

200100193A

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

平成 13 年度

総括・分担研究報告書

平成 14 年（2002 年）3 月

主任研究者：福原 俊一

平成 13 年度総括・分担研究報告書

目次

- I 平成 13 年度班員名簿
- II 総括研究報告書
主任研究者 京都大学 福原 俊一
- III 分担研究報告書
 - 1. 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
国立霞ヶ浦病院 大石 明
 - 2. 加齢と腎機能に関する研究
総合病院取手協同病院 椎貝 達夫
 - 3. RCT Feasibility study(JAPAN-KD 研究)の現状及び QOL 評価法に関する研究
富山医科薬科大学 折笠 英樹
- IV 研究報告
 - 1. 保存期慢性腎不全（非糖尿病性）に対する低蛋白食療法の有効性に関する研究
 - 2. 保存期慢性腎不全における摂取エネルギー量、摂取タンパク量と栄養状態との関係
 - 3. 高齢者および年収と腎不全治療、栄養状態および貧血との関係
 - 4. 低タンパク療法と軽度低タンパク療法の比較－QOL と栄養状態を中心として
 - 5. 保存期慢性腎不全患者の効用値（utility）と影響する因子についての検討
 - 6. 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報告
- V 研究成果刊行に関する一覧表
- VI 研究成果の刊行物・別刷

I 平成 13 年度班員名簿

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班

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科理論疫学分野	教授
分担研究者	大石 明	国立霞ヶ浦病院内科	医長
	椎貝 達夫	総合病院取手協同病院	院長
	折笠 英樹	富山医科薬科大学医学部統計情報科学	教授
事務局		京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻理論疫学分野 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 TEL 075-753-4646 FAX 075-753-4644	

II 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業
総括研究報告書

保存期慢性腎不全（非糖尿病性）に対する低タンパク療法の有効性と
患者QOLへの影響に関する研究

主任研究者 福原 俊一 京都大学医学研究科

研究要旨 保存期慢性腎不全（非糖尿病性）を有する高齢者患者を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（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）に先立ち、その実施可能性の確認と問題点の同定のための feasibility study の準備と実施してきたが、これまで 100 人の参加を得て現在も進行中である（駆け込み期間 3 ヶ月、無作為割付後 1 年以上経過観察）。また、全国 149 施設 650 人の協力により横断的調査を平行して行い、低蛋白療法に合併することが多いエネルギー摂取不足を予防するためには低蛋白米などの特殊食品の使用が必要であること、低蛋白特殊食品を使用している患者は使用していない患者に比べて収入が有意に高いにも関わらず、QOL は日常役割機能が身体的にも精神的にも低下し活力や社会生活機能も影響を受けていることが示唆された。

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

初 3 年間は RCT の実施可能性を評価する目的で Feasibility study を行なった。

さらに本研究のような RCT では理想的な施設と理想的な患者だけを対象としているが、より外的妥当性に優れた survey を平行して行い低蛋白療法と特殊食品使用の関係、収入、QOL 等について横断的に分析することを試みた。

A. 研究目的

本研究の長期的目的は、高齢の保存期慢性腎不全患者（糖尿病性腎症、嚢胞腎を除く）において、ACEI 投与下で中等度低蛋白食療法（0.6g/kg/day）を行うことが、軽度低蛋白食療法（1.1g/kg/day）と比較して、腎不全進展速度遅延における有効性があるかの evidence を明らかにすることである。また、評価する指標として腎不全進展速度だけでなく、栄養状態、QOL、および対費用効果についても検討することを目的としている。このためには無作為割付試験（RCT）が必要となるが、食事療法の無作為割付試験には困難が予想されるため、当

B. 研究方法

1. 低蛋白療法の有効性に関する RCT の feasibility study :

（デザイン）無作為割り付け比較試験（open label）。

（対象）日本腎臓学会員及び管理栄養士が常勤する病院に通院中の 60-75 才の非糖尿病性保存期慢性腎不全患者 {血清クレアチニン 1.5-3.0mg/dl（女性では 1.3-2.6mg/dl）}。ACEI 投与中であるため進行性は問わない。

(除外基準) 1)尿蛋白陰性例、2)糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、コントロール不可能な本態性高血圧、二次性高血圧症、妊娠、標準体重の 80%未満または 160%以上。

3)観察期に Maroni の方法で摂取蛋白量を求め 3 回の平均が 0.8g/kgday 以下の摂取量であれば蛋白制限から脱することができない可能性が大きいと考えて除外。他にも 4 項目の除外基準を設けた。

(サンプリング) 一施設平均 8 名の患者を組み込み、約 100 施設を目標とした。サンプルサイズは約 600。

(エンドポイント) プライマリエンドポイントはクレアチニンクリアランスの低下速度。他のエンドポイントとして健康関連 QOL (SF-36 及び食事関連 QOL 尺度など) と utility (EQ5D を使用)。

2. 全国調査

1 とは別に協力が得られた 149 施設 650 人の腎機能、尿蛋白、血圧、栄養状態 (血清アルブミン、総蛋白、総コレステロール)、栄養指導内容 (蛋白、エネルギー、食塩等)、摂取量 (食事記録および蓄尿)、特殊食品使用状況、QOL (SF-36)、効用値 (EQ5D)、収入およびコストに関するアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮) 協力施設の倫理委員会に研究プロトコルを提出・許可を得た後、参加患者から書面で十分な説明を行い承諾を得た。被調査者には、研究参加を途中で取り消す権利があることを書面ならびに口頭で十分に周知させた。また、データ

は研究統括責任者が一括管理した。なお、被調査者のプライバシーの保護の徹底のため、データの個人特定が不可能なように分割 ID 方式を採用した。

C. 研究結果

1. 低蛋白療法の有効性に関する RCT の feasibility study

平成 14 年 3 月末現在 100 人の無作為割り付けを実施。平成 14 年 10 月末終了予定である。最終的に 123 例が仮登録された。そのうち本登録・割り付けに入ったのは 95 例、入れなかった脱落例は現在 13 例、まだ本登録に入っていないのが 15 例あった。本登録に入った 95 例中での平均追跡期間は約 7 ヶ月であった。

本登録後の蛋白摂取量(築尿による)の推移に関して、介入値の 0.6g/kg/day 及び 1.1g/kg/day に比較して、両者は始め接近しているが、期間が経つとともに目標値に近づいていた。

本試験の安全性ともいえる栄養状態の確保についてだが、エネルギー摂取とアルブミン値の推移を検討した結果、両群とも同様であった。すなわち、0.6g/kg/day という低蛋白摂取群であっても低栄養状態に陥る事実は見られなかった。有効性のエンドポイントである腎機能を示すクレアチニン値の変動については study の終了を待つて解析予定である。

2. 全国調査

指示蛋白量よりも摂取蛋白量は多く、指示エネルギー量よりも摂取エネルギー量が少なかった。特殊食品非使用者では、使用者に比較して蛋白制限のコンプライアンスが悪化していた。また非使用者では摂取エ

エネルギー量も低下していた。蛋白摂取量と血清アルブミン値には有意な相関関係は認められなかった。

低蛋白特殊食品使用の頻度は 19.6% : 30.1%と年収が 200 万円未満で有意に ($P=0.007$) 低かった (保険適用のエリスロポエチン製剤とクレメジンの使用頻度には年収によって差がなかった。ヘマトクリット、摂取エネルギー量も有意差なし)。

一方、SF-36 で測定した QOL は、特殊食品使用者が特殊食品非使用者に比較して有意に低かった。効用値は EQ5D と Visual Analogue Scale (VAS) により測定された。年齢、性別、同居家族の有無、腎不全の進展速度、ヘモグロビン値、血清アルブミン値および血清クレアチニン値、エネルギー、蛋白および食塩摂取量は効用値に対し有意な悪影響を及ぼしていなかった。

C. 考察

低蛋白療法の有効性に関する RCT の feasibility study において、3 ヶ月の駆け込み期間で許容性を見て、さらにその後 12 ヶ月で低蛋白食の有効性を判断できるかを検証したが、3 ヶ月の駆け込み期間で脱落となる症例は相当あることがわかった。しかし、その後の追跡期間ではコンプライアンスは良好であった。このことから、3 ヶ月程度の駆け込み期間を設けることが必須条件であることが確認された。さらに参加施設に対する説明会や密な連絡、各施設に研究コーディネーター (CRC) を置くことそして栄養指導の標準化の徹底なども、データ収集やプロトコルの遵守を高めるために重要であることも示唆された。0.6g/kg/day という低蛋白食も

1 年間継続できること、また 1 年間実施しても、心配された栄養失調といった問題は観察されていない。

全国調査からエネルギー摂取量を保持しながら低蛋白療法を実施するためには低蛋白特殊食品の使用が必要であること、保険適用がない低蛋白特殊食品の使用頻度は年収が低い場合には使用頻度が少ないこと、栄養状態を血清アルブミン値でみると蛋白摂取量との関係は明かでないこと、および低蛋白特殊食品使用者で QOL の低下が認められることなどが観察された。

D. 結論

本研究の Feasibility study により、1 年程度の低蛋白療法の無作為割付は可能であり、かつ安全であることが明らかになった。しかしこのためには、注意深い計画と組織作り、参加施設との密な連絡、各施設の CRC の配置などが必須であると考察された。また栄養指導の標準化のための種々の方策などにより患者のコンプライアンスも良好に保たれることもわかった。なお、有効性に関しては、Feasibility study ではサンプルサイズが不足しているため、本試験を行ない最終判定する必要がある。

これとは別に行なった全国 survey からは、低蛋白療法が QOL を低下させること、収入と特殊食品使用の関係、等について明らかになった。本研究のような RCT では理想的な施設と理想的な患者だけを対象としているが、より外的妥当性に優れた survey を平行して行うことの意義を裏付けた。

この survey の結果にもあるように、高齢の保存期慢性腎不全患者では、腎不全進展速度遅延をアウトカムとして検討するだけ

では不十分であり、患者立脚アウトカムとしてのQOL とも検討する必要がある。また、対費用効果など医療経済評価も重要である。本研究では、QOL 評価に必要な測定尺度の開発・検証も完了し、また対費用効果分析に必要な基礎データも得られており、今後の研究に活用できることから、重要な成果と考えている。

E. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

F. 研究発表

1 論文発表

・福原俊一：健康関連QOL—もうひとつのアウトカム指標.：薬剤疫学 5 (2)：59-69, 2001

・Green J, Fukuhara S, Toru Shinzato, Miura Y, Wada S, Hays D. R, Tabata R, Otsuka H, Takai I, Maeda K, and Kurokawa K: 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 10 (1), 93-100, 2001

・Tsuji-Hayashi Y, Fitts S S , Takai I, Nakai S, Shinzato T , Miwa M, Green J , Young B , Hosoya T, Maeda K , Blagg C R, and Fukuhara S: Health-Related Quality of Life Among Dialysis Patients in Seattle and Aichi. Am J Kidney Dis 37: 987-996, 2001

・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. Blood, 2002 (in press)

H 知的財産権の出願・登録状況 特記すべき事項なし。

Ⅲ 分担研究報告書

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

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の効果を腎不全進展速度、栄養状態、QOL、およびコストの面から明らかにする目的で JAPAN-KD (Japan Appropriate Protein And Nutrition) study {randomized controlled trial (RCT) } を開始し、100 人の参加を得て現在進行中である（駆け込み期間 3 ヶ月、無作為割付後 1 年以上経過観察）。本研究においては炭素系経口吸着剤（クレメジン）の効果も検討中である。また、全国 149 施設 650 人の協力により横断的調査を平行して行い、低蛋白療法に合併することが多いエネルギー摂取不足を予防するためには低蛋白米などの特殊食品の使用が必要であること、低蛋白特殊食品を使用している患者は使用していない患者に比べて収入が有意に高いにも関わらず、QOL は日常役割機能が身体的にも精神的にも低下し活力や社会生活機能も影響を受けていることが示唆された。JAPAN-KD study において縦断的に調査した場合にも同様な結果が得られるか確認されることになる。

A. 研究目的

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④ cost-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 27 に絞り feasibility study から開始した。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。

さらに JAPAN-KD study のような RCT では理想的な施設と理想的な患者だけを対象としているが、より外的妥当性に優れた survey（全国 149 施設、650 人）を平行し

て行い低蛋白療法と特殊食品使用の関係、収入、QOL 等について横断的に分析することを試みた。

B. 研究方法

1) JAPAN-KD study

3 ヶ月の駆け込み期間後に無作為割り付け（factorial design。蛋白 0.6g/kg/日群と 1.1g/kg/日群、およびクレメジン使用群と非使用群）を行い、毎月受診時に採血・蓄尿および栄養指導を、4 ヶ月に 1 回 QOL(SF-36)、効用値(EQ5D)、コストに関するアンケート調査を行い、1 年以上（最長 18 ヶ月）経過観察を行う。0.6g/kg/日群では低蛋白特殊食品およびエネルギー補給食品を使用することを原則とした。

2) Survey（全国調査）

協力が得られた 149 施設 650 人の腎機能、尿蛋白、血圧、栄養状態（血清アルブミン、総蛋白、総コレステロール）、栄養指導内容（蛋白、エネルギー、食塩等）、摂取量（食事記録および蓄尿）、特殊食品使用状況、QOL (SF-36)、効用値 (EQ5D)、収入およびコストに関するアンケート調査を行った。分析は多変

量回帰分析、 χ^2 検定、および t 検定により行った。

C. 研究結果（考察を含む）

1) JAPAN-KD study

平成 14 年 3 月末現在 100 人の無作為割り付けを実施。平成 14 年 10 月末終了予定。

2) Survey（全国調査）

年齢 60.8±12.6 才。男：女=3：2。血清クレアチニン 2.80±1.15mg/dl。ヘマトクリット 33.6±5.5%

①指示蛋白量（以下標準体重 1kg 当たり 1 日量、mean±SD）0.74±0.14g/kg に対して摂取蛋白量は 0.86±0.24g と多く、指示エネルギー量は 32.3±3.7kcal/kg に対して摂取エネルギー量 28.3±5.4kcal/kg と少なかった。特殊食品が使用されていた 216 人では蛋白指示量 0.72g/kg に対して摂取蛋白量は 0.79g/kg であったが、非使用者では 0.77g/kg 対 0.96g/kg とコンプライアンスが悪化していた。0.75g/kg 以下の低蛋白摂取の患者では低蛋白米使用者ではエネルギーを 28.9kcal/kg 摂取できていたが、非使用者では 24.9kcal/kg と 4kcal/kg（体重 60kg の人で 240kcal の減少）低下していた。一方、SF-36 では低蛋白米使用者では未使用者に対し日常的役割機能（身体）（72.5±25.5 vs. 79.5±23.8、P=0.0290）、活力 54.9±16.4 vs. 59.3±15.7、P=0.0377）、社会的な生活機能（72.6±27.1 vs. 84.4±20.5、P=0.0007）、日常役割機能（73.2±27.3 vs. 81.1±24.5、P=0.0184）と有意に低下していた。

②年収 200 万円未満と以上とではヘマトクリット 32.8%：33.9%、摂取エネルギー量 27.5kcal/kg：28.6kcal/kg（ただし年齢は

63.2：59.9）。低蛋白特殊食品使用の頻度は 19.6%：30.1%と年収が 200 万円未満で有意（P=0.007）低かった（保険適用の EPO とクレメジンの使用頻度には差がなかった）

③蛋白摂取量と血清アルブミン値には有意な相関関係は認められなかったが血清総蛋白値とは正の相関関係（相関係数 0.171、P<0.01）を認めた。

④効用値は EQ5D と Visual Analogue Scale(VAS)により測定されそれぞれ 0.845±0.193、0.675±0.169 であった。年齢、性別、同居家族の有無、腎不全の進展速度、ヘモグロビン値、血清アルブミン値および血清クレアチニン値、エネルギー、蛋白および食塩摂取量は効用値に対し有意な悪影響を及ぼしていなかった。一方、処方薬数と症状の有無は効用値を低下させていた。

E. 結論

低蛋白療法の RCT（多施設共同研究）に平行して Survey を行った。エネルギー摂取量を保持しながら低蛋白療法を実施するためには低蛋白特殊食品の使用が必要であること、保険適用がない低蛋白特殊食品の使用頻度は年収が低い場合には使用頻度が少ないこと、栄養状態を血清アルブミン値で見ると蛋白摂取量との関係は明かでないこと、および低蛋白特殊食品使用者で QOL の低下が認められることが結論として得られた。今後 Survey を縦断的に行うと共に RCT である JAPAN-KD study と比較することにより内のおよび外的妥当性を組み入れた結論が得られるものと考えられる。

F. 研究発表

大石 明。臨床研究実施のためのインフラの整備。医療 55(10):493-495, 2001

加齢と腎機能に関する研究

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：

5年以上長期観察した慢性腎不全例 19 例のうち 16 例は低たんぱく食を順守しており、腎不全進行速度は加齢による進行速度を下回っていた。しかし残りの 3 例は低たんぱく食を順守せず、通常たんぱく食に近く、同時に進行速度は加齢によるそれより速かった。加齢による腎機能低下とは、通常たんぱく食下でしか生じず、低たんぱく食下では生じないのかもしれない。

A. 研究目的

横断的検討では、加齢とともに CCr は減少するとされている。1987 年以降続けてきた腎不全コホート研究(CS)の長期観察例において、加齢と CCr の関係について縦断的検討を行った。

B. 研究方法

CS に参加した計 1120 例から、下記の条件を満たす例を選んだ。1.多発性のう胞腎を除く非糖尿病性腎症(NDN)、 2.尿たんぱく排泄量(UPE)≤0.5g/day、 3.CCr 15~70ml/min/1.73 m²、 4.観察期間 5 年以上。1 日たんぱく摂取量(DPI)は Maroni らの式で求め、GFR は Levey らの式で求めた。

C. 研究結果

条件を満たす例は NDN 748 例中 19 例で、男 13、女 6 例、観察開始年齢 63.2±10.5(SD)歳、観察年数 5~12 年、平均 8.4±2.4 年、観察開始時 CCr は 14.9~64.1、平均 38.3±15.8ml/min/1.73 m²だった。加齢による CCr 減少率とされる、-0.9ml/min/1.73 m²/year より CCr 減少率が大きかった例は 19 例中 3 例(15.8%)で、うち 2 例は DPI が 1g/kg/day 以上であった。Levey GFR でもほぼ同様の傾向がみられた。のこりの 16 例(84.2%)の DPI は 0.60~0.92、平均 0.77±0.15g/kg/day と DPI 正常域より低かった。

D. 考察

三編の横断的研究により、加齢は腎機能を低下させるとされている。今回 CS 参加例中の 19 例での縦断的研究では、加齢による腎機能低下は低たんぱく食順守例では生じなかった。加齢により、

腎動脈に生じる硬化性病変が腎機能を低下させるというが、低たんぱく食はあるいは腎のみならず、全身の動脈硬化性病変を予防するのかもしれない。

E. 結論

加齢による GFR 減少は通常たんぱく食下で見られる現象で、低たんぱく食下では生じないのかもしれない。

F. 研究発表

学会発表

- 1) 椎貝達夫、棚瀬健仁、小林隆彦、前田益孝：低たんぱく食(LPD)実行例では加齢による GFR 減少は生じない？(抄録)第 13 回腎不全食事療法研究会,2001.
- 2) 椎貝達夫、棚瀬 健仁、小林隆彦、前田益孝：低たんぱく食(LPD)実行例では加齢による GFR 減少は生じない？(抄録)第 61 回茨城県農村医学会,2002.
- 3) T Shiigai, K Tanase, T Kobayashi, T Maeda: Is the decrease of GFR with aging not observed in patients under the low protein diet (LPD)? (abstract) 11th International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease, 2002.

RCT Feasibility study(JAPAN-KD 研究)の現状及びQOL評価法に関する研究

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。低蛋白療法の有効性というよりは、むしろ低蛋白食を続けることの許容性(コンプライアンス)を検証するのが目標である。富山医科薬科大学でそのデータセンターを引き受けた。本研究における患者登録状況及び中間結果の一部を報告する。加えて、高齢者に対するQOL質問票を開発した。その妥当性評価の成績と、高いQOLに影響しているかもしれない要因の分析結果についても報告する。

A. 研究目的

JAPAN-KD 研究とは、平成 12 年に開始されたランダム化比較試験である。この臨床試験のデータセンターを引き受けているが、その現状と今後の目標について報告する。さらに、高齢者の QOL を測る尺度を前年度に開発したが、その妥当性について検討した結果についても合わせて報告する。

B. 研究方法

JAPAN-KD 研究の現状については、データセンターに登録保存されているデータベースより EXCEL で集計分析した。2002 年 3 月 1 日現在での集計とした。また、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(120 例)のデータを用いた。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 研究はまず仮登録され、最初の 3 ヶ月間で低蛋白食へのコンプライアンス等を確認する。その後 12 ヶ月の本調査へ移る。その際、無作為に 0.6g/kg/day 群と 1.1g/kg/day 群に分けた。すでに仮登録の受付は終了し、最終的に 123 例が仮登録された。そのうち本登録・割り付けに入ったのは 95 例、入れなかった脱落例は現在 13 例、まだ本登録に入っていないのが 15 例あった。本登録に入った 95 例中での平均追跡期間は約 7 ヶ月であった。

本登録前に脱落した 13 例の内訳は以下のとおりである。CrCl 値が条件を満たさない(4 例)、患者希望(4 例)、尿蛋白が少なすぎる(3 例)、体重不足(1 例)、併用薬違反(1 例)であった。

本登録後の蛋白摂取量(築尿による)の推移を図 1 に示した。介入値の 0.6g/kg/day

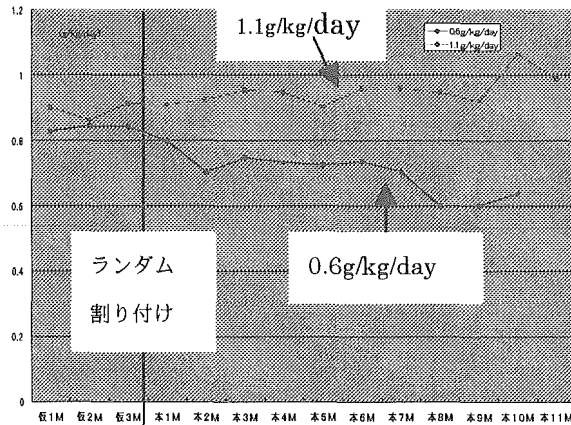


図1 蛋白摂取量の推移・群間比較

及び 1.1g/kg/day に比較して、両者は始め接近しているが、期間が経つとともに目標値に近づいていた。

本試験の安全性ともいえる栄養状態の確保についてだが、エネルギー摂取とアルブミン値の推移を検討した結果、両群とも同様であった。すなわち、0.6g/kg/day という低蛋白摂取群であっても低栄養状態に陥る事実は見られなかった。

最後に有効性のエンドポイントである腎機能を示すクレアチニン値の変動であるが、これについてはエンドポイントなので study の終了を待って解析予定である。

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（平均年齢70歳）における QOL 評価において、特にその妥当性の検討結果を国際 QOL 研究学会及び日本臨床薬理学会で報告した。本 QOL 質問票は全部で 12 個の領域から成っているが、構成妥当性を検討すると 7~8 個しか特徴が抽出されなかった。感受性については外的質問「以前に比べ全体的にあなたの健康状態は改善しましたか」で 2 分して検討すると、ほとんどすべての領域で十分な感受性が示された。また、男性ほど QOL が低く、生活

が不規則の方ほど QOL が低く、3 世帯など大家族のほうで QOL が高いという結果も得られた。さらに、社会活動によく参加する方や生きがいを感じている方ほど、QOL の値は高い傾向が見られた。それは、脳卒中 QOL でも一般的 QOL の SF-36 でも同様であった。

QOL 評価法については項目反応理論という手法についていくつか検討を行った。構成妥当性、質問選択肢の数、簡略版作成のアプローチ、欠損値への対応について科学的に検討できることがわかってきた。

D. 考察

JAPAN-KD 研究は 3 ヶ月の駆け込み期間で許容性を見て、さらにその後 12 ヶ月で低蛋白食の有効性を判断できるかを検証する臨床試験である。3 ヶ月の駆け込み期間で脱落となる症例は相当あることがわかった。しかし、その後の追跡期間ではコンプライアンスは良好であった。このことから、3 ヶ月程度の駆け込み期間を設けることが必須条件であることが伺われた。なお、0.6g/kg/day という低蛋白食も 1 年間継続できることも示唆された。また、こういう介入を 1 年間実施しても、心配された栄養失調といった問題は少ないようであった。

まだ平均追跡期間が 7 ヶ月であり、しかも今後も症例が本試験に入る予定なので、情報量としては約 2 倍に増加して終了する予定である。すべての症例が 12 ヶ月を終了するのは平成 15 年 3 月頃の予定である。その時点では有効性である腎機能への影響について、及びクレメジンの効果についても判明してくるものと思われる。

高齢者の QOL 研究では、新たに作成した

QOL 質問票の妥当性と感受性が示され、こういった指標も現場で使えると思われた。介護認定などでもこのような指標は利用可能かもしれない。また、QOL の断面調査から色々なことがわかってきた。予想されていたとおり、家族や地域との結びつきが強い高齢者のほうがそうでない方よりも、QOL が極めて高いことが判明した。また、項目反応理論の利用により QOL の評価がより科学的に行える見通しも得られた。

E. 結論

JAPAN-KD 研究を通して、駆け込み期間でコンプライアンス等をチェックすることの必要性が示唆された。また、0.6g/kg/day という低蛋白食を 1 年間続けられること（つまり許容性）もほぼ確認できた。有効性についてはまだ不明であるが、研究終了の 1 年後には判明するだろう。また、高齢者 QOL の研究からは家族と地域との結びつきの重要性が示唆された。最後に、項目反応理論を利用して新しい QOL 評価が可能になることもわかってきた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹、他：脳卒中後遺症患者の QOL 質問票の妥当性について. 臨床薬理 33(1): 47S-48S, 2002.
- 2) 折笠秀樹：QOL 評価研究に必要な統計学の知識. IN 「QOL 評価法マニュアル(萬代隆, 編), pp.34-55. 東京：インターメディカ, 2001.10.
- 3) 折笠秀樹、他：項目反応理論の

QOL 評価法への応用可能性. 臨床薬理 33(1): 45S-46S, 2002.

- 4) Origasa H, et al: Validity of a newly developed Japanese SS-QOL (Stroke-Specific Quality Of Life) measure. 8th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, Amsterdam, Nov.7-10, 2001.

IV 研究報告

保存期慢性腎不全(非糖尿病性)に対する低蛋白食療法の有効性に関する研究

分担研究者
総合病院取手協同病院
椎貝 達夫

1. アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI) /アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)投与時の食事療法

低蛋白食(LPD)は非糖尿病性腎症(NDN)による慢性腎不全(CRF)進行抑制に有効である。しかし、ACEI、ARB という優れた腎保護薬が登場した今、LPD も従来どおり 1 日蛋白摂取量(DPI) 0.6g/kg/day とすべきかは見直されなければならない。

ACEI、ARB 投与で尿蛋白排泄量(UPE) ≤ 0.5 g/day といちじるしい UPE 減少が得られた場合の LPD をどうすべきかは意見が分れているが、UPE ≤ 0.5 g/day、CCr 16~70ml/min の CRF を無作為に 5 群に分け、異なった蛋白摂取量とすると、DPI 0.9~1.1g/kg/day 以下の 3 群で進行が抑制されていた。ACEI/ARB 有効例でも 0.9~1.1g/kg/day 程度の緩和された LPD は必要であろう。

また ACEI である lisinopril 10mg を食事療法を実行している NDN による CRF 例 102 例に投与したところ、投与 1 カ月後に血清クレアチニン、血清 K は有意に上昇し、投与が終了する 12 カ月目まで同程度の上昇が続いた。血清 K の上昇は平均 0.3mEq/l であったが、個々の例でみると 1 カ月間で約 2mEq/l と大幅に上昇する例もあった。このことから、蛋白制限に伴う K 制限下であっても、K 制限をさらに強化する必要がある。

2. ACEI の腎保護作用には薬剤間の差異があるか

腎障害例に対する ACEI の腎保護作用は尿蛋白減少効果(APA)と密接に関係していると推定されている。言い換えれば APA がすぐれているほど腎保護作用、腎不全進行抑制作用が強いと考えられる。

そこで多数発売されている ACEI 中、どれが APA が強いかは大切な問題である。UPE には、DPI、血圧が影響する。まずこれらの背景因子を整備した条件下で、3 種の ACEI(lisinopril, enalapril, temocapril)の APA を比較した。対象は CCr 9~59ml/min、UPE ≥ 1 g/day の非糖尿病性腎症(NDN)による慢性腎不全例(CRF)である。

表 1 に示すように、51%以上の UPE 減少率がそれぞれ 52.8、39.1、24.0%にみられ、前 2 剤は temocapril より有意に APA が強いと結論された。変換酵素阻害活性比は ACEI 投与量当りそれぞれ 29.5、24、60 となり、APA の差では酵素阻害活性比では説明できない。

3. ACEI の効果の持続性

ACEI により UPE 減少が続いていれば腎不全進行は抑制されているが、ふたたび UPE が増加すると腎不全進行が始まる。そこで APA が安定して持続するかどうか重要となる。

59 例の NDN による CRF 例に、 37.7 ± 20.7 カ月にわたり lisinopril または enalapril を投与したところ、26 例(44.1%)で UPE 減少は 50%まで達せず、残りの 33 例(55.9%)50%以上の UPE がみられたが、33 例中 14 例は UPE がふたたび増加した(escapers)。escape を示した時点は ACEI 投与後 11~44 カ月に分布した。つまり十分な APA がみられても、それが持続するかどうかはわからず、有効例の約半数で投与後 1 年目頃より escape が出現する(図 1)。

escape の予防法であるが、ACEI 有効例の non-escapers、escapers 間で UPE、収縮期、拡張期血圧、1 日蛋白摂取量、食塩摂取量等に有意差はなく、escape の原因は不明である。しかし escape 例に furosemide 10~20mg という少量を 3 週間程度投与すると、UPE が再び元のレベルまで減少することから、食塩摂取量のあるレベル以下に保つことが重要かもしれない。

4. ACEI、ARB 無効例をどう治療するか

ACEI が無効で、ARB が有効の場合、またはその逆の場合がある。両者の併用が APA を増強させるという成績もある。しかし UPE が 1g/day 以下となる例は $UPE \geq 1g/day$ の NDN・CRF のせいぜい 50%であり、残りの 50%はこれら新薬の恩恵を受けない。

そこで新たな抗蛋白尿薬(APD)が必要となる。

26 剤について DPI、血圧調節下に 8~14 例ずつ 6 カ月間以上投与し、APD スクリーニングを行った。軽度の APA がみられる薬剤として塩酸 diltiazem、verapamil があり、明らかな APA が認められる薬剤として EPA 剤、spironolactone があつた。EPA は有効率は低い持続した APA を示す。spironolactone は ACEI または ARB 投与例の UPE をさらに 20~30%減少させ、腎保護薬として有望であるが、ACEI/ARB による高 K 血症をさらに増強するので、危険域までの血清 K 上昇を防ぐために、あらためて蛋白制限を越えた K 制限法の開発が重要となる。

UPE減少率

減少率(%)	lisinopril		enalapril		temocapril	
	n	%	n	%	n	%
0~25	13	36.1	12	52.2	15	60.0
26~50	4	11.1	2	8.7	4	16.0
51~75	14	38.9	2	8.7	6	24.0
76~100	5	13.9	7	30.4	0	0
計	36	100.0	23	100.0	25	100.0