

厚生労働科学研究研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」
に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 榎 野 博 史

平成18(2006)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究…………… 1
槇野博史

II. 分担研究報告

1. 糖尿病性腎症の新規マーカーのスクリーニング …………… 14
羽田勝計
2. 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果 …………… 16
古家大祐
3. 糖尿病性腎症患者の病期進行における血中AGEの関連性の検討 …………… 24
富野康日己
4. 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 …………… 26
－血圧測定の指導と評価に関する研究－
鈴木芳樹
5. 「糖尿病性腎症に対する食事蛋白制限に伴う各栄養素の変化と
臨床パラメーターとの関連性」…………… 28
山田研一
6. 治療の効果評価に必要な生物統計解析手法について …………… 33
川上憲人
7. 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 …………… 40
－遺伝子解析研究－
前田士郎
8. 多施設共同研究事務局
糖尿病性腎症の予後予測因子としての炎症マーカーに関する研究 …………… 42
四方賢一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 44

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 45

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
総括研究報告書

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療

主任研究者 榎野 博史 岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学・教授

研究要旨 1) 「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」に関して、研究協力施設の選定を行い、倫理委員会の承認を受けて、症例の登録を開始した。現在までに128施設の参加を得て、60症例が観察期間に入っている。2) 「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、現在、登録中の116症例、特に継続症例4例を5年間に亘り観察していくこととした。また、観察期間が1年以上の症例に関する中間解析を行い、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に尿中UNから算出および食事調査からの蛋白摂取量に有意差が認められたが、CCrの傾き、1/Crの傾き、血清Cr倍化までの日数、尿アルブミン量、尿蛋白量に差は認められなかった。3) 上皮細胞に発現するAGE受容体（RAGE）を介したAGEとMCP-1のクロストークが、糖尿病腎症の発症・進展に関与していることを明らかにした。4) 糖尿病性腎症の診断および経過観察のため、簡便な尿を用いた新規マーカーを検索、同定する目的で、プロテインチップ法を用いた尿蛋白プロファイリングを行った。その結果、顕性腎症期に特異的に出現する尿蛋白を見出した。5) 糖尿病患者における炎症性サイトカイン、ケモカイン、可溶性接着分子濃度を測定し、血清IL-18濃度が糖尿病性腎症の予後予測因子となる可能性を示した。

分担研究者

羽田 勝計 旭川医科大学 教授
古家 大祐 滋賀医科大学 講師
富野康日己 順天堂大学医学部 教授
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター教授
山田 研一 国立病院機構千葉東病院臨床
研究センター 部長
川上 憲人 岡山大学大学院医歯学総合
研究科 教授
前田 士郎 理化学研究所遺伝子多型研究
センター チームリーダー
四方 賢一 岡山大学医学部歯学部附属病院
講師

A. 研究目的

糖尿病性腎症は、慢性血液透析導入の原因疾患の第1位を占めており、さらに血液透析療法後の糖尿病患者の予後は極めて不良である。従って、糖尿病性腎症の発症・進展を予防することは、国民衛生と医療経済の両面から危急の課題となっている。糖尿病治療には、医師とコメディカルスタッフによるチーム医療が重要である。米国ではCertified diabetes educator (CDE) 制度が確立され、糖尿病専門のコメディカルスタッフが糖尿病治療の場で重要な役割を果たしている。我が国でも、糖尿病療養指導士認定機

構による糖尿病療養指導士の認定が始まり、現在10,000名以上が認定を受けている。本研究は、糖尿病性腎症患者に医師と糖尿病療養指導士がチーム医療で強力な治療介入を行うことにより、腎症の進行を抑制できるか否かを明らかにすることを目的としている。本研究により、腎症の進展を防止し、さらに寛解させるための集約的治療法が確立されれば、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

また、糖尿病性腎症に対する蛋白質制限の有効性については現在まで十分なエビデンスが得られていない。このため、平成13年度より行ってきた「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を継続することによってその有効性が確認されれば、糖尿病性腎症の食事療法の確立に向けて大きな成果となる。

一方、糖尿病性腎症の発症・進展に対する臨床マーカーとしてはアルブミン尿、蛋白尿、クレアチニンクリアランス等が用いられているが、さらに鋭敏な予後予測因子が必要である。本研究では、1) 糖尿病性腎症患者の血中AGE濃度が腎症進展のマーカーとなりうるか否かを検討する。2) プロテインチップを用いて、糖尿病患者尿中に含まれる蛋白を分析することにより、糖尿病性腎症の新規マーカーのスクリーニングを行う。3) 近年の研究結果より、糖尿病性腎症の成因に炎症メカニズムが関与していることが示唆されている。そこで、糖尿病性腎症患者の血中および尿中のサイトカイン、ケモカイン、細胞接着分子濃度を測定して、これらの炎症関連分子の中から、腎症に関する新たな治療マーカーを探索する。

糖尿病性腎症の発症と進展には遺伝素因が関与していることが示唆されている。本研究では、SNP解析を用いて腎症の進展に関与する遺伝子

を探索する。

B. 研究方法

1. 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する多施設共同研究。

全国の多施設において、顕性腎症例600名を対象として、血清クレアチニン値正常群（プロトコールA）と血清クレアチニン高値群（プロトコールB）の2群に分け、それぞれ集約的治療群と従来療法群に無作為に割り付ける。プロトコールAでは、主要評価項目を尿中蛋白排泄量とし、網膜症の進行を副次評価項目とする。プロトコールBでは、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入（腎死）および死亡を1次エンドポイント、心血管イベントの発生、網膜症の進行を2次エンドポイントとする。両プロトコールともに、前向き臨床試験で、総観察期間は5年間を予定している。毎年中間解析を行い、研究継続に関してはIndependent Study Monitoring Committeeの指示を仰ぐ。主要解析項目の測定は検査センターで行い、症例の割り付け・解析等は、生物統計解析責任者の指導の下で行う。

2. 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。

全国37施設において、顕性腎症116例を対象として、蛋白制限食（0.8g/kg/日）の効果と、通常蛋白食（1.2g/kg/日）群と比較検討する。総観察期間5年を予定している。

3. 糖尿病性腎症患者の病期進行における血中AGEの関連性の検討

1) AGE（CML）などで上皮細胞を刺激しMCP-1の遺伝子発現をRT-PCRあるいはELISA

を用い検討を行う。また、RAGE中和抗体やROS阻害薬を用いた時、CMLで上皮細胞を刺激した際に上昇したMCP-1発現がどう変化するかをRT-PCRで確認する。

2) CMLで上皮細胞を刺激したとき時、MAPキナーゼファミリー (ERK1/2、p38 MAPキナーゼ、SAPK) シグナル伝達経路にどのような影響を与えるかをWestern blotで確認する。また、MCP-1遺伝子の転写制御にNF- κ BやSp1が関与しているかどうかを検討する。

4. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

微量アルブミン尿期 (30-300mg/日) から、経過観察により腎障害を伴う顕性腎症期 (300 mg/日以上) に至った糖尿病患者から採取した尿を対象として、SELDIプロテインチップ (サイファージェン社) にて尿中蛋白プロファイリングを行なった。尚、これら糖尿病患者からは、文書にて同意を取得している。-80℃に保存した24時間尿サンプルを氷上にて溶解した後、4℃、7500 g 遠心を行い、その上清を実験に使用した。C16逆相カラムに類似したH4プロテインチップ、陰イオン交換カラムに類似したSAX2プロテインチップ、陽イオン交換カラムに類似しWCX2プロテインチップ、金属親和性のIMAC 3 プロテインチップ (Ciphergen社) 上に、尿サンプルを添加後、プロテインチップ装置にて解析した。

5. 糖尿病性腎症の新しい予後予測因子としての炎症マーカーを探索

2型糖尿病患者82例 (腎症1期:41例、2期:31例、3期:10例) と健常者55例の血清中、尿中IL-6およびIL-18濃度、血清中高感度CRP (hsCRP) を測定して比較するとともに、腎症

の指標として尿中アルブミン濃度、動脈硬化の指標としてABI、baPWVおよび内頸動脈の内膜肥厚度(IMT)を測定して相関を検討した。

(倫理面への配慮)

「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する多施設共同研究」は、岡山大学医学部歯学部附属病院の治験審査委員会の承認を受けた。さらに、参加予定施設の倫理委員会に申請して審査を受けた。「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、滋賀医科大学及び共同研究施設の倫理委員会の承認を受けており、担当医師或いは治験コーディネーターが説明を行い、同意は文書で得ている。両研究とも、個人情報が入部に漏れることのないように、各症例のデータはデータセンターの専属管理責任者が管理する。また、症例に不利益が生じることのないように、研究の継続に関して生物統計生物責任者及びIndependent Study Monitoring Committeeが研究成果を評価する。全ての研究は、各研究施設の倫理委員会の承認を得て、同意を得た上で行う。

C. 研究結果

1. 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究。

2005年7月15日、国際研究交流会館 (東京都中央区築地) において発足説明会 (Kick off meeting) を開催した。Independent Study Monitoring Committeeの委員は、引き続き独立行政法人大学入試センター所長荒川正昭氏、滋賀医科大学学長吉川隆一氏、杏林大学学長長澤俊彦氏、日本専門医認定機構代表理事酒井紀氏、中部労災病院院長堀田饒氏に委嘱した。日

本腎臓学会、日本糖尿病学会と糖尿病性腎症合同委員会を通して、研究協力施設の公募を行い、現在までに131施設（その後3施設が参加を取り止めとなり現在128施設）の参加を得た。本研究は、岡山大学医学部歯学部附属病院治験審査委員会と遺伝子解析に関しては岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受けた。2006年3月現在で60症例が観察期間に入っている。

2. 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食に関する多施設共同研究。

1) 観察期登録患者

上記の-2および-1ヶ月を終了した全観察期128症例は、データ・センターにて、通常蛋白食A群（1.2g/kg/day）と蛋白制限食B群（0.8g/kg/day）の2群に振り分け観察期に入った。観察期の患者数は、2006年1月現在116症例であり、本登録後、中止症例が78症例（A群；31例、B群；47例）、進行中の登録症例4症例（A群；3例、B群；1例）、観察期終了症例34例（A群；24例、B群10例）である。

2) 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。本登録116例を分母に計算し、観察開始時72%、1年後48%、2年後40%、3年後39%、4年後23%、5年後25%の回収を行った。

3) 観察期の臨床的特徴

観察期に入った蛋白制限食群および通常蛋白食群の年齢、高血圧の頻度など臨床的特徴に両群間で差はなかった。

4) 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有意差を認めず。尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量にも差が認められた。

5) 中間解析結果

観察開始後、1年以上経過しており、かつ、尿中UNから算出した蛋白摂取量について、前値1点、観察期2点以上ある症例を対象とした。

①患者背景

性別、高血圧の頻度、年齢、身長、体重、血清Cr、Ccr、尿蛋白量、HbA1c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 $P < 0.05$ 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の倍化日数に、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に差はなかった。

6) Independent Study Monitoring Committee 会議議事録

平成18年3月3日に、東京ステーションホテル百合の間にて、午後2時から4時に開催した。

本研究のような「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。来年度は、解析結果を、プロトコルに従って全症例に関して行うこと、5年間達成群に関してのみの解析を行うこと、塩分摂取量と腎機能低下の関連の検討も行うよう

勧告を受けた。

3. 糖尿病性腎症患者の病期進行における血中AGEの関連性の検討

分化・未分化上皮細胞の両者でRAGEの発現を確認した。MCP-1の発現は、AGE (CML)の刺激により時間・量依存性に増加した。また、その発現はRAGE中和抗体あるいはROS阻害薬であるNAC (N-acetyl-L-cysteine)を用いることにより抑制された。

CMLで誘導されたERKのリン酸化はNAC、Ras阻害薬であるAFCあるいはMEK阻害薬であるPD98059により抑制された。しかし、CMLで誘導されたMCP-1の発現はPD98059では一部しか抑制されなかった。

MCP-1遺伝子発現の転写においてはNF- κ BとSp1はCML刺激により上皮細胞の核内にトランスロケーションした。また、NF- κ BとSp1の各々阻害薬であるParthenolideとMithramycin AによりCML誘導性のMCP-1遺伝子発現は抑制された。

4. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

微量アルブミン尿期 (30-300 mg/日) から、経過観察により腎障害を伴う顕性腎症期 (300 mg/日以上) に至った糖尿病患者の尿サンプル解析により、IMAC 3 プロテインチップにて微量アルブミン尿には見られなかった蛋白群プロファイル (図1、図2) が、糖尿病性腎症の進行期の患者に見られた。さらに、SAX2プロテインチップにて微量アルブミン尿には見られなかった蛋白群プロファイルが、糖尿病性腎症の進行期の患者に見られた。

以上の結果から、①糖尿病性腎症の進行期における尿蛋白プロファイルを呈する患者の腎症

は非可逆的に進展すること明らかとなった。

5. 糖尿病性腎症の新しい予後予測因子としての炎症マーカーの探索

2型糖尿病患者では、健常人に比較して血中IL-18濃度の上昇が見られた。血清IL-18濃度と尿中アルブミン排泄率 (AER) との間に強い相関を認めた。さらに、血清IL-18濃度とbaPWVおよびIMTとの間にも正の相関を認めた。さらに、血清IL-18高値群では6ヵ月後のAERが有意に増加したが、低値群では増加を認めなかった。

D. 考 察

1. 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究。

本研究は、糖尿病性腎症患者に医師と糖尿病療養指導士がチーム医療で強力な治療介入を行うことにより、腎症の進行を抑制できるか否かを明らかにすることを目的とした、わが国ではじめての大規模臨床試験である。本研究により、腎症の進展を防止し、さらに寛解させるための集約的治療法が確立されれば、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

現在、128施設の参加を得て現在60例が観察期間に入っているが、今後さらに速やかな症例の登録を推進する予定である。

2. 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食に関する多施設共同研究。

中間解析の結果、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、Ccrの絶対値あるいは変化率には両群間に差がみられていない。しかし、Independent Study Monitoring Committeeからは、未だ世界においてもエビデンスのない分野であり、本臨床研

究の成果を報告するよう進言された。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 (0.8g/kg/day) と通常蛋白食群 (1.2g/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。来年度は、継続症例4例の終了とともに、プロトコールに従った解析を行う。

3. 糖尿病性腎症患者の病期進行における血中AGEの関連性の検討

可溶性RAGEは、2型糖尿病腎症モデルであるdb/dbマウスにおいてマクロファージの糸球体への誘導を抑制することを介してアルブミン尿を改善させるという報告や今回の知見より、RAGEがMCP-1の発現に関与している可能性が示唆された。

一般に糖尿病腎症の糸球体にはAGE蛋白とRAGE蛋白の産生亢進がみられることから、AGE (RAGE) が糖尿病腎症発症・進展の原因あるいは早期マーカーになりうる可能性が考えられた。しかし、ヒト糖尿病腎症の発症・進展とAGE (RAGE) の相関については十分に検討されていない。今回の結果をもとに現在、ヒト糖尿病腎症の各病期における血中AGE (RAGE) を測定し、腎症進行の程度と血中AGE (RAGE) 値との相関をみることにより、血中AGE (RAGE) が糖尿病腎症発症・進展の早期マーカーになりうるか否かについて検討している。

4. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

多くの2次元電気泳動による尿中蛋白の解析が行なわれてきたが、本研究の如く、プロテインチップを用いた尿蛋白の網羅的解析は国内外において行なわれていない。本発見による糖尿

病性腎症の病期に特異的な尿蛋白群プロファイルは、最近の血清蛋白プロファイルから乳癌の有無を分類しえるとの報告と同様 (Petricoin III et al. *Lnacet* 359:572-577, 2002)、新発見である。今後、糖尿病性腎症の新規評価・診断法としての意義を有するのみならず、これら蛋白群の同定とその機能解明は治療薬開発にも繋がる。

E. 結 論

糖尿病病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究は、プロトコール作成、研究協力施設の選定、Independent Study Monitoring Committee委員の選任、症例登録のためのweb siteの構築を終え、症例登録を開始する。

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、より一層、食事指導の強化を行い、観察期間計5年を目指す。加えて、栄養指導及の徹底化を図る。

糖尿病モデルマウスを用いた検討から、AGEが糖尿病性腎症進展の早期マーカーになりうる可能性が考えられた。

プロテインチップを用いた研究により、分子量97kDaの蛋白がアルブミンとは異なる腎症のマーカーとなり得る可能性を見出した。

糖尿病性腎症患者の血中、尿中の炎症関連分子濃度を測定した結果、糖尿病性腎症の成因に炎症が関与しており、IL-18は腎症の進展を予測する鋭敏な指標になりうることが示唆された。

本研究によって、腎症の進展を防止し、さらに寛解させるための集約的治療法と、そのための臨床マーカーを確立することにより、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 槇野博史、四方賢一. 厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる集約的治療とDNETT-Japan最新医学 61. 83-86, 2006

- 2) 岩本安彦、伊藤貞嘉、槇野博史、木村玄次郎、下条文武. 慢性腎疾患の診断と管理－腎不全の進展予防と心血管のイベント発症予防をめざして－日本医師会雑誌 134. 2309-2324, 2006

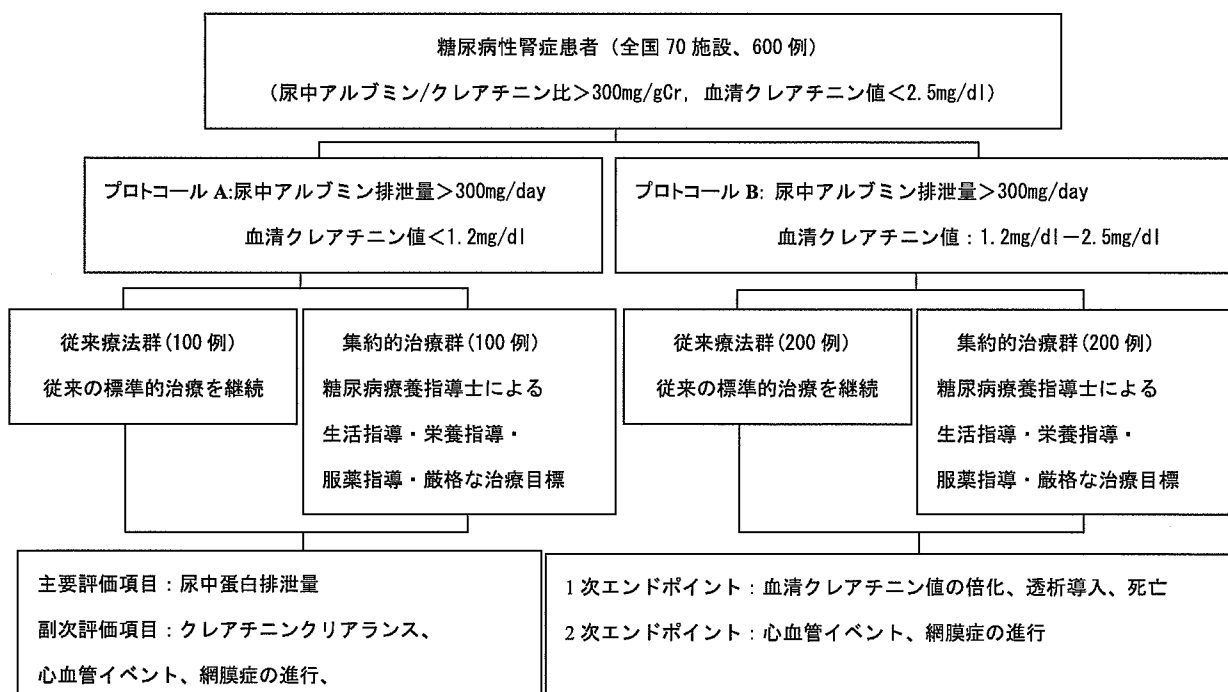
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療（DNETT-JAPAN）

ープロトコールー

- 1) 顕性腎症期の糖尿病症例を対象に、従来療法群と集約的治療群に無作為に割付けて、腎症の進行を比較する多施設ランダム化前向き臨床研究を行う。
- 2) 従来療法群は、原則として現在行っている治療を変更しない。治療目標値は日本糖尿病学会が提唱する値を参考とする（糖尿病治療ガイド：日本糖尿病学会，文光堂）。
- 3) 集約的治療群は、日本糖尿病療養指導士認定機構が認定した糖尿病療養指導士を中心としたコメディカルスタッフと医師によるチーム医療を行う。従来の治療よりも厳格な治療目標を設定する。



治療目標

<治療目標>	従来療法群	集約的治療群
ヘモグロビンA1c	<6.5%	<5.8%
血圧	<130/80mmHg (治療薬は限定せず)	<125/75mmHg ACE阻害薬またはアンギオテンシンII受容体拮抗薬を使用する。 早期家庭血圧を自己測定する。
総コレステロール	<200mg/dl (治療薬は限定せず)	<180mg/dl (スタチン系薬剤を使用)
食事: 総エネルギー	25-30kcal/kg	25-30kcal/kg
食塩	6g/日	5g/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
その他		生活指導・禁煙指導を行う サプリメントを使用する

地区	都道府県	施設名	責任医師	分担医師	コメディカルスタッフ
関東	群馬県	高崎病院	内山 俊正	土屋 天文	柴養士 江頭 有一
	群馬県	群馬大学医学部附属病院	瀧水 弘行	石川 三衛	管理栄養士 小湊 さとみ
	埼玉県	越谷市立病院	福井 光峰	中島 邦博	薬剤師 高橋 泰代
	千葉県	千葉医療センター	島田 典生	相山 暁子	薬剤師 角野 敦子
	千葉県	千葉大学医学部附属病院	橋手 幸太郎		薬剤師 高西 優子
	千葉県	千葉真病院	西村 元伸		薬剤師 那須 晴子
	千葉県	柏戸病院	柳沢 葉子		臨床検査技師 藤代 美幸
	千葉県	ちば生活習慣病内科クリニック	山田 研一		
	千葉県	浦安市川市民病院	塩田 潤		
	千葉県	小豆川総合病院	平 晃一		
	千葉県	千葉労災病院	三村 正裕		
	千葉県	君津中央病院	内田 大		
	千葉県	亀田総合病院	望月 隆弘	中村 晋	
	東京都	二葉病院	田上 幹樹	諸星 政治	看護師 寺田 陽子
	東京都	順天堂大学医学部附属順天堂医院	高野 隆日己	合田 朋仁	看護師 山口 栄
	東京都	順天堂大学医学部附属第二病院	河盛 隆造	田中 逸	臨床検査技師 飯島 穂子
	東京都	江東病院	佐中 政	西村 英樹	看護師 窪田 愛美
	東京都	順天堂大学江東高齢者医療センター	海老原 功	島田 憲明	管理栄養士 今堀 智紀
	東京都	昭和女子大学病院	北沢 孝三	藤田 雄一郎	管理栄養士 増田 稔
	東京都	日本大学医学部附属板橋病院	藤田 直也	永野 聖司	看護師 塚 ふみ江
東京都	順天堂大学医学部附属馬場病院	前田 国晃	松本 慈一	管理栄養士 庄司 武志	
東京都	杏林大学医学部附属病院	石田 均	吉元 勝彦	田中 裕一	管理栄養士 松本 晃治
		渡辺 尚子	勝田 秀紀	吉元 勝彦	看護師 鈴木 涼子
		佐藤 治美	滝澤 誠	吉元 勝彦	看護師 渡辺 尚子
		森 麻美	滝澤 誠	吉元 勝彦	看護師 岩東 治美
		今野 里美	滝澤 誠	吉元 勝彦	看護師 森 麻美
		北原 真由美	滝澤 誠	吉元 勝彦	看護師 今野 里美
		佐藤 真由美	滝澤 誠	吉元 勝彦	管理栄養士 北原 真由美
		佐藤 真由美	滝澤 誠	吉元 勝彦	臨床検査技師 佐藤 真由美
		栗根 尚子	滝澤 誠	吉元 勝彦	看護師 栗根 尚子
		人見 麻美子	滝澤 誠	吉元 勝彦	看護師 人見 麻美子
東京都	東京都立府中病院	西田 賢司	辻野 元祥	大野 敦	看護師 寺尾 さゆり
		植木 彬夫	大野 敦	大野 敦	管理栄養士 榎元 敦子
		吉村 吾蒔夫	森田 博之	森田 博之	看護師 土屋 直子
		藤田 芳邦	守屋 達美	守屋 達美	看護師 佐藤 照子
		長谷川 俊男	小坂 直之	小坂 直之	看護師 関根 優子
		鈴木 大輔	豊田 雅夫	豊田 雅夫	看護師 藤井 明美
		鈴木 大輔	谷亀 光則	谷亀 光則	管理栄養士 鳥羽 典世
		鈴木 大輔	木村 守次	木村 守次	看護師 伊藤 知重美
		鈴木 大輔	山本 直之	山本 直之	看護師 坂根 文美
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 加藤 亜津子
神奈川県	東海大学医学部附属病院	鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり
		鈴木 大輔	梅園 朋也	梅園 朋也	管理栄養士 安斎 ゆかり

地区	都道府県	施設名	責任医師	分担医師	コメディカルスタッフ
	鳥取県	鳥取市立病院	久代 昌彦	丸山 啓輔	磯部 紀子 藤田 直美
	島根県	島根大学医学部附属病院	矢野 彰三	山本 昌弘	菅野 直美
	岡山県	岡山中央病院	大田 祥子	谷合 一陽	菅野 晴美
	岡山県	川崎医科大学附属川崎病院	大城 義之	河原 明彦	森 美和子
	岡山県	岡山済生会総合病院	中塔 辰明	平松 信	坂井田 昌子 小坂 ひとみ
	岡山県	岡山大学医学部・歯学部附属病院	横野 博史	四方 賢一 渡邊 直美	坂本 八千代 長谷川 祐子
	岡山県	川崎医科大学附属病院	柏原 直樹	佐々木 環	川崎 優子
	岡山県	岡山医療センター	太田 康介	肥田 和之	村田 純子
	岡山県	津山中央記念病院	牧山 政雄	米田 正也	國本 りか
	岡山県	倉敷生活習慣病センター	松岡 孝	青山 雅	小見山 百絵
	岡山県	倉敷中央病院	福島 正樹	松田 充浩	菅野 栄士
	岡山県	倉敷中央病院	高橋 健二	鈴木 貴博	菅野 栄士
	岡山県	玉島中央病院	村上 和春	宮本 隆	菅野 栄士
	広島県	中国中央病院	石井 啓太	平田 教至	大西 順子
	広島県	村上記念病院	山辺 瑞穂	原田 佳奈	原 景子
	広島県	江草玄士クリニック	江草 玄士	原田 佳奈	酒井 啓子
	広島県	広島赤十字・原爆病院	澤野 文夫	原田 佳奈	植田 請代
	広島県	久安外科内科医院	大久保 雅通	藤川 るみ	尾川 百合香
	広島県	川手内科クリニック	小武家 隆子	岡村 緑	市原 紀子
	広島県	広島大学病院	山根 公則	岡村 緑	仁井岡 正博
	広島県	呉医療センター	野間 興二	岡村 緑	政田 圭子
	広島県	呉共済病院	平柳 恵太	岡村 緑	山内 有信
	広島県	石橋クリニック	石橋 不可止	興屋 茂	八木 佐和子
	山口県	岩国医療センター	城戸 雄一	鶴 政俊	中村 文子
	山口県	山口大学医学部附属病院	谷澤 幸生	興屋 茂	細川 優
	山口県	山口労災病院	矢賀 健	鶴 政俊	川口 健一
	香川県	香川大学医学部附属病院	石田 俊彦	佐用 義孝	遠藤 万里子
	香川県	三豊総合病院	秋山 賢次	戎井 理	植武 春美
	愛媛県	愛媛県立中央病院	西村 誠明	米井 泰治	川崎 眞理子
	愛媛県	松山市民病院	関川 孝司	村尾 敏	田坂 克子
					長村 悦子
					有富 早苗
					金子 亜理沙
					菅野 栄士
					佐々木 理美子
					勝原 優子
					藤本 さとし
					安藤 千恵子
					上田 由美子
					川本 かよ子
					千葉 陶子

中国・四国

地区	都道府県	施設名	責任医師	分担医師	コメディカルスタッフ	
九州	福岡県	九州医療センター	吉住 秀之			
	福岡県	九州大病院	平方 秀樹	岩瀬 正典 小川 一彦	大山 明子 安永 利佳 秀平 千三	栄養士 看護師 栄養士
	福岡県	福岡大病院	安西 慶三	鶴屋 和彦 萩本 昌郎 中野 真樹子 堤 礼子	畑迫 実葉香 倉橋 操	栄養士 看護師
	福岡県	九州中央病院	吉成 元孝	明比 祐子 姫野 利隆	吉井 千賀子 日野 明日香	栄養士
	福岡県	久留米大病院	山岸 昌一	竹中 克彦		
	長崎県	長崎大学医学部・歯学部附属病院	江口 勝美	山崎 浩則		
	長崎県	長崎大学医学部・歯学部附属病院	川崎 英二	藤島 圭一郎 森内 昭江		
	長崎県	佐世保市立総合病院	浪江 智	桑原 宏永	篠崎 彰子	看護師
	熊本県	熊本医療センター	真 輝一朗			
	熊本県	熊本大学医学部附属病院	宮村 信博	荒木 栄一 戸高 幹夫		
	熊本県	熊本市立熊本市民病院	中村 享道	原 誠一郎	猪原 淑子 佐藤 悦子	薬剤師 管理栄養士
	宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	藤元 昭一	水田 雅也		
	宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	中里 雅光	佐藤 祐二 上野 浩晶	河野 直美	看護師

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

分担研究者 羽田 勝計 旭川医科大学第二内科学講座 教授

研究要旨 糖尿病性腎症の診断および経過観察のため、簡便な尿を用いた新規マーカーを検索、同定する目的で、プロテインチップ法を用いた尿蛋白プロファイリングを行った。その結果、顕性腎症期に特異的に出現する尿蛋白を見出した。

A. 研究目的

現在、糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病性腎症（腎症）患者数の増加は顕著であり、透析療法導入原疾患の第1位を占め年々増加の一途を辿っている。さらに、腎症患者の導入後10年生存率は、慢性腎炎の53%に比べ25%と極めて悪い。この現状を打破するためには、腎症の新たな診断法の確立、腎症の発症・進展機構の全貌解明、すなわち腎症標的分子の同定に基づく治療法の開発が急務である。現状では、腎症の診断は微量アルブミン尿の存在により診断されているが、微量アルブミン尿が正常アルブミン尿になること、あるいは正常アルブミン尿から腎不全に至る症例も多い。つまり、微量アルブミン尿の腎症における診断的意義も問われてきた。そこで、患者から非侵襲的に得られる尿を用い、プロテオーム解析による進展の新たな評価法、および腎症標的分子の同定を目的とした。

B. 研究方法

微量アルブミン尿期（30-300 mg/日）から、経過観察により腎障害を伴う顕性腎症期（300 mg/日以上）に至った糖尿病患者から採取した尿を対象として、SELDIプロテインチップ

（サイファージェン社）にて尿中蛋白プロファイリングを行なった。尚、これら糖尿病患者からは、文書にて同意を取得している。-80℃に保存した24時間尿サンプルを氷上にて溶解した後、4℃、7500 g 遠心を行い、その上清を実験に使用した。C16逆相カラムに類似したH4プロテインチップ、陰イオン交換カラムに類似したSAX2プロテインチップ、陽イオン交換カラムに類似しWCX2プロテインチップ、金属親和性のIMAC3プロテインチップ（Ciphergen社）上に、尿サンプルを添加後、プロテインチップ装置にて解析した。

C. 研究結果

微量アルブミン尿期（30-300 mg/日）から、経過観察により腎障害を伴う顕性腎症期（300 mg/日以上）に至った糖尿病患者の尿サンプル解析により、IMAC3プロテインチップにて微量アルブミン尿には見られなかった蛋白群プロファイル（図1、図2）が、糖尿病性腎症の進行期の患者に見られた。さらに、SAX2プロテインチップにて微量アルブミン尿には見られなかった蛋白群プロファイルが、糖尿病性腎症の進行期の患者に見られた。

以上の結果から、①糖尿病性腎症の進行期における尿蛋白プロファイルを呈する患者の腎症は非可逆的に進展すること明らかとなった。

多くの2次元電気泳動による尿中蛋白の解析が行なわれてきたが、本研究の如く、プロテインチップを用いた尿蛋白の網羅的解析は国内外において行なわれていない。本発見による糖尿病性腎症の病期に特異的な尿蛋白群プロファイルは、最近の血清蛋白プロファイルから乳癌の有無を分類しえるとの報告と同様 (Petricoin III et al. *Lancet* 359:572-577, 2002)、新発見で

ある。今後、糖尿病性腎症の新規評価・診断法としての意義を有するのみならず、これら蛋白群の同定とその機能解明は治療薬開発にも繋がる。

E. 結 論

糖尿病性腎症の進行期に特異的な尿蛋白群プロファイルを呈する患者の腎症は非可逆的に進展することを見出した。

F. 研究発表

なし

図1 糖尿病性腎症の進行期における尿蛋白群 1

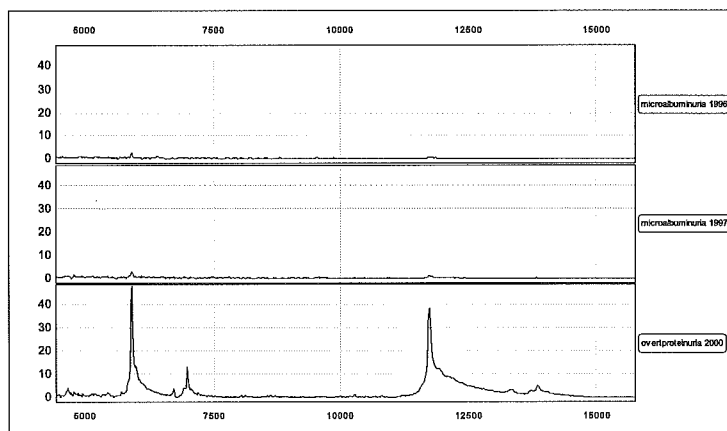
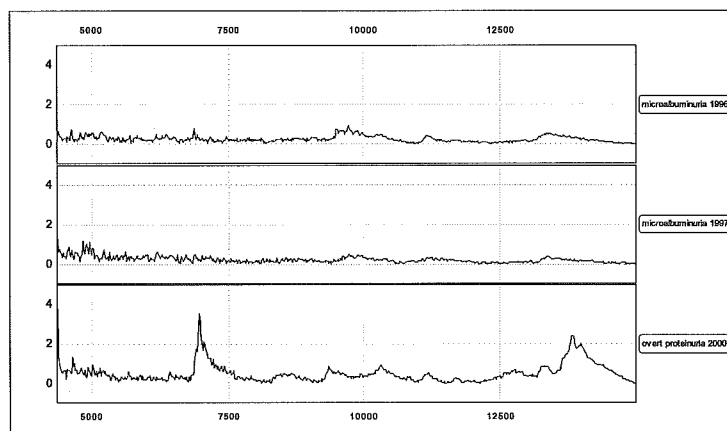


図2 糖尿病性腎症の進行期における尿蛋白群 2



厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果

分担研究者 古家 大祐 金沢医科大学 内分泌代謝制御学 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、現在、登録中の116症例、特に継続症例4例を5年間に亘り観察していくこととした。また、観察期間が1年以上の症例に関する中間解析を行い、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に尿中UNから算出および食事調査からの蛋白摂取量に有意差が認められたが、CCrの傾き、1/Crの傾き、血清Cr倍化までの日数、尿アルブミン量、尿蛋白量に差は認められなかった。

A. 研究目的

日本透析医学会の統計によると2004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41.3%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、加藤健

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

国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター

医 師；西村元伸

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、

小口英世、小林達昌

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	栄養士；結城敦子
医 師；木田寛、土山奈央美	第二岡本総合病院
栄養士；山本辰子	医 師；紀田康雄
滋賀医科大学 内科	栄養士；田川麗子
医 師；古家大祐	町立大淀病院 内科
栄養士；岩川裕美	医 師；西浦公章
奈良県立医科大学 第一内科	栄養士；林野支圭子
医 師；金内雅夫	大阪労災病院 内科
栄養士；蔵敷好美	医 師；野村誠
大阪大学医学部大学院医学系研究科	栄養士；吉田奈津子
医 師；山崎義光	佐世保市立総合病院 内科
栄養士；石井和子	医 師；浪江智
長崎大学医学部附属病院 腎疾患治療部	栄養士；藤木みどり
医 師；原田孝司、宮崎正信、川崎英二	大垣市民病院 内科
栄養士；松下七寶恵	医 師；青木孝彦
秋田赤十字病院 内科	栄養士；清水睦美
医 師；村田雅彦	新潟厚生連豊栄病院 内科
栄養士；土田美恵子	医 師；柄澤 良
財団法人大原総合病院	栄養士；桑原久世
医 師；谷牧夫	総合病院取手協同病院
栄養士；阿部美智子	医 師；椎貝達夫、小林隆彦
君津中央病院 内科	栄養士；小林君枝
医 師；内田大学	群馬大学医学部第二内科
栄養士；江尻喜三郎	医 師；宇都木敏浩
順天堂大学浦安病院 内科	栄養士；佐藤汐路
医 師；林野久紀	至誠会第二病院糖尿病内科
栄養士；尾崎眞五	医 師；高野靖子
東京慈恵会医科大学糖尿病代謝内	栄養士；久保つぎ子
医 師；宇都宮一典	大阪市立総合医療センター内科・透析部
栄養士；蒲池桂子	医 師；今西政仁、岡田範之
本厚木メディカルクリニック	栄養士；藤原紀代子、中村典子
医 師；金重秀明	旭川赤十字病院 内科
栄養士；宅万弘美	医 師；森川秋月
黒部市民病院 内科	栄養士；佐々木智子
医 師；家城恭彦	

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；廣崎真史、担当責任者；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、加藤紀隆

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
元病院長 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）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AE 200 μ 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²X22)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）。