

腎不全保存期の低蛋白食遵守が血液透析導入後予後へ与える影響

前田益孝 小林隆彦 椎貝達夫

Protein restriction diet in the predialysis period does not decrease survival of uremic patients after the introduction of hemodialysis therapy

Yoshitaka MAEDA, Takahiko KOBAYASHI, and Tatsuo SHIIGAI

Nephrology Section, Department of Internal Medicine, Toride Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

To clarify whether a protein restriction diet in the pre-dialysis period affects the overall prognosis after initiating hemodialysis therapy, we compared the survival between patients with and without a protein restriction diet. Among 310 patients in whom hemodialysis was introduced between 1997 and 2000 at Toride Kyodo General Hospital, two hundred and ten patients were excluded due to an insufficient observation period (<6 months) or the lack of records estimating their protein intake. One hundred patients were finally included in this study. All of these patients were followed at the hospital with their estimated protein intake using repeated (three times or more) urea nitrogen appearance in 24-hour collected urine samples over 6 months prior to the initiation of dialysis therapy. The patients were divided into a protein restriction diet group (PRD 61 cases) and non-restriction diet group (NRD 39 cases), according to their estimated protein intake less or above 0.7 g/kg/day. Among the patient profile items, gender, cause of renal failure, and serum albumin did not differ between the two groups, but the age was higher in NRD ($p < 0.01$). Nineteen patients (PRD 8, NRD 11 cases) died during the observation period (0~65 months). On the analysis of their survival, PRD showed a better survival ratio by the Kaplan-Meier method ($p < 0.01$). Among the variables examined by Cox's proportional hazard test, age, PRD, and their combination showed significant risk ratios (1.06, 0.30, and 0.39 respectively) on survival after the initiation of hemodialysis. Hence a protein restriction diet in the pre-dialysis period does not deteriorate the prognosis even after the initiation of hemodialysis therapy.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 20-24.

Key words : protein restriction diet, hemodialysis, prognosis, survival rate

緒 言

保存期腎不全患者に対する蛋白制限を主体とした食事療法は尿毒症症状を軽減するのみでなく、腎不全の進行を抑えることが確認されており^{1,2)}、本邦においてもすでにガイドラインが作成されている³⁾。しかし、腎不全に対しては透析療法という救命手段があるため、本邦だけでなく、国際的にも食事療法による透析導入後の予後の悪化を危惧し、食事療法を積極的には勧めない考え方もみられる⁴⁾。

保存期腎不全の食事療法が透析導入後の予後へ与える影響を検討した報告は Coresh らによるもの⁵⁾のみである。彼らは蛋白制限食を行った患者が、United States Renal Data System (USRDS)⁶⁾より得られた米国平均に比し、透析導入後3年までは生存率が高いことを示した。われわれは1987年より、保存期腎不全症例の低蛋白食を中心としたプログラム治療を行ってきており⁷⁾、Coresh らの報告を踏まえ、蛋白制限食の血液透析導入後の影響に関して、追跡的検討を行った。

対象と方法

血液透析と腹膜透析の透析方法による予後の差異は結論がついていない⁸⁾。また、早期より腎臓医か透析医が加療した患者群(early referral)は透析導入直前に専門医に紹介された群(late referral)よりも明らかに予後が良い⁹⁾ため、今回は当院で6カ月以上の保存期治療がなされた後に血液透析を導入された early referral のみを対象として検討を行った。

1997年1月1日から2000年12月31日の間に、当院で維持血液透析療法を導入した患者310人(97年度65人, 98年度88人, 99年度86人, 2000年度71人)の内, 導入前6カ月以上を当院で加療し, かつ導入前6カ月以内に3回以上の蓄尿検査から, Maroni らの式¹⁰⁾により蛋白摂取量を確認しえた患者100人(97年度24人, 98年度24人, 99年度33人, 2000年度19人)を対象とし, その患者背景を Table 1 に示した。蛋白摂取量 0.7 g/kg/day 未満を蛋白制限群(protein-restricted diet group: PRD, 61人), 0.7 g/kg/day 以上を蛋白非制限群(non-restricted diet group: NRD, 39人)とした。透析導入後, 当院で経過観察した15例は診療録に基づき検討し, 他院に紹介した85症例についてはアンケート調査用紙を郵送, または電話連絡により追跡調査を行った。2002年6月の時点で全例の予後を

確認し得た。

当院の透析導入基準は他誌に詳述した¹¹⁾が, 原則的には1991年の厚生科学研究・腎不全医療研究班の慢性腎不全透析導入基準¹²⁾に従った。

統計学的処理

代表値は mean±SEM で示した。2群間の比較は F 検定による分散の検定を行った後, 適切な t 検定により行った。2群間の比率の検定は χ^2 検定により行った。透析導入後の生存率に関しては, Kaplan-Meier 法により生存曲線を示し, 生存率に寄与する因子の解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。統計解析ソフトは Excel 統計 (Microsoft Co.) と StatView (SAS Institute Co.) を使用した。

結 果

血液透析導入時の両群の詳細を Table 1 に示した。導入時年齢は PRD 58.7±1.7 歳, NRD 65.7±2.1 歳で, PRD が有意 ($p<0.01$) に低かったが, その他の臨床指標には有意な違いはみられなかった。カテーテルによる導入は PRD, NRD でそれぞれ 11/61 例 (18.0%), 14/39 例 (35.9%) で NRD が高い傾向であったが, 有意な違いではな

Table 1. Patient characteristics

	PRD	NRD	Total	p-value (PRD vs. NRD)
Number of patients	61	39	100	
Age (years)	58.7±1.7	65.7±2.1	61.4±1.4	p=0.01
Male/female	40/21	28/11	68/32	ns
Protein intake (g/kg/day)	0.52±0.01	0.77±0.03	0.62±0.02	p<0.01
Cause of renal failure	CGN: 40 DN: 16 Others: 5	CGN: 21 DN: 12 Others: 6	CGN: 61 DN: 28 Others: 11	ns
Serum albumin (g/dl)	3.54±0.07	3.39±0.10	3.48±0.06	p=0.21
BUN (mg/dl)	86.8±4.1	92.5±4.1	89.0±3.0	p=0.37
Serum creatinine (mg/dl)	13.5±0.7	11.6±0.8	12.8±0.5	p=0.06
Serum HCO ₃ (mEq/l)	19.1±0.7 (n=46)	17.2±0.8 (n=27)	18.4±0.56 (n=73)	p=0.10
Hematocrit (%)	22.8±0.5	23.6±0.7	23.1±0.4	p=0.37
Scoring	68.2±1.7	73.1±1.9	70.1±1.3	p=0.06
Vascular access				
Temporary	11	14	25	ns
Permanent	50	25	75	

CGN: chronic glomerulonephritis, DN: diabetic nephropathy. Others include three cases of nephrosclerosis (PRD: 1, NRD: 2), three cases of polycystic kidney disease (PRD: 2, NRD: 1), two cases of chronic renal failure following acute renal failure (NRD: 2), one case of lupus nephritis (PRD: 1), one case of urolithiasis (PRD: 1), and one case of primary amyloidosis (NRD: 1). The scoring was calculated based on the recommendation of the reference 12. (mean±SEM)

Table 2. List of dead patients

Months after initiating dialysis	Sex	Age	PRD or NRD	Cause of renal failure	Cause of death
0	F	65	NRD	RA	heart failure
1	M	98	NRD	DN	pneumonia
1	M	52	NRD	CGN	pneumonia, sepsis
2	F	73	NRD	CGN	tuberculous peritonitis
2	M	80	NRD	CGN	pneumonia
2	F	70	NRD	Amyloid kidney	primary amyloidosis
4	F	76	NRD	DN	cerebral infarction
10	M	68	PRD	CGN	colon cancer
10	M	54	PRD	DN	pneumonia
12	M	62	PRD	Nephrosclerosis	malignant lymphoma
12	M	64	PRD	CGN	cerebral hemorrhage
13	M	71	PRD	CGN	cerebral infarction
14	M	78	NRD	CGN	ASO
16	M	53	NRD	CGN	SAH, CHF
17	M	63	NRD	DN	hyperkalemia
22	M	71	NRD	CGN	lung cancer
34	F	80	PRD	Nephrosclerosis	pneumonia
37	M	53	NRD	CGN	cerebral hemorrhage
44	M	76	PRD	DN	malignant melanoma

RA : rheumatoid arthritis, ASO : arterio-sclerosis obliterans, SAH : subarachnoidal hemorrhage, CHF : congestive heart failure

かった。

1~4年の観察期間中に PRD 7人, NRD 12人の計 19人が死亡した。全症例のリストを Table 2 に掲げたが, その死因は PRD, NRD でそれぞれ, 感染症 2 vs 4人, 悪性腫瘍 1(大腸癌) vs 1人(肺癌), 心・血管性疾患 0 vs 2人, 脳血管疾患 2 vs 3人, その他 1(悪性リンパ腫) vs 3人(高カリウム血症, 原発性アミロイドーシス, 悪性黒色腫)で両群間に有意な違いはみられなかった。

各年度別の生存率は 97年度 18/24人(75.0%/4年間), 98年度 22/24人(91.7%/3年間), 99年度 25/33人(75.8%/2年間), 2000年度 1/19人(94.7%/1年間)で全国平均(97年度 66.4%/4年間, 98年度 73.4%/3年間, 99年度 80.2%/2年間, 2000年度 87.3%/1年間)¹³⁾と比較すると 99年度の生存率が低かったが, 明らかな原因は特定できなかった。

Kaplan-Meier 法による生存曲線を Fig. に示した。log-rank test により, PRD は NRD に比し良好な生存率を示した($p < 0.01$)。

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では, 年齢 1.06(1.02~1.11)と, PRD 0.30(0.12~0.78)が有意なリスク比を示した(Table 3)。PRD は透析導入後の予後に対して良好な影響を示唆する結果であったが, これは年齢を共変量

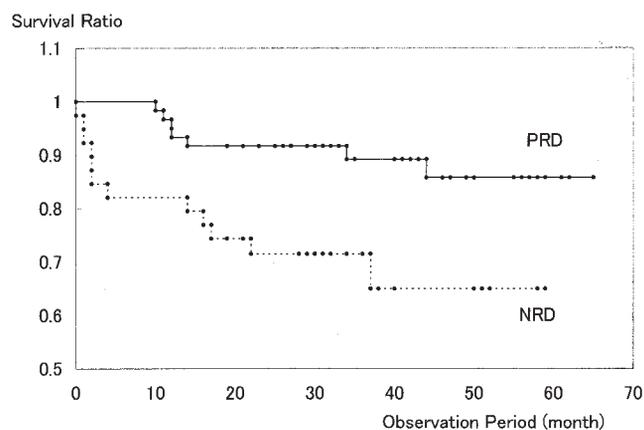


Fig. The survival curves of PRD and NRD by Kaplan-Meier method

PRD showed a better survival ratio than that of NRD ($p < 0.01$) by the log-rank test.

として加えることにより, 0.39(0.15~1.01)とやや弱い影響となった。

考 察

腎不全患者に対する蛋白制限食はすでに 100 年以上の歴史をもち, 尿毒症の症状を改善するだけでなく, 腎不全の

Table 3. Risk ratios of each variable

	Coefficients	Standard error	Risk ratio	p-value
PRD/NRD	-1.19	0.478	0.30(0.12~0.78)	0.01
PRD/NRD + Age	-0.94	0.486	0.39(0.15~1.01)	0.05
Age	0.058	0.020	1.06(1.02~1.11)	0.01
Male/Female	0.756	0.564	2.13(1.10~6.43)	0.18
DM/non DM	-0.09	0.521	0.92(0.33~2.54)	0.87
Serum creatinine	-0.088	0.052	0.92(0.83~1.01)	0.09
Serum albumin	-0.319	0.405	0.73(0.33~1.61)	0.43
BUN	0.001	0.008	1.00(0.99~1.02)	0.88

Each risk ratio was calculated by Cox's proportional hazard test. PRD/NRD + Age means the risk ratio in which PRD/NRD and age were considered to be covariables.

進行を抑制する可能性に関しても多くのエビデンスが集積されてきている^{1,2)}。しかし、食事療法は単に薬を内服するだけの薬物療法に比し、調理などのために患者の多大な努力を要し、そのコンプライアンスを評価することも難しい。このために randomized controlled study (RCT) を長期間にわたって遂行することは困難である。さらに透析療法は確実に腎不全患者を救命する信頼性の高い治療である。このために食事療法に拘泥することなく、透析療法を速やかに行うことが最も有効な腎不全治療法であるとする考えも決して少数ではない⁴⁾。さらに食事療法に執着する患者のなかには栄養摂取の偏りにより栄養障害をきたし、透析を導入しても全身状態の改善がはかばかしくない症例も確かに存在する。腎不全保存期の食事療法が透析導入後の予後に与える影響を検討することは、これらの食事療法の問題点に対し、確実な解答を引き出せる可能性がある。しかし、本邦、他国を含め、腎不全治療は透析導入の前後で主治医、医療施設が変わってしまうことが多く、一貫した調査を行うことは困難である。このためか、このような検討は Coresh らによるもの⁹⁾が唯一である。彼らは、0.3 g/kg/day (実測量 0.46 g/kg/day) の厳しい低蛋白食にアミノ酸かケト酸を補充された 44 人の患者の透析導入後の生命予後を、5 年間にわたって全米の透析患者の平均値 (年齢、性別、原疾患により補正したもの) と比較し、透析導入後 3 年間は蛋白制限群の予後が良好であるが、それ以降は差がなくなってしまい、さらに予測・実測死亡者数の比較からは低蛋白食の効果は透析導入後 2 年間に限られると報告している。蛋白制限はより厳しいが、食事療法の期間は 2~72 カ月であり、一部 late referral が含まれている。また、透析療法の種類も明らかではなく、対象群も設定されていないため、われわれの研究との直接比較は困難であるが、少なくとも低蛋白食が透析導入後の予後を悪化させて

いない点は共通している。

透析導入後の予後を比較するためには、できる限り他のバイアスを除外する必要がある。腹膜透析と血液透析による予後の違いははまだ結論が得られていない⁸⁾ため、今回は血液透析のみを対象とした。また、透析を要する間近になって腎臓医や透析医に紹介されたいわゆる late referral は、事前に専門医に加療されていた early referral に比し明らかに予後が悪い⁹⁾ため、今回の検討では透析導入前 6 カ月以上を当院で加療した症例のみに限定した。

導入時年齢は NRD が有意に高かった。年齢は明らかに生命予後への危険因子であり¹³⁾、これが今回の結果に影響した可能性は否定できない。しかし、これは蛋白制限食の遂行が高齢者になるほど困難であることをも示している。年齢をマッチングすることも一案であるが、それは検討症例を減らし、逆にバイアスをきたす可能性もあるため、今回は行わなかった。

有意ではなかったが、血清クレアチニン値は PRD が NRD より高かった。残存腎機能がより残されている時期に透析を導入したほうが透析導入後の死亡率、有病率が低いことが報告されており¹⁴⁾、この点からは NRD の生存率に良い影響を与える可能性があるが、BUN 値には差がなく、食事療法により尿毒症症状が抑えられてきたことを反映しているとも考えられる。同様の結果は MDRD Study においても認められた¹⁵⁾。また、低い血清クレアチニン値で導入される症例は特に糖尿病患者で筋肉量の減少を反映しており、死亡率が逆に高くなる可能性もあるが、今回の PRD, NRD 両群の血清クレアチニンレベルでは、少なくとも USRDs のデータに基づく限り、死亡率に有意な差はみられていない¹⁶⁾。

厚生科学研究・腎不全医療研究班の scoring では、NRD が PRD に比し高い傾向 (p=0.06) を示した。しかし、その

細分類を検討すると、臨床症状、腎機能、日常生活障害度には明らかな違いがなく、NRDに65歳以上の患者が多いこと(65歳以上:PRD 21例, NRD 22例, $p=0.06$)を反映していた。しかし、その点数はこの導入基準を示した鈴木らの報告¹⁷⁾と同レベルにあり、少なくともNRDが導入時期が遅れた群とは考えにくい。また、scoringの違いによる透析導入後の予後の違いは検討されていない。

PRD群は、NRD群に比し病識がしっかりしており、自己管理をきちんと行える者が多く、これが良好な生命予後に反映されている可能性も否定できない。しかし、PRDの生命予後は全国平均を上回っており、少なくとも食事療法に否定的な腎臓医が危惧する、蛋白制限が栄養状態の不良を招き、多くの合併症により透析導入後の予後が悪化するといった推測は否定され得るものと考えられる。逆に適切に食事療法を行ったPRD群は、透析導入直前まで消化器症状などの尿毒症症状が出現せず、全身状態が良好に保たれていることが多く、スムーズに維持透析に移行し生命予後も良好に保たれている可能性もある。

結 論

腎不全保存期の低蛋白食は、血液透析導入後の患者の予後を悪化させることはない。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、調査にご協力いただきました下記の施設(あいうえお順)に深謝致します。

愛和クリニック、我孫子東邦病院、池袋病院、いしかわクリニック、石塚医院、市川クリニック、牛久愛和総合病院、大島北部診療所、小笠原クリニック、奥田クリニック、織本病院、柏東医院、勝田病院、嬉泉病院、貴友会王子病院、国立佐倉病院、駒沢腎クリニック、小山病院、斉藤記念病院、埼玉クリニック、埼玉草加病院、榊原腎クリニック、さくら腎クリニック、桜ヶ丘東山クリニック、幸手クリニック、嶋田病院、新柏クリニック、須田医院、住吉クリニック、セコメデイック病院、つくばセントラル病院、津田医院、津田沼病院、東海病院、東葛クリニック我孫子・柏・新松戸・松戸・大網脳神経外科、東京医科大学霞ヶ浦病院、ときわクリニック、虎の門病院分院、西日暮里クリニック、二宮中央クリニック、日本医科大学腎クリニック、パークシティクリニック、伏見クリニック、望星病院、望星クリニック、保谷厚生病院、三郷順心腎クリニック、水海道クリニック、水海道さくら病院、水戸済生会病院、南千住病院、南田町クリニック、みはま病院、宮本病院、守谷慶友病院、六間クリニック、渡辺内科

本研究の一部は第44・45回日本腎臓学会学術総会および第46回日本透析医学会学術集会において発表した。

文 献

1. 前田益孝, 椎貝達夫. 保存期腎不全の管理と治療. 食事療法. 日内会誌 2000; 89(7): 1312-6.
2. 越川昭三. 総括: 腎疾患の食事療法の変遷. 臨床透析 1999; 15(13): 1759-70.
3. 腎疾患患者の食事療法に関する小委員会. 腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン. 日本腎臓学会編. 東京: 東京医学社, 1998: 71-93.
4. Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure: Low-protein diets or timely initiation of dialysis? *Kidney Int* 2000; 58: 1381-8.
5. Coresh J, Walser M, Hill S. Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1379-85.
6. US Renal Data Systems(USRDS). USRDS 1993 Annual Data Report. Bethesda MD: NIDDK, The National Institute of Health, 1993: 1-130.
7. 椎貝達夫, 小林君枝, 前田益孝, 七里眞義. 食事療法を中心とした腎不全治療「取手方式」のすすめ(改訂第3版). 東京: 東京医学社, 2001: 1-209.
8. Davies SJ. Peritoneal dialysis 21—Has it come of age? *Nephrol Hypertens* 1999; 5(4): 85-90.
9. Obrador GT, Pereira BJG. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(3): 398-417.
10. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 27: 58-65.
11. 前田益孝, 椎貝達夫. 透析導入時期の判断. 丸茂文昭, 秋葉 隆(編): 透析療法 new wave. 東京: 中外医学社, 1999: 1-7.
12. 川口良人. 透析導入ガイドラインの作成に関する研究. 平成3年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英, 佐倉: 国立佐倉病院, 1992: 125-32.
13. 日本透析医学会統計調査委員会 同小委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2000年12月31日現在). 透析会誌 2002; 34(1): 1-28.
14. Mehrotra R, Nolph KD. Argument for timely initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S96-9.
15. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5): 652-63.
16. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1319-28.
17. 鈴木好夫, 日ノ下文彦, 横山啓太郎, 山田 明, 小椋陽介, 三村信英. 厚生科学研究・腎不全医療研究班血液透析導入基準案の導入期における妥当性の検討. 透析会誌 1995; 28(5): 885-90.