

平成 11 年度厚生科学研究補助金
健康科学総合研究事業 研究報告書

「糖尿病性腎症診断指針・
治療指針の作成」に関する研究

2000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、継続している。「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103例を登録し、その内74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。また、大規模な栄養摂取状況は食事歴調査票から行い得ることを確認した。「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、健常者667例の各年代別の尿アルブミン濃度と、尿アルブミン・尿クレアチニンを同時に測定し、正常上限値は尿アルブミン濃度で23.4mg/l、また尿アルブミン・尿クレアチニン比で18.6mg/gCrであった。

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

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、1998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35.7%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

「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13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（2施設は脱

落）、さらに平成11年度の参加協力13施設を含む計38施設の医師・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

増加の一途を辿ってい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て、全国5施設の健診センターから、各年代別の計667例の健常人随時尿を採取し、尿中アルブミン濃度及び尿中アルブミン/クレアチニン比を測定した。さらに、これらの内273例においては早朝尿の尿中アルブミン濃度及び尿中アルブミン/クレアチニン比も測定した。

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

1171例の2型糖尿病症例の末梢血より抽出したDNAよりPCR法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)遺伝子の多型を決定した。

4) 生物統計解析

平成11年度の東京都K区役所職員3162名(35~65歳)から健診結果に基づき、糖尿病群98人、高脂血症群196人、両者合併群89人、及び対照群209人に分類し、日記

式食事歴質問表による方法で、大規模な集団に対して栄養摂取状況を食事歴調査票で行い得るかをケース・コントロール研究で検証した。

5) 食事指導の評価

コンプライアンスに問題を有する患者に対する食事指導の強化ため、従来行ってきた食事調査票に加えて、食事の写真撮影を導入し食事指導の評価をした。

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12年3月22日現在、選択基準を満たす103症例(男;57名、女;46名)が前観察期に仮登録されており、それら症例の内74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。本年度も、観察期間が1年を経過した症例数が未だ50例であり、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、蛋白制限食群で通常蛋白食群より有意に低値であった。しかし、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量は2群間で差を認めなかった。

2. 糖尿病性腎症の診断指針作成の経過

対象は667例(年齢;21-71歳、男;365例、女;301例、不明;1例)で、年代別では、21-30歳;12例、31-40歳;91例、41-50歳;324例、51-60歳;199例、61歳以上;40例であった。平均値+2SDから求めた随時尿の正常上限値は、尿中アルブミン濃度で23.4mg/l、尿中アルブミン/クレアチニン比で18.6mg·g Crであった。また、早朝尿の正常上限値は、尿中アルブミン濃度で16.5mg/l、尿中アルブミン/クレアチニン比で12.3mg·g Cr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経過

ACEのDDgenotypeを有する症例は、経過中に血清Crが2.0mg/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。また、顕性腎症を有する群においては、AT1R遺伝子多型AC/CC遺伝

子をもつ女性患者のprimary endpointに達する時間が、AA遺伝子をもつ患者に比し有意に短かった。

4. 生物統計解析

質問表の回収率は67.7%であった。糖尿病、高脂血症、両者合併群において、食事療法あり群の栄養素摂取量の平均値は、食事療法なし群の総エネルギー量に比し+309.6kcalの差が見られたが、充足率には差はなかった。

5. 食事指導の評価

個々のデータから、食事調査による蛋白摂取量と24時間蓄尿中の尿素窒素排泄量より算出した蛋白摂取量が解離している症例が多かった。そこで、写真撮影を含む食事指導の徹底化と、観察期における経時的なコメントを各施設に送付することとした。

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103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。

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、1~12ヶ月の各観察期で両群に差が認められ、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。一方、尿中尿素窒素から算出した蛋白摂取量は両群間で差がなかった。このように尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量と食事調査から算出した蛋白摂取量に差が認められた問題点に関しては、1) 24時間蓄尿であるため蓄尿時間の不正確さ、或いは2) 3日間の聞き取り食事調査による蛋白摂取量推定のあいまいさによる可能性が推察された。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とともに、今年度に導入した写真撮影による食事指導も徹底化していくこととした。さらに、蛋白摂取量の結果とそれに対するコメントを経時的に各施設に報告することにより、さらなる蛋白摂取に関する食事指導の確立を目指す。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を行う。

2. 「糖尿病性腎症の診断指針の作成」に関する研究において、随時尿による尿中アルブミン濃度及び尿中アルブミン/クレアチニン比の正常上限値を設定した。今後、その値が糖尿病性腎症に対する早期診断基準として妥当か否かを、前向き研究を進めて評価する。

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、Dアレルを有する症例における腎症進展の発症頻度を経過観察していく。

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さらに推進する。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「前向き研究」を推進していくことにより、随時尿による尿中アルブミン濃度及び尿中アルブミン/クレアチニン比の正常上限値の早期診断基準としての妥当性を検討する。

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* 82, 139-144, 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

羽田勝計、古家大祐、吉川隆一: 蛋白制限食の現状と有効性、パネルディスカッション3

「糖尿病性腎症の病態と最新の治療ガイドライン」、糖尿病学会学術総会1999年5月13-15日、東京

四家敏秀、蒔田雄一郎、船曳和彦、富野康日己: インスリン非依存型糖尿病における腎症の進展とAGT、ACE、AT1Rの遺伝子多型との

関連、ワークショップ 第14回日本糖尿病合併症学会1999年10月28-30日、大津
谷亀光則:日本における微量アルブミン尿の測定
の現状と諸問題、ワークショップ 第29回
日本腎臓学会東部学術部会1999年10月22日、
宇都宮
片桐あかね、橋本修二、金澤康徳、大橋靖雄:
保健所と市町における糖尿病教育の実施状
況、厚生指標、1999;46-13:28-33
大橋靖雄:日本ではなぜメガトリアルが
できないのか-わが国のこれからの臨床試験、
総合臨床、2000;49-3:433-435

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

分担研究者 吉川隆一 滋賀医科大学第三内科教授
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 新潟大学医学部保健管理センター

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、継続している。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103例を登録し、その内74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。74例中50例は観察期間が1年以上経過している。

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、1998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35.7%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13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（2施設は脱落）に、さらに平成11年度の参加13施設を含む計38施設の医師・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、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 保健管理センター

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
財団法人大原綜合病院
医師；有我由紀夫、谷牧夫、栄養士；阿部美智子
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
第二岡本綜合病院 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
佐世保市立綜合病院 内科
医師；浪江智、栄養士；中川澄子
大垣市民病院 内科
医師；青木孝彦、栄養士；清水睦美
新潟県厚生豊栄病院 内科
医師；柄澤 良、栄養士；小坂浩子
東京慈恵会医科大学 第三内科
医師；宇都宮一典、栄養士；蒲池桂子
長崎大学医学部代謝疾患治療部
医師；赤澤昭一、栄養士；豊里英子
綜合病院取手協同病院
医師；椎貝達夫、栄養士；小林君恵

群馬大学医学部第二内科
医師；宇都木敏浩、栄養士；日野梢子、佐藤汐路
神奈川県衛生看護専門学校附属病院
医師；石田裕一郎、栄養士；高橋京子
至誠会第二病院糖尿病内科
医師；高野靖子、栄養士；久保つぎ子
大阪市立総合医療センター内科・透析部
医師；今西政仁、栄養士；藤原紀代子、藪内節子
旭川赤十字病院 内科
医師；森川秋月、栄養士；佐々木智子
東京女子医科大学糖尿病センター
医師；馬場園哲也、栄養士；立松栄次
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
C. 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、糖尿病発生年齢（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回の24時間尿でAER200 μ 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Cr2.0mg/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、Ccrの低下速度および1/Crの傾き、血清Crが前値の倍になる症例の頻度、SF-36日本語版を用いたQOLを評

価する。さらに、副解析項目として、GFRの低下速度、AER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、毎年症例の中間解析を行い、試験の続行・中止についても検討する。

C. 研究結果

1) 前観察期登録患者

平成12年3月22日現在、選択基準を満たす103症例 (男; 57名、女; 46名) が前観察期に仮登録され、順調に増えている (図1)。

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2.0mg/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、食事調査から算出した蛋白摂取量は1.04~1.20g/kg/dayであり、尿中UNから算出した蛋白摂取量は、1.03~1.22g/kg/dayであった。

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群に振り分けている (表1)。観察期の患者数も順調に増えている (図2)。

3) 患者QOL

観察期0及び12ヶ月における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

観察期における対象症例数は1年を経過した症例数が50例のみであり、主要解析項目・副解析項目に関する解析、Independent Study Monitoring Committeeによる中間解析を行わなかった。

5) 観察期における食事蛋白摂取量の推移 食事調査からの蛋白摂取量

(図3A)

尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量

(図3B)

D. 考察

本年度は、登録症例数が103例と目標登録症例数に比し未だ少ないが、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、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量と食事調査からの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こと、さらに今年度に導入した写真撮影による食事指導を徹底化し、蛋白摂取量の結果を各施設に送付することとした。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、採尿方法の指導を徹底強化する。

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200症例へ向けて登録を推進する。さらに、栄養指導及び24時間蓄尿方法の徹底化を図る。

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

羽田勝計、古家大祐、吉川隆一: 蛋白制限食の現状と有効性. パネルディスカッション3「糖尿病性腎症の病態と最新の治療ガイドライン」、1999年5月13-15日、東京

表1. 蛋白制限食A群と通常蛋白食B群の
観察期0ヶ月における臨床的特徴

	A 群 (0.8g/kg/day)		B 群 (1.2g/kg/day)	
	男性	女性	男性	女性
N (例)	38		36	
	22	16	21	15
年齢 (才)	57.5 ± 7.4		55.0 ± 8.6	
身長 (cm)	160.5 ± 8.7		160.7 ± 8.5	
体重 (kg)	64.8 ± 11.3		63.7 ± 11.4	
尿蛋白 (g/day)	2.8 ± 3.4		2.3 ± 1.8	
Ccr (ml/min)	79.4 ± 39.5		64.0 ± 31.7	
HbA1c (%)	7.7 ± 1.2		7.9 ± 1.2	
総蛋白 (g/dl)	6.7 ± 0.9		6.9 ± 0.7	
高血圧 (%)	62		71	

図1.仮登録症例数の推移

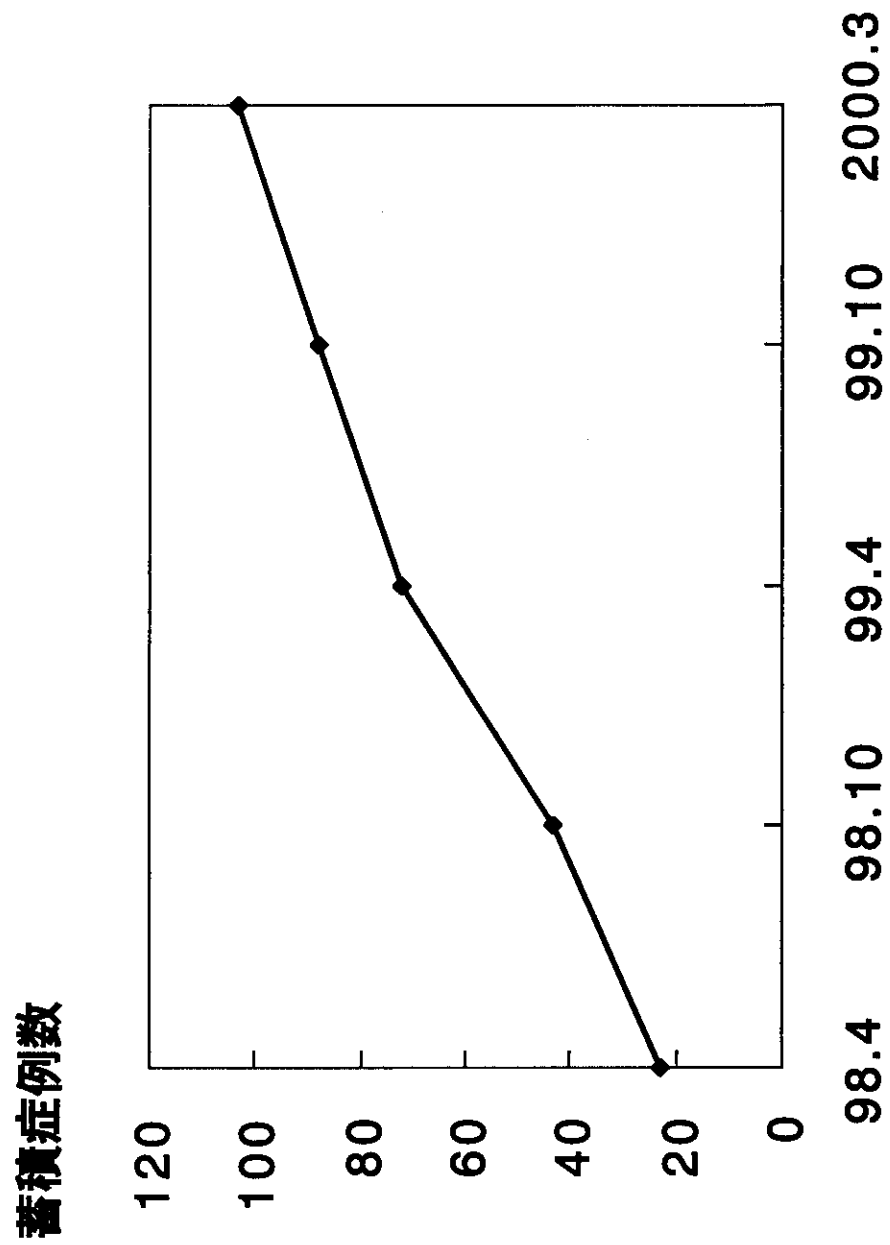


図2.登録症例数の推移

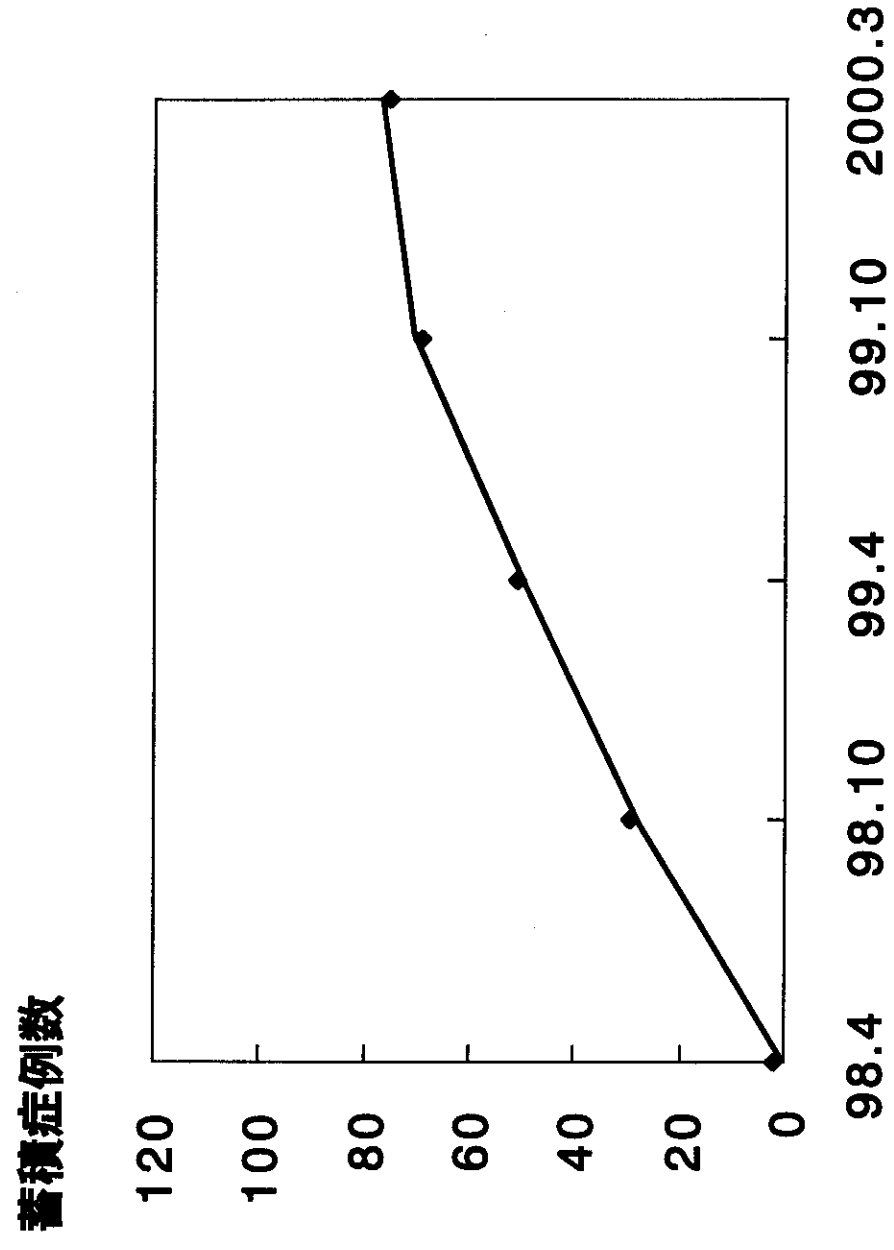


図3A. 食事調査からの蛋白摂取量の推移

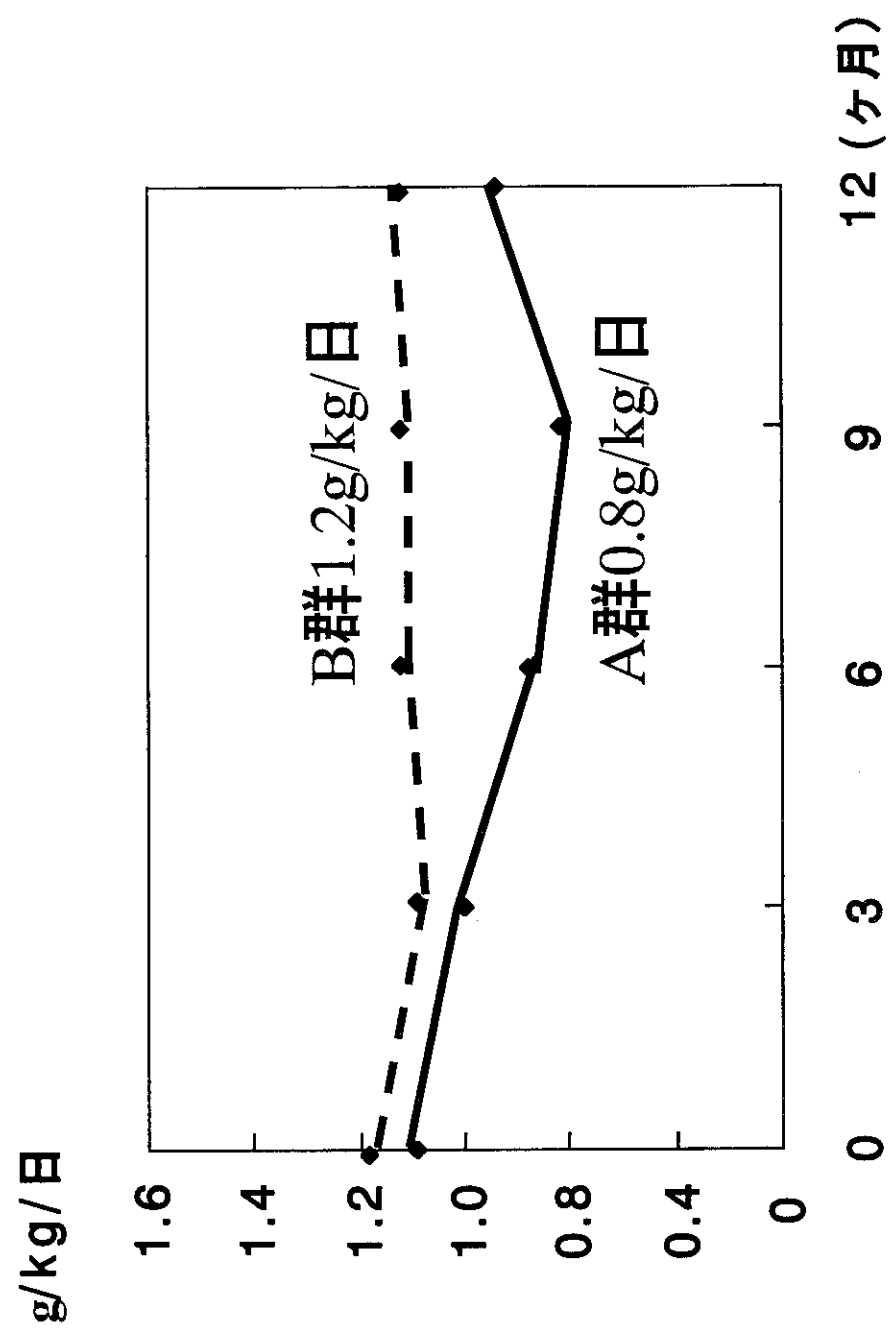
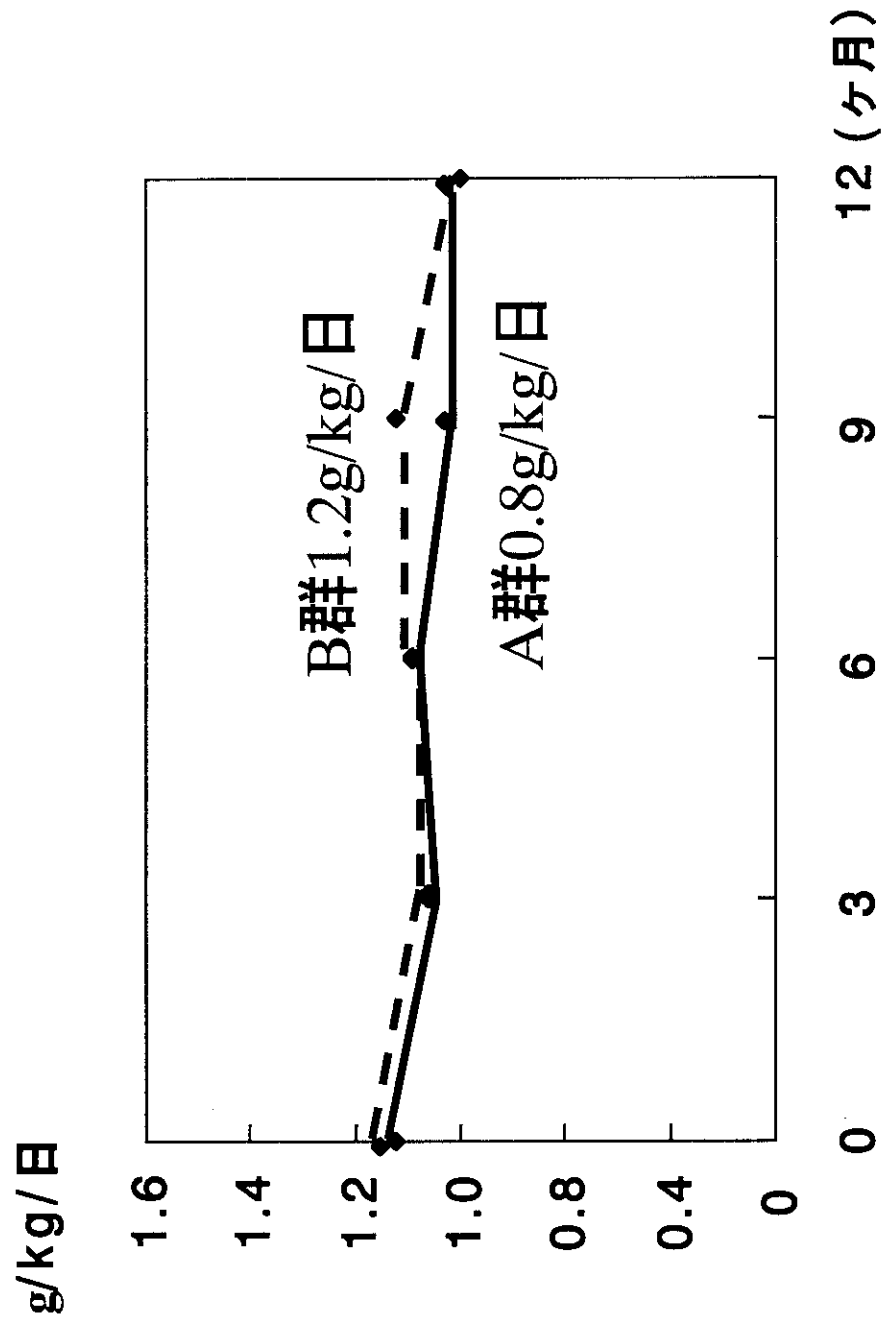


図3B. 尿中尿素窒素排泄量から計算した蛋白摂取量の推移



糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成

分担研究者 堺 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。昨年度の業績を生かし、今年度は各年代別の尿中アルブミン排泄量の正常値を求めて具体的な診断指針の作成に前進したい。

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重要である。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有用であることはすでに多数報告されている。そこで本研究では尿中アルブミン排泄量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し、今年度は各年代別の尿中アルブミン排泄量の正常値を検討した。

B. 研究方法

(1) 全国五施設の健診センターから、健診の結果異常の見られなかった方々を健常人と定義し、健常人の尿中アルブミン濃度（免疫比濁法）と尿中アルブミン/クレアチニン比を測定した。

(2) 対象は667例であり、平均年齢は48.1才（年齢：21～71才、男365例：女301例、不明1例）であった。年代別では、21-30才：12例（男4、女8）、31-40才：91

例（男44、女47）、41-50才：324例（男169、女155）、51-60才：199例（男119、女80）、61才以上：40例（男29、女11）と41-50才が約半数を占めた。

(3) これら667例のうち、早朝尿を検体とした273例は別途に解析した。これらの平均年齢は48.8才（年齢34～71才、男184例、女88例、不明1例）であり、年代別では31-40才：24例（男17、女7）、41-50才：152例（男99、女53）、51-60才：79例（男55、女24）、61才以上：17例（男13、女4）とやはり41-50才が半数以上を占めた。

(4) 健常者は下記のように定義した。

- ・空腹時血糖値：110mg/dl 未満
- ・HbA1c：5.8% 未満
- ・BMI：25 未満
- ・血圧：140/90mmHg 未満
- ・尿定性検査：異常なし
- ・尿酸、脂質を含む血液生化学検査：異常なし
- ・心拡大：なし
- ・その他通院治療を必要とする疾患がないこと

(5) 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) 測定値を対数変換したものが正規分布に近似していたので、以下の検討では測定値を対数変換して検討した。

(2) 全体の667例の検討では、例数の少なかった21-30才と61才以上の年代を除いて、各年代別の正常値に有意な差は認められなかった。

(3) 平均値+2SDから求めた正常上限値は、尿中アルブミン濃度で23.4mg/l、また尿中アルブミン/クレアチニン比では18.6mg/g·Crであった。

(4) 早朝尿を検体とした273例の検討でも年代別の正常値に有意な差は認められなかった。

(5) 平均値+2SDから求めた正常上限値(早朝尿)は、尿中アルブミン濃度で16.5mg/l、また尿中アルブミン/クレアチニン比では12.3mg/g·Crであった。

D. 考察

尿中アルブミン排泄量に関しては、各年代別での有意な差は認められなかった。したがって糖尿病性腎症早期診断基準を作成するにあたり、年代別に正常値を設定する必要はないものと考えられた。しかし、早朝尿では明らかに低値になるので、診断基準作成の際には採尿方法に留意する必要がある。

E. 結論

健常者の尿中アルブミン排泄量には、各年代別な差は認められなかった。尿中アルブミ

ン濃度は23.4mg/l以下、また尿中アルブミン/クレアチニン比は18.6mg/g·Cr以下を参考正常値とすることが提唱された。さらに早朝尿では、尿中尿中アルブミン濃度は16.5mg/l以下、また尿中アルブミン/クレアチニン比は12.3mg/g·Cr以下を参考正常値とすることが提唱された。

標準アルブミンを用いての他施設の標準化が必要であること、あるいは腎症の進展にどのように影響するのか、などが今後の課題である。今後、具体的な糖尿病性腎症の診断指針を作成したい。

F. 研究発表

2. 学会発表

・谷亀光則：日本における微量アルブミン尿の測定の実状と諸問題。ワークショップ・糖尿病性腎症の早期診断及び治療の可能性を探る，第29回日本腎臓学会東部学術部会・宇都宮・1999/10/22

・堺 秀人他：尿中アルブミンの測定方法と正常値に関する検討—糖尿病性腎症合同委員会からの報告—，第43回日本腎臓病学会・名古屋・2000/5/13 (予定)

インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)性腎症の発症・進展に関する 遺伝子解析に関する研究

研究者 富野 康日己 順天堂大学 腎臓内科

研究要旨

1000例を越えるのNIDDM患者を対象にアンギオテンシン変換酵素(ACE)、アンギオテンシノーゲン(AGT)、アンギオテンシン受容体タイプ1(AT1R)の各遺伝子多型と腎症の発症・進展との関連性を検討した。このうち、ACEのDD genotypeをもつものは、primary endpointに達する時間がIDないしIIをもつものに比べて有意に短かく、顕性腎症を呈する群では、AT1R遺伝子多型のAC/CC genotypeをもつ女性患者のprimary endpointに達する時間は、AA genotypeをもつもののそれに比べて有意に短かった。しかしながら、検討したすべての糖尿病患者においてAGT M235T genotypeとprimary endpointに達する時間の間に有意な相関性はみられなかった。

A. 研究目的

糖尿病性腎症は、糖尿病患者の予後を規定する重要な合併症であり、近年その発症と進展に關与する遺伝因子が注目を集めている。特にレニン-アンギオテンシン系の遺伝子多型と糖尿病性腎症の進展とに関する報告は、国内外より多数なされている。しかしながら、症例数が、国内で100例から200例、海外でも300例から600例の範囲の解析にとどまっており、未だにはっきりとした結論には達していない。今回我々は、多施設から収集した1,171例のNIDDM患者を対象にアンギオテンシン変換酵素、アンギオテンシノーゲン、アンギオテンシン受容体タイプ1の各遺伝子多型を調べ、腎症の発症・進展と各遺伝子多型との関連を検討した。

B. 研究方法

本学を含む5つの医療施設より1171例のNIDDM患者を収集し、腎障害の程度により3つのグループに分類した。Group Iは、糖尿病罹患歴10年以上で尿蛋白所見に異常を認めないもの(normoalbuminuria group)、Group IIは、尿中に微量アルブミンを認めるもの(microalbuminuric group)、Group IIIは、顕性腎症を呈しているもの(overt albuminuric group)である。経過中にs-Crが2.0mg/dlを越える時点ないしは、透析に至った時点primary endpointとした。

これらすべての患者に関し年齢・性別・眼底所見・糖尿病罹病期間・ヘモグロビンA1C・血圧などの臨床検査成績を収集した。同時に末梢血より抽出したDNAよりPCR法を用いてACE、AGT、AT1Rの各遺伝子多型を決定し、比例ハザード回帰分析を用いて腎症の進展と各遺伝子多型との関連性を検討した。

C. 研究結果

#1. 検討したすべての糖尿病患者において、ACE, AGT, AT1Rそれぞれのアレルの頻度に有意な差は認められなかった。

#2. 検討したすべての糖尿病患者において、DD genotypeをもつものは、primary endpointに達する期間がIDないしIIをもつものに比べて有意に短かった。

#3. 検討したすべての糖尿病患者においてAGT M235T genotypeとprimary endpointに達する期間の間に有意な相関はなかった。

#4. Group IIIのAT1R遺伝子多型のAC/CC genotypeをもつ女性患者のprimary endpointに達する期間は、AA genotypeをもつもののそれに比べて有意に短かった。

#5. これら3つの遺伝子多型の組み合わせと腎症進展との間には有意な相関関係は認めなかった。

D. 考察

ACEのDD genotypeをもつものは、primary endpointに達する期間がIDないしIIをもつものに比べて有意に短かったことは、ACEのDアレルが腎症進展に関与することを示している。また、AGTの遺伝子多型については、本研究では腎症進展との明らかな相関は認められず、腎症進展の単独因子とは考えにくい。本研究で明らかになった最も興味深いことは、AT1RのAC/CC genotypeが、女性の腎症進展に関連がある可能性が示唆されたことである。AT1Rの遺伝子多型の意義や性差については、不明であるがAT1RがACEとともに腎症進展に何らかの関係がある可能性が示唆された。

E. 結論

糖尿病性腎症進展にレニン-アンギオテンシン系のACEならびにAR1Rの遺伝子多型が関連する可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Nephron 1999 Jun;82(2):139-44

Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients.

Tomino Y, Makita Y, Shike T, Gohda T, Haneda M, Kikkawa R, Watanabe T, Baba T, Yoshida H

2. 学会発表

日本糖尿病合併症学会 1999年

インスリン非依存性糖尿病における腎症の進展とAGT,ACE,AT1Rの遺伝子多型との関連性について 順天堂大学腎臓内科 四家敏秀、蒔田雄一郎、船曳和彦、富野康日己

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・治療指針の作成に関する生物統計解析

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：大規模な集団に対して栄養摂取状況を調査するために開発された食事歴調査票の feasibility を検証する目的で、ある職域において糖尿病患者、高脂血症患者、両者の合併患者をケースとしたケース・コントロール研究を実施した。

A. 研究目的

糖尿病患者や高脂血症患者の栄養管理の際には、主に食事記録法により栄養摂取状況の定量的な把握が行われているが、対象者に対する負担や解析者側の大きな労力という理由により大規模研究での実施は難しい。一方、量的食物摂取頻度調査法は、日常の食物摂取の目安量を質問項目に含めることにより、栄養素摂取量の定量的な評価が可能である方法であり、大規模研究において比較的容易に実施可能と考える。

ここでは、職域健診受診者に対して量的食物摂取頻度調査法の一つである「食事歴法質問票」を用いた郵送法調査を行い、栄養疫学調査における利用可能性を確認するとともに、健診結果をもとに分類した糖尿病群、高脂血症群、糖尿病と高脂血症合併群、対照群の4群の対象者に対し、栄養素等摂取状況の現状と食事療法の有無による栄養素等摂取状況の違いを検討することを目的とした。

B. 研究方法と計画

調査対象者は、平成 11 年度の職域健診を受診した K 区役所職員で、35 歳～65 歳の男女

3162 名から選択した。健診受診者をその健診結果に基づいて一定の選択基準を設け、糖尿病群、高脂血症群、糖尿病と高脂血症合併群（以下合併群）、対照群の4群に分類した。対象者の多かった高脂血症群と対照群は層化無作為抽出を行い、本調査対象者は糖尿病群 98 人、高脂血症群 196 人、合併群 89 人、対照群 209 人で合計 592 人となった。調査は、2 つの自記式の質問票(背景質問票、食事歴法質問票)を送付・回収する方法で行った。調査実施にあたり、職域健診の委託機関と本研究グループ、区役所の福利係で調査の実施と方法について検討し、対象者に区の事業として調査協力を行なった。調査票配布から回収までの期間は 11 月 4 日から 11 月末までであった。回収された食事歴法質問票の各項目それぞれに対して、調査項目の欠損の確認および論理チェックを行い、不備な箇所は電話により本人に確認した。

回収された調査票から、性、年齢による栄養素摂取量の違いを補正した栄養素充足率を算出した。

統計解析は、まず背景因子と治療状況の集計、糖尿病群、高脂血症群、合併群における食事療法なし群と対照群での栄養素摂取量、充足率の平均値の比較、糖尿病群、高脂血症群、合併群内での食事療法あり群、なし群の栄養素摂取量、充足率の平均値の比較を行った。群間比較にはt検定を用いた。

C. 研究結果

2つの質問票の回収数は400で回収率は67.7%であった。糖尿病群、高脂血症群、合併群、対照群の人数(回収率)はそれぞれ55(56.1%)、130(66.3%)、58(65.2%)、157(75.1%)であった。

背景因子は、各群ともに男性が全体の約6割を占め、平均年齢は約54歳であった。総コレステロール値は、高脂血症群と合併群で高く、HDLコレステロール値は、高脂血症群と合併群で低かった。空腹時血糖値と随時血糖値は糖尿病群と合併群で高かった。また、どの項目も各群内の食事療法のあり群、なし群間では大きな差はなかった。

糖尿病群、高脂血症群、合併群における食事療法なし群と対照群での栄養素摂取量、充足率の平均値の比較の結果、栄養素摂取量や充足率に関しては、3大栄養素やその他の項目も有意な差は見られなかった。

糖尿病群、高脂血症群、合併群内での食事療法あり群、なし群の栄養素摂取量、充足率の平均値の比較の結果、糖尿病群における栄養素摂取量の平均値では、総エネルギー量で309.6kcalの差がみられ、食事療法なし群で多く、脂質は12.3g、炭水化物は33.8g食事療法なし群のほうが多く摂取している。充足率に

おいてはいずれも有意な差はなかった。高脂血症群における栄養素摂取量では、総エネルギー量で64.3kcalの差がみられ、食事療法なし群で多く摂取していた。充足率では総エネルギー、3大栄養素やその他の項目に関しては有意な差はなかった。合併群における総エネルギー量では54.5kcalの差がみられたが有意ではなく、その他の項目においても栄養摂取量や充足率に有意な差はなかった。

D. 考察と共同研究への反映

自記式食事歴法質問票に関しては、調査実施環境をある程度整えた上で、質問票の欠損への対処を行えば、大規模な集団においても郵送法による調査が可能であることが今回の研究を通して示唆された。

糖尿病・高脂血症群・合併群における食事療法なし群と対照群の栄養素摂取量と充足率の平均値を比較した結果、糖尿病、高脂血症と食事や栄養摂取状況との関連は強いものではなかった。しかし、本研究の対象集団は公務員であり生活習慣とくに食習慣が似通っていること、食事療法なし群には薬物療法や運動療法を受けている対象者も多く含まれ、それらの介入によって食習慣、栄養素摂取状況も影響を受けていること、という2つの点を考慮すると、栄養摂取状況と糖尿病および高脂血症との関連を否定するものではないと考える。

糖尿病群において食事療法あり群の方が、なし群に比べて、脂質の摂取量、n-6/n-3比が低い傾向がみられた。このことは糖尿病群に対する食事療法が適切に行われていることを示唆していると思われる。高脂血症群の食事療法のあり群、なし群での栄養素摂取量、充足率の