

厚生科学研究補助金  
21世紀型医療開拓推進研究事業

「糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立」  
に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 吉川 隆一

平成14（2002）年4月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立研究	・ ・ ・ ・ ・ 1
吉川隆一	
II.	
1. 糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立研究の総括	・ ・ ・ 5
吉川隆一	
2. 腎症データベースの構築	・ ・ ・ ・ ・ 14
堺 秀人	
3. 多施設共同研究における遺伝子解析	・ ・ ・ ・ ・ 16
富野康日己	
4. 生物統計解析責任者	・ ・ ・ ・ ・ 19
大橋靖雄	
5. 食事指導の評価	・ ・ ・ ・ ・ 20
山田研一	
6. 腎症診療ガイドの作成	・ ・ ・ ・ ・ 23
羽田勝計	
7. 多施設共同研究事務局	・ ・ ・ ・ ・ 25
古家大祐	

研究課題：糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立

主任研究者 吉川 隆一 滋賀医科大学 学長

研究要旨 「糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立」に関して、「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」の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127例を登録した。その内115症例を蛋白制限食群（57症例）および通常蛋白食群（58症例）に振り分け観察期に移行している。また、全国規模で糖尿病性腎症患者のデータベース作成を開始するとともに、診療ガイドライン作成に向けて科学的根拠に基づく腎症の診断、治療に関する77論文を抽出した。

分担研究者

堺秀人 東海大学医学部

富野康日己 順天堂大学医学部

大橋靖男 東京大学医学系研究科

山田研一 国立佐倉病院臨床検査部

羽田勝計 滋賀医科大学第三内科

古家大祐 滋賀医科大学第三内科

子の検索、糖尿病性腎症に対する科学的根拠に基づく診断、血糖、血圧治療に関する論文の抽出を行なう。

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、全国35施設からなる多施設共同研究であり、医師・栄養士を研究協力者として平成10年度に開始し継続している。また、主要解析項目の検査を行なう検査センター、症例の振り分けと解析および研究を円滑に推進するデータ・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おいた。さらに、これら研究者とは独立して、研究の進捗状況・解析結果などから、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。

「糖尿病性腎症診療ガイドラインの作成」に関しては、日本糖尿病学会・日本腎臓学会よりなる「糖尿病性腎症に関する合同委員会」および統計解析専門家との共同で開

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、2000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36.6%を占め年々増加しており、さらに透析導入後の予後も他疾患に比し極めて不良であり、医学的・社会的問題となっている。従って、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目的である。本研究では、糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立を目指して、糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果、糖尿病性腎症患者の全国規模データベースの構築、糖尿病性腎症の感受性遺伝

始した。

## B. 研究方法

### 1) 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果

全国 35 施設の医師・栄養士からなる研究協力者で構成し、多施設共同研究を行なう。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、かつ血清クレアチニン値 (sCr) 2.0mg/dl 選択未満の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 1.2 g/kg/day 以上) を指導し、この間に通常蛋白食群 (蛋白摂取量 1.2 g/kg/day 以上) と蛋白制限食 (蛋白摂取量 0.8 g/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。

### 2) 糖尿病性腎症データベースの構築

長期にわたって信頼性のあるデータ収集を行うために、これまでの他疾患における全国患者データベース構築より周到な準備を行なう。具体的には、1 次調査段階では多数の施設に回答を求めるために葉書への記入を原則とする負担が少ない方法を採用し、最低 3 万人規模の登録を目標として全国的な大規模調査を行う。患者データベースは各医療機関から個人名を消去して集積され、かつ集団としての解析のみを行うことから、倫理面での問題が生じる可能性は

きわめて少ない。

### 3) 多施設共同研究における遺伝子解析

動物モデルを用い、マイクロサテライト DNA 解析法を応用して 2 型糖尿病および糖尿病性腎症の責任遺伝子座を同定する。

### 4) 生物統計解析

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する生物統計解析を行なう。

### 5) 食事指導の評価

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に登録された患者を対象として、食事記録および 24 時間著尿から算出した蛋白摂取量とエネルギー摂取量を検討する。

### 6) 糖尿病性腎症診療ガイドの作成

腎症の診断法、血糖管理、血圧管理、および蛋白制限食に関する科学的根拠を、Medline データベースからキーワードとして 1) Diabetic Nephropathy、2) DM and Nephropathy を用いランダム化比較試験に限定して抽出する。研究班は、日本糖尿病学会・日本腎臓学会よりなる「糖尿病性腎症に関する合同委員会」および統計解析専門家により構成する。

### 6) 多施設共同研究事務局

研究参加施設の研究者である医師および栄養士を全員招集し全体会議を開催し、研究の進捗状況を報告するとともに、登録の推進と食事指導の徹底化を図る。また、食事指導の評価とそのフィードバックは、山田研一班員の協力を得、観察期の各症例の食事調査および尿素窒素の尿中排泄量から算出した蛋白摂取量を評価し、3 ヶ月毎に担当医師・担当栄養士に通知する。

## C. 研究結果

### 1) 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果

平成 14 年 3 月末現在、選択基準を満た

す 127 症例が前観察期に仮登録されており、それら症例の内 115 名を、データ・センターにて、通常蛋白食群(1.2 g/kg/day)と蛋白制限食群(0.8 g/kg/day)の 2 群に振り分けた。観察期間が 3 年を経過した症例数が未だ 30 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の蛋白摂取量は、蛋白制限食群で通常蛋白食群より低値であった。登録症例数が 127 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。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、食事調査からの蛋白摂取量は、観察期 3 ヶ月を除くと、1? 36 ヶ月の各観察期で両群に差が認められ、蛋白制限群(0.8 g/kg/day)と通常蛋白群(1.2 g/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した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、食事調査からの蛋白摂取量は、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。そこで、栄養士による食事指導を少なくとも 1 ヶ月に 1 回のペースで継続すること、さらに、写真撮影による食事指導を導入するとともに、蛋白摂取量の結果を各施設に 3 ヶ月毎に送付・指導することとした。24 時間蓄尿に関しては、蓄尿時間のばらつきがある可能性が推察されることより、蓄尿方法の指導強化が望まれる。

## 2) 糖尿病性腎症データベースの構築

最低 3 万人規模のデータベースを構築する予定で作業を進めている。1 次調査段階では多数の施設に回答を求める目的で、葉書への記入を原則とする負担が少ない方法を採用することとした。

## 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

糖尿病モデル KK/Ta マウスと正常 BALB/c マウスも交配することにより F1 退交配マウスを 208 匹作成し、マイクロサテライトマーカーによる遺伝子座の決定と、QTL マッピングを行い、糖代謝異常および腎障害と連鎖する遺伝子座を解明した。腎障害遺伝子座と糖代謝異常遺伝子座は行い、それぞれ異なる遺伝素因を有する可能性が示唆される。

## 4) 生物統計解析

平成 14 年 3 月末現在、選択基準を満たす 127 症例が前観察期に仮登録されており、それら症例の内 115 名が、データ・センターにて、通常蛋白食群(1.2 g/kg/day)と蛋白制限食群(0.8 g/kg/day)の 2 群に振り分けられていた。観察期間が 3 年を経過した症例数が未だ 30 例であり、主要解析項目・副解析項目に関する解析をおこなうには、目標症例数 200 例を達成する必要がある。

## 5) 食事指導の評価

食事記録による推定蛋白摂取量と蓄尿による推定蛋白摂取量の比はエネルギー摂取の低下と正の相関が認められ、低エネルギー摂取時には異化亢進状態である可能性が示唆された。今後、適切なエネルギー摂取指導と異化亢進を防止することが長期にわたり蛋白制限食を継続していくことに欠かせないと考えられる。

## 6) 糖尿病性腎症診療ガイドラインの作成

Medline データベースにより、Diabetic nephropathy or DM and nephropathy、 and randomized controlled trial をキーワードとして text word を、2001 年末時点で 77 論文を抽出した。

#### D. 考察

糖尿病性腎症により透析療法に導入される患者は年々増加の一途をたどっており、その医療費も飛躍的に増大している。本研究のランダム化介入により、糖尿病性腎症に対する食事療法のありかたが確立すると期待される。また、糖尿病性腎症データベースを基に、将来前向き調査を実施することにより、諸外国にも類を見ない糖尿病性腎症の経時的追跡を全国規模で展開することが可能となる。これらに加え、各種ランダム化比較試験を基に診療ガイドを作成することにより、糖尿病性腎症の発症・進展防止と治療成績の向上に繋がり、わが国の糖尿病患者のみならず保健医療に対しても多大な貢献をもたらすと期待される。

#### E. 結論

糖尿病性腎症による慢性腎不全の進展阻止を目的とした「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順調に進捗している。さらに、糖尿病性腎症データベースを基に、将来前向き調査を実施することにより、諸外国にも類を見ない糖尿病性腎症の経時的追跡を全国規模で展開することが可能となる。これらに加え、各種ランダム化比較試験を基に診療ガイドを作成することにより、糖尿病性腎症の発症・進展防止と治療成績の向上に繋がり、わが国の糖尿病患者のみならず保健医療に対しても多大な貢献をもたらすと期待される。従って、「糖尿病性腎症の包括的治

療法の確立」はわが国のみならず世界的にも切に望まれる研究である。

#### F. 研究発表

1. Shike T, Hirose S, Kobayashi M, Funabiki K, Shirai T, Tomino Y: Susceptibility and negative epistatic loci contributing to type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in a KK/Ta mouse model. *Diabetes* 50:1943-1948, 2001
2. Okonogi H, Nishimura M, Utsunomiya Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Miura Y, Suzuki S, Kawamura T, Hosoya T, Yamada K: Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Nephrol* 55:357-364, 2001
3. Nishimura M, Sasaki T, Ohishi A, Kono S, Totani Y, Kato Y, Noto Y, Misaki S, Higashi K, Shimada F, Wakasugi H, Inoue K, Hashiyama Y, Yamada K: Angiotensin converting enzyme inhibitors and probucol suppress the time-dependent increase in urinary type IV collagen excretion of type II diabetes mellitus patients with early diabetic nephropathy. *Clinical Nephrol* 56:96-103, 2001

厚生科学研究補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

分担研究報告書

研究課題：糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立

分担研究者	吉川隆一	滋賀医科大学 学長
研究協力者	猪俣茂樹	秋田県成人病センター研究所長
	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包括的治療法の確立」に関して、「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」の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127例を登録した。その内115症例を蛋白制限食群（57症例）および通常蛋白食群（58症例）に振り分け観察期に移行している。特に、食事指導の徹底化を目指して、事務局から3ヵ月毎に指導コメントを送付し、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2000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36.6%を占め年々増加しており、さらに透析導入後の予後も他疾患に比し極めて不良であり、医学的・社会的問題となっている。従って、糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果に関する科学的根拠を検証することにより、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。

1) 研究協力者

秋田県成人病医療センター 研究室

医師；猪俣茂樹

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；宮内真弓

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；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、吉沢都

栄養士；山本辰子

滋賀医科大学 第三内科

医師；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；蔵敷好美  
大阪大学医学部大学院医学系研究科  
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；松下七寶恵  
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；有我山紀夫、谷牧夫  
栄養士；阿部美智子  
君津中央病院 内科  
医師；内田大学  
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；林野久紀  
栄養士；尾崎眞五  
東京慈恵会医科大学 第二内科  
医師；宇都宮一輝  
栄養士；蒲池桂子  
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

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  
栄養士；村野支圭子  
大阪労災病院 内科  
医師；野村誠  
栄養士；岡田貞子  
佐世保市立総合病院 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  
長崎大学医学部代謝疾患治療部  
医師；川崎英二  
栄養士；松下七寶恵  
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；佐藤汐路、桑原久世  
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

### 3) 検査センター

株式会社 エスアールエル

担当；天勝延寿、山根宏信

### 4) データ・センター

イー・ピー・エス株式会社

管理責任者；河野覚、担当責任者；田添浩子、担当；加藤由佳、栄養士；中村智恵子

### 5) 生物統計解析責任者

東京大学大学院医学系研究科

大橋靖雄

### 6) Independent Study Monitoring Committee

杏林大学

学長 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

## B. 研究方法

### 1. 対象

選択基準：

1) 2型糖尿病症例、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2型糖尿病症例も、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

少なくとも1回の24時間尿でAER 200 μg/min以上を有し、かつ酵素法でsCr 2.0mg/dl未満）の症例。Jaffe sCr 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、1.2 g/kg/day以上、体重はideal BW(身長<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) 1型糖尿病症例。

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阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬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0.8 g/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。

### 2. 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 1.2 g/kg/day 以上）を指導し、この間に通常蛋白食群（蛋白摂取量 1.2 g/kg/day 以上）と蛋白制限食（蛋白摂取量 0.8 g/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14年3月末、選択基準を満たす127症例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、2型糖尿病の糖尿病性腎症第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(1.2 g/kg/day)と蛋白制限食群(0.8 g/kg/day)の2群に振り分けている。観察期の患者数も115症例と順調に増えている（図2）。

#### 3) 患者 QOL

QOL 評価を観察期0ヶ月および、以後1年毎に評価を行い、本研究遂行に関する資料を蓄積している。

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3年を経過した症例数が30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は両群間で差を認めたが（図3）、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量には両群間で差を認めず（図4）、評価法の違いにより差を認める結果となった。

### D. 考察

登録症例数が127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(0.8 g/kg/day)と通常蛋白群(1.2 g/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。しかし、本研究の目的である食事蛋白摂取量を蛋白制限群(0.8 g/kg/day)と通常蛋白群

(1.2 g/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。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。

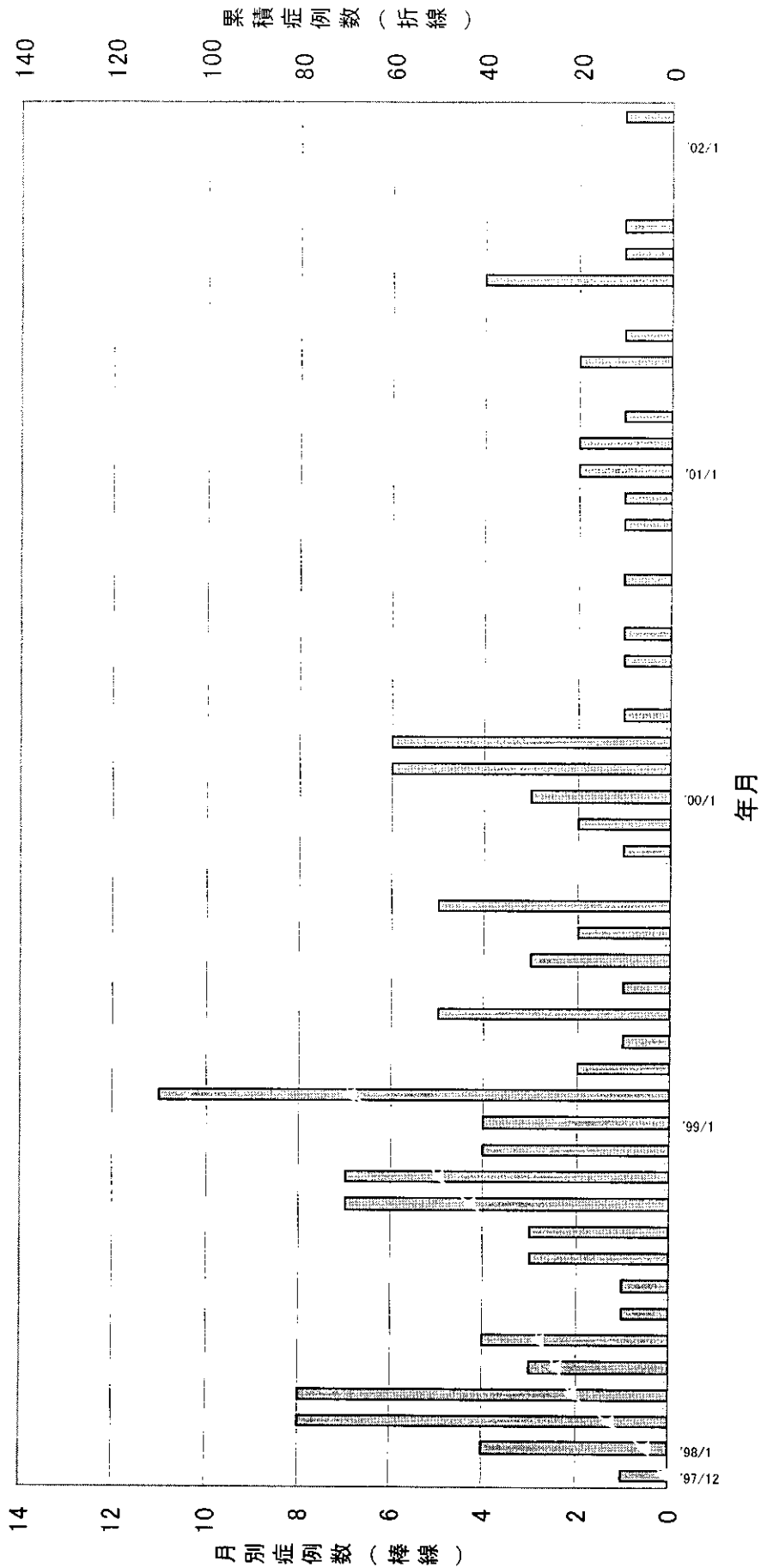
#### E. 結論

「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

なし

図1.仮登録症例数の推移  
平成14年3月末現在 計127例



**図2.本登録症例数の推移**  
**平成14年3月末現在 計114例**  
**A群(蛋白制限食)57例**  
**B群(通常蛋白食)58例**

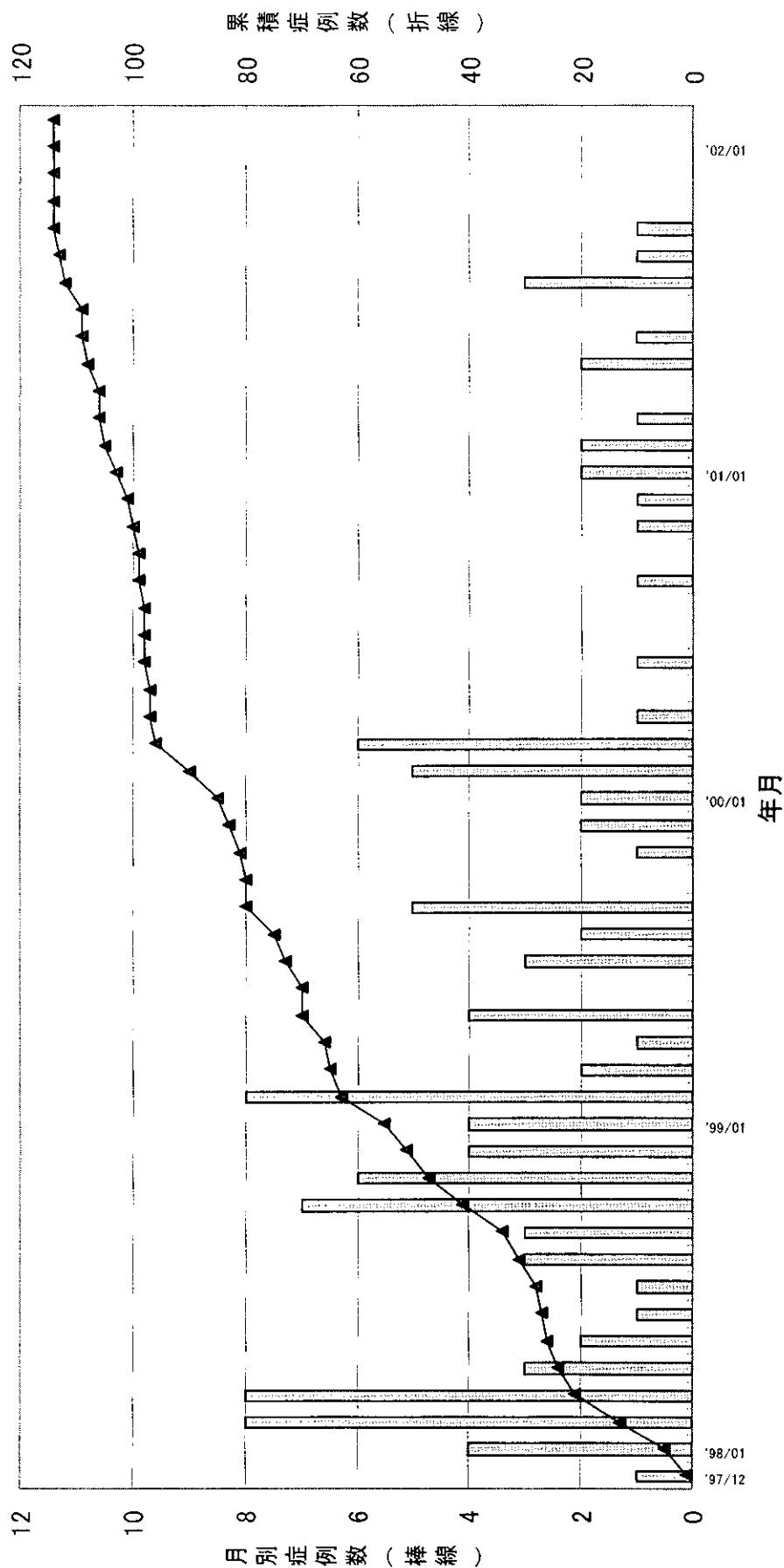


図3.食事調査からの蛋白摂取量(体重あたり)

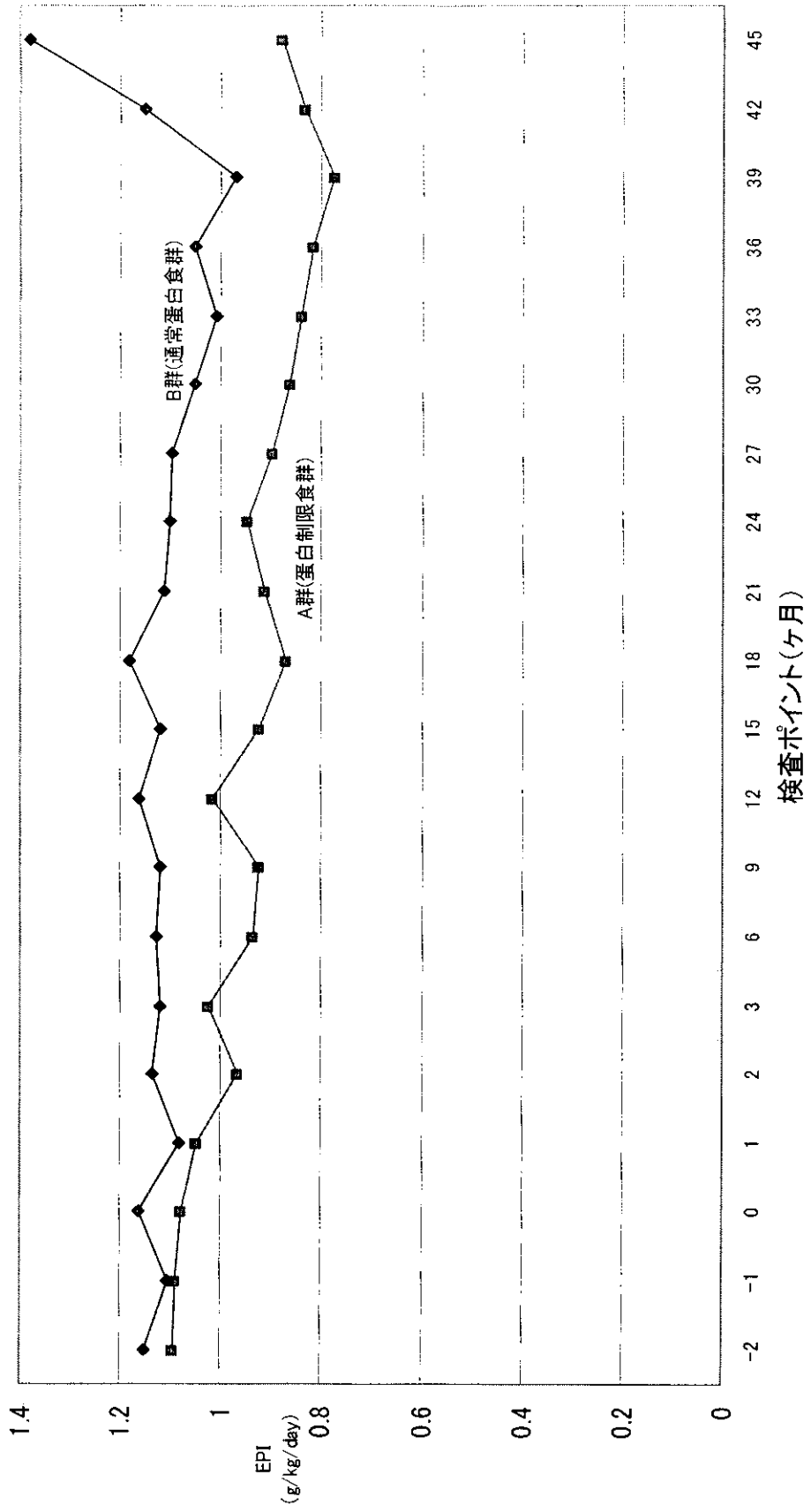
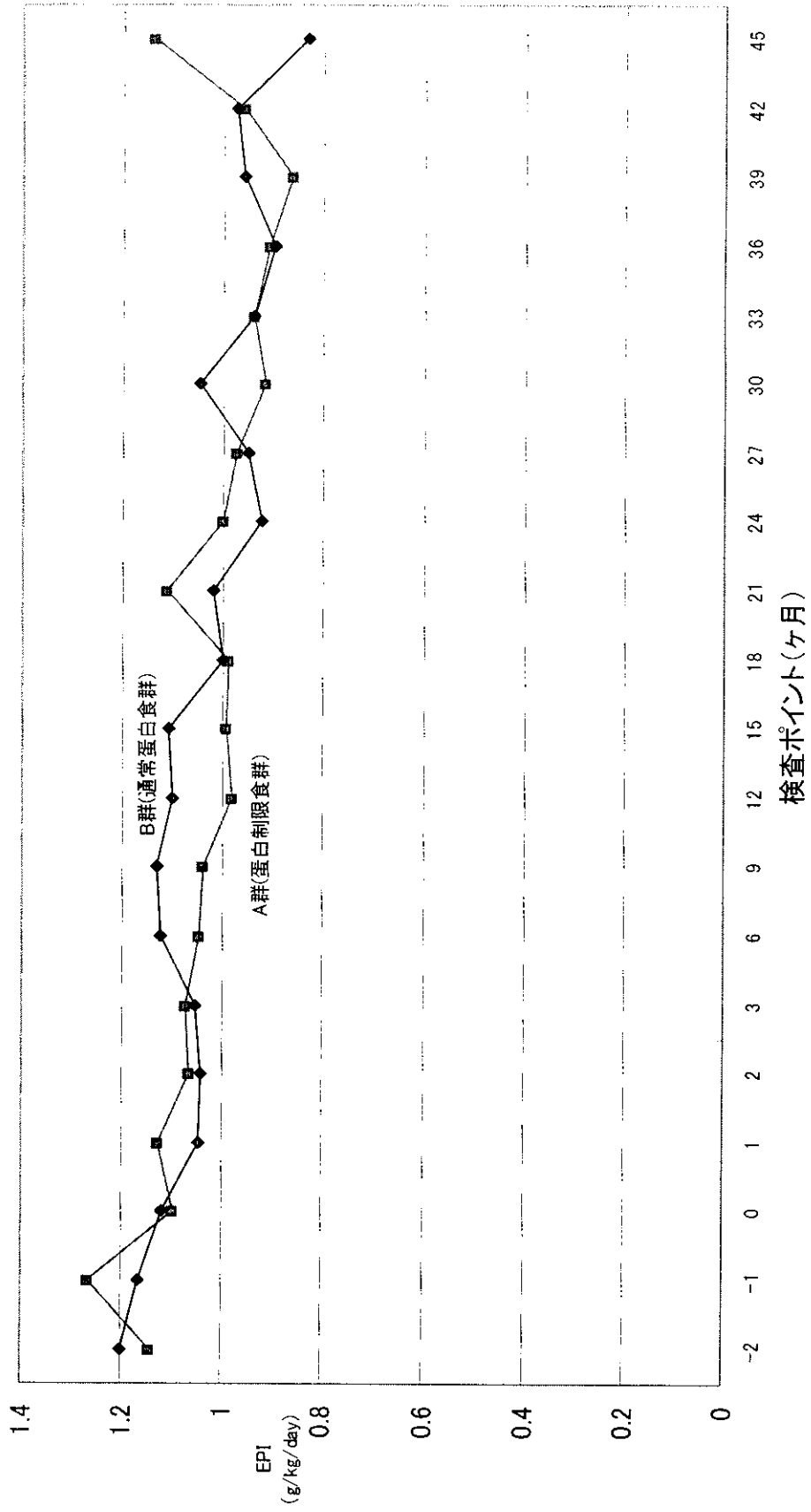


図4. 尿中UN排泄量からの蛋白摂取量(体重あたり)



厚生科学研究費補助金 ( 厚生労働省健康科学総合研究事業 )

分担研究報告書

糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立

分担研究者 堺 秀人 東海大学医学部腎・内分泌・代謝内科教授

研究要旨

増加しつつある糖尿病性腎症の診断指針の作成と糖尿病性腎症患者のデータベース作成を行なった。診断指針の作成に関しては昨年度の尿中アルブミン尿測定を受けて今年度は健常人の尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値をと、求めた。

A . 研究目的

糖尿病性腎症患者は年々増加し、本症を原疾患とする透析導入患者は急増し新規透析導入疾患の第一位を占めている。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が、尿中 IV 型コラーゲンの測定も有意義であるという報告も多い。昨年度、尿中アルブミン濃度を測定したことをを受けて今年度は健常人の尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値を検討した。

また全国的な糖尿病性腎症患者の

データベースを作成すべく、計画を遂行中であるが、慎重に運んでいるために、現在では一次調査に入る段階であり、報告は今年度は行なわない。

B . 研究方法

( 1 ) 全国三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 IV 型コラーゲン濃度 / クレアチニン比を測定した。

( 2 ) 対象は 390 例であり、男性 179 例、女性 211 例であった。検体は随時尿で検討した。

( 3 ) 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

( 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 ) 測定値をべき 0.3 乗変換した値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べき 0.3 乗変換して検討した。

( 2 ) 片側 5 % での検定では、平均値 +1.645SD が正常上限値となり、その値は  $7.6\mu\text{ g/gCr}$  であった。

( 3 ) 両側 5 % での検定では、平均値 +2SD が正常上限値となり、その値は  $8.3\mu\text{ g/gCr}$  であった。

#### D . 考察

IV 型コラーゲンに関しては糖尿病性腎症の進行とともにその尿中排泄が増加することが知られており、またアルブミンよりも尿中濃度が早期

に上昇する可能性があることも報告されている。今回は健常人の尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値を検討した。一般的には両側 5 % 検定で行なうが、高値の異常のみが問題なのであるから、片側 5 % での検定結果も算出したところ両側 5 % では  $8.3\mu\text{ g/gCr}$ 、片側 5 % では  $7.6\mu\text{ g/gCr}$  が正常上限値となった。この両者のどちらがより適当であるのかは、糖尿病患者の測定結果を加味する必要がある。

#### E . 結論

健常者の尿中 IV 型コラーゲン排泄量の正常上限値は、 $8.3\mu\text{ g/gCr}$  あるいは  $7.6\mu\text{ g/gCr}$  であった。

糖尿病患者で腎症非合併から腎症合併するまで時期の詳細な検討を加味して、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。

平成13年度厚生科学研究補助金  
21世紀型医療開拓推進研究事業  
『糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立』研究  
分担研究報告書

2型糖尿病性腎症の発症および進展に関する疾患感受性遺伝子の同定  
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：動物モデルを用い、2型糖尿病および糖尿病性腎症の責任遺伝子座を検索するため、QTLマッピングを施行した。腎障害の指標と考えられる尿中アルブミンの程度を規定する遺伝子座と糖代謝異常を規定する遺伝子座は異なっており、2型糖尿病と糖尿病性腎症はその発症において異なる遺伝的素因を持つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒトの2型糖尿病および糖尿病性腎症は、いずれもその発症に遺伝的因子の関与が示唆されている。しかしながら、2型糖尿病は疾患として不均一であり、責任遺伝子座の同定は極めて困難である。一方、動物モデルは遺伝的に均一であり、2型糖尿病および糖尿病性腎症のような多因子疾患の遺伝的解析には極めて有用である。動物モデルでの解析により疾患感受性に連鎖する遺伝子マーカーや候補遺伝子が明らかになれば、動物とヒトとの染色体相同性を用いてヒトでの疾患感受性遺伝子の検索が可能となる。本研究の目的は、動物モデルを用い、マイクロサテライトDNA解析法を応用して、2型糖尿病および糖尿病性腎症の責任遺伝子座を同定することである。

B. 研究方法

1) マウス

KK/Ta マウスとコントロールマウスであるBALB/cマウスを用いて (BALB/c × KK/Ta)F1マウスおよび、KK/Ta × (BALB/c × KK/Ta)F1退交配マウスを208匹作成した。

2) 表現形質

各マウス系（すべて雄マウス）について以下に示す表現形質を任意の週齢において測定した。

A. 体重 8週齢より36週齢まで8週齢ごとに測定した。

B. BMI 36週齢屠殺時に身長およびBMIを測定した。

C. 空腹時血糖および耐糖能異常

12週齢より8週ごとに糖負荷試験を施行し、空腹時血糖

および2時間後の血糖値を測定した。両者の合計を耐糖能の指標とした。

D. 血清インスリン値

20週齢時に糖負荷試験前後の血清インスリン値を測定し、その合計値を高インスリン血症の指標とした。

E. 血清トリグリセライド・総コレステロール値

20週齢時に酵素比色法にて測定した。

F. 腎障害の評価

20週齢および28週齢の2回、尿中アルブミンをELISA法にて測定し、その合計値を腎障害の指標とした。

3) 遺伝子型の決定

KK/Ta × (BALB/c × KK/Ta)F1退交配マウスの尾よりDNAを抽出し、性染色体を除くマウスゲノム上をほぼ均等にカバーする101個のマイクロサテライトマーカーを用いて遺伝子型を決定した。

4) 連鎖解析および統計

A. 作成した退交配マウスを対象に空腹時血糖、耐糖能、高インスリン血症、血清トリグリセライド・総コレステロール値、体重、尿中アルブミンの表現型に関して量的形質のマッピング (QTL mapping) をMap Manager QTソフトウェアを用いて行った。

B. Map Manager QTにおいては、LOD score 1.9以上をsuggestive linkage、3.3以上をsignificant linkageとした。

C. 研究結果

1) KK/Taマウスの糖代謝異常を規定する遺伝子座が3つの異なる染色体領域にマップされた。耐糖能異常を規定する遺伝子座は染色体の6番に、空腹時高血糖は、染色体の12番と15番にマッピングされた。

2) 高トリグリセライド血症を規定する遺伝子座は、染色体4番と染色体8番にマッピングされ、前者は体重と、後者は高インスリン血症とsuggestive linkageを認めた。

3) 腎障害の指標と考えられる尿中アルブミンとマイクロサテライトマーカーとの連鎖解析の結果、尿中アルブミンの程度を規定する遺伝子座が染色体2番のテロメア側に認められた。

D. 考察

2型糖尿病性腎症に関与すると考えられる尿中アルブミンの程度を規定する遺伝子座が新たにマッピングされたが、糖代謝異常を規定する遺伝子座とは異なっており、2型糖尿病と糖尿病性腎症はその発症において異なる遺伝的素因を持つ可能性が示唆された。

E. 結論

尿中アルブミンの程度を規定する遺伝子座が染色体2番のテロメア側に認められた。この領域は、ヒト染色体の20番と相同性があり、2型糖尿病性腎症の候補遺伝子

として興味深い遺伝子がいくつか存在するため今後、更なる検討を加えたい。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

Shike T, Hirose S, Kobayashi M, Funabiki K, Shirai T, Tomino Y: Susceptibility and negative epistatic loci contributing to type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in a KK/Ta mouse model. *Diabetes* 50: 1943-1948, 2001