

19980771

平成10年度厚生科学研究費補助金
健康科学総合研究事業 研究報告書

『全国規模ネットワークシステムでの患者登録に
よる糖尿病性腎症の解析と腎症進展阻止指針作成
の為の体制整備に関する研究』

目 次

1. 班総括	主任研究者	国立佐倉病院 臨床研究部長	山田 研一	1
2. コンピュータネットワーク構築について		国立佐倉病院 副院長	柏原 英彦	35
3. 糖尿病性腎症進展の病態解析		千葉大学第二内科 教授	斎藤 康	41
4. 病理画像解析		国立金沢病院 診療部長	木田 寛	44
5. 遺伝子多型性に関する研究		国立佐倉病院 医長	酒巻 建夫	59
6. 糖尿病性腎症の疾病構造の解析方法 に関する疫学・統計学的研究		昭和大学医学部 教授 昭和大学医学部 講師	川口 毅 星山 佳治	65

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

総括研究報告書

全国規模ネットワークシステムでの患者登録による糖尿病性腎症の
疾病構造の解析と腎症進展阻止指針作成の為の体制整備に関する研究

主任研究者 山田 研一

国立佐倉病院 臨床研究部長

研究要旨 わが国には、国家規模での糖尿病性腎症各病期の疾病構造や疫学調査、予後判定などの為の登録システムと疾患データベースは存在しない。そこで糖尿病性腎症の疾病構造の解析と、背景因子検討の為の腎症進展候補遺伝子の解析と生活習慣因子（血圧管理、血糖管理、食事・栄養管理と指導）の解析、更に腎症進展阻止指針作成の為に、全国規模のコンピュータ医療情報ネットワークシステム（HOSPnet）による糖尿病性腎症患者登録とデータベース構築の体制を整備し、その作業が開始された。

分担研究者

柏原 英彦	国立佐倉病院	副院長
木田 寛	国立金沢病院	診療部長
酒巻 建夫	国立佐倉病院	医長
斎藤 康	千葉大学医学部第二内科	教授
川口 毅	昭和大学医学部公衆衛生学	教授
星山 佳治	昭和大学医学部公衆衛生学	講師

びに予防対策のために不可欠である。本研究は全国の地域中核施設である国立病院・療養所で、多くの糖尿病性腎症患者の治療に当たっている施設が参加して、患者データベースを構築しその疾患構造を解析し、更に腎症進展阻止の指針を作成することを主目的とする。

A. 研究目的

わが国では、国家規模での糖尿病性腎症各病期の疾病構造や疫学調査、予後判定などのための登録システムは存在しない。国民病とまで言われる糖尿病、特に糖尿病性腎不全はQOLの低下、医学的、社会的、経済的困難性の為予防が急務である。腎症患者データベースは、罹患率、ハイリスクの評価、腎死の実態、将来予測等の研究なら

B. 研究方法

本研究は近年益々増加を示す糖尿病性腎症の進展を予防するために、全国規模で糖尿病性腎症患者の医療情報（臨床検査値、病理画像、X線診断、治療法、予後など）をデータベース化し、疫学調査ならびに臨床研究に資するとともに、腎症進展予防指針を作成することにある。

国立病院ネットワーク集団のうち(1)平成6年度より継続研究している国立病院治療共同研究：糖尿病性腎症データベースによる糖尿病性腎症発症予防と進展阻止に関する研究（班長：山田研一）参加10国立病院施設を中核施設（中核集団）とし、詳細な糖尿病性腎症データベースを構築する。(2)更に、全国規模で利用可能なコンピューターネットワーク(HOSPnet)によりイントラネット方式で国立佐倉病院へ登録するシステム（腎ネット）の構築を行う（第二集団）。

検査項目は、アナムネーゼと一般項目以外に ①腎症進展に対する候補遺伝子と考えられているアンギオテンシンⅠ変換酵素（ACE）、アンギオテンシンⅡ受容体、脂質代謝関連のアポE、血管内皮細胞NO合成酵素各遺伝子等の多型性と腎機能予後（尿アルブミン、尿蛋白、尿Ⅳ型コラーゲン、1/Cr、その他腎細胞外基質成分（プロテオグリカン等）の変化）との関係 ②高血圧、高脂血症の治療と適合性（例えばACE阻害剤とカルシウム拮抗剤の腎症予後効果への違い）及び血糖管理状況と予後との関連性 ③栄養調査からの食事、特に蛋白摂取や塩分摂取と糖尿病性腎症進展への影響 ④血清Cr値が2mg/dlまでの到達年・血清Cr値が前値の倍になる症例の頻度又は期間・透析導入までの年月（期間）・透析導入症例の頻度等を解析項目として、比例ハザー

ドモデル、 Kaplan・マイヤー解析を行う。以上のデータベース解析及び前向き調査から、疾病構造変化と腎症進展因子の研究を多施設共同型で利用可能なように検討を進める。インターネット上のホームページ上に糖尿病性腎症進展予防のための教育プログラムを開発し、電子メールを利用した医療相談システムの在り方に関する検討を行う。

C. 研究結果

本年度（研究初年度）は、全国規模での糖尿病性腎症データベース構築の為の多施設共同研究プロトコルの作成（図1・図2・図3）と全国組織による患者登録とfollowの為の体制の整備確立を中心に行った。プロトコルの基本的考え方は、糖尿病性早期腎症や腎症・腎不全の疾病構造の把握とそれらの背景因子として①遺伝的背景として腎症進展候補遺伝子の検討、②生活習慣因子として血圧管理、血糖管理、脂質管理、更に食事栄養管理とその指導状況を把握する事である。その為に全国規模ネットワークシステムであるHOSPnet（国立病院・療養所医療情報ネットワーク）のうち、腎疾患・糖尿病関連医療施設（約80施設）の医師・栄養士の人的ネットワーク（研究協力施設及び研究協力者（第二集団））を構築した（表1）。

このデータベース構築作業のなかで、柏

原班員は、腎ネット（国立病院等腎疾患ネットワーク）を通じて、前記プロトコールに合致した糖尿病性腎症患者登録システムを作った（厚生科学HOSPnet：厚生科学研究糖尿病性腎症初回登録）。登録はまず参加医師のエントリー、事務局（国立佐倉病院臨床研究部）からのデータベース固有のユーザー名とパスワードの発行と、登録権の認証を行う。Claris DynamicMarkup language による登録と、ログファイルによってデータベース状況を管理することとした。

木田班員は、糖尿病性腎症の画像解析及び腎病変評価マニュアル作成の為に、腎症組織病変と腎機能との関連性を検討した。その結果腎機能障害の進展には、尿細管・間質病変の重要性が明らかになり、尿蛋白量自体とは解離が認められた。一方、尿蛋白は、糸球体病変をむしろ反映している可能性が示唆された。これらは腎症データベース病理画像情報及び病理画像評価マニュアル作成上、重要な点である。

酒巻班員は、腎症進展候補遺伝子の検討で、ACE 遺伝子（D/I）多型に加え、ecNOS（血管内皮NO合成酵素）のIntro 4a/b 多型性、Exon 7 Glu298 Asp変異性についての検討に着手した。サンプルの遠距離輸送に伴う損傷の有無の検討及びプロテナーゼK処理によるPCR反応に対する有効性を確認した。

齋藤班員は、腎症進展の病態の検討で、インスリン抵抗性の強い患者は、ACE 遺伝子 D/I 多型のうちDアリル頻度が、進展した腎症患者に有意に多いことを見出し、インスリン抵抗性とACE 遺伝子が相乗的に腎症進展に影響している可能性を報告した。今後、本研究のような多施設共同研究の場合、ホーマ指数算定によるインスリン抵抗性と腎症進展を経時にfollowする上で重要な知見である。

最後に、疫学・統計解析分担として、川口・星山両班員は、国立病院治療共同研究（「糖尿病性腎症データベースによる糖尿病性腎症発症予防と進展阻止に関する研究」（班長：山田研一）；参加施設10国立病院）での、早期腎症を含む約200症例の5年間のIntervention followのデータ解析を通じて、より組織の大きい本研究の場合の解析方法（Mann Whiteney、Wilcoxon、Proportional hazard model、Kaplan - Meier法、Life table法）の妥当性と今後の基本統計解析方針を明示した。

以上、今後は研究班全体の更なる組織強化を行う予定である。現在まで、全国規模で40数名の登録と50数件の事務局への検体の送付があった。

D. 考察

現在まで、全国規模での糖尿病性腎症のデータベース構築はまだない。今回の研究

は、全国規模で存在し地域医療の中核病院である国立病院・療養所の、ネットワークシステム (HOSPnet : 全国国立病院・療養所医療情報コンピュータネットワークシステム) を活用して、糖尿病性腎症のデータベースを構築することである。この研究により構築されたデータベースは、わが国の糖尿病性腎症の疫学調査や各種治療・インターベンションを含めた前向き調査を行うには最適である。その結果は、腎症進展阻止指針作成に最も相応しく、その有用性は計り知れないと考えられる。更にデータベースの有効利用は、糖尿病患者ならびに一般国民への腎症予防策としても十分応用可能となる。次年度より、整備された体制の強化により、登録症例の増大と検体収集の増加を目指す。

E. 結論

わが国の糖尿病性腎症の疾病構造の解析と背景因子検討の為の腎症進展候補遺伝子解析と生活習慣因子 (血圧管理、血糖管理、食事・栄養管理と指導) の解析、更に腎症進展阻止指針作成の為に、全国規模のコンピュータ医療情報ネットワークシステム (HOSPnet) によるデータベース構築の体制を整備し、その作業が開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表

《山田研一》

K. Sakamoto, K. Yamada, et al.

Improvement of porcine islet culture with porcine serum.

Transplant Proc (1998) 30: 391-392

S. Yoshida, K. Yamada, et al.

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

Clin Nephrol (1998) 49(5):273-280

M. Nakayama, K. Yamada, et al.

Stimulated secretion of arginine vasopressin during hemodialysis in patients with hemodialysis hypotension.

Nephron (1998) 79:488-489

K. Sakamoto, K. Yamada, et al.

Peripheral blood microchimerism dose not correlate with the state of graft acceptance in HLA-DRB1 mismatched renal transplant recipients

Transplant Proc (1998) 30: 7-8

K. Nakajima, K. Yamada, et al.

Beneficial effects of renal

transplantation on cardiovascular disorders in dialysis patients.

Jpn J Surg (1998) 28:811-815

Nishimura M, Yamada K, et al.
Collagen secretion and growth of mesangial cells require geranylgeranylpyrophosphate.

Kidney International (1999) 55:520 - 528.

《柏原英彦》

《酒巻建夫》

T. Sasazuki, H. Kashiwabara,

T. Sakamaki, et al.

Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor.

N Eng J Med (1998) 339(17):1177-1185

《木田 寛》

木田 寛

腎生検、プラクティカル内科シリーズ

No.3 : 糖尿病性腎症、

吉川隆一・堺 秀人 編

p.26-30、南江堂、東京、1998

木田 寛

糖尿病性腎症、今日の治療指針1998

日野原重明、阿部正和監修、

p.464-465、医学書院、東京、1998

半月体形成性糸球体腎炎にみられる腎生存率の特殊性

— Weibull分布を用いた解析 —

木田 寛、その他

医療 : 52 (10) : 596-600、1998

《斎藤 康》

T. Kanzaki, Y. Saito, et al.

Role of Latent TGF- β 1 Binding Protein in Vascular Remodeling.

Biochem Biophys Res Commun 246 26-30 1998

J. Kobayashi, Y Saito.

Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation.

Clin. Endocrinol. 48 515-520 1998

Yagui K., Saito Y., et al.

A missense mutation in the CD38 gene, a novel factor for insulin secretion :

association with type II diabetes

mellitus in Japanese subjects and

evidence of abnormal function when

expressed in vitro.

Diabetologia41: 1024-1028,1998

Tamura K., Saito Y., et al.

Fibronectin stimulates transcription of the platelet-derived growth factor beta-receptor in cultured rat aortic smooth muscle cells.

Biochem.Biophys. Res. Commun, 27 : 677-680,1998

Kuramoto N, Saito S, et al.

Effect of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene on diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus with insulin resistance.

Am J Kidney Dis. 33: 1-7, 1999

《川口 毅》

赤澤好温・川口 毅 その他

糖尿病及びその合併症の予防と疫学に関する研究

糖尿病実態調査

— 厚生省との協力及び合併症—

p.17-21 1998

川口 毅

糖尿病の直接医療費に関する研究

—一般医療機関の調査による—

平成9年度厚生省長期慢性疾患

総合研究事業 糖尿病 調査研究報告書

p.22-25 1998

2. 学会発表

M. Nishimura, Y. Yamada, et al.

Effect of pravastatin on type IV collagen secretion and mesangial cell proliferation.

International Symposium on Lipids and Renal Disease. 1998.10. : Wakayama

K. Yamada, et al.

Pathogenesis of graftarteriosclerosis 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

S. Yoshida, K. Yamada, et al.

Immunohistochemical study of human advanced glycation end products (AGE) and growth factors 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
- H. Okonogi, K. Yamada, et al.
Pathophysiological significance of
urinary type IV collagen excretion in
diabetic nephropathy.
31st Annual Meeting of American
Society of Nephrology.
1998.10. : U.S.A.
- K. Yamada, et al.
Evidence for participation of PDGF in
chronic renal allograft rejection and
histocompatibility of DRB1
31st Annual Meeting of American
Society of Nephrology.
1998.10. : U.S.A.
- M Nishimura , K Yamada, et al.
Collagen secretion and growth of
mesangial cells require
geranylgeranylpyrophosphate.
31st Annual Meeting of American
Society of Nephrology.
1998.10. : U.S.A.
- 木田 寛、 他
糖尿病性腎症にみられる高度蛋白尿の病理
学的背景とその成因について
95回日本内科学会講演会：福岡
- 高澤 和也、木田 寛、 他
糖尿病性腎症における結節性病変の再検討
と臨床的意義
41回日本腎臓学会学術総会：東京

厚生科学研究事業（健康科学総合研究事業）

「全国規模ネットワークシステムでの患者登録による
糖尿病性腎症の疾病構造の解析と腎症進展阻止指針
作成の為の体制整備に関する研究」

(H10-健康-080)

—— 多施設共同研究プロトコール ——

概 要

全国規模ネットワークシステムによる糖尿病性腎症
データベース構築と治療指針作成

調 査 目 的

全国規模ネットワークを活用して

1. 長期糖尿病（糖尿病性網膜症合併）患者の、糖尿病性腎障害の疾病構造を明らかにし、それに対する背景因子としての生活習慣因子及び遺伝因子を横断的に解析する。
2. 上記により登録され、分類された糖尿病性腎症各病期の患者（正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性腎症及び糖尿病性腎不全（S-Cre $<$ 2.0mg/dl）の経年による腎機能変化・進展速度に対する、生活習慣因子（血圧管理、血糖管理、食事栄養管理）及び遺伝因子の関与を生存時間解析により検討する。

図1-1 多施設共同研究プロトコール

【対象症例】

〔1〕 選択基準

1. 登録時65歳以下で糖尿病罹病期間（推定）8年以上の症例。
2. 酵素法でS-Cr 2.0mg/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登録する。
3. 糖尿病性網膜症（SDR以上）を有する症例。（但し、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8年未満でも、あるいは網膜症を有さなくても登録可とする。）
4. 同意が文書で得られた症例。

（従って対象は、IDDMであれNIDDMであれ、糖尿病性腎症に関しては各病期の症例を含む可能性があります。）

〔2〕 除外基準

1. 他の腎疾患が疑われる症例。
2. 二次性糖尿病（膵炎に伴う糖尿病、等）。
3. 尿路感染症、心不全、重篤な肝障害を有する症例。
4. その他、担当医師が不相当と判断した症例。

〔3〕 注意事項

1. 〔1〕-1. “推定罹病期間”とは、何らかの方法で初めて糖尿病（疑）を指摘された時から現在までの期間とする
2. 治験薬（市販前）を服用の場合はその旨を記載する事

図1-2 多施設共同研究プロトコール

糖尿病性腎症調査
新規登録患者調査票

記載年月日：19 年 月 日

貴施設名：

記載者氏名：

※該当する番号か記号を選択、又はご記入下さい。太枠欄は必ずご記入下さい。

患者氏名【		貴施設カルテ番号【		】
1. 男 2. 女	生年月日	19 年	月	日 年令 () 歳
患者連絡先	住所 〒	TEL	-	-
患者同意	同意取得日	19 年	月	日
家族歴 (父・母)	① 糖尿病 ② 糖尿病性腎症 ③ 透析 (糖尿病性) ④ 慢性腎炎 ⑤ のう胞腎 ⑥ 非糖尿病性腎不全 ⑦ 透析 (非糖尿病性) ⑧ 高血圧 ⑨ 心筋梗塞 ⑩ 脳血管障害 ⑪ 膠原病 ⑫ その他			
(兄弟・姉妹)	① 糖尿病 ② 糖尿病性腎症 ③ 透析 (糖尿病性) ④ 慢性腎炎 ⑤ のう胞腎 ⑥ 非糖尿病性腎不全 ⑦ 透析 (非糖尿病性) ⑧ 高血圧 ⑨ 心筋梗塞 ⑩ 脳血管障害 ⑪ 膠原病 ⑫ その他			
(その他の 血縁)	① 糖尿病 ② 糖尿病性腎症 ③ 透析 (糖尿病性) ④ 慢性腎炎 ⑤ のう胞腎 ⑥ 非糖尿病性腎不全 ⑦ 透析 (非糖尿病性) ⑧ 高血圧 ⑨ 心筋梗塞 ⑩ 脳血管障害 ⑪ 膠原病 ⑫ その他			
既往症	① 高血圧 ② 慢性腎炎 ③ 腎盂腎炎 ④ 急性腎炎 ⑤ 心筋梗塞 ⑥ 脳血管障害 ⑦ 心不全 ⑧ 高脂血症 ⑨ 膠原病 ⑩ 肝疾患 ⑪ その他			
体 格	身長	cm	・ 体重	kg
	過去最高体重		kg (歳時)
糖尿病型	1. IDDM 2. NIDDM			
DM診断時年令	推定発症：	歳	推定DM罹病期間：	年
糖尿病性腎症診断 (尿蛋白陽性症例の場合)	尿蛋白指摘時：		歳	

図1-3 多施設共同研究プロトコール

【糖尿病性腎症以外の合併症調査】

記載日： 年 月 日

網膜症	右：1. 単純性 2. 前増殖性 3. 増殖性 4. 黄斑症 5. 失明
	左：1. 単純性 2. 前増殖性 3. 増殖性 4. 黄斑症 5. 失明
末梢神経障害	0. 無 1. 下肢腱反射低下 2. 振動覚低下 3. 触覚低下 4. シビレ 5. 痛み 6. NCV低下
自律神経障害	0. 無 1. 起立性低血圧 2. 胃腸症 3. 膀胱障害 4. CV-RR低下 (%) 5. その他 (異常：安静時2%未満)
足病変	0. 無 1. 有 (潰瘍・壊疽・切断)
虚血性心疾患	0. 無 1. 有 (無症候性心筋虚血・狭心症・心筋梗塞)
脳血管障害	0. 無 1. 有 (ラクナ梗塞・梗塞・出血)
ASO	0. 無 1. 有 (足背動脈不触知・間歇性跛行・API低下)
その他の合併症	

【背景】

喫煙	0. 無
	1. 有 (1日 本で 年間)
	2. 以前は吸った (1日 本で 年間)
飲酒	0. 無 1. 有 (たまに飲む・ビール1本(酒1合)/日・ビール2~3本/日・多飲)

図1-4 多施設共同研究プロトコール

【一般血液検査成績】

検査日	年 月 日			
一般血液検査	BUN	mg/dl	RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$
	Cr	mg/dl	Hb	g/dl
	TP	g/dl	Ht	%
	Alb	g/dl		
	Na	mEq/l	Ca	mg/dl
	K	mEq/l	Pi	mg/dl
	Cl	mEq/l	UA	mg/dl

図1-5 多施設共同研究プロトコール

【糖尿病・血糖管理】

検査日： 年 月 日

糖尿病	空腹時血糖	mg/dl	空腹時IRI	$\mu\text{U}/\text{ml}$
	空腹時CPR	ng/ml	食後血糖	mg/dl
	HbA1c	%		
糖尿病治療	食事療法	カロリー制限： + / - (kcal/kg)		
		蛋白制限食： + / - (食事蛋白： g/kg体重)		
	薬物療法	① SU剤 ② BG剤 ③ インスリン抵抗改善剤 ④ α -グルコシダーゼ阻害剤 ⑤ インスリン		

図1-6 多施設共同研究プロトコール

【血圧管理】

検査日： 年 月 日

血 圧	血圧 / mmHg
	0. 正常血圧 1. 高血圧（発症年齢 歳） （*高血圧：>130/85mmHg）
現在の 降圧治療	0. なし
	1. 降圧剤 ① カルシウム拮抗薬 ② ACE-I ③ β-blocker ④ α-blocker ⑤ αβ-blocker ⑥ AT II 受容体拮抗薬 ⑦ 中枢性交感神経遮断剤 ⑧ その他
	2. 利尿剤
カルシウム 拮抗薬	1. 第1世代 ① アダラート ② アンバク ③ イマベリン ④ セバミット ⑤ セブプレート ⑥ ニコデール ⑦ ニレナ ⑧ ベルジピソ ⑨ ヘルバッサ ⑩ ヘルラート
	2. 第2世代 ① カスロット ② ニール ③ ニバジール ④ バイミカド ⑤ バイロテンソ ⑥ ヒボカ ⑦ ランデル ⑧ ムノバル ⑨ シロンク ⑩ アテック ⑪ シスカド ⑫ スプレンジール
	3. 第3世代 ① アムロジ ② ルバスク

その他の薬物治療

1. 球形吸着炭（クレメジン等） 2. ビタミンD 3. 抗血小板剤
4. エリスロポエチン 5. その他の薬物治療

図1-7 多施設共同研究プロトコール

【腎症検査成績】

検査日	1回目 年 月 日	2回目 年 月 日
尿蛋白 * (随時尿) *試験紙法による 1.- 2.± 3.+ 4.++以上	1・2・3・4	1・2・3・4
尿沈渣 (尿蛋白が±以上の場合に必須) 1.正常 2.異常	1・2	1・2
尿沈渣異常の場合 赤血球 1.<10/HPF 2.10~50/HPF 3.>50/HPF	1・2・3	1・2・3
白血球 1.<10/HPF 2.10~50/HPF 3.>50/HPF	1・2・3	1・2・3

検査日	1回目 年 月 日	2回目 年 月 日
尿アルブミン(Alb) 濃度 (mg/l)		
尿クレアチニン濃度 (mg/dl)		
尿Alb/Cr (mg/gCr)		
尿タンパク濃度 (mg/dl)		
尿タンパク/Cr (g/gCr)		
尿NAG (U/l)		
尿NAG/Cr (U/gCr)		
尿 β_2 MG (ミクログロブリン) (μ g/l)		
尿 β_2 MG/Cr (μ g/gCr)		

腎生検

0. 未 1. 有	生検年月日 年 月 日
	生検番号
	生検診断名

図1-8 多施設共同研究プロトコール

【脂質代謝調査】

記載日： 年 月 日

脂質代謝異常	0. 無 1. 有	
高脂血症治療	0. 投与なし	
	1. 投与あり	① HMG CoA還元酵素阻害剤 ② フィブラート系 ③ プロブコール ④ ニコチン酸製剤 ⑤ その他の高脂血症治療薬 ()

【脂質代謝検査】 (必ず空腹で採血)

検査日	年	月	日
脂質検査	T-CHO (mg/dl) ・ TG (mg/dl) HDL-C (mg/dl) ・ Lp(a) (mg/dl)		
リポ蛋白分画 ディスク電気泳動 (ポリアクリルアミドゲル ディスク電気泳動法)	Midband +/—		
	泳動移動度比	$(\frac{\text{LDL泳動度}}{\text{HDL泳動度}}) = \frac{\quad}{\quad}$ mm mm	
レムナント様リポ蛋白 コレステロール (RLP-C)	mg/dl		
アポリポ蛋白 (可能ならば測定)	Apo E	mg/dl	
	Apo B	mg/dl	
	Apo C-II	mg/dl	

図1-9 多施設共同研究プロトコール

【遺伝子調査】 → 国立佐倉病院
臨床研究部へ送付

検査日	年 月 日
(3) DM腎症 候補遺伝子 多型性	ACE : DD/DI/II
	Ang. II type I receptor : AA/AC/CC
	ecNOS : AA/AB/BB
	PA-I :

図1-10 多施設共同研究プロトコール

【特殊血液検査項目】 → 国立佐倉病院
臨床研究部へ送付

検査日	年 月 日
(1) 特殊検査 (3.8%クエン酸Na採血 血漿：2ml)	血漿 t-PA (ng/ml)
	血漿 VWF (%)
	血漿 PA-I (ng/ml)
	フィブリノーゲン (mg/dl)

検査日	年 月 日
(2) 特殊検査 (EDTA-2Na採血 血漿：3ml)	血漿 NOx

図1-11 多施設共同研究プロトコール

【糖尿病性腎症 尿特殊検査項目】 → 国立佐倉病院
臨床研究部へ送付

検査日	1回目 年 月 日	2回目 年 月 日
尿中IV型コラーゲン濃度 (ng/ml)		
尿中IV型コラーゲン/Cr ($\mu\text{g/gCr}$)		

検査日	1回目 年 月 日	2回目 年 月 日
ヘパラン硫酸		
Δ ヘパラン硫酸		
コンドロイチン硫酸		
ヒアルロン酸		

検査日	1回目 年 月 日	2回目 年 月 日
尿NOx		

図1-12 多施設共同研究プロトコール

【解析項目】

- | | |
|--|------|
| (1) 血清クレアチニン値が2mg/dl までの到達年
(2) 血清クレアチニン値が前値の倍になる症例の頻度又は年月
(3) 1/Crの傾き又は、Ccr低下速度
(4) 透析導入までの年月
(5) 透析導入症例の頻度 | } 参考 |
|--|------|

【解析方法】

生存時間解析を適応して解析
(カプラン・マイヤー解析、比例ハザードモデル)

図1-13 多施設共同研究プロトコール

登録・検査フローチャート

1. 患者選択

2. 文書による同意取得

3. 登録（調査表作成）と調査表への貴院データの入力（プロトコール）

4. 検査について

[血液検査]

① 採血は空腹時に行う

② 一般血液検査と脂質代謝検査については、各施設にて年1回測定（外注で可）

③ 特殊血液検査(1)は、3.8%クエン酸Na（プロロンビン時間用採血管）で採血し（血漿2ml）、血漿分離後、当研究班の伝票とともにSRLへ提出

④ 特殊血液検査(2)は、EDTA-2Na採血し（血漿で3ml）、血漿分離後、当研究班の伝票とともにSRLへ提出

⑤ 遺伝子採血(3)は、EDTA-2Na(7ml)採血し（ヘパリン採血は絶対に不可）
全血室温状態で、当研究班の伝票とともにSRLに提出
（但し輸送の都合上、月曜日～木曜日までとする）

[尿検査]

(I) 尿検査は随時尿で行う

(II) 一般尿所見については、各施設にて年2回測定

(III) 特殊尿検査は、1回につき随時尿10ml 2本を年2回、当研究班の伝票とともにSRLへ提出

(IV) 年1回、24時間蓄尿を行い(a)、(b)、(c)を算出
（この検査の実務は栄養士さんが直接行うことになりました）

(a) 推定食事蛋白摂取量計算

(b) 24時間Ccr

(c) 推定食塩摂取量計算

[栄養調査]（24時間蓄尿検査時、その前3日間栄養調査を行って下さい）

(d) 食事表（3日間）を提出し、貴院の栄養士に食事調査を依頼して下さい

[検体の流れ]

血液検査③・④・⑤及び尿検査(III)はSRLより国立佐倉病院 臨床研究部へ
送付され、当院にて測定

図1-14 多施設共同研究プロトコール