

20020539

厚生労働科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

「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14年度 総括研究報告書

主任研究者 吉川 隆一

平成 15(2003)年 3 月

## 目 次

I 総括研究報告	
「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	1
吉川 隆一	
II 分担研究報告	
1 「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する研究	5
吉川 隆一	
2 「糖尿病性腎症データベースの構築」に関する研究	14
堺 秀人	
3 「糖尿病性腎症の発症 進展」に関する研究	16
畠野 康日己	
4 「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する生物学的統計研究	18
大橋 靖雄	
5 「食事指導の評価」に関する研究	22
山田 研一	
6 「糖尿病性腎症診療カイトの作成」に関する研究	24
羽田 勝計	
7 「多施設共同研究（事務局）」に関する研究	26
古家 大祐	
III 研究成果の刊行に関する一覧表	28
IV 研究成果の刊行物 別刷	29

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床事業）  
総括研究報告書

研究課題 糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立  
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、①「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。② 糖尿病性腎症データヘースの構築に関するプロトコルを作成し、日本糖尿病学会・日本腎臓学会の倫理委員会に申請した。③ 糖尿病患者における血清シスタチンCか血清クレアチニンに取って代わる鋭敏な腎機能マーカーになり得ることを確認した。④「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」多施設共同研究の進捗状況の確認及び探索的な中間解析実施により、食事指導の強化と登録推進が必要であることか明らかとなった。⑤ アミノ酸摂取状況と糖尿病性腎症の病態進展についての検討により、腎症の病期進展群で各アミノ酸摂取量は減少しており、アミノ酸摂取は平均血圧値と逆相関関係を示した。⑥「糖尿病性腎症診療ガイドの作成」のため、糖尿病性腎症の病期分類を改定した。さらに、糖尿病性腎症の診断と治療に関するランダム化比較試験 126 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  
大橋靖雄 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 滋賀医科大学内科  
古家大祐 滋賀医科大学内科

した。本研究では、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ヘースの構築、糖尿病性腎症の発症 進展に関する研究、アミノ酸摂取状況と糖尿病性腎症の病態進展、及び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った。

A 研究目的

日本透析医学会の統計によると、2001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 38.1%を占め年々増加している。さらに、透析導入後の予後も他の腎疾患に比し極めて不良である。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を目的として、「糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立」を計画

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、テータ・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始した。

## 2 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、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) 2.0 mg/dl 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 の低下速度及び 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。

## 3 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テータ収集を行うために、これまでの他疾患における

全国患者テータベース構築より周到な準備を行なう。具体的には、非腎症糖尿病患者、糖尿病性腎症患者各 1 万人の計 2 万人を対象とする。調査は郵送法にて実施し、調査票を日本糖尿病学会及び日本腎臓学会の学会評議員に交付する。(a) 第 1 次調査（診療科の状況調査）は、過去 1 ヶ月間に受診した糖尿病患者数、糖尿病患者に占める腎症患者の割合、微量アルブミン尿の検査状況、今後の調査への協力可能性、倫理審査の方法を検討する。(b) 第 2 次調査（患者登録）は、第 1 次調査に基づいて施設ごとに登録患者数を指定し、学会評議員を通して主治医に調査票記入を依頼する。ただし非腎症患者と腎症患者の人数は指定せず、1 施設あたりの登録人数は最大 100 名程度とする。(c) 予後調査（追跡調査）は、1 次調査と同様に郵送法にて実施し、調査票を学会評議員に交付する。

## 4 糖尿病性腎症の発症・進展に関する研究

2 型糖尿病か原疾患と考えられる糖尿病性腎症患者 179 名 (Stage I (腎症前期) 68 例、Stage II (早期腎症期) 29 例、Stage IIIA (顕性腎症前期) 32 例、Stage IIIB (顕性腎症後期) 17 例、Stage IV (腎不全期) 28 例) を対象に、血清シスタチン C はテータ・ヘーリングシスタチンシアンセイにより測定した。

## 5 生物統計解析

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究進捗状況の確認、及び探索的な中間解析を実施した。

## 6 食事指導の評価

日本人 2 型糖尿病患者のアミノ酸摂取状況と糖尿病性腎症進展の病態との関連性を検討した。

## 7 糖尿病性腎症診療ガイドの作成

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」及び統計解析専門家との共同で継続している。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した。

## 8 多施設共同研究事務局

平成14年12月14日に「中間解析業務」に関する会議を行うとともに、登録の推進、食事指導の徹底化を図った。

### 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133症例か前観察期に仮登録されており、それら症例の内116名を、テータセンターにて、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。観察期間か、2002年12月末時点で登録から1年以上か経過しており、達成された尿素窒素からの蛋白摂取量か、観察開始前1時点以上あり、かつ観察期か2時点以上ある症例を対象として、中間解析を開始した。

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。尿素窒素からの蛋白摂取量は、両群間で差が見られなかったか、昨年と比較すると改善傾向にあった。

#### 2) 糖尿病性腎症データベースの構築

最低2万人規模のデータベースを構築する目的で、1次調査、2次調査、及び追跡調査プロトコールを作成した。また、平成

14年6月17日付け文部科学省 厚生労働省から勧告された「疫学研究に関する倫理指針」に則り、プロトコールの妥当性を日本糖尿病学会及び日本腎臓学会の倫理委員会に申請中である。

#### 3) 糖尿病性腎症の発症・進展に関する研究

Stage IIIAにおける血清シスタチンCは、Stage IおよびStage IIの値よりも有意に高値であった。一方、Stage IIIAにおける血清クレアチニンはStage I及びStage IIよりも有意に高値ではなかった。血清シスタチンCにおける曲線下面積(0.76)は、血清クレアチニンにおける曲線下面積(0.66)よりも高値であった。

#### 4) 生物統計解析

1997年12月より仮登録開始。2002年12月末で128症例か仮登録され、116症例か本登録を経て試験期間に移行した。そのうち移行後1年以上経過している患者数は101症例であり、目標解析対象症例数200症例に比し未だ十分ではないか、プロトコールの遵守状況の確認等を目的として、割り付け群ごとに試験期間に達成された尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量の分布を確認した。達成された蛋白摂取量の平均値(標準偏差)は、通常蛋白食群(1.2g/kg/day)では1.05(0.19)g/kg/day、蛋白制限食群(0.8g/kg/day)では0.99(0.18)g/kg/dayであった。

達成された平均蛋白摂取量か0.9 g/kg/day以下をL群、1.1 g/kg/day未満をM群、1.1 g/kg/day以上をH群と定義した時、観察開始時のCcr、血清Cr、尿中尿素窒素排泄量、体重は3群間で差が見られた。従って、上記の3群におけるイベント発生の群間比較は困難であった。

## 5) 食事指導の評価

アミノ酸摂取量は、算出し得る 18 種類のうちヒスチシンを除く 17 種類が、糖尿病性腎症の病期進展群で有意に減少していた。また、イソロイシン、ロイニン、シスチン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、ハリン、アルキニン、アラニン、アスパラギン酸、グリニン、プロリンの各摂取量は尿中 NOx 排泄と正相関を示し、その尿中 NOx 排泄は平均血圧値とは逆相関を示していた。

## 6) 糖尿病性腎症診療ガイドラインの作成

「糖尿病性腎症診療ガイドラインの作成」のため、糖尿病性腎症の病期分類を改定した。

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、2002 年末時点で 126 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っており、その医療費も飛躍的に増大している。

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」のランダム化介入研究により、糖尿病性腎症に対する食事療法のありかたが確立されると期待される。しかし、尿中尿素窒素から算出した蛋白制限食の遵守は、極めて困難であることも事実であり、患者に対するさらなる徹底した食事指導とその評価が重要であることが示唆された。

「糖尿病性腎症データベースの構築」とそれを基ついた前向き調査の実施は、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か可能となる。

これらに加え、各種ランダム化比較試験

を基に「糖尿病性腎症診療ガイドの作成」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の構築は、倫理委員会承認の後、全国 2 万人の登録を目指し開始していく。既に、2002 年末までの糖尿病性腎症に対する血糖・血圧の管理、食事療法、及び薬物療法に関するランダム化比較試験を抽出しており、それら水準レベルと報告の強さを基に各診療ガイドを作成する。この「糖尿病性腎症の包括的治療法の確立」研究は、わが国のみならず世界的にも切に望まれる研究であり、わが国の糖尿病患者のみならず保健医療に対して多大な貢献をもたらすと期待される。

## F 研究発表

- 1 糖尿病性腎症に関する合同委員会 糖尿病性腎症病期分類厚生省条の改定について 糖尿病 44 623, 2001
- 2 日本糖尿病学会 日本腎臓学会 糖尿病性腎症合同委員会 堺秀人、富野康日己、槇野博史、荒川正昭、巽川清、羽田勝計、守屋達美、猪俣茂樹、片山茂裕、岩本安彦 尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値についての検討 日本腎臓学会誌 44 427-431, 2002

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床事業）  
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 116 症例を蛋白制限食群（58 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。目標 200 症例数を目指して登録推進するとともに、食事調査及び尿中尿素窒素排泄量から算出した食事蛋白摂量か蛋白制限食群において通常蛋白食群より有意に低値となるよう食事指導を徹底化していく。

#### A 研究目的

日本透析医学会の統計によると 2001 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 38.1%を占め年々増加している。さらに、糖尿病性腎症からの透析患者の導入後の予後も他疾患に比し極めて不良であり、大きな医学的 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、中嶋真一  
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，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、他田理香  
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	異部市民病院 内科
医師，木田寛、久田あすさ、清水暁子	医師，家城恭彦
栄養士，山本辰子	栄養士，結城敦子
滋賀医科大学 第三内科	第二岡本総合病院
医師，羽田勝計、古家大祐	医師，紀田康雄
栄養士，岩川裕美	栄養士，田川麗子
奈良県立医科大学 第一内科	町立大淀病院 内科
医師，金内雅夫	医師，西浦公草
栄養士，蔵敷好美	栄養士，村野丈圭子
大阪大学医学部大学院医学系研究科	大阪労災病院 内科
医師，山崎義光	医師，野村誠
栄養士，熊代千鶴恵	栄養士，岡田貞子
長崎大学医学部附属病院 腎疾患治療部	佐世保市立総合病院 内科
医師，原田孝司、川崎英二	医師，浪江智
栄養士，松下七寶恵	栄養士，中川澄子
秋田赤十字病院 内科	大垣市民病院 内科
医師，村田雅彦	医師，青木孝彦
栄養士，土田美恵子	栄養士，清水睦美
財団法人大原総合病院	新潟県厚生豊栄病院 内科
医師，有我由紀夫、谷牧夫	医師，柄澤 良
栄養士，阿部美智子	栄養士，小坂浩子
君津中央病院 内科	総合病院取手協同病院
医師，内田大学	医師，椎貝達夫、小林隆彦
栄養士，江尻喜三郎	栄養士，小林君恵
共済組合三宿病院 内分泌代謝科	群馬大学医学部第二内科
医師，久保田孝雄	医師，宇都木敏浩
栄養士，荒木貞雄、馬嶋健	栄養士，佐藤夕路、桑原久世
順天堂大学浦安病院 内科	至誠会第二病院糖尿病内科
医師，林野久紀	医師，高野靖子
栄養士，尾崎眞五	栄養士，久保つき子
東京慈恵会医科大学 第二内科	大阪市立総合医療センター内科・透析部
医師，宇都宮一典	医師，今西政仁
栄養士，蒲池桂子	栄養士，藤原紀代子、数内節子
本厚木メディカルクリニック	旭川赤十字病院 内科
医師，金重秀明	医師，森川秋月
栄養士，宅万弘美	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，出添浩子、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

昭和大学藤か丘病院内科

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、糖尿病発症年齢（推定）か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（10 g/day 未満の

持続性蛋白尿 1 g/day 以上の蛋白尿あるいは、少なくとも1回の24時間尿でAER 200  $\mu$ g/min 以上を有し、かつ酵素法でsCr 2.0 mg/dl 未満)の症例。Jaff法にてsCr 2.0 mg/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、担当医が不適当と診断した症例。

### 2 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、及び 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、及び 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 15 年 3 月末、選択基準を満たす 133 症例が前観察期に仮登録されている。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 2.0 mg/dl 未満であった。

#### 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、テータ・センターにて、年齢、性別、血清 Cr 及び 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。観察期の患者数は 116 症例である。

#### 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 観察期症例数の観察期間は、図 1、2 に示

すように蛋白制限食群平均 32.11 ヶ月（1～51 ヶ月）、通常蛋白食群 30.25 ヶ月（3～55 ヶ月）であった。そこで、本年度は中間解析の関する会議を行い、主要解析項目・副解析項目に関する解析を開始することとした。

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明らかな差を認められた（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なかったか（図 4 左）、昨年と比較すると（図 4 右）、両群に差を認める結果となってきた。

### D 考察

登録症例数が 133 例と目標登録症例数に比し未だ少ないか、今後、登録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。食事調査から算出した蛋白摂取量は、すべての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。しかし、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量に関して、両群間に差が無く、かつ、ばらつきが大であった(蛋白制限食群,  $0.988 \pm 0.183$  g/kg/day,  $0.597 \pm 0.1392$  g/kg/day、通常蛋白食群,  $1.048 \pm 0.190$  g/kg/day,  $0.551 \pm 0.1645$  g/kg/day)。しかし、昨年と比較すると、食事指導の効果が見られ、図 4 に示すように改善傾向にある。今後、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、栄養士による食事指導を少なくとも 1 ヶ月に 1 回のペ

一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は継続していく。また、24時間蓄尿に関しても採尿方法の指導を、再度、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か、さらなる食事指導の強化を行うとともに、登録を推進する。加えて、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 蛋白制限食群 58 症例の観察期間経過、  
平均 32.11 ヶ月

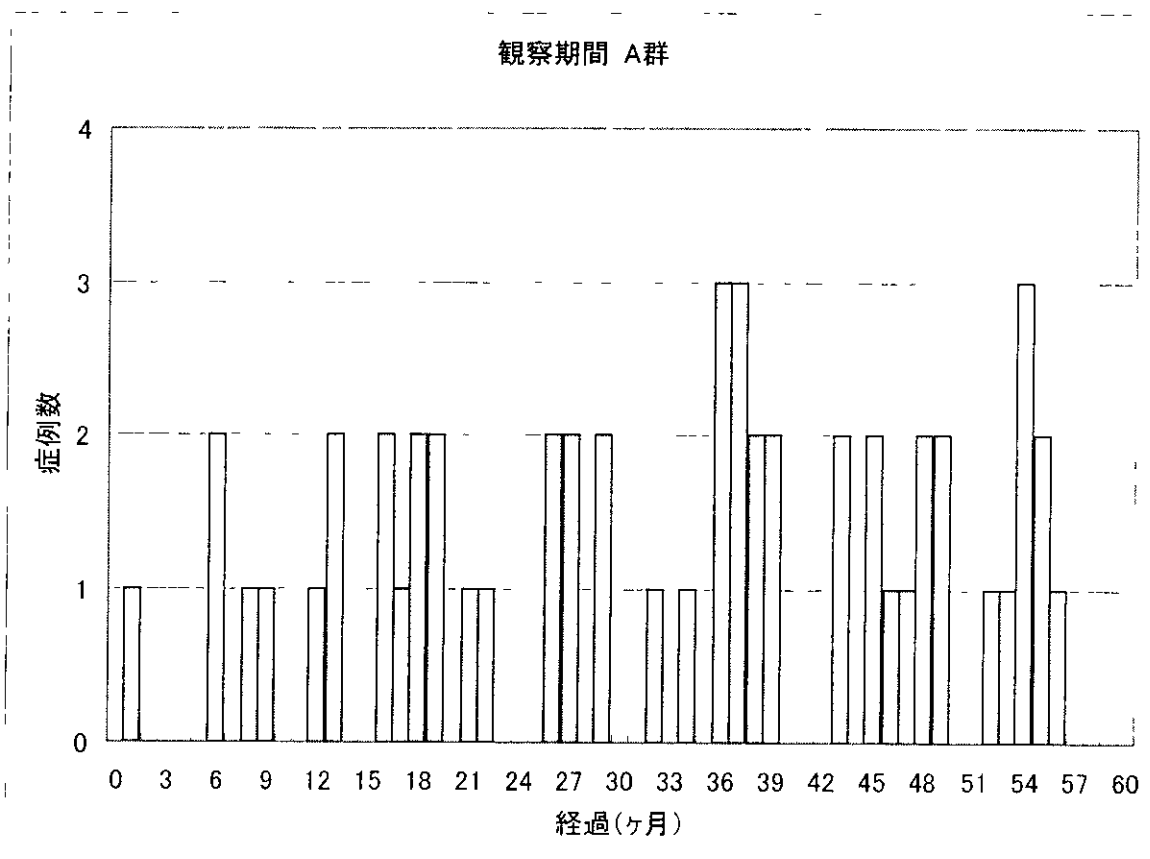


図2 通常蛋白食群 58 症例の観察期間経過、  
平均 30.25 ヶ月

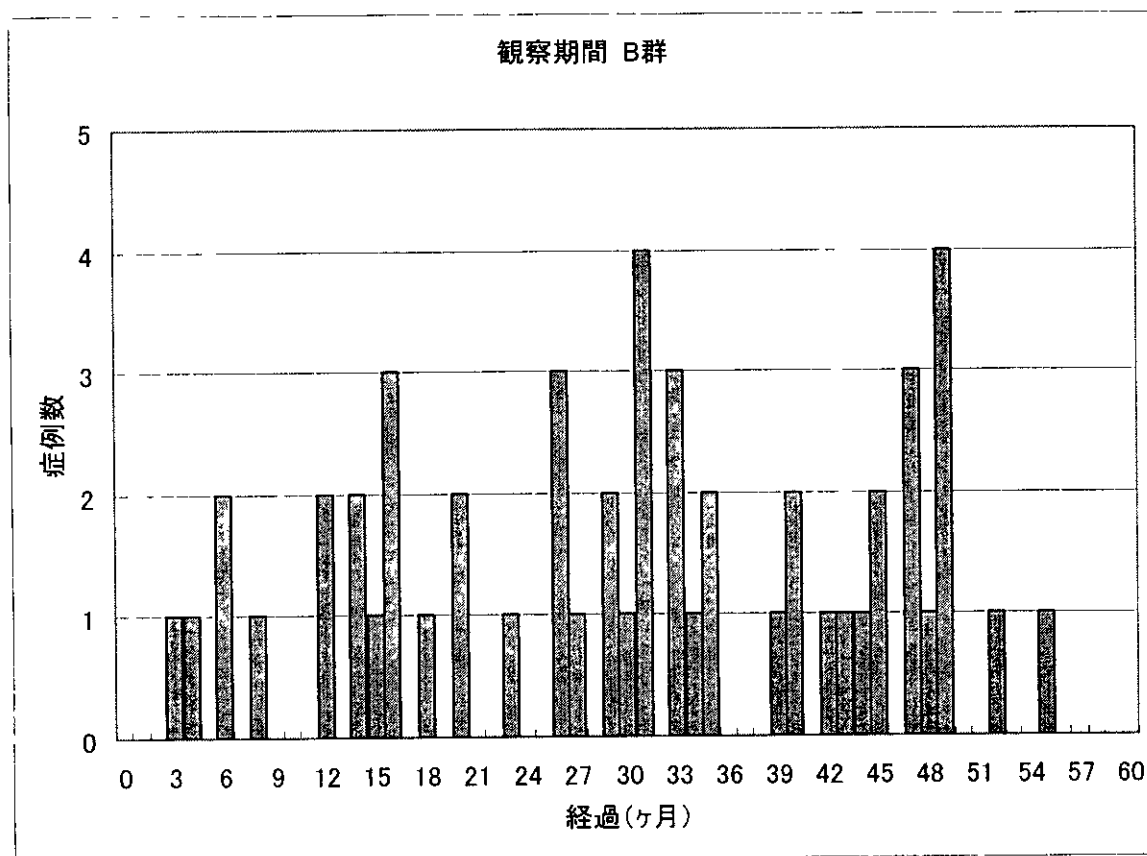


図3 食事調査からの蛋白摂取量

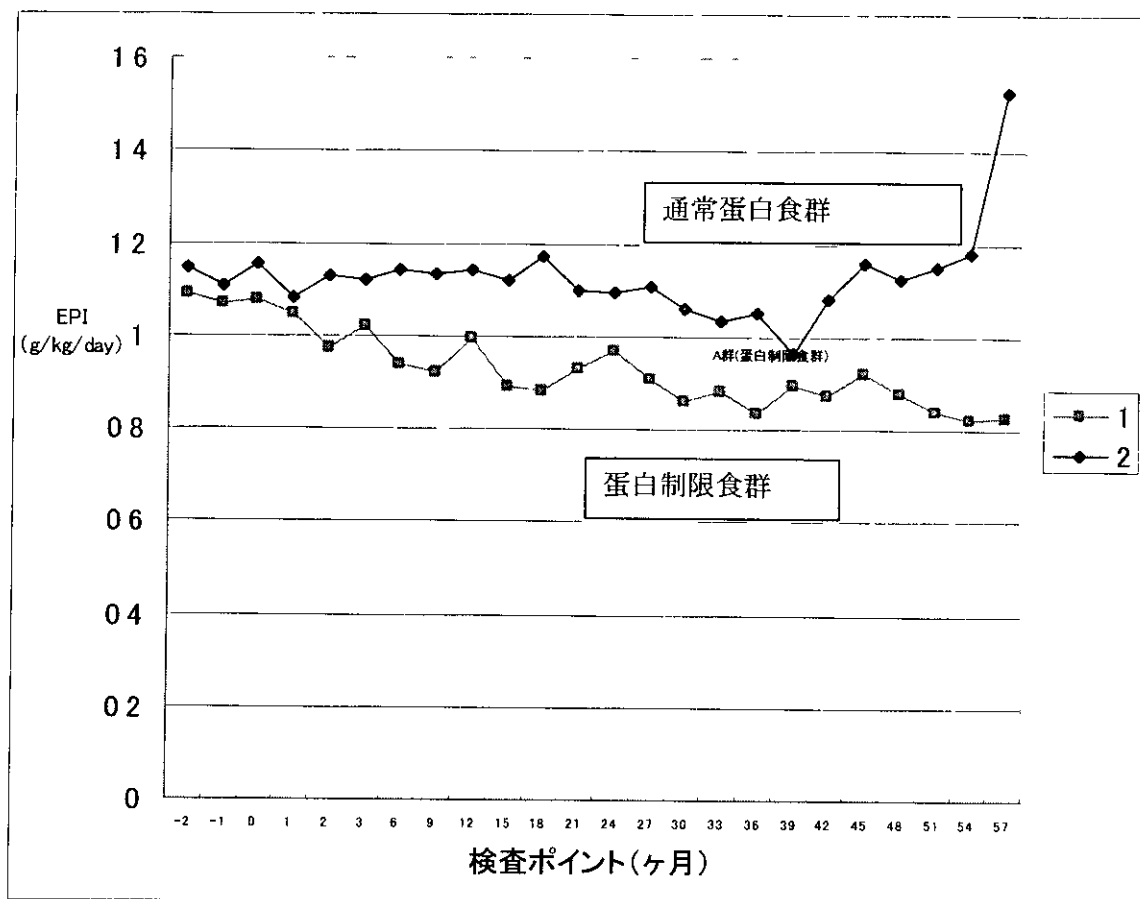
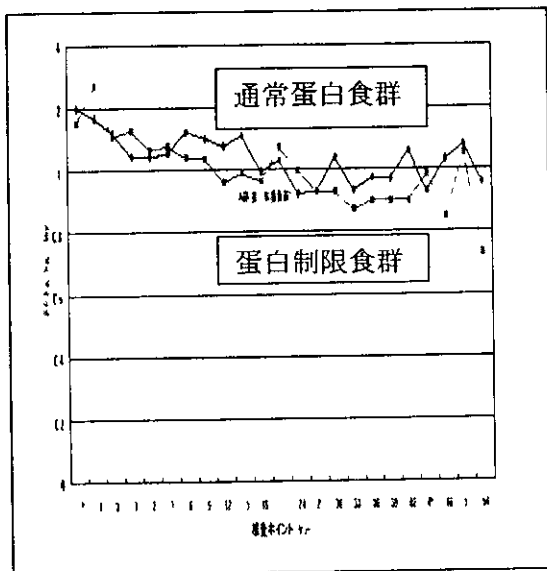
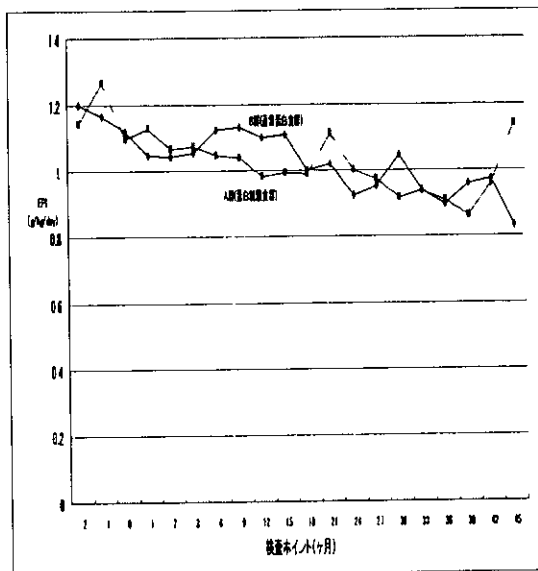


図4 尿素窒素から算出した蛋白摂取量  
平成13年度と平成14年度の比較

平成14年度



平成13年度



厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床事業）  
分担研究報告書

研究課題 糖尿病性腎症データベースの構築

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

本分担研究では、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の二点を目標に活動を行ってきた。一昨年は健常人の尿中アルブミン尿測定を行い、さらに昨年は健常人の尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値を求めた。今年度の目標は糖尿病性腎症患者のデータベースの作成であり、現在患者の倫理面等に留意しながら鋭意準備にあたっている状況である。

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用である。そこで一昨年から昨年にかけて検討した健常人の尿中アルブミンと尿中 IV 型コラーゲンの正常値の検討を振り返る。

B 研究方法

(1) 複数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/クレアチニン比ならびに尿中 IV 型コラーゲン/クレアチニン比を測定した。

(2) 尿中アルブミンの対象者は 667 例で男性 365 例、女性 301 例、不明 1 例であっ

た。尿中 IV 型コラーゲンの対象は 390 例であり、男性 179 例、女性 211 例であった。

(3) 健常者は下記のように定義した。

空腹時血糖値 < 110mg/dl、HbA1c < 5.8%、BMI < 25、血圧 < 140/90mmHg、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かないこと。

(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

<尿中アルブミン>

(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) 早朝尿での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。

#### <尿中IV型コラーゲン>

(1) 測定値をへき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へき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7.6μg/gCrであった。一方、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8.3μg/gCr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。

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。健常人の尿中IV型コラーゲン濃度の正常値を検討するにあたり、一般的には両側5%検定で行なうか、高値の異常のみか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8.3μg/gCr、片側5%では7.6μ

g/gCrが正常上限値となった。この両者のどちらかより適切であるのかは、糖尿病患者の測定結果を加味する必要はある。

#### E 結論

健常人の尿中アルブミン排泄量には、年代別な差は認められなかった。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か提唱された。健常人の尿中IV型コラーゲン排泄量の正常上限値は、8.3μg/gCrあるいは7.6μg/gCrであった。

今後の課題としては、上記の尿中アルブミンあるいは尿中IV型コラーゲンの測定実績をふまえての糖尿病性腎症患者のデータベースの作成である。患者の倫理面やプライバシー保護といった問題点を着実にそして確実にクリアしていきながらデータベースの作成に勤しみたい。

#### F 研究発表

##### 1 論文発表

・堺 秀人他 尿中IV型コラーゲ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 日本腎臓学会誌, 44(5) 427-431, 2002

・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, 44(5) 467-472, 2001

##### 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

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床事業）

分担研究報告書

研究課題 糖尿病性腎症の発症・進展に関する研究

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 糖尿病性腎症患者において血清シスタチンCか血清クレアチニンに取って代わる鋭敏なマーカーになり得ることか示唆された。

A 研究目的

腎疾患において糸球体濾過率(GFR)が最も鋭敏な腎機能検査法であると考えられている。その測定にはイヌリンや<sup>51</sup>Cr-EDTAなどが使用されているか、検査方法が煩雑であり検査に時間を要することなどの理由から、一般臨床の場においては血清クレアチニンやクレアチンクリアランスが広く用いられている。しかしながら、イヌリンを使用した場合と比較するとGFRは約20%も低く計測されるなど感度においては十分なものとは言い難い。そこで、今回血清シスタチンCか血清クレアチニンに取って代わるマーカーになり得るか否かについて糖尿病性腎症の患者を対象に検討した。

B 研究方法

2型糖尿病か原疾患と考えられる糖尿病性腎症患者179名を対象とし、厚生省糖尿病調査研究班による糖尿病性腎症腎症病期分類により以下の5群に分けた。その内訳はStage I（腎症前期）68例、Stage II（早期腎症期）29例、Stage IIIA（顕性腎症前期）32例、Stage IIIB（顕性腎症後期）17例、Stage IV（腎不全期）28例であった。凍結保存した血清を用い、血清シスタチンCはテートヘーリンクスタチンCアッセイにより測定した。

C 研究結果

Stage IIIAにおける血清シスタチンCは、Stage IおよびStage IIの値よりも有意に高値であった( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0005$ )。Stage IIIBおよびStage IVにおける血清シスタチンCは、Stage Iの値よりも有意

に高値であった( $p < 0.0001$ )。一方、Stage IIIAにおける血清クレアチニンはStage I及びStage IIよりも有意に高値ではなかった。Stage IIIB及びStage IVにおける血清クレアチニンはStage Iの値よりも有意に高値であった( $p < 0.0001$ )。また、ROC曲線による解析では、血清シスタチンCにおける曲線下面積(0.76)は、血清クレアチニンにおける曲線下面積(0.66)よりも高値であった。

D 考察

2型糖尿病性腎症において血清シスタチンCの上昇は血清クレアチニンの上昇よりも早期に認め、より鋭敏な指標であると思われる。このことよりStage IIIAからIIIBの進行は血清クレアチニンを測定するよりも早期に発見できると考えられる。

F 結論

Stage IIIAとIIIBの間はPoint of no returnといわれ糖尿病性腎症の進行を評価また抑制するうえで非常に重要な時期であると考えられている。血清シスタチンCの測定により早期にこの時期を確認することは糖尿病性腎症の進行を抑制するうえで有用であると考えられる。

研究発表

1 論文発表

Shimizu A et al Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy *J Clin Lab Anal* (in Press)

2 学会発表

第9回アジア太平洋腎臓会議（タイ、パタ

ヤ) 2003年2月発表

4月発表予定

第100回日本内科学会総会(福岡)2003年

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床事業）

分担研究報告書

研究課題 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

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 「糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立」のために実施されている「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」の検討のため、多施設共同研究進捗状況の確認及び探索的な中間解析を実施した。2002年12月末まで128症例が登録され、その内116症例が蛋白制限食群（58症例）および通常蛋白食群（58症例）にランダムに振り分けられ試験期間に移行している。2002年12月末時点で試験期間移行後1年が経過している症例を対象とし、中間解析を行った。割り付けられた2群間では、尿中尿素窒素排泄量から算出した平均蛋白摂取量に差を認めなかったため、実際に達成された平均蛋白摂取量（尿中尿素窒素排泄量から算出）にて群別して比較する方法を模索した。しかしこの方法においても群間に背景因子の偏りが認められた。現状では、より重症な症例ほど蛋白制限の遵守状況がよいとも解釈でき、本研究から何らかの結論を導くためには、今後、食事指導のさらなる徹底化が必須である。

A 研究目的

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する統計解析を行い、糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の科学的根拠をランダム化比較試験により検証する。

B 研究方法

1 対象

糖尿病性腎症第3期、65歳未満、罹病期間（推定）5年以上、糖尿病性網膜症（SDR以上）、てあり、蛋白摂取量として通常の糖尿病食を指示されている患者である。ただし、仮登録時に65歳以上70歳未満の糖尿病性腎症患者も、発生年齢（推定）が60歳未満でその他の選択基準を満たす場合は対象とする。

2 方法

研究の対象者に、研究への参加に関する文書による同意を得る。  
仮登録後、3ヶ月の前観察期を経て、前観察期間中の2回のデータ（年齢、性別、血清CrおよびCcr、尿蛋白量それぞれ）を

用いて、群間差が生しないよう、通常蛋白食群（1.2g/kg/day）および蛋白制限食群（0.8g/kg/day）2群へのランダム割り付けを行い、本登録とする。本登録後の試験期間の食事内容は以下の通りとする。

(1) 蛋白摂取量

通常蛋白食群、現行の食事（蛋白摂取量1.2g/kg/day以上）を継続する。

蛋白制限食群、蛋白摂取量を0.8g/kg/dayに減する。

(2) エネルギー

現行のエネルギーを継続する。

(3) 塩分等

現行（前観察期）通りとする。

3 症例数

最終解析時に解析対象症例として各群100症例、合計200症例を予定する。

4 研究期間

1997年12月1日より仮登録を開始。3ヶ月の前観察期の後、本登録を経て試験期間に入る。以後、中止の決定がなされない限り5年間追跡調査する。