-germinated brown rice of super hard cultivar, EM10. 2010; 74(6): 1164-1117.

Medical Rice: Brown Rice for Health and Low-Protein Rice for Preventing CKD.

Masahito Takahashi¹, Norihiro Takei², Shaw Watanabe¹

¹Lifescience Promoting Association, ²Forica Foods Co. Ltd, Japan

In many countries, rice contributes to overall better health by supplying dietary energy, proteins, fat and various micronutrients. Many different species of rice have been developed in Japan and other rice producing countries. Some varieties are expected to prevent many types of diseases, or to be used for dietary therapy. The health effects of brown rice are empirically well known, and accumulating evidence about the physiological and pharmacological activity of rice bran strongly supports the use of brown rice in dietary therapy. Japanese food has become a world heritage and has become popular all over the world, but knowledge about the benefits of rice eating is limited. In this paper, we would like to focus on the benefits of brown rice eating, and recently developed wax free brown rice (WFBR) and its protein reduced low protein brown rice (LPBR) for disease prevention. *Clinical & Functional Nutriology* 2019; 11(2):86-92.