

厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

保存期慢性腎不全高齢患者（非糖尿病性）の

低蛋白療法の効果に関する研究

（H11－長寿－025）

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者：福原 俊一

平成 13 年 4 月

— 目次 —

I. 総括研究報告書

保存期慢性腎不全高齢患者（非糖尿病性）の低蛋白療法の効果に関する研究 ----- 1

福原俊一

II. 分担研究報告書

1. JAPAN-KDのデータセンター機能及び高齢者QOLに関する研究 ----- 5

折笠 秀樹

2. 多施設共同研究における蓄尿法についての検討—特に気温とクレメジン ----- 7

投与の影響について—

大石 明

3. 食事性因子が一定の慢性腎不全例に対する、アンジオテンシン変換酵素 ----- 13

阻害薬 lisinopril の効果

椎貝 達夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 17

保存期慢性腎不全高齢患者（非糖尿病性）の低蛋白療法の効果に関する研究

主任研究者 福原 俊一 京都大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 非糖尿病性腎症による保存期慢性腎不全高齢患者において低蛋白療法の効果を明らかにするための randomized controlled trial(RCT)に向けて、基礎的データの収集および方法論の蓄積を行った。実施可能性を高めるための問題点を抽出するとともに、プロトコルの作成、改訂を重ね、統計学的な検証を行った。また、コンプライアンスを定量的に評価するための方法として、信頼性の高い蓄尿方法のに関する基礎的データが収集された。さらに、食事関連 QOL を測定する有用性の高い尺度が開発された。

椎貝 達夫：総合病院取手協同病院院長
折笠 秀樹：富山医科薬科大学医学部統計
情報学教授
大石 明：国立霞ヶ浦病院内科医長

ないのが現状であるため、本研究では、ACEI 投与下で、異なる蛋白・エネルギー摂取量を用いた食事療法の効果を比較するランダム化比較試験（RCT）を当初計画した。しかし、欧米で行われた RCT も含めて、月に 1 回の蓄尿と食事記録を測定しただけでは、日常的に低蛋白療法がどの程度実行されているかが明らかでない、2）信頼性の高い蛋白摂取量推定法によって測定信頼性を確認することが必要、3）食事指導方法の標準化と 2）で確認された方法によってコンプライアンス測定を行い食事療法の実施可能性を評価することが必要、4）食事療法が患者の QOL にどのような影響を与えるかについて定量的な検討の必要性、などが強く認識されたため、RCT の実施前にこれらの基本的な方法論の確率とデータの集積を遂行することとした。そこで、本研究では今年度は以下のことを目的とした；

- 1) 低蛋白療法のコンプライアンスを定量的に評価するために、信頼性の高

A. 研究目的

末期腎不全に至り透析療法を受けている患者数は年々増加（1998 年末で 18 万人以上）しており 1 人あたり年間 500-600 万円を要することから医療費の高騰に拍車をかける一因となっており、腎不全進展抑制は急務となっている。一方、新たに透析を導入される患者の高齢化も進んでおり（平均 62.2 才、最頻値 65 才）、生存年数を延ばすのみの治療では十分でなくなっている。現在、主に使われる保存期慢性腎不全の治療法は ACEI（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）および経口多孔質炭素吸着剤のクレメジン、または低蛋白療法などがある。しかし、ACEI が腎不全進展抑制に有効であるとのエビデンスがある以外は、十分な治療の根拠が

い蓄尿方法を検討すること、

- 2) 食事療法の指導方法を開発し標準化するとともに、1)で検討された方法を用いてコンプライアンス測定を行い、食事療法の実施可能性を明らかにすること、
 - 3) 保存期慢性腎不全患者の食事関連 QOL 尺度を開発し、計量心理学的評価の種々の妥当性検討を行うこと、
- 以上である。

B. 研究方法

1) feasibility study の最終プロトコルの完成と患者登録の開始およびインフラ整備；

平成 12 年 6 月に、研究協力施設の代表医師への説明会を前年度に引き続き開催し、研究プロトコルの浸透を図ると共に実施上の問題点を抽出しプロトコルの再検討を行い、feasibility study の最終プロトコルを完成させた。平成 12 年 10、11 月には協力施設の代表者および CRC(クリニカルリサーチコーディネーター)を召集して最終説明会を実施し、12 月より対象患者の登録を開始した。

それに先だって、中立的かつ効率的なデータセンターを管理運営するにあたっての検討を実施した(折笠分担研究報告書参照)。

また、研究の円滑な進行のために、栄養指導のための栄養士マニュアル、皮下脂肪測定用ビデオ、および CRC のための業務マニュアルを作成した。

さらに、研究協力施設及び協力患者に研究目的の浸透を図るために、さまざまな媒体を通じて研究の詳細を公開した。

2) 低蛋白療法コンプライアンスの定量的

評価のための蓄尿方法開発に関する研究；

蓄尿時の気温が尿素窒素排泄量に与える影響について健常人からサンプルを得て温度を変えて 24 時間保存し尿中排泄量を測定した。また、クレメジン服用がクレアチニン排泄量に与える影響を検討するために、慢性腎不全患者を対象にクレメジン服用後のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウムおよびリン排泄量を測定し検討した(詳細は大石分担研究報告書参照)。

また、食事性因子を一定にした際の ACEI の効果を検討するために、蛋白摂取量 0.6~0.7g/kg/day、食塩摂取量 7g/day 以下の食事療法を実行している患者を対象に、12 ヶ月間投与前後での CCr、PI、尿 Na 排泄量(UNaE)、尿 K 排泄量(UKE)尿たんぱく排泄量(UPE)を比較検討した(詳細は椎貝分担研究報告書参照)。

3) 食事関連 QOL 尺度の開発；

昨年度暫定版を作成し調査を行ったデータの解析を引き続き実施した。また、食事療法のコンプライアンスに影響を与える要因を明らかにすること、および食事療法のコンプライアンスが食事関連 QOL に与える影響を明らかにすることを目的に、関東地区の A 病院に通院している保存期慢性腎不全の患者、約 200 名を対象に、予備的調査を行った。

C. 研究結果

1) feasibility study の最終プロトコルの完成と患者登録の開始およびインフラ整備；

最終プロトコルの完成後、12 月より患者仮登録を開始した。平成 12 年 3 月時点での患者登録数は、40 名であった。登録不可症例は、標準体重不的確、尿蛋白非陽

性例、患者からの辞退などがあつた。今後の登録予定についてのアンケート調査を行ったところ、返答のあつた施設では全て仮登録期間中に4例以上の登録が見込まれた。

データセンター機能の検討については、折笠分担研究報告書参照。

2) 低蛋白療法コンプライアンスの定量的評価のための蓄尿方法開発に関する研究；蓄尿の温度は5°C、13°C、及び25°Cで比較したが尿中クレアチニン排泄量と尿中尿素窒素排泄量に有意な影響は及ぼしていないことが明らかにされた。クレメジンに対しても通常の蓄尿パラメーターに対して影響を与えていないことが確認された。また、食事性因子が調節されている非糖尿病性腎症102例に対するACEI lisinopril 10mg12ヵ月間投与の結果からは、腎機能低下が高度な例ほど血清Kの変化に注意して投与する必要があるが、ある腎機能から急に投与に注意したり、投与を控えなければならないという根拠はなかつた。(詳細は大石分担研究報告書、および権貝分担研究報告書参照。)

3) 食事関連QOL尺度の開発：

昨年度に引き続き、さらに尺度の計量心理学的評価を実施した。

すでに標準化されている包括的QOL尺度「SF-36」を基準にして、同時的妥当性の検討を行った。「食事全般の主観的満足度」は、SF-36の8下位尺度のうち「痛み」を除く7領域と有意に相関し、特に「活力」($r=.548$)「精神的健康」($r=.552$)との相関が高かつた。「派生する生活機能制限」は、「社会的機能」($r=.479$)「精神的役割制限」($r=.355$)と高い相関を示した。「食事療法負担」に関しては因子分析から得られた因子

構造に基づき算出した3下位尺度得点とSF-36の8領域の相関を検討した。「食事の心理的負担」は、「社会的機能」($r=.447$)「精神的役割制限」($r=.355$)「身体的役割制限」($r=.308$)「精神的健康」($r=.331$)と関連し、「痛み」とは有意な関連を持たなかつた。「食事療法の利点」は「活力」とやや相関する以外は健康関連QOLと有意な相関が見られなかつた。「食事療法の量的負担」は「社会的機能」「精神的健康」とやや相関する以外は有意な相関が見られなかつた。食事療法の負担以外の下位尺度について健常者群と患者群の差を検討したところ、「一般的食事感」「食事全般の主観的満足感」「派生する生活機能制限」の領域において、患者群は健常者群に比較して有意に低いQOLを示した。

さらに、食事療法と蓄尿から計算されたコンプライアンス、自己報告のコンプライアンスとQOLとの関連について、現在解析を進めている。

D. 考察

以上の結果、feasibility studyで行う蓄尿方法や計量心理学的評価を経たQOLの測定方法が確立され、またデータセンター機能や各種マニュアル等の整備が終了し、協力施設への周知を経てfeasibility studyの開始を実施することが可能になつた。5月までの仮登録期間中に120名の症例登録を予定している。今後、登録症例のデータを解析することによって、RCTに向けての実施可能性をさらに検討していく。

E. 結論

本研究により、当初より計画中の食事療

法の効果を比較する RCT に有用な基礎的データおよび方法論が提供され、feasibility study が開始された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 1) 鈴鴨よしみ、小野智子、福原俊一：食事に関連する Quality of Life の評価。Diabetes journal Vol.28, No3, 87-90, 2000
- 2) Y. Suzukamo, S. Fukuhara, A. Ohishi, T. Shiigai : Development and validation of "Diet-related QOL Scale". Quality of Life Research, 9(3), p322, 2000.S.
- 3) 鈴鴨よしみ、小野智子、福原俊一：食事と QOL. Geriatric Medicine Vol.39 No.3 Short Topics, in press.
- 4) Green J, Fukuhara S, et.al. Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan, Quality of Life Research (in press)
- 5) Miura Y, Asai A, Nagata S, Ohnishi M, Shimbo T, Hosoya T, and Fukuhara S.: Dialysis Patients' Preferences Regarding Cardiopulmonary Resuscitation and Withdrawal of Dialysis in Japan: American Journal of Kidney Diseases (in press)
- 6) Tsuji-Hayashi Y, Fitts S S , Fukuhara S et.al.: Health-Related Quality of Life among Dialysis Patients in Seattle, USA, and in Aichi, Japan: American Journal of Kidney Disease 2001 (in press)
- 7) Fukunishi I, Kita Y, Wakabayashi T, Fukuhara S, et al: Health Status Survey of Adult Patients Undergoing Living-Related Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 32, 2149-2151, 2000.
- 8) Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida M, Fukuhara S, Kodera Y: Quality of life after bone-marrow donation. Quality of life research (9) 3, p291,2000.
- 9) Young E.W, Meredith D.T, McCullough K.P, Fukuhara S et.al.: Hospital Readmissions and Length of Stay: The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). Journal of American Society of Nephrology, Volume 11, 248A, A1306, 2000.
- 10) Mapes D.L., Bodfish L.J. , Marumo F. , Keen M.L. , Fukuhara S et.al: International Variation in the Disability Status of Hemodialysis Patients: Results from the DOPPS. Journal of American Society of Nephrology. 236A, A1246, 2000.
- 11) 福原俊一：患者立脚型アウトカムとしてのQOL. 池上、福原、他編、臨床のためのQOL評価ハンドブック、医学書院、2001(in press).

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

JAPAN-KDのデータセンター機能及び高齢者QOLに関する研究

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授

研究要旨

JAPAN-KD研究とは、保存期慢性腎不全患者に対して低蛋白療法実施の許容性を検証するためのランダム化比較試験である。本研究のデータ登録、モニタリング、統計解析を行うためのデータセンターを設けて、富山医科薬科大学がその任務を負った。本報告ではその機能と実績について述べる。これとは独立に、高齢者に対するQOL調査を実施した。とりわけ地域との関わり度とQOLが関連するのではないかと思い、その関連性を分析した結果を報告する。

A. 研究目的

ランダム化比較試験を科学的に実施するには、中立的かつ効率的なデータセンターを設けることが国際的には常識化している。しかし、国内ではその常識はまだ確立されていない。本研究ではデータセンターを管理運営するにおいて、さまざまな問題点を明らかにする。また、第2の研究である高齢者のQOL評価においては、地域との関わり度との関連性を中心に検討する。

B. 研究方法

JAPAN-KDのデータセンターの課題については、もっぱら質的研究に基づく。高齢者に対するQOL評価については、長野県の某一般病院で実施した断面調査(約120例)に基づく。指標としてはSF-36とSS-QOL(脳卒中特有QOLで、著者らが日本語へ翻訳した版)を用いた。

C. 研究結果

JAPAN-KD研究の第1の目的は、こういった食事療法に介入をかけるようなランダム化比較試験が実施可能なのか、つまり許容性を見ることである。そこで、その点を明らかにするために、登録を2回に分け、さらにRun-in期間を3ヶ月間設けた。これにより食事療法群のコンプライアンスが明らかになると思われる。このデータは来年度には報告できる。

本研究では、タイムリーな問い合わせによるモニタリング機能を高めることも目標とした。そのためにデータセンターではデータベース管理をし、3ヶ月目少し前で注意を喚起させたり、ランダム割付コードとのリンクを可能にするシステムを構築した。現在のところ約25例が仮登録されており、これらの機能はほぼ順調に稼働していると思われる。

第2の研究テーマである、高齢者とりわ

け脳卒中後遺症患者におけるQOL評価において、特に地域との関わり度との関連性の結果を示す。詳しくは第9回日本総合診療学会で報告した¹⁾。また、脳卒中特有のQOL質問票(SS-QOL)の信頼性・妥当性については環太平洋QOL学会で報告する²⁾。さらに、SS-QOLを事例に取りながらその構成妥当性について、項目反応理論による検証も実施している³⁾。また、いくつかの影響因子で調整済みのモデルを用いた分析により、社会活動を行うとSS-QOLで4.0%QOL増加($P=0.021$)、SF-36の精神面QOLを5.9%増加($P=0.016$)という結果が得られた。

D. 考察

JAPAN-KDというランダム化比較試験をデータセンターを設けて実施しているが、その機能を少しずつ果たしてきていると思われる。まだ症例数が半分以上残されているので、今後その管理を円滑に進められるようシステムの改善が必要であろう。

高齢者のQOLの研究では、お年寄りが地域ともっと関与することでQOLが高まることが示唆されたが、結果の安定性は別の調査でも確認する必要があると思われた。さらに、現在進行中の社会支援QOL調査(金沢市で実施済み)での結果とも照らし合わせて検討を進める予定である。

E. 結論

JAPAN-KD研究を実施するために設けたデータセンターはデータ収集及び分析、さらにはモニタリング機能において非常に重要であることが示唆された。

高齢者において地域との関わり度の強い者ほどQOLの高いことが、一部の調査データより明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹、他：脳卒中後の高齢患者のQOLは地域との関わり度に影響される。第9回日本総合診療学会、東京、2001.2.17-18.
- 2) Origasa H, et al: Development and Reliability of the Japanese SS-QOL (Stroke-Specific Quality Of Life) measure. Pan-pacific conference of Quality of Life Research, Tokyo, 2001.4.13-15.
- 3) 折笠秀樹：QOL測定に関する統計学の期待と展望。文部科学省シンポジウム「QOL測定における信頼性と妥当性」、東京、2001.1.27.

謝辞

JAPAN-KDのシステム構築に関しては橋本恵(富山医科薬科大学)に尽力をいただいた。高齢者へのQOL調査では中野武(豊科日赤病院)及び大和真史(信州大学)に、QOLデータの統計解析では森岡斗志尚(富山医科薬科大学)に協力いただいた。重ねて感謝申し上げたい。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

多施設共同研究における蓄尿法についての検討
—特に気温とクレメジン投与の影響について—

分担研究者 大石 明 国立霞ヶ浦病院内科医長

研究要旨 非糖尿病性腎症による保存期慢性腎不全高齢患者において低蛋白療法と経口吸着剤（クレメジン）の効果を明らかにする目的で feasibility study {randomized controlled trial(RCT)} のプロトコルを完成した。また、栄養士用マニュアルとコーディネーター用マニュアル、患者用データノート作成、皮下脂肪厚測定用ビデオの作成、さまざまな媒体による情報の公開を行った。さらに本研究において問題になり得る蓄尿時の温度及びクレメジン投与の尿中クレアチニン排泄量と尿中尿素窒素排泄量に対する影響について検討を加えた。蓄尿の温度は 5°C、13°C、及び 25°C で比較したが尿中クレアチニン排泄量と尿中尿素窒素排泄量に有意な影響は及ぼしていないことが明らかにされた。クレメジンに関しても通常の蓄尿パラメーターに対して影響を与えていないことが確認された。

A. 研究目的

わが国の透析人口は 20 万人に達しており、国の財政を圧迫し始めているが、慢性腎不全進展抑制のための治療は ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害薬以外に確立されたものがない。したがって QOL に影響する可能性があり、かつ患者個人に経済的負担を強いる低蛋白療法を、ACE 阻害薬による治療に加えることにより、どれだけの治療効果（透析導入遅延効果）があるのか明らかにする必要がある。また、最近わが国において末期腎不全に対してしばしば使用される薬として経口多孔質炭素吸着剤のクレメジンがある。これは消化管で分泌されたり腸管内で産生される尿毒症毒素を吸着し便とともに排泄することにより尿毒症症状の改善や透析導入の遅延をもたらすと考えられている。日本でのみ発売されているため、エビデンスは未だ多くない。特に腎不全早期から使用する場合に腎不全

の進展抑制効果を有するのか確実な証拠はなく、その効果が期待通りにあるのかエビデンスが求められている。したがって安価ではないクレメジンを ACE 阻害薬に加えて使用すべきかについてもエビデンスを出す必要があると考えられクレメジン使用の有無を含んだ factorial design を採用することとした。

したがって ACE 阻害薬を服用している非糖尿病性慢性腎不全患者（血清クレアチニンが男性で 1.5-4.0mg/dl、女性で 1.3-3.0mg/dl）において、蛋白制限の程度及びクレメジン使用の有無が①腎不全の進展速度、②栄養状態、③健康関連 QOL、及び④cost-effectiveness（費用対効果）に及ぼす影響を検討することが本研究の目的である。しかし、食事療法を組み込んだライフスタイルに介入する RCT の実施は困難が予想されるため施設数を 29 に絞り feasibility study から行うこととした。

Feasibility study の目的はインフォームドコンセントを文書で取り患者を登録できるか、0.6g/kg/day と 1.1g/kg/day のタンパク摂取量の群間でタンパク摂取量に有意な差が認められるか、2 つの介入（摂取タンパク量とクレメジン服用の有無）間で相互作用があるか、本試験のサンプルサイズ決定の根拠を得る等である。

今年度は最終プロトコルを完成させ、栄養士用マニュアル、コーディネーター用マニュアル、皮下脂肪厚測定用ビデオ（添付）を作成し JAPAN-KD（Japan Appropriate Protein And Nutrition in Kidney Disease）study において使用するために提供した。また、さまざまな媒体によって本研究の詳細を公開すると共に腎臓病の治療法の紹介や臨床研究の必要性・方法について患者の疑問に答える形で説明できるようにした。

また、気温の蓄尿の結果に対する影響、特にクレアチニンと尿素窒素の排泄量に対する影響を検討することは、クレアチニンクリアランスによる腎機能の評価及びタンパク摂取量を 24 時間蓄尿から評価する際に重要な問題になり得るため検討を加えた。

また、クレメジン服用中の患者の腎機能及びタンパク摂取量の蓄尿による評価が妥当であるか確認するために、クレメジン服用による尿中クレアチニン排泄量に対する影響、および尿素窒素排泄量への影響についても検討した。

B. 研究方法

- 1) 蓄尿時の気温がクレアチニン排泄量と尿素窒素排泄量に与える影響について
健常人 2 人において排尿毎にメスシリ

ンダーで尿量を測定し、その都度 3 本のスピッツに尿を取り、5°C、13°C、及び 25°C の室温で 24 時間保存後にクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム、およびビリンの濃度を測定し尿中排泄量を測定し（n=2、各々 5 回）、ANOVA により検定した。

- 2) クレメジン服用がクレアチニン排泄量と尿素窒素排泄量に与える影響について

慢性腎不全のため入院中の患者において入院 1 週間目から 7 日間をコントロール期間として次の 7 日間をクレメジン 6g/日服用期間とし、それぞれの期間の最終 2 日間に 24 時間蓄尿を行い平均をとり両期間のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム（食塩相当量）およびビリン排泄量を対応のある t 検定により比較した（n=9）。一方、逆に入院 1 週間目から 7 日間をクレメジン服用期間とし、次の 7 日間を非服用のコントロール期間としてそれぞれの最終 2 日間に 24 時間蓄尿を行い平均をとる別のグループ（n=5）でも同様に比較した。

C. 研究結果

- 1) 蓄尿時の気温がクレアチニン排泄量と尿素窒素排泄量に与える影響について
表 1 に示すように一般に多いと考えられる室温の範囲（5-25°C）においてはクレアチニン、尿素窒素ともに影響を受けていないことが示された。

2) クレメジン服用がクレアチニン排泄量と尿素窒素排泄量に与える影響について

図 1-4 は 1 週間のクレメジン非投与期間後のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム（食塩相当量）、及びリン排泄量と、その後クレメジンを 1 週間投与後のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム（食塩相当量）、及びリン排泄量とを比較したグラフである。尿素窒素排泄量はクレメジン非服用時と服用に移行して 7 日後とを比較すると服用後の方が有意に少ないことが示された。他はいずれも入院後日数がより経過しているクレメジン投与後のほうが低い値を取る傾向を示したが有意な差を認めなかった。

逆に図 5-8 は 1 週間のクレメジン投与後のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム（食塩相当量）、及びリン排泄量と、その後クレメジンを 1 週間投与中止後のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム（食塩相当量）、及びリン排泄量とを比較したグラフである。クレアチニンはほとんど差を認めなかったが、尿素窒素、ナトリウム、及びリンの排泄量はいずれもクレメジン非投与の入院後日数がより経過している時期で有意差は検出されなかったものの低い傾向を示した。

1) RCT 全体のプロトコール、栄養士用マニュアル、及びコーディネーター用マニュアルの作成

主任研究者の報告書参照。

2) 皮下脂肪厚測定用ビデオ作成

JAPAN-KD study における皮下脂肪厚測定のため及びその他広く臨床の場で特に栄養士が栄養状態の把握のために皮下脂肪厚を容易に測定できることを目的としてビデオを製作した。

D. 考察

蛋白制限の程度及びクレメジン使用の有無が①腎不全の進展速度、②栄養状態、③健康関連 QOL、及び④cost-effectiveness（費用対効果）に及ぼす影響を検討することを最終的目的とする JAPAN-KD study の基礎的検討項目の一つとして蓄尿を保存する温度の尿中クレアチニン量と尿中尿素窒素量に対する影響、クレメジン服用の尿中各種パラメーター量に対する影響の有無を検討した。

蓄尿は多くの施設で常温下において行われているが、正確なクレアチニンクリアランスを測定し、タンパク摂取量を推計するためには 24 時間室温に放置せず蓄尿中から冷蔵保存すべきであるとの意見もある。クレアチニンは尿中では室温で 2,3 日安定であることは既に知られている。一方、尿素窒素は pH<5.0 の尿中では 4-6°C で保存すると数日安定していることが知られている。そして尿素を加水分解する細菌の混入により尿素の低下をきたすことがあるとされている。今回の研究から通常の日本の家屋における蓄尿が行われる温度においては少なくともクレアチニンと尿素窒素では全く差を認めないことが明かとなったが、夏場などすぐに蓄尿を提出できない場合などは少なくとも冷蔵保存しできるだけ早く提

出ることが望ましいと考えられる。また、尿素窒素排泄量からタンパク摂取量を推計する場合に、食事記録から計算されたタンパク摂取量を参考にするようにし、かけ離れた摂取量が蓄尿から算出される場合には冷蔵保存するか不潔な蓄尿容器を使用しないなど注意を伝える必要がある。さらに尿 pH を検尿により確認することも確実な結果を得るためには重要と考えられる。

クレメジンは分子量が数百から数千の比較的分子量の物質に対して選択的吸着特性を持つといわれており、分子量が 60 の尿素あるいは 113 のクレアチニンに対する吸着除去率は低いと考えられているが、実際にクレメジン服用した場合に蓄尿の各種パラメーターがどのように影響を受けるかに関しては十分な検討がなされているとはいえない。したがって本研究では、入院後 1 週間経過して病院食に体が慣れたと考えられる時期から、クレメジン非服用の 1 週間（第 2 週）とさらにその後のクレメジン服用の 1 週間（第 3 週）（各々最終の 2 日間に蓄尿）を比較したところ、尿素窒素排泄量がクレメジン服用時に有意に低下し、有意ではなかったもののクレアチニン、ナトリウム、及びリンは低下傾向を示すという結果を得た。入院後の時間的経過が影響している可能性も否定できなかったため、逆に入院 1 週間経過した後に、クレメジン服用の 1 週間（第 2 週）とさらにその後のクレメジン非服用の 1 週間（第 3 週）を比較して、逆の順番にしても同様の結果が得られるのか検討した。その結果、尿中クレアチニン排泄量ではほとんど差を認めなかったが、尿素窒素、ナトリウム、及びリンに関してはクレメジン非投与の方で低い傾

向を示した。したがって、入院期間が 3 週間程度の場合、2 週目より 3 週目の方が各種尿中パラメーター排泄量は低下する傾向にあることが示され、クレメジンの影響で尿素窒素排泄が低下したと結論すべきでないことが示唆された。また、クレメジン 3 週目に投与した場合に尿素窒素排泄量が有意 ($P=0.0384$) に 2 週目に比べて低下していたが、multiple comparison のため偶然に $P<0.05$ となった可能性が高いと考えられる。比較したパラメーター数の 4 で 0.05 を割った $P<0.0125$ を有意と補正すると有意差はなかったと結論可能である。したがってクレメジン服用下においても通常の尿中クレアチニン排泄量からクレアチニンクリアランスを計算すること、あるいは尿中尿素窒素排泄量から Maroni の式を用いてタンパク摂取量を推計することは可能であると結論される。

E. 結論

現在行われている蓄尿方法で大きな問題点はないと考えられるが、特に夏場は可能な限り早く提出することが必要であり、それができない場合は冷蔵庫内に保存すべきである。また、尿素窒素排泄量からタンパク摂取量を推計する場合に、食事記録から計算されたタンパク摂取量を参考にするようにし、かけ離れた摂取量が算出される場合には冷蔵保存するか不潔な蓄尿容器を使用しないなど蓄尿法に関する注意を伝える必要がある。クレメジンは通常の蓄尿パラメーターに対して影響を与えていないことが確認された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

なし

図1. 1週間のクレメジン非投与期間後にクレメジンを1週間投与した場合のクレアチニン排泄量の比較 (n=9)

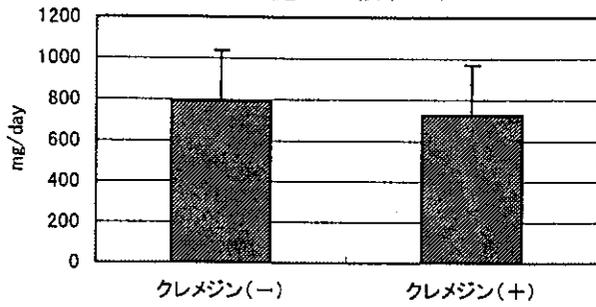


図2. 1週間のクレメジン非投与期間後にクレメジンを1週間投与した場合の尿中尿素窒素排泄量の比較 (n=9, ☆P<0.05)

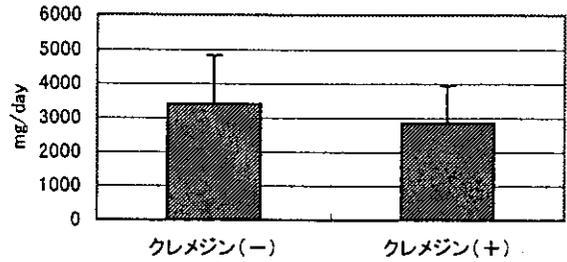


図3. 1週間のクレメジン非投与期間後にクレメジンを1週間投与した場合の尿中塩分排泄量の比較 (n=9)

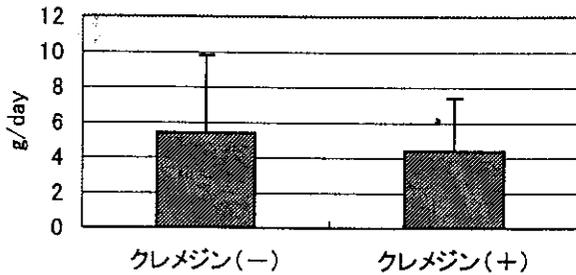


図4. 1週間のクレメジン非投与期間後にクレメジンを1週間投与した場合の尿中リン排泄量の比較 (n=9)

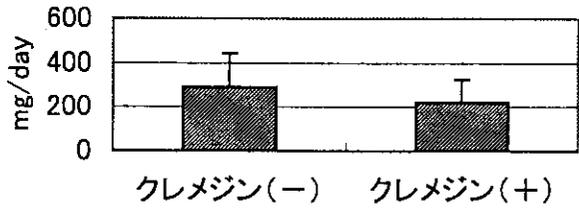


図5. 1週間のクレメジン投与後にクレメジンを1週間非投与とした場合の尿中クレアチニン排泄量の比較 (n=5)

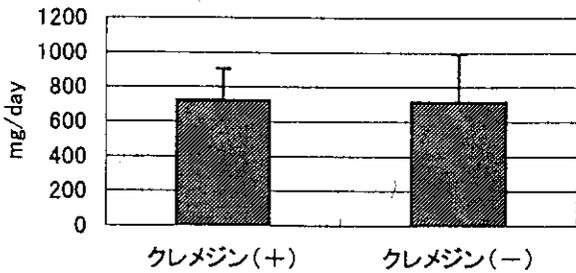


図6. 1週間のクレメジン投与後にクレメジンを1週間非投与とした場合の尿中尿素窒素排泄量の比較 (n=5)

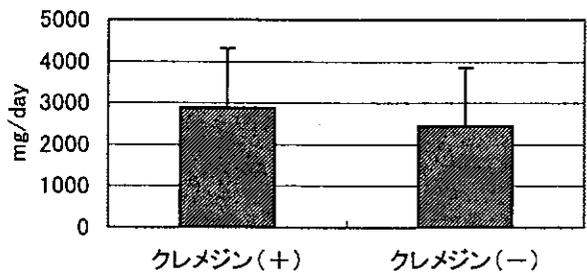


図7. 1週間のクレメジン投与後にクレメジンを1週間非投与とした場合の尿中塩分排泄量の比較 (n=5)

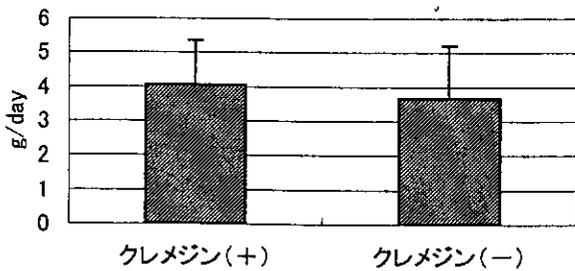
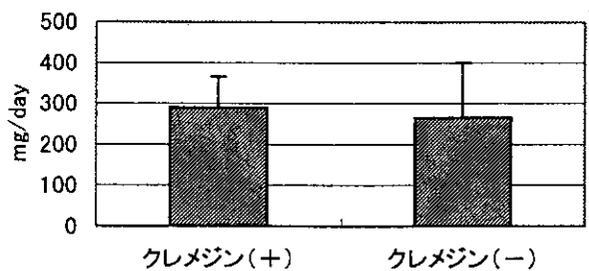


図8. 1週間のクレメジン投与後にクレメジンを1週間非投与とした場合の尿中リン排泄量の比較 (n=5)



食事性因子が一定の慢性腎不全例に対する、アンジオテンシン
変換酵素阻害薬 lisinopril の効果

分担研究者 椎貝 達夫 総合病院取手協同病院院長

研究要旨 食事性因子が調節されている非糖尿病性腎症 102 例に対する ACEI lisinopril 10mg12 ヶ月間投与の結果からは、腎機能低下が高度な例ほど血清 K の変化に注意して投与する必要があるが、ある腎機能から急に投与に注意したり、投与を控えなければならぬという根拠はなかった。

A. 研究目的

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) は保存期の腎不全 (RF) に対し、抗たんぱく尿作用 (APA) を介して腎保護に働く画期的薬剤である。しかし ACEI の使用基準ははっきりしていない。そこで食事性因子が一定に行われている RF 102 例を対象として lisinopril (L) 10mg のクレアチニンクリアランス (CCr)、血清 K (SK) 等への影響をみた。

B. 研究方法

CCr 70ml/min/1.73 m² 以下の慢性糸球体腎炎、腎硬化症による RF 計 102 例を対象として、L 10mg を 12 ヶ月間投与した。対象例は全例たんぱく 0.6~0.7g/kg/day、食塩摂取量 (NaI) 7g/day 以下を目標とした食事療法を実行している外来患者である。L 投与前から投与終了までの 12 ヶ月間、月 1 回血圧、血液化学 (Cr、Na、K 等)、24 時間蓄尿の尿化学 (TP、UN、Cr、Na、K) を測定し、CCr、PI、尿 Na 排泄量 (UNaE)、尿 K 排泄量 (UKE) 尿たんぱく排泄量 (UPE) を求めた。検定は対応のある t 検定により、

p<0.05 を有意差ありとした。

C. 研究結果

1. 食事性因子

12 ヶ月間の PI 平均値は 0.65 ~ 0.70g/kg/day 間に、UNaE 平均値は 125 ~ 140mEq/day 間に、UKE 平均値は 31 ~ 35mEq/day にあった。

2. Ccr、SK への影響

L 投与後 1 ヶ月目より CCr 平均値は 31.5 より 28ml/min/1.73 m² に有意に減少し、12 ヶ月間にわたり同程度の減少が続いた。SK 平均値は L 投与 1 ヶ月目より 4.6mEq/l から 4.9mEq/l へ有意に上昇し、同程度の上昇が 12 ヶ月間続いた。

3. 前 CCr による層別解析

A: CCr 31-70 (n=49)、B: CCr 16-30 (n=30)、C: CCr <15ml/min/1.73 m² (n=12) に層別すると、CCr は A で 1~12 ヶ月にわたり有意に減少し、B で 2~12 ヶ月にわたり同様に有意の減少を示したが、C では 1~11 ヶ月まで有意に変化せず、12 ヶ月のみ有意に減少した。

SK 平均値は前値で A は B、C に比し有

意に低かったが、L投与後A,B,Cのいずれでも1ヵ月より有意の上昇を示し、上昇の程度はAで4.7mEq/lより最高5.4mEq/lと最も大きかった。

D. 考察

ACEIはその腎保護作用、APAからRFへ頻用されている。しかし腎機能低下、高K血症の副作用から腎機能高度低下例への投与は慎重に行うか、あるいは投与を控えるべきとされている。ACEIは血清Cr(SCr)3mg/dl以上の場合、「注意して投与」ないし「投与は好ましくない」(日本高血圧学会ガイドライン)とされている。

今回PI、Na摂取量、K摂取量という、食事性因子調節下のRFにおいて、LのCCr減少、SK上昇作用は明瞭に示されたが、いずれも投与直後に生じた変化が持続するものであり、増悪するものではなかった。CCrで3群に層別した場合、もっともCCrの低いCでCCr減少はほとんどみられず、とくに腎機能高度低下例で注意して投与したり、投与を控える根拠はみあたらなかった。SKについては、CCrが低下するほどSKは高値の傾向があるので、腎機能低下例ほどACEI投与に注意する必要はあるが、「SCr 3mg/dl以上で注意」とする根拠はなかった。

E. 結論

RF102例を対象としてACEIの1剤であるL10mgを12ヵ月間投与した結果からは、ACEIの副作用を警戒してSCr 3mg/dlに線を引く根拠はなかった。ただし腎機能低下が高度な例ほどSKの変化に注目しつつ診療すべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shiigai T, Shichiri M: Late escape from the antiproteinuric effect of ACE Inhibitors in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 37(3): 477-483, 2001.

2) 椎貝達夫: 保存期腎不全における栄養管理—日本腎臓学会食事療法ガイドライン—. *JJPEN22*: 521-526, 2000.

3) 椎貝達夫、他: 蛋白制限のエビデンスとその実際. *Mebio* 17: 79-84, 2000.

4) 椎貝達夫、他: エビデンスに基づいた治療の最前線—食事療法の評価と現状. *内科* 86:121-126, 2000.

5) 椎貝達夫: 治療へのアプローチ—食事療法. *プラクティカル内科シリーズ* 10:37-44, 2000.

6) 前田益孝、椎貝達夫他: 3年間の顕微鏡的血尿・低補体血症の後に全身性エリテマトーテス(SLE)を発症した1例. *茨農医誌* 13:28-30, 2000.

7) 小林隆彦、椎貝達夫他: AT変換酵素阻害薬投与中の慢性腎不全患者に対する経口furosemideの影響. *臨床体液* 27:85-91, 2000.

2. 学会発表

1) 椎貝達夫他: 非糖尿病性腎症(NDN)による保存期の慢性腎不全(CRF)中の非進行例(NP)の臨床的特徴. *日腎会誌* 42:171, 2000.

2) Shiigai T, Wakui M: The cost-effective urinary tract cancer screening through analysis of urinary red cell volume distribution. 14th Congress of the International Association of Agricultural Medicine and Rural Health, 2000.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福原俊一	患者立脚型アウトカムとしてのQOL	池上、福原、他編集	臨床のためのQOL 評価ハンドブック	医学書院	東京	2001	in press

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiigai Tほか	Late escape from the antiproteinuric effect of ACE Inhibitors in nondiabetic renal disease.	Am J Kidney Dis	37(3)	477-483	2001
椎貝達夫	保存期腎不全における栄養管理—日本腎臓学会食事療法ガイドライン—	JJPN	22	521-526	2000
椎貝達夫、他	蛋白制限のエビデンスとその実際	Mebio	17	79-84	2000
椎貝達夫、他	エビデンスに基づいた治療の最前線—食事療法の評価と現状	内科	86	121-126	2000
椎貝達夫	治療へのアプローチ—食事療法	プラクティカル内科シリーズ	10	37-44	2000
前田益孝、椎貝達夫他	3年間の顕微鏡的血尿・低補体血症の後に全身性エリテマトーテス(SLE)を発症した1例	茨農医誌	13	28-30	2000
小林隆彦、椎貝達夫、他	AT 変換酵素阻害薬投与中の慢性腎不全患者に対する経口 furosemide の影響	臨床体液	27	85-91	2000
Y. Suzukamo, S. Fukuhara, A. Ohishi, T. Shiigai	Development and validation of "Diet-related QOL Scale"	Quality of Life Research	9(3)	p322	2000
鈴鴨よしみ、小野智子、福原俊一	食事に関連する Quality of Life の評価	Diabetes journal	28(3)	87-90	2000
鈴鴨よしみ、小野智子、福原俊一	食事と QOL	Geriatric Medicine	39(3)	441-444	2001
Green J, Fukuhara S, et.al.	Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan	Quality of Life Research		in press	2001

Miura Y, Asai A, et al and Fukuhara S	Dialysis Patients' Preferences Regarding Cardiopulmonary Resuscitation and Withdrawal of Dialysis in Japan	American Journal of Kidney Diseases		in press	2001
Tsuji-Hayashi Y, Fitts S S, Fukuhara S, et.al.	Health-Related Quality of Life among Dialysis Patients in Seattle, USA, and in Aichi, Japan	American Journal of Kidney Disease 2001		in press	2001
Fukunishi I, Kita Y, Wakabayashi T, Fukuhara S, et al	Health Status Survey of Adult Patients Undergoing Living-Related Liver Transplantation	Transplantation Proceedings 32		2149-2151	2000
Nishimori M, Yamada Y, Fukuhara S, et.al	Quality of life after bone-marrow donation	Quality of life research (9) 3		291	2000
Young EW, Meredith DT, McCullough KP, Fukuhara S et.al	Hospital Readmissions and Length of Stay: The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS)	Journal of American Society of Nephrology, Volume 11		248A, A1306	2000
Mapes DL, Bodfish LJ, Marumo F., Keen ML, Fukuhara S et.al	International Variation in the Disability Status of Hemodialysis Patients: Results from the DOPPS	Journal of American Society of Nephrology		236A, A1246	2000

20000179

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。