

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、生物統計解析を行うため、「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」の多施設共同研究進捗状況を検討した。2002年3月末で127例が登録され、その内115症例が蛋白制限食群（57症例）および通常蛋白食群（58症例）に振り分けられ観察期に移行している。観察開始時の臨床的特徴には2群間で差を認めなかった。2002年3月末における経過観察期間は、0～46ヶ月であるが、観察が3年以上にわたる症例数は、未だ30例であった。生物統計解析には目標200症例数を達成する必要がある。

A. 研究目的と方法

「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い、糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の科学的根拠を検証する目的で、本研究の進捗状況を検討する。

B. 研究結果

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、観察開始時の特徴は、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。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群に振り分けられていた。観察期の患者数も115症例であった。観察期における対象症例数で、かつ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生物解析を行なうには、症例数が未だ絶対的不足状況である。さらに、観察期における蛋白制限食群と通

常蛋白食群における蛋白摂取量は、食事調査による蛋白摂取量は両群間では有意な差が認められたが、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量には差を認めなかった。

C. 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、目標200症例を達成することにより、生物統計解析が行なえる。さらに、食事指導の強化を推進することにより、蛋白制限食群と通常蛋白食群間の蛋白摂取量を、観察期を通じてそれぞれ蛋白制限群(0.8 g/kg/day)と通常蛋白群(1.2 g/kg/day)の2群に分けることが必須である。

D. 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、生物統計解析を行なうには、食事指導の徹底化を行うとともに、目標200症例へ向けて登録推進が望まれる。

F. 研究発表

なし

総合研究報告書

糖尿病性腎症患者における蓄尿および食事記録からの栄養摂取量の比較推計

分担研究者 山田 研一 国立佐倉病院 臨床研究部長

研究協力者 平野 和保 国立療養所北潟病院 管理栄養士

研究要旨：糖尿病性腎症の食事療法において、蛋白制限食を行うにあたりエネルギー摂取量は極めて重要なことである。蛋白制限時においても体格に応じた適正なエネルギー摂取を維持しなければいけないことは周知である。本研究の栄養摂取量の特徴として、エネルギー摂取の増減にともない蛋白摂取も増減していたことから、適正なエネルギーを維持したままで蛋白摂取量のみを制限することは重要なポイントである。食事記録による推計蛋白摂取量と蓄尿による推計蛋白摂取量の比（食事／蓄尿）はエネルギー摂取率の低下とともに低下していた。著しい低エネルギー摂取においては、窒素出納が負、すなわち摂取窒素量のわりに排泄窒素量が増加し、異化亢進の可能性が示唆された。またこの場合、蓄尿による推計値より食事記録による推計値が低く見積もられ、逆に高エネルギー摂取では蓄尿による推計値より食事記録による推計値が高く見積もられる可能性もあるので考慮することが必要である。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の予防には、血糖値のコントロールや血圧管理が重要であり、進展防止のため蛋白制限食が勧められている。しかし、外来患者において蛋白摂取量や血圧管理に重要である塩分摂取量を把握することは容易ではない。栄養摂取量の推計は一般に食事記録により行われることが多い。しかし、その実施方法や対象者の状況がその精度に大きく影響し、患者および被験者の主観的要素も強く反映されることから、正確に把握出来ないことも少なくない。一方、24時間蓄尿による蛋白や塩分摂取量の推計は、客観的なデータであるため、蓄尿が正確に実施されていれば摂取栄養量を評価する場合、一般的に精度は食事記録よりも高いと考えられている。しかし、エネルギー摂取レベルが窒素出納に影響を及ぼすことも知られており、蛋白摂取量の推計にも影響することが予想される。今回我々は、

外来における糖尿病性腎症患者の食事記録による栄養摂取量と蓄尿による推計値の比較検討を行い、栄養摂取量の推計における問題点を明確にすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

65歳以下の2型糖尿病患者100例（8年以上の罹患期間を有し、血清Cr値2.0mg/dl以下であり糖尿病性網膜症（SDR以上）を有し、かつ文章同意を得た症例）を対象に記述形式の食事記録に加えて、インスタントカメラによる写真撮影を行なった。食事記録の信頼度について各通院施設の栄養士により記録写真と聞き取り調査を基に3段階の評価を行った。食事記録による各栄養摂取量の推計は四訂日本食品標準成分表により算出した。また、対象者のエネルギー所要量について、第6次改定日本人の栄養所要量の性別・年齢区分別基礎代謝基準値、および生活

活動強度を日本人の平均的なものである「やや低い」の 1.5 として算出し、エネルギー摂取率（摂取量／所要量）を求めた。24 時間蓄尿により、尿素窒素、尿中蛋白、尿中塩分の計測を実施し蛋白および塩分摂取量を推計した。蛋白摂取量の推計には Maroni の式および新コプルの推定式を用いた。統計処理はカイ二乗検定、重回帰分析により行った。

（倫理面への配慮）

尚、本研究は患者さんへの説明文書を作成し、文書による同意を得て遂行した。

C. 研究結果

①対象症例の基礎的背景

対象症例の性別は、男性 42 例、女性 58 例であった。年齢は、平均 56.7 歳。糖尿病推定発症年齢は、平均 41.5 歳であった。糖尿病罹病歴は平均 15.4 年であった。糖尿病性腎症病期別には、正常アルブミン尿症例（ $\leq 30\text{mg/gCr}$ ）が 45 例、微量アルブミン尿症例（ $30\sim 300\text{mg/gCr}$ ）が 25 例、顕性腎症例（ $> 300\text{mg/gCr}$ ）が 30 例であった。

②食事記録による推計エネルギー摂取量と推計蛋白摂取量の関係

食事記録からの推計エネルギー摂取量と蛋白摂取量の関係は、有意の正相関（ $R^2 = 0.65$ ， $P < 0.001$ ）を示していた。

③食事記録と Maroni の式を用いた 24 時間蓄尿による推計蛋白摂取量の比較

24 時間蓄尿による尿中窒素排泄量から Maroni の式を用い蛋白摂取量の推計を行い、食事記録による蛋白摂取量の推計値と比較した。食事記録による蛋白摂取量の推計値の増加とともに蓄尿による推計値も増加し、正の相関関係が得られたが、

全体として蓄尿による推計値が食事記録の推計値に比し低値であった。

④食事記録と新コプルの式を用いた 24 時間蓄尿による推計蛋白摂取量の比較

24 時間蓄尿による尿中窒素排泄量から新コプルの式を用いた場合の蛋白摂取量の推計値と食事記録による蛋白摂取量の推計値との比較では、Maroni の式を用いた場合と同様に、正の相関関係が得られ、食事記録による推計値は蓄尿による推計値と比較的一致している結果となった。

⑤Maroni の計算式における係数の検討

Maroni の計算式の係数 31 に相当する、体重当りの食事摂取蛋白窒素と尿中の尿素および蛋白窒素の差についてエネルギー摂取率を考慮し検討した。係数の意味するものは、尿中の尿素・蛋白以外の窒素成分、糞中窒素や皮膚からの損失窒素などの合計である。係数はエネルギー摂取率の増加とともに高くなる傾向となり、エネルギー摂取量が所要量の 80～120% の間における平均値は 63 となった。

⑥食事記録と蓄尿による尿中塩分から求めた推計塩分摂取量の比較

蓄尿による尿中塩分から求めた推計塩分摂取量と食事記録による推計塩分摂取量を比較においては、両者に正の相関関係はみとめられるが、全体としてばらつきが非常に大きい結果であった（ $R^2 = 0.043$ 、 $P < 0.05$ ）。

⑦食事記録の評価と栄養摂取量の推計

蓄尿による推計蛋白摂取量と食事記録の推計蛋白摂取量の差が $\pm 20\%$ 以内とほぼ合致したものは全症例では 49%であったが、食事記録が「完全である」と評価されたものでは 67%と高かった。また、蓄

尿による推計塩分摂取量と食事記録の推計塩分摂取量の差が±20%以内とほぼ合致したものは全症例で36%と低かったが、食事記録が「完全である」と評価されたものでは50%であった。

⑧食事記録と蓄尿による推計蛋白摂取量の比に及ぼすエネルギー摂取率の影響

食事記録による推計蛋白摂取量と Maroni の計算式の係数を修正し求めた推計蛋白摂取量の比（食事／蓄尿）に及ぼすエネルギー摂取率の影響については、エネルギー摂取率の増加とともに両者の比は増加し正の相関関係がみられた ($R^2=0.21$, $P<0.001$)。

D. 考察・結論

糖尿病性腎症の食事療法において、蛋白制限食を行うにあたりエネルギー摂取量は極めて重要なことである。蛋白制限時においても体格に応じた適正なエネルギー摂取を維持しなければいけないことは周知である。本研究の栄養摂取量の特徴として、エネルギー摂取の増減にともない蛋白摂取も増減していることから、適正なエネルギーを維持したままで蛋白摂取量のみを制限することは重要なポイントである。食事記録による推計蛋白摂取量と蓄尿による推計蛋白摂取量の比（食事／蓄尿）は、エネルギー摂取率の低下とともに低下していた。著しい低エネルギー摂取においては、窒素出納が負、すなわち摂取窒素量のわりに排泄窒素量が増加し、異化作用が亢進している可能性を示唆していると考えられる。また蓄尿による推計値より食事記録による推計値が低く見積もられ、逆に高エネルギー摂取では蓄尿による推計値より食事記録による推計値が高く見積もられる可

能性もあるので考慮することが必要である。新コプルの推計式を用いた摂取量は食事記録からの推計摂取量と比較的によく一致したが、Maroni の推計式を用いた摂取推計値は食事記録からの推計値と比較して低値となっており、係数を修正して利用することが適切と考えられた。

塩分摂取量の食事記録及び蓄尿による推計について、蛋白摂取量の比較推計に比べて、ばらつきが大きい結果となった。このことは食事記録と共に行なったインスタントカメラによる記録写真が、食品の量や大きさなど食事摂取量の把握に大きく役立ったと思われるが、塩分摂取については、写真からの食事摂取量の計測および補正が困難であったことによるものと考えられた。謝辞：本研究にあたり多大なご協力をいただいた、全国国立病院・療養所の医師・栄養士の諸先生方に深く御礼申し上げます。また、事務局を担当していただいた、畠山恵美子、羽野保代女史の労に感謝いたします。

E：発表論文

- 1) 「Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus」
Clinical Nephrology, Vol.55,357-364, No 5, 2001.
- 2) 「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 Nephrology, Vol.56, 96-103, No.2, 2001.

E. 結論

1998年から2001年末で、Diabetic nephropathy or DM and nephropathy をキーワードとしてMedline から77論文を抽出した。

F. 研究発表

なし

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：糖尿病性腎症診療ガイドの作成

分担研究者 羽田 勝計 滋賀医科大学第三内科講師

研究要旨 「糖尿病性腎症診療ガイドの作成」のため、糖尿病性腎症の診断方法および血糖管理、血圧管理等の治療に関するランダム化比較試験の抽出作業を、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始した。1998年から2001年末で、Diabetic nephropathy or DM and nephropathy をキーワードとして Medline から 77 論文を抽出した。

A. 研究目的

糖尿病性腎症に関する診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

糖尿病性腎症に関する診療ガイドラインを作成するため、腎症の診断法、血糖管理、血圧管理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下記の如く構成する。

日本腎臓学会

黒川清 東海大学医学部

荒川正昭 新潟大学

堺秀人 東海大学医学部

富野康日己 順天堂大学医学部

榎野博史 岡山大学医学部

日本糖尿病学会

岩本安彦 東京女子医科大学

猪俣茂樹 秋田県立成人病センター

片山茂裕 埼玉医科大学

羽田勝計 滋賀医科大学

守屋達美 北里大学医学部

折笠秀樹 富山医科薬科大学

C. 研究結果

糖尿病性腎症の診断方法および血糖管理、血圧管理等の治療に関するランダム化比較試験の抽出作業を、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始した。1998年から2001年末までの Medline データベースから 77 論文を抽出した。

D. 考察

本研究により、ランダム化比較試験を基に診療ガイドを作成することは、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。

糖尿病性腎症の診断、各種治療法に関して科学的根拠に基づく診療ガイドラインを作成する。来年度には、検索した研究論文のイビデンスの水準により、診療ガイドラインに関して勧告の強さとしてグレードを決定するとともに、眼科、循環器科、およびその他の関係専門化の意見を聞く。

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」に関する多施設共同研究（事務局）

分担研究者 古家 大祐 滋賀医科大学第三内科助手

研究協力者 猪俣 茂樹 秋田県立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」の多施設共同研究の事務を担当した。平成13年11月6日に全体会議を招集するとともに、登録の推進、食事指導の徹底化を図った。平成14年3月末で、127症例を登録し、その内115例が観察期に移行している。また、各症例の蛋白摂取状況を定期的に評価したのち、担当医師・栄養士にフィードバックしている。

A. 研究目的

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」の多施設共同研究の事務を担当し、多施設共同研究が円滑に推進することを目的とした。

B. 研究方法

1.全体会議の開催：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、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った。

2.食事指導の評価とそのフィードバック
山田研一班員とともに、観察期の各症例に関して、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ヵ月毎に担当医師・担当栄養士に通知している。

C. 研究結果

平成13年11月6日、国立がんセンター内、国際研究交流会館 国際会議場において全体会議を開催した。全35施設のうち30施設が参加し、平成10年度から12年度の厚生科学研究補助金にて開始した健康科学総合研究事業の「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が、引き続き厚生科学研究補助金 21世紀型医療開拓推進事業として継続していくことを報告した。また、本研究の進捗状況として、平成13年10月末で登録126症例、観察期に入った症例108例（蛋白制限食 54例、通常蛋白食 54例）であるが、未だ目標症例数200例に達しておらず、今後も参加施設の協力が必要であることを報告した。ついで、尿素窒素の尿中排泄量から算出した蛋白摂取量が蛋白制限食群と通常蛋白食群で差がないことを示し、栄養指導のさらなる徹底化が必要であることが議論された。栄養指導の強化に、カメラ撮影、糖尿病性腎症食品交換表の使用、デジタルスケールの使用すること、さらに3ヵ月毎に蛋白摂取量を担当医師・担当栄養士への通知を継続していくこととした。また、症例の登録、観察期の検査の円滑な推進のため、データセンターと検査センターとの連絡網の再点検を行なった。

D. 考察

多施設共同研究は円滑に推進しているが、

本研究目的である「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得るためには、目標登録症例数 200 例へのさらなる登録が必要であり、事務局から参加施設への登録推進の連絡を継続していく。同時に食事指導の強化を図るためには、蛋白摂取量の評価およびその連絡の継続が必要である。

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行なわれている。

F. 研究発表

なし