

20000913

平成12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

2001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117例を登録し、その内98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、本研究のような多施設共同研究を遂行していくには、コーディネーターの配置が必要であることが推察された。「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・尿クレアチン比で18.6mg/gCrであった。「2型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」により、アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型DDゲノタイプが腎症の進展に関与していることが明らかとなった。

分担研究者

塚 秀人	東海大学腎臓内科教授
富野康己	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

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)

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、1999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36.2%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

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

多施設共同研究における本臨床試験の方法論について文献的考察を行った。

さらに、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、自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。さらに、データのフィードバックシステムの確立を目指し、コントローラーを設置した。

### C. 研究結果

#### 1. 糖尿病性腎症の治療指針の概要

平成13年3月22日現在、選択基準を満たす117症例(男;68名、女;49名)が前観察期に仮登録されており、それら症例の内98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。観察期間が1年を経過した症例数が未だ64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

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

多施設共同研究における評価法には、並べ替え検定を応用できることが明らかとなった。

大規模な集団に対する食事歴調査質問表の回収率は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、コントローラーから各施設に送付することとした。これらにより、栄養指導の精度と評価の充実を計り、その成果を得た。

#### 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117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、平成11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、平成12年度には、全体会議を開催するとともに栄養士を主体とする地区会議を行い、個々の症例に対して栄養指導上の問題点を挙げ、その解決策を確立した。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  
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、厚生の指標、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

Gohda T et al.: Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy. Clinical Nephrology (in press)

堺秀人他:尿中アルブミン濃度の正常値についての検討-糖尿病性腎症の診断指針の作成を目指して- 糖尿病性腎症合同委員会 糖尿病(in press)

## 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実状と諸問題、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

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回日本腎臓学会2000年5月13日、名古屋

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教授

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。現時点で117例を登録し、その内98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0から33ヶ月に移行している。特に、食事指導の徹底化を目指して、研究協力者、担当栄養士、データセンターを含む地区会議を行い、個々の栄養指導の精度が向上している。

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、1999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36.2%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、馬場恒春、島田孝一、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；桑原節子  
順天堂大学医学部 腎臓内科  
医師；富野康日己、四家敏秀、合田朋仁、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；守屋達美、田中啓司、栄養士；佐藤照子  
東海大学医学部 腎代謝内科  
医師；堺秀人、谷亀光則、鈴木大輔、栄養士；藤井穂波  
国立金沢病院 内科  
医師；木田寛、野原えりか、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、馬嶋健  
順天堂大学浦安病院 内科  
医師；飯島敏彦、林野久紀、栄養士；尾崎眞五  
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  
北里研究所メディカルセンター病院  
医師；梅澤慎一、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、坂口正芳、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；林野支圭子  
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、堀直美  
新潟県厚生連豊栄病院 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  
総合病院取手協同病院  
医師；椎貝達夫、小林隆彦、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、石井晶子、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；中村智恵子、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、糖尿病発生前年齢（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 $\mu$ 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(Ht<sup>2</sup>X22)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、担当医が不適当と診断した症例。

#### 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・中止に関しても検討する。

#### C. 研究結果

##### 1) 前観察期登録患者

平成10年度から本研究を開始し、平成13年3月22日現在、選択基準を満たす117症例（男；68名、女；49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98名と順調に増えている（図2）。平成13年3月22日現在、0から33ヶ月に至る観察期の患者がいる。

##### 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。QOL調査用紙回収率は、前観察期で56%、1年で34%、2年で44%と低かった（表2）。

##### 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64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。血清クレアチニンの倍化症例数



は、蛋白制限食群で7症例、通常蛋白食群で7例と、現時点では差を認めなかった。透析導入症例数は、蛋白制限食群で1症例、通常蛋白食群で2例であった（表3）。また、尿蛋白排泄量及び24時間クレアチニンクリアランスも両群間で差を認めなかった（図3、図4）。

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5A)

尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白  
摂取量

(図5B)

D. 考察

登録症例数が117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（0～33ヶ月）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。平成12年度には、食事指導の徹底化を目指し、栄養士を主体とした地区会議を開催し、個々の症例に対する指導方法の充実を行った。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

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。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た。

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) 健常人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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

・堺 秀人他：尿中アルブミン濃度の正常値についての検討—糖尿病性腎症の診断指針の作成を目指して—, 糖尿病性腎症合同委員会, 糖尿病(in press)

#### 2. 学会発表

・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

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

2型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

分担研究者 富野康日己 順天堂大学医学部 腎臓内科教授

研究要旨：糖尿病性腎症の発症・進展には、遺伝因子の関与していることが疫学的にも報告されている。候補遺伝子の1つであるアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型と糖尿病性腎症の発症・進展との関連性について検討した。DDジェノタイプを有する症例は、日本人2型糖尿病性腎症の進展に深く関与している可能性のあることが示された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症は、予後を決定する重要な合併症である。糖尿病性腎症を原疾患とする新規透析導入数は、年々増加しており、現在導入原疾患の第1位となっている。Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)では、厳密な血糖コントロールがmicroangiopathyの発症・進展を抑制することが明らかにされた。一方、厳密な血糖コントロールにもかかわらずmicroangiopathyを発症する症例があること、ピマインディアンの検討でも明らかのように家族内で糖尿病性腎症が集積することが報告されている。疾患に関与する遺伝子を検索する方法の一つである相関研究(Association Study)を用い、糖尿病性腎症の発症・進展の危険因子について検討した。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた対象748名を以下の5群に分け、2型糖尿病患者における候補遺伝子の1つと考えられているACE遺伝子(I/D)多型と種々の臨床検査成績を検討した。

(1) Group 1 (n = 212) (AER < 20  $\mu$ g/min or 30 mg/g·creatinine (Cr))

(2) Group 2 (n = 120) (20 < AER < 200  $\mu$ g/min or 30 < AER < 300 mg/g·Cr)

(3) Group 3 (n = 143) (AER > 200  $\mu$ g/min or

300 mg/g·Crでかつ血清クレアチニン (s-Cr) < 1.2 mg/dl)

(4) Group 4 (n = 146) (AER > 200  $\mu$ g/min or 300 mg/g·Crでかつ s-Cr  $\geq$  1.3 mg/dl)

(5) Group 5 (n = 127) (血液・腹膜透析患者) (Group 1+2: mild stage, Group 3+4: advanced stage, Group 5: end stage)

但し、糖尿病推定罹病期間に関しては、Group 1, 2の患者においては15年以上と限定したが、Group 3, 4, 5の患者においては、このかぎりでも可とした。

C. 研究結果

5群間においてGroup 1, Group 2は、Group 3, 4, 5と比較して収縮期・拡張期ともに血圧が有意に低い傾向があった(Table 1)。

ACE遺伝子ジェノタイプの頻度に相違は認められなかった(Figure 1)。

DDの推定糖尿病罹病歴は、II/IDと比較し有意に短く、s-Cr値に関しては、II/IDと比較してDDで有意に高かった(Table 2)。

mild stageにおけるDDジェノタイプの頻度は、末期腎不全(end stage)のそれと異なっていた(II/ID/DD 47.8 % / 41.0 % / 11.2 % vs.

37.0 % / 43.3 % / 19.7 % p = 0.07, II+ID/DD 88.8 % / 11.2 % vs. 80.3 % / 19.7 % p < 0.05)。

また、Dアレルの頻度においては、明らかに末期腎不全群に高い傾向にあった (I/D 68.3 % / 31.7 % vs. 58.7 % / 41.3 %, p < 0.02)

(Table 3)。IDジェノタイプを有する症例はIIジェノタイプを有する症例と比較して、推定糖尿病罹病歴15年以上に限定すると、末期腎不全に進行するリスクが1.23倍(95% CI 0.78-1.93)、一方、20年以上に限定すると1.37倍(95% CI 0.82-2.27)高くなっていた。また、DDジェノタイプを有する症例はIIジェノタイプを有する症例と比較して、推定糖尿病罹病歴15年以上に限定すると、末期腎不全に進行するリスクが1.83倍(95% CI 1.01-3.31)、一方、20年以上に限定すると2.27倍(95% CI 1.12-4.61)高くなる事が明らかとなった。

#### D. 考察

我々は、いままでに、DDジェノタイプを所有する患者は、IIあるいはIDジェノタイプを所有する患者より明らかに、s-Cr値が2.0 mg/dlになる期間(primary endpoint)が短いということを示してきた[1]。今回の研究では、推定糖尿病罹病期間15年以上では不明瞭であったACE遺伝子多型と糖尿病性腎症進行の関与が20年以上では明らかになったことより、推定糖尿病罹病期間が15年に至った時点からでも腎症の進行のあることが示唆された。

#### E. 結論

2型糖尿病患者におけるDDジェノタイプを有する症例での末期腎不全へ進行するリスクは、IIジェノタイプを有する症例より約2倍程度高くなる事が明らかにされた。したがって、糖尿病性腎症の進展には、遺伝的因子(ACE遺伝子)が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tomino Y et al. : Relationship between polymorphism in the angiotensin-converting enzyme or

angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients Nephron 1999; 82: 139-144

Gohda T et al. : Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy Clinical Nephrology (In Press)

##### 2. 学会発表

第44回日本腎臓学会学術総会(東京・高輪) 2001.5 予定

Table 1 Clinical characteristics among the five groups

	Number (male / female)	Age (y)	Duration of DM (y)	HbA1c (%)	s-Cr (mg/dl)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Group I	212 (111 / 101)	63.13 ± 11.38	21.23 ± 5.74 <sup>③</sup>	7.75 ± 1.49	0.70 ± 0.17	135.18 ± 18.04*	74.86 ± 10.72 <sup>■</sup>
Group II	120 (77 / 43)	62.38 ± 11.19	22.60 ± 6.69	8.01 ± 1.33	0.72 ± 0.19	135.48 ± 18.15	75.51 ± 12.03
Group III	143 (89 / 54)	60.21 ± 12.06	17.15 ± 8.71	7.99 ± 1.36	0.79 ± 0.21	143.43 ± 20.88	80.33 ± 11.67
Group IV	146 (97 / 49)	61.48 ± 9.71	17.82 ± 8.40	7.80 ± 1.36	2.62 ± 1.88	142.71 ± 21.55	79.40 ± 9.83
Group V	127 (84 / 42)	61.54 ± 9.91	19.78 ± 7.86	7.38 ± 1.49 <sup>②</sup>	8.74 ± 2.24	145.53 ± 21.78	79.87 ± 9.55

① p < 0.0001 vs. Group III or IV \* p < 0.001 vs. Group III, p < 0.005 vs. Group IV, p < 0.0001 vs. Group V  
 ② p < 0.0001 vs. Group I, II, III and IV ■ p < 0.0001 vs. Group III, p < 0.001 vs. Group IV, p < 0.0005 vs. Group V  
 ③ p < 0.005 vs. Group II or III

Data are means ± standard deviation (SD). SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure

Table 2 Relationship between ACE gene polymorphism and clinical parameters

	II	ID	DD
Number (male/female)	318 (186/132)	314 (197/117)	116 (76/40)
Age (y)	62.04 ± 11.35	62.07 ± 10.79	61.12 ± 10.26
Duration of DM (y)	20.45 ± 7.86	19.90 ± 7.63	17.38 ± 6.86 <sup>②②</sup>
HbA1c (%)	7.82 ± 1.47	7.79 ± 1.51	7.70 ± 1.31
s-cr (mg/dl)	2.13 ± 0.16	2.20 ± 0.17	3.09 ± 0.35*
SBP (mmHg)	138.71 ± 19.87	140.39 ± 20.78	140.40 ± 19.96
DBP (mmHg)	76.69 ± 10.74	77.97 ± 11.60	78.80 ± 10.50

① p < 0.0005 vs. II, p < 0.005 vs. ID \* p < 0.01 vs. ID, p < 0.005 vs. II

Table 3 Relationship between genotype or allele frequency and diabetic nephropathy

	Group I + Group II (more than 15 years)	Group I + Group II (more than 20 years)	Group V
Number of patients	332 (%)	161 (%)	127 (%)
Genotype frequency			
II	148 (44.6)	77 (47.8)	47 (37.0)
ID	141 (42.5)	66 (41.0)	55 (43.3)
DD	43 (12.9)	18 (11.2)	25 (19.7)
II+ID	289 (87.1)	143 (88.8)	102 (80.3)
Allele frequency			
I allele	437 (65.8)	220 (68.3)	149 (58.7)
D allele	227 (34.2)	102 (31.7)	105 (41.3)
HbA1c (%)	7.80 ± 1.41 <sup>②②</sup>	7.92 ± 1.42*	7.38 ± 1.49

① p < 0.01 vs. Group V \* p < 0.005 vs. Group V

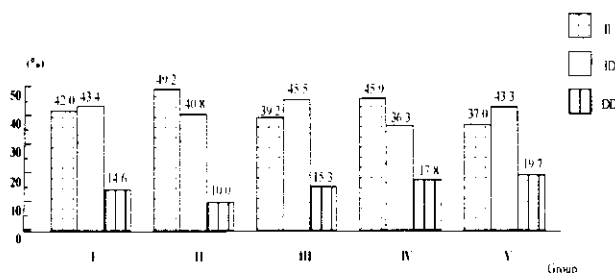


Figure 1 Distribution frequencies of ACE gene polymorphism

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 大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

研究要旨：共同研究の登録状況をまとめるとともに、研究者主導型研究を今後進めるための基盤の一環として、コーディネータ（CRC）の活動状況について調査を行った。

#### A. 研究目的

蛋白食制限に関する共同臨床試験は、目標例数 200 例に対し 2001 年 3 月 1 日現在で 98 名が登録を行っている（別紙参照）。登録が進まない理由としては、1. 試験自体が難しく対象例数を見出すことができない、という基本的な理由の他に、2. 適格な患者のスクリーニングシステムおよび参加を呼びかける活動が不足している、3. 実施が難しい試験プロトコルに参加するだけの意欲とインセンティブが施設側に不足している、という臨床試験の基盤に関わる問題が存在すると思われた。そこで、この基盤の重要な要素であるコーディネータ（CRC）の活動状況について調査を行った。すでに CRC に対する講習会等において、研究者主導型の研究に CRC が参加する環境ができていない旨の予備情報を得ていたため、より CRC が積極的に活動している治験を対象として調査を行った。この調査には厚生省がん研究助成金指定研究 11 指-4 の研究費も用いた。

#### B. 研究方法と計画

11 の医療機関より調査の許可が得られ、調査対象者は 13 名となった。

調査対象者に事前に連絡を取り、主に「スケジュール管理」と「モニタリングへの対応」が実施される日の中から、調査日を設定した。事前に作成した調査票と実施手順書に従って、1 人の調査者が、調査対象者の 1~2 日の勤務に同行し、観察と面接により調査を行った。実施手順の概要は、調査開始前に説明文書を用いて調査に関する説明を行い、文書による同意取得後、調査対象者の属性、業務全体の実施頻度・対応姿勢について調査票を見せながら面接した。その後、調査対象者の業務に同行し、「スケジュール管理」、「モニタリングへの対応」について観察し、必要時には調査対象者に補足説明を受けながら、調査者が調査票にリアルタイムで記録していく方式とした。観察終了後、調査し得なかった部分について、調査票を見せながら面接調査し、最後に業務全体の重要度の認識について調

査票を見せながら面接した。「スケジュール管理」、「モニタリングへの対応」は、あらかじめ規定した業務内容（それぞれ8種と11種）について調査することとし、実施の有無、実施方法に関しては主に観察により、実施の頻度、実施及び未実施の理由に関しては、面接により情報を収集した。調査期間は2000年10月から2000年12月とし、観察・面接調査時間は調査対象者1人あたり5.8～14.0時間で、平均9.8時間であった。

### C. 研究結果

調査対象者は男性1名、女性12名、平均年齢（標準偏差）は33.8（5.6）歳であった。医療職免許は12名が所持し、看護婦9名、薬剤師2名、臨床検査技師1名であった。免許を有する12名全員に臨床経験があり、平均経験年数（標準偏差）は9.4（4.3）年であった。CRCとしての実務担当平均経験年数（標準偏差）は1.6（0.5）年であった。

「スケジュール管理」及び「モニタリングへの対応」は、必ず行うとした者はそれぞれ12名、11名であった。これら2つの業務以外で必ず行っているとした者が多かった業務は「被験者の相談対応」及び「有害事象確認」であった。

「スケジュール管理」は全員が自発的に行っているとしていた。「モニタリングへの対応」は自発的に行っているとした者は9名、義務なので行っているとした者が4名であった。これら2つの業務以外で自発的

に行っているとした者が多かった業務は「被験者への相談対応」及び「有害事象確認」であった。

「スケジュール管理」は全員が非常に重要と認識していた。この8種の業務のうちCRCにより実施方法が異なるものは「実施後（投薬・検査・外来）確認」であり、診療録・端末を見る者が13名、医師・看護婦に尋ねる者が7名、被験者自身に尋ねる者が10名であった。CRCが実施後の確認をする主な理由は「経過を知るために必要」、

「CRCが唯一の確認者」、「有害事象が早期発見できる」などが挙げられた。「当日の直接業務への協力」は実施率が低く、協力していない主な理由は「医療職免許がなくてできない」、「他のスタッフに関心をもってもらえるようにあえて協力しない」、「協力すると業務がますます煩雑になる」、「他のスタッフができる行為をCRCがする必要がない」、「多職種よりなるCRC間のチームワーク保持」などが挙げられた。

「モニタリングへの対応」は、大半の者がかなり重要と認識していた。この11種の業務のうち実施方法が異なるものは「モニタリング中のCRFの修正・追記」であり、CRFの修正・追記の対応をしている者は11名、していない者は2名であった。対応をしていない主な理由は「CRF記入は医師の仕事としている」、「医師がCRF記入に責任を持つことで、より質の高い臨床試験が実施できるようになると考えている」などが挙げられた。対応をしている11名では、担当試験全てにおいて必ず実施していた。

CRC が対応する主な理由は「医学的判断の要しない部分について CRC が対応するほうが効率的」、「義務」、「直接閲覧に関してはすべて任されている」などが挙げられた。直接閲覧の形式は調査対象者毎に大きく異なっていた。原資料の取り扱いでみると、a. CRC 主導型（CRC が主体的に原資料の内容を説明）、b. モニター主導型（モニターに原資料を預けている）、c. 協働型（CRC とモニターが原資料を共有している、CRF 記入の同時進行）に大別され、それぞれ 4、7、2 名であった。直接閲覧中に立ち会い人が不在になる割合（観察調査時間内）では、常に不在は 0 名、たいてい不在は 0 名、ときどき不在は 2 名、多少不在は 3 名、不在のときはないが 6 名、形式が異なり不明が 2 名であった。尚、b の形式をとっていた者の一部は、直接閲覧の開始及び終了時間が不明確なため不明とした。立会人が不在になる主な理由は「CRC が少なく、物理的に難しい」、「調整・予測不可能な業務に対応する必要がでてくる」、「特にすることがないので居る必要を感じていない」などが挙げられた。

#### D. 考察と共同研究への反映

「スケジュール管理」及び「モニタリングへの対応」に関する業務内容のほとんどは大半の CRC が実施しており、詳細な実施状況が明らかになった。実施方法には多様性が見られたが、実施・未実施理由から、その多様性の要因として、医療機関の臨床試験体制の不備、他のスタッフの協力・理解

不足、個々の CRC の役割に対する認識の相違、教育不足などがあることが示唆された。

十分な裏付けの統計は存在しないが、既に治験においては CRC 無しでは遂行が困難な状況が現出しており、もっとも研究者主導研究が盛んに行われているがん領域の研究者主導研究においても、CRC の試験への参加が一般的となりつつある。厚生（労働）省の指定研究として行われている JCOG においても CRC の教育プログラムが実施され、上記にみられるような施設間の差を埋めるべく努力が行われつつある。

GCP の完全施行に伴う治験の停滞と環境整備が不十分な状態の中で本研究が行われたことが、登録が遅延した一つの理由であると考えられる。今後の研究者主導研究においても、試験の効率的な実施と質の向上のために、CRC の導入とその教育そしてそれらを支える予算措置が望まれる。

#### E. 研究発表

Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Ohashi Y et al: Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney International* 2000;58:302-311.

Takiguchi K, Ishihara H, Kosaka K, Ohashi Y et al: Escalating dose study of a novel non-insulin agent, A-4166, in type 2 diabetes. *The Nihon University Journal of Medicine* 2000;42-1:31-4.



## ＝ 割付進捗状況 ＝

〔糖尿病性腎症治療(蛋白制限食の効果)〕

2001/3/1 現在

因子		レベル	症例数		
			A群	B群	合計
1	年齢	50歳未満	7	10	17
		50歳以上60歳未満	17	16	33
		60歳以上	25	23	48
2	Ccr	60以上	37	36	73
		60未満	12	13	25
3	性別	男	29	29	58
		女	20	20	40
4	尿蛋白	1.0g/日未満	19	18	37
		1.0以上3.5g/日未満	15	20	35
		3.5g/日以上	15	11	26
5	HbA1c	8.0%以上	17	16	33
		8.0%未満	32	33	65
6	高血圧の有無	有	32	32	64
		無	17	17	34
合計			49	49	98

## ＝ 施設割付進捗状況 ＝

[糖尿病性腎症治療(蛋白制限食の効果)]

2001/3/1現在

施設名	A群 (蛋白制限食群)	B群 (通常蛋白質群)	合計
1. 秋田県成人病医療センター研究室	2	3	5
10. 滋賀医科大学第三内科	6	4	10
11. 奈良県立医科大学第一内科	2	3	5
13. 長崎大学医学部附属病院腎疾患治療部	1	3	4
15. 財団法人大原総合病院	2	1	3
17. 君津中央病院内科	3	1	4
18. 共済組合三宿病院内分泌代謝科	1	1	2
19. 順天堂大学浦安病院内科	1	3	4
2. 福島県立医科大学第三内科	3	2	5
20. 済生会中央病院内科		1	1
22. 本厚木マイカルクリニック	2		2
23. 黒部市民病院内科	2	3	5
24. 第二岡本総合病院内科	1	2	3
25. 町立大淀病院内科	2		2
26. 大阪労災病院内科	4	4	8
27. 佐世保市立総合病院内科	2	2	4
28. 新潟県厚生豊栄病院	1		1
29. 大垣市民病院内科	3	1	4
3. 新潟大学医学部第二内科	1	2	3
30. 長崎大学医学部附属病院代謝疾患治療部	2	3	5
36. 大阪市立総合医療センター内科・透析部	1	1	2
4. 国立佐倉病院臨床研究部	1	3	4
5. 順天堂大学医学部腎臓内科	3		3
8. 東海大学医学部内科学七		1	1
9. 国立金沢病院内科	3	5	8
合計	49	49	98

厚生科学研究費補助金 (健康科学総合研究事業)  
総合研究報告書

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にあたり、①食事の写真撮影を併用することにより、より精度の高い栄養調査法を確立し、また②患者基本情報、臨床検査データ、食事調査データ及び、コントローラーからのコメントを、経時的及び可及的に担当医師と栄養士に feedback するシステムを確立した。これにより、栄養指導の精度と評価の充実を計り、その成果を得た。

A. 研究目的

当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。糖尿病性腎症外来患者を、3ヶ月の観察期間（食事摂取蛋白：1.2g/kg/日）後、カロリーは不変のまま蛋白制限食（0.8g/kg/日）群と通常摂取蛋白食（1.2g/kg/日）群の2群にランダムマイズに分別し、腎機能増悪・進展に対する蛋白制限食の効果を、経年観察にて検討した。食事指導はコンプライアンスの問題が大変重要であり、食事指導の徹底強化及び検証の為、食事調査表（食事日記）作成時、同時に食事写真を撮影する方法を導入した。更に、個々のデータを検討した結果、食事調査からの食事蛋白摂取量と24時間蓄尿中の尿素窒素より計算した推定蛋白摂取量（マローニの式より計算）EPIが解離している症例が多かったことにより、食事写真撮影を含む栄養指導の徹底と同時に、患者基本情報、時間経過での臨床データ（特にEPI）と食事摂取データを各施設にコン

トローラーを通じ、コメントと同時に送付して徹底を計ることとした。

B. 研究方法

- ① 3ヶ月の観察期間終了後、本登録された患者群を蛋白制限食群（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）にランダムマイズに分別し、年2回（半年間隔で）連続3日～7日間行う栄養調査で食事調査表（食事日記）の作成と同時に、間食を含めた全ての食事の前と後で、写真撮影を行うこととした。
- ② 患者の（i）基本情報、（ii）臨床検査情報、（iii）食事調査情報、（iv）上記データに関してのコントローラー（山田研一、羽田勝計）よりのコメントを記載した表、それを時間経過で表した表、及びグラフ化した表を各施設の担当医師、栄養士に送付することとした。

#### D. 結果と考察

食事日記と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。しかし、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を留意する必要がある。また、時間経過での食事指導及び臨床データの結果を、可及的に担当医師と栄養士に feedback することが、より精度の高い栄養指導の徹底と内容の充実につながってきた。