



第7回 臨床研究実施のための講習会
2025年11月5日(水) 18:00~19:00
金沢大学附属病院アネックス棟1階多目的室(Web)

慢性腎臓病(CKD)患者を対象とした酒粕研究の軌跡

～資金獲得から実施・成果までの苦労と工夫～

附属病院栄養管理部
徳丸 季聡

発表内容に関連し、発表者に開示すべきCOI関係にある企業などはありません

研究を始めるきっかけ

三つ子の魂百まで(?)

- 大学を卒業し最初に就職した東海大学医学部附属病院は、管理栄養士が腎疾患の栄養管理や研究に積極的に関わっている施設だった



東海大学医学部附属病院(入職当時)
<https://www.hazoku-hosp.tokai.ac.jp/about/>

腎臓病病態栄養専門管理栄養士

- 高度な専門性を発揮できる管理栄養士の育成を図るため、厚生労働省の委託事業(委託先: 日本栄養士会)として2013年度から「管理栄養士専門分野別育成事業」が実施されている
- 平成27(2015)年度より、腎臓病病態栄養専門管理栄養士がスタートした

➢2016年より、腎臓病病態栄養専門管理栄養士の第1期生として活動を開始した

CKD患者を対象とした酒粕研究の軌跡

1. 研究を始めるきっかけ
2. “足し算”のCKD食事療法の開発に向けて
3. AMED・プロトコール作成研究
4. プロトコール作成における課題と対応
 - a. 酒粕の成分分析
 - b. 酒粕レシピ作成
 - c. 予備試験の実施
5. 作成したプロトコールに基づいた臨床試験の内容と結果

酒粕 (Sake lees)



高度な専門性を発揮できる管理栄養士とは？

自身の専門性のイメージ

- 病態や治療に詳しい
- 最新のエビデンスを患者さんに上手に説明ができる
- 研修会などでたくさんの講師を担当している
- 多くの学会発表実績がある など



➢1年間活動したが、専門性が高まっている実感がわからない

エビデンスを作ることは専門性のひとつ

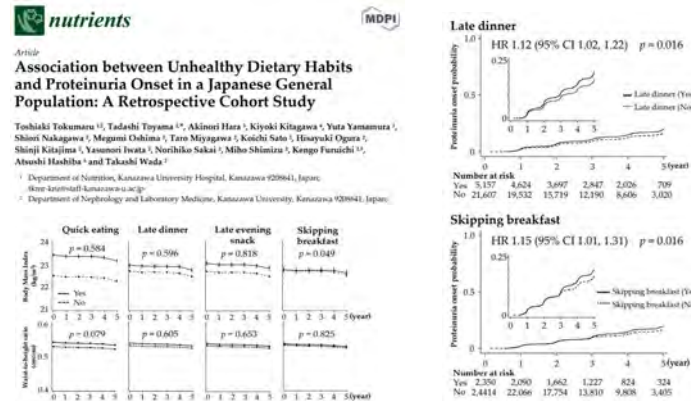
- 金沢大学腎臓内科の医師に相談
 1. 臨床業務がしっかりできる人は、研究も上手にできる
 2. 研究が上手にできれば、臨床業務の質が上がる
 3. 研究成果が得られれば、多くの患者さんに貢献できる

➢大学院に進学して、エビデンスを創出できる専門性を身に付けよう



修士課程で研究のいろはを学ぶ

朝食の欠食や遅い夕食は腎障害の代表的な所見である蛋白尿出現と関連する



CKD患者を対象とした酒粕研究の軌跡

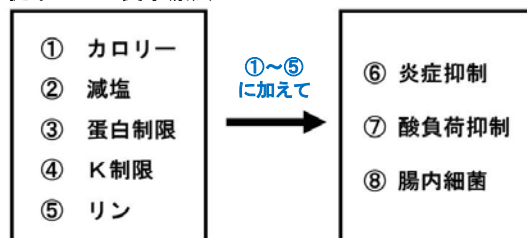
1. 研究を始めるきっかけ
2. “足し算”のCKD食事療法の開発に向けて
3. AMED・プロトコル作成研究
4. プロトコル作成における課題と対応
 - a. 酒粕の成分分析
 - b. 酒粕レシピ作成
 - c. 予備試験の実施
5. 作成したプロトコルに基づいた臨床試験の内容と結果



CKD食事療法においてパラダイムシフトが起きている

従来のCKD食事療法

新しい概念のCKD食事療法

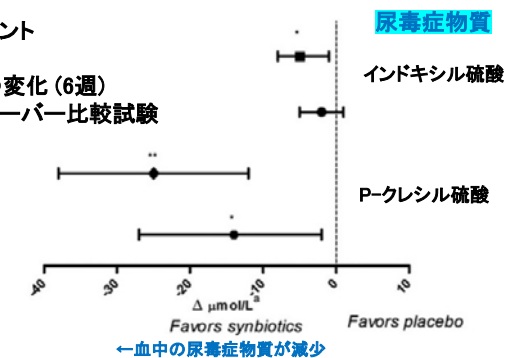


金内 雅夫. 日本臨床生化学会誌 Vol. 49, No. 2, 2019

- ⑥ 炎症抑制: 食事性炎症指数の高い食品(単純糖質や飽和脂肪酸など)を避ける
n-3系脂肪酸を食事に取り入れる
- ⑦ 酸負荷抑制: 食事性酸負荷が高い食品(肉やチーズなど)を避ける
- ⑧ 腸内細菌: プレバイオティクス(食物繊維など)やプロバイオティクス(発酵食品など)

シンバイオティクスのサプリメントにより血中の尿毒症物質が減少する

- P CKD患者 (n = 37)
- I シンバイオティクスのサプリメント
- C プラセボ
- O 血中インドキシル硫酸濃度の変化(6週)
- D 二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験



Rossi M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016

“足し算”のCKD食事療法の開発に向けて

引き算・足し算のCKD食事療法

- ・減塩、たんぱく質制限、カリウム制限、リン制限など“引き算”のCKD食事療法の、意欲の維持が難しい場合がある
- ・“足し算”のCKD食事療法が確立されれば、治療の選択肢が増える
- ・比較的值段の高いサプリメントではなく、日常の食事の中で無理なく取り入れられる食事療法が理想的である



➤ 足し算のCKD食事療法に効果が期待できそうな食品を検討した

酒粕はCKD患者に適したプロ・プレバイオティクスとなる可能性がある

- ・CKD患者の腸内にはディスバイオーシス(DysB)が存在することが知られ、DysBは腸管内の尿毒症物質増加を来し、CKD進展に関与する可能性がある。
Ramezani A, et al. Am J Kidney Dis 2016
Anders HJ, et al. Kidney Int 2013
- ・DysBの治療として、プレ・プロバイオティクスが注目されているが、CKD患者はリンやカリウムの制限により、導入が困難な症例がある。
- ・酒粕は多くの菌と食物繊維を含み、リンやカリウムは少なく、食塩は含まないためCKD患者に適しており、CKD食事療法として有用である可能性がある。
- ・しかし、CKD患者を対象とした酒粕を用いた研究はこれまで存在しない。

➤ CKD患者に対する酒粕を用いた研究を計画する

酒粕はCKD患者に適したプロ・プレバイオティクスとなる可能性がある

酒粕の特長

- ・有益菌や食物繊維が含まれ、プロ・プレバイオティクス両者の働きをもつ
- ・リンやカリウムの含有量が少なく、食塩は含まない
- ・ヒトの便秘改善効果が報告されている



渡辺 敏郎, 日本醸造協会誌 2012年

- ・発酵食品はL-アミノ酸の光学異性体であるD-アミノ酸を含んでいる

伊豆 英恵 ほか, 日本醸造協会誌 2015年

- ・D-アラニン、D-セリンが腎に保護的に作用することを報告している

Nakade Y, Iwata Y, Wada T, et al. JCI Insight 2018
Nakade Y, Iwata Y, Wada T, et al. Am J Physiol Renal Physiol 2022

酒粕は電解質異常などの問題を生じる可能性が低く、
CKD患者へのプロ・プレバイオティクスとして好ましい特長を有する

CKD患者を対象とした酒粕研究の軌跡

1. 研究を始めるきっかけ
2. “足し算”のCKD食事療法の開発に向けて
3. AMED・プロトコール作成研究
4. プロトコール作成における課題と対応
 - a. 酒粕の成分分析
 - b. 酒粕レシピ作成
 - c. 予備試験の実施
5. 作成したプロトコールに基づいた臨床試験の内容と結果

金沢大学附属病院



金沢大学附属病院 <https://web.hoop.kanazawa-u.ac.jp/guide/index.html>

CKD患者に対する酒粕を用いた研究を計画する

- CKD患者を対象とした臨床研究に取り組みたいが、ノウハウや資金が乏しい



- 金沢大学附属病院・先端医療開発センターに相談した



- 研究プロトコル作成を目的とした研究助成があることを知る



- 大学院の指導医と相談の結果、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) のプロトコル作成研究に応募することになった

AMED・プロトコル作成研究



- AMED(エーメド)は、医療分野の研究開発およびその環境整備の中核的な役割を担う機関として、2015年4月に設立された。
- 基礎から実用化までの一貫した医療研究開発の推進と、その成果の円滑な実用化を図るとともに、研究開発環境の整備を総合的かつ効果的に行うための様々な取組を行う国立研究開発法人である。

1. 「統合医療」に関する科学的知見の収集に関する研究

1-1 漢方、鍼灸および各種療法に関する科学的知見を創出するためのプロトコル作成研究

研究開発課題名	機関名	研究開発代表者名	職名
慢性腎臓病患者に対する酒粕を用いた食事療法による血中の尿毒症物質の減少効果を明らかにするためのプロトコル作成研究	金沢大学	徳丸 季聡	栄養管理室長

出典: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構ホームページ (https://www.amed.go.jp/koubo/14/03/1403C_00007.html)



令和3年度「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業
1.1 漢方、鍼灸および各種療法に関する科学的知見を創出するための
プロトコル作成研究

2021年2月19日(金)

<ヒアリング審査時の資料>

慢性腎臓病(CKD患者に対する酒粕を用いた 食事療法による血中の尿毒症物質の減少効果を 明らかにするためのプロトコル作成研究

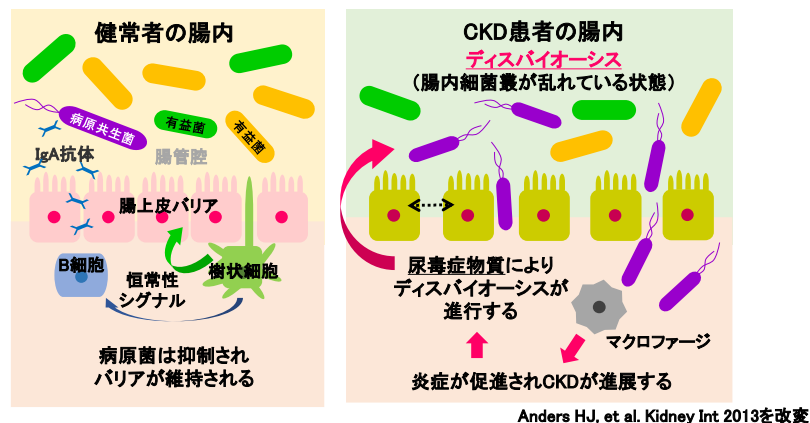
徳丸 季聡^{1) 2)}, 中出 祐介^{1) 3)}, 岩田 恭宜^{1) 4)}

- ¹⁾ 金沢大学大学院 腎臓内科学
- ²⁾ 金沢大学附属病院 栄養管理部
- ³⁾ 金沢大学附属病院 検査部
- ⁴⁾ 金沢大学附属病院 感染制御部

プレゼンテーションの内容

- 研究開発の背景
- 本研究の概要(PICO-D)
- 本プロトコル研究で解決する課題
- 本プロトコル研究の実施体制
- 臨床研究法への対応状況等

CKD患者ではディスバイオーシスが存在し CKD進展に関与している可能性がある



ディスバイオーシスに対する治療として プロ・プレバイオティクスが行われている

プロバイオティクス

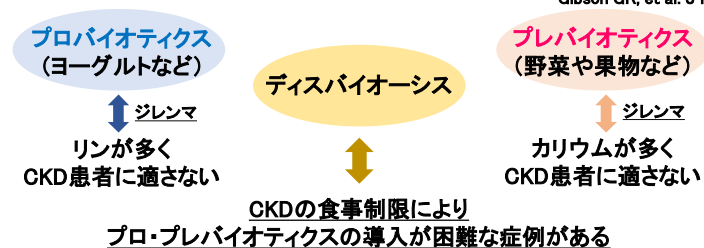
- 腸内細菌叢に有益な作用をもたらす微生物(有益菌)を摂取する

Fuller R. J Appl Bacteriol 1989

プレバイオティクス

- 腸内の有益菌の栄養源となる食物繊維などを摂取する

Gibson GR, et al. J Nutr 1995



本研究の概要(PICO-D) 案

- P CKDステージ3から5 (eGFR <60 mL/分/1.73 m²)の外来患者 80例
(除外: アルコール不耐症、過去1ヶ月以内の抗菌薬投与)
- I 従来治療に**酒粕レシピ**を用いた食事療法(管理栄養士による栄養指導)
(酒粕の摂取量 30~50g/日)
- C 従来治療に通常の食事療法(管理栄養士による栄養指導)
- 主要: 24週後の血中の尿毒症物質濃度の変化率
O (インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド)
副次: 便性状(Bristolスケール)と回数、eGFR など
- D 非盲検ランダム化比較試験

eGFR: 推算糸球体濾過量

検討中の酒粕レシピ

安価で古くから親しまれている酒粕は、豊富なレシピ展開が可能である

酒粕:

酒母・蒸米・麴・水を発酵させた醪(もろみ)から日本酒を搾り出す過程で得られる副産物



アルコールが揮発し、またペースト状であるため、炒め物や和え物など水気が少ない料理にもなじみやすくなる

本プロトコール研究で解決する課題

1. 酒粕の種類選択

- 酒粕は種類(酒造メーカー、精米歩合など)によって質が異なるため、介入に適した酒粕の選択が重要となる(⇒有用性・機序解明)

2. 酒粕摂取の方法

- 患者がどのように酒粕を摂取するか検討を要する(⇒遵守率を高める工夫)

3. 酒粕の摂取量および介入期間

- 摂取量は30~50 g/日、介入期間は24週としているが、詳細な検討を要する(⇒介入の条件設定)

➤AMEDプロトコール作成研究に採択された

本研究プロトコール作成における課題

1. 酒粕の種類選択

- 酒粕は種類(酒造メーカー、精米歩合など)によって質が異なるため、介入に適した酒粕の選択が重要となる

➤有用性・機序解明 → [a. 酒粕の成分分析](#)

2. 酒粕摂取の方法

- 患者がどのように酒粕を摂取するか検討を要する

➤遵守率を高める → [b. 酒粕レシピ作成](#)

3. 酒粕の摂取量および介入期間

- 摂取量は30~50 g/日、介入期間は24週としているが、詳細な検討を要する

➤介入の条件設定 → [c. 予備試験の実施](#)

CKD患者を対象とした酒粕研究の軌跡

1. 研究を始めるきっかけ

2. “足し算”のCKD食事療法の開発に向けて

3. AMED・プロトコール作成研究

4. プロトコール作成における課題と対応

a. 酒粕の成分分析

b. 酒粕レシピ作成

c. 予備試験の実施

5. 作成したプロトコールに基づいた臨床試験の内容と結果

金沢大学大学院(医薬保健学類)



金沢大学HP <https://www.kanazawa-u.ac.jp/en/kanadon/>

a. 酒粕の成分分析における問題点と対策

1. 酒粕の種類選択

- [問題点] 酒粕は種類(酒造メーカー、精米歩合など)によって質が異なる
- [対策] 金沢大学が販売する清酒の酒造メーカーに固定し、精米歩合・ロット・加熱前後により成分に違いを生じるかを確認する

2. 酒粕の採取条件

- [問題点] 酒粕は保管状態や時間経過で成分が変化することが想定され、採取条件が重要となる
- [対策] 保管状態や時間経過が追跡できるよう、酒造メーカーの協力を得る

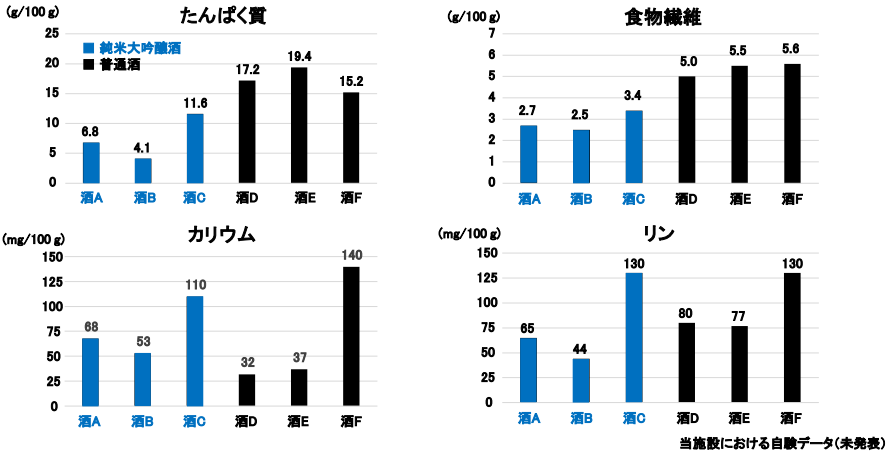
地元及び全国に流通する清酒の酒粕の成分分析を実施した

銘柄	所在地	製造年月	分類	精米歩合	メーカー管理下での 常温保存
酒A	石川県金沢市	2021年5月	純米大吟醸	50%	なし
酒B	山口県岩国市	2022年10月	純米大吟醸	23%	なし
酒C	京都府京都市	2022年10月	純米大吟醸	50%	なし
酒D	兵庫県西宮市	2022年3月	普通酒	-	あり
酒E	兵庫県神戸市	2022年10月	普通酒	-	あり
酒F	兵庫県西宮市	2022年11月	普通酒	-	なし

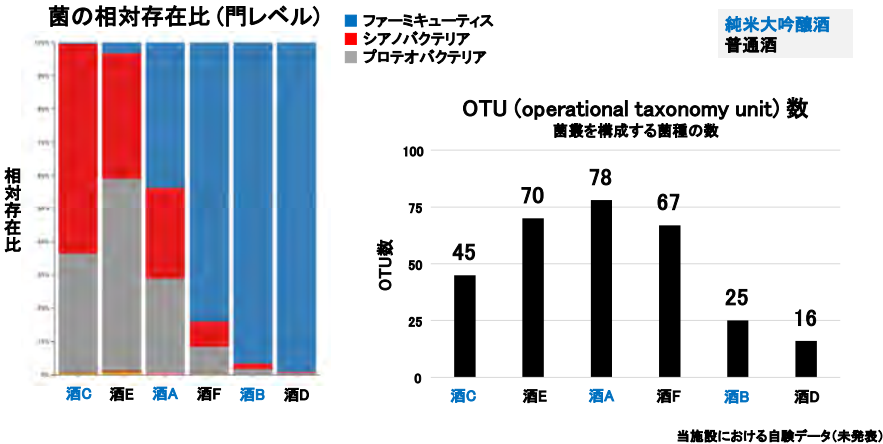
- ・ 比較対照の酒粕は、臨床試験に使用した酒粕および清酒の流通量上位の銘柄（帝国データバンク 2017年）のうち、メーカーから酒粕提供の協力が得られたものとした
- ・ 精米歩合：玄米を削った際の歩留まり（例：精米歩合25%は玄米を重量あたり75%削っている）

当施設における自験データ（未発表）

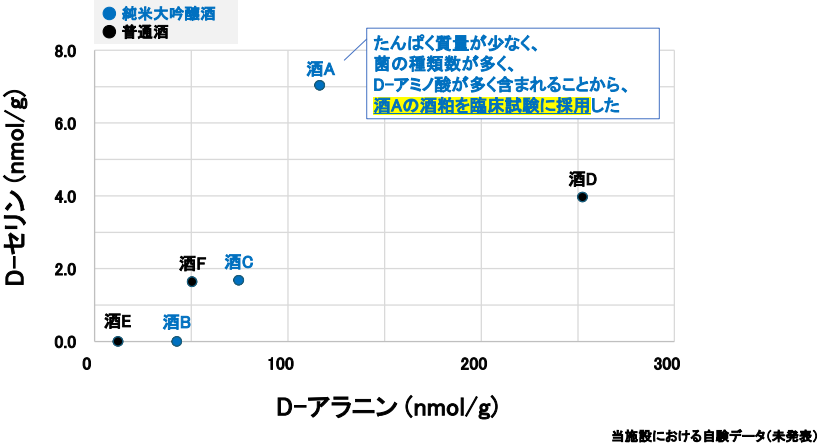
酒粕中の主な栄養素量



酒粕の菌叢



酒粕のD-アミノ酸量



b. 酒粕レシピ作成

患者説明用資料

酒粕ペースト

- 酒粕は固形のため、調理に用いる場合はペースト状に加工したものをを用いると調理が簡単です
- ペースト状に加工する過程でアルコール分を揮発させることができます



酒粕ペーストの作り方

- 器に酒粕4に対し水1を入れ、電子レンジで10秒加熱する(ラップ不要)
- ①をスプーンやゴムベラで練り合わせ、さらに10~20秒加熱する
- 酒粕は焦げやすいため、使用する酒粕量に応じて電子レンジにかける時間や水の分量を調整ください
- ゴムベラがあると調理がしやすくなります。ゴムベラは100円ショップでも購入できます

酒粕レシピの一例

患者説明用資料

酒粕リンゴジュース

酒粕 25g

【材料】
酒粕ペースト 25g
りんごジュース 1カップ
水 適量

【作り方】
① コップに酒粕ペーストを入れ、少量ずつりんごジュースを加え混ぜる
② 水を適量入れる

【ポイント】
・リンゴジュースをオレンジジュースに置き換えても美味しです。
・オレンジジュースはカリウムが高いです。カリウム制限を指示されている方は控えましょう。

酒粕ホットケーキ

酒粕 25g

【材料】
酒粕ペースト 25g
牛乳 100cc
ホットケーキミックス 75g
卵 1個
バター 10g

【作り方】
① ボールに酒粕ペースト、卵、牛乳を入れ混ぜ合わせ、ホットケーキミックスを加えさらに混ぜる
② フライパンにバターを入れ熱し、①を流し入れ両面を焼く

【ポイント】
まとめて作って冷凍保存しておくとう便利です

長崎大学病院 栄養管理室と協力して作成

c. 予備試験の実施

目的

- 酒粕の摂取量と介入期間の検討

評価の視点

- 人の便中毒素や腸内細菌叢への影響の観点から、酒粕摂取量と介入期間を検討する
- 腎保護作用が確認されているD-アミノ酸の血中濃度の観点から、酒粕摂取量を検討する
- 設定した酒粕摂取量が遵守可能であるかを確認する

CKD患者における臨床試験の前段階として
非CKD患者を対象に酒粕が尿毒症物質に及ぼす作用を調査する

	本研究	第1段階 (非CKDでの予備試験)	第2段階 (パイロット試験)	第3段階 (CKDでの検証)
目的		・作用機序に関する基礎データを得る ・効果が期待できる酒粕摂取量及び摂取期間を検討する	・症例数設計に必要な情報(血中の尿毒症物質の変化)を得る ・安全性の評価	・CKD患者での酒粕摂取による血中尿毒症物質の減少効果を検証する
対象		非CKDの慢性便秘患者	CKD患者	CKD患者
方法		単群2用量の前後比較試験	パイロットRCT(単施設)	RCT(多施設)

RCT: ランダム化比較試験

対象・方法

対象

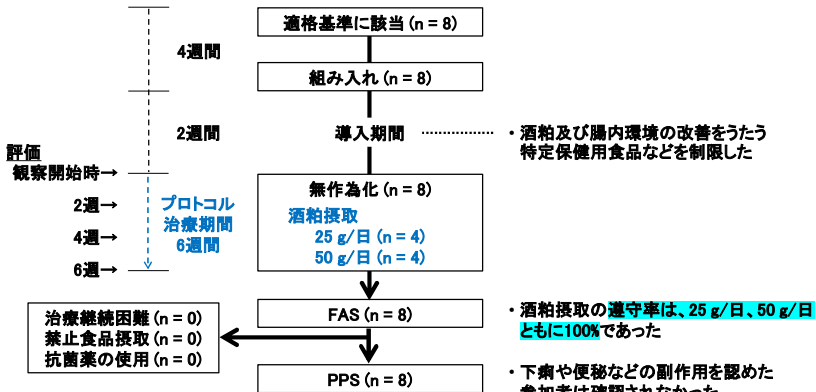
- ・ 目標症例数は、実現可能性から8例とした
- ・ 選択基準: 20歳以上、慢性便秘の診断基準に該当
- ・ 除外基準: アルコール不耐性
過去4週間以内の抗生物質使用歴
下痢や便秘を引き起こす薬剤の服用

方法

- ・ 試験デザインは単群2用量の前後比較試験とした
- ・ 介入は6週間の25 g/日あるいは50 g/日の酒粕摂取とした
- ・ 酒粕は金沢大学発の清酒の酒粕とし、独自に作成したレシピに基づき摂取した
- ・ 主要評価項目は開始時から2週目、4週目、6週目の便中尿毒症物質（インドール、p-クレゾール）の変化とした
- ・ 副次評価項目は便秘スコア（Constipation Scoring System: CSS）、便秘のQOLスコア（Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire: PAC-QOL）、便中菌叢、血漿D-アラニンの変化とし、同様に検討した

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

組み入れフローチャート



FAS, full analysis set; PPS, per protocol set.

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

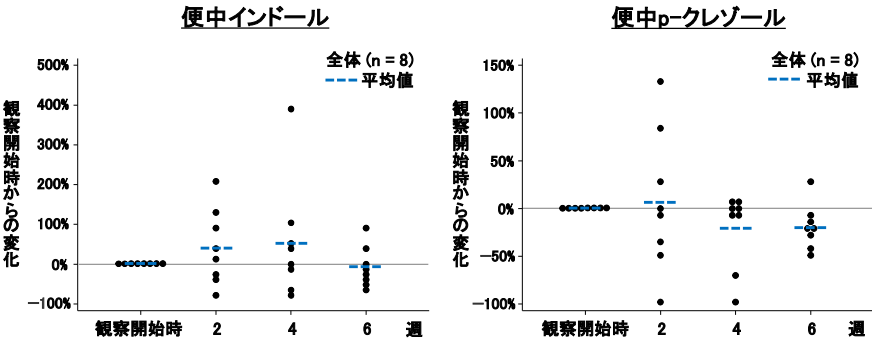
観察開始時の対象者背景

	全体 (n = 8)	酒粕 25 g (n = 4)	酒粕 50 g (n = 4)
年齢, 歳	46 (9)	44 (4)	49 (12)
女性, n (%)	6 (75)	3 (75)	3 (75)
Body mass index, kg/m ²	19.7 (2.7)	18.7 (0.7)	20.7 (3.7)
便中インドール, μ g/g	45 (26)	39 (33)	52 (20)
便中p-クレゾール, μ g/g	130 (27)	118 (39)	140 (35)
血漿D-アラニン, nmol/mL	0.89 (0.36)	0.72 (0.19)	1.06 (0.43)
CSS, 点	9.3 (3.0)	8.6 (1.3)	9.8 (4.3)
PAC-QOL, 点	43 (15)	40 (15)	46 (18)
栄養素摂取量			
エネルギー, kcal/day	1784 (332)	1804 (282)	1764 (422)
たんぱく質, g/day	64 (17)	56 (11)	71 (20)
食塩, g/day	9.2 (3.1)	7.6 (0.6)	10.9 (3.8)
食物繊維, g/day	12.5 (3.7)	11.1 (1.3)	13.9 (5.0)

平均 (標準偏差)、人数 (%)
CSSは最良0点、最不良30点、PAC-QOLは最良0点、最不良112点

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

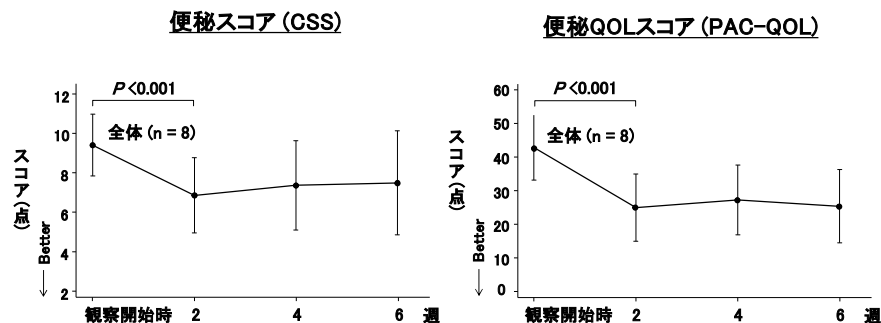
便中の尿毒症物質は4週以降に減少した



- ・ 検定値0に対する1標本t検定を行い、ボンフェローニ法でp値を補正した
- ・ 便中インドール、便中p-クレゾールとも有意差なし

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

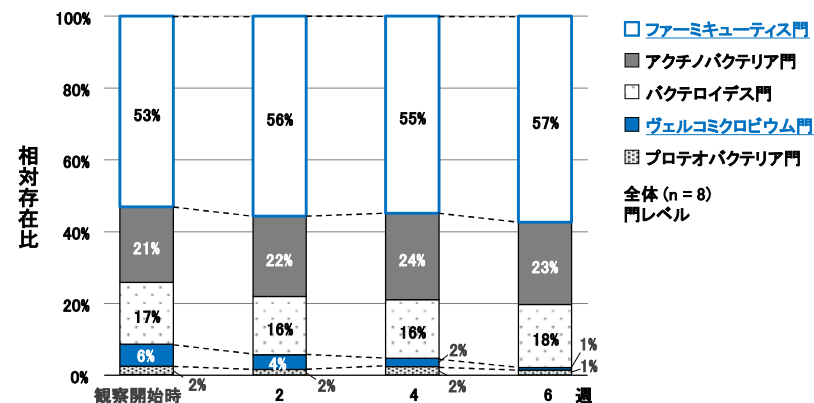
酒粕摂取により便秘スコアが改善した



・観測開始時と2週の合計スコアに対し、対応あるt検定を行った

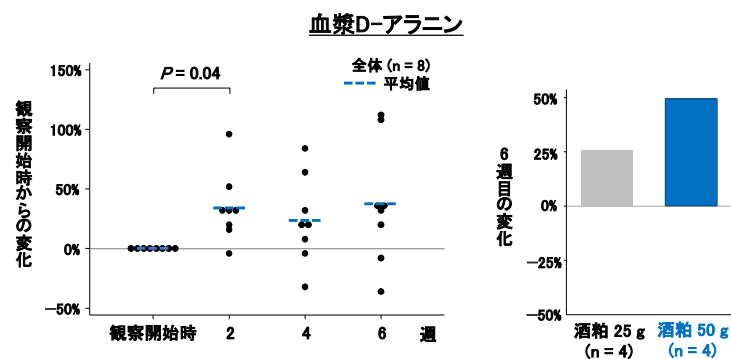
Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

ファーミキューティス門は増加し、ヴェルコミクロビウム門は減少した



Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

酒粕摂取により血漿D-アラニンが上昇した



・検定値0に対する1標本t検定を行い、ボンフェローニ法でp値を補正した

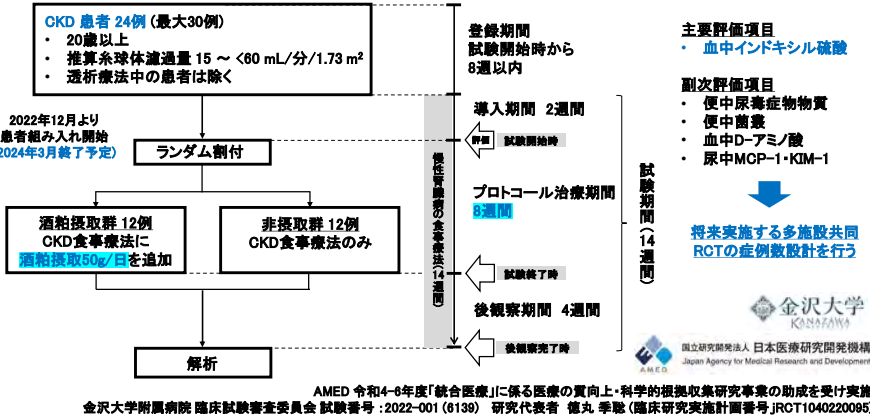
Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

結果のまとめ

1. 非CKDの慢性便秘患者8例を対象に、酒粕摂取と便中尿毒症物質、便秘スコア、便中菌叢、血漿D-アラニンの変化について検討した。
2. 便中のインドール、p-クレゾールは4週目・6週目に減少した。
3. 便秘スコア (CSS、PAC-QOL) は2週目に改善し、4週目以降も改善の状態を維持した。
4. 便中菌叢はファーミキューティス門は増加し、ヴェルコミクロビウム門は減少した。
5. 血漿D-アラニンは2週目に上昇した。
6. 血漿D-アラニンは、25 g/日に比べ50 g/日でより増加した(6週目)。

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. PLoS One 2025

慢性腎臓病患者に対する酒粕を用いた食事療法による
血中の尿毒症物質の変化を確認する非盲検パイロットランダム化比較試験



CKD患者を対象とした酒粕研究の軌跡

1. 研究を始めるきっかけ
2. “足し算”のCKD食事療法の開発に向けて
3. AMED・プロトコル作成研究
4. プロトコル作成における課題と対応
 - a. 酒粕の成分分析
 - b. 酒粕レシピ作成
 - c. 予備試験の実施
5. 作成したプロトコルに基づいた臨床試験の内容と結果

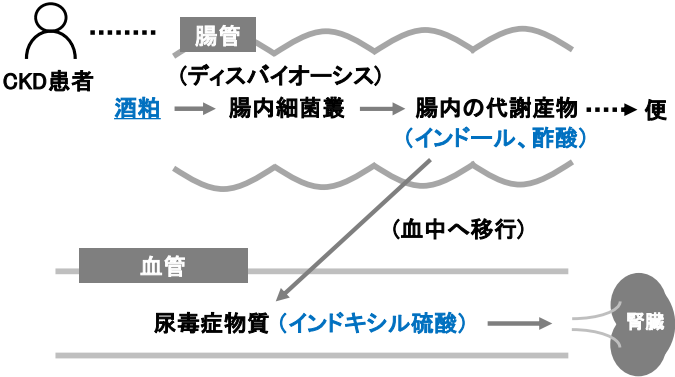


CKD患者を対象に酒粕が尿毒症物質に及ぼす作用を調査する

	第1段階 (非CKDでの予備試験)	本研究 第2段階 (パイロット試験)	第3段階 (CKDでの検証)
目的	・作用機序に関する基礎データを得る ・効果が期待できる酒粕摂取量及び摂取期間を検討する	・症例数設計に必要な情報(血中の尿毒症物質の変化)を得る ・安全性の評価	・CKD患者での酒粕摂取による血中尿毒症物質の減少効果を検証する
対象	非CKDの慢性便秘患者	CKD患者	CKD患者
方法	単群2用量の前後比較試験	パイロットRCT (単施設)	RCT (多施設)

RCT: ランダム化比較試験

本研究の仮説と目的



通常のCKD食事療法に酒粕摂取を追加し、血中インドキシル硫酸の変化を評価する

対象・方法

対象

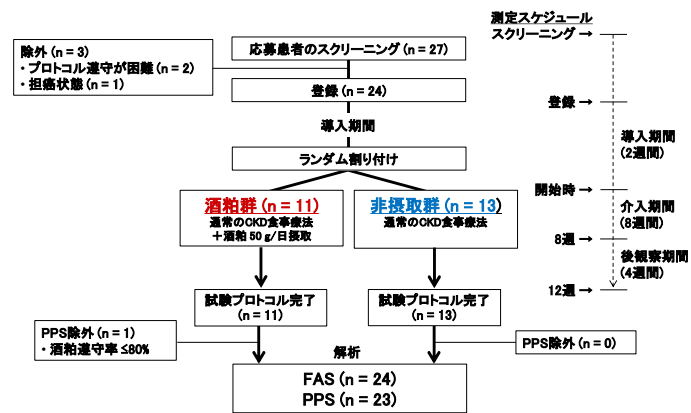
- ・ 目標症例数は、パイロット試験の推奨に基づき24例(片群12例)とした
- ・ 選択基準: 20歳以上、CKDの診断基準に該当
- ・ 除外基準: 透析療法、抗菌内服薬及び整腸剤の内服、アルコール不耐症 等

方法

- ・ 2週間の導入期間後、酒粕群と非摂取群にランダムに割り付けた
- ・ **介入は**、酒粕群はCKD食事療法(たんぱく質 0.6 ~1.0 g/kg)に加え、**酒粕50 g/日を8週間摂取**し、非摂取群はCKD食事療法のみとした
- ・ 酒粕は金沢大学発の清酒の酒粕とし、独自に作成したレシピに基づき摂取した
- ・ **主要評価項目**は開始時から8週後の**血中インドキシル硫酸の変化**とした
- ・ 副次評価項目は便中インドール、便中酢酸、Chao-1などの変化とした
- ・ 副次解析として、血中インドキシル硫酸の開始時、8週、12週の変化を評価した

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. in submission

酒粕群11例、非摂取群13例の全例が脱落なく試験を完遂した



FAS, full analysis set; PPS, per protocol set.

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. in submission

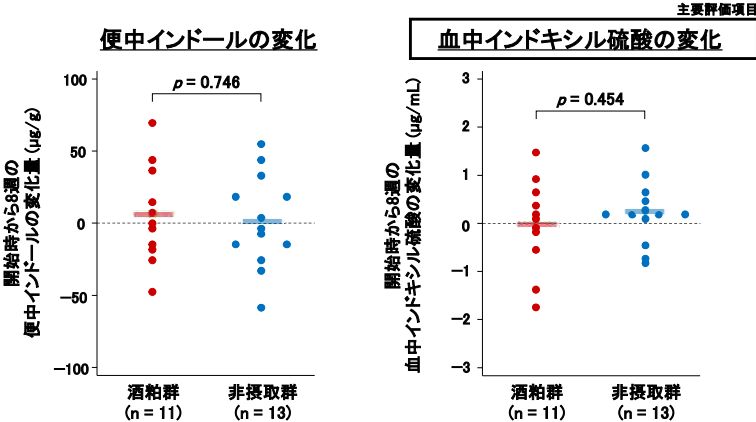
試験開始時の患者背景

項目	全体 (n = 24)	酒粕群 (n = 11)	非摂取群 (n = 13)
年齢, 歳	68 (11)	67 (10)	70 (13)
女性, n (%)	13 (54)	7 (64)	6 (46)
BMI, kg/m ²	23.4 (3.7)	23.3 (4.8)	23.5 (2.6)
収縮期血圧, mmHg	135 (21)	131 (20)	139 (21)
拡張期血圧, mmHg	78 (10)	74 (8)	81 (10)
ヘモグロビン, g/dL	12.5 (1.2)	12.4 (1.2)	12.5 (1.2)
尿素窒素, mg/dL	24 (6)	23 (6)	25 (6)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	36 (9)	38 (10)	35 (7)
リン, mEq/L	4.3 (0.3)	4.2 (0.3)	4.3 (0.3)
カリウム, mg/dL	3.7 (0.7)	3.9 (0.8)	3.5 (0.6)
インドキシル硫酸, µg/mL	2.8 (1.7)	3.0 (1.8)	2.6 (1.5)
尿蛋白, g/gCr	0.26 (0.07, 0.64)	0.24 (0.05, 0.35)	0.30 (0.07, 0.65)
便中インドール, µg/g	31 (16, 53)	35 (21, 54)	28 (15, 37)
酢酸, mg/g *	4.2 (2.1)	3.3 (1.4)	4.9 (2.3)
間診 エネルギー, kcal/day	1696 (308)	1688 (346)	1703 (287)
たんぱく質, g/day	57 (12)	55 (12)	59 (12)
食物繊維, g/day	12 (3)	12 (3)	12 (4)
食塩, g/day	7.1 (2.0)	6.6 (1.9)	7.5 (2.1)

データは平均値(標準偏差)、n(%)または中央値(25, 75パーセンタイル)で表記、GFR:推定糸球体濾過量、* n = 22

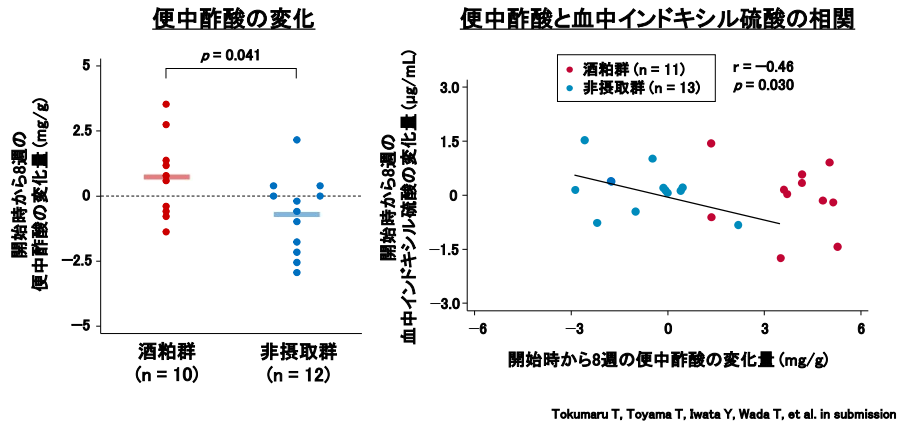
Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. in submission

酒粕摂取開始8週時点では
血中インドキシル硫酸の変化は観察されなかった

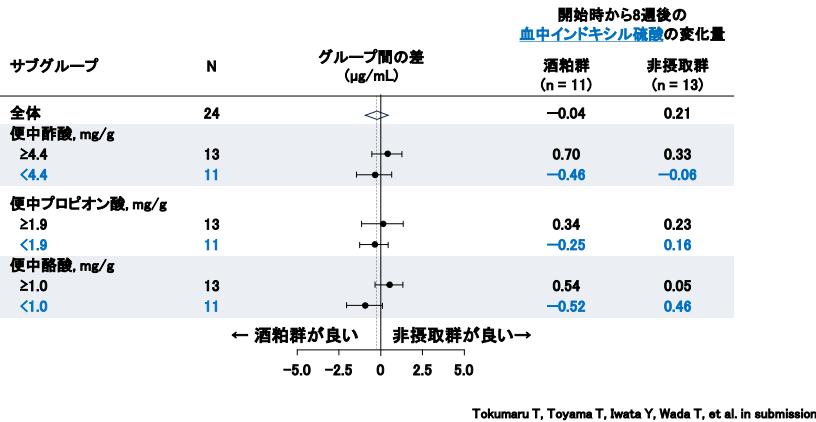


Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. in submission

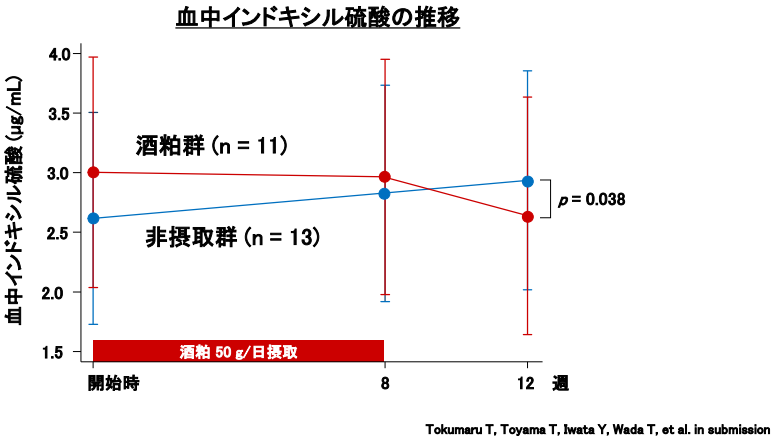
便中酢酸が増加し、血中インドキシル硫酸の変化と関連した



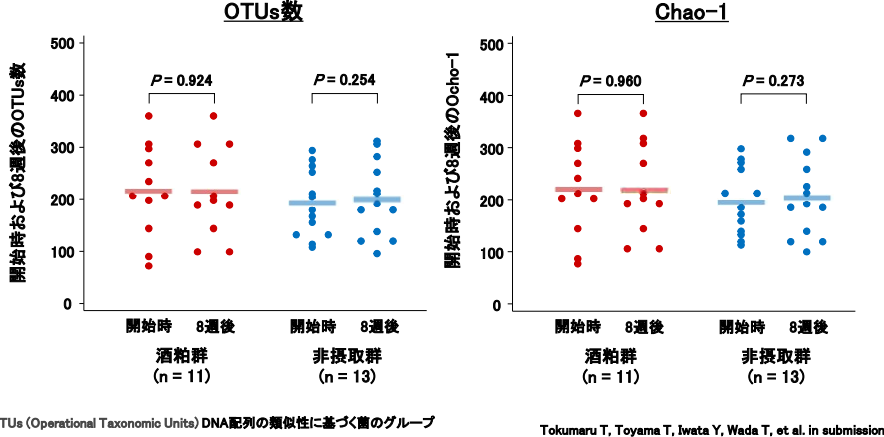
開始時点の短鎖脂肪酸が低い集団において
酒粕摂取によりインドキシル硫酸が低下する傾向が確認された



後観察期間を含めた12週後、血中インドキシル硫酸に低下を認めた



便中菌叢の多様性に関する指標に変化は確認されなかった



便中の種レベルの菌において、酒粕摂取前後で変化が確認された

Phylum (門)	Family (科)	Species (種)	酒粕群 (n = 11)			非摂取群 (n = 13)			p-value
			開始時	8週後	差	開始時	8週後	差	
Firmicutes	Lachnospiraceae	<i>symbiosum</i>	0.08 (0.04)	0.10 (0.05)	0.01 (0.09)	0.06 (0.04)	0.03 (0.04)	-0.03 (0.02)	0.035
		<i>faecis</i>	0.46 (0.20)	0.14 (0.43)	-0.32 (0.31)	0.25 (0.21)	1.26 (0.40)	1.02 (0.54)	0.016
		<i>gnavus</i>	0.89 (0.27)	1.94 (0.45)	1.05 (0.66)	1.39 (0.25)	1.01 (0.41)	-0.38 (0.35)	0.003
	Ruminococcaceae	<i>pullioecorum</i>	0.31 (0.11)	0.24 (0.12)	-0.07 (0.14)	0.45 (0.10)	0.58 (0.11)	0.13 (0.17)	0.037
	Erysipelotrichaceae	<i>spiroforme</i>	0.01 (0.01)	0.07 (0.02)	0.05 (0.03)	0.02 (0.01)	0.01 (0.02)	-0.00 (0.01)	0.004

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. in submission

考察

- 本パイロット試験では、8週目に短鎖脂肪酸の一種である便中の酢酸の上昇と血清インドキシル硫酸の低下との間に相関関係が認められた。
 - ベースラインの便中短鎖脂肪酸が低いほど、血清インドキシル硫酸が低下しやすい傾向が確認された。
- 酒粕の摂取により、腸管上皮バリアの機能維持に関与する短鎖脂肪酸の産生が増加し、腸管上皮バリア機能が高まった結果、血中への尿毒症物質の移行が抑制された可能性がある。
 - 先行研究では、CKD患者を対象としたシンバイオティクスに関する研究では、小腸透過性が改善し、その効果は1ヵ月のフラッシュアウト期間後も持続することが報告されている。

Cosola C, et al. Toxins (Basel) 2021

結果のまとめ

- CKD患者を対象とした、酒粕を用いた非盲検パイロットランダム比較試験を実施した。
- 目標症例数である24例(酒粕群11例、非摂取群13例)を登録し、全例が脱落なく試験を完遂した。
- 主要評価項目である血中インドキシル硫酸は変化が観察されなかった。
- 便中酢酸は酒粕群において有意に増加し、血中インドキシル硫酸の減少と相関が確認された。
- 開始時点の短鎖脂肪酸が低い集団において、酒粕摂取によりインドキシル硫酸が低下する傾向が確認された。

Tokumaru T, Toyama T, Iwata Y, Wada T, et al. in submission

本パイロット試験から得られた知見による多施設共同RCTの検討

RCT(ランダム化比較試験)

エンドポイント

- 酒粕摂取開始から12週後の血中インドキシル硫酸濃度

サンプルサイズ設計

- 期待される群間差: 0.7 (介入 -0.4, 対照 + 0.3)
- 有意水準: 0.05
- 検出力: 0.8
- 標準偏差: 0.8 (合成標準偏差より設定)
- N=44 (介入群 22, 対照群 22)

解析

- 酒粕摂取開始時、8週後(または6週後)、12週後の計3ポイントのデータを用いる

本研究課題の成果物である多施設共同RCTの研究デザイン

- 対象(P) CKDステージ3aから4のCKD患者 44例(片群22例)
介入(I) 12週間の通常のCKD食事療法+酒粕 50g/日
対照(C) 12週間の通常のCKD食事療法
アウトカム(O)
主要評価項目：開始時から12週の血中インドキシル硫酸の変化量
副次評価項目：便中短鎖脂肪酸、便中インドール、便中菌叢
※解析は開始時、8週後(または6週後)、12週後の計3ポイントのデータを使用
デザイン(D) 非盲検ランダム化比較試験

➤多施設共同RCT実施に向けて、体制整備を進めていきたい

CKD患者を対象に酒粕が尿毒症物質に及ぼす効果^{計画}を調査する

	第1段階 (非CKDでの予備試験)	第2段階 (パイロット試験)	^{計画} 第3段階 (CKDでの検証)
目的	・作用機序に関する基礎データを得る ・効果が期待できる酒粕摂取量及び摂取期間を検討する	・症例数設計に必要な情報(血中の尿毒症物質の変化)を得る ・安全性の評価	・CKD患者での酒粕摂取による血中尿毒症物質の減少効果を検証する
対象	非CKDの慢性便秘患者	CKD患者	CKD患者
方法	単群2用量の前後比較試験	パイロットRCT(単施設)	RCT(多施設)

RCT：ランダム化比較試験

CKD患者を対象とした酒粕研究の軌跡

1. 研究を始めるきっかけ
2. “足し算”のCKD食事療法の開発に向けて
3. AMED・プロトコール作成研究
4. プロトコール作成における課題と対応
5. 作成したプロトコールに基づいた臨床試験の内容と結果



- 臨床業務がしっかりできる人は、研究も上手にできる
研究が上手にできれば、臨床業務の質が上がる
研究成果が得られれば、多くの患者さんに貢献できる

