

19980768

平成10年度厚生科学研究費補助金

厚生省健康科学総合研究事業

「糖尿病性腎症の診断指針・  
治療指針の作成」に関する研究

1999年3月

主任研究者 吉川隆一



研究課題 糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成

主任研究者 吉川隆一 滋賀医科大学第三内科教授

研究要旨 「糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成」に関する多施設共同研究を開始した。「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究は、研究協力者、データ・センター、検査センターを含む研究組織の構築を行い、現時点で71例を登録し、その内50症例を蛋白制限食群および通常蛋白食群に振り分け、観察期に移行している。解析・中間解析に新たな方法論を採用した。「糖尿病性腎症の診断指針の作成」に関しては、早期診断基準の作成を目的として、既知のアルブミン濃度の標準尿を全国86施設に配布・76施設で測定し、尿アルブミン・尿クレアチンを同時に測定することにより、全国統一基準を作成できることが明らかとなった。

分担研究者

堺 秀人	東海大学腎臓内科教授
富野康日己	順天堂大学腎臓内科教授
大橋靖雄	東京大学生物統計学教授
山田研一	国立佐倉病院臨床研究部長
羽田勝計	滋賀医科大学第三内科講師

医師・栄養士を研究協力者とした。また、主要解析項目の検査を行う検査センター、および症例の振り分け・解析等を行うデータ・センターを外部委託し、データ・センターを指導する生物統計解析責任者を置いた。さらに、これら本研究者とは独立して、研究の進捗状況・解析結果等から、研究の開始・継続・中止・終了を指示するIndependent Study Monitoring Committeeを組織した。

「糖尿病性腎症の診断指針の作成」に関しては、日本腎臓学会・日本糖尿病学会のメンバーよりなる「糖尿病性腎症に関する合同委員会」との共同研究である。

2. 研究方法

1) 糖尿病性腎症の治療指針の作成

本研究遂行のため、糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究を行う。糖尿病罹病期間5年以上の70歳未満の2型糖尿病症例、ただし、65歳以上70歳未満の症例は、糖尿病発症年齢が60歳未満の2型糖尿病患者で、かつ顕性腎症を有し、血清クレアチニン値(Cr) 2.0 mg/dl未満の症例を対象とし、通常蛋白食群（蛋白摂取量1.2 g/kg/day以上）と蛋白制限食群（蛋白摂取量0.8 g/kg/day）にランダム化により2群に分ける。文書で同意を得た後、前観察期（3ヶ月）、続

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、1997年に透析療法に導入された糖尿病性腎症患者数は全導入患者数中33.9%を占め年々増加しており、医学的・社会的問題となっている。従って、糖尿病性腎症の早期診断指針を確立するとともに、血糖制御のみには治療困難な顕性腎症以降の症例に対する治療法を確立することにより透析療法に導入される糖尿病性腎症患者数を減少させることが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 研究組織

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する研究は、平成 8年度に行った「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関するfeasibility studyに参加した全国12施設に糖尿病研究班分担研究者の1施設を加えた12施設を基幹施設として、基幹施設から紹介された関連14施設を含む27施設の

いて5年間の観察期に以下の項目に関して解析する。主要解析項目は、1) Ccrの低下速度および1/Crの傾き、2) 血清Crが前値の倍になる症例の頻度とし、副解析項目を、1) GFRの低下速度、および2) AERあるいは尿蛋白量およびCcrの絶対値あるいは変化率とする。また、群間比較のみでなく、達成された平均蛋白摂取量を4段階に分け、蛋白摂取量に基づく解析を各項目毎に行う。食事指導は、献立の雛形および献立例を各症例に呈示して行うこととする。蛋白摂取量は、食事記録および尿中尿素窒素排泄量から算出するが、データ・センター内の管理栄養士および主任・分担研究者間で検討し、適切な指導が行われるよう適宜注意を喚起する。さらに、可能な限りDEXAを用いたlean body massの測定を行い、栄養状態を評価すると共に、各症例のQOLをSF-36を用い経年的に評価する。なお、毎年中間解析を行い試験の続行・中止に関して検討する。

## 2) 糖尿病性腎症の診断指針の作成

糖尿病性腎症の早期診断指針を作成するために、まず尿中アルブミン測定法の統一化を行う。標準尿検体(3濃度のアルブミンを有する患者尿)を全国86施設に配布し、施設間の測定結果のばらつきを検討する。尿中アルブミンの測定は免疫法、尿中クレアチニンの測定は酵素法とし、標準尿の採取に関しては、あらかじめ患者本人の了解を得る。結果は統計処理を行い、日本臨床衛生検査技師会と協議の上、今後の測定法に関する標準化の参考とする。

## 3) 糖尿病性腎症の発症・進展に関する遺伝子解析に関する研究

1171例の2型糖尿病症例の末梢血より抽出したDNAよりPCR方を用いアンジオテンシン変換酵素(ACE)、アンジオテンシノーゲン(AGT)、アンジオテンシン受容体タイプ1(AT1R)の遺伝子多型を決定した。

## C. 研究結果

### 1. 糖尿病性腎症の治療指針の概要と経過 平成11年3月17日現在、選択基準を満た

す71症例(男;39名、女;32名)が前観察期に仮登録されており、前観察期-2ヶ月に58症例が、-1ヶ月に52症例が登録されている。それら症例の内50名を、データ・センターにて、通常蛋白食群(1.2g/kg/day)と蛋白制限食群(0.8g/kg/day)の2群に振り分けた。本年度は、観察期間が0、1、2、3、6、9ヶ月と1年未満であり、主要解析項目・副解析項目に関する解析、そしてIndependent Study Monitoring Committeeによる中間解析は行わなかった。観察期における食事調査から算出した蛋白摂取量は、蛋白制限食群で有意に通常蛋白食群より有意に低値であった。

### 2. 糖尿病性腎症の診断指針

86施設中77施設より回答が得られ、測定結果は統計処理を行った。アルブミン測定は免疫法が、クレアチニン測定は酵素法が安定していた。尿アルブミンのCV値は $22.5 \pm 16.5\%$ 、尿クレアチニンは $6.7 \pm 6.8$ 、尿アルブミン/クレアチニン比は $24.0 \pm 18.0\%$ であり、クレアチニンのCV値が最も小であった。

### 3. 糖尿病性腎症の発症・進展に関する遺伝子解析に関する研究

ACEのDDgenotypeを有する症例は、経過中に血清Crが $2.0\text{mg/dl}$ を越える、あるいは透析に至ったprimary endpointに達する時間がIDないしIIを有する症例に比し有意に短かった。

## D. 考察

1. 「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究は、登録症例数が71例と目標登録症例数200例に達しておらず、推進委員の協力を得て、さらに登録を推進する予定である。観察期における問題点は、尿中尿素窒素から算出した蛋白摂取量および食事調査から算出した蛋白摂取量に差が認められたことである。しかし、食事調査から算出した蛋白摂取量は、観察期3ヶ月を除くと、1~6ヶ月の各観察期で両群に有意な差が認められ、蛋白制限群(0.8g/kg/day)と通常蛋白群(1.2g/kg/day)の2群に振り分けられていた。尿中尿素窒素から算出する蛋白摂取量に関しては、24時間蓄尿であるため、

腎臓学会学術総会、シンポジウム「糖尿病性腎症を含めた腎疾患患者の食事療法」、1998年5月11-12日、東京

その不正確さが存在することも考えられる。また、食事調査から算出する蛋白摂取量は、3日間の聞き取り調査を基に算出されるが、聞き取り時に十分調査できたか等の疑問がある。いずれにせよ、本研究の目的である食事蛋白摂取量を蛋白制限群(0.8g/kg/day)と通常蛋白群(1.2g/kg/day)の2群に分けるためには、これら問題点を解決する必要がある。そこで、栄養士による食事指導を少なくとも1ヶ月に1回のペースで継続していくのが望ましいと考えられる。また、24時間蓄尿に関しては、1日の蓄尿ではばらつきがあるため蓄尿方法の指導の徹底化が望ましいと考えられた。

2. 「糖尿病性腎症の診断指針の作成」に関する研究は、標準尿を用いた全国76施設での測定結果よりばらつきはあるものの、尿アルブミン/クレアチニン値はばらつきが小であり、今後、随時尿による早期診断基準の作成を全国規模で展開出来得ることが明らかとなった。

3. 糖尿病性腎症の発症・進展に関する遺伝子解析に関する研究から、ACE遺伝子のDアレルが腎症の進展に関与していることが明らかとなったため、今後prospectiveにDアレルを有する症例を経過観察していくことが重要である。

#### E. 結論

糖尿病性腎症の治療指針に関する研究は、「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究を開始し、円滑に推移しているが、食事指導の徹底化を行うとともに、目標症例数へ向けて登録を推進する。糖尿病性腎症の診断指針の作成に関する研究は、全国規模で尿アルブミン/クレアチニン値の早期診断における基準値を各年齢別で設定していく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tomino Y et al: Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor (AT1R) and renal progression in Japanese NIDDM patients. *Nephron* (in press, 1999)

##### 2. 学会発表

羽田勝計、古家大祐、吉川隆一: 糖尿病性腎症における食事療法の問題点. 第41回日本

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

研究課題 糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成

分担研究者 吉川隆一 滋賀医科大学第三内科講師  
研究協力者 猪股茂樹 秋田県成人病医療センター研究室長  
金内雅夫 奈良県立医科大学第一内科講師  
鈴木芳樹 新潟大学医学部第二内科講師

研究要旨 糖尿病性腎症の治療指針を作成する目的で「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究を開始した。現在、選択基準を満たす71例の内50症例を、データ・センターにて蛋白制限食群および通常蛋白食群の2群に振り分け、観察期0から9ヶ月に移行している。観察期の食事調査から算出した蛋白摂取量は両群で有意な差が認められ順調に進捗している。今後は、症例数の増加推進と食事指導の徹底化を目指す。

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、1997年に透析療法に導入された糖尿病性腎症患者数は全導入患者数中33.9%を占め年々増加しており、医学的・社会的問題となっている。従って、血糖制御のみにては治療困難な顕性腎症以降の症例に対する治療法を確立することにより透析療法に導入される糖尿病性腎症患者数を減少させることが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 研究組織

本研究は、平成8年度に行った「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関するfeasibility studyに参加した全国12施設に糖尿病研究班分担研究者の1施設を加えた12施設を基幹施設として、基幹施設から紹介された関連14施設を含む以下の27施設の医師・栄養士をを研究協力者とした。また、主要解析項目の検査を行う検査センター、および症例の振り分け・解析等を行うデータ・センターを外部委託し、データセンターを指導する生物統計解析責任者を置いた。さらに、これら本研究とは独立して、研究の進捗状況・解析結果等から、研究の開始・継続・中止・終了を指示するIndependent Study Monitoring Committeeを組織した。

1) 研究協力者

秋田県成人病医療センター 研究室  
医師；猪股茂樹、栄養士；福島徹  
福島県立医科大学 第三内科  
医師；渡辺毅、加藤健、栄養士；中村啓子  
新潟大学医学部 第二内科  
医師；鈴木芳樹、栄養士；小林洋子  
国立佐倉病院 臨床研究部  
医師；山田研一、栄養士；竹下生子  
順天堂大学医学部 腎臓内科  
医師；富野康日己、栄養士；鈴木和子、池田理香  
済生会中央病院 内科  
医師；栗山哲、栄養士；中村康  
北里大学医学部 内科  
医師；矢島義忠、的場清和、栄養士；加藤チイ  
東海大学医学部 内科学七  
医師；堺秀人、谷亀光則、栄養士；藤井穂波  
国立金沢病院 内科  
医師；木田寛、栄養士；山本辰子  
滋賀医科大学 第三内科  
医師；吉川隆一、羽田勝計、古家大祐、栄養士；岩川裕美  
奈良県立医科大学 第一内科  
医師；金内雅夫、栄養士；天野元二

大阪大学医学部 第一内科  
医師；山崎義光、栄養士；熊代千鶴恵  
長崎大学医学部附属病院 腎疾患治療部  
医師；原田孝司、栄養士；豊里英子  
秋田赤十字病院 内科  
医師；村田雅彦、栄養士；土田美恵子  
財団法人大原総合病院  
医師；有我由紀夫、谷牧夫、栄養士；阿部美智子  
新潟県立中央病院 内科  
医師；丸山雄一郎、栄養士；橋本美枝  
君津中央病院 内科  
医師；山本恭平、栄養士；江尻喜三郎  
共済組合三宿病院 内分泌代謝科  
医師；岩岡秀明、栄養士；荒木貞雄  
順天堂大学浦安病院 内科  
医師；飯島敏彦、林野久紀、栄養士；飯島敏彦、林野久紀  
東京慈恵医科大学 第二内科  
医師；吉田裕明  
北里研究所メディカルセンター病院  
医師；田中啓司、栄養士；畑五月  
本厚木メディカルクリニック  
医師；金重秀明、栄養士；宅万弘美  
黒部市民病院 内科  
医師；家城恭彦、栄養士；結城敦子  
第二岡本総合病院 内科  
医師；紀田康雄、栄養士；田川麗子  
町立大淀病院 内科  
医師；西浦公章、大江厚、栄養士；林野重子  
大阪労災病院 内科  
医師；野村誠、栄養士；岡田貞子  
佐世保市立総合病院 内科  
医師；浪江智、栄養士；中川澄子  
2) 検査センター  
株式会社 エスアールエル・テンジンバイオ  
担当；小林素秋、黒瀧剛良  
3) データ・センター  
イー・ピー・エス株式会社  
管理責任者；長岡達磨、担当責任者；田添浩子、担当；松澤由紀、栄養士；長井知恵美  
4) 生物統計解析責任者  
東京大学大学院医学系研究科  
教授 大橋靖雄

5) Independent Study Monitoring Committee  
杏林大学医学部第一内科  
教授 長澤俊彦  
昭和大学藤が丘病院内科  
客員教授 越川昭三  
東急病院  
病院長 酒井紀  
滋賀医科大学  
名誉教授 繁田幸男  
オブザーバー  
東京大学大学院医学系研究科  
教授 大橋靖雄  
3. 対象  
選択基準：  
1) NIDDM症例、仮登録時、65歳未満、糖尿病罹病期間（推定）5年以上の症例。ただし、仮登録時65歳以上70歳未満のNIDDM症例も、糖尿病発症年齢（推定）が60歳未満で、かつ2)～5)の項目を満たし、除外基準に抵触しない場合は、仮登録可とする。  
2) 糖尿病性腎症第3期（10g/day未満の持続性蛋白尿—1g/day以上の蛋白尿あるいは少なくとも1回24時間尿でAER200 $\mu$ g/min以上—を有し、かつ酵素法でS-Cr2.0mg/dl未満）の症例。Jaffe法で2.0mg/dl以上の症例に関しては、酵素法で測定してから仮登録する。  
3) 糖尿病性網膜症（SDR以上）を有する症例。（ただし、腎生検で腎症が診断されている症例では、糖尿病罹病期間5年未満あるいは網膜症を有さなくても仮登録可とする。  
4) 蛋白摂取量として、通常の糖尿病食を指示されている症例（原則として、1.2g/kg/day以上、体重はideal BW(Ht2X22)を用いる）。  
5) 同意で文書が得られた症例。  
除外基準：  
1) IDDM症例。  
2) 他の腎疾患が疑われる症例。  
3) 尿路感染症、心不全、重篤な肝障害を有する症例。  
4) ACE阻害剤あるいはアンジオテンシン受容体拮抗剤を使用している症例（ただし、同意の下に3カ月以上のwash out後、観察期に入る予定であれば仮登録可）。

- 5) 治験薬（市販前）服用中の症例。
- 6) 既に蛋白制限食の指導を受けている症例（feasibility studyで0.8g/kg/dayの指導を受けた症例を含む、ただし、同意の下に観察期まで3カ月以上通常蛋白食の指導を受ける予定であれば仮登録可）。
- 7) 体重が標準体重の80%未満の症例。
- 8) 他、担当医が不相当と診断した症例。

#### 4. 研究方法

倫理委員会の承認を得た後、選択基準を満たした症例を登録する。前観察期（3ヶ月）は現行の食事（蛋白摂取量1.2g/kg/day以上）を指導し、この間に通常蛋白食群（蛋白摂取量1.2g/kg/day以上）と蛋白制限食（蛋白摂取量0.8g/kg/day）の2群に振り分けを行う。観察期の5年間に、主要解析項目として、①Ccrの低下速度および1/Crの傾き、②血清Crが前値の倍になる症例の頻度、さらに、副解析項目として、①GFRの低下速度、②AERあるいは尿蛋白量およびCcrの絶対値あるいは変化率を両群で比較検討する。ただし、毎年症例のQOLの調査をSF-36日本語版を用いて評価するとともに、中間解析を行い、試験の続行・中止に関しても検討する。

#### C. 研究結果

##### 1) 前観察期登録患者

平成11年3月17日現在、選択基準を満たす71症例（男；39名、女；32名）が前観察期に仮登録されており、年齢は $57.2 \pm 7.9$ 歳（平均 $\pm$ 標準偏差）、平均身長は $162.0 \pm 8.5$ cm、平均体重は $64.7 \pm 11.1$ kg、body mass index(BMI)は $24.5 \pm 3.0$ であった。前観察期-2ヶ月には58症例が、-1ヶ月には52症例が登録されている。

前観察期-2ヶ月、-1ヶ月における対象症例の特徴は、NIDDMの糖尿病性腎症第3期で、かつ酵素法にて血清Crは $2.0$ mg/dl未満であった。また、前観察期には、通常蛋白食(1.2g/kg/day以上)の栄養指導を継続しており、尿中UNから算出した蛋白摂取量は、 $1.06 \sim 1.14$ g/kg/dayであり、食事調査から算出した蛋白摂取量は $1.06 \sim 1.09$ g/kg/dayであった（表1）。

##### 2) 観察期登録患者

上記の-2および-1ヶ月を終了した症例は、データ・センターにて、年齢、性別、血

清CrおよびCcr、高血圧の頻度、HbA1c、そして尿蛋白量に関して2群間で有意差のないように、通常蛋白食群(1.2g/kg/day)と蛋白制限食群(0.8g/kg/day)の2群に振り分けた（表2）。

3) 観察期0ヶ月における1回目のQOL評価を行った。今後、1年毎に評価を行い、本研究遂行に関する資料としていく。

4) 観察期における主要及び副項目の解析表3の如く、観察期における対象症例数は1年未満の症例のみであり、主要解析項目・副解析項目に関する解析、そしてIndependent Study Monitoring Committeeによる中間解析も行わなかった。

5) 前観察期から観察期における食事蛋白摂取量の推移

尿中尿素窒素から算出した蛋白摂取量（図1A）

食事調査から算出した蛋白摂取量（図1B）

#### D. 考察

本年度は、登録症例数が71例と目標登録症例数に比し少ないが、今後、登録推進委員の協力を得て、さらに登録を推進する予定である。観察期における問題点は、尿中尿素窒素から算出した蛋白摂取量および食事調査から算出した蛋白摂取量に差が認められたことである。しかし、食事調査から算出した蛋白摂取量は、観察期3ヶ月を除くと、各観察期で両群の蛋白摂取量に有意な差が認められ、蛋白制限群(0.8g/kg/day)と通常蛋白群(1.2g/kg/day)の2群に分けられていた。尿中尿素窒素から算出する蛋白摂取量に関しては、24時間蓄尿であるため、その不正確さが存在することも考えられる。また、食事調査から算出する蛋白摂取量は、3日間の聞き取り調査を基に算出されるが、聞き取り時に十分調査できたか等の疑問がある。いずれにせよ、本研究の目的である食事蛋白摂取量を蛋白制限群(0.8g/kg/day)と通常蛋白群(1.2g/kg/day)の2群に分けるためには、これら問題点を解決する必要がある。そこで、栄養士による食事指導を少なくとも1ヶ月に1回のペースで徹底して継続していくのが望ましいと考えられる。また、24時間蓄尿に関しては、1日の蓄尿ではばらつきがあるため、採尿方法の指導を強化する。

#### E. 結論

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究は円滑に推移しているが、食事指導の徹底化を行うとともに、目標症例数へ向けて登録を推進する。

#### F. 研究発表

羽田勝計、古家大祐、吉川隆一: 糖尿病性腎症における食事療法の問題点. 第41回日本腎臓学会学術総会、シンポジウム「糖尿病性腎症を含めた腎疾患患者の食事療法」、1998年5月11-12日、東京



表 1. 前観察期-2ヶ月、-1ヶ月における対象症例の特徴

	-2ヶ月	-1ヶ月
症例数	58	52
24時間尿蛋白(g/day)	2.6±3.1	2.7±3.3
24時間尿アルブミン(mg/day)	1746±1958	1783±2014
24時間 Ccr (ml/min)	83.3±33.2	78.4±34.0
血清 Cr(mg/dl)	1.11±0.52	1.15±0.55
血糖値(mg/dl)	176.8±69.6	176.4±58.0
HbA1c(%)	7.7±1.5	7.9±1.6
尿中 UN からの蛋白摂取量(g/day)	65.7±17.5	62.8±16.1
尿中 UN からの蛋白摂取量(g/kg/day)	1.14±0.26	1.06±0.25
食事調査からの蛋白摂取量(g/day)	60.6±16.6	62.5±16.4
食事調査からの蛋白摂取量(g/kg/day)	1.06±0.28	1.09±0.26
高血圧の頻度(%)	60	60

表2. 蛋白制限食群(0.8g/kg/day)通常蛋白食群(1.2g/kg/day)と通常蛋白食群(1.2g/kg/day)の2群に振り分け時、観察期0ヶ月における対象症例の特徴

	蛋白制限食群	通常蛋白食群	有意差
症例数(男/女)	18(9/9)	17(11/6)	NS
年齢(year)	56.6±8.1	53.2±8.6	NS
身長(cm)	160.1±10.0	162.7±8.5	NS
体重(kg)	65.3±12.8	65.3±9.7	NS
BMI	25.3±3.1	24.6±2.6	NS
24時間尿蛋白(g/day)	2.6±2.8	2.2±1.9	NS
24時間尿アルブミン(mg/day)	1752±1849	1576±1323	NS
24時間 Ccr(ml/min)	85.7±38.9	69.5±35.1	NS
血清 UN	20.1±6.4	25.2±8.7	NS
血清 Cr	1.21±0.78	1.19±0.42	NS
血糖値(mg/dl)	183.0±54.0	156.6±54.8	NS
HbA1c(%)	7.9±1.2	7.6±2.0	NS
TP(g/dl)	6.6±0.7	6.7±0.7	NS
Albumin(g/dl)	3.9±0.5	3.9±0.4	NS
Transferrin(mg/dl)	266.4±55.9	264.4±51.6	NS
高血圧の頻度(%)	72	71	NS

表3. 観察期における対象症例数の推移

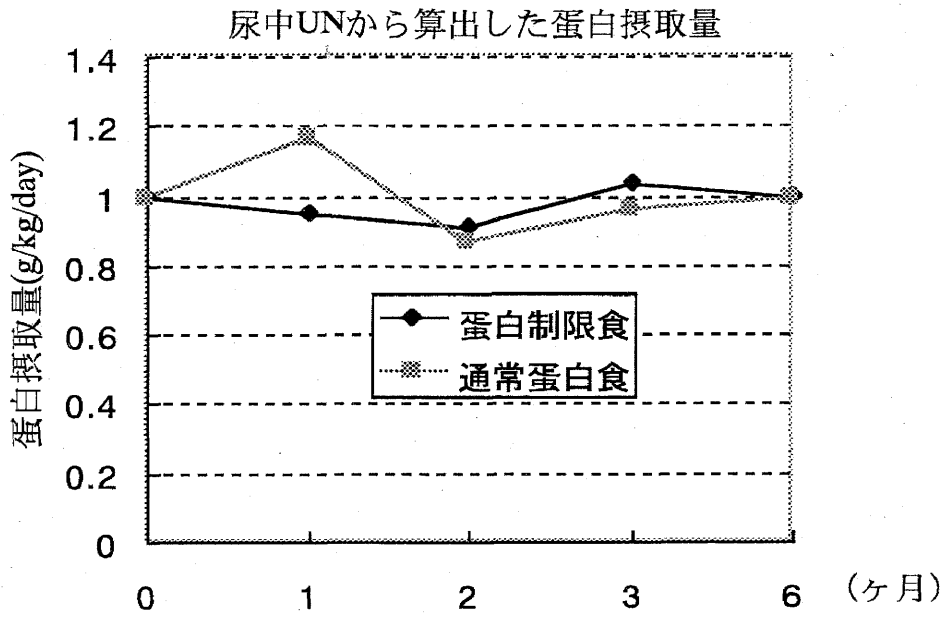
観察期 (ヶ月)	蛋白制限食群 (名)	通常蛋白食群 (名)
0	18	17
1	10	11
2	12	11
3	9	10
6	10	9
9	1	1



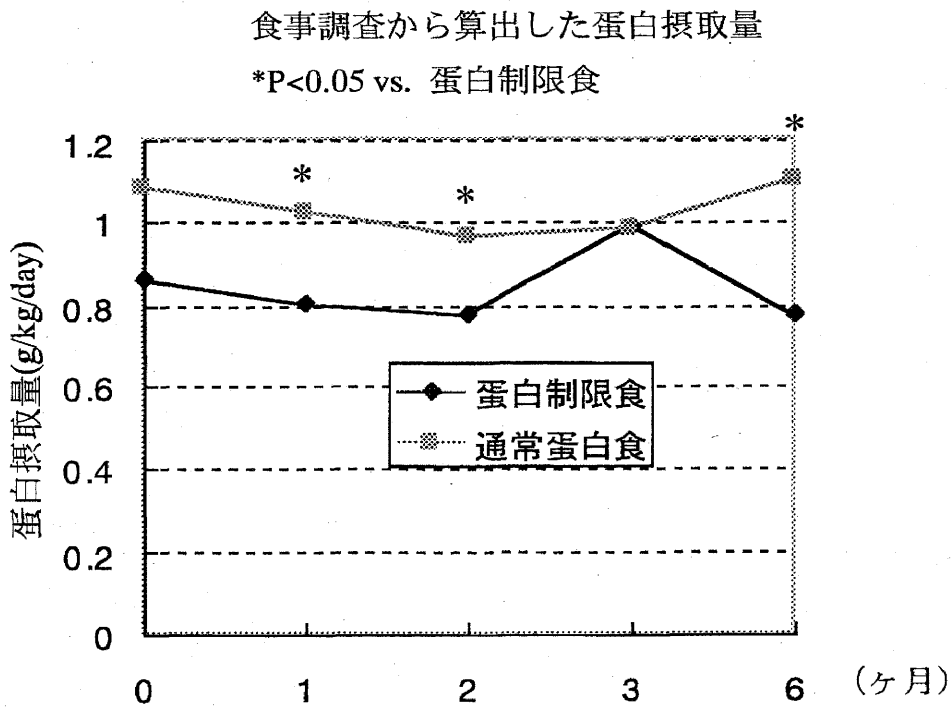
図 1

前観察期から観察期における摂取蛋白量の推移

A.



B.



厚生省更生科学研究費健康科学総合研究事業  
分担研究報告書  
糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成

分担研究者 大橋靖雄 (東京大学医学系研究科教授)

研究要旨：共同研究で行っている長期臨床試験の方法論について、とくに中間解析に関して文献的な検討を行うとともに、新しい方法論を提案するにいたった。

#### A. 研究目的

共同研究として行っているような長期臨床試験においては、研究の倫理性の確保と資源の浪費を防ぐために、中間解析を計画し施行することが通常となっている。具体的には、①新治療が標準治療あるいはプラセボより優れることが明らかとなった場合、②新治療あるいは対照治療の毒性が予想を超えるような場合、③これ以上試験を継続しても有益な結果が得られる見込みが無いような場合に、独立なモニタリング委員会が試験の中止を実行委員会あるいは試験スポンサーに勧告することが通例となっている。そして①③の場面において、勧告の根拠となる統計的基準に関して近年多くの研究がなされ、1998年に合意を得たICHのE9ガイドライン(臨床試験の統計的原則)においても、このような方法論を取り入れることが強く勧告されている。しかるに長期臨床試験の経験が乏しい我が国においては、がん領域を除けばこのような方法論への理解はまだ不十分であり、また、本共同研究のような複雑なエンドポイントを持つ試験に関する方法論の整備も十分とは言えない。本分野の研究状況を把握すると同時に、共同研究のプロトコル策定に貢献することを研究の目

的とした。

#### B. 研究方法と計画

文献検索と検討によってこれまでの研究を渉猟した。また、我が国で行われた他領域の経験を検討した。

#### C. 研究結果

1982年からMEDLINEの文献検索を行った。統計学の専門雑誌の掲載論文において、Keywords、タイトルあるいは要旨中に"interim analysis"、"interim monitoring"、"data monitoring"、"group sequential"、"early stopping"、"stopping rule"を含む文献を188編見出した。論文数は1982-1985が23、1986-1989が33、1990-1993が70、1994-1997が62であり、1990年以降に研究が盛んとなっていること、あるいは研究テーマとして定着したことが判った。これらに日本語の紹介論文等を加え研究内容論を検討した。文献のテーマのうち統計的方法論として整理できるものとしては、中止基準の構成法、症例数設定法、試験終了後の解析法(治療効果のバイアスを避けた点推定・区間推定法)、生存時間への応用、多重エンドポイン

トへの応用、ベイズ流のアプローチ、繰り返し信頼区間が主なものであった。

個別研究および総説を通じて、現状でのまとめを行えば以下のようなだろう。

1. 登録、追跡におけるバイアスを可能な限り避けるために、中間解析においては統計学の専門家も含めた独立なモニタリング委員会を設置しなければならない。この統計専門家は、試験全体の統計的側面を担当する統計家とは独立とすべきである。
2. 同様にバイアスを避けるために、モニタリング委員会の勧告内容は最小限度（理想的には試験中止か継続か）にとどめるべきである。
3. 中間解析の実施については、その目的・方針とともにプロトコルに明記しなければならない。その回数・実施時期は、症例登録状況にも依存するため、試験前に完全に既定することは困難であるが、酸くなくとも最初の解析前には決定しなければならない。解析方法も同様である。
4. 有効性の評価においては、エンドポイントがすぐ評価できるような（1症例あたりは）短期の試験を除けば、1例毎に解析を行う逐次計画は実施が困難であり、時期を区切る、あるいは一定のイベント数毎に評価を行う群逐次法が実用的である。
5. ①の有効中止の判定においては、いわゆる検定の多重性を考慮しなければならない。いくつかの統計的基準が提唱されているが、現在主流となっているのは柔軟性を持つ Lan-DeMets の方法であり、この基準計算のためのソフトウェアも流通している。
6. 有効中止を許す計画を採用すると、単純な効果の推定には（頻度論の立場からすれば）バイアスが生じる。これを補正する方

法論も提唱されているが、医学研究論文でこれを採用している例は少ないようである。

7. ③の判定は、試験を継続した場合の結果を何らかの意味で予測するものとなるが、最近はこのためにベイズ流のアプローチを提唱する研究が多い。すなわち今後試験を継続した場合に有意な結果が得られる確率、現時点において新治療が標準治療に劣る確率等を（必要なら複数の）適当な事前分布に基づいて計算し、判断に利用するものである。このような方法は我が国のがん共同研究(JCOG)においても標準的な方法として採用されるに至っている。
8. 我が国において、中間解析が実施され、とくに有効性に関して統計的検討もなされ中止に至った例はそれほど多くないと思われる。（安全性の考慮から中止あるいはプロトコルの大幅変更に至った例は多いように思われるが。）進行胃癌に対し1群の登録が中止されたJCOGの9205が数少ない例である。現在進行中の長期試験においては、がん領域あるいは循環器領域を問わず、Lan-DeMets型の群逐次検定を採用しているものが多いようである。がん・循環器以外で中間解析が行われたプラセボ対照長期試験の例には、筋萎縮性側索硬化症に対するリルゾールの研究、多発性硬化症に対するミゾルピンの研究、小児ネフローゼに対するミゾルピンの研究などがある。このうち多発性硬化症の例は多重エンドポイントを判定に用いた事例であり、共同研究の参考となる。

#### D. 考察と共同研究への反映

共同研究においては、 $C_{cr}$  の低下速度・ $1/Cr$  の傾き、血清  $Cr$  が前値の倍になる症例の頻度



という複数の、しかも型の異なるエンドポイントが採用されている。複数エンドポイントに対する研究は有効中止の統計的基準に関するものがほとんどであり、提案としては、ボンフェローニの調整法、総合的な指標の作成、同時分布からの基準の計算がある。しかるに、ボンフェローニ法には相関が高い場合の検出力の損失の問題、総合指標には、その臨床的な意義、同時分布には煩雑さと近似精度の問題が伴い、いずれも臨床のニーズを踏まえた実用的な方法とは言い難い。

前節に述べた多発性硬化症の研究において採用された方法は、近年可能となった computer-intensive な、かつ分布を仮定しない柔軟な方法であり、これを共同研究に応用することが可能である。これは並べ替え検定を応用する方法であり、具体的には次の手順を取る。

(簡単のため1回のみの中間解析を想定するが類推は容易である。)

1. 中間解析は多重エンドポイントを組み合わせたルールを、主に臨床的な判断を重視し行う。たとえばエンドポイントAで1%有意かつBでも5%有意など。当然、中止の確率は試験全体の有意水準(通常は5%、これを $p_0$ とする)より十分に小さくする。同時に最終解析での判断基準を設定する。通常は複数エンドポイントのいずれかが有意となることを基準とするが拡張は容易である。中間解析を実施し、中間で有効中止とならなかった場合には、最終判断を有意とするこの基準の計算が厄介となるのである。
2. 最終解析時点において、並べ替えを発生させ、中間解析で実は停止が起きたであろう確率(実質の有意水準)を事後的に計算する。これを $p$ とする。

3. 中間で停止が起きなかった並べ替えの集合を最終基準の値の順に並べ替え、このうち $p_0-p$ の割合にあたる部分を有意と判定する。

本手法はいまだに文献上で提案されたことはなく、第一種の過誤が保証されること、柔軟性を持つことから、計算の不可は大きいものの有望であると考えられる。領域あるいはエンドポイント(の相関構造)に応じた検出力の検討が今後の課題である。

#### E. 研究発表

行方 令、村上義孝、橋本修二、大橋靖雄、岡本悦司 他：日本における疾病の将来予測と医療経済予測に関する研究—虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病、肺がんについて—。厚生指標 45(1):12-18, 1998.

大橋靖雄：臨床試験における生物統計のインプットとデータ管理—インフラストラクチャーの整備と教育—。薬理と治療 26(Suppl):73-78, 1998.

片桐あかね、橋本修二、大橋靖雄他：半定量的食物摂取頻度調査の再現性と妥当性の検討。日本公衆衛生雑誌 45:1127-1136, 1998.

糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成に関する研究

—食事指導の評価に関する研究—

分担研究者 山田 研一 国立佐倉病院臨床研究部長

研究要旨：「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」を多施設共同で検討する本研究班に本登録された糖尿病性腎症患者に対して、登録後1ヶ月及び6ヶ月目に3日間の食事調査表(食事日記)作成時、同時に食事写真撮影を行った。摂取した食事の写真撮影により検証された食事・栄養調査は、より精度の高い栄養調査となり、また食事の栄養指導にも有用と考えられた。しかし、まだ残された問題もあり、更に検討が必要であることも明らかになった。

A. 研究目的

今回の研究事業の主要テーマは多施設共同研究による「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」を検証することである。外来患者の食事療法は、特に今回の研究のようにカロリー制限に加えて、蛋白制限食も加味された食事療法・栄養指導の場合、コンプライアンスが必ずしも高いとは期待出来ず、その成果が満足がいくかどうかは疑問が残る。そこで、食事・栄養指導の徹底強化及び検証の為に、食事調査表(食事日記)作成時、同時に食事写真撮影する事を導入した。

B. 研究方法

本登録患者(蛋白制限食群：食事蛋白摂取量 0.8g/kg/日及び通常蛋白食群：食事蛋白摂取量 1.2g/kg/日以上)の登録後、1ヶ月目と6ヶ月目、3日間行う食事調査表(食事日記)の作成時、同時に間食を含めた全ての食事の食前と食後に、写真撮影を行うこととした。現像した食事写真による検証により、食事摂取量をより正確に把握出来ると同時に、設定された食事蛋白量により近づける質の高い食事・栄養指導が可能となる。

C. 研究結果

予備検討では、3日間の食事写真撮影にて検証した食事調査表(3日間)による栄養価計算からの食事蛋白摂取量及び食塩摂取量は、同時に行った24時間蓄尿よりの推定食事蛋白摂取量(マローニの式より)及び食塩排泄量と、それぞれ強い有意相関を示した。現在、多施設共同研究として17症例(1例：1ヶ月目及び6ヶ月目、16例：1ヶ月目)が写真撮影を同時に行う食事・栄養調査を行った。

D. 考察

食事写真撮影を同時に行い検証することで、①患者のライフスタイルの理解を増すこと、②食事栄養調査をより精度の高いものにすることができ、③より質の高い栄養指導が可能となった。反面、患者のプライバシーの侵害になる可能性があることや患者の写真撮影技術の問題、また糖尿病性眼症や眼疾患を合併した患者の場合、撮影が困難なこともある点、今後更に症例を増やし検討を重ねる必要がある。

E. 結論

摂取した食事の写真撮影にて検証した食事・栄養調査は、より精度の高い栄養調査となり、食事・栄養指導にも有用と考えられた。しかし、まだ残

された問題点もあり、更に検討が必要であることも明らかとなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Immunohistochemical study of human advanced glycation endproducts (AGE) and growth factors in cardiac tissues of patients on maintenance dialysis and with kidney transplantation

[ Clin Nephrol : 49(5) ; 273-280 1998 ]

(2) Stimulated secretion of arginine vasopressin during hemodialysis in patients with hemodialysis hypotension

[ Nephron : 79 ; 488-489 1998 ]

(3) Beneficial effects of renal transplantation on cardiovascular disorders in dialysis patients

[ Surg Today Jpn J Surg : 28 ; 811-815 1998 ]

(4) 糖尿病性腎症と鑑別が困難であった原発性アミロイドーシスの2例

[ 糖尿病 : 41(4) ; 277-281 1998 ]

### 2. 学会発表

(1) Effect of pravastatin on type IV collagen secretion and mesangial cell proliferation

[ International Symposium on Lipids and Renal Disease : 1998.10 Wakayama Japan ]

(2) Pathogenesis of graft-arteriosclerosis in chronic renal transplant patients and the histocompatibility of DRB1 [ XXXV Congress of the European Renal Association , European Dialysis and Transplant Association : 1998.6 Italy ]

(3) Immunohistochemical study of human advanced glycation endproducts (AGE) and growth factor in cardiac tissues of patients on maintenance dialysis and with kidney

transplantation

[ XXXV Congress of the European Renal Association , European Dialysis and Transplant association : 1998.6 Italy ]

(4) Evidence for participation of PDGF in chronic renal allograft rejection and the histocompatibility of DRB1

[ 31st Annual Meeting of American Society of Nephrology : 1998.10 USA ]



厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

研究課題 「糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成」に関する多施設共同研究（事務局）

分担研究者	羽田勝計	滋賀医科大学第三内科講師
研究協力者	猪股茂樹	秋田県成人病医療センター研究室長
	金内雅夫	奈良県立医科大学第一内科講師
	鈴木芳樹	新潟大学医学部第二内科講師

研究要旨 「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究を開始するにあたり、事務局機能を担当した。データ・センター、検査センターを含む研究組織の構築、全体会議の招集、症例の登録、登録された症例の検査等の円滑な推進、食事指導の統一化、等を行った。現時点で71例を登録し、その内50例が割り付けを終了し、観察期に移行している。

A. 研究目的

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究を開始するにあたり、事務局機能を担当し、多施設共同研究を円滑に推進する事を目的とした。

B. 研究方法

1. 研究組織の構築、2. 全体会議の開催：研究参加施設の研究者（医師、栄養士）全員の会議を招集し、プロトコルの確認、食事指導の統一化を図った。3. 登録推進：3名の研究協力者に登録推進委員を依頼し、全国を3ブロックに分け、各々のブロックの登録推進を行った。また、全施設にアンケート調査を行い、症例登録上の問題点を抽出した。4. 登録症例の振り分け：データ・センターと共に、登録症例の2群振り分けを行った。5. 観察期に移行した症例の検査等の円滑な推進：データ・センター、検査センターと協力し、検査等の事前通知を行うと共に、食事指導の円滑な推進を図った。

C. 研究結果

1. 研究組織の構築：主任研究者、分担研

究者の所属施設を含め27施設を研究参加施設として認定し、データ・センターをイーピーエス株式会社、検査センターをエスアールエル・帝人バイオ株式会社に委託した。2. 全体会議：平成10年9月29日に全体会議を開催した。対象とする顕性腎症例に比較的高年齢者も含まれることから、プロトコルを一部修正した。すなわち、「仮登録時65歳以上70歳未満のNIDDM症例も、糖尿病発症年齢（推定）が60歳未満で、かつ他の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない場合は、仮登録可とする」ことをプロトコルに追記した。この修正は、Independent Study Monitoring Committeeの了承を得た。3. 登録推進：全施設のアンケート調査では、対象となる症例が少ないこと、除外基準となるアンジオテンシン変換酵素阻害薬使用例が多いこと、既に蛋白制限食を指導している症例が多いこと、検査センターと各施設との連絡が不十分であることが、登録を妨げる要因として挙げられた。事務局としては、データ・センターおよび検査センターとの連絡体制を確立

すると共に、各施設を順次訪問して登録促進を図った。さらに、登録推進委員による登録促進作業の結果、現時点で71例の登録を得ている。4. 登録症例の振り分け：データ・センターと共に、前観察期を終了した症例を、通常蛋白食群と蛋白制限食群の2群に振り分けた。その際、年齢、性別、血清Cr値およびCcr、尿蛋白量に、2群間で有意差の出ないように配慮した。また、可能な限りHbA1c値および高血圧の頻度にも差がないように考慮した。現時点で、両群とも25例ずつ振り分けを終了し、観察期に移行している。5. 観察期に移行した症例の検査等の円滑な推進：検査等を定期的に行うため、データ・センター、検査センターとの連絡網を整備した。食事指導に当たっては、写真を用いた指導を行うことを推進し、食事調査票からの栄養素の計算は一括してデータ・センターで行うこととした。

#### D. 考察

本年度は、主任研究者、事務局、データ・センター、検査センター、各施設の医師・栄養士、生物統計解析責任者、およびIndependent Study Monitoring Committeeの間の連絡網を整備した。その結果、「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究は円滑に推移していると考えられる。登録症例数が71例と目標登録証例数に比し少ないが、登録を妨げる事務上の問題点は解決したと考えている。今後、登録推進委員の協力を得て、さらに登録を促進すると共に、観察期の食事指導モニターを行う予定である。

#### E. 結論

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究の事務局機能は円滑に推移した。

#### F. 研究発表

羽田勝計、古家大祐、吉川隆一：糖尿病性腎症における食事療法の問題点、第41回日本腎臓学会学術総会、シンポジウム「糖尿病性腎症を含めた腎疾患患者の食事療法」、1998年5月11-12日、東京

厚生科学研究費補助金（厚生省健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成  
分担研究者 塚 秀人 東海大学医学部腎代謝内科教授

研究要旨

増加しつつある糖尿病性腎症の早期診断基準を作成することを目的とした。今年度は標準尿を全国各施設に配布し、検査結果のばらつきについて検討した。今後は、各年代別の正常値を求めて具体的な診断指針を作成したい。

A. 研究目的

糖尿病患者の増加に伴い糖尿病性腎症患者とその終末像である末期腎不全患者が急増している。糖尿病性腎症は進行性の腎疾患であり、早期診断と早期治療が腎不全の進行防止と患者のQOL保持のためにきわめて有用である。糖尿病性腎症の早期診断には尿中アルブミン排泄量の測定が重要であることはすでに多数報告されている。しかしその測定方法の統一化ならびに患者の年齢毎の正常値については現在未解決の問題である。本研究では微量アルブミン尿測定の全国統一基準を作成し、わが国における糖尿病性腎症の診断指針を作成することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 標準尿（正常アルブミン尿1例と微量アルブミン尿2例）を全国86施設に配布し、施設毎の検査結果のばらつきを調査する。

(2) 標準尿の採取に際しては、あら

かじめ本人の了解を得ることを前提とする。

(3) 施設の選定は、日本糖尿病学会・日本腎臓学会の合同委員会と協議の上決定する。

(4) 結果の公表は、厚生科学研究報告に掲載するとともに、上記両学会を通して専門医療機関へ周知せしめる。

C. 研究結果

(1) 86施設中77施設（89.5%）から回答が得られた。

(2) サンプル毎の平均値と標準偏差は以下の通りである。

<サンプル1>

アルブミン(Alb)濃度  $4.7 \pm 1.9$  mg/L、クレアチニン(Cre)濃度  $0.47 \pm 0.03$  g/L、Alb/Cre  $9.93 \pm 4.11$  mg/g·Cr

<サンプル2>

アルブミン(Alb)濃度  $46.1 \pm 6.6$  mg/L、クレアチニン(Cre)濃度  $1.02 \pm 0.07$  g/L、Alb/Cre  $45.37 \pm 7.13$  mg/g·Cr