

腎不全期糖尿病性腎症における蛋白制限の進行抑制効果に及ぼす蛋白尿の影響

岡田知也 松本 博 中尾俊之 長岡由女
篠 朱美 吉野麻紀 日高宏実 金澤良枝

Effect of dietary protein restriction and influence of proteinuria
on progression of type 2 diabetic renal failure

Tomonari OKADA, Hiroshi MATSUMOTO, Toshiyuki NAKAO, Yume NAGAOKA,
Tamami SHINO, Maki YOSHINO, Hiromi HIDAKA, and Yoshie KANAZAWA

Department of Nephrology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

PURPOSE : This study investigated the effect of dietary protein restriction on disease progression and how it is influenced by proteinuria in patients with type 2 diabetic nephropathy (DN) and renal failure.

METHODS : One hundred and six type 2 DN patients whose baseline creatinine clearance (Ccr) values were 29 ± 12 ml/min/1.73 m² were maintained on a diet containing 0.66 ± 0.05 g/kg/day of protein. They were classified into 3 groups according to mean dietary protein intake (DPI) estimated from urinary urea nitrogen excretion during the follow-up period of 23 ± 14 months (I, < 0.7 g/kg/day; II, $0.7 \sim 0.89$ g/kg/day; III, ≥ 0.9 g/kg/day). Furthermore, they were divided into 3 subgroups according to mean urinary protein excretion (UP) during the follow-up period (a, ≥ 5.0 g/day; b, $2.0 \sim 4.99$ g/day; c, < 2.0 g/day). Their rates of decline of Ccr (D-Ccr) and the changes in UP were examined.

RESULTS : There were no significant differences in D-Ccr among Group I a, II a, and III a (1.1 ± 0.6 , 1.5 ± 0.7 , 1.2 ± 0.6 ml/min/1.73 m²/month), among Group I b, II b, and III b (0.6 ± 0.3 , 0.7 ± 0.4 , 0.8 ± 0.4 ml/min/1.73 m²/month), and also among Group I c, II c, and III c (0.1 ± 0.3 , 0.2 ± 0.2 , 0.2 ± 0.6 ml/min/1.73 m²/month). On the other hand, significant differences were revealed in D-Ccr among Group I a, I b, and I c, among Group II a, II b, and II c, and among Group III a, III b, and III c. There were no significant differences in final UP and minimum UP during follow-up among 3 groups of different DPI levels in patients with 5.0 g/day \leq baseline UP (n=49) and in patients with $2.0 \leq$ baseline UP < 5.0 g/day (n=37). However, significant correlations were demonstrated between D-Ccr and the relative changes in UP between baseline and minimum during the follow-up period in both patients (r=0.49, 0.48, p<0.001, p<0.01).

CONCLUSIONS : Irrespective of the level of dietary protein restriction, proteinuria has a great influence on disease progression, and the reduction in UP correlates with retardation of renal function loss in patients with type 2 DN and renal failure.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 365-373.

Key words : type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, dietary protein restriction, proteinuria, chronic renal failure

緒 言

わが国における新規透析導入患者の原因疾患は、1998

年に糖尿病性腎症 (DN) が第 1 位になり、DN の進行阻止は重大な課題である¹⁾。顕性 DN の進行抑制に対する治療として、厳格な降圧療法、アンジオテンシン変換酵素

(ACE)阻害薬の投与の重要性は明確にされてきた²⁻⁵⁾。顕性DNに対する蛋白制限の腎機能低下抑制効果, 尿蛋白減少効果に関して過去の幾つかの報告は有効であると述べている⁶⁻¹¹⁾。しかしこれらは1型糖尿病患者を対象としており, 2型糖尿病患者における検討は少なく^{11,12)}, 蛋白制限が有効であるかはいまだに明確ではない。顕性DNにおいて尿蛋白は腎機能低下の重要な進行因子であり^{5,13)}, 蛋白制限の腎機能低下抑制効果を検討するうえで, 尿蛋白が腎機能低下に与える影響との関連を考える必要がある。われわれは, 2型糖尿病による腎不全期顕性DN患者において, 蛋白制限の腎機能低下抑制効果, 尿蛋白減少効果と, 尿蛋白量との関係について retrospective に検討した。

対象と方法

対象は, 東京医科大学病院腎臓科に外来通院中で, 食事指導および24時間蓄尿が継続してなされているクレアチニンクリアランス(Ccr)45 ml/分/1.73 m²以下の2型糖尿病患者106名である(男性83名, 女性23名, 平均年齢61±8歳)。全例が顕性蛋白尿を呈し, 57名は腎生検によって糖尿病性腎症と診断されている。糖尿病性網膜症を有しない患者は1名であるが, 本患者は腎生検によって糖尿病性腎症と診断されている。

観察期間は23±14カ月(6~70.5カ月), 測定(外来受診)回数は11±5回, 測定(外来受診)間隔は2.1±0.7カ月である。各外来受診時, または受診1週間以内に採血した。また, 採血前日に24時間蓄尿を行い尿の一部を回収した。各外来受診時に坐位にて血圧測定を行った。

観察開始時の血清クレアチニン(Cr), Ccrは2.8±1.3 mg/dl, 28.8±11.5 ml/分/1.73 m², 観察終了時のCr, Ccrは6.1±3.1 mg/dl, 13.0±8.0 ml/分/1.73 m²である。duBoisの式を用いて体表面積を求め¹⁴⁾, Ccrは体表面積1.73 m²当たりの値とした。

観察終了後2カ月以内に透析導入となった患者は56名であるが, 観察終了時は尿毒症所見を認めず, 食事摂取, 全身状態が安定している時点とした。

カルシウム拮抗薬は79名, ACE阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬は21名(8名は観察期間中に中止), 他の降圧薬は26名, フロセミドは73名, エリスロポエチンは36名, 抗血小板薬は94名, 高脂血症薬は35名, インスリンは42名, 経口血糖降下薬は36名に投与されていた。

食事指示内容はエネルギー29.9±2.0(25~35) kcal/kg/日, 蛋白質0.66±0.05(0.58~0.80) g/kg/日, 塩分6.9±0.3(5~7) g/日である。各項目別に指示量の分布をTable 1に示す。観察開始時の腎機能によって蛋白質の指示量に片寄りはない(Ccr 20 ml/分/1.73 m²未満, 0.67±0.06 g/kg/日(n=30), Ccr 20~39.9 ml/分/1.73 m², 0.66±0.05 g/kg/日(n=53), Ccr 40 ml/分/1.73 m²以上, 0.66±0.05 g/kg/日(n=23))。食事指導は外来受診時に行われ, 食事内容調査および24時間蓄尿検査より摂取状況を評価した。推定蛋白摂取量は24時間蓄尿検査よりMaroniの式を用いて求め¹⁵⁾, 標準体重当たりの値とした。各患者において観察期間中の推定蛋白摂取量の平均値(DPI)を求めた。

対象患者において以下の点について検討した。

1) DPI別にみた観察期間中のCcr低下速度(D-Ccr), および他の臨床指標の比較

DPIにより対象を, I群0.7 g/kg/日未満, II群0.7以上0.9 g/kg/日未満, III群0.9 g/kg/日以上3群に分けた。3群間でD-Ccr, 他の臨床指標(尿中Na排泄量, 尿蛋白量, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 血清アルブミン, 血清総コレステロール, ヘモグロビンA1c)を比較した。各患者のD-Ccrは観察開始時, 終了時のCcrの差を観察月数で徐して求めた。他の臨床指標は観察期間中のすべての測定値から平均値を求めた。

2) 観察期間中の平均尿蛋白量別にみたD-Ccrの比較

1)におけるI, II, III各群のなかで, 対象を観察期間中の平均尿蛋白量別に, a亜群5.0 g/日以上, b亜群2.0 g/日以上5.0 g/日未満, c亜群2.0 g/日未満に分けた。I a, II a, III a間, I b, II b, III b間, I c, II c, III c間のそれぞれにおいてD-Ccrを比較した。また, I a, I b, I c間, II a, II b, II c間, III a, III b, III c間のそれぞれにお

Table 1. Distribution of 106 patients according to amounts of prescribed diet

Energy (cal/kg/day)	Patients(n)	Protein (g/kg/day)	Patients(n)	Salt (g/day)	Patients(n)
< 30	42	≤ 0.6	12	5	2
30~32.9	54	0.61~0.7	82	6	3
≥ 33	10	0.71~0.8	12	7	101

Table 2. Clinical characteristics of 106 patients with diabetic nephropathy and renal failure

		Group I	Group II	Group III
Patients (n)		26	38	42
Duration of follow-up (month)		21 ± 12	24 ± 18	22 ± 11
Body mass index	Baseline	21.7 ± 2.5 ^c	22.3 ± 2.8 ^c	24.0 ± 2.9
Body weight (kg)	Baseline	57.8 ± 9.2 ^a	58.8 ± 9.5	62.6 ± 10.1
	Final	57.6 ± 8.5 ^a	57.7 ± 9.5 ^a	62.9 ± 9.1
Cr (mg/dl)	Baseline	3.4 ± 1.5 ^{b,c}	2.7 ± 1.2	2.4 ± 1.1
	Final	8.2 ± 3.6 ^{d,e}	6.1 ± 2.6	5.0 ± 2.6
Ccr (ml/min/1.73 m ²)	Baseline	20.4 ± 11.4 ^{d,e}	27.9 ± 10.0 ^c	34.9 ± 9.5
	Final	8.0 ± 6.2 ^{a,e}	11.8 ± 6.6 ^c	16.9 ± 7.9
Urinary protein (g/day)	Baseline	4.2 ± 3.2	5.4 ± 3.7	5.2 ± 2.7
	Final	3.6 ± 2.5	4.9 ± 3.0	4.4 ± 2.7
Albumin (g/dl)	Baseline	3.6 ± 0.6	3.5 ± 0.7	3.8 ± 0.5
	Final	3.8 ± 0.6	3.6 ± 0.6	3.8 ± 0.4
Hematocrit (%)	Baseline	29.3 ± 2.9 ^a	31.0 ± 3.3 ^a	32.7 ± 3.6
	Final	27.6 ± 3.6 ^{a§}	28.5 ± 3.5 ^{a§}	30.9 ± 3.8 [§]
Patients who were prescribed ACEI and/or ATRA (n(%))		3 (11.5)	5 (13.2)	13 (31.0)
Patients who were prescribed furosemide (n(%))		22 (84.6)	32 (84.2)	29 (69.0)

mean ± SD

DPI : dietary protein intake, Ccr : creatinine clearance, ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor, ATRA : angiotensin receptor antagonist

^a : p < 0.05 vs Group III ^b : p < 0.05 vs Group II ^c : p < 0.01 vs Group III^d : p < 0.01 vs Group II ^e : p < 0.0001 vs Group III [§] : p < 0.01 vs baseline

いても同様に比較した。

3) DPI 別にみた観察期間中の尿蛋白量変化の比較

観察開始時の尿蛋白量が 5.0 g/日以上以上の患者 49 名, 2.0 g/日以上 5.0 g/日未満の患者 37 名について, 各々, DPI が 0.7 g/kg/日未満, 0.7 以上 0.9 g/kg/日未満, 0.9 g/kg/日以上以上の 3 群に分け, 観察期間中の尿蛋白量の変化を比較した。

4) 観察期間中の尿蛋白量減少度と D-Ccr との関係

3) の各患者群 (計 6 群) において, 観察開始時の尿蛋白量から観察期間中の最小尿蛋白量との間の変化率と D-Ccr との相関関係を調べた。

血清 Cr, 総コレステロールは酵素法, 血清アルブミンはネフェロメトリー法, ヘモグロビン A1c は高速液体クロマトグラフィー法で測定した。尿中 Na は電極法, 尿中尿素窒素, Cr は酵素法, 尿蛋白はピロガロールレッド法で測定した。

統計処理は, 多群間の比較は分散分析法 (ANOVA) を用い, Fisher's least-significant-difference-P-test (PLSD) による多重比較を行った。同一群内における観察開始時, 終了時間の比較は paired t-test を用いた。相関関係は Pear-

son の相関係数によって表した。危険率 5%未満を有意とした。数値は平均値 ± 標準偏差値として表した。

結 果

1. DPI 別にみた臨床背景の比較 (Table 2)

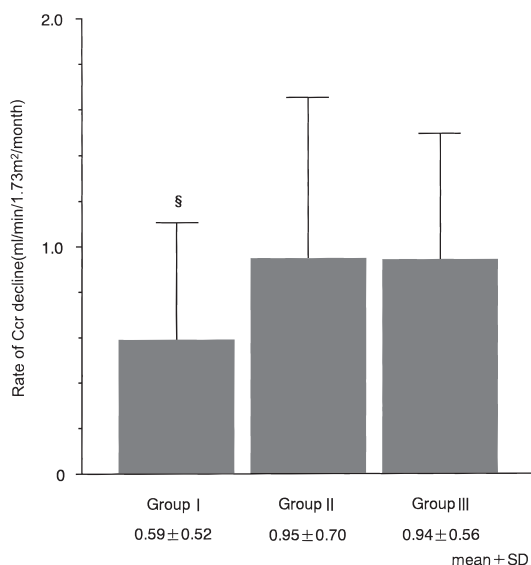
蛋白質の指示量は 3 群間で有意差を認めなかった。

観察開始時の body mass index は, I, II 群が III 群に比し有意に低値だった。また観察開始時の体重は I 群が III 群に比し, 観察終了時の体重は I, II 群が III 群に比し有意に低値だった。

観察開始時, 観察終了時の Ccr はともに, I 群が II, III 群に比し, II 群が III 群に比し有意に低値だった。

観察開始時, 観察終了時のヘマトクリット値は I, II 群が III 群に比し有意に低値だった。

同一群内において観察開始時, 観察終了時の間に体重, 血清アルブミン値, 尿蛋白量の有意な変化は認められなかった。ヘマトクリット値は, すべての群において観察開始時に比し観察終了時は有意に低下していた。

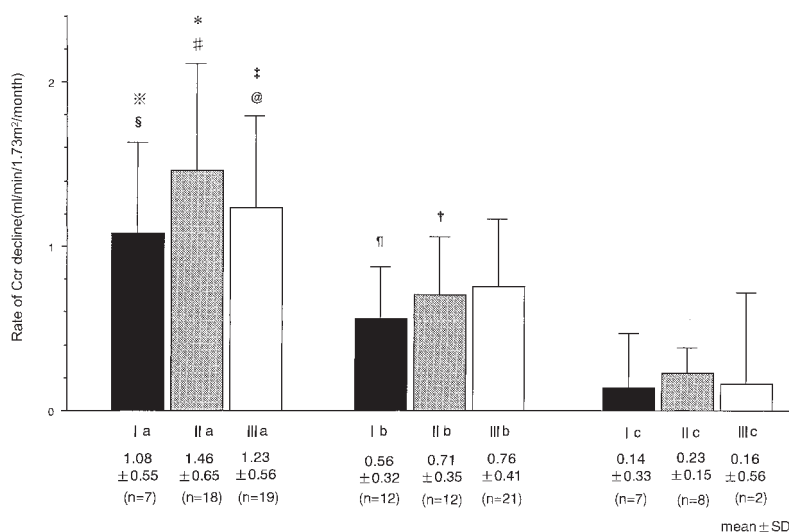


▲Fig. 1. Rate of decline in creatinine clearance (Ccr) according to mean dietary protein intake (DPI) during follow-up in 106 patients with diabetic nephropathy and renal failure

Group I : DPI < 0.7 g/kg/day (n=26), Group II : 0.7 << DPI < 0.9 g/kg/day (n=38), Group III : 0.9 g/kg/day << DPI (n=42)

§ : p < 0.05 vs Group II, Group III

▶Fig. 2. Rate of decline in creatinine clearance (Ccr) according to mean urinary protein (UP) and mean dietary protein intake (DPI) during follow-up in 106 patients with diabetic nephropathy and renal failure



Group I : DPI < 0.7 g/kg/day, Group II : 0.7 << DPI < 0.9 g/kg/day, Group III : 0.9 g/kg/day << DPI

Subgroup a : 5.0 g/day << UP, Subgroup b : 2.0 << UP < 5.0 g/day, Subgroup c : UP < 2.0 g/day

* : p < 0.05 vs Group Ib * : p < 0.001 vs Group IIb † : p < 0.01 vs Group IIIb † : p < 0.05 vs Group IIc † : p < 0.05 vs Group IIIc † : p < 0.01 vs Group IIIc † : p < 0.001 vs Group Ic † : p < 0.0001 vs Group IIc

Table 3. Mean values of clinical variables during follow-up in 106 patients with diabetic nephropathy and renal failure

	Group I	Group II	Group III
DPI (g/kg/day)	0.60 ± 0.10 ^{e,f}	0.80 ± 0.06 ^e	1.05 ± 0.12
Urinary sodium (mEq/day)	120 ± 34 ^{d,e}	147 ± 37 ^c	175 ± 40
Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.6	3.7 ± 0.6	3.8 ± 0.4
Total cholesterol (mg/dl)	201 ± 37	204 ± 46	212 ± 35
Hemoglobin A1c (%)	7.4 ± 1.2	7.3 ± 1.3	7.6 ± 1.1
Systolic BP (mmHg)	144 ± 14 ^b	153 ± 13	149 ± 16
Diastolic BP (mmHg)	74 ± 9	76 ± 10	78 ± 10
Urinary protein (g/day)	3.6 ± 2.1 ^{a,b}	5.0 ± 3.0	4.9 ± 2.1

mean ± SD

DPI : dietary protein intake ^a : p < 0.05 vs Group III ^b : p < 0.05 vs Group II ^c : p < 0.01 vs Group III ^d : p < 0.01 vs Group II ^e : p < 0.0001 vs Group III ^f : p < 0.0001 vs Group II

2. DPI別にみたD-Ccrおよび他の臨床指標の比較 (Fig. 1, Table 3)

D-CcrはI群がII, III群に比し有意に低値だった (Fig. 1)。尿中Na排泄量はI群がII, III群に比し有意に低値, II群がIII群に比し有意に低値だった (Table 3)。また収縮期血圧はI群がIIに比し有意に低値だった。さらに尿蛋白量はI群がII, III群に比し有意に低値だった。全患者において, 尿中Na排泄量とDPIの間には $r=0.547$ と有意な正相関を認めた ($p < 0.0001$)。

以上により, 蛋白制限が実施されているI群はII, III群

に比し腎機能低下速度は小さく, 尿蛋白量は少なかった。しかし, I群はII, III群に比し塩分摂取量が少なく, 血圧が低かった。

3. 観察期間中の平均尿蛋白量別にみたD-Ccrの比較 (Fig. 2)

腎機能低下に蛋白尿が影響を及ぼすと考えられるために, 尿蛋白量が均一な対象のなかで蛋白制限の腎機能低下抑制効果を検討した。また, 蛋白摂取量が同程度の対象のなかで, 尿蛋白量によって腎機能低下速度がどのように異なるかについて検討した。

Table 4. Changes in urinary protein

		DPI < 0.7 g/kg/day	0.7 ≤ DPI < 0.9 g/kg/day	0.9 g/kg/day ≤ DPI
a : During follow-up in patients with 5.0 g/day ≤ baseline urinary protein				
Patients (n)		10	17	22
Urinary protein (g/day)	Baseline	7.4 ± 2.5	8.8 ± 2.7	7.3 ± 1.8
	Final	5.0 ± 2.4	6.5 ± 2.5 [§]	5.6 ± 2.6 [§]
	Minimum	3.5 ± 1.8	5.1 ± 2.6	4.1 ± 1.5
% Change in urinary protein between baseline and final (%)		-26.2 ± 48.8	-24.2 ± 28.1	-22.2 ± 34.1
% Change in urinary protein between baseline and minimum (%)		-50.8 ± 29.1	-40.5 ± 28.1	-41.0 ± 22.5
b : During follow-up in patients with 2.0 ≤ baseline urinary protein < 5.0 g/day.				
Patients (n)		7	14	16
Urinary protein (g/day)	Baseline	3.8 ± 0.9	3.4 ± 0.9	3.3 ± 0.7
	Final	3.0 ± 2.1	4.6 ± 3.1	3.5 ± 2.3
	Minimum	2.1 ± 0.9	2.1 ± 1.3	1.9 ± 0.8
% Change in urinary protein between baseline and final (%)		-11.7 ± 78.4	30.7 ± 82.9	16.1 ± 82.4
% Change in urinary protein between baseline and minimum (%)		-41.8 ± 28.3	-42.6 ± 30.4	-39.4 ± 27.6
DPI : dietary protein intake [§] : p < 0.01 vs baseline				mean ± SD

D-Ccr は、I a, II a, III a 群間, I b, II b, III b 群間, I c, II c, III c 群間のいずれにおいても有意差を認めなかった。しかし I a, I b, I c 群間, II a, II b, II c 群間, III a, III b, III c 群間では、平均尿蛋白量の多い亜群の D-Ccr が有意に高値だった。尿中 Na 排泄量, 収縮期血圧, 拡張期血圧は、I a, II a, III a 群間, I b, II b, III b 群間, I c, II c, III c 群間において各々有意差を認めなかった。

以上により、尿蛋白量が均一な対象のなかでは蛋白制限の腎機能低下抑制効果は認められなかった。また、蛋白摂取量にかかわらず、尿蛋白量の多い患者は腎機能低下速度が速かった。

4. DPI 別にみた観察期間中の尿蛋白量変化の比較 (Table 4)

観察開始時の尿蛋白量を均一にしたうえで蛋白制限による尿蛋白減少効果を検討した。その結果、観察開始時の尿蛋白量が 5.0 g/日以上以上の患者 (Table 4a), 2.0 g/日以上 5.0 g/日未満の患者 (Table 4b) とともに、観察終了時の尿蛋白量, 観察期間中の最小尿蛋白量, 観察開始時から終了時との間の尿蛋白量変化率, 観察開始時尿蛋白量から最小尿蛋白量との間の変化率のいずれにおいても、DPI 別の 3 群間で有意差を認めなかった。

なお、観察開始時の尿蛋白量が 5.0 g/日以上以上の患者のうち、DPI が 0.7 以上 0.9 g/kg/日未満, 0.9 g/kg/日以上の

患者群において、観察開始時に比し終了時は有意な減少を認めた (paired t-test)。

以上により、観察開始時の尿蛋白量を均一にした対象において、蛋白制限の遵守と非遵守との間に尿蛋白減少効果の明らかな差は認められなかった。

5. 観察期間中の尿蛋白量の減少度と D-Ccr との関係 (Fig. 3a, b)

観察期間中の尿蛋白量減少度と腎機能低下の抑制との関係について DPI 別に検討した。観察開始時の尿蛋白量が 5.0 g/日以上以上の患者 49 名のうち、DPI が 0.7 以上 0.9 g/kg/日未満, 0.9 g/kg/日以上以上の患者群において、観察開始時尿蛋白量から最小尿蛋白量との間の変化率と D-Ccr との間には有意な正相関を認めた (Fig. 3a)。

観察開始時の尿蛋白量 2.0 g/日以上 5.0 g/日未満の患者 37 名のうち、DPI が 0.7 以上 0.9 g/kg/日未満の患者群において同様に有意な正相関を認めた (Fig. 3b)。

観察開始時の尿蛋白量が 5.0 g/日以上以上の患者 49 名全体, 観察開始時の尿蛋白量 2.0 g/日以上 5.0 g/日未満の患者 37 名全体でみた場合でも、同様に有意な正相関を認めた ($r = 0.49, 0.48$; $p < 0.001, 0.01$)。

以上のように、DPI にかかわらず観察開始時尿蛋白量から観察期間中の最小尿蛋白量との間の変化率と D-Ccr との間には相関関係を認めた。

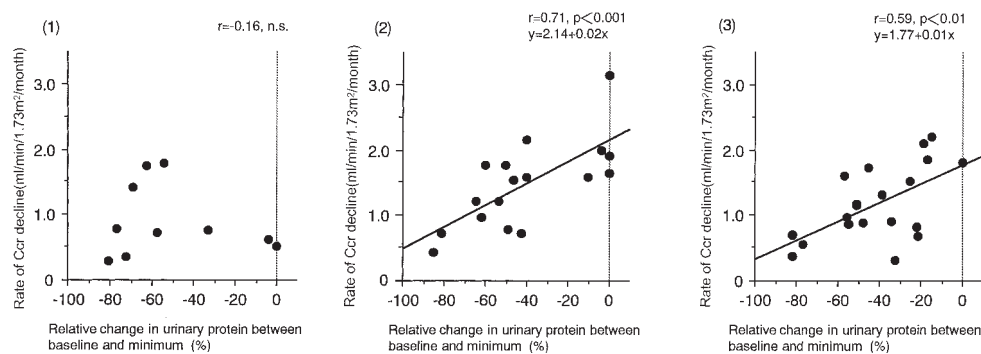


Fig. 3a. Correlations between decline rate of creatinine clearance (Ccr) and relative change in urinary protein between baseline and minimum in 49 patients with 5.0 g/day \leq baseline urinary protein

(1) : patients with $\text{DPI} < 0.7 \text{ g/kg/day}$ ($n = 10$), (2) : patients with $0.7 \leq \text{DPI} < 0.9 \text{ g/kg/day}$ ($n = 17$), (3) : patients with $0.9 \text{ g/kg/day} \leq \text{DPI}$ ($n = 22$)

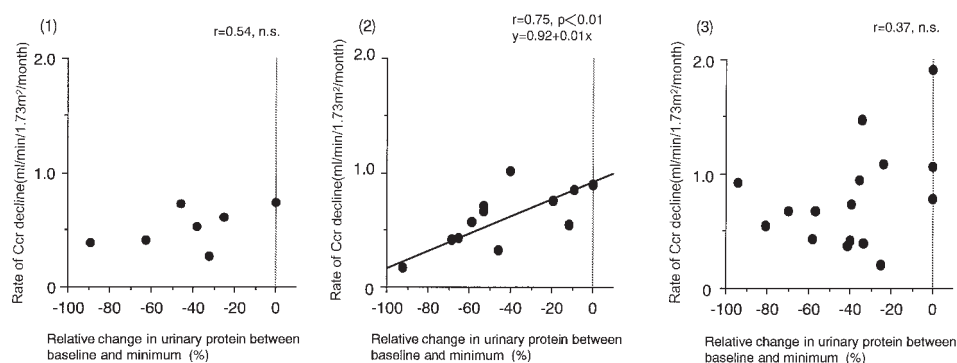


Fig. 3b. Correlations between decline rate of creatinine clearance (Ccr) and relative change in urinary protein between baseline and minimum in 37 patients with 2.0 \leq baseline urinary protein $< 5.0 \text{ g/day}$

(1) : patients with $\text{DPI} < 0.7 \text{ g/kg/day}$ ($n = 7$), (2) : patients with $0.7 \leq \text{DPI} < 0.9 \text{ g/kg/day}$ ($n = 14$), (3) : patients with $0.9 \text{ g/kg/day} \leq \text{DPI}$ ($n = 16$)

考 察

腎疾患における蛋白制限の腎機能低下抑制効果を検討するには、対象の腎疾患の種類、腎機能、血圧、塩分摂取量、降圧薬投与の有無と種類、尿蛋白量などの因子が均一である必要がある。本検討は retrospective であり、これらの因子は均一ではない。したがって、結果にこれらの因子が影響していることを考慮しなければならない。

対象の観察開始時の Ccr は全例 45 ml/分/1.73 m^2 以下であるが、Table 1 に示したように 3 群間で観察開始時の Ccr に有意差を認めた。患者の腎機能によって蛋白質の指示量は片寄りはないが、結果として Ccr が高い患者ほど DPI が高値の傾向が認められた。本来は対象の腎機能が均一の状態から観察することが望ましい。しかし、腎不全期 DN の自然経過において腎機能は直線的な低下が認め

られており^{16,17)}、3 群間の観察開始時における腎機能の違いが結果に大きな影響を与えたとは考えにくい。

Fig. 1 に示したように、I 群は II、III 群に比し有意に腎機能低下は抑制されていたが、Table 2 に示したように I 群は II、III 群に比し、観察期間中の収縮期血圧、Na 排泄量、尿蛋白量は有意に低値であった。このため、これらの因子が相加的に I 群の腎機能低下抑制に関与した可能性がある。

本検討では、Na 排泄量と推定蛋白摂取量との間に有意な正相関を認めており、塩分制限と蛋白制限の遵守が並行して実行されていることが推測される。塩分制限は血圧を低下させ、降圧薬の降圧効果、尿蛋白減少効果に影響を及ぼす^{2,3)}。動物実験では糸球体に対する直接作用が明らかにされている^{18,19)}。したがって、I 群は II、III 群に比し蛋白制限の効果とともに塩分制限が遵守されていることが腎

機能低下抑制に影響した可能性は否定できない。蛋白制限あるいは塩分制限の単独効果を retrospective に検討するには限界があると考えられる。prospective study においてさえも、蛋白制限の実施により Na 排泄量の有意な減少を認めており^{8,9)}、食事療法を遵守する患者における蛋白制限の効果に、塩分制限の効果が関与している可能性を考慮すべきであると考えられる。

DN の進行に影響を及ぼす因子として、血糖、血圧、喫煙が明らかにされている^{3,5)}。さらに顕性 DN においては蛋白尿が腎機能低下の重要な関連因子である^{5,13)}。本検討では、観察期間中の平均尿蛋白量により群分けして蛋白制限による腎機能低下速度を比較した。その結果、尿蛋白量が均一な集団では、蛋白制限の程度の違いによって腎機能低下速度に有意な差は認められなかった。I a, II a, III a 群間、I b, II b, III b 群間、I c, II c, III c 群間の収縮期血圧、拡張期血圧、Na 排泄量にも有意差は認められず、これらの因子の影響は除かれていると考えられる。一方、I a, I b, I c 群間、II a, II b, II c 群間、III a, III b, III c 群間の比較によって、蛋白制限の程度の違いにかかわらず尿蛋白量が腎機能低下速度に強く影響していることが明らかであった。

腎疾患における蛋白制限の腎機能低下抑制効果を検討するうえで、尿蛋白との関連について論じられている報告は少ない。わが国では椎貝らが、血圧を均一に維持した腎不全期顕性 DN 患者において蛋白制限の腎機能低下抑制効果を検討した結果、無効であり、尿蛋白量の腎機能低下速度に与える影響について言及している¹²⁾。一方、Kasiske らは 23 研究によるメタ分析によって、蛋白制限の腎機能低下抑制効果に対して尿蛋白量は影響していないと述べている²⁰⁾。本検討では、尿蛋白量が均一な集団における蛋白制限の腎機能低下抑制効果を統計学的に解析するためには、各群の患者数が少なかった可能性がある。一方、尿蛋白量が蛋白制限の程度によらず、腎機能低下速度に強く影響しており、今後、顕性 DN における蛋白制限の腎機能低下抑制効果を評価するうえで、尿蛋白が及ぼす影響について検討されるべきである。

蛋白制限による尿蛋白減少効果については多くの報告がある^{21~25)}。蛋白制限は主に、腎血行動態を変化させ糸球体濾過量、腎血流量を減少させることにより尿蛋白を減少させる。また、蛋白制限による尿蛋白減少効果は ACE 阻害薬の併用によって増強することが知られている^{25,26)}。蛋白制限はアルブミンの異化を減少させることにより血清アルブミンを増加させる²²⁾。しかし、このような効果は同じ腎

疾患患者のなかでも一部にしか認められない^{21,27)}。その理由は明らかではない。しかし、Nahas らは、蛋白制限により尿蛋白が減少する患者ほど腎機能低下が抑制されること、腎機能低下が抑制される患者ほど蛋白制限により腎血流量が減少すると報告している²¹⁾。したがって、蛋白制限による腎血行動態の反応性に個人差があるために、尿蛋白減少効果にも個人差があるのではないかと考えられる。

本検討では、観察開始時の尿蛋白量を均一にした群(5.0 g/日以上、2.0 g/日以上 5.0 g/日未満)のなかで DPI 別に尿蛋白量の変化を調べた。その結果、DPI が少ない患者群の尿蛋白減少の程度は DPI が多い患者群との間に有意な差を認めなかった。本検討では、塩分摂取量、血圧、ACE 阻害薬投与の有無などの因子が均一化されていないために、この結果から蛋白制限の尿蛋白減少効果を否定することはできない。しかし、蛋白制限による尿蛋白減少効果には個人差があると考えられ、今後 DPI が少ない患者のなかでどれくらいの割合で尿蛋白減少効果が認められるか検討する必要がある。

また、蛋白制限の継続期間と尿蛋白量の推移との関係については報告により様々である。Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study では、蛋白制限開始後 4 カ月から 12 カ月間までは有意な尿蛋白減少を認めたが、36 カ月間では有意ではなかった²⁸⁾。また椎貝らは、2 型糖尿病腎不全患者において、蛋白制限開始後 12 カ月間では有意ではなく、24 カ月間では有意な尿蛋白減少を認めたと報告している²⁹⁾。血行動態を介する作用が主であれば早期から尿蛋白は減少すると考えられる。しかし、この効果は必ずしも長期間持続するものではない可能性も考えられる。本検討では観察期間に幅があり、観察期間中の尿蛋白量の減少については、DPI 以外の他の因子の関与も考える必要がある。

降圧療法は尿蛋白減少に寄与する重要な因子である。降圧療法では塩分摂取量、降圧薬の種類、目標降圧レベルについて考える必要があり、各々が尿蛋白減少効果に影響を与える。ACE 阻害薬は他の降圧薬が降圧効果によって尿蛋白減少効果をもたらすのとは異なり、血圧とは関係なく尿蛋白を減少させる効果を有する⁴⁾。また、同等の降圧レベルにおいて ACE 阻害薬は最大の尿蛋白減少効果を有する³⁰⁾。さらに、目標降圧レベルを厳しくすることにより尿蛋白減少効果は大きくなる。MDRD Study では、尿蛋白量 1 g/日以上患者において平均血圧を 92 mmHg 以下に維持することが、腎機能低下抑制とともに尿蛋白減少効果のうえでも有効であることを明らかにしている³¹⁾。顕性

DNにおいても、LewisらはACE阻害薬によって平均血圧を92 mmHg以下に維持することにより、有意な腎機能低下抑制と尿蛋白減少を報告している³²⁾。本検討では、観察期間中の平均血圧はI群97 mmHg、II群102 mmHg、III群102 mmHgであり、尿蛋白減少効果に有意差をもたらすほどの降圧レベルの違いではない可能性が考えられる。しかし、ACE阻害薬およびAT1受容体拮抗薬服用者の割合は、I、II群に比しIII群に多い傾向があり、III群の尿蛋白減少効果を増加させている可能性も考えられる。

最後に、結果5において観察期間中の尿蛋白量減少率とCcr低下速度には相関関係を認め、観察開始時に比し、より多く尿蛋白量が減少するほど腎機能低下は抑制されると考えられた。DPI別に群分けすることによってすべての群において相関関係は有意ではなかったが、DPIにかかわらず尿蛋白が減少することと腎機能低下抑制との間には関連があると考えられる。蛋白尿はそれ自体が尿細管間質障害に関与し、腎機能低下の促進因子になると考えられる³³⁾。蛋白制限も尿蛋白の減少を期待できる治療の一つであるが、先に述べた降圧療法はそれ以上に重要であると考えられる^{2,3,31,32)}。さらに、尿蛋白量そのものを減少させる新しい治療方法が必要ではないかと考えられる¹²⁾。蛋白制限が顕性DNにおいてどの程度有用であるかは、尿蛋白量との関連、降圧療法との関連、他の薬物療法との関連において、さらに検討する必要がある。

結 論

2型糖尿病による腎不全期DN患者において、尿蛋白量は蛋白制限の程度によらず、腎機能低下速度に強く影響する。今後、顕性DNにおける蛋白制限の腎機能低下抑制効果を評価するうえで、蛋白尿が及ぼす影響について検討される必要がある。

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(1998年12月31日現在). 透析会誌 2000; 33: 1-27.
2. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: how low should you go and with which therapy? Am J Kidney Dis 1998; 32: 1-22.
3. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Kidney Int 1999; 55: 1-28.
4. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med 1993; 118: 129-38.
5. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. Diabetologia 1997; 40: 405-11.
6. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovannetti S. Nutritional treatment of renal failure in type I diabetic nephropathy. Clin Nephrol 1988; 29: 280-7.
7. Evanoff G, Thompson C, Brown J, Weinmann E. Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy. Arch Intern Med 1989; 149: 1129-33.
8. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, Mattock MB, Murrells TJ, Keen H, Viberti GC. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. Lancet 1989; 8677: 1411-5.
9. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. 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.
10. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, Esser JD, Buys R, Fourie L, Panz VR. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-month prospective study. Am J Clin Nutr 1994; 60: 579-85.
11. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M, Sposini S, Palmieri D, Meola M, Lenti C, Morelli E. Dietary treatment of diabetic nephropathy with renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 sp 8: 49-52.
12. 椎貝達夫, 大和田 章, 飯泉智弘, 服部光治. NIDDMによる慢性腎不全(CRF)進行に対する低蛋白食(LPD)の長期効果. 糖尿病 1997; 40(Suppl 1): 391.
13. Ruggenti P, Gambarà V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2336-43.
14. duBois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med 1916; 17: 863-71.
15. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. Kidney Int 1985; 27: 58-65.
16. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. Am J Med 1983; 74: 256-64.
17. Austin SM, Lieberman JS, Newton LD, Mejia M, Peters WA, Myers BD. Slope of serial glomerular filtration rate and the progression of diabetic glomerular disease. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1358-70.
18. Bank N, Lahorra MAG, Aynedjian HS, Wilkes BM. Sodium restriction corrects hyperfiltration of diabetes. Am J

- Physiol 1988 ; 254 : F668-76.
19. Dworkin LD, Benstein JA, Tolbert E, Feiner HD. Salt restriction inhibits renal growth and stabilize injury in rats with established renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 437-42.
 20. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.
 21. El Nahas AM, Masters-Thomas A, Brady SA, Farrington K, Wilkinson V, Hilson AJW, Varghese Z, Moorhead JF. Selective effect of low protein diets in chronic renal diseases. *BMJ* 1984 ; 289 : 1337-41.
 22. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchinson FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 572-7.
 23. Aparicin M, Bouchet JL, Gin H, Potaux L, Morel D, de Precigout V, Lifermann F, Gonzalez R. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron* 1988 ; 50 : 288-91.
 24. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parvig HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 621-8.
 25. Ruilope LM, Casal MC, Praga M, Alcazar JM, Decap G, Lahera V, Radicio JL. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 1307-11.
 26. Gansevoort RT, de Jong DZ and PE. Additive anti-proteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 497-504.
 27. 羽田俊彦, 椎貝達夫, 白木正紀, 服部光治. 糖尿病性腎症におけるたんぱく摂取量, 尿たんぱく排泄量および腎不全進行速度の関係. *日腎会誌* 1993 ; 35 : 561.
 28. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the modification of diet in renal disease study. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 2616-26.
 29. 椎貝達夫, 大和田 章, 羽田俊彦, 服部光治, 飯泉智弘. 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 : 75-9.
 30. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy : an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10(sp9) : 39-45.
 31. Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) Study Group. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 754-62.
 32. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ, The Collaborative Study Group. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 809-17.
 33. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1448-56.