

大豆たん白質の腎血流動態にたいする影響の検討

Effect of Ingestion of Soy Protein on Renal Hemodynamics in Healthy Volunteer Subjects

宇都宮一典 (東京慈恵会医科大学内科学講座第3)

池田義雄 (東京慈恵会医科大学健康医学センター)

Kazunori UTSUNOMIYA¹ Yoshio IKEDA²

¹Department of Internal Medicine (III), The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105

²Center for General Health Care, The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105

ABSTRACT

Protein intake has a profound influence on renal hemodynamics and it has been recently suggested that protein restricted diet retards the progression of chronic renal disease including diabetic nephropathy. This study was designed to assess different influences in renal hemodynamics after acute loading of meat and soy protein using 3 healthy volunteers. All subjects ingested 50 g of beef meat or soy protein on separate days. Glomerular filtration rate (GFR), serum atrial natriuretic peptide (ANP), and urinary excretion of 6-keto-PGF₁ α , TxB₂, and c-GMP were measured before and after ingestion of each protein. There was no significant increase in GFR after ingestion of beef meat and soy protein. There was no significant change in urinary excretion of 6-keto-PGF₁ α and TxB₂ after ingestion of beef meat and soy protein. There was also no significant change in serum ANP and urinary excretion of c-GMP during both protein loading. In this study, we cannot find any evidences suggesting that metabolism of prostaglandin and ANP may participate in alteration of renal hemodynamics after acute protein loading. *Rep. Soy Protein Res. Com., Jpn.* **16**, 119-123, 1995.

糖尿病性腎症は、近年の増加が著しく、その不良な予後は、糖尿病臨床上、早期に解決すべき大きな課題となっている。かかる背景にあって、最近、低たん白

質食が、腎血流の負担を軽減し、腎症の進展を抑制することが注目され、広く臨床応用されるに至っているが、低たん白質食の開始時期、指示摂取量、及び糖質、

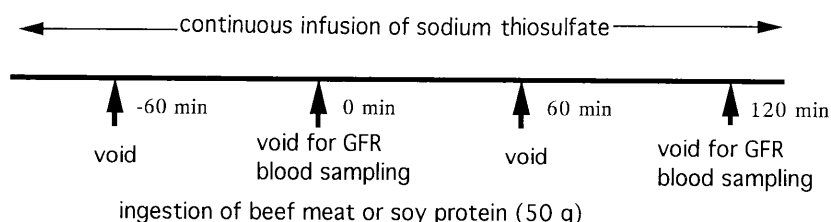


Fig. 1. Protocol of protein loading test.

脂質代謝に及ぼす影響など、基本的な問題が未解決である。ことに、たん白質の種類の差異が、腎症の予後に及ぼす影響については、ほとんど知られていない。

この点を踏まえ、今回、私達は、動物性たん白質と植物性たん白質の腎血流に与える影響の差異を明らかにする目的で、健康人にたん白質負荷試験を施行し、

糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, GFR) を前後で測定するとともに、血管作動性物質である prostaglandin の尿中排泄量、腎血流を調節するとされる血中心房性利尿ペプチド (ANP) およびそのセカンドメッセンジャーである cyclic GMP (c-GMP) の尿中排泄量の変化を検討した。

対象および方法

対象は、健康者3名(男性2名、女性1名、平均年齢29才)である。たん白質負荷試験のプロトコルを Fig. 1 に示す。被験者にチオ硫酸ナトリウムを、1 g/時間の速度で持続注入した。完全排尿後に300 mLの飲水負荷し、60分後採尿、採血した。この後、大豆たん白質および牛肉をそれぞれ50 g摂取させ、60分後、120分後に採尿、採血した。たん白質負荷前60分間の尿より、GFRおよび尿中6-keto-prostaglandin (PG) $F_{1\alpha}$, thromboxane (Tx) B_2 , c-GMPを、それぞれRIA法にて測定した。また、負荷前の血液より、血清ANPをRIA法にて測定した。負荷後120分の尿から、同様にGFRおよび尿中6-keto-PGF $_{1\alpha}$, Tx B_2 , c-GMPを、血液から血清ANPを測定した。尿中排泄量の測定結果は、同時に測定したcreatinine値で補正したcreatinine指数(/mg Cr)で表した。また、数値はすべてmean $\pm$ S.D.をもとめた。

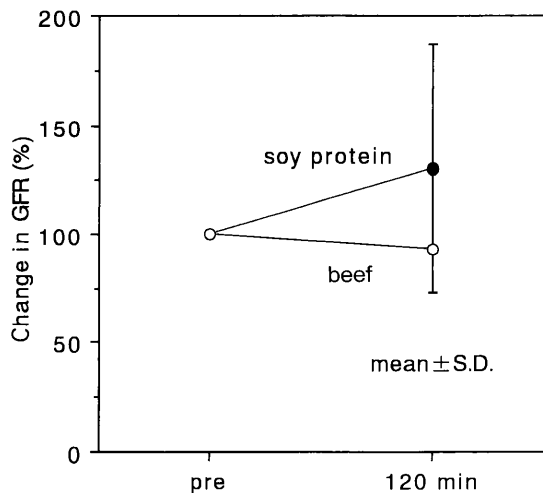


Fig. 2. Change in glomerular filtration rate (GFR) after acute protein loading.

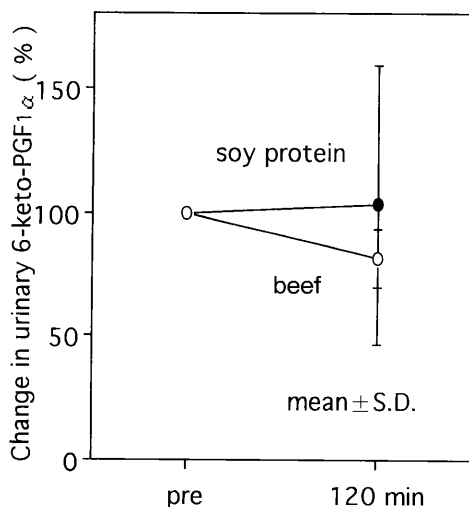
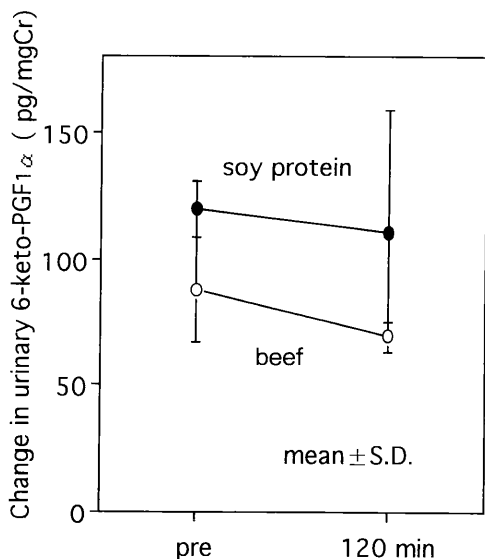


Fig. 3. Change in urinary excretion of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ after acute protein loading.

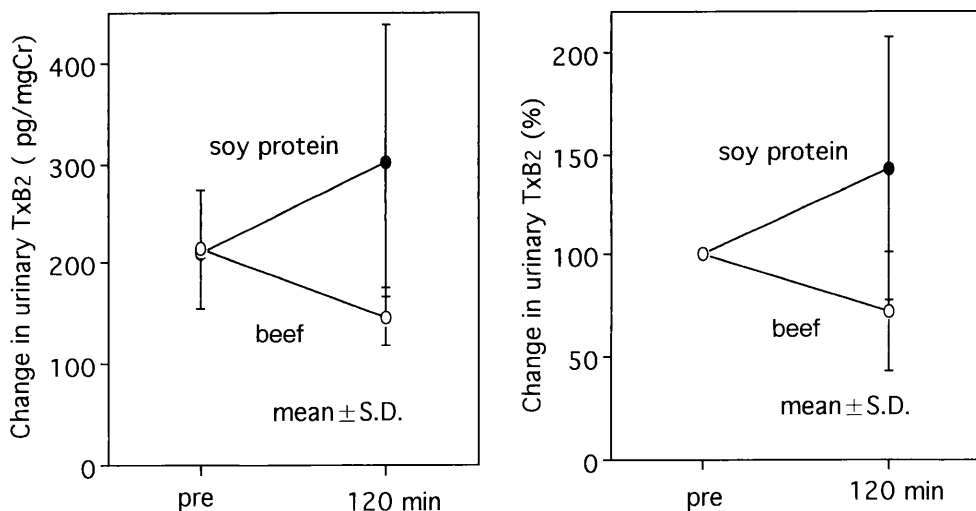


Fig. 4. Change in urinary excretion of TxB₂ after acute protein loading.

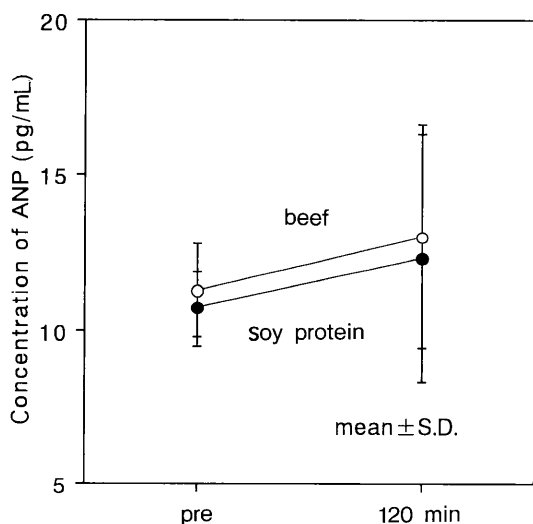


Fig. 5. Change in serum concentration of ANP after acute protein loading.

尿中6-keto-PGF₁α排泄量の変化

血管拡張系のprostaglandinであるPGI₂の最終代謝産物、6-keto-PGF₁α排泄量の変化を検討した成績をFig. 3に示す。大豆たん白質、牛肉ともに、負荷前後で有意の変化はなく、それぞれのたん白質による相違を認めることはできなかった。

尿中TxB₂排泄量の変化

血管収縮系のprostaglandinであるTxA₂の代謝産物、TxB₂の尿中排泄量の変化をFig. 4に示す。これも、大豆たん白質、牛肉ともに、負荷前後で有意の変化はなく、たん白質の質の差による相違を認めることはできなかった。

血清ANP、尿中c-GMP排泄量の変化

血清ANPの変化を、Fig. 5に示す。大豆たん白質、牛肉ともに、負荷前後で、有意の変化は認められなかった。ANPのセカンドメッセンジャーとされるc-GMPの尿中排泄量の推移をFig. 6に示す。大豆たん白質負荷後、低下傾向を認めたが、その差は有意ではなく、両たん白質負荷による差異は明らかではなかった。

成 績

GFRの変化

たん白質負荷前後のGFRの変化をFig. 2に示す。大豆たん白質、牛肉の両者において、GFRに負荷前後で有意の変化を認めず、今回の検討では、GFRに及ぼす影響の差異を確認することができなかった。

考 案

一日のたん白質摂取量を制限する低たん白質食には、糖尿病性腎症の進展抑制効果が期待され、広く日常臨床で試みられるに至っている。その理論的根拠は、糖尿病性腎症において認められる腎血流動態異常、すなわち糸球体過剰濾過 (glomerular hyperfiltration)

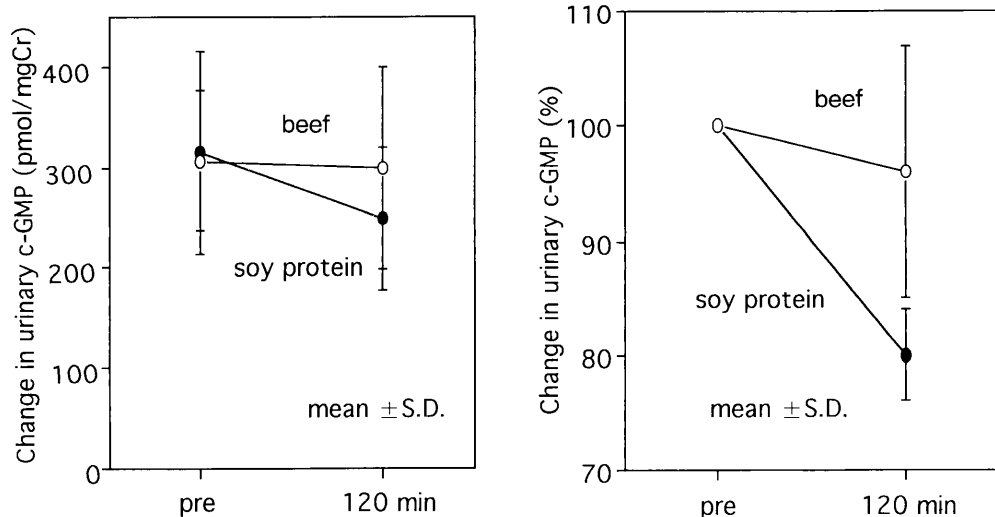


Fig. 6. Change in urinary excretion of c-GMP after acute protein loading.

が、その後の腎硬化進展において大きな意義を有していること、および摂取たん白質制限により、この腎血流の負荷を軽減することが可能であることによっている。このことは、動物実験レベルでも確認されており、糖尿病性腎症に類似した血流動態を呈することが知られている巣状糸球体硬化症のラットのモデルにおいて、低たん白質食は、腎障害の進展を抑制すると同時に、糸球体における細胞外マトリックスたん白質の過剰発現を抑制することが報告されている¹⁾。しかし、臨床的には、その効果はいまだ確立されたとは言えず、米国におけるModification of Diet in Renal Disease Study Groupの大規模な検討では、低たん白質食の慢性腎疾患における腎障害進展抑制効果を確認することができなかったとして、多くの注目を浴びた²⁾。かかる背景には、低たん白質食の開始時期、摂取たん白質量および総エネルギー量の設定など、基本的な条件に必ずしも見解の一致をみていない現状がある。とりわけ、糖尿病性腎症にあっては、血糖、血清脂質代謝に及ぼす影響について、慎重な配慮が望まれるのである。

たん白質の種類により、腎血流に及ぼす影響に差異のあることは、以前より知られているが、腎障害の進展抑制効果の観点より検討した報告例は希である。ことに、糖尿病性腎症では、腎におけるprostaglandinの代謝異常が糸球体過剰濾過に関与しているものと考えられており³⁾、たん白質の質の差異がprostaglandin代謝に及ぼす影響は興味深い。また、近年、humoral factorとして心房性利尿ペプチド (α -ANP) の過剰作用

が糖尿病における糸球体過剰濾過の原因となる可能性が示唆されているが⁴⁾、たん白質摂取との関係において検討した例はない。私達は、これらの点を踏まえ、異なるたん白質が、腎血行動態に及ぼす影響の差異を明らかにする目的で、健康人にたいして、大豆たん白質、牛肉をそれぞれ等量負荷し、GFRを測定するとともに、血管拡張系prostaglandinとしてPGI₂の最終代謝産物である6-keto-PGF₁ α の尿中排泄量を、血管収縮系prostaglandinとしてTxA₂の代謝産物であるTxB₂の尿中排泄量を負荷前後で測定し、その変化を検討した。しかし、今回の検討では、両たん白質においても有意の変化は観察されず、prostaglandin代謝に及ぼす影響の差異について、知見を得ることはできなかった。また、ANPの関与の有無を知る目的で血清ANP濃度、およびそのセカンドメッセンジャーであるc-GMPを測定し、負荷前後の変化を検討したが、やはり有意の変化は観察されず、ANPの関与を示唆する証拠は得られなかった。

Nakamuraらは、健康人と糖尿病患者を対象に、同様の検討を卵白と魚肉を用いて行い、卵白は腎血行動態に影響がなかったのに対して、魚肉はGFRを上昇せしめ、この際、尿中6-keto-PGF₁ α が増加したことから、異なるたん白質による腎血行動態への影響の差異には、prostaglandin代謝に関与するものと仮説している⁵⁾。本研究でこれを確認し得なかったことの原因として、たん白質負荷量の設定、投与期間ないしは採尿条件の不適切などが考えられる。今後、これらを再検

討するとともに、すでに腎血行動態の異常をきたした糖尿病患者についても、同様の検討を試みたい。

結 論

1. 健常人を対象とした今回の検討では、牛肉、大豆たん白質負荷において、GFRに及ぼす差異は観察されなかった。
2. 両たん白質負荷において、尿中6-keto-PGF₁ α , TxB₂, c-GMP, および血清ANPの変化に、有意の差異は認められなかった。
3. 今後、たん白質負荷量、投与期間について再検討し、糖尿病患者についての追試が必要と考えられた。

文 献

- 1) Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Tomono Y and Koide H (1994) : Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int*, **45**, 1593-1605.
- 2) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW and Striker G (1994) : The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*, **330**, 877-884.
- 3) Cosmo SD, Earle K and Viberti GC (1993) : Glucose-induced changes in renal hemodynamics in proteinuric type 1 (insulin-dependent) diabetic patients : inhibition by acetylsalicylic acid infusion. *Diabetologia*, **36**, 622-627.
- 4) Zhang PL, Mackenzie HS, Troy JL and Brenner BM (1994) : Effect of an atrial natriuretic peptide receptor antagonist on glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol*, **4**, 1564-1570.
- 5) Nakamura H, Ito S, Ebe N and Shibata A (1993) : Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients. *Diabetes Care*, **16**, 1071-1075.