

糖尿病性腎不全に対する長期低たんぱく食の compliance 変動とそれに伴う腎機能低下速度の変動

金澤良枝*** 中尾俊之* 松本 博 岡田知也
日高宏実 吉野麻紀 長岡由女 竹口文博
岩澤秀明 外丸 良

Fluctuation of the rate of renal function decline associated with fluctuation of compliance with a low protein diet in patients with diabetic renal failure

Yoshie KANAZAWA***, Toshiyuki NAKAO*, Hiroshi MATSUMOTO, Tomonari OKADA, Hiromi HIDAKA, Maki YOSHINO, Yume NAGAOKA, Fumihiko TAKEGUCHI, Hideaki IWASAWA, and Ryou TOMARU

*Department of Nephrology, Tokyo Medical University,

**Department of Science Life Management, Tokyo Kasei Gakuin Junior College, Tokyo, Japan

We investigated fluctuation of compliance with a low protein diet and the influence on the rate of decline in renal function. Twenty-seven patients with diabetic renal failure who were prescribed a low protein diet of 0.6 g/kg/day were followed during a period of 12 months. Dietary compliance was evaluated based on a 4-day dietary diary, interview with patients and calculation of the protein catabolic rate from 24-hour urea excretion at every hospital visit. They were judged on a 4-rank system, A (adhered over 75 % of the days), B (74~50 %), C (49~25 %), D (less than 24 %).

During the twelve months, 55.5 % of the patients showed fluctuation of their compliance with the diet. In 17 patients whose compliance fluctuated between rank A and B, their rate of GFR decline (ml/min/month) was significantly faster (-2.40 ± 2.59 vs 0.99 ± 1.41 , $p < 0.01$), their rate of serum creatinine elevation (mg/dl/month) was significantly higher (0.90 ± 0.79 vs -0.42 ± 0.45 , $p < 0.01$) and their rate of serum urea nitrogen increase (mg/dl/month) was significantly larger (15.3 ± 12.4 vs -10.0 ± 12.9 , $p < 0.01$) during the period of rank B than rank A. There were no significant differences in the rates of changes in serum levels of albumin, transferrin, HbA_{1c} and body weight between the two periods.

In conclusion, fluctuation of compliance with a low protein diet affects the rate of renal function decline synchronously in patients with diabetic renal failure.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 537-542.

Key words : diabetic renal failure, low protein diet, compliance, renal function decline rate

緒 言

糖尿病性腎症(DN)は、いったん顕性化すると以後は比較的速やかに進行性の腎機能低下を示す¹⁻³⁾。そして最近、糖尿病性腎不全(DNRF)は透析療法を必要とする腎疾患の第1位を占めるようになった⁴⁾ため、その進行阻止対策

は極めて重要な課題となっている。

低たんぱく食事療法(LPD)は、DNを含めて、進行性腎疾患の腎機能低下を抑制する効果が近年認められてきている⁵⁻¹⁰⁾。日本腎臓学会のガイドラインでも、進行性腎疾患の腎機能低下抑制には0.6 g/kg/day 台のLPDの適応が提唱されるに至っている¹¹⁾。しかし、一方ではLPDに腎機

* 東京医科大学腎臓科, ** 東京家政学院短期大学生活科学科

(平成14年8月27日受理)

能低下抑制効果を認め難いとする報告¹²⁻¹⁵⁾も提出されている。

食事療法の、患者自身が日常生活のなかで正確に実行することから始まる治療法である。このため、患者にLPDを指示しても、患者自身によりそれが正しく長期にわたり実行されなければ、LPDの意義は存在しないことは当然であろう。LPDが無効となった報告では、患者の食事療法遵守状況がかなり不良であったことが窺われる。つまり、LPDは患者自身の compliance の程度により大きくその有効性は変わるものと思われる。Combeら¹⁶⁾の報告においても、LPDの腎機能低下抑制効果の評価には、患者の compliance を考慮すべきことが述べられている。また、われわれのDNRFを対象とした検討¹⁷⁾でも、LPDの遵守率がよい患者ほど、腎機能低下速度の抑制効果が認められている。

このように、進行性腎疾患患者に対しLPDを適応した際には、その後、患者の食事療法に対する compliance の程度を正確に評価しておく必要がある。さらにLPDは短期間実行すればよいものではなく、長期間にわたって日常生活の食習慣となる必要があると考えられるが、食事は常に一定されておらず、冠婚葬祭、年末年始などの行事、旅行、外出などの環境や社会生活状況にも影響され、それによりLPDの遵守度も異なるのではないかと考えられる。しかし、LPD適応後の患者の compliance の経時的な変動について検討した報告はない。

そこで本研究では、LPDを指示され、外来で継続管理を行っている患者における1年間での compliance の変動について検討した。また、患者個人間のLPDへの compliance の変動に伴い、腎機能低下速度も同調して変動することが認められたので報告する。

対象と方法

1. 長期 compliance の変動に関する検討

対象はDNRF患者でLPDを指示された患者27名(男性22名、女性5名)、年齢 61.9 ± 7.0 歳である。食事指示エネルギー量は 30 ± 2 kcal/kg/日、たんぱく質量 0.66 ± 0.08 g/kg/日であった。食事指導継続期間は 31.0 ± 17.2 カ月であり、この間の食事指導回数は 22.9 ± 11.1 回であった。対象者の血清尿素窒素(BUN) 42.5 ± 12.7 mg/dl、血清クレアチニン(S-Cr) 3.3 ± 1.4 mg/dl、HbA_{1c} 7.3 ± 1.8 %である。これらの患者に対し1年間にわたるLPDの compliance の変動について検討した。これらの対象者では、観

Table 1. Four-rank evaluation for dietary compliance

Rank	Adherence
A	100~75 %
B	74~50 %
C	49~25 %
D	less than 24 %

察期間中には他の合併症を認めず安定した状態であった。

Compliance の評価方法は、毎回の外来時に持参する4日分の食事記録をもとに、受診ごとに毎回、患者と面談を行い記入不明点の訂正を行って摂取量を算出した。さらに、1カ月間の患者の日常生活状況から食生活状態の把握を行い、食事療法の遵守度について評価した。また同時に受診ごとに24時間蓄尿検査を行い、Maroniの式¹⁸⁾より蛋白異化率(PCR)を算出した。これらを総合して受診前1カ月間の食事療法遵守状況を評価し、ABCDの4段階のランク(Table 1)で表現した。すなわち、遵守度Aとは、たんぱく質量が1カ月のうち指示たんぱく質量に対し+3 g以内に遵守された日数が100~75%存在すると考えられる場合である。遵守度BとはTable 1に示す通りであるが、たんぱく質量が1カ月のうち指示たんぱく質量に対し+3 g以内に遵守された日数が74~50%、遵守度Cとは、たんぱく質量が1カ月のうち指示たんぱく質量に対し+3 g以内に遵守された日数が49~25%、遵守度Dとは、たんぱく質量が1カ月のうち指示たんぱく質量に対し+3 g以内に遵守された日数が24%以下と考えられる場合である。

2. Compliance の変動に伴う腎機能低下速度の検討

対象は、LPDを指示され compliance はA・Bランク間で変動を認めたDNRF患者17名(男性13名、女性4名)である。年齢 61.9 ± 5.0 歳、食事指示エネルギー量 30 ± 2 kcal/kg/日、たんぱく質量 0.65 ± 0.03 g/kg/日、食事指導継続期間 26.0 ± 13.6 カ月である。最終観察時のBUNは 57.7 ± 19.5 mg/dl、S-Cr 5.9 ± 2.2 mg/dl、糸球体濾過値(GFR) 8.49 ± 5.09 ml/minであった。GFRは $(Cr + C_{un})/2$ として算出した。

各対象者の compliance A期間およびB期間において、各期間中でのGFR、S-Cr、BUN、血清アルブミン(Alb)、トランスフェリン(TF)、HbA_{1c}、体重および尿蛋白量(UP)の変化(Δ)を1カ月当たりの変動値に換算し両群間で比較した。観察期間は 4.4 ± 2.1 カ月で、この間使用薬剤は変更されていない。これらの統計処理は、観察期間前後

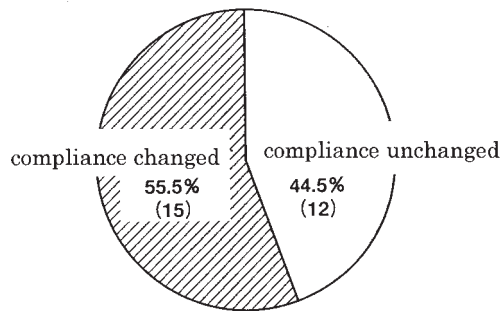


Fig. 1. Fluctuation of dietary compliance during the period of twelve months

Patients were judged as adhered if their protein intake didn't exceed prescribed dose by 3 g/day.

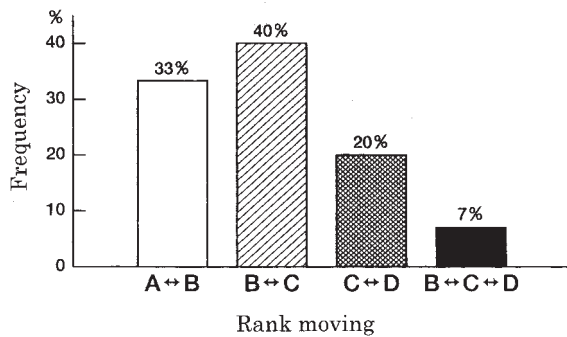


Fig. 3. Frequency of rank moving in compliance fluctuated patients

の比較は paired t-test を用い、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. 長期 compliance の変動に関する検討

1年間にわたる観察期間において、compliance 不変者は 44.5%、compliance 変動者は 55.5%であった (Fig. 1)。不変者における遵守ランクは、A ランク 33%、B ランク 17%、C ランク 8%、D ランク 42% (Fig. 2) で、変動者における遵守ランクの変動は、A-B ランク間での変動 33%、B-C ランク間での変動 40%、C-D ランク間での変動 20%、B-C-D ランク間での変動 7%であった (Fig. 3)。compliance 変動理由を compliance 変動者 15 名 27 件より検討すると、行事によるもの 8 件 (53.3%)、外食やつきあいによるもの 6 件 (40%)、油断 6 件 (40%) であった (Table 2)。

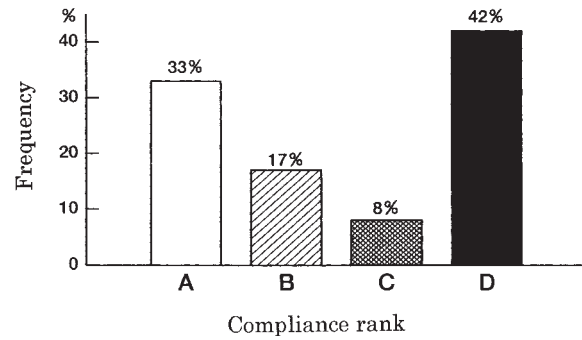


Fig. 2. Rank distribution in compliance stable patients

Table 2. Causes of twenty-seven compliance rank shifts in 15 patients

Causes	n	(%)
Events (the end and the beginning of the year, ceremonial occasions, etc)	8	(53.3)
Eating out, Association	6	(40.0)
Negligence	6	(40.0)
Insufficient cooperation from family	3	(20.0)
Infrequent use of protein reduced foods	3	(20.0)
Travel	1	(6.7)

Table 3. Comparison of estimated intake of energy, protein and salt between the different compliance periods, A and B

	Period of rank A	Period of rank B	p value
Energy (kcal/day)	1,720±212	1,710±286	NS
(kcal/kg/day)	30±2	30±3	NS
Achieved rate for prescribed dose (%)	99.8±5.1	98.8±11.1	NS
Protein (g/day)	35.3±5.4	44.1±6.2	p<0.0001
(g/kg/day)	0.62±0.07	0.77±0.10	p<0.0001
Achieved rate for prescribed dose (%)	98.5±8.9	122.4±15.1	p<0.0001
PCR (g/day)	36.3±7.5	39.5±11.9	NS
NaCl (g/day)	6.2±2.4	7.2±2.7	NS

PCR : protein catabolic rate

2. Compliance の変動に伴う腎機能低下速度の検討

A 期間、B 期間の献立表から算出した食事摂取量および 24 時間蓄尿より算出した PCR、食塩摂取量を Table 3 に示す。なお食事記録と PCR は相関 (A 期間 ; r=0.952, p<0.001, B 期間 ; r=0.963, p<0.001) を認めた。

Compliance A 期間および B 期間の 1 カ月間 ΔGFR,

Table 4. Comparison of changes in renal function, blood chemistries and body weight between the different compliance periods, A and B

	Period of rank A	Period of rank B	p value
Δ GFR(ml/min/month)	0.99 \pm 1.41	-2.40 \pm 2.59	p<0.001
Δ Cr(mg/dl/month)	-0.42 \pm 0.45	0.90 \pm 0.79	p<0.001
Δ BUN(mg/dl/month)	-10.0 \pm 12.9	15.3 \pm 12.4	p<0.001
Δ Alb(g/dl/month)	0.04 \pm 0.26	-0.06 \pm 0.24	NS
Δ TF(mg/dl/month)	-2.0 \pm 36.0	-8.2 \pm 62.6	NS
Δ HbA _{1c} (%/month)	0.03 \pm 0.77	-0.05 \pm 0.50	NS
Δ BW(kg/month)	0.46 \pm 0.79	-0.11 \pm 0.60	NS
Δ UP(g/day/month)	0.18 \pm 0.91	-0.15 \pm 0.78	NS

GFR : glomerular filtration rate, Cr : serum creatinine, BUN : blood urea nitrogen, Alb : albumin, TF : transferrin, HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}, BW : body weight, UP : urine protein,

Δ Cr, Δ BUN, Δ Alb, Δ TF, Δ HbA_{1c}, Δ 体重, Δ UP を Table 4 に示す。

Δ GFR は B 期間において A 期間よりも有意(p<0.001)に低下度が大きかった。また, Δ Cr, Δ BUN は B 期間において A 期間よりも有意(p<0.001)に上昇度が大きかった。 Δ Alb, Δ TF, Δ HbA_{1c}, Δ 体重, Δ UP は A および B 期間で有意差を認めなかった。

考 案

われわれはすでに, DN に対する LPD は腎機能低下進行抑制に有効性を認めることを報告¹⁷⁾している。そして LPD が有効となるには, まず高血圧のコントロールや尿蛋白量の低減, 血糖コントロールなどの管理がなされる必要があると, そのうえでさらに食事療法の遵守という因子が加わり効果を発揮するものであると考えている。

LPD に対する患者の compliance に関し, Cianciaruso ら¹⁹⁾は compliance 良好者の割合は 38%, Aparicio ら²⁰⁾は 70%と述べており報告者により異なる。われわれの今回の検討では, compliance A ランクと B ランクでの変動者および A-B ランク内変動者を合わせると 41%が良好と考えることができた。

Compliance の評価は患者による数日間の食事記録や蓄尿による PCR 算出により行われている。しかし, 食事記録調査が正確に行われるには, 管理栄養士が患者の食事内容を的確に把握する技術と患者自身が自分の食事内容を正確に記録する能力とに大きく依存している。また, 24 時間蓄尿は 1 日の蓄尿状態を反映しているのみであり, 患者によっては蓄尿検査 1 週間位前より食事管理を徹底的に

行ったり, 逆に外食などで食事管理が乱れた場合に自宅での蓄尿日となったり, また, 意識的にたんぱく質を指示量以上に摂取して検査を試みることも考えられる。同様に食事記録においても, 献立記載日は食事を通常より注意したり, また, 外食などで食事が乱れた日を記載するというようなことも考えられる。実際に今回検討した遵守良好である対象者でも, Table 3 に示すように PCR と献立計算値とは差が認められていた。この差については計量誤差, 献立計算値が 4 日間の平均値であることにより蓄尿日の PCR と異なるなど考えられるが, たった 1 日の蓄尿結果で compliance を判断することには疑問を感じる点である。人の食生活は動物実験のように, 毎日一定化された食餌を一定量与えられるものではなく, 日々の生活により変動を認めるものと考えられる。また, 薬剤のように処方されたものを服用すればよいものでもなく, 患者自身により処方された食事内容を実行するという, 技術的側面も要求される特殊性もある。蓄尿, 食事記録の両方とも完全なものではないので, できるだけ多くの情報から compliance を判断すべきと考える。このため今回の研究では, 食事記録, 面談, PCR から総合的に判断した。

このような LPD の compliance を検討するには, 患者の日常生活や治療に対する考え方などを含め多面的に行わなければならないと考えられる。そこでわれわれは外来ごとに患者と面談し, 食事記録の不正確な部分の補正や生活状況につき詳細な聴取を行い, これに加えて蓄尿による PCR 算出結果をもとに 1 カ月間での compliance について 4 段階で表現した。なお, エネルギー摂取量が十分であればたんぱく質摂取量は指示量を下回っていても, 腎機能低下進行抑制には有効と考えられるため, たんぱく質摂取量

の評価においては、指示量を下回る者を含めて+3 g/day までの過剰を遵守とした。

Compliance が良好、不良とは、ある one-point での振り分けで患者評価に用いられる面があるが、食事療法という継続療法においては、長期評価を正しく行ったうえで検討することが重要であると考えられる。特に腎疾患のなかでも進行の速い DN 患者においては、その病態のなかで適切な食事指導管理を実施するには、なおさら継続的に compliance 変動評価を正しく行う必要があると思われる。

そこで DN-LPD の 1 年間の compliance 変動評価を行ったが、55.5% の患者で変動を認めた。その変動には B ランクから D ランクというように大きく変動を認める者が 7% で、93% はランクの近いところでの変動であった。このことより、日常の食生活を常に一定に保てる患者は約半数弱であり、さらに変動を認める患者の変動域は±25% 内外であると考えられた。日常の食生活が常に一定に保持されているといっても、そのランクは A から D まで分散されており、指導を繰り返しても遵守不良の患者が存在することも事実である。一方、compliance が変動を認める患者では、ある時期は A ランクであっても B ランクに変動したり逆に B から A という変動も認めている。

Milas ら²¹⁾ は、LPD の compliance に及ぼす因子として、患者を取り巻く社会環境的因子や患者自身の食事療法に対する取り組み方などをあげている。また、食事療法期間と LPD の compliance については、長期化すると良好者が増加するとする報告¹⁹⁾ と減少するとする報告²²⁾ がある。

今回のわれわれの検討結果では、長期間では LPD の compliance が変動する患者が 55.5% を占めた。その変動理由としては冠婚葬祭、年末年始などの行事的なもの、外食、旅行といった患者自身の自発的行動によるものがあげられた。さらに自覚症状がないため「油断する」という場合もあり、食事指導では、このような点を十分聴取し食事管理評価を行わなければ compliance の向上には結びつかないと考えられた。また島居ら²³⁾ は、LPD の良好な compliance を得るには医師、栄養士による継続指導や、食品計量や栄養素計算など患者自身で行う管理が重要であるとしている。

次に、このような compliance 変動が腎機能低下にどれだけ影響を及ぼすかが問題になる。今回、遵守度が A と B ランクの間で変動を認めた患者を対象に、腎機能、栄養状態、血糖コントロール状態、体重を 1 カ月当たりの変動値に換算し A 期間と B 期間で比較検討したが、GFR の低

下速度は A 期間に比較し B 期間では有意に速く、S-Cr、BUN も同じように B 期間では有意に上昇度が大きいことが認められ、LPD の遵守程度の変動に同調して同時に腎機能低下進行速度も変動することが示唆された。Compliance が悪い結果として、B ランクのほうが A ランクより指示量が守れずたんばく質摂取量が多くなっており、それが影響して腎機能低下が促進したと考えられる。また、尿蛋白濾過量の多少は腎機能低下に影響する要因として最近注目されている²⁴⁾。今回検討の A ランク期間と B ランク期間では尿蛋白排泄量に有意差を認めなかったため、両期間での進行度の差に尿蛋白排泄量の影響は除外できると考えられた。

今回の検討では、たんばく質摂取量に焦点をおいて遵守ランクを評価したため、A、B、C、D の 4 段階評価にエネルギー遵守は加味されていないが、LPD 遵守 A ランク期間と B ランク期間では、エネルギー摂取量に有意差を認めなかった。また、Alb、TF、HbA_{1c}、体重には変動を認めず、栄養状態や糖尿病コントロールには影響を及ぼさなかった。これはエネルギー摂取が遵守されていたためと考えられた。

このように複数情報を組み合わせて、compliance を細かく評価し食事管理に応用することは、患者指導において必須なことであり、さらに DN の LPD 有効性の評価のうえで重要と考えられた。

結 論

DN の LPD に対する compliance は 55.5% の患者で変動を認めた。また、LPD の compliance の変動に伴い腎機能低下速度も同調して変動することが示唆された。

文 献

1. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 1071-8.
2. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the per dialysis phase on type 1 and 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1097-102.
3. Pugh JA, Medina R, Ramirez M. Comparison of the course to end-stage renal disease of type 1 (insulin-depend) and type 2 (non-insulin-depend) diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 34: 1094-8.
4. 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, 2000 年, 12 月 31 日現在, 日本透析医学会, 2001:

- 56.
5. 出浦照國. 慢性腎不全の食事療法. 日内会誌 1993 ; 33 : 1822-9.
6. 椎貝達夫. 進行性腎障害への食事療法の効果. 丸茂文明, 椎貝達夫, 鈴木好夫(編)保存期腎不全の治療, 東京:東京医学社, 1999 : 63-88.
7. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.
8. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000 ; 2 ; CD002181.
9. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw R, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency : meta-analysis. *BMJ* 1992 ; 302 : 216-20.
10. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet ? *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 ; 110-6.
11. 日本腎臓学会. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. *日腎会誌* 1997 ; 39 : 1-37.
12. Rosman JB, Langer K, Brandl M, Piers-Becht TP, Hem GK, Ter Wee PM, Donker AJ. Protein-restricted diet in chronic renal failure : A four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989 ; 36 ; 96-102.
13. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. The northern italian cooperative study group. Prospective, randomised, multicenter trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991 ; 337 ; 1299-304.
14. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The modification of diet in renal study group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994 ; 330 ; 877-84.
15. Herselman GM, Albertse EC, Lombard CJ, Swanepoel CR, Hough FS. Supplemented low-protein diets—are they superior in chronic renal failure ? *S Afr Med J* 1995 ; 85 : 361-5.
16. Combe C, Deforges-Lasseur C, Caix J, Pommereau A, Marot D, Aparicio M. Compliance and effects of nutrition treatment on progression and metabolic of chronic renal failure. *Nephron Dial Treatment* 1993 ; 8 : 412-8.
17. 岡田知也, 中尾俊之, 松本 博, 金澤良枝, 忍田聡子, 木村佳子. 蛋白尿との関連からみた糖尿病性腎不全における食事療法の腎機能低下抑制効果. *日本病態栄養学会誌* 2000 ; 3 : 59-74.
18. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985 ; 27 : 58-65.
19. Cianciaruso B, Capuano A, D'Amaro E, Nastasi A, Bellizzi V, Bovi G. Dietary compliance to a low protein diet : Four years' experience of a single unit in the naples area. *Contrib Nephron* 1990 ; 81 : 107-14.
20. Aparicio M, Gin H, Percioutou V, Marot D, Winnock S, Morel D, Bouchet JL, Potaux L. Compliance with low-protein diet by uremic patients : Three years' experience. *Contrib Nephron* 1990 ; 81 : 71-8.
21. Milas MC, Nowalk MP, Akpele L, Castaldo M, Coyne T, Doroshenko L, Kagawa L, Scherch LK, Snetselaar L. Factors associated adherence to the dietary protein intervention in the modification of diet in renal disease study. *J Am Diet Assoc* 1995 ; 95 : 1295-300.
22. Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V, Maschio G. Factors influencing dietary compliance in patients with chronic renal failure on unsupplemented low-protein diet. *Contrib Nephron* 1990 ; 81 : 9-15.
23. 島居美幸, 出浦照國. 保存期慢性腎不全における低たんぱく食に対するコンプライアンスの検討. *日本病態栄養学会誌* 2001 ; 4 : 41-7.
24. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. In proteinuric nephropathies enhanced glomerular protein traffic contributes to interstitial inflammation and renal scarring. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 2-15.