5　収集するデータ，

(1) 身体所見，身長、体重、血圧

(2) DEXA を用いた lean body mass、GFR

(3) 採血および他の検査，CBC、LFT、胸部レ線、ECG、眼底検査、Cr　$HbA_{1c}$、TP、ALB、BUN、TC、TG、HDL-C、Apolipoprotein、Transferrin、FPG、$HbA_{1c}$、Na、K、Cl、Ca、P、UA、Fe

(4) 尿検査，TP、Alb、Cr、UN、Na、K、Cl、Ca、P、沈渣、24 時間尿全量

(5) ACEgenotype 検索

(6) QOL 調査（SF-36）

6　研究の質管理，

(1) データセンターにおける中央登録システム

(2) データセンターでのデータベース作成

(3) 第 3 者機関での統計解析方針立案　統計解析の実施、統計解析報告書の作成

C　研究進捗状況

1　研究開始時期、登録状況，

1997 年 12 月より仮登録開始。2002 年 12 月末で 128 症例が仮登録され、116 症例が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が　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蛋白摂取量（尿中尿素窒素排泄量から算出。以下同様。）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 であり　プロトコールが十分遵守されているとは言い難い状況であった。

2　中間解析，

(1) プロトコールの遵守状況を踏まえ、今回の中間解析では、今後の方向性を検討するために、探索的に、実際に達成された平均蛋白摂取量が糖尿病性腎症に影響を与えているかどうかを検討することとした。

(2) 今回の中間解析では、本研究対象症例で　2002 年 12 月末で試験期間移行後 1 年以上経過している患者 101 症例の内、試験基幹の尿中尿素窒素排泄量が 2 時点以上測定されている症例を対象とした。また、達成された平均蛋白摂取量が 0 9g/kg/day 以下を L 群、1 1g/kg/day 未満を M 群、1 1g/kg/day 以上を H 群と定義し、症例を 3 群に分けて蛋白制限食の効果について検討することとした。

(3) 達成された平均蛋白摂取量の糖尿病性腎症への影響の検討を行うにあたり、L 群、M 群、H 群の 3 群間で各指標のベースライン値に違いがないかどうかを検討した。その結果、体重の平均値（標準偏差）は L 群　57 60（7 85）kg　M 群　63 80(9 83) kg、H 群　66 10(11 53) kg（p=0 0046）と 3 群間に有意差が認められた。また、血清 Cr の平均値（標準偏差）は L 群　1 260（0 517）mg/dl　M 群　1 100（0 577）mg/dl　H 群　0 940（0 472）mg/dl（p 値=0 0244）、Ccr の平均値(標準偏差)は L 群 63 90(36 87) ml/分/1 73m²、M 群　79 40（32 03）ml/分/1 73m²、H 群　101 40（44 33）ml/分/1 73m²（p 値=0 0057）　尿蛋白量の平均値(標準偏差)は L 群 0 510(0 196)

g/day、M群　0 650 (0 165) g/day、H群　0 720 (0 257) g/day (p値=0 0042) となり、何れの項目においても3群間に有意差が認められた。

さらに　ベースライン値の偏りについて確認するため、試験開始時の各ベースライン値（Ccr、血清Cr、尿中UN、体重）と、達成された平均蛋白摂取量との相関について検討した。達成された平均蛋白摂取量とCcrとのSpearman相関係数は0 397　血清CrとのSpearman相関係数は-0 308、尿中UNとのSpearman相関係数は0 534、体重とのSpearman相関係数は0 320であった。CCrの低い症例、血清Crの高い症例ほと、低い平均蛋白摂取量を達成できた症例が多く、蛋白制限の遵守状況が試験開始時の重症度と相関があるようにも解釈できる。このように　ベースライン値に群間差が認められる状況においては　達成された平均蛋白摂取量の違いによる比較　解釈も困難であると考えられた。

(4) 主要解析項目である試験期間のCcr 1/血清Crの傾き、副解析項目である試験期間のGFRの傾きに関し、解析の前提となる直線回帰の当てはまりを確認したところ、概ね良好に当てはまっており、これらを指標として解析するというプロトコールの方針には問題がなかったことを確認した。

前述(3)に記載した通り、群間比較は困難であるが　参考までに　達成された平均蛋白摂取量が各指標に与える影響について検討した。

1)　試験期間のCcrの傾きおよび1/血清Crの傾きについて達成された平均蛋白摂取量で分類した各群別に要約統計量を算出したところ、Ccrの傾きの平均値(標準偏差)は、L群 -0 0396(0 0343) ml/分/1 73m²/day、M群　-0 0365 (0 0299) ml/分/1 73m²/day、H群 -0 0097 (0 0744) ml/分/1 73m²/day、1/血清Crの傾きの平均値（標準偏差）は、L群　-0 000578 (0 000624) dl/mg/day、M群 -0 000413 (0 000346) dl/mg/day、H群 -0 000294 (0 000381) dl/mg/day であった。また、Ccrの傾き、および、1/血清Crの傾きをそれぞれ従属変数とし、達成された平均蛋白摂取量、塩分摂取量を説明変数とした回帰分析を行ったところ　何れの項目も傾きへの有意な影響は認められなかった。

2)　血清Crが前値の2倍になる症例の頻度について、Kaplan-Meier法を用いて群間比較を行ったところ、イベント発現症例数は、L群　21症例中8症例、M群　49症例中13症例、H群　29症例中4症例であり、Log-Rank検定の結果、有意な群間差は認められなかった。また、同イベントに対し、達成された平均蛋白摂取量、塩分摂取量、試験開始時の血清Crを説明変数とした比例ハザードモデルによるCox回帰分析を行ったところ、達成された平均蛋白摂取量に対するリスク比は0 041 (p=0 0266)、試験開始時の血清Crに対するリスク比は5 184 (p=0 0001) となり　イベント発現への有意な影響が認められた。しかし、前述の通り、達成された平均蛋白摂取量と試験開始時の血清Crには相関が認められてお

り、この結果から達成された平均蛋白摂取量が血清Crの2倍化に影響しているとはいい難い。

(5) 副解析項目てあるGFRの傾きについて、達成された平均蛋白摂取量て分類した各群別に要約統計量を算出したところ、GFRの傾きの平均値（標準偏差）はL群 -0 0358 (0 0296)、M群 -0 0344 (0 0308)、H群 -0 0095 (0 0715) てあった。また、それそれの傾きを従属変数、達成された平均蛋白摂取量、塩分摂取量を説明変数とした回帰分析を行ったところ、何れの項目も傾きへの有意な影響は認められなかった。

D　今後の課題　予定

「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、2002年12月末時点のテータて　蛋白制限食の効果について統計的に結論を下すことは困難てある。従って今後、研究計画に沿った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か必要と結論つける。

E　研究発表

今年度、本試験テータに基つく直接の発表はなし。

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研究事業）
研究報告書

# 糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立

## 研究課題 アミノ酸摂取状況と糖尿病性腎症の病態進展について

分担研究者　山田　研一　国立佐倉病院　臨床研究部
研究協力者　松田　利恵子　国立佐倉病院　臨床研究部

研究要旨　日本人 2 型糖尿病患者のアミノ酸摂取状況と腎症進展の病態との関連性を検討した。病期進展群で各アミノ酸摂取量は減少し、アミノ酸摂取は平均血圧値と逆相関関係を示した。特にプロリンの摂取は尿中アルブミン排泄や 1／sCr とも有意な相関がみられ、腎症進展との関連性が示唆された。

【研究目的】　糖尿病性腎症の食事療法は低蛋白食が基本とされているが、その効果に関しては賛否両論の報告があり、未だ議論されるべき課題である。

本研究では、蛋白質の質的な面であるアミノ酸に着目し　アミノ酸の摂取が日本人 2 型糖尿病患者の腎障害の病態特性をどのように反映しているか、腎症進展の病態との関連性を追及することを目的とした。前年度までに構築した Case-Control Study のうち、栄養調査可能症例の横断的検討により解析した。

【研究方法】対象　2 型糖尿病患者 106 例。対象基準として①65 歳以下で推定 8 年以上の罹病期間、②血清クレアチニン値 2 0mg/dl 未満、③糖尿病性網膜症を有する者。

正常アルブミン尿群（≦30mg/gCr）、微量アルブミン尿群（30～300 mg/gCr）、顕性腎症群＞300mg/gCr）の 3 つの腎症病期群に分けて検討した。

検討項目　アミノ酸摂取量（食事記録法）、血圧、尿中 NOx 排泄値、尿中アルブミン排泄値、尿中クレアチニン排泄値　血清クレアチニン値

【結果】各アミノ酸摂取量は、算出し得る 18 種類のうちヒスチジンを除く 17 種類が病期進展群で有意に減少していた（p=0 02－<0 001）。また、イソロイシン、ロイシン、リシン、スレオニン、トリプトファン、バリン、アルギニン　アラニン　アスパラギン酸、グリシン、プロリンの各摂取量は尿中 NOx 排泄と正相関を示し（p<0 05）、その尿中 NOx 排泄は平均血圧値とは逆相関を示している（p<0 001）ことより、アミノ酸摂取と血圧との相関性が示唆された。そこで　各アミノ酸摂取と血圧値との関係を検討したところ、特にグルタミン酸、プロリンの摂取と平均血圧値に強い逆相関（Glu p=0 006、Pro p=0 008）がみられた。また、プロリンは尿アルブミン排泄と逆相関（p<0 001）、血清クレアチニンの逆数値（1／Cr）とは正相関（p=0 006）を示した。

【考察】今回の Study でアミノ酸摂取と尿中 NOx 排泄、平均血圧に相関がみられたこ

と、プロリン摂取と腎機能に相関かみられたことから、腎症進展阻止のための栄養指導を考える上て、アミノ酸ハランスを考慮した摂取の重要性か示唆された。

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　糖尿病性腎症診療ガイトの作成
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トの作成」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方法および血糖管理、血圧管理等の治療に関するランタ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て継続している。1998 年から 2002 年末て、Diabetic nephropathy or DM and nephropathy and randomized controlled trial をキーワートとして Medline から 126 論文を抽出した。

A　研究目的

糖尿病性腎症に関する診療カイト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ト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 テータヘースからキーワートとして 1）Diabetic Nephropathy、2）DM and Nephropahy、3）randomised controlled trial を用い抽出する。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
里川清　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
槇野博史　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
守屋達夫　北里大学医学部
折笠秀樹　富山医科薬科大学

C　研究結果

平成 14 年 5 月 18 日及び平成 14 年 12 月 8 日に合同委員会を開催し、1）尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値について、糖尿病性腎症診断指針作成のため討議を行い、正常者の上限値を両側 5%検定にて 8 17 μg/gCr と、片側 5%検定にて 7 26 μg/gCr と定めた。2）糖尿病性腎症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タ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て開始した。1998 年から 2002 年末までの Medline テータベースから 126 論文を抽出した。3）糖尿病性腎症病期分類を改定した。

D　考察

本研究により、ランタム化比較試験を基に診療カイトを作成することは、糖尿

病性腎症の発症・進展防止と治療成績の向上に繋かり、わか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、治療法に関して科学的根拠に基つく診療カイトラインを作成する。抽出した研究論文の水準レヘルと勧告の強さにより、抽出論文のグレートを決定するとともに、眼科、循環器科、およひその他の関係専門化の意見を聞く。

E　結論

1998 年から 2002 年末て、Diabetic nephropathy or DM and nephropathy をキーワートとして Medline から 126 論又を抽出した。

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案の改定について　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、黒川清、羽田勝計、守屋達美、猪俣茂樹、片山茂裕、岩本安彦 尿中 IV 型コラーケ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」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14年12月14日に「中間解析業務」に関する会議 を行い、登録の推進、食事指導の徹底化を図った。平成15年3月末て、116例か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　栄養士にフィードハノクしている。

A　研究目的

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

B　研究方法

1 登録の推進　研究参加施設の研究者である医師および栄養士に、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ハノク

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、及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。

3 中間解析の実施　大橋靖雄班員、イーピーエス（株）と中間解析に関する解析方針を定めた。

C　研究結果

1　平成10～12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か、平成13年度から厚生科学研究補助金　21世紀型医療開拓推進事業に　平成14年度から効果的医療技術の確立推進臨床事業となり 「糖尿病性腎症に対する包括的治療法の確立」研究課題を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14年3月末て観察期に入った症例116例（蛋白制限食群,58例、通常蛋白食群,58例）てあり、未た目標症例数200例に達しておらず、今後も参加施設の協力か必要てあることを報告した。ついて、尿素窒素の尿中排泄量から算出した蛋白摂取量か蛋白制限食群と通常蛋白食群て差かないこと報告し、栄養指導のさらなる徹底化か必要てあることを連絡した。

2　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、デシ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。

3　平成14年12月14日　ホテルクランビア京都　7階　花伝の間において中間解析の解析方針会議を開催した。大橋靖雄班員、吉川隆一主任研究者、イーピーエス(株)山田剛久、田添浩子、吉永陽子、古家大祐事務局が会議に参加、中間解析方針を討議し、通常蛋白食群と蛋白制限食群、さらに割付群ではなく尿中尿素窒素排泄量から3群に分け、Ccr低下速度、1/Cr低下速度、GFR低下速度、及び血清Crの倍化を当該イベントとして中間解析することとした。

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例に登録推進が必要である。来年度も、事務局から参加施設へ登録推進の連絡を継続していく。さらに、食事指導の強化徹底を図るためには、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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書　籍　名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| なし | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 日本糖尿病学会　日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会　堺秀人他 | 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 |
| Shimizu A et al | Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy | J Clin Lab Anal | | | 2003 In press |
| | | | | | |

20020539

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
Ｐ２８の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。