

厚生労働科学研究費補助金  
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16年度～18年度 総合研究報告書

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	
榎野博史	
資料：DNETT-Japan の取り組み（医学界新聞） . . . . . 24	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 25	
IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 29	

研究課題 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」に関する研究 (DNETT-Japan)を128施設において行った。症例数は、2007年3月末で、観察期症例348例、観察期終了後登録症例数233例(プロトコルA:111例、プロトコルB:122例)となった。プロトコル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、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。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。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。

**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。

**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**

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。

## 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

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、「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。

## 3. 血圧測定 of 指導と評価に関する研究

未治療軽症高血圧患者において、外来血圧 (CBP) と家庭血圧 (HBP) を測定し、CBP が高値で HBP が正常である白衣高血圧の頻度を算出し、幾つかの報告と比較する。

## 4. 強化インスリン療法の有用性に関する研究

2型糖尿病患者に対する強化インスリン療法の臨床的有用性を検討する。

## 5. 家庭血圧測定 of 意義に関する研究

糖尿病性腎症進展に対する家庭血圧 (HBP) と外来血圧 (CBP) の影響を比較検討する。

現在、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、以下の6~8の研究を行った。

## 6. 糖尿病腎症患者の病期進行における血中 AGE の関連性の検討

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。

## 7. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

プロテインチップを用いて、糖尿病患者尿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。

## 8. 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

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。

## 9. 遺伝子解析研究

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 年間で予定している。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(図 1、表 1)。

## 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)の効果と、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験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。

## 3. 血圧測定の指導と評価に関する研究

水銀血圧計あるいは自動血圧計による複数回のCBPの平均値から、軽症高血圧と診断した42例(男性39例、女性3例)を対象とした。HBPはOMRON HEM-770Aを用いてJSH-2004に準拠して測定し、7日間の早朝起床時HBPの平均値を算出した。なお、降圧薬は全例で使用していない。

## 4. 強化インスリン療法の有用性に関する研究

対象は2005年1月以降に、新規に強化インスリン療法を導入した2型糖尿病患者で、退院後も継続して経過観察できている症例とした。入院時の患者背景や退院後のHbA<sub>1c</sub>値と体重、1日インスリン投与量などについて検討した。また、インスリン療法よりの離脱群と非離脱群の臨床指標についても比較検討した。

## 5. 家庭血圧測定の意義に関する研究

HBPを含む2型糖尿病患者のデータベースから、腎症第3,4期の患者40人を抽出して解析した。HBPは、朝起床時、夜就寝前に7日ずつ測定し、(1)朝HBP、夜HBP、全HBPの平均、(2)収縮期血圧(Ps)130mmHg以上の頻度(BP負荷)を計算した。症例ごとにMDRD-J式にてeGFRを算出しeGFR低下速度(eGFR)を求め腎障害進展速度の指標とした。

## 6. 糖尿病腎症患者の病期進行における血中AGEの関連性の検討

107人の2型糖尿病患者を(A群)腎症なし(正常アルブミン尿)、(B群)腎症あり(蛋白尿あり)、(C群)血液透析の3群に分けた。血清AGEとesRAGEはELISA(AGEはSRL、esRAGEはB-Bridge ELISA Kit)で測定した。

## 7. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

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。

## 8. 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

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IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, IP-10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。

## 9. 遺伝子解析研究

日本人の 1 塩基多型 (SNP) データベースより無作為に抽出した約 8 万箇所の SNP の解析結果から、糖尿病性腎症との関連をみとめた領域の検証を行った。また、候補遺伝子としてアンジオテンシン変換酵素 (ACE)、アンジオテンシノーゲン (AGT)、1 型アンジオテンシン 2 受容体 (AGTR1) 遺伝子を選択し、各遺伝子内の SNP と糖尿病性腎症との関連を検討した。各 SNP の遺伝子型はインベーター法により決定し、解析はカイ 2 条検定で行った。

### 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

全国から応募のあった 128 施設において研究を行った。毎年、研究打ち合わせ会と Independent Study Monitoring Committee を開催した。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 (図 2, 3、表 2~4)。

#### 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。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 (表 4~11、図 4~10)。

#### 3. 血圧測定の指導と評価に関する研究

収縮期血圧においては、早朝起床時 HBP は CBP より有意に低値であった ( $p < 0.001$ )。また、拡張期血圧においても同様の結果であった

( $p < 0.001$ )。なお、HBP には、有意な日間変動はなかった。42 名のうち、HBP もその高血圧基準である 135/85mmHg 以上を示す確実な高血圧は 7 名 (16.7%) であった。一方、白衣高血圧については、HBP を高血圧ではない 135/85 未満とした場合は 35 名 (83.3%) と多く、正常血圧である 125/80mmHg 未満とした場合は 25 名 (59.5%) であった。

#### 4. 強化インスリン療法の有用性に関する研究

強化インスリン療法施行後はほとんどの症例で HbA1c 値を 6.5% 前後に維持することが出来た。強化インスリン療法導入後に入院時と比べて有意な体重増加を認めず、1 日のインスリン投与量も有意に増加することはなかった。10% 以上の症例がインスリン療法から離脱出来ているが (離脱群)、非離脱群との臨床指標の比較では、離脱群において糖尿病罹病期間が短く、入院時尿中 C-peptide が高値である傾向があった。

#### 5. 家庭血圧測定の意義に関する研究

#1: CBP, HBP の収縮期血圧 (Ps) 130mmHg 未満達成群と非達成群の  $eGFR$  を比較したところ、CBP、朝 HBP、夜 HBP では両群で有意差は認めなかった。全 HBP では Ps130mmHg 未満達成群で有意に進展が遅かった。BP 負荷 60% 未満群は以上群より有意に進展が遅かった。

#2:  $eGFR$  を  $-5ml/min/year$  より速い群、遅い群に分け、年齢、性、BP 管理状況、HbA1c、血清 Alb を投入してロジスティック解析を行ったところ、「BP 負荷 60% 以上」のみが有意な危

険因子として残った。

## 6. 糖尿病腎症患者の病期進行における血中AGEの関連性の検討

血液透析をしている糖尿病患者（C群）は、腎症のない患者（A群）あるいは透析をしていない腎症患者（B群）と比較しsCr、AGEは、有意に高値であった。血清esRAGEは、A群（n = 39） $185.6 \pm 101.6$  pg/mL、B群（n = 47） $333.1 \pm 217.7$  pg/mL、Group C群（n = 21） $801.4 \pm 666.0$  pg/mLであった。C群は、A群あるいはB群と比較し明らかに高値であった。単回帰解析ではesRAGEはBMI、糖尿病の罹病期間、血清クレアチニン（sCr）、HDLコレステロール（HDL-C）、AGEと相関を認めた。さらに、ステップワイズ重回帰分析では、sCrと糖尿病の罹病期間がesRAGEを規定する独立した因子であった。esRAGEは2型糖尿病患者において、腎機能の重症度と糖尿病の罹病期間に関連を認めることが明らかになった。

## 7. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

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。

## 8. 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

2型糖尿病患者では、健常人に比較して血中IL-18、IL-6、MCP-1、IP-10、TNF- $\alpha$ 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。

## 9. 遺伝子解析研究

1) 8万箇所のSNP座を解析した結果、カイ2乗検定でP値0.01未満となったSNP座を131箇所

みとめ、その中でHerdy-Weinberg平衡試験による検証により112箇所のSNP座を現時点での解析候補領域とした。また最も強い相関を示したSLC12A3内のSNPに関して10年間の後ろ向きコホート研究を行い腎症との関連を再確認した。ELM01遺伝子に関しては遺伝子機能解析により、糖尿病状態でELM01遺伝子が増加する事、ELM01過剰が細胞外基質産生を助長することを明らかにした。ELM01遺伝子発現は糖尿病動物のみならず慢性糸球体腎炎モデル動物の腎臓でも増加が認められ、さらにELM01過剰はフィブロネクチン産生増加および細胞接着能の低下を引き起こす事を明らかにした。

2) レニン・アンジオテンシン系遺伝子解析:ACE、AGT、AGTR1内の各10,6,26SNPsを解析しACE内のI/D多型と完全な連鎖不平衡状態にあるSNPおよび第24イントロンのSNP、AGT内M235T多型、AGTR1内の1SNPと腎症との有意な相関を認め（ $P < 0.05$ ）、さらにこの4SNPsの有意な相互作用を認めた。

## 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、0.6-0.8g/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。

### 3. 血圧測定 の 指導 と 評価 に 関 する 研 究

JSH2004 で、HBP の「135/85 以上を高血圧、125/80mmHg 未満を正常血圧」を基準として採用したところである。未治療者の白衣高血圧の定義は、常にCBPは高血圧でHBPは正常であるが、この基準による頻度や臨床的意義は未だ明確ではない。HBPの正常を135/85未満とした未治療軽症高血圧患者における報告では、その頻度は人種や年齢で異なる。今回の、HBPの正常を125/80未満としたその頻度は59.5%であり、いずれにしても若年者における頻度の方が高いと考えられる。糖尿病性腎症患者では、高血圧を合併あるいは降圧薬を使用している症例は多いが、白衣高血圧の症例も存在する。その頻度と特徴を明らかにすることは重要で、治療方針上の未解決の問題の一つである。また、降圧薬を使用している場合のCBPとHBPは、その服用時刻と作用時間で左右されるため、本研究の遂行およびデータ解析には、これらの点にも配慮が必要である。本研究において多数の糖尿病性腎症患者で両血圧値を検討することにより、適正な

血圧管理方法についての有益な成績が得られると考えられる。

### 4. 強化インスリン療法の有用性に関する研究

日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイドに因ると、HbA1c 値の目標は 6.5%未満であり、可能であれば 5.8%未満が望ましいとされている。この目標値を達成するためには強化インスリン療法は優れた治療法であると考えられた。また現在までの検討で、10%以上の症例がインスリン療法から離脱出来ており、その機序としては食後の過血糖の改善を含めた厳格な血糖コントロールにより糖毒性が解除されたためと考えられた。さらにインスリンを離脱出来た症例では離脱出来ていない症例に比べ、糖尿病罹病期間が短く、入院時尿中 C-peptide が高値であったことから、糖尿病発症もしくは発見の早期から強化インスリン療法を導入することが望ましいと思われた。

### 5. 家庭血圧測定 の 意 義 に 関 する 研 究

今回の解析で、糖尿病性腎症の進展には、CBP よりも HBP の方が強く影響することが確認された。

### 6. 糖尿病腎症患者の病期進行における血中 AGE の関連性の検討

血清 esRAGE に関しては、腎症の病期が進行するに従い上昇する傾向が認められた。動脈硬化症やメタボリック症候群、糖尿病を有する患者では esRAGE は低下するとの報告があることより、動脈硬化症を合併することが多い糖尿病腎症患者でも esRAGE は、低下することが予測されたが、興味深いことに結果は腎症の進行とともに上昇を認めた。esRAGE の上昇が単に腎機能低下に起因するものなのか、あるいは、AGE の毒性に対して生体が防御するために上昇しているかは区別することはできなかった。今後、前向きな検討が必要と考えられた。

### 7. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

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。

#### 8. 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

IL-18をはじめとする炎症性サイトカインおよびケモカインが、動脈硬化のみならず腎症の進展を予測する鋭敏な指標となりうる可能性が示されるとともに、糖尿病性腎症の成因に微小な炎症が関与するという我々の仮説が支持された。

#### 9. 遺伝子解析研究

SLC12A3遺伝子は腎におけるNa再吸収を調節し血圧との関連が示唆され、またELM01に関してもその機能から、腎症の治療応答性に関わるものと推察される。またACE, AGT, AGTR1遺伝子はACE阻害薬、アンジオテンシン2受容体拮抗薬などの効果に影響をおよぼす可能性が考えられる。

### E. 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性腎症に対して有効性がないことが明らかとなった。

#### 3. 血圧測定の指導と評価に関する研究

白衣高血圧の厳密な基準は、収縮期血圧においてCBPで140mmHg以上かつHBPで125mmHg未満が適当で、その頻度は対象の年齢で異なり若年者で高いと考えられる。

#### 4. 強化インスリン療法の有用性に関する研究

2型糖尿病患者に対する強化インスリン療法は血糖の厳格なコントロールには優れた方法と考えられた。

#### 5. 家庭血圧測定の意義に関する研究

DM腎症3,4期のeGFRにはCBPよりHBPが影響した。HBP評価においては、複数回測定の平均値のみでなく、血圧負荷も評価することも重要である。

#### 6. 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

2型糖尿病患者において、血清esRAGEは腎症の重症度と糖尿病罹病歴の間において相関が認められた。

#### 7. 糖尿病性腎症新規マーカーのスクリーニング

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。

#### 8. 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

糖尿病性腎症の成因に炎症が関与しており、IL-18をはじめとするサイトカインおよびケモカインの血清中濃度は、腎症の進展を予測する鋭敏な指標になりうることを示唆された。

#### 9. 遺伝子解析研究

現在までに同定した解析候補遺伝子と腎症疾患感受性と治療応答性との関連を検討し、さらにその相互作用をステップワイズロジスティック回帰解析などで評価する事とした。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, Kitajima T, Ideura T, Koyama A., Sugisaki T, Suzuki H, Umehara S, Kawaguchi Y, Uchida S, Kuwahara M, Yamazaki T: Renoprotective Effect of Losartan in Comparison to Amlodipine in Patients with Chronic

Kidney Disease and Hypertension—a Report of the Japanese Losartan Therapy Intended For the Global Renal Protection in Hypertensive Patients(JLIGHT) Study. *Hypertens* 27:21-30, 2004

2. Yamaguchi Y, Yamada K, Suzuki T, Wu Y, Kita K, Takahashi S, Ichinose M, Suzuki N: Induction of uPA release in human peripheral blood lymphocytes by [deamino-Cys<sup>1</sup>, D-Arg<sup>8</sup>]-vasopressin(dDAVA). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E970-E976, 2004

3. Terawaki T, Yoshimura K, Hasegawa T, Matsuyama Y, Negawa T, Yamada K, Matsushima M, Nakayama M: Oxidative stress is enhanced in correlation with renal Dysfunction: Examination with the redox state of albumin. *Kidney International* 66: 1988-1993, 2004

4. 城謙輔、山田研一: 特集—バンプの分類: 臓器移植と分子病理学, 日本移植学会雑誌 39:138-144, 2004

5. 山田研一, 柏原英彦: 特集—進行性腎障害: 診断と治療の進歩 I. 腎障害の評価と診断法 5. 腎疾患ネットワークによるデータベース構築. 日本内科学会雑誌 93: 886-895, 2004

6. 山田研一: 総説: 腎移植シリーズ 腎移植後発症の糖尿病(PTDM), 日腎会誌 46: 781-788, 2004

7. 山田研一: 総説: 腎移植シリーズ 腎移植と移植臓器の動脈硬化, 日腎会誌 46: 789-791, 2004

8. 榎野博史: 糖尿病性腎症の寛解を目指した降圧療法. 腎疾患・透析最新の治療 2005-2007. 飯野靖彦, 榎野博史編. 南江堂: 28-31, 2004

9. 榎野博史: 糖尿病性腎症の治療. 日本医師会雑誌 131: 459-465, 2004

10. Fan Q, Liao J, Kobayashi M, Yamashita M, Gu L, Gohda T, Suzuki Y, Wang LN, Horikoshi S, Tomino Y.: Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3012-3020, 2004

11. Nishiyama K, Tanaka Y, Nakajima K, Mokubo A, Atsumi Y, Matsuoka K, Nomiyama T, Watada H, Maeda S, Kawamori R.: Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters) member 3, SLC12A3,

is associated with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A 10-year longitudinal study. *Diabetologia* 48: 1335-1338, 2005

12. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, Koya D, Babazono T, Tanaka Y, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Imanishi M, Shinosaki T, Yanagimoto T, Ikeda M, Omachi S, Kashiwagi A, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakajima M, Nakamura Y, Maeda S

Genetic variations in the gene encoding Engulfment and Cell Motility 1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 54: 1171-1178, 2005

13. Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, Iida A, Tsunoda T, Kashiwagi A, Tanaka Y, Babazono T, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Fujioka T, Imanishi M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S: Single Nucleotide Polymorphisms in the Gene Encoding Kruppel-like Factor 7 are Associated with Type 2 Diabetes. *Diabetologia* 48: 1315-1322, 2005

14. Maeda S, Tsukada S, Kanazawa A, Sekine A, Tsunoda T, Koya D, Maegawa H, Kashiwagi A, Babazono T, Matsuda M, Tanaka Y, Fujioka T, Hirose H, Eguchi T, Ohno Y, Groves CJ, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Kamatani N, McCarthy MI, Nakamura Y: Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type 2 diabetes. *J Hum Genet* 50: 283-292, 2005

15. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, Makino H: Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2890-2895, 2005

16. 榎野博史、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 :83-89, 2006

17. 岩本安彦、伊藤貞嘉、榎野博史、木村玄次郎、下

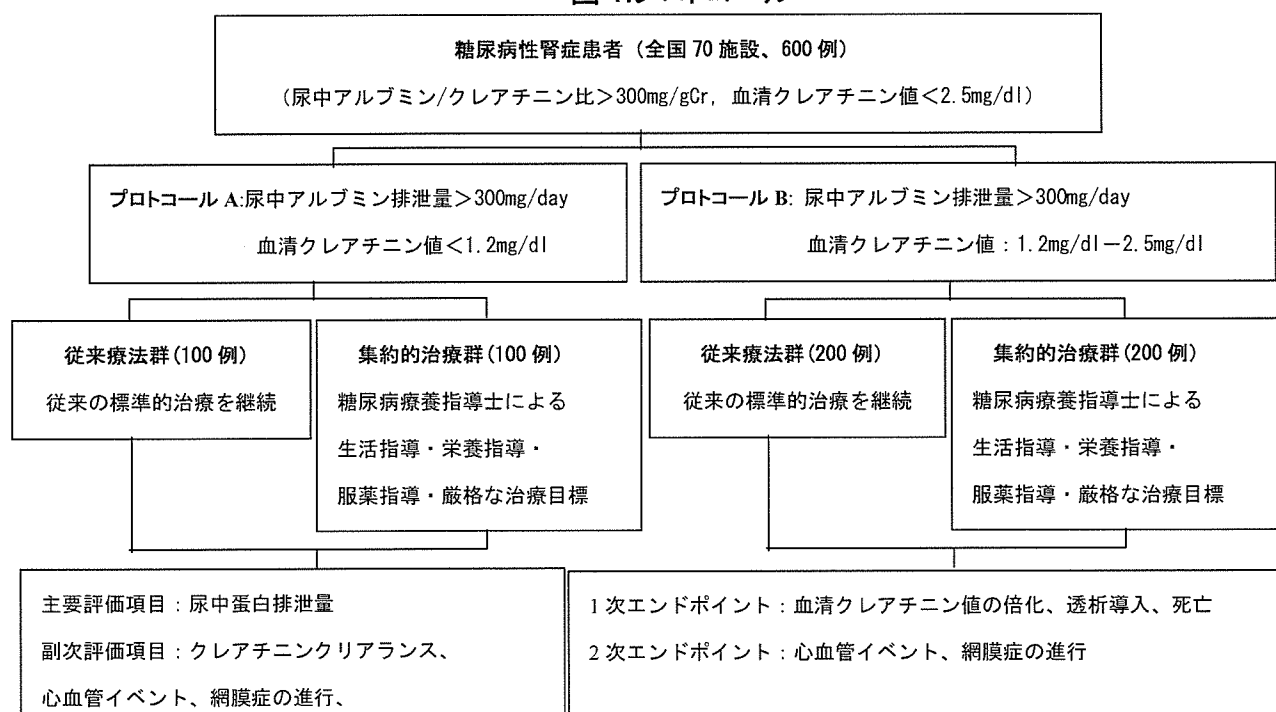
- 条文武: 慢性腎疾患の診断と管理—腎不全の進展予防と心血管のイベント発症予防をめざして—, 日本医師会雑誌 134: 2309-2324, 2006
18. 榎野博史、四方賢一: 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療と DNETT-Japan. 総合臨床 55: 1256-1270, 2006
19. 榎野博史、四方賢一: 糖尿病腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究—DNETT-Japan—, 糖尿病学の進歩, 日本糖尿病学会編. 診断と治療社: 256-259, 2006
20. Shimazaki A, Tanaka Y, Shinosaki T, Ikeda M, Watada H, Hirose H, Kawamori R, Maeda S: ELMO1 increases expression of extracellular matrix (ECM) proteins and inhibits cell adhesion to ECMs. *Kidney Int* 70: 1769-1776, 2006
21. Osawa N, Koya D, Araki S, Uzu T, Tsunoda T, Kashiwagi A, Nakamura Y, Maeda S.: Combinational effect of genes for the renin-angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy. *J Hum Genet* 52: 143-151, 2006
22. Suzuki D, Toyoda M, Yamamoto N, Miyauchi M, Katoh M, Kimura M, Maruyama M, Honma M, Umezono T, Yagame M: Relationship between expression of advanced glycation end-products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) mRNA in diabetic nephropathy. *Intern Med* 45: 435-441, 2006
23. Wu Q, Koike Y, Nishina M, Toyoda M, Suzuki D, Endoh M: A case with membranous lupus nephritis developing after a twenty-year remission of membranoproliferative glomerulonephritis. *Intern Med* 45: 531-536, 2006
24. Umezono T, Toyoda M, Katoh M, Yamamoto N, Miyauchi M, Kimura M, Maruyama M, Honma M, Yagame M, Suzuki D: Glomerular expression of CTGF, TGF-beta and type IV collagen in diabetic nephropathy. *J Nephrol* 19: 751-757, 2006
25. Gohda T, Tanimoto M, Kaneko S, Shibata T, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y: Minor gene effect of leptin receptor variant on the body weight in KK/Ta mice. *Diabetes Obes Metab* 8: 581-584, 2006
26. Ito T, Tanimoto M, Yamada K, Kaneko S, Matsumoto M, Obayashi K, Hagiwara S, Murakoshi M, Aoki T, Wakabayashi M, Gohda T, Funabiki K, Maeda K, Horikoshi S, Tomino Y: Glomerular changes in the KK-A/Ta mouse: A possible model for human type 2 diabetic nephropathy. *Nephrology* 11: 29-35, 2006
27. Hagiwara S, Makita Y, Gu L, Tanimoto M, Zhang M, Nakamura S, Kaneko S, Itoh T, Gohda T, Horikoshi S, Tomino Y: Eicosapentaenoic acid ameliorates diabetic nephropathy of type 2 diabetic KKAY/Ta mice: Involvement of MCP-1 suppression and decreased ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Nephrol Dial Transplant*. 21: 605-615, 2006
28. Gu L, Hagiwara S, Fan Q, Tanimoto M, Kobata M, Yamashita M, Nishitani T, Gohda T, Ni Z, Qian J, Horikoshi S, Tomino Y: Role of receptor for advanced glycation end-products and signalling events in advanced glycation end-product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in differentiated mouse podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 21: 299-313, 2006
29. 榎野博史, 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—, 糖尿病学の進歩, 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） —プロトコール—

- 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.プロトコール**



**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 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 サプリメントを使用する

表 2. DNETT-Japan の研究協力者

2007年2月28日現在

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			
			高橋 清仁	網頭 慶太	坂上 英亮	名和 伴恭	中山 秀隆	渡辺 恵子	香澤 師	村上 由紀	管理栄養士	菊地 充子
北海道	北海道	内科高橋清仁クリニック	高橋 清仁	網頭 慶太	坂上 英亮	名和 伴恭	中山 秀隆	渡辺 恵子	香澤 師	村上 由紀	管理栄養士	菊地 充子
北海道	北海道	日鶴記念病院	高橋 清仁	網頭 慶太	松橋 高生	種田 紳二	秋元 裕子	青木 裕子	香澤 師	清水 小百合	管理栄養士	齋藤 典子
北海道	北海道	萬田記念病院	高橋 清仁	網頭 慶太	三澤 和史	田屋 登康	秋元 裕子	新藤 利	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	北海道	市立札幌病院	高橋 清仁	網頭 慶太	土田 健一	木村 保規	小野 裕子	久保田 睦子				
北海道	北海道	北海道大学病院	高橋 清仁	網頭 慶太	永井 聡	渥美 敏也	橋本 整司	佐々木 智子				
北海道	北海道	旭川赤十字病院	高橋 清仁	網頭 慶太	森川 裕子	中田 宏志	伊藤 博史	法月 章子	管理栄養士	斉藤 文子		
北海道	北海道	旭川医科大学医学部附属病院	高橋 清仁	網頭 慶太	伊藤 博史	羽田 勝計	横山 宏樹	蔵光 雅恵	香澤 師			
北海道	北海道	自由が丘横山内科クリニック	高橋 清仁	網頭 慶太	伊藤 博史	横山 宏樹	伊藤 正毅	長谷川 由紀子	管理栄養士			
秋田県	秋田県	秋田大学医学部附属病院	高橋 清仁	網頭 慶太	成田 琢磨	伊藤 正毅	若松 秀樹	三浦 美奈子	管理栄養士	佐藤 紀美子	保健師	加藤 洋子
秋田県	秋田県	本荘第一病院	高橋 清仁	網頭 慶太	若松 秀樹	若松 秀樹	若松 秀樹	佐藤 洋子	薬剤師	木内 エミ	検査技師長	高嶋 恵美子
宮城県	宮城県	仙台厚生病院	高橋 清仁	網頭 慶太	平井 敏	赤井 裕輝	赤井 裕輝	岡部 真理	臨床心理士	杉田 房子	看護師	佐藤 美千代
宮城県	宮城県	東北大学病院	高橋 清仁	網頭 慶太	神山 美香	伊藤 貞嘉	伊藤 貞嘉	後藤 美保子	臨床検査技師	由浪 有希子	看護師	千葉 まさ子
福島県	福島県	福島県立医科大学医学部附属病院	高橋 清仁	網頭 慶太	佐藤 博	渡辺 毅	渡辺 毅	和泉 順子	看護師			
福島県	福島県	竹田総合病院	高橋 清仁	網頭 慶太	小川 晋	渡辺 毅	渡辺 毅	安田 千賀	薬剤師	山崎 和恵	看護師	
新潟県	新潟県	吉岡内科クリニック	高橋 清仁	網頭 慶太	川嶋 神史	吉岡 光明	吉岡 光明	中村 啓子	管理栄養士			
新潟県	新潟県	けいなん総合病院	高橋 清仁	網頭 慶太	丸山 賢郎	丸山 賢郎	丸山 賢郎	大森 順子	管理栄養士	相澤 澄子	管理栄養士	
新潟県	新潟県	新潟県立六日町病院	高橋 清仁	網頭 慶太	笠井 昭男	笠井 昭男	笠井 昭男	渡辺 洋子	管理栄養士	小野塚 真知子	管理栄養士	
新潟県	新潟県	豊栄病院	高橋 清仁	網頭 慶太	柄澤 良	柄澤 良	柄澤 良	渡邊 武則	薬剤師	吉田 涼子	管理栄養士	鈴木 悦子
新潟県	新潟県	新潟臨港総合病院	高橋 清仁	網頭 慶太	岡田 雅美	岡田 雅美	岡田 雅美	広瀬 ひろみ	看護師			
新潟県	新潟県	新潟大学医学総合病院	高橋 清仁	網頭 慶太	齋藤 亮彦	鈴木 芳樹	鈴木 芳樹	野中 共子	看護師	佐竹 紀代美	看護師	鈴木 祐子
新潟県	新潟県	佐渡総合病院	高橋 清仁	網頭 慶太	百都 健	百都 健	百都 健	村山 穂子	管理栄養士			
新潟県	新潟県	新潟県立新発田病院	高橋 清仁	網頭 慶太	濱 ひとみ	本間 則行	本間 則行	渡部 由美子	薬剤師	羽藤 京子	管理栄養士	高藤 比抄子
新潟県	新潟県	にのみや内科クリニック	高橋 清仁	網頭 慶太	二宮 裕	二宮 裕	二宮 裕	遠藤 晶子	看護師	大滝 陽子	看護師	葉井 ともみ
新潟県	新潟県	水原郷病院	高橋 清仁	網頭 慶太	菊地 博	菊地 博	菊地 博	土田 英子	看護師	本間 由佳		
新潟県	新潟県	新潟県立坂町病院	高橋 清仁	網頭 慶太	近 幸吉	五十嵐 仁	五十嵐 仁	本間 誠	薬剤師	阿部 学	薬剤師	布川 順子
新潟県	新潟県	新潟県立坂町病院	高橋 清仁	網頭 慶太	近 幸吉	五十嵐 仁	五十嵐 仁	久志田 順子	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	施設名	責任医師	分担医師	コメディカルスタッフ
群馬県	高崎病院	内山 俊正		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		
埼玉県	自治医科大学附属大宮医療センター	為本 浩至	斉藤 智之	
埼玉県	越谷市立病院	藤田 雄一郎	生駒 亜希	薬剤師 高橋 泰代
千葉県	千葉医療センター	島田 典生	東名 正幸	栄養士 角野 牧子
千葉県	千葉大学医学部附属病院	横手 幸太郎	佐藤 誠也	
千葉県	千葉東病院	西村 元伸	関 直人	
千葉県	柏戸病院	柳沢 葉子		薬剤師 高西 優子
千葉県	ちば生活習慣病内科クリニック	山田 研一		薬剤師 那須 晴子
千葉県	浦安市市民病院	塩田 耕		看護師 遠藤 有香
千葉県	小見川総合病院	石川 耕		
千葉県	国保旭中央病院	橋本 尚武		
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	江口 亜弥	
千葉県	新松戸中央総合病院	中村 司	山口 憲児	
東京都	三葉病院	田上 幹樹		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	富野 康日己	谷本 光生	栄養士 小林 喜代恵
東京都	順天堂大学	河盛 隆造	金澤 昭雄	臨床検査技師 飯島 徳子
東京都	東京女子医科大学附属第二病院	佐中 攻	小出 輝	看護師 窪田 愛美
東京都	江東病院	海老原 功		管理栄養士 増田 智紀
東京都	順天堂大学江東高齢者医療センター	船曳 和彦		管理栄養士 増田 裕
東京都	昭和大学病院	北沢 孝三	本田 浩一	看護師 塚 ふみ江
東京都	東京女子医科大学病院	馬場園 哲也		
東京都	日本大学医学部附属板橋病院	藤田 直是	里村 厚司	管理栄養士 庄司 武志
東京都	順天堂大学医学部附属練馬病院	前田 国良	林 洋一	薬剤師 岡崎 千絵
東京都	杏林大学医学部付属病院	石田 均	山口 真哉	看護師 小林 庸子
東京都	東京都立府中病院	西田 賢司	山口 真哉	看護師 高橋 久子
東京都	東京医科大学八王子医療センター	植木 彬夫	伊藤 英介	看護師 前嶋 陽子
東京都	昭和大学藤が丘病院	吉村 吾志夫	松本 裕一	看護師 古藤 弥生
東京都	北里大学病院	藤田 芳邦	元野 元祥	看護師 山田 光洋
東京都	神奈川県衛生看護専門学校付属病院	長谷川 俊男	大野 敦	臨床検査技師 田島 由美子
東京都	誠知クリニック	鈴木 大輔	森田 博之	管理栄養士 寺尾 敦子
東京都	東海大学医学部付属病院	鈴木 大輔	松雄 嘉彦	看護師 福元 直子
神奈川県	神奈川大学	藤田 芳邦	田中 啓司	管理栄養士 菅我 和代
神奈川県	昭和大学	長谷川 俊男	小坂 直之	管理栄養士 深谷 祥子
神奈川県	神奈川大学	鈴木 大輔	豊田 雅夫	薬局長 齊藤 正志
神奈川県	神奈川大学	鈴木 大輔	谷亀 光則	看護師 山口 美保
神奈川県	神奈川大学	鈴木 大輔	木村 守次	看護師 人見 麻美子
神奈川県	神奈川大学	鈴木 大輔	谷亀 光則	看護師 小宮 訓子
神奈川県	神奈川大学	鈴木 大輔	木村 守次	看護師 三浦 文子
神奈川県	神奈川大学	鈴木 大輔	木村 守次	看護師 安齋 ゆかり

関東

地区	施設名	責任医師	分担医師	コメディカルスタッフ
富山県	富山県立中央病院	白田 里香	島田 宗義	看護師 田原 千賀子
富山県	黒部市民病院	家城 恭彦	中川 淳	管理栄養士 飯野 みゆき
石川県	金沢医科大学病院	古家 大祐	北田 宗弘	管理栄養士 中川 明彦
石川県	金沢大学医学部附属病院	篁 俊成	清水 暁子	看護師 黒川 千佳
石川県	金沢赤十字病院	西村 泰行	竹下 有美枝	薬剤師 内嶋 将宏
石川県	公立松任石川中央病院	高澤 和也	高枝 知香子	管理栄養士 宗廣 由美
愛知県	名古屋第一赤十字病院	山守 育雄	山本 まどか	看護師 山本 優子
愛知県	藤田保健衛生大学病院	杉山 敏	富田 亮	看護師 船橋 雅代
愛知県	春日井市民病院	成瀬 友彦	佐々木 洋光	看護師 伴野 広幸
三重県	四日市社会保険病院	水谷 安秀	堀 恭子	看護師 野村 浩夫
三重県	三重大学医学部附属病院	住田 安弘	赤塚 元	薬剤師 服部 芳明
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院	宇津 貴	比企 能之	管理栄養士 佐藤 恵子
滋賀県	市立長浜病院	西村 正孝	渡邊 有三	看護師 地崎 真寿美
京都府	京都大学医学部附属病院	中尾 一和	向山 政志	看護師 手島 信子
京都府	京都医療センター	菅原 照	八幡 兼成	看護師 大倉 瑞代
奈良県	奈良県立医科大学附属病院	赤井 靖宏	岡本 千夏	薬剤師 樋野 光生
大阪府	大阪医療センター	東堂 龍平	井端 剛	
大阪府	大阪府立大学医学部附属病院	西沢 良記	細田 公則	
大阪府	大阪府立急性期・総合医療センター	椿原 美治	瀬田 公一	
大阪府	近畿大学医学部堺病院	有山 洋二	久保 篤史	
大阪府	大阪労災病院	野村 誠	石村 栄治	管理栄養士 吉田 奈津子
兵庫県	赤穂市民病院	高原 典子	勝二 達也	管理栄養士 阪上 正博
兵庫県	姫路赤十字病院	福田 哲也	今田 聰雄	看護師 小林 千代美
			大橋 誠	看護師 木下 康子
			潮 正輝	管理栄養士 豊原 真佐子
			氏家 一尋	看護師 太田 博史
				看護師 岩里 さち子

北 畿 ・ 中 部 ・ 関 西

地区	都道府県	施設名	責任医師	分担医師	薬剤師 看護師	管理栄養士 薬剤師 看護師	管理栄養士 薬剤師 看護師	管理栄養士 薬剤師 看護師	管理栄養士 薬剤師 看護師	管理栄養士 薬剤師 看護師	管理栄養士 薬剤師 看護師
鳥取県	鳥取県	鳥取市立病院	久代 昌彦	丸山 啓輔	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
鳥取県	鳥取県	鳥取大学医学部附属病院	矢野 彰三	山本 昌弘	看護師	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士
岡山県	岡山県	岡山中央病院	大田 祥子	谷合 一陽	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	川崎医科大学附属川崎病院	大城 義之	河原 洋介	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	岡山済生会総合病院	中塔 辰明	中村 明彦	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	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	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	川崎医科大学附属病院	柏原 直樹	佐藤 千景	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	岡山医療センター	太田 康介	肥田 和之	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	津山中央記念病院	牧山 政雄	米田 正也	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士
岡山県	岡山県	倉敷生活習慣病センター	松岡 孝	青山 雅	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	倉敷中央病院	福島 正樹	松田 充浩	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
岡山県	岡山県	倉敷中央病院	高橋 健二	鈴木 貴博	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士	管理栄養士
岡山県	岡山県	玉島中央病院	村上 和春	平田 教至	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	中国中央病院	石井 啓太	宮本 聡	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	村上記念病院	山辺 瑞穂	原田 佳奈	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	江草玄士クリニック	江草 玄士	原田 佳奈	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	広島赤十字・原爆病院	澤野 文夫	原田 佳奈	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	久安外科内科医院	大久保 雅通	野島 秀樹	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	川手内科クリニック	小武家 暁子	沖 健司	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	広島大学病院	山根 公則	坂下 有	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	呉医療センター	望月 久義	岡村 緑	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	呉共済病院	平柳 恵太	岡村 緑	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	石橋クリニック	石橋 不可止	中園 博司	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
広島県	広島県	広島市立広島市民病院	山崎 康司	水木 一仁	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
山口県	山口県	岩国医療センター	城戸 雄一	奥屋 茂	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
山口県	山口県	山口大学医学部附属病院	谷澤 幸生	鶴 政俊	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
山口県	山口県	山口労災病院	矢賀 健	佐用 義孝	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
香川県	香川県	香川大学医学部附属病院	石田 俊彦	人見 浩史	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
香川県	香川県	香川大学医学部附属病院	清元 秀泰	米井 泰治	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
香川県	香川県	三豊総合病院	秋山 賢次	米井 泰治	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
愛媛県	愛媛県	愛媛県立中央病院	西村 諒明	戎井 理	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師
愛媛県	愛媛県	松山市民病院	関川 孝司	村尾 敏	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師	薬師



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	大山 明子 栄養士	
	福岡県	九州大学病院	鶴屋 和彦	小川 一彦	安永 利佳 看護師	
	福岡県	福岡大学病院	安西 慶三	明比 祐子	秀平 キヨミ 栄養士	
	福岡県	九州中央病院	吉成 元孝	姫野 利隆	吉井 千賀子 看護師	
	福岡県	久留米大学病院	山岸 昌一	竹中 克彦	日野 明日香 栄養士	
	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	篠崎 彰子 看護師	
	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	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	猪原 淑子 管理栄養士	
	熊本県	熊本市立熊本市民病院	中村 享道	戸高 幹夫	佐藤 悦子 管理栄養士	
	宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	藤元 昭一	原 誠一郎	佐藤 悦子	
	宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	中里 雅光	水田 雅也	河野 直美 看護師	

図2.DNETT-Japanの進行状況

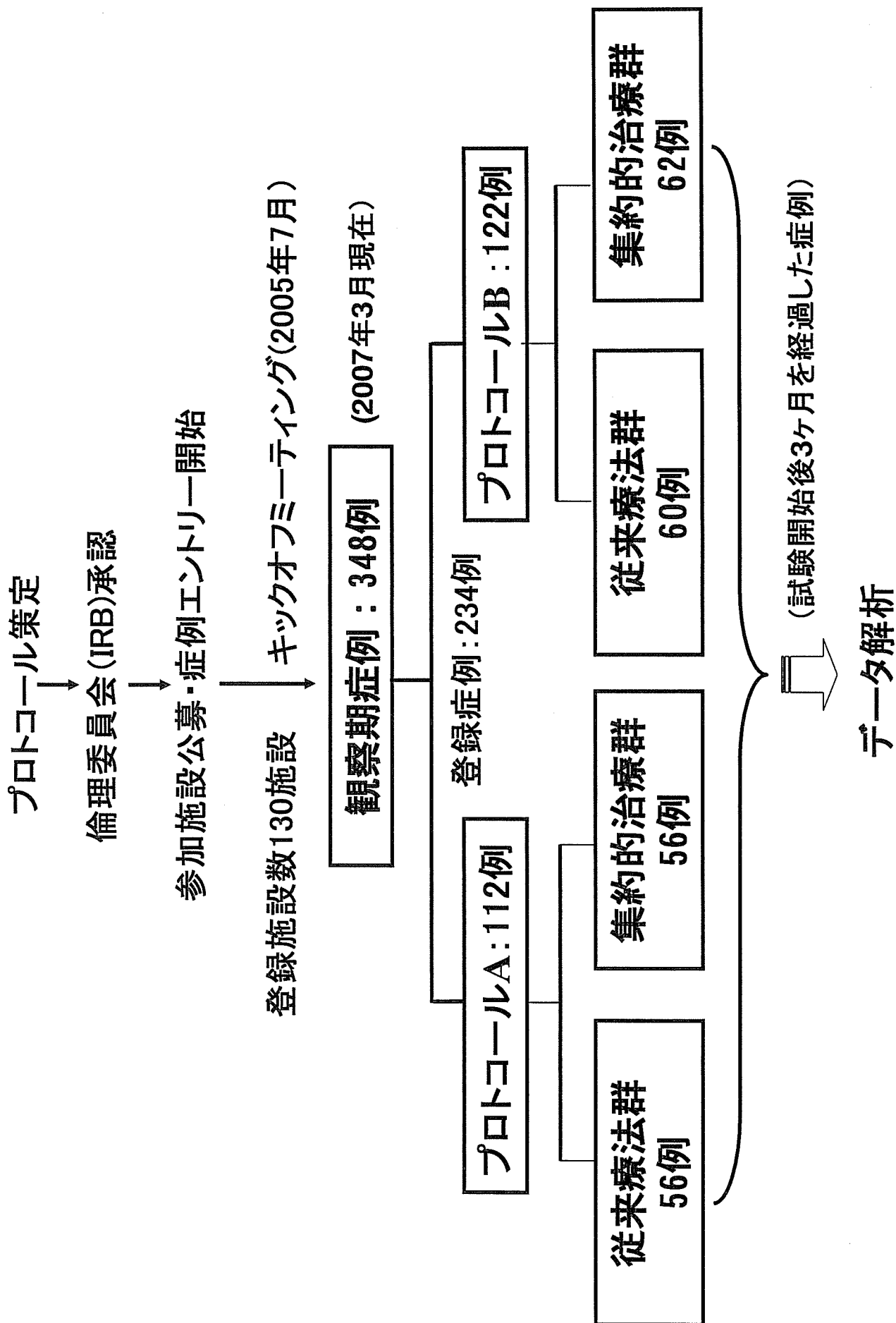


表3 患者背景

プロトコルA

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

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

プロトコルB

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

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

プロトコルA 解析症例

	集約的治療法群	従来療法群	p value
対象例数	28	28	-
性別			
男性 (%)	20 (71.4)	15 (53.6)	p=0.2695 <sup>1)</sup>
女性 (%)	8 (28.6)	13 (46.4)	
年齢 (歳)	57.3±9.2	57.3±8.8	p=0.8956 <sup>2)</sup>
HbA1c (%)	7.3±1.1	7.4±1.5	p=0.9506 <sup>2)</sup>
血清Cre (mg/dl)	0.91±0.18	0.85±0.22	p=0.4146 <sup>2)</sup>
LDL-Chol (mg/dl)	128.8±49.5	104.1±23.4	p=0.0589 <sup>2)</sup>
尿Alb/Cre比 (mg/g·Cre)	1044.6±865.5	788.6±615.4	p=0.1645 <sup>2)</sup>
尿蛋白/Cre比 (mg/g·Cre)	1400.7±1243.8	1032.6±922.5	p=0.1164 <sup>2)</sup>
血圧(収縮期) (mmHg)	139.2±19.9	141.4±21.3	p=0.7340 <sup>2)</sup>
血圧(拡張期) (mmHg)	78.4±11.4	81.4±12.0	p=0.4437 <sup>2)</sup>

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

プロトコルB 解析症例

	集約的治療法群	従来療法群	p value
対象例数	33	26	-
性別			
男性 (%)	21 (63.6)	12 (46.2)	p=0.1989 <sup>1)</sup>
女性 (%)	12 (36.4)	14 (53.8)	
年齢 (歳)	57.5±11.3	57.5±10.0	p=0.7601 <sup>2)</sup>
HbA1c (%)	6.5±0.9	6.7±1.0	p=0.4650 <sup>2)</sup>
血清Cre (mg/dl)	1.64±0.44	1.66±0.36	p=0.7065 <sup>2)</sup>
LDL-Chol (mg/dl)	118.1±35.9	111.5±28.0	p=0.5060 <sup>2)</sup>
尿Alb/Cre比 (mg/g·Cre)	1994.5±1847.0	2165.0±1961.8	p=0.9872 <sup>2)</sup>
尿蛋白/Cre比 (mg/g·Cre)	2772.0±2701.12	3039.5±2854.2	p=0.9044 <sup>2)</sup>
血圧(収縮期) (mmHg)	138.5±17.3	141.2±19.7	p=0.5314 <sup>2)</sup>
血圧(拡張期) (mmHg)	79.2±9.6	73.5±9.8	p=0.0316 <sup>2)</sup>

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

表4 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	1)
変化率 (%)	変化率 (%)	変化率 (%)	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

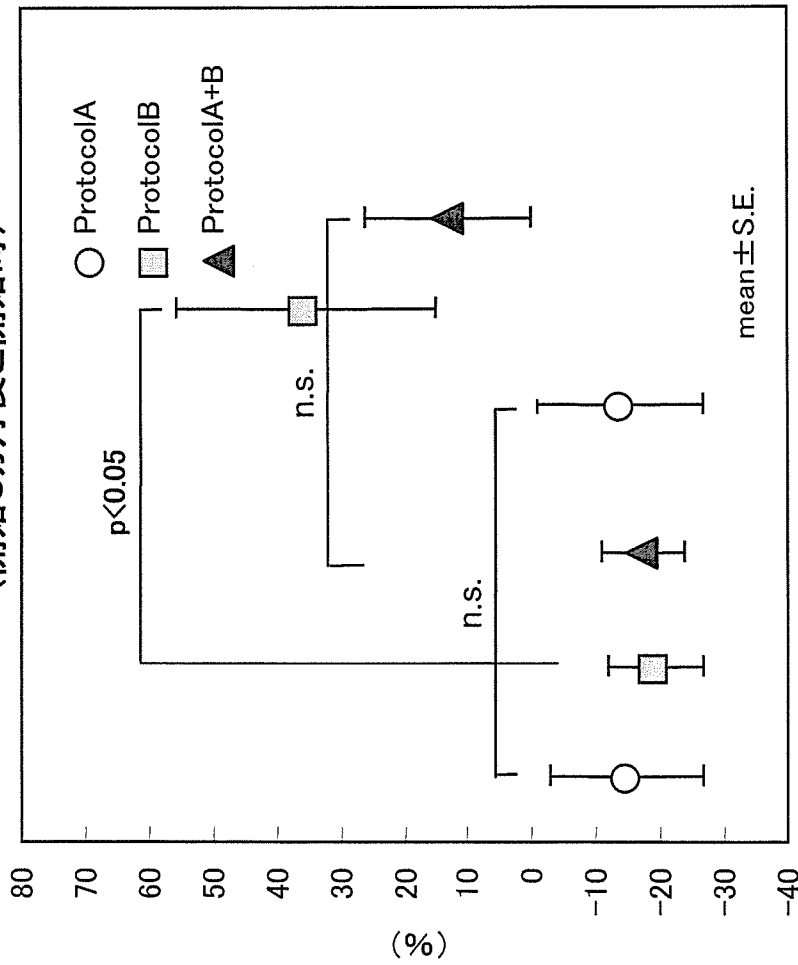
mean ± S.E. 1): Fisher's exact test

プロトコルB

集約的治療法群		従来療法群	1)
変化率 (%)	変化率 (%)	変化率 (%)	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

図3 蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比)の変化率  
(開始3カ月後と開始時)



集約群 従来群

治療

mean ± S.E.