

# 添付資料 (Ⅲ)

21世紀型医療開拓推進研究事業 [AngII Project]

厚生科学研究事業 (21世紀型医療開拓推進研究事業)

難治性腎疾患の進展抑制の為の新たな指標作成と

それに基づく治療指針作成に関する研究

糖尿病性腎症Study

(Ang II Project)

— Ang II Project 多施設共同研究プロトコール —

(糖尿病性腎症グループ)

## 概要と目的

糖尿病性顕性腎症の腎障害進展に対する機能性内在性アンギオテンシンⅡ受容体機構の臨床的意義及びアンギオテンシンⅡ受容体阻害による腎症進展抑制効果とその個体反応特性に及ぼす環境因子と遺伝因子の関与を明らかにする為の臨床的研究

## 【対象症例】

### 〔1〕 選択基準

1. 2 型糖尿病であること
2. 糖尿病推定罹病期間 5 年以上かつ糖尿病性網膜症（過去又は現在）を有すること（腎生検で糖尿病性腎症が確認されていれば可）
3. 登録時 70 歳以下であること
4. HbA1c<10.0%であること
5. 血清 Cr 値（酵素法）<2.0mg/dl であること
6. 厚生労働省糖尿病性腎症病期分類第 3 期に相当すること  
随時尿蛋白（+）（別個の尿で 2 回以上）であり、その後 24 時間蓄尿（今回は栄養調査時のものでも可）で 0.5g/日以上、5.0g/日未満が確認された症例
7. ACE 阻害剤、AT1R 拮抗剤（ARB）が投与されていないか、又は少なくとも観察期前 4 週間以上 wash out されていること
8. 浮腫を認めないこと（ループ利尿剤の使用は禁）
9. 外来随時血圧（観察期の平均）が 140/90mmHg 未満（ACE-I、ARB 以外の薬等でコントロール可）の症例
10. 同意が文書で得られていること

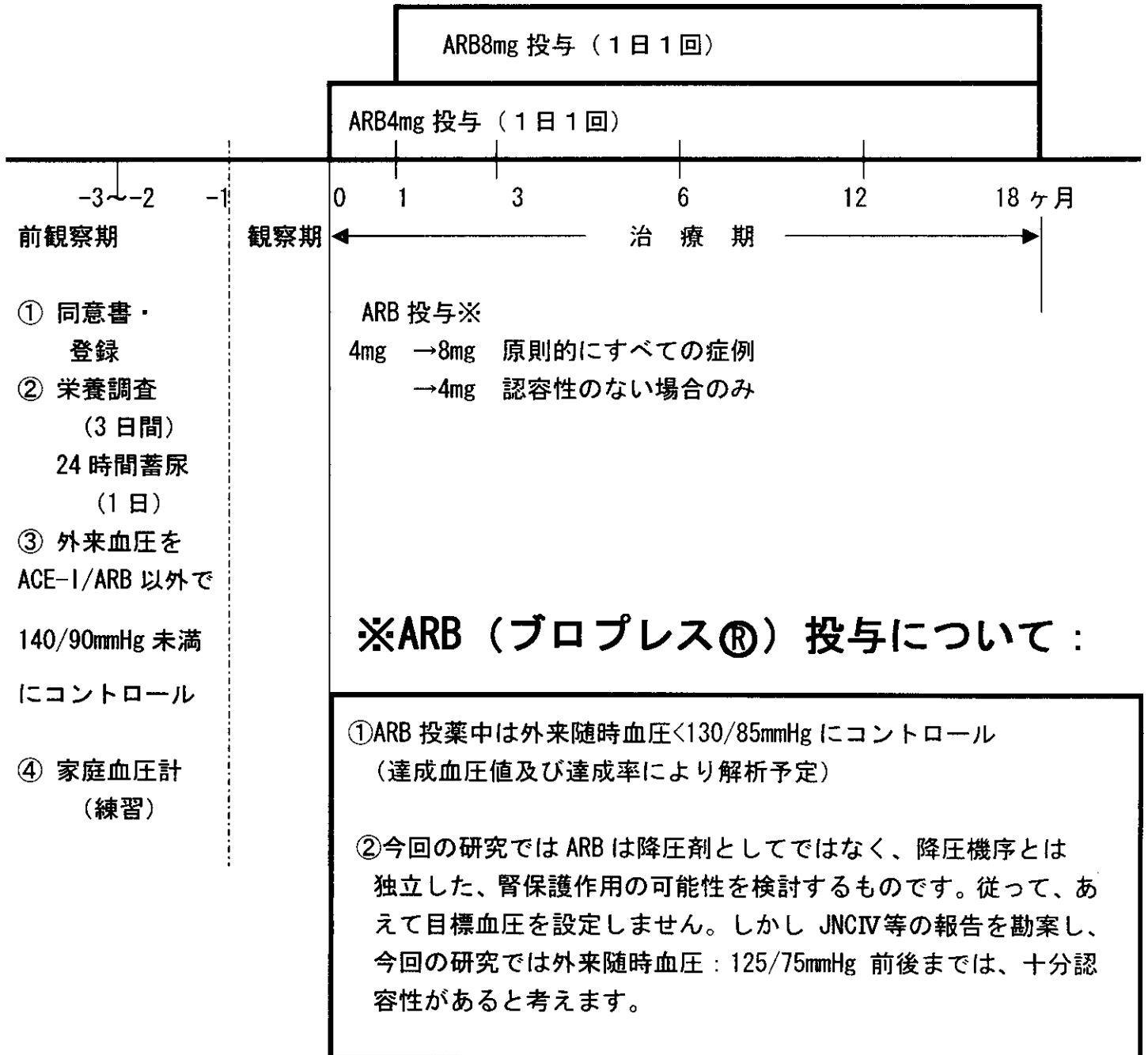
### 〔2〕 除外基準

1. 持続性血尿（沈渣；RBC>10/HPF）を有する症例。ただし、腎生検で糖尿病性腎症と診断されたものはこの限りではない。
2. 慢性及び反復性尿路感染症を有する症例
3. 他の慢性炎症性疾患を合併している症例
4. 2 次性糖尿病患者
5. 心不全や重篤な肝障害を有する症例
6. 血清 K>5.0mEq/l を呈する症例
7. 妊娠の可能性のある症例
8. 主治医が不相当と考えた症例

### 〔3〕 その他

本研究期間中（観察期及び治療期）は、食事食塩・蛋白摂取量、抗脂剤、抗血小板剤の変更は可能な限りしない。変更した場合、理由を記載してください。

## ARB（プロプレス®）投与スケジュール



## 【解析項目】

- (1) 腎機能変化（尿蛋白、尿 Alb、尿IV型コラーゲン、尿フィブロネクチン、ケモカイン、サイトカイン、1/Cr 等の変化）
- (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

## 【解析方法】

- (1) 群内変化
- (2) 2群間比較 (Responder/non-responder)

## 【End-point】

- (1) ARB を 18 ヶ月投与終了時点
- (2) ARB 投与中血清 Cr 値 $>4.0\text{mg/dl}$  になった時点

## 【中止基準】

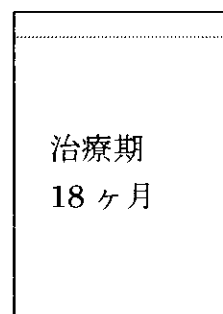
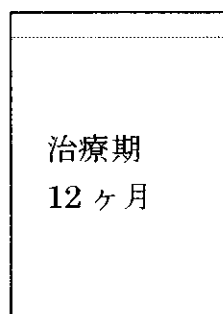
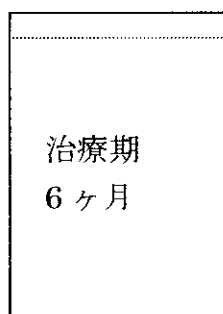
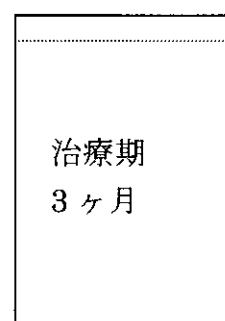
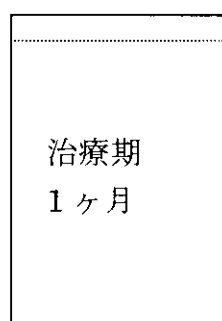
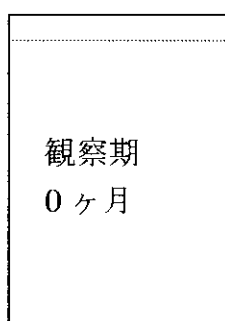
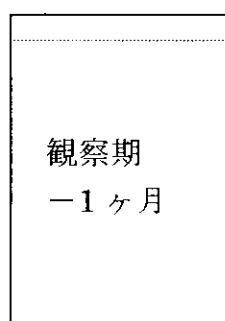
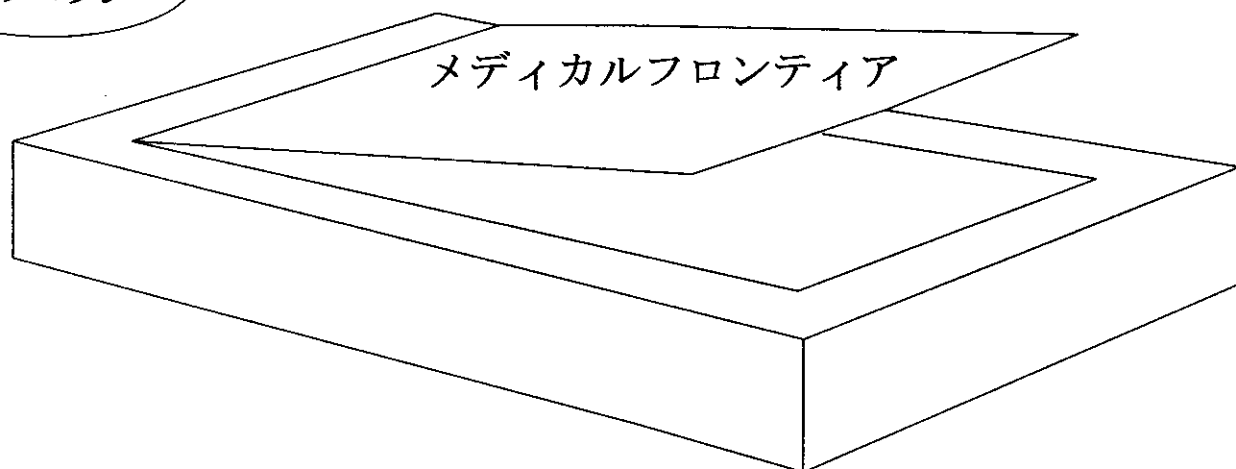
- (1) ARB 投与中血清 K $>6.0\text{mEq/L}$  になった時点。6.0mEq/l 以下でも主治医が危険と判断したら中止可
- (2) その他の副作用出現時
- (3) 主治医が研究継続を不可と判断した時点
- (4) 患者から同意撤回の申し出が合ったとき

# 実施手順書

## 実施手順

中央集中検査の伝票、採血管および分離用スピッツは、1人分(7期間全て)を1セットとし、キットにして各施設へ配布いたします。

1人分



## 【 I 】 家庭血圧管理

- ① 家庭血圧測定は、2 回/1 日（起床後 1 時間以内 ARB 服用前・就寝時）座位で
- ② 少なくとも 1 週間/1 ヶ月の連続測定
- ③ 測定値はコンピューターで管理。同時に患者さんへ記録用紙を配布し、本人による記録を取る。
- ④ 血圧計からコンピューターへデータの吸い上げ→データをテキスト保存し事務局へ e-mail または FD にて送付。
- ⑤ 血圧計のコンピューター接続が困難な施設は、患者記録用紙よりデータをエクセルに手入力→事務局と相談のうえ e-mail または FD にて送付（エクセル書式は事務局より配布）。

## 【Ⅱ】食事・栄養調査

- ① 食事・栄養調査は全研究期間中 2 回（前観察期と投与 12-18 ヶ月目）行ってください。
- ② 3 日間の食事日記（栄養士）と第 3 日目の 24 時間蓄尿をお願いします。  
  
（3 日目が患者さんの休日になるようにするのがコツです）
- ③ 尿量は、指定の蓄尿ボトル（各施設に配布いたします）で高さを cm で記載していただき、一部（10ml×2 本）を凍結して外来日に持参していただきます（高さからの換算で全尿量は計算できます）。
- ④ 貴施設での測定項目（蓄尿 1 本を使用）：尿量（cm）・尿蛋白定量・U-Na・U-K・U-Ca・U-P・U-Cl・U-Cr・UN
- ⑤ 1 本は専用の依頼伝票と一緒に SRL へ提出
- ⑥ 食事記録の送付：3 日目の食事記録を栄養士が記入漏れなど無いようチェックし、純摂取量を専用の調査用紙に記載して、事務局（国立佐倉病院）宛て郵送してください。



## 中央集中検査項目

### 【I】尿検査

- ①ケモカイン等特殊尿検査はすべて早朝尿で行い、1回につき5ml/スピッツ×3本とIV型コラーゲン用容器を当研究班専用の伝票と共にSRLへ提出
- ②一般尿所見（定性と沈渣）については、来院時随時尿にて各施設にて測定

今回の研究では、ARBの腎機能への効果を早朝尿にてfollowします。蛋白尿/gCr、アルブミン尿/gCr、IV型コラーゲン/gCr 更にNOx/gCr 排泄以外に、Mφ機能を推定する為にMCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、IL-6及びTGF $\beta$ を同時に尿沈渣にて測定します。これらのケモカイン等は当然尿沈渣異常を呈する尿路感染により影響されます。早朝尿提出時は、必ず随時尿による尿沈渣を行い、異常の有無を確認してください。急性尿路感染等の場合は、感染症治療後、前値に復値後再提出をお願いします。

下記尿検査はすべて遠心（1000G・5分）を行いその上清を使用

尿アルブミン濃度	B-1・T-0・-1・-3・-6・-12・-18ヶ月の早朝尿（5ml×3本）を遠心しその上清を凍結しSRLへ 遠心；1000G 5分
尿クレアチニン濃度	
尿蛋白濃度	
尿ケモカイン・サイトカイン	

専用容器（スピッツ）は患者さんへ直接渡し、採尿してきてもらう。

尿中IV型コラーゲン	専用容器（5ml）にて冷蔵でSRLへ
------------	--------------------

## 【Ⅱ】血液検査

## 特殊脂質代謝検査； (必ず空腹で採血)

リポ蛋白分画ディスク電気泳動 等	T-0・-6・-12・-18ヶ月の血清 (プレーン採血) を冷蔵でSRLへ
------------------	---------------------------------------

## 遺伝子調査；

DM腎症候補遺伝子DNA多型性 (EDTA2Na採血:7ml×2本)	B-1 全血のまま室温にてSRLへ
酸化ストレス酵素RNA発現 (EDTA2Na採血:7ml×1本)	T-0・T-6 全血のまま室温にてSRLへ

## 特殊検査；

特殊検査(1) (3.8%クエンNa 4.5ml採血)	凝固線溶系	T-0・-6・-12・-18 血漿分離後凍結しSRLへ
特殊検査(2) (EDTA-2Na 2ml採血)	血漿レニン活性/ 血漿アルドステロン値	観察期に1回のみ 座位にて採血 血漿分離後凍結しSRLへ

## 測定可能な施設のみ；

特殊検査(3) (EDTA-2Na 2ml採血)	血漿TGFβ1	T-0・-6・-12・-18
-----------------------------	---------	----------------

## ※TGFβ1採血方法

採血後、直ちに氷冷して下さい。

氷冷10~60分後、冷却遠心4℃・30分・1000Gにて血漿を分離後凍結しSRLへ

## 各期間での検査項目

期間	前	← 観察期 →		← ARB 治療期 →				
	観察期							
期間コード	B-2 (-8W)	B-1 (-4W)	T-0 (0W)	T-1 (4W)	T-3 (12W)	T-6 (24W)	T-12 (48W)	T-18 (60W)
月/日	/	/	/	/	/	/	/	/
同意文書登録	取得							
Wash out	開始							
ARB 投与量		0mg	投与 開始	4mg	原則 8mg/日 →			
随時採血		○		○		○	○	○
随時尿沈渣		○	○	○	○	○	○	○
家庭血圧	練習 期間	○		○	○	○	○	○
脂質検査 (一般)		○				○	○	○
FBS/IRI		○					○	
食事栄養調査 (3日間) +24時間蓄尿	○						○	
尿IV型 Coll・ 尿 NOx・尿 alb・ 尿ケモカイン		○	○	○	○	○	○	○
脂質検査 (特殊)			○			○	○	○
凝固系			○			○	○	○
血漿 TGFβ1			○			○	○	○
血漿 PRA/Ald			○					
遺伝子(DNA)		○						
酵素 RNA 発現			○			○		

# 調査票

# 調 査 票

## 糖尿病性腎症調査 新規登録患者調査表

記載年月日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

貴施設名：\_\_\_\_\_ 記載者氏名：\_\_\_\_\_

該当する番号か記号を選択、又はご記入ください。

患者氏名【 _____ 】	
貴施設カルテ番号【 _____ 】	
性別	1.男 2.女      年 齡      歳
患者同意	同意取得日：      年      月      日
家族歴 一親等 (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 嚢胞腎 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)
DM 診断時年齢	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
腎生検施行	有 ・ 無 (有の場合施行年月：      年      月)

## 【糖尿病性腎症以外の合併症調査】

記載日： 年 月 日

網膜症※	左：1. 単純性 2. 前増殖性 3. 増殖性 4. 黄斑症 5. 失明 6.PC 済
	右：1. 単純性 2. 前増殖性 3. 増殖性 4. 黄斑症 5. 失明 6.PC 済
末梢神経障害	0. 無 1. 有
自律神経障害	0. 無 1. 有
足病変	0. 無 1. 有
虚血性心疾患	0. 無 1. 有
脳血管障害	0. 無 1. 有
ASO	0. 無 1. 有

※ 腎生検で糖尿病性腎症と診断された症例は、網膜症がない症例もある可能性があります。  
その場合は、下段に別記（網膜症 無、腎生検 有）して下さい。

【一般血液検査成績】 ※検査報告書のコピーをそのまま添付可

期 間		←観察期→		← ARB 治療期 →					
期間コード		B-1 or T-0		T-1	T-3	T-6	T-12	T-18	
検査項目									
一 般 血 液 検 査	BUN (mg/dl)								
	Cr (mg/dl)								
	TP (g/dl)								
	Alb (g/dl)								
	Na (mEq/l)								
	K (mEq/l)								
	Cl (mEq/l)								
	Ca (mg/dl)								
	Pi (mg/dl)								
	UA (mg/dl)								
	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )								
	Hb (g/dl)								
	Ht (%)								
血 糖 管 理	空腹時血糖 (mg/dl)								
	空腹時 IRI ( $\mu\text{U/ml}$ ) (インスリン非投与例)								
	HbA1c (%)								
食 事 療 法	カロリー制限 有無	+	-						
	指示量 (kcal/kg 標準体重)								
	蛋白制限 有無	+	-						
	指示量 (g/kg 標準体重)								
	塩分制限 有無	+	-						
食塩摂取指示量 (g/日)									
薬 物 療 法	SU 剤	+	-	+	-	+	-	+	-
	BG 剤	+	-	+	-	+	-	+	-
	インスリン抵抗改善剤	+	-	+	-	+	-	+	-
	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤	+	-	+	-	+	-	+	-
	インスリン	+	-	+	-	+	-	+	-
	使用単位 (U)								

※このページの項目は各施設にて伝票、スピッツの準備をお願いします。

## 【血圧管理-1】

期間コード			T-0	T-1	T-3	T-6	T-12	T-18
現在の治療	ARB 以外の 降圧剤	なし	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
		Ca 拮抗剤	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
		$\beta$ -blocker	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
		$\alpha$ -blocker	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
		$\alpha\beta$ -blocker	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
	利尿剤	中枢性交感神経遮断剤	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
		塩類利尿剤	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
		ループ系利尿剤	-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
その他の薬物治療	抗血小板剤	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	
	その他の薬物治療	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	

## 【血圧管理-2】（外来随時血圧値）

期 間	← 観察期 →		← ARB 治療期 →				
期間コード	B-1	T-0	T-1	T-3	T-6	T-12	T-18
測定日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
外来随時血圧 (座位) mmHg	/	/	/	/	/	/	/
外来随時血圧 (臥位) mmHg	/	/	/	/	/	/	/

## 【血圧管理-3】

家庭血圧測定：実施手順書を参照



## 【脂質代謝調査】

期間コード	T-0	T-1	T-3	T-6	T-12	T-18
脂質代謝異常	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
高脂血症治療	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
a. HMG CoA 還元酵素阻害剤	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
b. フィブラート系	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
c. プロブコール	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
d. ニコチン酸製剤	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-	+・-
e. その他の高脂血症治療薬 ( )	+・- ( )	+・- ( )	+・- ( )	+・- ( )	+・- ( )	+・- ( )

(原則的に研究期間中は抗脂剤の変更は禁)

※抗脂剤変更理由 ( )

## 【各施設での脂質代謝検査】

(必ず空腹で採血)

期間コード	T-0	T-6	T-12	T-18
測定日	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
T-CHO (mg/dl)				
TG (mg/dl)				
HDL-C (mg/dl)				

## 【尿関連検査：来院時随時尿検査一般（沈渣も含む）】

期 間	← 観察期 →		
	←		→
期間コード	B-1	T-0	T-1
測定日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
尿蛋白定性（試験紙法） 1.- 2.± 3.+ 4.++以上	1・2・3・4	1・2・3・4	1・2・3・4
尿沈渣 1.正常 2.異常	1・2	1・2	1・2
尿沈異常の場合 赤血球 1.<10/HPF 2.10~50/HPF 3.>50/HPF	1・2・3	1・2・3	1・2・3
白血球 1.0-1/HPF 2.1-5/HPF 3.6-10/HPF 4.10~50/HPF 5.>50/HPF	1・2・3・ 4・5	1・2・3・ 4・5	1・2・3・ 4・5
細菌 1.- 2.+ 3.++/HPF	1・2・3	1・2・3	1・2・3

← ARB 治療期 →			
T-3	T-6	T-12	T-18
年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
1・2・3・4	1・2・3・4	1・2・3・4	1・2・3・4
1・2	1・2	1・2	1・2
1・2・3	1・2・3	1・2・3	1・2・3
1・2・3・ 4・5	1・2・3・ 4・5	1・2・3・ 4・5	1・2・3・ 4・5
1・2・3	1・2・3	1・2・3	1・2・3

# 添付資料 (IV)

21世紀型医療開拓推進研究事業 [AngII Project for IgA nephropathy]

## 厚生科学研究事業 (21世紀型医療開拓推進研究事業)

難治性腎疾患の進展抑制の為の新たな指標作成と

それに基づく治療指針作成に関する研究

IgA 腎症に対するアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の

効果に関する検討

(*Ang II Project for IgA nephropathy : APA*)

—— APA 多施設共同研究プロトコール ——

(IgA 腎症グループ)

### 概要と目的

アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) がもたらす糸球体血圧の低下, 尿細管機能変化, およびそれらによる尿蛋白の減少が, IgA 腎症の糸球体硬化・間質病変の進展を抑制することが報告されている。本研究の目的は, IgA 腎症の疾患活動性や環境因子およびアンギオテンシン関連遺伝子多型が ARB の尿蛋白減少効果にどのような影響を及ぼしているのかを, 個体特性の観点から明らかにすることである。

## 【対象症例】

### 〔1〕 選択基準

1. IgA 腎症であることが腎生検で確認されていること
2. タンパク尿を伴う腎疾患患者の至適血圧\*125/75mmHg 以上の高血圧を有すること (\*Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Ann Intern Med 1995)
3. 腎生検で判断された疾患活動性が現在も持続していると考えられる症例であること (腎生検から現時点までにステロイドや免疫抑制薬などが新たに投与開始されていないこと。また、腎生検前よりステロイドが投与されている例では現在までにその量に変更されていないこと)
  - \* 腎生検が1年以内に行われていることが望ましい
4. 外来蓄尿で一日尿蛋白量が0.5g以上であること (なるべく自宅安静にして蓄尿し、変動が大きい場合にはずれ値と判断したデータは除外する)
5. 65歳以下であること
6. 血清Cr値 (酵素法) <2.5mg/dl であること
7. ACE阻害薬, ARBが投与されていないか, 少なくとも4週間以上 wash out されていること
8. 一過性急性増悪期ではないこと
9. 外来血圧が140/90mmHg未満であること (Ca拮抗薬等でコントロールする)
10. 腫を認めないか, またはコントロールされていること
11. 同意が文書で得られていること

### 〔2〕 除外基準

1. 他の腎疾患を有する症例
2. 慢性または反復性尿路感染症を有する症例
3. 慢性炎症性疾患 (RA, 慢性気管支炎など) を合併している症例
4. 糖尿病, 心不全, 重篤な肝障害などを有する症例
5. 血清K>5.0mEq/L
6. 妊娠の可能性のある症例
7. 主治医が不相当と考える症例