原著：

低蛋白食実行者に見出された 腎不全進行完全抑止例の特徴について

椎 貝 達 夫*, 羽 田 俊 彦*, 服 部 光 治*, 岩 本 均*,
前 田 益 孝*, 大 和 田 章*, 加 藤 邦 彦*

慢性腎不全 (CRF) 進行抑制のための低蛋白食 (LPD) を中心とした総合治療「取手方式」が始められて7年が経過し、受診した総症例数は486例に、現在通院中の症例は219例に達している。

その中で治療開始以前は進行を示していたにもかかわらず、治療開始以後12か月以上最長54か月にわたって血清クレアチニン値が変化せず、クレアチニン・クリアランス (Ccr) は前値の5%以内の変化に止まっている12例を見出した。全例 LPD (0.6 g/kg/day 目標) が良く実行されており、Ccr は16～32 ml/min, 平均 20.9 ± 1.3 (SE) ml/min で、原疾患は慢性糸球体腎炎 (CGN) 10例、腎硬化症 (NSC) 2例である。LPD を実行しながら腎不全の進行を示した10例、(CGN 9例、腎硬化症1例) と比較すると、進行停止群では 0.4 ± 0.2 g/day であったのに対し、進行群では 1.6 ± 0.3 g/day と多く ($P < 0.001$)、また蛋白摂取量 (PI) を比較すると、両群の平均値は 0.62 ± 0.02 g/kg/day, 0.60 ± 0.02 g/kg/day と有意差はないが、個々の例の PI の変動係数 (CV) を比較すると、進行停止群では $10.8 \pm 0.6\%$ であるのに対し、進行群では 19.5 ± 1.3 と停止群で有意に減少していた ($P < 0.05$)。

この成績より、Ccr が16 ml/min 以上で UPE が少ない CRF 例では LPD (0.6 g/kg/day) を日毎の PI の変動を少なく実行できれば、CRF 進行の完全停止が得られる可能性が示された。

①慢性腎不全 ②慢性腎不全の進行 ③低蛋白食 ④尿蛋白排泄量 ⑤慢性糸球体腎炎

緒 言

1984年 Rosman ら¹⁾によって対照を置いた無作為わりつけ試験 (randomized controlled trial, RCT) による低蛋白食 (low protein diet, LPD) の慢性腎不全 (chronic renal failure, CRF) 進行抑制効果が報告されて以来、続々と発表された RCT の結論は同じく抑制効果ありとするものであった²⁻⁴⁾。しかし最近行なわれた大規模、多施設の RCT においては LPD の効果が疑問視されている^{5,6)}。とくに1994年に報告された米国の MDRD 試験⁶⁾は対象症例数も多く、きわめて綿密に計画された試験であり、この論文の分析方法については筆者らが指摘した問題点⁷⁾はあるにせよ、この否定的な結論が腎専門医に与えた影響は大きい。

わが国においては LPD に関する RCT を行なうこ

とは不可能に近い。試験に参加した患者がもし不利益を蒙った場合、それを補償する契約はなり立ち難いし、また自ら治療に参加し、医療の進歩に貢献しようという気風も育っていないからである。

1987年以来、当施設で開始された CRF 進行抑制のための LPD を中心に置いた総合治療「取手方式」⁸⁻¹³⁾ の第1の目的は LPD の実行者の比率を高めることに置かれ、LPD の有効性については後向き検討に終止せざるを得ず、欧米の報告に比し質的に劣る内容しか報告できないできた。

しかし取手方式開始以来7年が経過し、治療に参加したのべ493例の進行速度を見返してみると、12か月間以上の長期にわたってそれまで進行性だった腎障害が完全に停止している例を見出した。たんに進行速度を遅くしただけでなく、完全抑止が得られることになる、LPD の意義も大きく見直されることになる。進行停止例を進行例と比較し、進行停止例の特徴を明らかにすることがこの報告の目的である。

* 総合病院取手協同病院内科
(受付：1994年12月26日)

方 法

1. 取手方式

本方式はLPDの実行、高血圧の治療、処方された薬剤の完全服用のために患者への検査データの開示、自宅での24時間蓄尿、家庭血圧測定、月1回の患者勉強会など患者のセルフマネージメントの比率を高めた総合治療である⁸⁻¹³⁾。LPDはクレアチニン・クリアランス(Ccr)16 ml/min/1.73 m²以上の例には蛋白摂取量(protein intake, PI) 0.6 g/kg 理想体重/day を目標とし、血圧の調節目標は収縮期血圧140~120 mmHg, 拡張期血圧85~65 mmHgとしている。LPD0.6 g/kg/day を目標とし、それが実行されていると判断される、0.7 g/kg/day 未満がつねに守られている例の率は年々上昇し、94年3月には80.4%に達している¹⁴⁾。

2. 症例の抽出方法

12か月以上治療に参加しているCcr16~60 ml/minでLPD0.7 g/kg/day 未満がつねに実行されている症例中より12か月間以上Ccrの変化が治療開始時の5%以内に止まっている例を抽出し、進行停止群とした。またこの進行停止群と原疾患、性、年齢、PIに有意差はないが治療開始後12か月間にCcrが前値の10%以上低下した群を進行群とした。

3. 腎疾患の診断

慢性糸球体腎炎(chronic glomerulonephritis, CGN)の診断は持続する蛋白尿、腎不全、腹部超音波断層での両側均等な萎縮腎の存在によった。停止群、進行群のうち各2例が以前に他施設で腎生検を受け、CCNと診断されている。腎硬化症(nephrosclerosis, NSC)の診断は調節されない高血圧の先行、腎機能に比し腹部超音波断層での腎萎縮が軽微であることなど

によった。

4. PI, 尿蛋白排泄量(urinary protein excretion, UPE), 腎不全進行のモニタリング

4週間に1度、患者に24時間蓄尿を行なわせ、尿量、尿中尿素窒素排泄量、体重からMaroniらの式¹⁵⁾によりPIを求めた。UPEも24時間蓄尿より求めた。また尿量、尿クレアチニン値および血清クレアチニン値(serum creatinine, Scr)よりCcrを求め、Ccrの月毎の変化から進行速度を求めた。

進行停止例の治療開始以前の時期については全例血清クレアチニン値しか知ることができなかったが、治療後の血清クレアチニン値とCcrの関係から治療前のCcrを推定した。PIのCV値は個々の例の4週間毎のPIの平均値±SDを求め、標準偏差(SD)/平均値(%)より求めた。

5. 血圧調節

血圧は外来での坐位血圧140~120 mmHg, 85~65 mmHgを目標に調節した。降圧薬としてCa拮抗薬、β遮断薬、α-β遮断薬、αmethyl DOPAが用いられた。停止群のうち2例、進行群のうち1例は降圧薬なしで血圧が調節された。なお、変換酵素阻害薬はそれ自体にCRF進行抑制硬化が報告されており¹⁶⁾、同薬剤使用例は対象から除いた。

6. 統計学的手法

χ^2 検定、および平均値±標準誤差(mean±SE)で表した群間のt検定を行ない、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

表1は進行停止例の治療開始直後の諸指標で、原疾患はCGN10例、NSC2例、男女比は4対8、年齢は

表1. 進行停止例の治療開始時の諸指標

No.	腎疾患	性	年齢(歳)	Scr(mg/dl)	Ccr(ml/min)	尿蛋白(g/day)	血圧(mmHg)
1	CGN	男	73	3.7	21	0.4	134/82
2	"	"	48	2.1	32	0.5	140/86
3	"	"	62	3.0	22	0.6	136/82
4	"	"	61	3.2	26	0.3	140/80
5	"	女	72	1.9	21	0.4	120/80
6	"	"	67	3.3	19	0.4	142/76
7	"	"	64	2.0	21	0.6	136/82
8	"	"	60	3.6	17	0.5	140/86
9	"	"	50	2.4	18	0.4	146/70
10	"	"	50	2.0	17	0.6	146/82
11	NSC	"	68	2.3	16	0.3	146/82
12	"	"	49	2.8	21	0.3	134/82

Scr: 血清クレアチニン, Ccr: クレアチニン・クリアランス, CGN: 慢性糸球体腎炎, NSC: 腎硬化症

49~73, 60.3 ± 2.6 歳, Ccrは $16 \sim 32$, 20.9 ± 1.3 ml/min, UPEは $0.3 \sim 0.6$, 0.44 ± 0.03 g/dayである。血圧は降圧薬によりすべて目標の範囲内に調節されている。

図1は進行停止例の治療開始前後のCcrの変化でみた進行速度を示したものである。治療前の4~16か月間の進行速度は -0.32 ± 0.10 ml/min/monthであるのに対し、治療後の12~56か月間の進行速度は -0.01 ± 0.02 ml/min/monthであり、進行はほぼ完全に停止している ($p < 0.01$)。

図1. 進行停止例12例の治療開始前後の進行速度

表2は腎不全進行群の治療開始直後の諸指標である。表3により、進行停止群と進行群の背景因子を比較すると、原疾患, 男女比, 年齢, Scr, Ccr, 血圧に有意差はないが, UPEは停止群で有意に減少していた。

図2に治療開始後の個々の例につき、停止群で15~54回、進行群で12~32回のPIから求めたPI平均値を示した。進行群では 0.60 ± 0.02 g/kg/day, 停止群で 0.62 ± 0.02 g/kg/dayであり、有意差はなかった。

図3に個々の例のPIの変動を表わすCV(%)を示した。停止例では7.6~14%に分布、平均値 $10.8 \pm 0.58\%$ であるのに対し、進行例では14~29.5%に分布、平均値 $19.5 \pm 1.31\%$ と進行群で有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。

考 察

進行性腎障害の治療には糸球体腎炎の治療に用いられる薬剤群はほとんど効果なく、わずかに血圧調節¹⁷⁾とLPD^{1~4)}が進行抑制効果があるとされてきた。しかし降圧薬を用いて比較的容易に達成できる血圧調節のみでは進行をわずかにしか抑制することはできず、LPD

表2. 進行例の治療開始時の諸指標

No.	腎疾患	性	年齢(歳)	Scr(mg/dl)	Ccr(ml/min)	尿蛋白(g/day)	血圧(mmHg)
1	CGN	男	69	2.4	28	1.6	146/86
2	"	"	58	3.1	22	1.2	148/88
3	"	"	58	2.8	28	1.8	150/86
4	"	"	57	3.2	27	1.9	134/82
5	NSC	"	49	2.1	30	2.0	132/80
6	CGN	女	72	2.1	24	2.1	140/86
7	"	"	71	2.9	18	1.9	138/86
8	"	"	67	2.6	17	1.9	140/82
9	"	"	64	2.9	19	2.1	148/82
10	"	"	61	2.1	20	2.0	138/86

Scr: 血清クレアチニン, Ccr: クレアチニン・クリアランス, CGN: 慢性糸球体腎炎, NSC: 腎硬化症

表3. 両群間の比較

	停止群(n=12)	進行群(n=10)	P
原疾患	CGN10, NCS 2	CGN 9, NSC 1	NS
男/女	4/8	5/5	NS
年齢(歳)	60.3 ± 2.6	62.6 ± 2.3	NS
Scr(mg/dl)	2.7 ± 0.2	2.6 ± 0.1	NS
Ccr(ml/min)	20.9 ± 1.3	23.3 ± 1.5	NS
尿蛋白(g/day)	0.44 ± 0.03	1.85 ± 0.09	$p < 0.001$
血圧(mmHg)	$138.3 \pm 2.1/81.0 \pm 1.2$	$141.1 \pm 2.0/81.8 \pm 1.8$	NS

m+SE

Scr: 血清クレアチニン, Ccr: クレアチニン・クリアランス, NS: 有意差なし, CGN: 慢性糸球体腎炎, NSC: 腎硬化症

蛋白摂取量 (g/kg/day)

図2. 2群間の蛋白摂取量の比較
(m ± SE)
NS: 有意差なし

を併用することにより、はじめて明かな抑制効果を得ることができる¹⁻⁴⁾。このようにLPDは進行性腎障害のもっとも強力な治療法として注目されてきた。しかし最近発表された大規模・多施設のRCTの結論^{5,6)}はLPDの進行抑制効果を完全に否定するものではなかったが、それまでのRCTに「効果あり」との結論に比し大きく後退する内容であった。

当施設で7年前から行なわれている「取手方式」では治療効果については後向き検討しかできず、このような大規模RCTの結論に対抗するような成績を示すことができない。しかしLPDが有効である・ないは別として、今までの論文で報告された内容はあくまで腎不全進行を「減速」したとの内容であった。たとえばIhleらの報告²⁾では糸球体濾過値でみた進行速度が対照群の $-0.5 \text{ ml/min/month}$ に比して $-0.33 \text{ ml/min/month}$ への減速であり、Zellerらの報告⁴⁾では同じく $-1.06 \text{ ml/min/month}$ から $-0.25 \text{ ml/min/month}$ への減速であった。しかし今回の結果で強調されるのはLPDによる進行の抑制ではなく、あきらかに進行性を有する例で進行の停止が得られた点である。

この結果はLPDの評価に決定的な変化をもたらす。治療する側からみると進行の抑制・減速であっても進行の完全抑止であっても、どちらも有効と判定されるに過ぎないが、患者側からみるとこの両者はまったく違うものである。進行抑制であれば透析までの期間が先に引き延ばされるだけであり、いつかは透析療

蛋白摂取量のCV (%)

図3. 2群間の蛋白摂取量のCV値の比較
— 1例毎の蛋白摂取量のm ± SDを求め、CV値を算出した —

法を受ける覚悟を患者は持ち続けなければならない。しかし進行停止であればたんなる引き延ばしではなく、生涯透析療法を必要としない可能性が出てくる。「取手方式」を続けることはLPDの実行等で生活の質をある程度低くするが、その代償がもし透析回避であれば、費用/効果バランスからみて十分にひきあう、患者が喜んで受け入れる治療手段となる。進行停止群の第1の特徴として、UPEが $0.44 \pm 0.03 \text{ g/day}$ と少ない点があげられる。UPEはCGNの糸球体組織障害度と良く相関する¹⁸⁾。またUPE増加そのものが糸球体障害を促進する可能性も最近強く主張されている^{19,20)}。変換酵素阻害薬の腎不全進行抑制機序も同時に本剤が持つ抗蛋白尿作用を介している可能性が考えられている¹⁶⁾。進行停止群はおそらく組織障害度の軽微な腎障害例であり、同時に進行のリスクファクターであるUPEが少ないことも停止に役立ったものと思われる。

進行停止群の第2の特徴は個々の例のPIの月毎の変動が少ない点である。4週間に1度の間隔で患者が提出する蓄尿から得られたPIが一定の範囲に止まっているということは、おそらく日毎のPIの変動も少ないことを推測させる。LPDのCRF進行抑制機序はなお不明とはいえ、食事から負荷される窒素量²¹⁾、あるいは生成されるある種の中分子量以下の窒素化合物^{22,23)}が進行を促すと考えられ、腎障害促進物質の負荷量が日毎に変化せず、一定の低レベルに保たれている方が進行が抑制されることは容易に想像できる。従

来の検討ではPIについてたんに個々の例の平均値のみを評価してきた^{1-6,9-13)}が、PIの変動性にも今後注目すべきであろう。KlahrらのRCT⁶⁾で得られた膨大なデータ中にある個々の例のPI変動性と進行抑制効果の関係についても、当然分析が加えられるべきである。

結 論

元来進行性であったがLPDを中心とした「取手方式」参加により腎不全進行の停止が得られたCRFの特徴は、腎機能がCcr16 ml/min以上と比較的よく保たれ、UPEが 0.44 ± 0.03 g/dayと少なく、おそらく腎組織障害も軽微なCGN、NSCであった。またPI 0.6 g/kg/dayを日毎の変動が少ないように順守する必要性が示唆された。LPDの知識が一般に普及すれば上記の条件の早期CRFが治療に参加する機会も増加する。また0.6 g/kg/day程度の比較的容易なLPDは食品素材の開発、患者教育法の進歩で年々実行しやすくなっており、LPD実行により進行停止が得られる症例は今後増加するであろう。

文 献

- 1) Rosman JB, Ter Wee PM, Meijer S, et al. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; ii:1291-1295.
- 2) Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773-1777.
- 3) Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: A four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989; 36: 96-102.
- 4) Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
- 5) Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: 1299-1304.
- 6) 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. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
- 7) Shiigai T, Nonoguchi T, Tomita K: Dietary protein restriction and blood-pressure control in chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1994; 331: 405. (Correspondence)
- 8) 椎貝達夫. テキストブック 食事療法を中心とした腎不全治療「取手方式」のすすめ. 東京: 東京医学社, 1993.
- 9) 椎貝達夫, 日ノ下文彦, 服部光治, 他. 「取手方式」2年間のまとめ. *茨農医誌* 1990; 3: 90-95.
- 10) 椎貝達夫, 岩本 均, 日ノ下文彦, 他. たんぱく摂取量, リン排泄量, 血圧値と腎障害の進行速度. *茨農医誌* 1991; 4: 1-5.
- 11) 椎貝達夫, 羽田俊彦, 白木正紀, 他. 取手方式4年間のまとめと今後の問題点. *茨農医誌* 1992; 5: 40-43.
- 12) 羽田俊彦, 椎貝達夫, 服部光治, 他. 低たんぱく食の腎不全進行遅延効果. *茨農医誌* 1993; 6: 41-44.
- 13) 椎貝達夫, 大和田章, 羽田俊彦, 他. インスリン非依存性糖尿病にもとづく腎不全に対する低蛋白食療法. *茨農医誌* 1994; 7: 75-79.
- 14) 椎貝達夫, 大和田章, 前田益孝. 慢性腎不全と蛋白制限食. *Annual Review.腎臓* 1995.中外医学社(印刷中).
- 15) Maroni BJ, Steinman TJ, Mitch WE. A method estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 27: 58-65.
- 16) Norman KH, Leopoldo R. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2426-2435.
- 17) Wight JP, Brown CB, Nahas ME. Effect of control of hypertension on progressive renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 6: 305-311.
- 18) Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 1988; 67: 343-354.
- 19) Remmuizi G, Bertani T. Is glomerular permeability to consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-389.
- 20) Williams JD, Coles GA. Proteinuria-A direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* 1994; 45: 443-450.
- 21) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in the aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
- 22) Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1666.
- 23) Oowada A, Iwamoto H, Shiigai T. Effects of oral adsorbant AST-120 (Kremesin®) on progression of chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 256.

Cases of Success in Halting the Progression of Renal Failure among Patients with Low Protein Diets

Tatsuo SHIIGAI*, Toshihiko HATA*, Koji HATTORI*, Hitoshi IWAMOTO*,
Yoshitaka MAEDA*, Akira OOWADA* and Kunihiko KATO*

Seven years ago, we began the "Toride Project" which aimed at organized care, mainly on based a low-protein diet (LPD), for chronic renal failure patients. This project cumulatively involved 486 patients, and 219 of them have been followed up at our hospital.

In this paper, we report the 12 patients who had before shown progressive deterioration of renal function and turned out stable (less than 5% change) in creatinine clearance(Ccr) for 12—54 months after involved in the project. Their diseases were chronic glomerulonephritis (CGN ; 10 cases) and nephrosclerosis (NSC ; 2 cases), and the mean Ccr was 20.9 ± 1.3 (SE) ml/min (16-32 ml/min). All of them carried out the well maintained LPD (0.62 ± 0.02 g/kg/day), and showed relatively low urinary protein excretion (UPE ; 0.4 ± 0.2 g/day). In contrast, 10 other cases(CGN ; 9, NSC ; 1) showed persistent deterioration of renal function even if they continued the LPD (0.60 ± 0.02 g/kg/day). They significantly showed higher UPE (1.6 ± 0.3 g/day, $p < 0.05$) than the 12 cases mentioned above. Moreover, frequent examination revealed that the day-to-day change in their protein intake was more widely distributed (coefficient of variation ; $19.5 \pm 1.3\%$ vs $10.8 \pm 0.6\%$, $p < 0.05$).

These results suggest that our project is quite effective in cases with relatively higher Ccr(>16 ml/min), lower UPE, and constant LPD.

* *Department of Internal Medicine, Toride Kyodo General Hospital*