

0030467

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 隆一

平成16(2004)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 -----	7
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 -----	16
堺 秀人	
3. 「糖尿病性腎症の発症・進展」に関する研究 -----	18
富野 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 -	19
大橋 靖雄	
5. 「食事指導の評価」に関する研究 -----	23
山田 研一	
6. 「糖尿病性腎症診療ガイドの作成」に関する研究 -----	27
羽田 勝計	
7. 「多施設共同研究（事務局）」に関する研究 -----	29
古家 大祐	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	31
IV. 研究成果の刊行物 -----	32

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継続している。② 糖尿病性腎症データベースの構築に関するプロトコールを作成し、日本糖尿病学会・日本腎臓学会の倫理委員会の承認を得、一次調査を開始した。③ 糖尿病患者における血清シスタチンCとβ-trace proteinが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。また、アンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子のDDジェノタイプが糖尿病性腎症の進展に関与していた。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、食事指導の強化が必要であることが明らかとなった。⑤蛋白制限食によって栄養素としてCa、ビタミンB1、B6、E、カロテン、葉酸の摂取が減少することが明らかとなった。⑥糖尿病性腎症の診断と治療に関して抽出したランダム化比較試験から、糖尿病性腎症診療ガイドラインを作成した。

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 旭川医科大学第2内科

古家大祐 滋賀医科大学内科

治療法の確立」を計画した。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ベースの構築、糖尿病性腎症の発症・進展に関する研究、栄養摂取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とガイドラインの作成を行なった。

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

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると、2002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39.1%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

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。

## 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 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、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送付する。

(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、学会評議員を通じ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送付する

## 4. 糖尿病性腎症の発症・進展に関する研究

2 型糖尿病が原疾患と考えられる糖尿病性腎症患者 176 名を対象に、デードベアリング BTP アッセイにより血清 BTP を測定した。

## 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

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」の登録症例において栄養素の摂取状況を検討した。

## 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にてランダム化比較試験に限定して抽出し、糖尿病性腎症診療ガイドラインを作成した。

## 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、平成15年9月8日に「Independent Study Monitoring Committee 会議」、平成15年10月28日に「全体会議」を行うとともに、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16年3月末現在、選択基準を満たす128症例が前観察期に仮登録されており、それら症例の内116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、現在、計105名を継続して観察している。観察期間が、2003年8月末時点で登録から1年以上が経過しており、達成された尿素窒素からの蛋白摂取量が、観察開示前1時点以上あり、かつ観察期が2時点以上ある症例を対象として、中間解析を行った。

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有意に低値であった。尿素窒素からの蛋白摂取量も両群間で差は見られたが、未だ、目標値である1.2g/kg/日と0.8g/kg/日には層別されていなかった。

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、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したが、両群間にて差はみられなかった。

### 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」に則り作成したプロトコールは、日本糖尿病学会及び日本腎臓学会の倫理委員会にて承認が得られた。本年度は、日本糖尿病学会・日本腎臓学会の評議委員計732名に一次調査を郵送した。

### 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BTP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と比較しても有意な高値ではなかった。

### 4) 生物統計解析

1997年12月より仮登録開始。2003年8月末で133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102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1.04

(0.19) g/kg/day、蛋白制限食群 (0.8g/kg/day)では0.98(0.18)g/kg/dayであった。

割り付けられた群間、及び達成された平均蛋白摂取量によっても、Ccrの低下速度、1/Crの傾き、血清Crが前値の倍になる症例の頻度、AER、尿蛋白量、Ccrの絶対値、あるいはそれら変化率に差がみられなかった。

#### 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」の登録症例に対する栄養素摂取状況の検討によって、蛋白制限は的確に行われていたが、Ca、ビタミンB1、B6、E、カロテン、葉酸の摂取量が蛋白制限食群にて有意に低値であった。

#### 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 nepropathy、 and randomized controlled trial をキーワードとしてランダム化比較試験が行われた論文を抽出し、糖尿病性腎症に対する診療を含む糖尿病診療ガイドラインを作成した。その他、早朝尿を用いた尿アルブミン・クレアチニン比の正常上限値を定め、糖尿病性腎症早期診断基準の改定に取り組んでいる。

#### 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。「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。また、中間解析を行い、割り付けられた群間、及び達成された平均蛋白摂取量によって分けた3群間にも、Ccrの低下速度、1/Crの傾き、血清Crが前値の倍になる症例の頻度、AER、尿蛋白量、Ccrの絶対値、あるいはそれら変化率に差はみられなかった。今回の中間解析結果は、観察前期から腎機能の低下している患者群では観察期前から蛋白摂取量が少なく、その影響が観察期にまで及んでいる結果もあり、今後、観察期間を目標の計5年継続することが重要であると考えられた。

#### 「糖尿病性腎症データベースの構築」

とそれを基づ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作成した「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、日本糖尿病学会及び日本腎臓学会の倫理委員会承認の後、全国2万人の登録を目指し開始した。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、それら水準レベルと勧告の強さを基に各診

療ガイドを作成した。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
3. 堺 秀人他：尿中 IV 型コラーゲン濃度の基準値についての検討-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, 46(10):829-832, 2003
4. 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
5. 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
6. 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
7. Shimizu A, Horikoshi S, Rinno H, Kobata M, Saito K, Tomino Y: Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. J Clin Lab Anal 17:164-167, 2003
8. Kobata M et al.:  $\beta$ -trace protein, a new marker of GFR, may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. J Clin Lab Anal (in press)
9. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y et al: Energy Intake and Obesity in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. The Lancet 2004;363(9404):248-249.
10. 大橋靖雄、上島弘嗣、原田亜紀子、日本動脈硬化縦断研究グループ：メタアナリシスによる大規模コホート統合研究 (JALS)。医学のあゆみ 2003 ; 207(7) : 477-481.
11. 曾根博仁、水野佐智子、山田信博、大

橋靖雄 他 : Japan Diabetes  
Complications Study(JDCS)の中間  
結果。 Diabetes Frontier  
2003;14(4):445-450.

12. 曾根博仁、水野佐智子、山田信博、大  
橋靖雄 他 : 日本の2型糖尿病患者に  
おける大血管合併症の現状について  
-Japan Diabetes Complications  
Study(JDCS)の中間結果より-。  
Diabetes  
Frontier2003;(14)5:588-592.

13. 曾根博仁、水野佐智子、山田信博、大  
橋靖雄 他 : 日本の2型糖尿病患者に  
おける動脈硬化化性疾患の発症頻度  
と危険因子-JDCSの中間結果よ  
り-。 動脈硬化予防 2003 ; 2(2) :  
74-77.



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。Independent Study Monitoring Committee 会議を行い、その評価と進言に従い、今後、新たな登録は行わず、現在、登録中の 116 症例を継続して 5 年間に亘り観察していくこととした。また、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が、蛋白制限食群において 0.8 g/kg/日に、通常蛋白食群において 1.2 g/kg/日となるよう食事指導を徹底化していくことを目指した。

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると 2002 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 39.1%を占め年々増加の一途を辿っている。さらに、糖尿病性腎症の透析患者は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、橋本重厚、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、斉藤亮彦  
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、四家敏秀、合田朋仁  
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、人見麻美子  
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、久田あずさ  
栄養士；山本辰子  
滋賀医科大学 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；石井和子  
長崎大学医学部附属病院 腎疾患治療部  
医師；原田孝司、宮崎正信、川崎英二  
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；有我由紀夫、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  
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糖尿病代謝内  
医師；宇都宮一典  
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  
第二岡本総合病院  
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；林野支圭子  
大阪労災病院 内科  
医師；野村誠  
栄養士；吉田奈津子  
佐世保市立総合病院 内科  
医師；浪江智  
栄養士；藤木みどり  
大垣市民病院 内科  
医師；青木孝彦  
栄養士；清水睦美  
新潟厚生連豊栄病院 内科  
医師；柄澤 良  
栄養士；桑原久世  
総合病院取手協同病院  
医師；椎貝達夫、小林隆彦  
栄養士；小林君枝  
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  
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、岡田範之  
栄養士；藤原紀代子、中村典子  
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  
2) 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  
3) 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、永妻光義、担当；加藤由佳、栄養  
士；勝又千春、統計解析部；山田剛久  
4) 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  
5) 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（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。Jaffe 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  
 $^2 \times 22$ )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.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16年3月末、選択基準を満たす128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2.0mg/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、データ・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、2004年3月現在105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、図2に示すように蛋白制限食群平均37.66ヶ月(1~59ヶ月)、通常蛋白食群35.00ヶ月(2~60ヶ月)であった。そこで、本年度は主要解析項目・副解析項目に関する解析を行ない、Independent Study Monitoring Committee 会議及び全体会議にて報告した。

### 5) 観察期における食事蛋白摂取量

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た(図3)。尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量にも昨年度と比較して差が認められ(図4左)、特に平成13年度(図4右)と比較すると、観察期6ヶ月以降、観察期21、24、27、51ヶ月をのぞき、差が一層明らかとなってきた。

### 6) 中間解析結果

#### ①患者背景

性別、年齢、身長、体重、血清Cr、Ccr、尿蛋白量、HbA1c、高血圧の頻度に蛋白制限食群と通常蛋白食群間には差はなかった。

#### ②指示蛋白量の遵守状況

食事調査からの蛋白摂取量は、 $P<0.001$ にてすべての観察期間で蛋白制限食群と通常蛋白食群間で差がみられた。観察期間の尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量も、両群間で $P<0.017$ と差がみられた。

#### ③解析項目

Ccrの傾き、1/血清Crの傾き、血清Cr

の倍化日数、尿アルブミン排泄量、尿蛋白量に、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に差はなかった。さらに、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量を、達成された $\leq 0.9$  g/kg/日、 $0.9\sim 1.1$  g/kg/日、 $\geq 1.1$  g/kg/日の3群間に分け検討したが、Ccrの傾き、1/血清Crの傾き、血清Crの倍化日数、尿アルブミン排泄量、尿蛋白量に差はみられなかった。

#### 7) Independent Study Monitoring Committee 会議議事録

本研究のような「多施設、かつ長期に亘る蛋白摂取量の糖尿病性腎症に対する効果」を検討している臨床研究は、日本のみならず世界的に見てもなく、高く評価できる。しかし、未だ平均観察期間は3年未満であり、観察開始前の影響が及んでいる可能性が高く、今回の解析結果に両群間に差がみられなかったとも考えられる。今後、目標期間の5年間を目指し観察を継続すべきである。

#### D. 考察

登録症例数が116例と目標登録症例数に比し未だ少ない。中間解析の結果、未だ観察期間が3年未満であり、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、AERあるいは尿蛋白量、及びCcrの絶対値あるいは変化率に両群間で差をみとめず、観察を目標の5年間に亘り継続する必要がある。

#### Independent Study Monitoring

Committeeからも、世界に類を見ない臨床研究であり目標期間である5年間の継続を進言された。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に差が認められ、蛋白制限群(0.8 g/kg/day)

と通常蛋白食群(1.2 g/kg/day)の2群に分けられていた。また、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量に関しても両群間に少ないながら差がみられた。従って、食事指導の効果がみられ、年々改善している。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群に層別するため、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を継続していく。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が、さらなる食事指導の強化を行い、観察期間計5年を目指す。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 53 症例の観察期間経過、平均 37.66 ヶ月

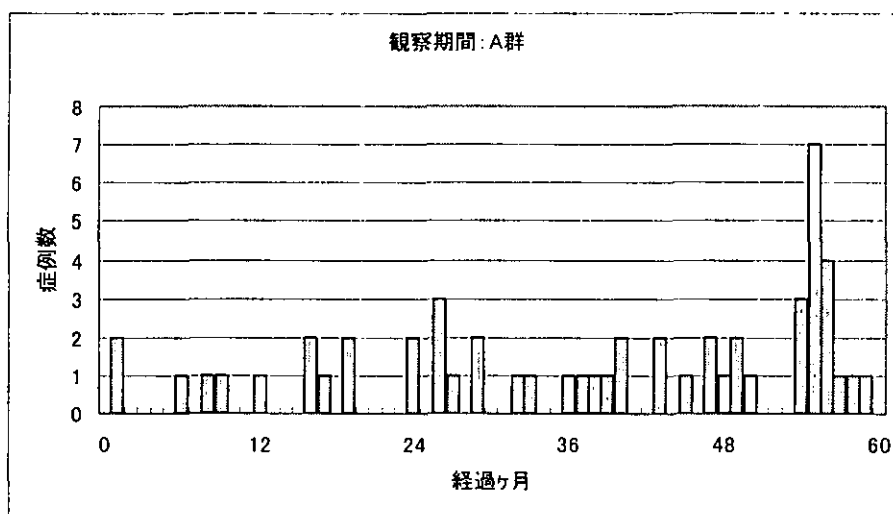


図2. 通常蛋白食群 52 症例の観察期間経過、平均 35.00 ケ月

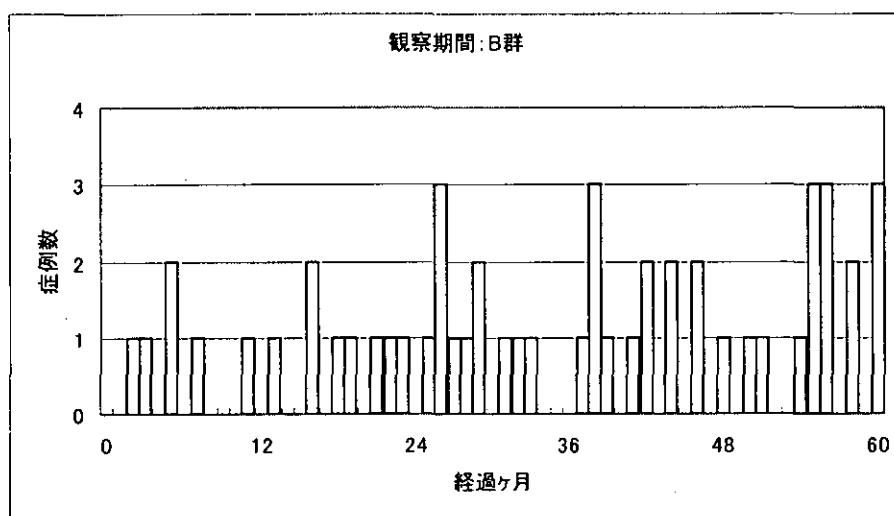


図 3. 食事調査からの蛋白摂取量

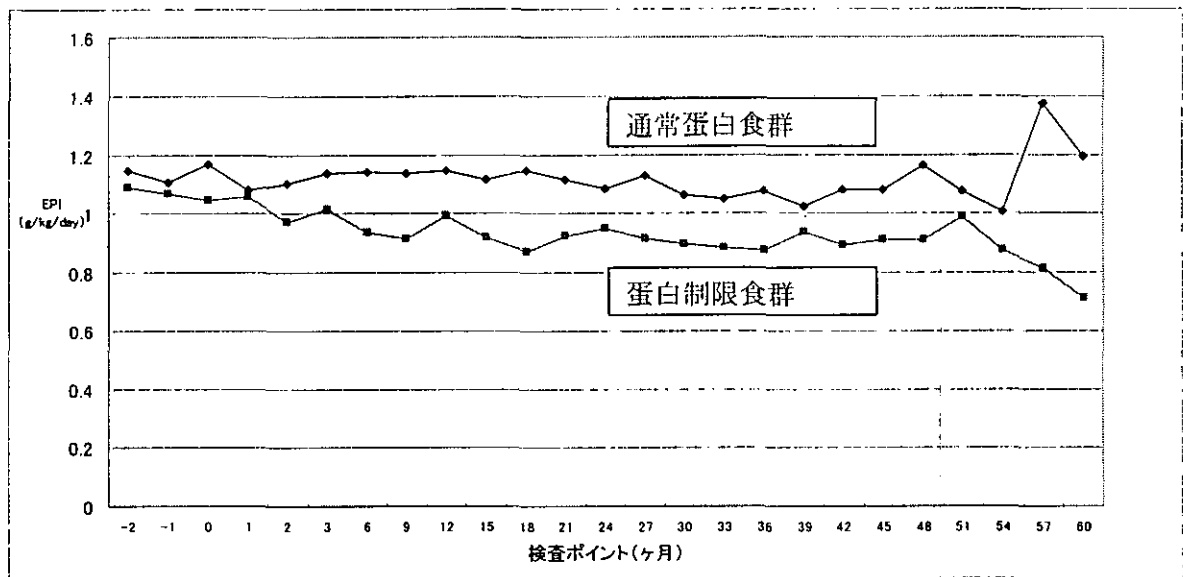
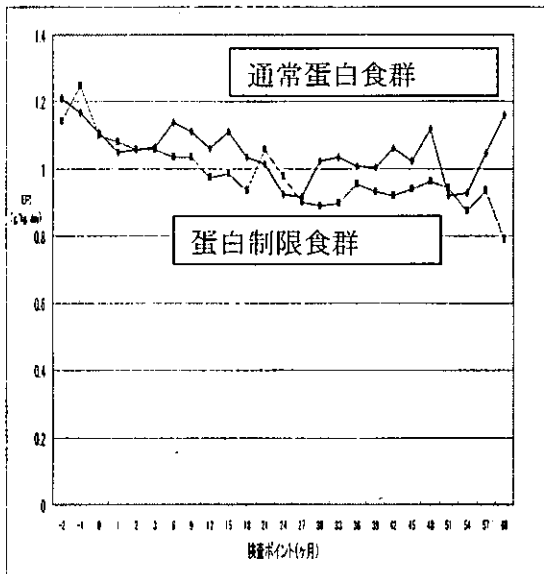


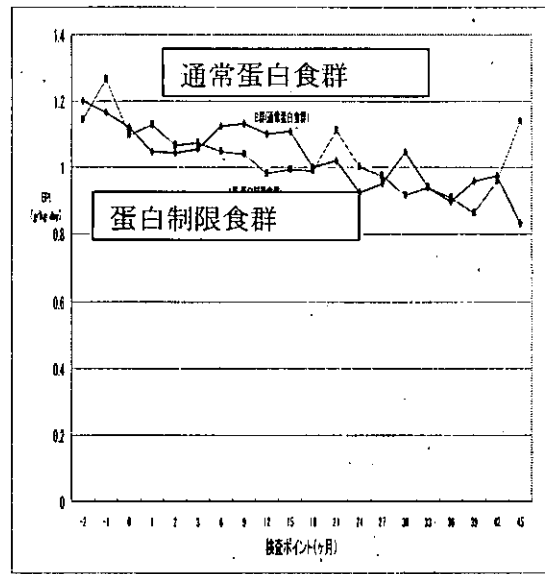


図 4.尿素窒素から算出した蛋白摂取量

平成 15 年度



平成 13 年度



糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成

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。これまでに健常人の尿中アルブミン濃度や尿中 IV 型コラーゲン濃度の正常値を求め、診断指針の一助とした。今年度からは糖尿病性腎症患者のデータベースの作成を目指しており、現在第一次調査が進行中である。

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もちろんのこと、尿中 IV 型コラーゲンの測定も有用であるとされている。そこでこれまでに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行い診断指針の一助とした。今年度は、本症のデータベースを構築することを目標に研究活動を行った。

B. 研究方法

(1)日本における糖尿病性腎症データベース構築を目標に掲げ、本症の病期分類で 1 期症例を 1 万人、2-4 期症例を 1 万人と合計 2 万症例の登録を目指す。

(2)「日本糖尿病学会・日本腎臓学会 糖尿病性腎症に関する合同委員会」と協力し、患者の

臨床データを使用することに対する倫理的側面を各学会で検討することとした。

(3)第一次調査と第二次調査に大別し、第二次調査における予後調査項目を決定した。

(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こととした。

C. 研究結果

(1)日本糖尿病学会と日本腎臓学会ともに倫理委員会に諮り承認を得た。なお日本腎臓学会倫理委員会では個別に同意を得ることでの条件付き承認となった。

(2)第一次調査として医療機関毎の糖尿病患者数や第二次調査への協力の有無、協力いただける場合の協力症例数などの調査を行なっている。対象とした医療機関は、日本糖尿病学会評議員 540 名と日本腎臓学会評議員 192 名の延べ 732 名の勤務する医療機関とした。

(3)第二次調査における予後調査項目は、BMI、空腹時血糖、食後血糖、HbA1c、血清クレアチニン、血中尿素窒素、血清総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、尿蛋白(随時尿)、尿アルブミ

ン(随時尿)、尿クレアチニン(随時尿)、血圧、降圧薬(ACEI、ARB、CCB など)使用状況、糖尿病治療(Diet、Exercise、経口血糖降下薬など)状況、他の合併症の有無(網膜症、神経障害、大血管障害、高脂血症)、他の薬物療法(スタチン系など)、転帰(通院中・転院・通院自己中断・透析導入・死亡)などとした。

#### D. 考察

わが国初の糖尿病性腎症データベースの構築に向けて第一歩を踏み出したところである。目標とする症例数を 2 万人としたのは、一般的な糖尿病性腎症の進行程度を考慮して得られた症例数である。

日常診療でも多忙を極める医師にとってさらなる負担となることは本望ではないが、標準的な診療指針を作成し実地医家に啓発することも専門医・学会員にとっての重要な責務の一つであることから数多くの協力を得られるものと期待している。

#### E. 結論

糖尿病性腎症データベースの第一次調査を開始したばかりである。今後は定期的な第二次調査(予後調査)を行なう準備を整え、意義のあるデータベース構築を目指したい。

#### 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基準値についての検討・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, 46(10):829-832, 2003

・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）

分担研究報告書(平成 15 年度)

糖尿病性腎症の診断指針・治療指針の作成

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ける腎機能検査として血清 $\beta$ -trace protein (BTP)が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が示唆された。

#### A. 研究目的

腎疾患において糸球体濾過率(GFR)が最も有益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  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA などが使用されているが、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ニンクリアランス(CCr)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 CCr では、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がたい。今回血清 BTP が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 型糖尿病による糖尿病性腎症患者 174 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、 $\beta$ -trace protein (BTP)はデードベアリング BTP アッセイにより測定した。

#### C. 研究結果

Stage IIIA における血清 BTP は、Stage I および Stage II の値よりも有意に高値であった( $p <$

$0.00001$ ,  $p < 0.002$ )。Stage IIIB および Stage IV における血清 BTP は、Stage I の値よりも有意に高値であった( $p < 0.00001$ )。一方、Stage IIIA における血清クレアチニンは、Stage I および Stage II よりも有意に高値ではなかった。Stage IIIB および 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 ( $p < 0.00001$ )。

#### D. 考察

2 型糖尿病性腎症において血清 BTP の上昇は血清クレアチニンの上昇よりも早期に認められ、より鋭敏な指標であると思われた。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。

#### E. 結論

Stage II と IIIA 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 BTP 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

Kobata M et al:  $\beta$ -trace protein, a new marker of GFR, may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* (in Press)