

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

「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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 榎 野 博 史

平成19(2007)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  
横野博史

### 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・・・23  
富野康日己
4. 血圧測定の指導と評価に関する研究・・・25  
鈴木芳樹
5. 糖尿病性腎症の進展にかかわる病態の解明に関する研究  
－CXC ケモカインと白血球浸潤の関与の可能性について－・・・27  
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：  
ノンコンプライアンスと欠損値の考慮・・・28  
川上憲人
7. 遺伝子解析研究・・・33  
前田士郎
8. 強化インスリン療法の有用性・・・34  
鈴木大輔
9. 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の指導と評価に関する研究・・・39  
宇津 貴
10. 一家庭血圧測定の意義に関する研究一・・・41  
西村元伸
11. 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・・・44  
四方賢一

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・46

### IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・48

## 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薬学総合研究科 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、昨年度に引き続き、128施設において研究を継続した。2006年度は研究打ち合わせ会を2回、経過報告会を各地で4回、Independent Study Monitoring Committeeを1回開催した。Independent Study Monitoring Committeeの勧告に従って、プロトコールに小修正を加えた。症例数は、2007年3月26日現在で、観察期症例348例、観察期終了後登録症例数233例（プロトコールA:111例、プロトコールB:122例）となった。プロトコールA、Bのいずれにおいても、従来療法群と集約的治療群の間にベースラインの臨床検査値に有意差は認められず、割付は適正に行われていると考えられた。プロトコールA,Bともに、試験開始後3ヶ月間に、HbA1c、血清Crおよび血圧の有意な変化は認めなかったが、プロトコールBにおいて、集約的治療群では従来療法群に比べて蛋白尿の有意な減少が認められた。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終了した。2型糖尿病腎症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、それぞれ1541日、1116日間（中央値）観察した。Independent Study Monitoring Committeeの進言に従い、5年間に亘り観察した症例は、それぞれ2例、3例であった。また、観察期間が1年以上の症例に関する解析を行い、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に食事調査からの蛋白摂取量に有意差が認められたが、UNから推算した蛋白摂取量には差が認められなかった。主要解析項目に関して、Ccrの傾き、1/Crの傾き、血清Cr倍化までの日数に差は認められなかった。副解析項目であるAERあるいは尿蛋白量、およびCcrの絶対値あるいは変化率に関しても、両群間に差は認められなかった。

### 分担研究者

宇津 貴 滋賀医科大学・講師  
川上憲人 東京大学大学院医学系研究科・教授  
古家大祐 金沢医科大学・教授  
鈴木大輔 東海大学医学部・助教授  
鈴木芳樹 新潟大学保健管理センター・教授  
富野康日己 順天堂大学医学部・教授  
西村元伸 国立病院機構千葉東病院・  
第一診療部長  
羽田勝計 旭川医科大学・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  
山田研一 ちば生活習慣病内科クリニック院長  
四方賢一 岡山大学医学部歯学部附属病院・  
助教授

### 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査する。

## 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、血清クレチニン値正常群（プロトコルA）と血清クレアチニン高値群（プロトコル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（0.8 g/kg/日）の効果を、通常蛋白食（1.2 g/kg/日）群と比較検討した。（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療審査委員会および試験参加施設の倫理委員会の承認を得た。「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た。両試験とも、試験担当医師が説明を行い、同意は文書で得ている。両研究とも、個人情報外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。

## 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

昨年度に引き続き、128施設において研究を継続した。2006年度は研究打ち合わせ会を2回、経過報告会を各地で4回、Independent Study Monitoring Committee を1回開催した。Independent Study Monitoring Committeeの勧告に従って、プロトコールに小修正を加えた。症例数は、2007年3月26日現在で、観察期症例348例、観察期終了後登録症例数233例（プロトコールA：111例、プロトコールB：122例）となった。プロトコールA、Bのいずれにおいても、従来療法群と集約的治療群の間にベースラインの臨床検査値に有意差は認められず、割付は適正に行われていると考えられた。プロトコールA、Bともに、試験開始後3ヶ月間に、HbA1c、血清Crおよび血圧の有意な変化は認めなかったが、プロトコールBにおいて、集約的治療群では従来療法群に比べて蛋白尿の有意な減少が認められた。

### 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

2型糖尿病腎症 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、それぞれ 1541 日、1116 日間（中央値）観察した。Independent Study Monitoring Committee の進言に従い、5 年間に亘り観察した症例は、それぞれ 2 例、3 例であった。また、観察期間が 1 年以上の症例に関する解析を行い、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に食事調査からの蛋白摂取量に有意差が認められたが、UN から推算した蛋白摂取量には差が認められなかった。主要解析項目に関して、Ccr の傾き、1/Cr の傾き、血清 Cr 倍化までの日数に差は認められなかった。副解析項目である AER あるいは尿蛋白量、および Ccr の絶対値あるいは変化率に関しても、両群間に差は認められなかった。

## 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。

中間解析の結果、集約的治療群で蛋白尿の有意な減少が認められたことより、集約的治療によって腎症の進展を阻止できる可能性が示された。

### 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

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、倍加にいたる日数、には両群間に差がみられていない。さらに、達成された蛋白摂取量と Ccr の低下速度および 1/Cr の傾きからみた腎機能低下速度には相関が見られず、0.6-0.8 の蛋白制限群の糖尿病腎症に対する保護効果はないものと推察でした。最近の出浦らの報告によると（第 10 回日本病態栄養学会学術集会平成 19 年 1 月 13 日）、0.3-0.5g/kg/日および 35Kcal/kg/日のエネルギー摂取、アミノ酸価 90 以上の食事療法によって、透析導入の回避または遅延が認められている。つまり、0.6-0.8 g/kg/日の蛋白制限食によっては、われわれの成績と同様であり腎保護効果がない可能性が示唆された。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が、有意差はなく、現行の食事療法における問題点があることが見出された。

## B. 結論

### 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**

集約的な治療を行うことによって腎症の進展を阻止できる可能性が示された。本研究を継続することにより、糖尿病性腎症の寛解を可能にする集約的治療法の確立が期待できる。

## **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**

本研究は終了した。本研究の結果、食事療法として推奨されている 0.6–0.8g/kg/日の蛋白制限食は糖尿病腎症に対して有効性がないことが明らかとなった。

## **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：糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療とDNETT-Japan. 総合臨床55, 1256-1270, 2006
2. 槇野博史, 四方賢一：糖尿病腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究—DNETT-Japan—. 日本糖尿病学会編. 診断と治療社：256-259, 2007.

## **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。

図 1.プロトコル

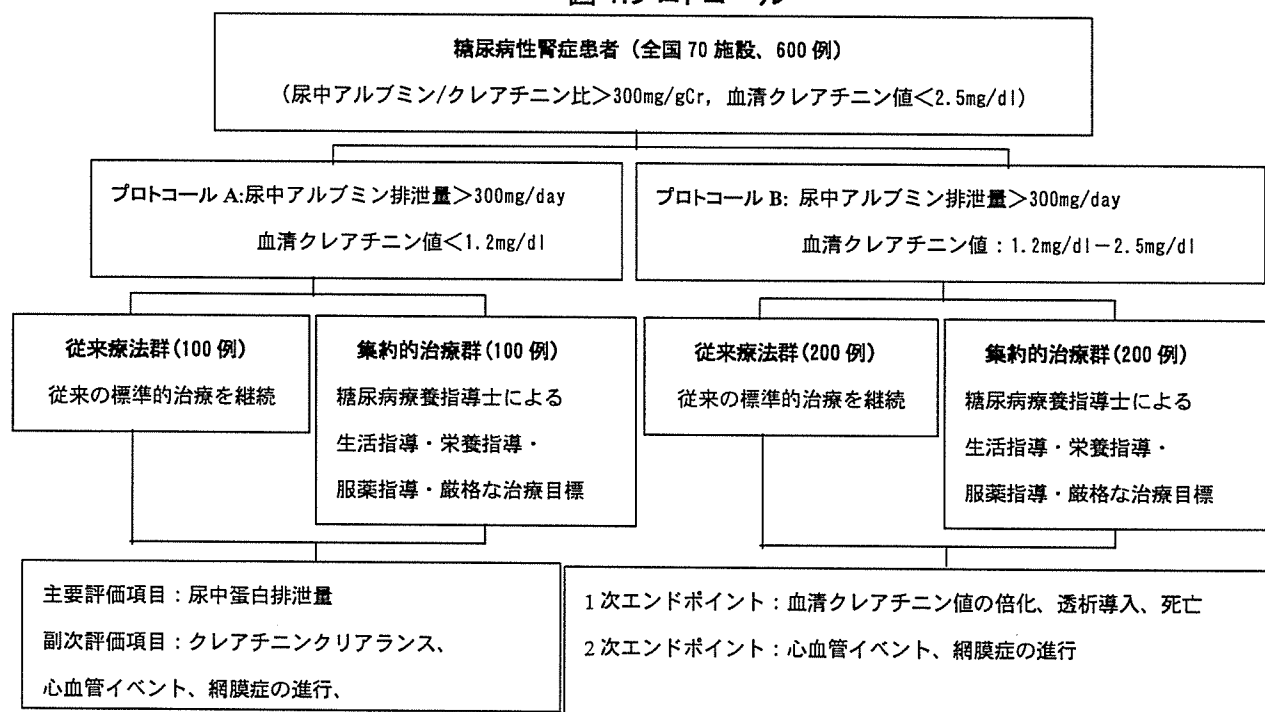


表1.治療目標

| <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<br>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。<br>早朝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<br>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 |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|----|------|-------------------|--------|-------|-------|-------|------------|------------|------------|---------|------------|--------|--|--|--|--|
|    | 北海道  | 内科高橋清仁クリニック       | 高橋 清仁  | 坂上 英充 |       |       | 看護師        | 看護師        | 看護師        | 村上 由紀   | 管理栄養士      | 菊地 充子  |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 日鋼記念病院            | 網頭 慶太  | 松橋 尚生 | 名和 伴恭 | 中山 秀隆 | 看護師        | 看護師        | 看護師        | 清水 小百合  | 管理栄養士      | 斎藤 典子  |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 萬田記念病院            | 萬田 直紀  | 三澤 和史 | 種田 紳二 | 秋元 裕子 | 治療コーディネーター | 治療コーディネーター | 治療コーディネーター | 橋本 ルミ   | 治療コーディネーター | 大下 由利子 |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 市立札幌病院            | 柳澤 克之  | 永井 聡  | 田屋 登康 |       |            |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 北海道大学病院           | 吉岡 成人  | 望月 俊雄 | 木村 保規 | 橋本 登司 |            |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 旭川赤十字病院           | 森川 勝計  | 森川 裕子 | 中田 宏志 |       | 管理栄養士      |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 旭川医科大学医学部附属病院     | 羽田 勝計  | 伊藤 博史 |       |       | 看護師        |            |            | 斉藤 文子   |            |        |  |  |  |  |
|    | 北海道  | 北海道 自由が丘横山内科クリニック | 横山 宏樹  |       |       |       | 看護師        |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 秋田県  | 秋田大学医学部附属病院       | 伊藤 正毅  | 成田 琢磨 |       |       | 管理栄養士      |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 秋田県  | 本荘第一病院            | 若松 秀樹  |       |       |       | 保健師        |            |            | 佐藤 紀美子  | 保健師        | 加藤 洋子  |  |  |  |  |
|    |      |                   |        |       |       |       | 薬剤師        |            |            | 木内 エミ   | 薬剤師        | 高嶋 恵美子 |  |  |  |  |
|    |      |                   |        |       |       |       | 臨床心理士      |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 宮城県  | 仙台厚生病院            | 赤井 裕輝  | 平井 敏  | 早坂 恭子 | 福澤 正光 | 臨床検査技師     |            |            | 杉田 房子   | 看護師        | 佐藤 美千代 |  |  |  |  |
|    | 宮城県  | 東北大学病院            | 伊藤 貞嘉  | 神山 美香 | 中山 謙二 | 森 健文  | 看護師        |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    |      |                   |        | 佐藤 博  | 加藤 哲夫 |       | 薬剤師        |            |            | 由浪 有希子  | 看護師        | 千葉 まさ子 |  |  |  |  |
|    |      |                   |        | 小川 晋  |       |       |            |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 福島県  | 福島県立医科大学医学部附属病院   | 渡辺 毅   | 加藤 昌宗 | 佐藤 博亮 | 林 義満  | 管理栄養士      |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 福島県  | 竹田綜合病院            | 渡部 良一郎 | 神本 昌宗 |       |       | 看護師        |            |            | 山崎 和恵   |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 吉岡内科クリニック         | 吉岡 光明  |       |       |       | 管理栄養士      |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | けいなん総合病院          | 丸山 賢郎  | 川嶋 紳史 |       |       | 管理栄養士      |            |            | 相澤 澄子   |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 新潟県立六日町病院         | 笠井 昭男  |       |       |       | 看護師        |            |            | 小野塚 真知子 |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 豊栄病院              | 柳澤 良   |       |       |       | 薬剤師        |            |            | 吉田 涼子   | 管理栄養士      | 鈴木 悦子  |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 新潟臨港総合病院          | 岡田 雅美  |       |       |       | 看護師        |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 新潟大学医学部総合病院       | 鈴木 芳樹  | 斎藤 亮彦 | 竹田 徹朗 |       | 看護師        |            |            | 佐竹 紀代美  | 看護師        | 鈴木 祐子  |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 佐渡総合病院            | 百部 健   |       |       |       | 管理栄養士      |            |            |         |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 新潟県立新発田病院         | 本間 則行  | 濱 ひとみ |       |       | 薬剤師        |            |            | 羽藤 京子   | 管理栄養士      | 斎藤 比紗子 |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | にのみや内科クリニック       | 二宮 裕   |       |       |       | 看護師        |            |            | 大滝 陽子   | 看護師        | 築井 ともみ |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 水原郷病院             | 菊地 博   |       |       |       |            |            |            | 本間 由佳   |            |        |  |  |  |  |
|    | 新潟県  | 新潟県立坂町病院          | 五十嵐 仁  | 近 幸吉  |       |       | 管理栄養士      |            |            | 阿部 学    | 薬剤師        |        |  |  |  |  |
|    |      |                   |        |       |       |       | 管理栄養士      |            |            | 長井 春樹   | 薬剤師        | 布川 順子  |  |  |  |  |

北海道・東北・甲信越

| 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 |        | 栄養管理室長     | 矢ヶ崎 栄作 |       |       |
|    | 群馬県  | 群馬大学医学部附属病院      | 清水 弘行  | 石川 三衛 | 齊藤 智之  |            |        |       |       |
|    | 埼玉県  | 自治医科大学附属大宮医療センター | 為木 浩至  | 生駒 亜希 |        |            |        |       |       |
|    | 埼玉県  | 越谷市立病院           | 時田 雄一郎 | 中島 邦博 | 東名 正幸  |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 千葉医療センター         | 島田 典生  | 前澤 悠朗 | 佐藤 誠也  |            |        | 高橋 泰代 |       |
|    | 千葉県  | 千葉大学医学部附属病院      | 横手 幸太郎 | 祖山 暁子 | 関 直人   |            |        | 角野 牧子 | 合原 敦子 |
|    | 千葉県  | 千葉東病院            | 西村 元伸  | 柳沢 葉子 |        |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 柏市病院             | 山田 研一  | 塩田 潤  |        |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | ちば生活習慣病内科クリニック   | 石川 耕   | 堀江 篤哉 |        |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 浦安市川市民病院         | 橋本 尚武  | 中村 晋  |        |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 小見川総合病院          | 三村 正裕  | 渡邊 喜彦 | 小原 まみ子 |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 国保旭中央病院          | 内田 大学  | 松井 勝臣 | 江口 亜弥  |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 千葉労災病院           | 望月 隆弘  | 諸星 政治 | 山口 憲児  |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 君津中央病院           | 中村 司   | 合田 朋仁 |        |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 亀田総合病院           | 田上 幹樹  | 河盛 隆造 |        |            |        |       |       |
|    | 千葉県  | 新松戸中央総合病院        | 富野 康日己 | 西村 英樹 |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 三葉病院             | 佐中 孜   | 島田 憲明 |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 順天堂大学医学部附属順天堂医院  | 海老原 功  | 永野 聖司 | 本田 浩一  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 順天堂大学            | 船曳 和彦  | 松本 紘一 | 林 洋一   |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 東京女子医科大学第二病院     | 北沢 孝三  | 田中 裕一 |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 江東病院             | 馬場園 哲也 | 吉元 勝彦 | 山口 真哉  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 順天堂大学江東高齢者医療センター | 藤田 宜晃  | 板垣 英二 | 伊藤 英介  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 昭和大学病院           | 前田 国見  | 関 博之  |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 東京女子医科大学病院       | 石田 均   |       |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 日本大学医学部附属板橋病院    |        |       |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 順天堂大学医学部附属練馬病院   |        |       |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 杏林大学医学部付属病院      |        |       |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 東京都立府中病院         | 西田 賢司  | 辻野 元祥 | 山口 実菜  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 東京医科大学八王子医療センター  | 植木 彬夫  | 大野 敦  | 小林 高明  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 昭和大学藤が丘病院        | 吉村 吾志夫 | 谷山 松雄 | 森田 博之  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 北里大学病院           | 藤田 芳邦  | 井上 嘉彦 | 田中 啓司  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 神奈川県衛生看護専門学校付属病院 | 長谷川 俊男 | 小坂 直之 |        |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 誠知クリニック          | 鈴木 大輔  | 豊田 雅夫 | 木村 守次  |            |        |       |       |
|    | 東京都  | 東海大学医学部付属病院      | 鈴木 大輔  | 谷島 光則 | 佐藤 温洋  |            |        |       |       |
|    | 東京都  |                  |        | 木村 守次 | 本間 正史  |            |        |       |       |
|    | 東京都  |                  |        | 山本 直之 | 宮内 雅晃  |            |        |       |       |
|    | 東京都  |                  |        | 梅園 明也 |        |            |        |       |       |

| 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 |        |       |        |        |
|----------|------|------------------|-------|-------|--------|------------|--------|-------|--------|--------|
| 北陸・中部・関西 | 富山県  | 富山県立中央病院         | 臼田 里香 | 河原 利夫 | 鳥田 宗義  | 看護師        | 鶴木 多恵子 | 看護師   | 田原 千賀子 |        |
|          | 富山県  | 黒部市民病院           | 家城 恭彦 | 吉澤 都  | 中川 淳   | 管理栄養士      | 飯野 みゆき | 管理栄養士 | 左古 ひとみ | 山本 香代  |
|          | 石川県  | 金沢医科大学病院         | 古家 大祐 | 西澤 誠  |        | 看護師        | 中川 明彦  | 管理栄養士 |        |        |
|          | 石川県  | 金沢医科大学部附属病院      | 笠 俊成  | 櫻井 勝  | 清水 晴子  | 管理栄養士      | 田南 久美子 | 看護師   | 松嶋 由紀子 | 松井 希代子 |
|          | 石川県  | 金沢赤十字病院          | 西村 泰行 | 久田 幸正 | 竹下 有美枝 | 看護師        | 黒川 千佳  | 検査技師  | 長田 美津子 |        |
|          | 石川県  | 公立松任石川中央病院       | 高澤 和也 | 河合 昂三 | 高枝 知香子 | 看護師        | 宗廣 由美  | 管理栄養士 | 横川 千恵  | 山口 亜矢  |
|          | 愛知県  | 名古屋第一赤十字病院       | 山守 育雄 | 村瀬 孝司 | 山本 まどか | 看護師        | 山本 優子  | 看護師   | 吉森 由香利 | 木谷 泰子  |
|          | 愛知県  | 藤田保健衛生大学病院       | 杉山 敏  | 比企 能之 | 富田 亮   |            | 船橋 雅代  |       | 鬼頭 弘子  | 窪田 早苗  |
|          | 愛知県  | 春日井市民病院          | 成瀬 友彦 | 渡邊 有三 | 佐々木 洋光 |            | 伴野 広幸  |       | 松田 唯子  | 小山 佐知子 |
|          | 三重県  | 四日市社会保険病院        | 水谷 安秀 | 古田 雅彦 | 堀 恭子   | 赤塚 元       | 野村 浩夫  |       | 武藤 由紀子 | 川嶋 千佳  |
|          | 三重県  | 三重大学医学部附属病院      | 住田 安弘 | 矢野 裕  |        |            | 服部 芳明  |       |        |        |
|          | 滋賀県  | 滋賀医科大学医学部附属病院    | 宇津 貴  | 杉本 俊郎 |        |            | 佐藤 恵子  | 栄養士   | 富田 京子  | 片山 歳也  |
|          | 滋賀県  | 市立長浜病院           | 西村 正孝 | 北田 宗弘 | 井端 剛   | 田中 敬       | 地崎 真奈美 | 看護師   | 藤井 夕香  | 堀内 桂子  |
|          | 京都府  | 京都大学医学部附属病院      | 中尾 一和 | 向山 政志 | 細田 公則  |            | 手島 信子  | 管理栄養士 |        |        |
|          | 京都府  | 京都医療センター         | 菅原 照  | 八幡 兼成 | 瀬田 公一  | 今牧 博貴      | 大倉 瑞代  | 看護師   |        |        |
|          | 奈良県  | 奈良県立医科大学附属病院     | 赤井 靖宏 | 岡本 千夏 | 久保 薫史  |            | 樋野 光生  | 薬剤師   |        |        |
|          | 大阪府  | 大阪医療センター         | 東堂 龍平 | 金内 雅夫 |        |            |        |       |        |        |
|          | 大阪府  | 大阪府立大学医学部附属病院    | 西沢 良記 | 石村 栄治 |        |            | 塚田 定信  |       |        |        |
|          | 大阪府  | 大阪府立急性期・総合医療センター | 椿原 美治 | 勝二 達也 | 金子 哲也  | 古松 慶之      |        |       |        |        |
|          | 大阪府  | 近畿大学医学部堺病院       | 有山 洋二 | 今田 聰雄 | 玉井 良尚  | 片畑 満美子     | 西村 町子  | 管理栄養士 | 吉田 奈津子 | 豊原 真佐子 |
|          | 大阪府  | 大阪労災病院           | 野村 誠  | 大橋 誠  | 久保田 昌詞 |            | 村尾 啓子  | 管理栄養士 | 阪上 正博  | 太田 博史  |
|          | 兵庫県  | 赤穂市民病院           | 高原 典子 | 潮 正輝  |        |            | 山崎 綾子  | 看護師   | 小林 千代美 | 岩里 さち子 |
|          | 兵庫県  | 姫路赤十字病院          | 福田 哲也 | 氏家 一尋 |        |            | 室井 延之  | 管理栄養士 | 木下 康子  |        |

| 地区 | 都道府県 | 施設名             | 責任医師   | 分担医師  |       |        |  |       |
|----|------|-----------------|--------|-------|-------|--------|--|-------|
|    | 鳥取県  | 鳥取市立病院          | 久代 昌彦  | 丸山 啓輔 |       |        |  | 栄養士   |
|    | 鳥根県  | 鳥根大学医学部附属病院     | 矢野 彰三  | 山本 昌弘 |       |        |  | 看護師   |
|    | 岡山県  | 岡山中央病院          | 大野 祥子  | 谷合 一陽 |       |        |  |       |
|    | 岡山県  | 川崎医科大学附属川崎病院    | 大城 義之  | 河原 洋介 | 佐藤 厚子 | 角南 玲子  |  | 薬剤師   |
|    | 岡山県  | 岡山済生会総合病院       | 中塔 辰明  | 中村 明彦 | 北村 卓也 |        |  | 栄養士   |
|    |      |                 |        | 平松 信  |       |        |  |       |
|    | 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 | 和田 淳  | 片岡 仁美  |  | 看護師   |
|    |      |                 |        | 佐藤 千景 | 前島 洋平 | 中尾 一志  |  | 看護師   |
|    | 岡山県  | 川崎医科大学附属病院      | 柏原 直樹  | 佐々木 環 | 駒井 則夫 | 十倉 健彦  |  | 看護師   |
|    | 岡山県  | 岡山医療センター        | 太田 康介  | 肥田 和之 | 大石 徹也 | 北川 正史  |  | 薬剤師   |
|    | 岡山県  | 津山中央記念病院        | 牧山 政雄  | 米田 正也 | 佐本 和仁 |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 管理栄養士 |
|    | 岡山県  | 倉敷生活習慣病センター     | 松岡 孝   | 青山 雅  |       |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 看護師   |
|    | 岡山県  | 倉敷中央病院          | 福島 正樹  | 松田 充浩 | 岩田 康義 |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        | 鈴木 貴博 | 濱本 博美 | 吉田 淳   |  | 栄養士   |
|    | 岡山県  | 倉敷中央病院          | 高橋 健二  | 宮本 聡  |       |        |  | 管理栄養士 |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 看護師   |
|    | 岡山県  | 玉島中央病院          | 村上 和春  | 平田 教至 |       |        |  | 薬剤師   |
|    | 広島県  | 中国中央病院          | 石井 啓太  |       |       |        |  |       |
|    | 広島県  | 村上記念病院          | 山辺 瑞穂  |       |       |        |  |       |
|    | 広島県  | 江草玄士クリニック       | 江草 玄士  | 原田 佳奈 | 平野 雅俊 |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 管理栄養士 |
|    | 広島県  | 広島赤十字・原爆病院      | 澤野 丈夫  |       |       |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 管理栄養士 |
|    | 広島県  | 久安外科内科医院        | 大久保 雅通 |       |       |        |  |       |
|    | 広島県  | 川手内科クリニック       | 小武家 曉子 | 野島 秀樹 | 渡邊 浩  | 米田 真康  |  | 管理栄養士 |
|    |      |                 |        | 沖 健司  | 小田 賢明 | 秋山 陽子  |  | 栄養士   |
|    | 広島県  | 広島大学病院          | 山根 公則  | 坂下 有  |       |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  |       |
|    | 広島県  | 呉医療センター         | 望月 久義  | 岡村 緑  |       |        |  | 管理栄養士 |
|    | 広島県  | 呉共済病院           | 平柳 恵太  |       |       |        |  | 栄養士   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 薬剤師   |
|    | 広島県  | 石橋クリニック         | 石橋 不可止 |       | 高沢 有紀 | 河村 智一  |  | 管理栄養士 |
|    | 広島県  | 広島市立広島市民病院      | 山崎 康司  | 中国 博司 | 高沢 有紀 | 河村 智一  |  | 管理栄養士 |
|    |      |                 |        | 水木 一仁 | 志和 亜華 |        |  | 管理栄養士 |
|    | 山口県  | 岩国医療センター        | 城戸 雄一  | 奥屋 茂  | 松原 淳  | 江本 政広  |  | 管理栄養士 |
|    | 山口県  | 山口大学医学部附属病院     | 谷澤 幸生  | 鶴 政俊  | 野見山 淳 |        |  | 管理栄養士 |
|    |      |                 |        |       |       |        |  |       |
|    | 山口県  | 山口労災病院          | 矢賀 健   |       |       |        |  | 管理栄養士 |
|    | 香川県  | 香川大学医学部附属病院     | 石田 俊彦  | 佐用 義孝 | 井町 仁美 |        |  | 看護師   |
|    | 香川県  | 香川大学医学部附属病院     | 清元 秀泰  | 人見 浩史 | 原 大雅  | 森脇 久美子 |  | 看護師   |
|    | 香川県  | 三豊総合病院          | 秋山 賢次  | 米井 泰治 | 余財 亨介 |        |  | 管理栄養士 |
|    | 愛媛県  | 愛媛県立中央病院        | 西村 誠明  | 成井 理  |       |        |  | 看護師   |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 看護師   |
|    | 愛媛県  | 松山市民病院          | 関川 孝司  | 村尾 敏  | 山下 哲二 |        |  | 管理栄養士 |
|    |      |                 |        |       |       |        |  | 看護師   |

| 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 | 岩瀬 正典  |                | 栄養士   | 大山 明子  | 看護師 |        |     |  |  |  |       |
|    | 福岡県  | 九州大学病院          | 鶴屋 和彦 | 小河 一彦  | 小野 順子          | 看護師   | 安永 利佳  | 看護師 | 畑迫 実葉香 | 栄養士 |  |  |  | 福田 昭子 |
|    | 福岡県  | 福岡大学病院          | 安西 慶三 | 明比 祐子  | 中野 真樹子<br>堤 礼子 | 栄養士   | 秀平 キヨミ | 看護師 | 倉橋 操   | 看護師 |  |  |  | 平迫 恵子 |
|    | 福岡県  | 九州中央病院          | 吉成 元孝 | 姫野 和隆  |                | 看護師   | 吉井 千賀子 | 薬剤師 | 檀山 智子  | 栄養士 |  |  |  | 渡辺 啓子 |
|    | 福岡県  | 久留米大学病院         | 山岸 昌一 | 竹中 克彦  |                | 栄養士   | 日野 明日香 |     |        |     |  |  |  |       |
|    | 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  | 森内 昭江          |       |        |     |        |     |  |  |  |       |
|    | 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 |                |       |        | 看護師 | 松尾 直美  |     |  |  |  |       |
|    | 長崎県  | 佐世保市立総合病院       | 浪江 智  | 桑原 宏永  |                |       |        |     |        |     |  |  |  |       |
|    | 熊本県  | 熊本医療センター        | 東 輝一郎 |        |                |       |        |     |        |     |  |  |  |       |
|    | 熊本県  | 熊本大学医学部附属病院     | 宮村 信博 | 荒木 栄一  | 松村 剛           | 管理栄養士 | 猪原 淑子  | 薬剤師 | 佐伯 英康  |     |  |  |  |       |
|    | 熊本県  | 熊本市立熊本市民病院      | 中村 孝道 | 戸高 幹夫  |                | 管理栄養士 | 佐藤 悦子  |     |        |     |  |  |  |       |
|    | 宮崎県  | 宮崎大学医学部附属病院     | 藤元 昭一 | 原 誠一郎  | 佐藤 祐二          |       |        |     |        |     |  |  |  |       |
|    | 宮崎県  | 宮崎大学医学部附属病院     | 中里 雅光 | 水田 雅也  | 上野 浩晶          | 看護師   | 河野 直美  |     |        |     |  |  |  |       |

図2.DNETT-Japanの進行状況

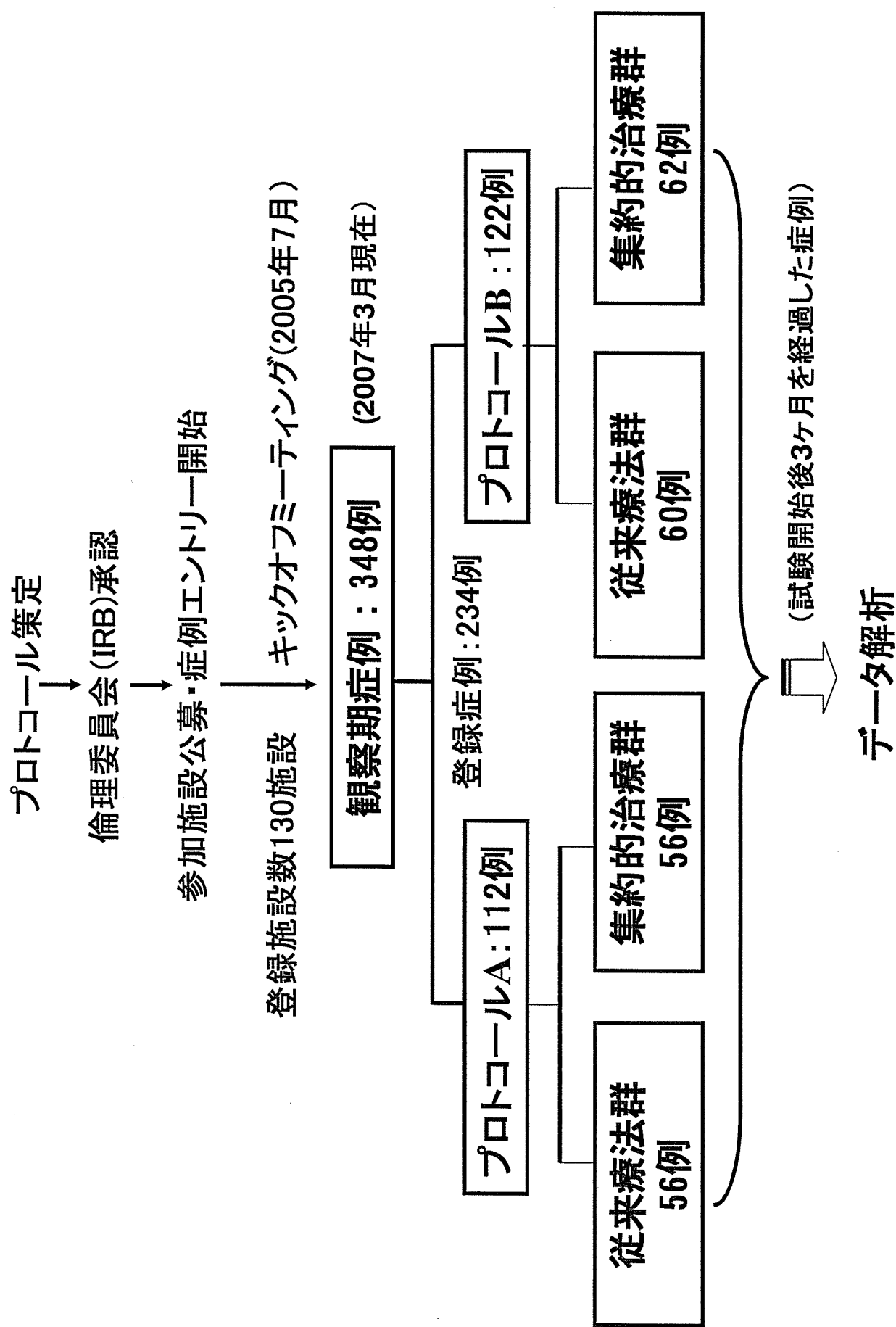


表2 患者背景

## プロトコルA

## プロトコルB

| プロトコルA                 |           |           | プロトコルB                 |           |           |
|------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|-----------|
| 集約的治療法群                |           | 従来療法群     | 集約的治療法群                |           | 従来療法群     |
| p value                |           |           | p value                |           |           |
| 対象例数                   | 52        | 51        | 対象例数                   | 52        | 51        |
| 性別                     |           |           | 性別                     |           |           |
| 男性 (%)                 | (7381)    | (6227)    | 男性 (%)                 | (7381)    | (6227)    |
| 女性 (%)                 | (2649)    | (3793)    | 女性 (%)                 | (2649)    | (3793)    |
| 年齢 (歳)                 | 56.7±8.9  | 56.1±9.1  | 年齢 (歳)                 | 56.7±8.9  | 56.1±9.1  |
| 血清Cre (mg/dl)          | 0.87±0.17 | 0.83±0.19 | 血清Cre (mg/dl)          | 0.87±0.17 | 0.83±0.19 |
| p=0.2959 <sup>1)</sup> |           |           | p=0.2959 <sup>1)</sup> |           |           |
| p=0.6678 <sup>2)</sup> |           |           | p=0.6678 <sup>2)</sup> |           |           |
| p=0.4740 <sup>2)</sup> |           |           | p=0.4740 <sup>2)</sup> |           |           |

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

## プロトコルA 解析症例

## プロトコルB 解析症例

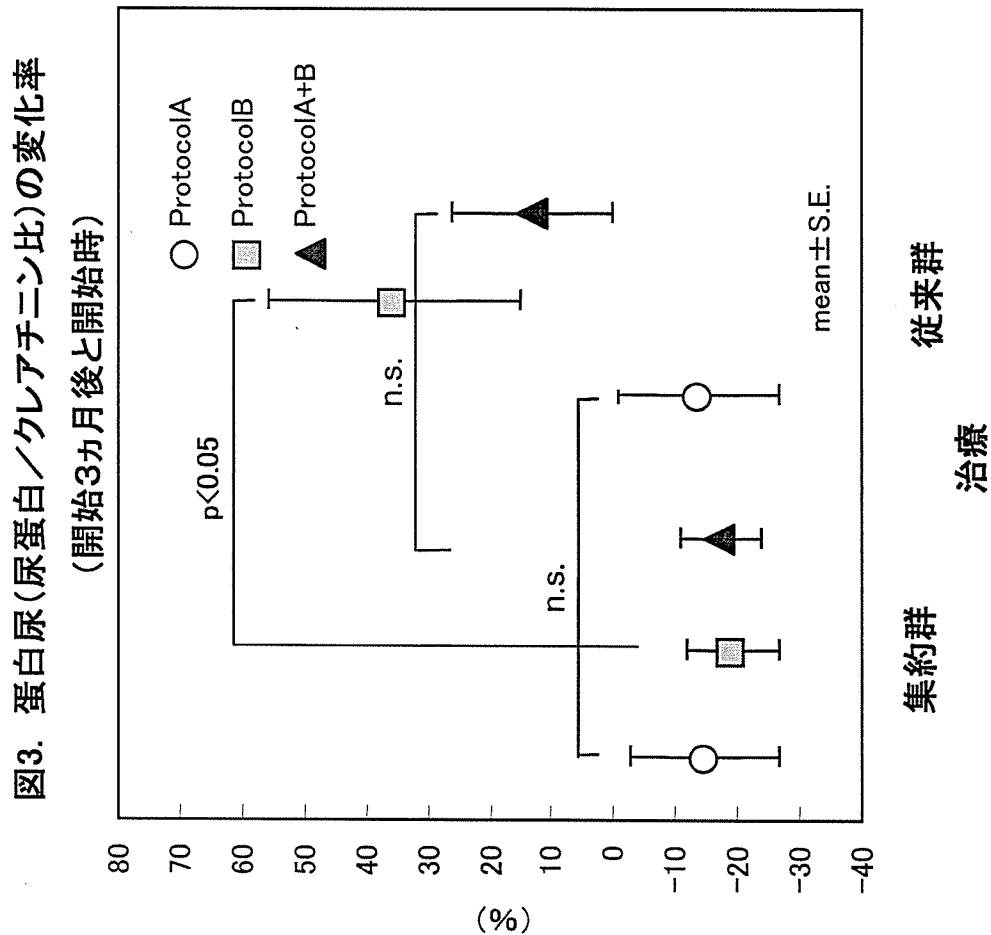
| プロトコルA 解析症例            |               |              | プロトコルB 解析症例            |                |               |
|------------------------|---------------|--------------|------------------------|----------------|---------------|
| 集約的治療法群                |               | 従来療法群        | 集約的治療法群                |                | 従来療法群         |
| p value                |               |              | p value                |                |               |
| 対象例数                   | 28            | 28           | 対象例数                   | 33             | 26            |
| 性別                     |               |              | 性別                     |                |               |
| 男性 (%)                 | 20 (71.4)     | 15 (53.6)    | 男性 (%)                 | 21 (63.6)      | 12 (46.2)     |
| 女性 (%)                 | 8 (28.6)      | 13 (46.4)    | 女性 (%)                 | 12 (36.4)      | 14 (53.8)     |
| 年齢 (歳)                 | 57.3±9.2      | 57.3±8.8     | 年齢 (歳)                 | 57.5±11.3      | 57.5±10.0     |
| HbA1c (%)              | 7.3±1.1       | 7.4±1.5      | HbA1c (%)              | 6.5±0.9        | 6.7±1.0       |
| 血清Cre (mg/dl)          | 0.91±0.18     | 0.85±0.22    | 血清Cre (mg/dl)          | 1.64±0.44      | 1.66±0.36     |
| LDL-Chol (mg/dl)       | 128.8±49.5    | 104.1±23.4   | LDL-Chol (mg/dl)       | 118.1±35.9     | 111.5±28.0    |
| 尿Alb/Cre比 (mg/g・Cre)   | 1044.6±865.5  | 788.6±615.4  | 尿Alb/Cre比 (mg/g・Cre)   | 1994.5±1847.0  | 2165.0±1961.8 |
| 尿蛋白/Cre比 (mg/g・Cre)    | 1400.7±1243.8 | 1032.6±922.5 | 尿蛋白/Cre比 (mg/g・Cre)    | 2772.0±2701.12 | 3039.5±2854.2 |
| 血圧(収縮期) (mmHg)         | 139.2±19.9    | 141.4±21.3   | 血圧(収縮期) (mmHg)         | 138.5±17.3     | 141.2±19.7    |
| 血圧(拡張期) (mmHg)         | 78.4±11.4     | 81.4±12.0    | 血圧(拡張期) (mmHg)         | 79.2±9.6       | 73.5±9.8      |
| p=0.2695 <sup>1)</sup> |               |              | p=0.1989 <sup>1)</sup> |                |               |
| p=0.8956 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.7601 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.9506 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.4650 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.4146 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.7065 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.0589 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.5060 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.1645 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.9872 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.1164 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.9044 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.7340 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.5314 <sup>2)</sup> |                |               |
| p=0.4437 <sup>2)</sup> |               |              | p=0.0316 <sup>2)</sup> |                |               |

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

表3 臨床検査値と血圧の変化率  
(開始時と開始3カ月後)

| プロトコルA                             |            |               |          |
|------------------------------------|------------|---------------|----------|
| 集約的治療法群                            |            | 従来療法群         |          |
| 変化率 (%)                            | 変化率 (%)    | 1)<br>p value |          |
| HbA1c                              | -0.4±2.1   | -7.2±4.1      | p=0.4646 |
| 血清Cre                              | 6.06±1.9   | 9.04±4.1      | p=0.8744 |
| 尿蛋白/Cre比                           | -14.6±12.1 | -13.6±12.9    | p=1.0000 |
| 血圧(収縮期)                            | -1.6±4.8   | -3.9±3.0      | p=0.9426 |
| 血圧(拡張期)                            | -3.1±4.7   | -9.6±2.9      | p=0.5284 |
| mean±S.E.. 1): Fisher's exact test |            |               |          |
| プロトコルB                             |            |               |          |
| 集約的治療法群                            |            | 従来療法群         |          |
| 変化率 (%)                            | 変化率 (%)    | 1)<br>p value |          |
| HbA1c                              | -0.1±1.3   | -1.6±1.4      | p=0.6852 |
| 血清Cre                              | 8.9±3.2    | 10.0±5.6      | p=0.6473 |
| 尿蛋白/Cre比                           | -19.0±7.4  | 35.4±20.2     | p=0.0237 |
| 血圧(収縮期)                            | 3.5±2.8    | -4.2±4.2      | p=0.1021 |
| 血圧(拡張期)                            | 1.1±3.5    | -3.1±3.0      | p=0.4250 |
| mean±S.E.. 1): Fisher's exact test |            |               |          |



厚生労働科学研究補助金（厚生労働省循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

研究課題：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 旭川医科大学病態代謝内科学分野 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、健常者および正常アルブミン尿期に特異的に出現し、腎症の病期進展によって消失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いる。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

健常者3名、正常アルブミン尿期（30mg/日未満）29名、微量アルブミン尿期（30-300 mg/日）16名、および顕性腎症期（300 mg/日以上）15名の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。さらに、1名の微量アルブミン尿患者尿の解析を、1996年から2003年まで経時的におこなった。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℃、7500g遠心を行い、その上清を実験に使用した。陰イオン交換カラムに類似したSAX2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

健常者、微量アルブミン尿期から、徐々に発現が減少し、顕性腎症期に著

しく発現低下のみられた分子量 9700Kd の蛋白をみいだした (図1)。さらに、微量アルブミン尿患者 A の経時的な解析から、9700Kd の蛋白は腎症の病期進展に伴い減少することを見いだした。

#### D. 考察

本研究による糖尿病性腎症の病期進展に特異的に発現の低下する尿蛋白は、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、これら蛋白の同定と機能解明によって新たな治療薬の開発に応用に応用できる可能性があると考えられる。

#### E. 結論

糖尿病性腎症の進展に伴い特異的に発現の低下する尿蛋白を見出した。

#### F. 研究発表

なし

図1. 病期の進展に伴い減少する 9700Kd の尿蛋白

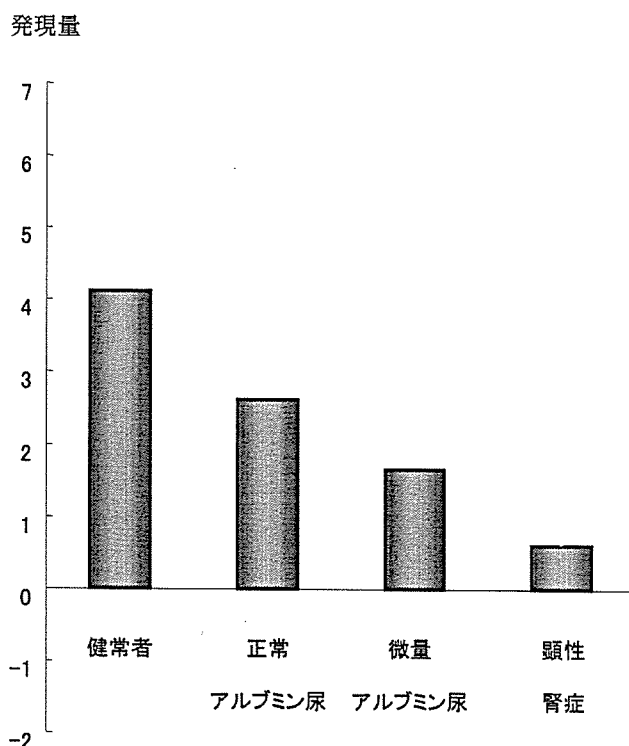
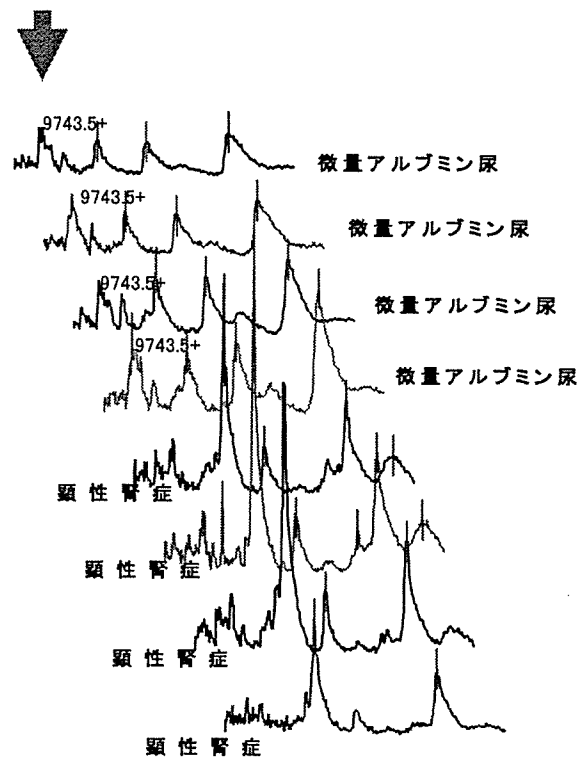


図2. 微量アルブミン尿患者 A の経時的尿蛋白プロファイルの推移



厚生労働科学研究補助金（厚生労働省循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
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

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終了した。継続している。2 型糖尿病腎症 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、それぞれ 1541 日、1116 日間（中央値）観察した。Independent Study Monitoring Committee の進言に従い、5 年間に亘り観察した症例は、それぞれ 2 例、3 例であった。また、観察期間が 1 年以上の症例に関する解析を行い、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に食事調査からの蛋白摂取量に有意差が認められたが、UN から推算した蛋白摂取量には差が認められなかった。主要解析項目に関して、Ccr の傾き、1/Cr の傾き、血清 Cr 倍化までの日数に差は認められなかった。副解析項目である AER あるいは尿蛋白量、および Ccr の絶対値あるいは変化率に関しても、両群間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 2005 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 42.0%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  
医師；木田寛、土山奈央美  
栄養士；山本辰子  
滋賀医科大学 内科  
医師；宇津貴  
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；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；清水陸美  
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；廣崎真史、担当責任者；永妻光義、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<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）