［公募助成論文］

腎保護療法のデータベース作成における基盤整備に関する研究（その3）

前田憲志*1　小澤裕子*2　吉崎重仁*1　陰地一生*1
*1 大幸砂田橋クリニック　*2 砂田橋クリニック

key words：腎保護療法データベース，保冷24時間蓄尿検査，生活習慣の数値指標化，診療支援システム

要　旨

腎保護療法データベース作成ソフトウエア開発での今回の研究は，①臨床診療での支援機能の充実，②生活習慣改変への動機付け強化機能の充実，③大型コンピュータによる多変量解析のための出力機能の整備，を行った．

①については，ⅰ電子化検査成績の自動読み取り機能，ⅱレセプト電算機からの薬剤情報吐き出し機能，ならびに当ソフトでの投与薬剤の自動読み取り機能を開発した．②については臨床成績による検討の結果，糖尿病性腎症例での「生活習慣改変の動機付け」に最も有効と考えられる「診療支援機能」として，「1日食塩排泄量」「1日尿蛋白量」「1日蛋白摂取量」「%クレアチニン産生速度」などを10回分，経時的に一覧表として印刷し，増減をカラー矢印で表示する機能を作成した．③については，多変量解析に適したデータの出力機能を作成した．

このソフトウエアを用いた解析結果から，「糖尿病性腎症」に対する「生活習慣改変」効果が顕著であり，それに伴う「1日尿蛋白量」が有意に低下する症例が増加する結果を得た．本研究から，「生活習慣改変の動機付け」に有効な一覧表印刷機能の活用と，データベース解析により有効性が認められた治療法の実行によって「糖尿病性腎症の進展」を防止し，さらに自助努力が奏功した症例では，寛解の段階に導くことが可能な段階に達したと考えられる．

1　研究目的

chronic kidney disease（CKD）の進展防止のため，一般診療所と専門医の連携，各異種専門医間の連携，栄養指導介入が進められている．しかし，前回までのわれわれの研究では，CKD進展防止に最も重要な要素は

① 生活習慣改変の自助努力に対する動機付け
② 動機付けに必要な的確な検査結果やその加工指標および生活習慣改変に必要な資料，改善の方向と結果を効果的，省力的に提供する機能
③ 栄養指導介入の結果が予定通り得られているか否かの実測による検証

であると結論づけられる．したがって，今回の研究においては，前述の各項目について「実効」の上がるデータベース作成ツールとしてさらに改良を加えた．

さらに，個人情報保護の立場より，データ管理者以外には個人の特定ができないID付与機能を設定することとした．個人名が特定できない状態でのデータの学術的使用の同意を得るための同意書の一部変更，同意を得た症例の電子的判別機能の設定，データの使用にあたっては，同意認証の得られた症例のデータのみを自動抽出する機能の設定を設けた．多施設共同研究

Need to construct chronic kidney disease patient database with analysis of 24-hour cold-stored urine（the third report）
Daiko Sunadabashi Clinic
Kenji Maeda
Shigehito Yoshizaki
Sunadabashi Clinic
Yuko Ozawa

での統合解析を可能とするため，データの共通吐き出し方式を作成すること，レセプトコンピュータや電子カルテは多種類存在するため，本ソフトウエア利用のための検査データの吐き出し方式，投与薬剤の吐き出し方式を定めた．

臨床的には次の項目についての実施可能性について検討を加えた．すなわち

① 24時間保冷蓄尿検査の実施

② 検査成績やその加工指標の10回分の経時的一覧表の提供に対する療養への応用効果

③ 保冷24時間蓄尿検査開始より，平成22年7月までの各指標の変動に関する一般的統計解析

④ 単施設症例について，多変量解析用吐き出し方式を用いたデータによる多変量解析の実施可能性についてである．

2 研究方法

2008年度に新しい「数値指標」を含むデータベース（DB）作成に着手し，第一版を作成した．2009年度には新規項目の追加やDBとして有効に機能するための改良と臨床上での事務処理をより簡略化し，診療の流れに沿った実用的に使いやすいソフトとするための改良を加え第二版を作成した．

今年度の研究においては，単施設の症例ではあるが

① 得られた指標が臨床上有効に機能するものであるか

② 多施設でDB作成を行う場合「有効な共有指標は何か」を探る

③ このDBソフトが多施設で使用される場合，診療の流れに沿って実用上使用でき，設計された機能が正確に得られるか

のfeasibility studyを行った．

3 研究成績

1） 各指標の経時観察により効果の認められた症例

全症例の統計結果では埋没してしまうが，保冷24時間蓄尿検査の経時一覧表を用いて療養に対する動機付けが得られ，著しい治療効果があがった症例が多く見られるようになった．その症例をあげて簡単に説明する．

① 症例1

67歳，女性．糖尿病性腎症，平成17年3月7日初診．ネフローゼ症候群をきたし，3カ月前の退院時より体重が26 kgも増加し，自立歩行不能で車椅子にて来院．著しく食塩制限されていたが浮腫の軽減は見られず，初回24時間蓄尿検査で1日食塩排泄量5.4 g/dayと少なかったが，1日尿中蛋白量4.68 g/day，血圧180/110 mmHg，糖尿病性網膜症も認められ，典型的なKimmelstiel-Wilson症候群を呈していた．

血圧低下，浮腫の軽減，耐糖能の改善を重点指標として治療にあたったところ，1年後には体重は22 kg低下し，血圧138/84 mmHgとなり，1日尿蛋白量1.64g/dayに低下した．2年後には血圧126/76 mmHgとなり，1日尿蛋白量1.37 g/dayとなった．3年後には血圧124/70 mmHgとなり，1日尿蛋白量0.55 g/dayとなった．4年後には血圧124/70 mmHgとなり，1日尿蛋白量0.21 g/dayとなった．そして5年後には血圧132/70 mmHgとなり，1日尿蛋白量0.20 g/dayとなった．

初診より約6カ月後より，自立歩行となり，通常の生活を送っている．

② 症例2

56歳，男性．糖尿病性腎症，平成21年10月7日初診．初回24時間蓄尿検査で食塩尿中排泄量29.04 g/day，1日尿蛋白12.57 g/dayでネフローゼ症候群であったが，食塩排泄量は徐々に減少し，平成22年7月9日には食塩尿中排泄量7.59 g/dayと目標値（6〜8 g/day）の範囲に入り，1日尿蛋白量0.68 g/dayと著しい改善が見られた．

③ 症例3

64歳，男性．糖尿病性腎症，平成21年1月10日初診．初回検査にて1日食塩排泄量12.41 g/day，1日尿蛋白量9.34 g/dayでネフローゼ症候群であった．食塩摂取量を厳しく自己管理され，徐々に低下し，平成22年7月9日には1日尿中食塩排泄量7.55 g/day，1日尿中蛋白量0.86 g/dayと著しく低下し，ネフローゼ症候群を呈しなくなった．

④ 症例4

76歳，男性．糖尿病性腎症，平成21年4月3日初診．初回検査にて1日食塩尿中排泄量9.20 g/day，1日尿蛋白量4.70 g/dayであったが，平成22年7月5日には食塩排泄量は12.17 g/dayと低下していないが，1日尿蛋白量は1.04 g/dayと低下している．

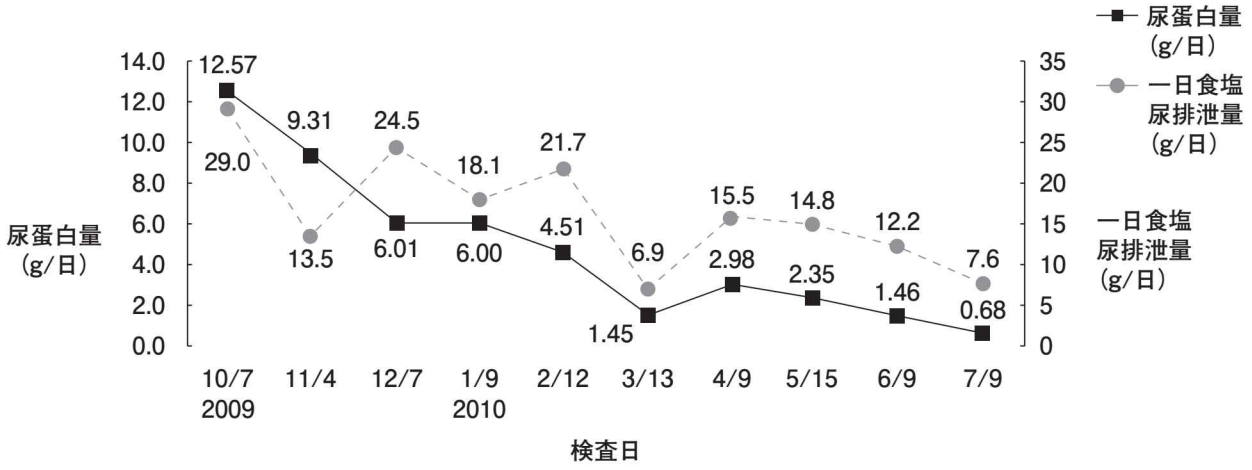

図1　症例2（糖尿病性腎症　男性　56歳）
約9カ月間で12.57 g/dayの大量の尿蛋白量が0.688 g/dayに低下した.

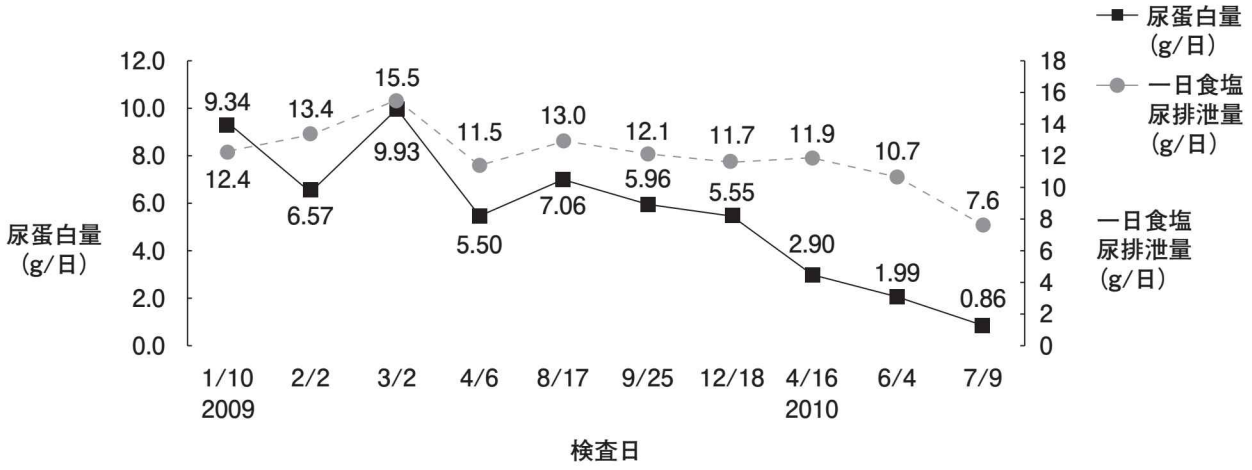

図2　症例3（糖尿病性腎症　男性　64歳）
約1年7カ月間で9.34 g/dayの尿蛋白量が0.86 g/dayに低下した.

⑤　症例5

74歳，男性．糖尿病性腎症，平成22年2月12日初診．初回検査にて1日食塩尿中排泄量は8.32 g/day，1日尿蛋白量1.82 g/day，血圧158/74 mmHgであった．平成22年7月5日には食塩排泄量8.43 g/day，1日尿蛋白量0.34 g/day，血圧134/74 mmHgとなった．

これらの症例は糖尿病性腎症の症例であり，5年以前にはこれらの例のような著しい改善が見られなかったが，これらの症例のように著しく改善する症例が増加している．

この間，新しい降圧薬なども市販され，改善との因果関係は多変量解析によらねばならないが，3年前より，24時間蓄尿結果を含む指標の経時的一覧表を配布して説明するようになってから，自力で生活様式の変容が難しかった糖尿病性腎症患者の，自助努力による治療に対する動機付けが大きく変化してきている．その結果，生活様式の変容が生じており，それに伴って尿蛋白の著しい減少をきたす症例が増加している．

症例1については，4年間に亘る経過の詳細を他誌に報告しているので参照されたい[1]．糖尿病性腎症の寛解・退縮治療は，Piorretto Pらの糖尿病性腎症例に対する膵臓移植成績の報告[2]によって，膵臓移植でなくても同様の糖尿病治療効果を続ければ，腎症の寛解に繋がると考えて，諸指標の管理とデータベースへの登録が開始された．症例1について，24時間保冷蓄尿検査に基づいて詳細な検討が5年間に亘り実施され，治療効果に繋がる諸因子が検討され，有効と考えられる因子が検出された．症例概略で示したように，ほぼ5年間で腎症は寛解状態に達し，前述の膵臓移植成績と腎生検を除く臨床成績はほぼ同様の成績となった．この症例の治療経過から糖尿病性腎症対策検討に対す

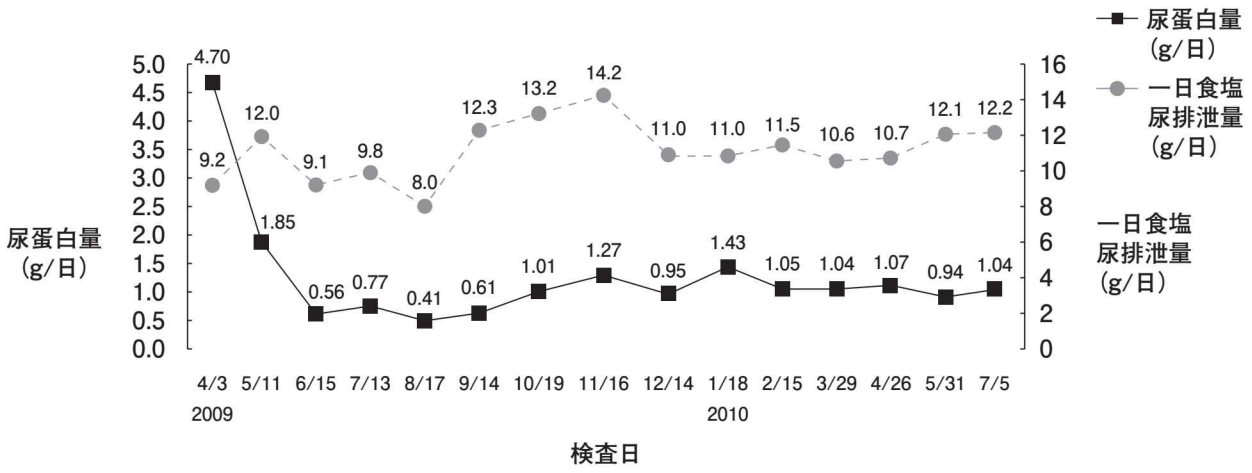

図3　症例4（糖尿病性腎症　男性　76歳）

4.70 g/day の1日尿蛋白量4カ月間で0.41 g/day に低下したが，その後食塩摂取量が増加し，尿蛋白量1.04 g/day となっている．

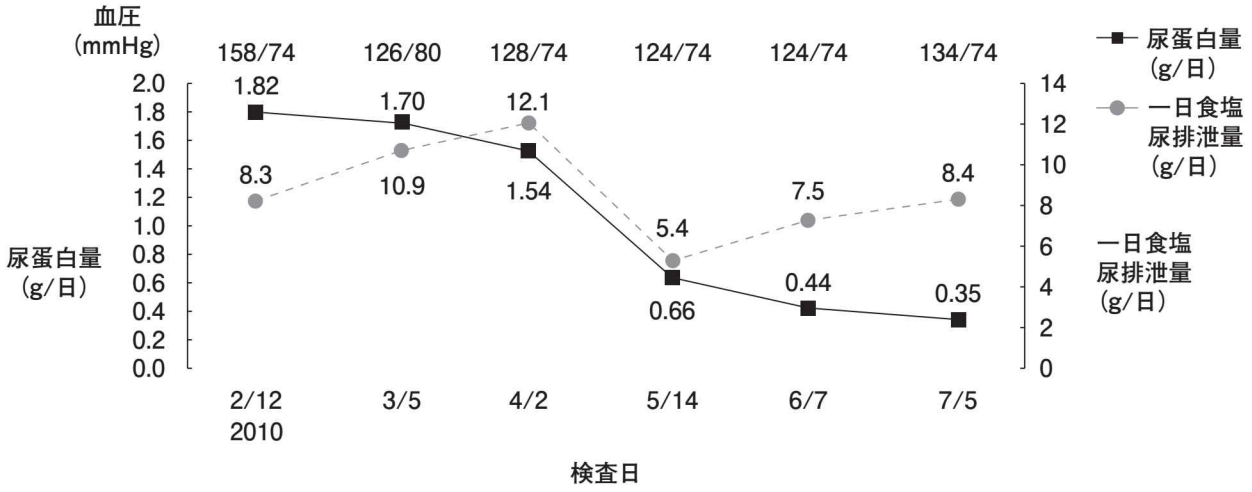

図4　症例5（糖尿病性腎症　男性　73歳）

約5カ月間で尿蛋白量1.82 g/day より0.35 g/day に低下している．

る多くの情報が明らかとなった．

そこで，つぎのテーマは，膵移植によって糖尿病状態でなくなった状態での腎病変の自然寛解には数年を要するが，さらにいくつかの薬物治療や食事療法等により，さらに速やかに腎病変の寛解，さらには病変の退縮を図る事が可能であるかを検討する事にあった．症例2〜5に示すごとく，多くの蛋白尿を呈する症例について，4〜16カ月間で著しい尿蛋白量減少を認めることができた．

尿蛋白量の減少はいくつかの報告で腎機能低下の抑制因子であることが報告されている[3,4]．各症例の1日尿蛋白排泄量，1日食塩尿中排泄量を**図1〜4**に示す．

2）　保冷24時間蓄尿検査開始より，平成22年4月までの各指標の変動に関する一般的統計解析

平成17年9月から平成22年4月までの5,046データのうち，症例毎に初回検査時と平成22年4月当時における最新の検査結果を抽出し，その2データ群間における「1日食塩排泄量」「1日尿蛋白量」「1日蛋白摂取量」「運動量・筋肉量に関係する％クレアチニン産生速度」「内因性クレアチニンクリアランス（体表面積補正）」「1日尿中カリウム排泄量」「1日尿中燐排泄量」「% fractional excretion of Mg」それぞれの指標の有意差検定を行った．

対象となった症例は285例（男/女＝162/123）であり，平均年齢は63.2±17.7歳（男/女，65.7±15.5/59.9±19.9），解析対象検査期間の平均日数は714.0±568.6日（男/女，672.8±560.4/768.3±577.1）であっ

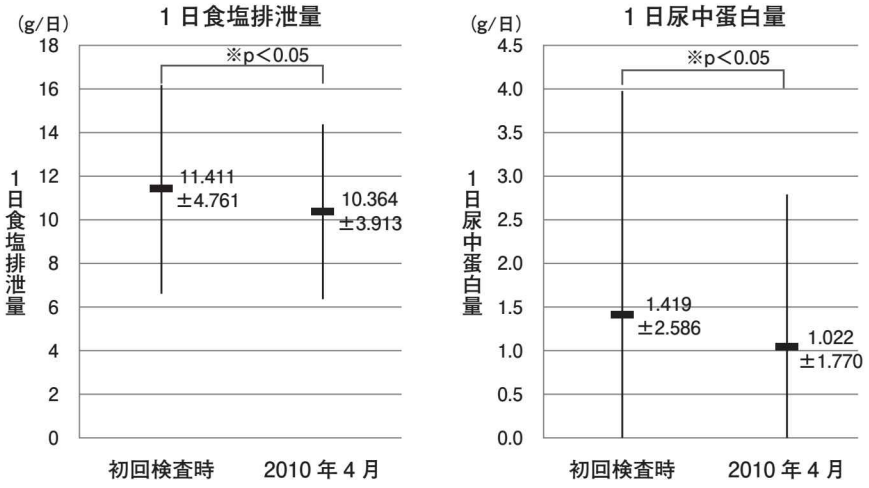

図5　全症例の1日食塩排泄量および1日尿中蛋白量の2データ群間比較

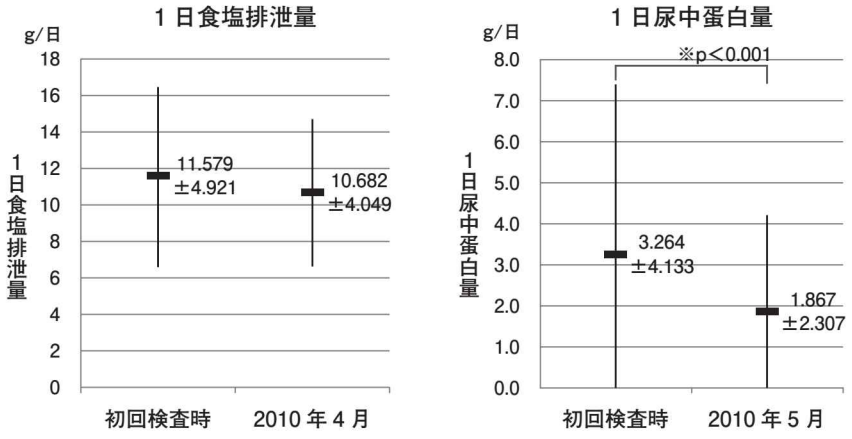

図6　糖尿病性腎症例の1日食塩摂取量および1日尿中蛋白量の2データ群間比較

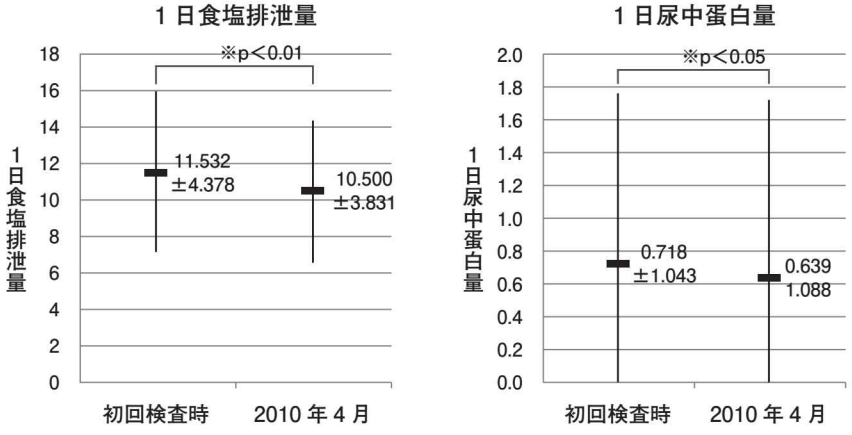

図7　IgA腎症および慢性糸球体腎炎症例の1日食塩摂取量および1日尿中蛋白量の2データ群間比較

た．そのうち，糖尿病性腎症例は70例（男/女＝53/17），IgA腎症および慢性糸球体腎炎症例は132例（男/女＝55/77）であった．

検定は，全対象症例，糖尿病性腎症例，IgA腎症および慢性糸球体腎炎症例について行った．初めにD'Agostino and Peason検定によって各指標データ群の正規分布性を調べたところ，ほとんどのデータで正規分布が見られなかったため，ノンパラメトリック検定法であるWilcoxonの符号付順位和検定を用いて2データ群間の有意差検定を行った．それらの結果を**図5～7**に示す．

全症例の1日尿中食塩排泄量について，初回検査時

のmean±sdは11.411±4.761 g/dayであり，2010年4月検査時には10.364±3.913 g/dayに有意に低下していた．1日尿中蛋白量は初回検査時1.419±2.586 g/dayであり，2010年4月検査時では1.022±1.770 g/dayと有意に低下していた．糖尿病性腎症例では，1日尿中食塩排泄量は同期間前後で有意な差は認められなかったが，1日尿中蛋白量は初回検査時3.264±4.133 g/dayに対して，2010年4月検査時では1.867±2.307 g/dayに有意に低下していた．IgA腎症および慢性糸球体腎炎症例では，1日尿中食塩排泄量は初回検査時11.532±4.378 g/dayから2010年4月時10.500±3.831 g/dayに有意に低下，また1日尿中蛋白量も初回検査時0.718±1.043 g/dayから2010年4月時0.639±1.088 g/dayへと有意に低下していた．

4　考　察

本研究の初年度においては，CKD症例の増悪を防止あるいは遅延させるためデータベースを作成し，多数例での増悪進展因子の検索や薬剤・生活習慣是正などの効果を評価し，予防・治療の基盤を整備する目的でデータベース作成用ソフトウエアを開発し報告した[5]．

2年度は作成したソフトウエアを用いて，症例の登録を実施し，さらに改良を加えて，ただ症例を登録するのみならず，診療の流れに沿って必要となる診療支援機能を搭載し，データの解析，報告するために必要な個人情報を特定できないようにするための登録番号の付与機能，データ使用許可の同意書様式の搭載，データ解析時のデータ出力時に同意を得られた症例のデータのみを認識し出力する機能の付与等を行い報告した[6]．

3年次には保冷24時間蓄尿検査の実施状況，その検査成績を含むデータベース作成，そのデータの一般統計解析および，大型計算機を用いた多変量解析用に出力し，解析ができるか否かの一連の機能を評価するため，feasibility studyを行った．24時間蓄尿検査についても検査が不正確であった回数は285例中6回のみで，再指導したところ，それらの症例についても正確に行われるようになっており，保冷24時間蓄尿検査を一般外来診療に導入する事は難しいことではない．

検査成績の経時的10回分の一覧表を渡して指導すると，食事摂取状況や尿蛋白量などの成績が経時的に一覧でき，「生活習慣の是正」「治療に対する自助努力」に対する「動機付け」効果が著しく高まり，このデータベースソフトウエアを用いる以前と比べて治療効果が促進されたことが，一般的統計解析結果の解析結果から証明された．また，治療法の最適化を検出する多変量解析用にデータを出力し，多変量解析を行ってみたが，この方法でのデータの解析は大きな問題がなく可能であった．

また，本ソフトウエアは腎疾患の進展防止のみならず，在宅医療における衰弱症例の食事摂取状況，筋肉量・運動量の指標が得られる．そのため「寝たきり」あるいは「寝たきりに近い」症例の筋肉量増強，運動量増強の指標として，理学療法士，作業療法士，訪問看護師，言語療法士，ケアマネージャー，医師がこれらの指標を共有してリハビリテーション効果を高めるプログラムに対して，重要で大きな効果が発揮されてきており，在宅医療にも本格導入する検討が開始されている．このさいの最も大きい効果は，蛋白質の摂取量が数字指標で把握でき，しかも，「% クレアチニン産生速度」によって，筋肉量が改善したか否かが数値指標として把握できることである．体力が改善されれば担当するスタッフに笑顔が生じ，その結果は自信をもって強く「療養者」に伝えられるため，人生を諦めかけていた「療養者」に希望を蘇らせ，「自助努力」のための強い動機付けとなることが判明してきている．

5　結　語

保冷24時間蓄尿検査結果を含むデータベース作成ソフトウエアは，外来診療支援機能の充実にともなって，生活習慣病を含む慢性疾患での生活様式変容の動機付け効果が高いことが認められた．さらに「療養に対する自助努力の向上」と「生活様式の変容効果」が見られ，結果として，尿蛋白量の減少効果，特に「糖尿病性腎症の進展防止効果」が大きく認められた．

また，「在宅医療」での体力増強への応用も積極的に推進されるべき分野と考えられる．

本研究は日本透析医会平成21年度公募研究助成金によるものである．また，本研究の要旨は，第53回日本腎臓学会学術総会（2010年6月17日，神戸市）において発表した[7]．

文 献

1) 前田憲志：保冷24時間蓄尿検査に基づく腎疾患データベース構築の重要性．腎臓，32(1)；38-48，2009.

2) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. : Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Eng J Med, 339; 69-75, 1998.

3) Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, et al. : Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. Diabetologia, 40; 405-411, 1997.

4) Chan JC, Wat NM, So WY, et al. : Renin angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes. An Asian perspective from the RENAAL Study. Diabetes Care, 27; 874-879, 2004.

5) 前田憲志，吉崎重仁，小澤裕子：腎保護療法のデータベース作成における基盤整備に関する研究．日透医誌，23；511-514，2008.

6) 前田憲志：腎保護療法のデータベース作成における基盤整備に関する研究（その2）．日透医誌，24；437-439，2009.

7) 小澤裕子，吉崎重仁，前田憲志：腎保護療法データベース作成のための基盤整備に関する研究 第3報．日腎会誌，52(3)；398-398，2010.