

### 3. 月間の入院（入所）・外来患者数（表5）

回答のあった施設における1月の月間患者数について、総外来患者数 103,537 人、施設平均 568.9 人、総入院患者数 2005 人であった。施設種類別では、表5の結果となった。

#### 【4】考 察

本調査では、CKD ステージ5期が50.7%と約半数を占めた。図8右下の全国調査の病期分類の内訳<sup>1)</sup>では、CKD ステージ3期が最も多く、約8割を占め、一方ステージ5期は0.34%にしか過ぎない。回答した施設に維持透析施設が多く含まれていた可能性が示唆された。本調査の研究デザインは、ある一時点の慢性腎臓病患者数を把握することを目的とした研究であり、横断研究である。算出されるべき数値は、慢性腎臓病の有病率（prevalence、存在率）であり、具体的には、本研究での調査回答数は約3000人、回答施設割合が約15%であり、単純には20万人のCKD患者が栃木県内にいると推計される。しかし、CKD診療ガイドによれば、わが国の成人人口に占めるCKD患者の割合は12.9%であり、栃木県の成人人口は約135万人であることから、全国平均から推計されるCKD患者数は17.4万人と推計される。今回の調査では回答率が低く（15.6%）、上記の通り、回答した施設に維持透析施設が多い可能性が高く、栃木県全体のCKDの実態を正確に反映していない可能性も高いと思われる。また、病期、治療内容、合併症なども栃木県全体の代表値として評価することが困難である。

調査研究における回答率は50～85%であるべきとされ、回答率を高めるためには、2週ごとに複数回（4、5回）の督促をするなどの方策をとる必要がある<sup>5)</sup>。本調査では1ヶ月間という短期間のアンケート回収が行われている。慢性腎臓病の有病率は季節による変動が少ないので、より回答率を高めるためには調査期間を長くし、複数回の督促等を行うなどの工夫をし、より実態を正確に把握できると思われる。

#### 【5】文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド，東京医学社，東京，2009
- 2) 栃木県庁ホームページ <http://www.pref.tochigi.lg.jp/pref/toukei/toukei/top.html>
- 3) 日本透析医学会 <http://www.jsdt.or.jp/>
- 4) 統計局ホームページ <http://www.stat.go.jp/index.htm>
- 5) 澤 智博、森田茂穂 監訳：医学統計データを読む 第3版，メディカル・サイエンス・インターナショナル，東京，2006

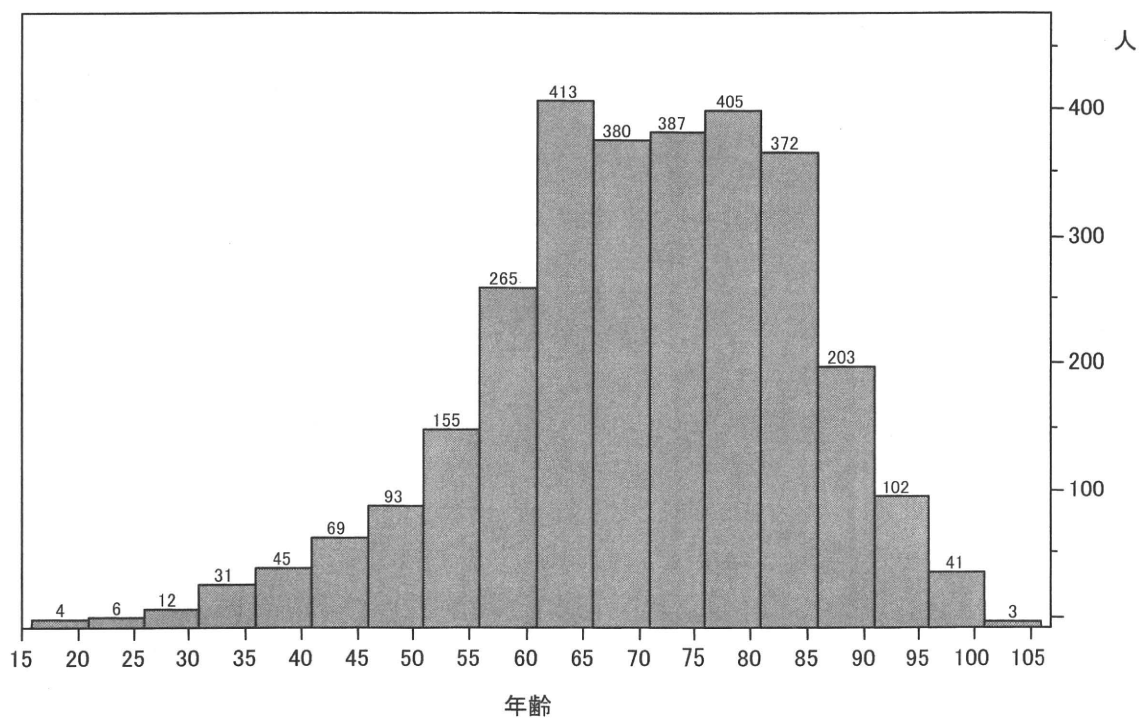


図1 慢性腎臓病 全症例の年齢別度数分布

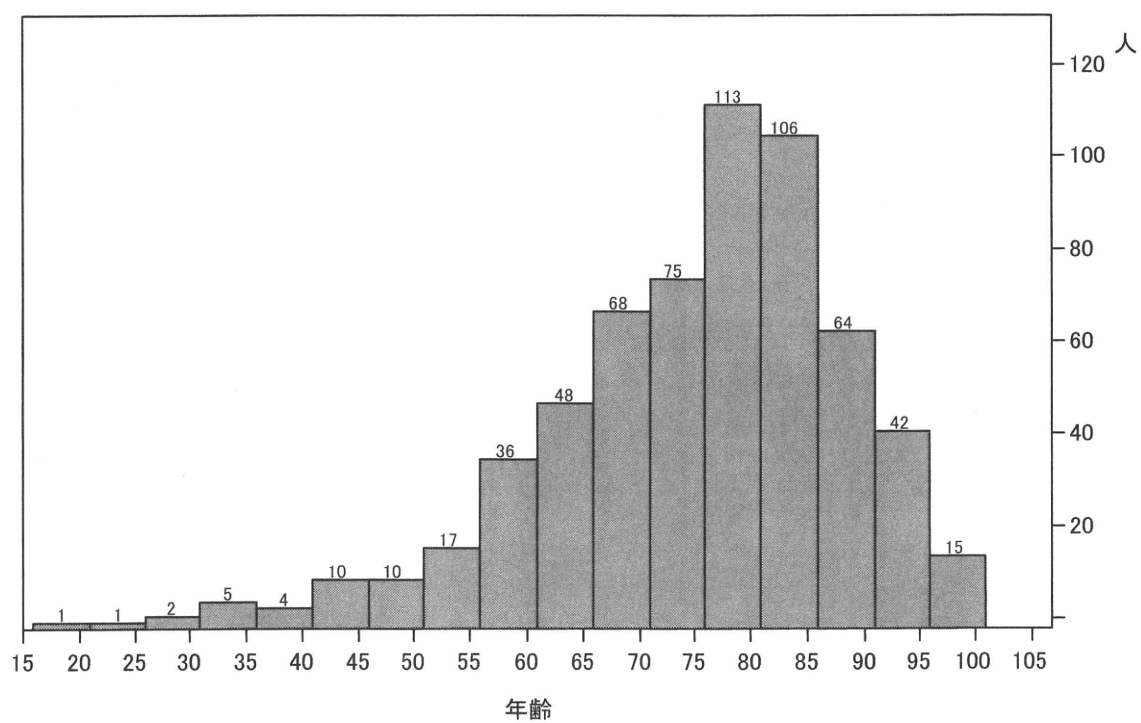


図2 慢性腎臓病 入院患者の年齢別度数分布

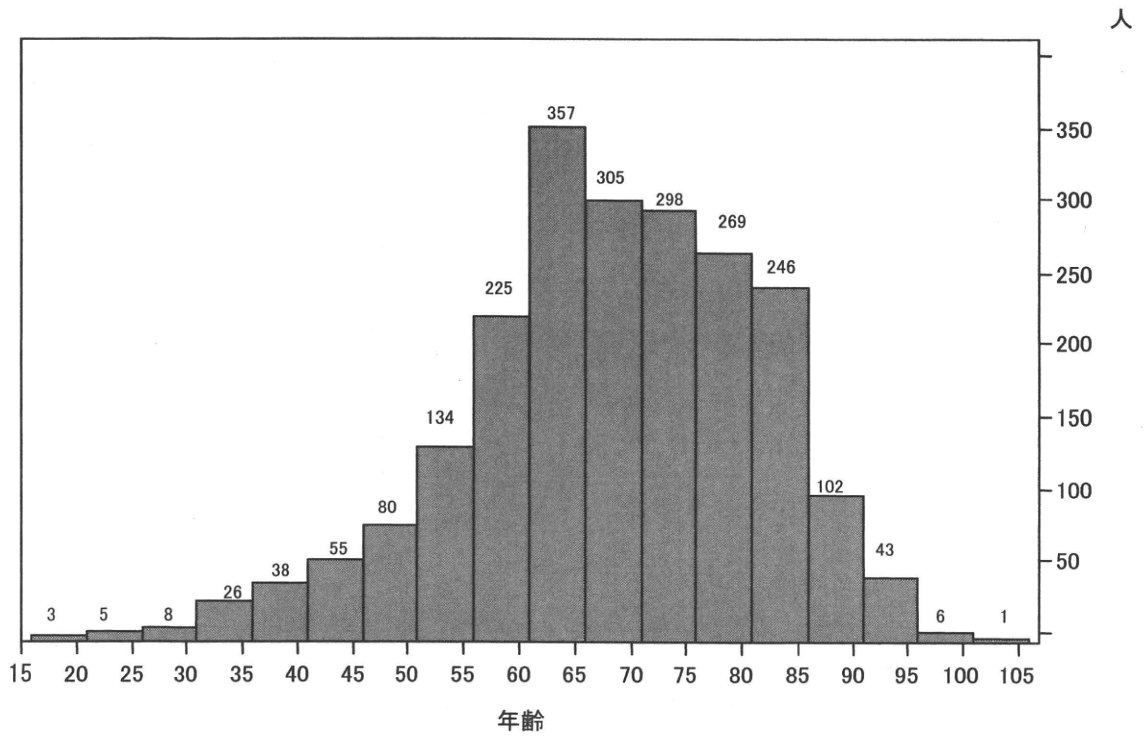


図3 慢性腎臓病 外来患者の年齢別分布

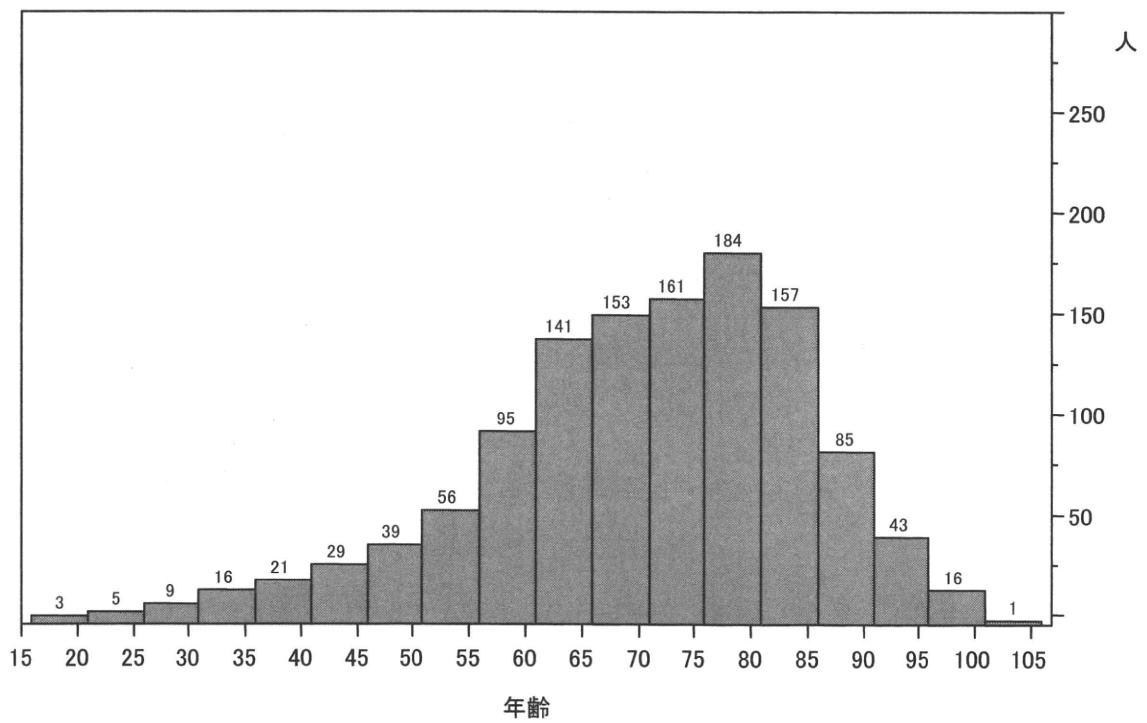


図4 慢性腎臓病 施設種類：病院 の年齢別分布

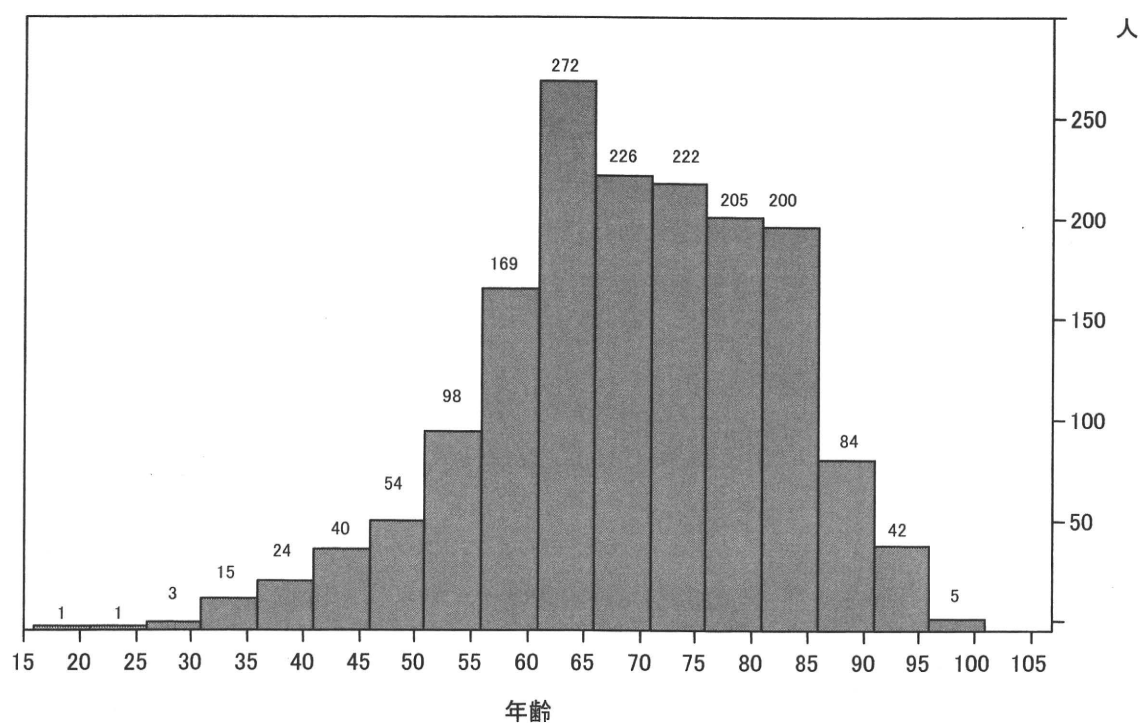


図5 慢性腎臓病 施設種類：診療所 の年齢別分布

表1 施設種類、入院・外来、性別による患者数

施設種類	入院・外来別		性別		計 [人]
	入院	外来	男	女	
病院	527	630	694	463	1157
診療所	90	1571	1041	620	1661
介護老人保健施設	—	—	26	84	110

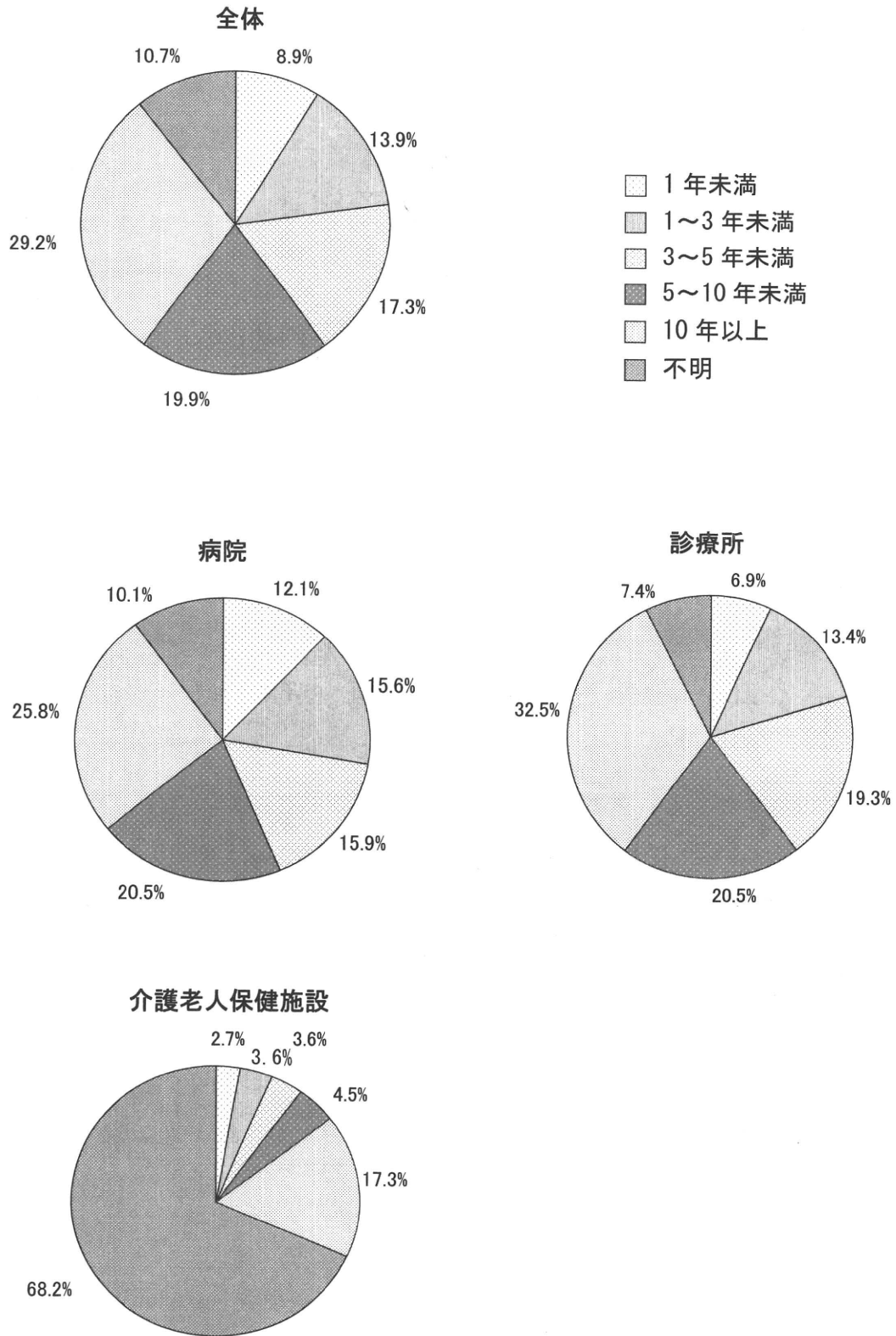


図6 CKD 歴の分布 (全体、施設種類別)

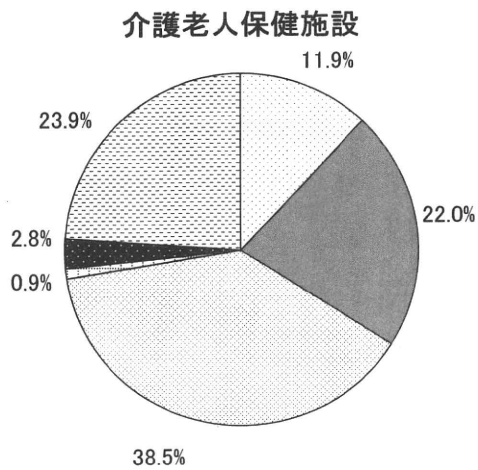
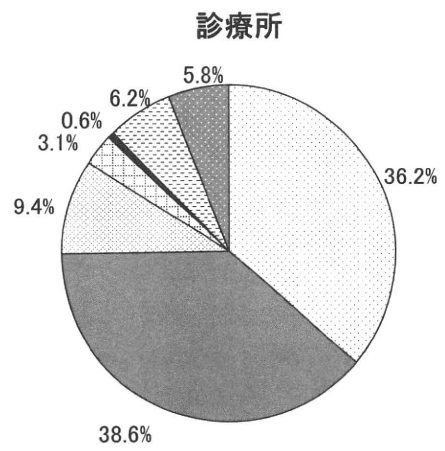
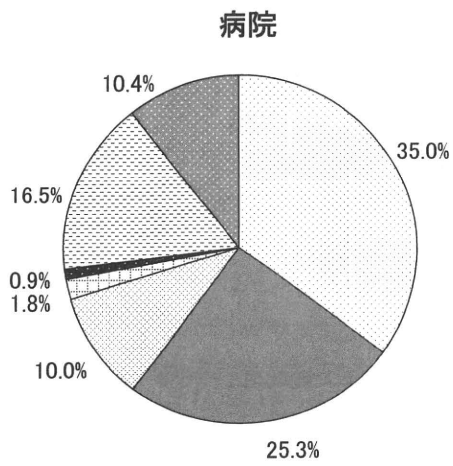
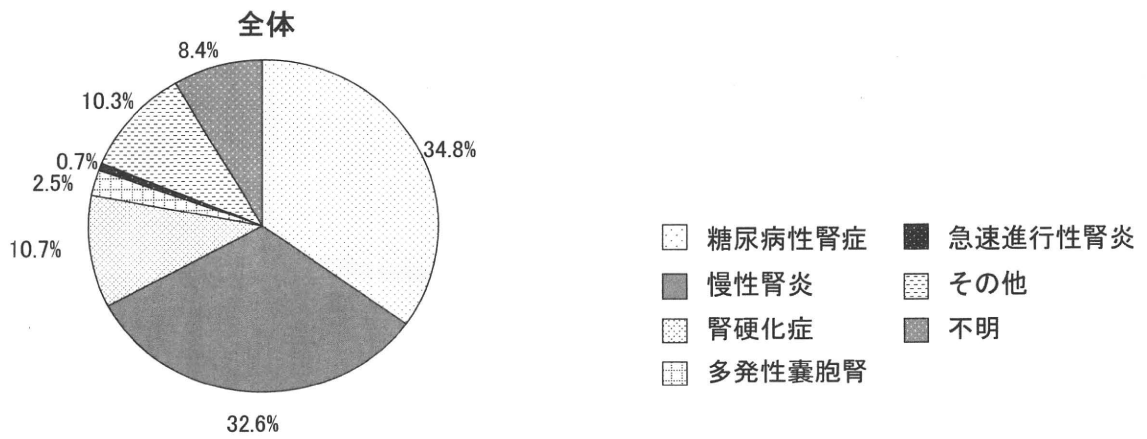


図7 CKDの原疾患分布（全体、施設種類別）

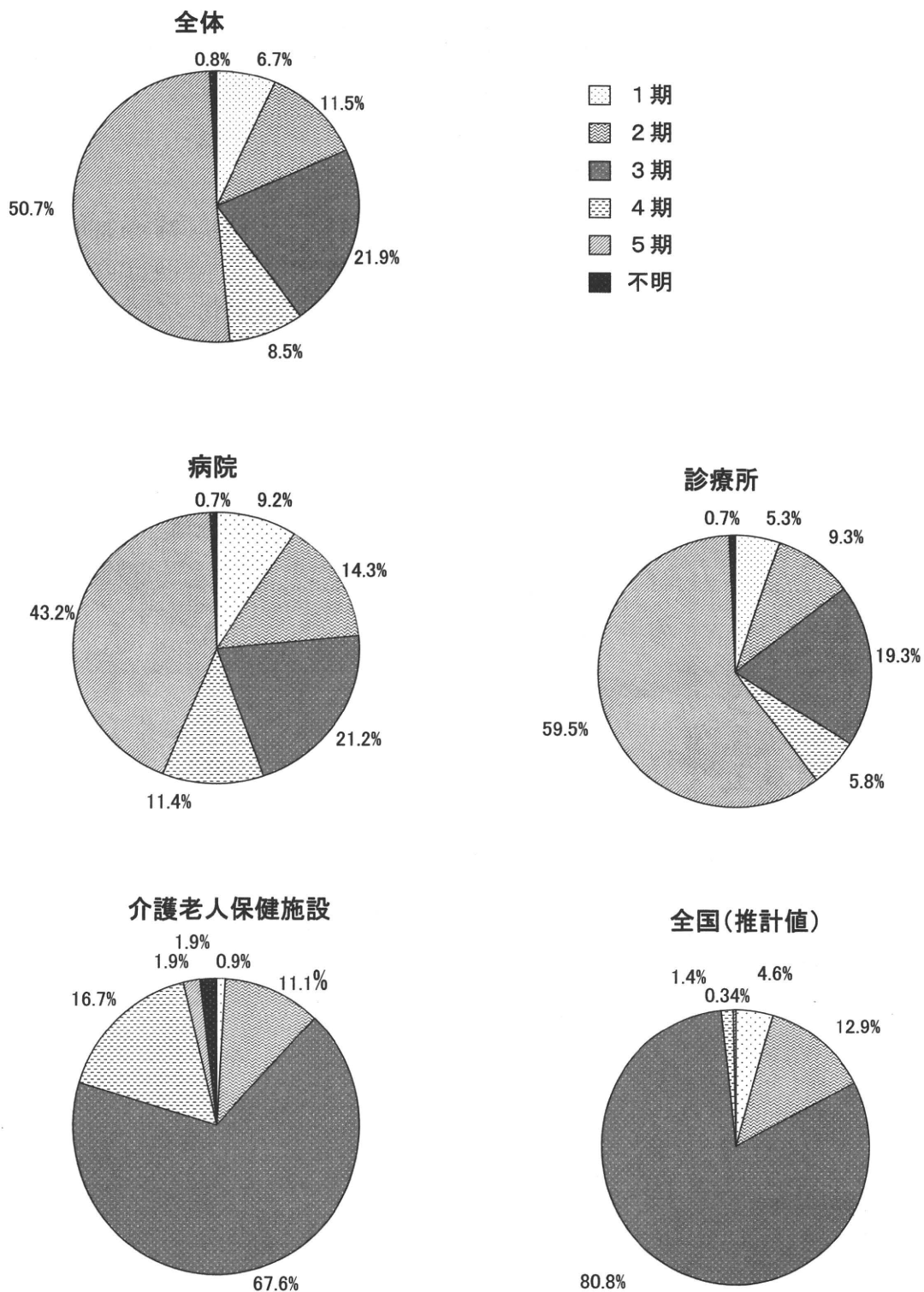


図8 CKDの病期分類（全体、施設種類別）

表2 施設別 CKD 治療実施状況 [%]

	食事療法	降圧薬	高脂血症 治療薬	活性炭	エポ製剤
病院	85.3	72.4	19.7	7.3	36.3
診療所	93.6	76.7	24.9	9.6	44.4
介護老人保健施設	93.5	66.4	6.5	0.9	0.0
全体	90.2	74.6	22.1	8.4	39.5

\* 糖尿病に関連した治療項目は別途解析

表3 CKD 病期別 治療実施状況 [%]

	食事療法	降圧薬	高脂血症 治療薬	活性炭	エポ製剤
1期	78.5	58.1	27.2	0.5	0.5
2期	78.4	68	27.2	1.2	1.2
3期	88.9	80.2	31.4	2.3	2.7
4期	86.3	85.5	29.3	25.8	16.5
5期	96	74.1	15.7	11.1	72.2

\* 糖尿病に関連した治療項目は別途解析



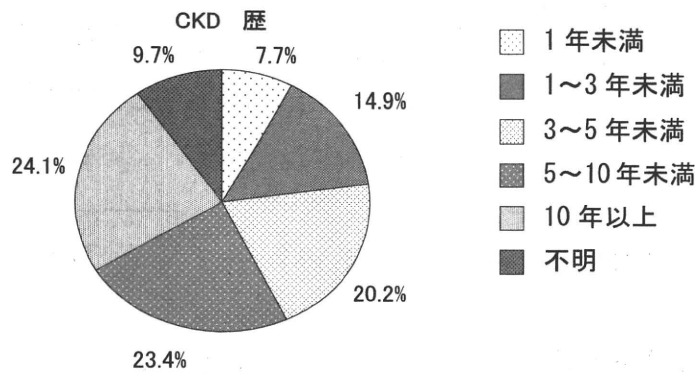


図 9 糖尿病患者 CKD 歴

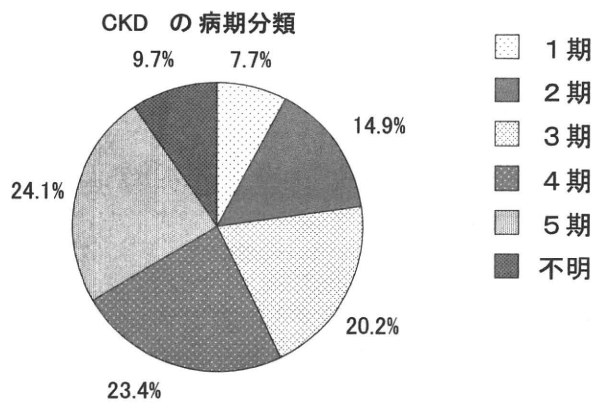


図 10 糖尿病患者 CKD の病期分類

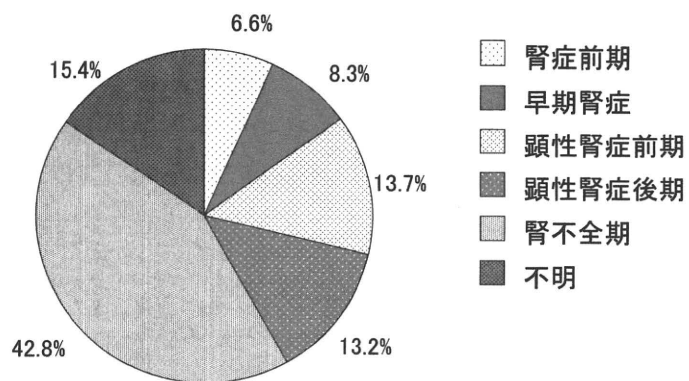


図 11 糖尿病性腎症の病期分類

表4 糖尿病患者のCKD病期別 治療実施状況 [%]

	食事療法	降圧薬	高脂血症治療薬	エポ製剤	活性炭	抗糖尿病治療薬	インスリン製剤
1期	93.5	62.3	32.5	0	0	41.6	76.6
2期	90.1	66.1	29.8	0.8	1.7	37.2	60.3
3期	95.9	85.8	42	1.2	3.6	46.8	61.5
4期	93	92.9	40.1	15.5	29.6	53.5	46.5
5期	96.5	80.3	18.9	75.7	7.1	70.6	65.5
全体	94.7	79.0	26.9	42.4	6.7	41.4	36.3

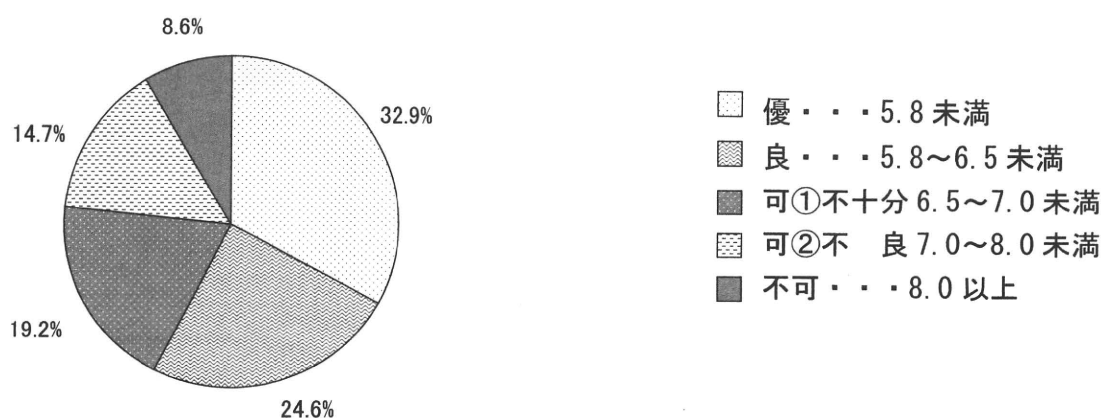


図12 糖尿病のコントロール

表4 糖尿病患者の合併症

合併症	人	[%]
なし	194 /954	20.3
糖尿病性神経障害	351 /954	36.8
糖尿病性網膜症	412 /954	43.2
糖尿病性足病変	118 /954	12.4
虚血性心疾患	229 /954	24.0
狭心症	39 /954	4.1
心筋梗塞	30 /954	3.1
脳梗塞	191 /954	20.0
その他	90 /954	9.4

表5 月間の外来・入所患者、入所者数

	病院	診療所	介護老人 保健施設	合計 [人]
外来患者数	6,158	97,379	—	103,537
入院患者数	1,745	260	—	2,005
入所者数	—	—	91	91

## 慢性腎臓病（CKD）患者実態（One day）調査

この調査は県下の病院および診療所、介護老人保健施設に対し、入院・外来で診察されているCKD患者の実態を平成22年1月のある1日（One day）にしぼって調査し、今後の問題点の抽出、対応等の研究等を行うことを目的に調査を行うものである。

### ※CKD患者実態調査（One day調査）

#### 〔その1〕

この票には、平成22年1月の一ヶ月間のCKD総患者数、および医療機関名称等をご記入ください。

※ここでCKD患者とは下記1. 2. のいずれか、又は 両方が3カ月間以上持続するものとします。

1. 蛋白尿や血尿などが見られる、超音波で腎臓の異常、血液検査などで腎機能障害がある
2. GFR < 60 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) : 早見表 (参考資料)、計算機で求めたもの

#### 〔その2〕

この票には、調査実施日（One day）およびCKD入院・外来患者の症例等について、数字でご記入ください。

※各科単位でご記入ください。

[その1]

## CKD患者に関する実態 (One day) 調査票

1. 医療機関名 \_\_\_\_\_

(市町名: \_\_\_\_\_)

2. 診療科名 \_\_\_\_\_

3. 主治医名 \_\_\_\_\_

4. 平成22年1月1日～31日まで(一ヶ月間)の入院・外来CKD患者総数

入院患者 \_\_\_\_\_ 名

外来患者 \_\_\_\_\_ 名

5. その他(本調査へのご意見等ございましたらお書きください。)

慢性腎臓病（CKD）患者調査票（One day調査）

[その2]

担当科名： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 調査実施日：平成22年1月 \_\_\_\_\_ 日

※ 下記の問について数字でご記入下さい。

慢性腎臓病(CKD)についての質問		糖尿病性腎症例のみお答え下さい							
(1)入院・外来	(2)年齢	(3)性別	(4)CKD歴	(5)CKDの原疾患	(6)CKDの病期分類*1	(7)CKDの治療(該当する全て)	(8)糖尿病性腎症の病期について*2	(9)糖尿病のコントロールについて	(10)糖尿病の合併症について(該当する全て)
1. 入院	年齢	1. 男	1. 1年未満 2. 1～3年未満 3. 3～5年未満 4. 5～10年未満 5. 10年以上 6. 不明	1. 慢性腎炎 2. 糖尿病性腎症 3. 腎硬化症 4. 多発性嚢胞腎 5. 急速進行性腎炎 6. その他 7. 不明	1. 1期 2. 2期 3. 3期 4. 4期 5. 5期 6. 不明	1. 食事療法 2. 降圧薬 3. 高脂血症治療薬 4. 抗糖尿病薬治療 5. インスリン治療 6. 活性炭 7. エポ製剤 8. その他 9. 不明	1. 腎症前期 2. 早期腎症 3. 顕性腎症前期 4. 顕性腎症後期 5. 腎不全期 6. 不明	1. 優・・・5.8未満 2. 良・・・5.8～6.5未満 3. 可 ①不十分 6.5～7.0未満 ②不良 7.0～8.0未満 5. 不可・・・8.0以上	1. 合併症なし 2. 糖尿病性神経障害 3. 糖尿病性網膜症 4. 糖尿病足病変 5. 虚血性心疾患 (c. 狭心症 d. 心筋梗塞) 6. 脳梗塞 7. その他
記入例	56	1	5	2	4	1, 2, 4, 6, 7	5	3	2, 3, 6
1							別紙*2 参照		
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									

(病院・診療所用)

## 慢性腎臓病（CKD）患者実態調査

この調査は県下の病院および診療所、介護老人保健施設に対し、入院・外来で診察、又は入所されているCKD患者の実態を平成22年1月（介護老人保健施設は、入所者）の調査をし、今後の問題点の抽出、対応等の研究等を行うことを目的に調査を行うものである。

### ※CKD患者実態調査

#### 〔その1〕

この票には、平成22年1月の一ヶ月間のCKD総患者数、および施設名称等をご記入ください。

※ここでCKD患者とは下記1. 2. のいずれか、又は、両方が3ヵ月間以上持続するものとします。

1. 蛋白尿や血尿などが見られる、超音波で腎臓の異常、血液検査で腎機能障害がある
2. GFR<60 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) : 早見表 (参考資料)、計算機で求めたもの

#### 〔その2〕

この票には、入所されているCKD患者の症例等について、数字でご記入ください。

※「(1) 入院、外来」の項目は、未記入でお願いいたします。

[その1]

## CKD患者に関する実態調査票

1. 施設名 \_\_\_\_\_

(市町名: \_\_\_\_\_)

2. 主治医名 \_\_\_\_\_

3. 平成22年1月1日～31日（一ヶ月間）のCKDでの入所者総数

CKDの入所者 \_\_\_\_\_ 名

4. その他（本調査へのご意見等ございましたらお書きください。）



[その2]

慢性腎臓病 (CKD) 患者調査票

調査期間：平成22年1月1日～平成22年1月31日

※ 下記の間について数字でご記入下さい。

慢性腎臓病(CKD)についての質問		糖尿病性腎症例のみお答え下さい								
		(1)入院、外来	(2)年齢	(3)性別	(4)CKD歴	(5)CKDの原疾患	(6)CKDの病理分類*1	(7)CKDの治療(該当する全て)	(8)糖尿病性腎症の病期について*2	(9)糖尿病のコントロールについて
1. 入院	年齢	1. 男	1. 1年未満	1. 慢性腎炎	1. 1期	1. 食事療法	1. 腎症前期	1. 優・・・5.8未満	1. 合併症なし	1. 病院
2. 外来	(歳)	2. 女	2. 1～3年未満	2. 糖尿病性腎症	2. 2期	2. 降圧薬	2. 早期腎症	2. 良・・・5.8～6.5未満	2. 糖尿病性神経障害	2. 診療所
			3. 3～5年未満	3. 腎硬化症	3. 3期	3. 高脂血症治療薬	3. 顕性腎症前期	3. 可 ①不十分 ②不良 ③可 ④不十分 ⑤不可・・・8.0未満	3. 糖尿病性網膜症	3. 住診(施設)
			4. 5～10年未満	4. 多発性囊胞腎	4. 4期	4. 抗糖尿病薬治療	4. 顕性腎症後期	4. 可 ②不良 ③可 ④不十分 ⑤不可・・・8.0未満	4. 糖尿病足病変	4. なし
			5. 10年以上	5. 急速進行性腎炎	5. 5期	5. インスリン治療	5. 腎不全期	5. 不可・・・8.0以上	5. 虚血性心疾患(c. 狭心症 d. 心筋梗塞)	
			6. 不明	6. その他	6. 不明	6. 活性炭	6. 不明		6. 脳梗塞	
				7. 不明		7. エホホ製剤			7. その他	
記入例	76	1	5	2	4	1, 2, 4, 6, 7	別紙*2 参照	3	2, 3, 6	2
1					別紙*1 参照					
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										

捕捉) CKD ステージ5を除外した解析

本研究では透析施設からの回答が多く、全国の結果(図8)と比べ、CKD ステージ5期の患者が多いという偏りが生じた。5期の患者の割合は0.34%であり、5期の患者を除外し、ステージ分類を評価した(除外数 1495人)。除外した結果、ステージ3の割合は44.4%と最も多くなり、ステージの順番が、3、2、1、4、5となり、全国の結果に近い結果となった。栃木県のCKD病期の分布は、全国と同様である可能性が示唆された。

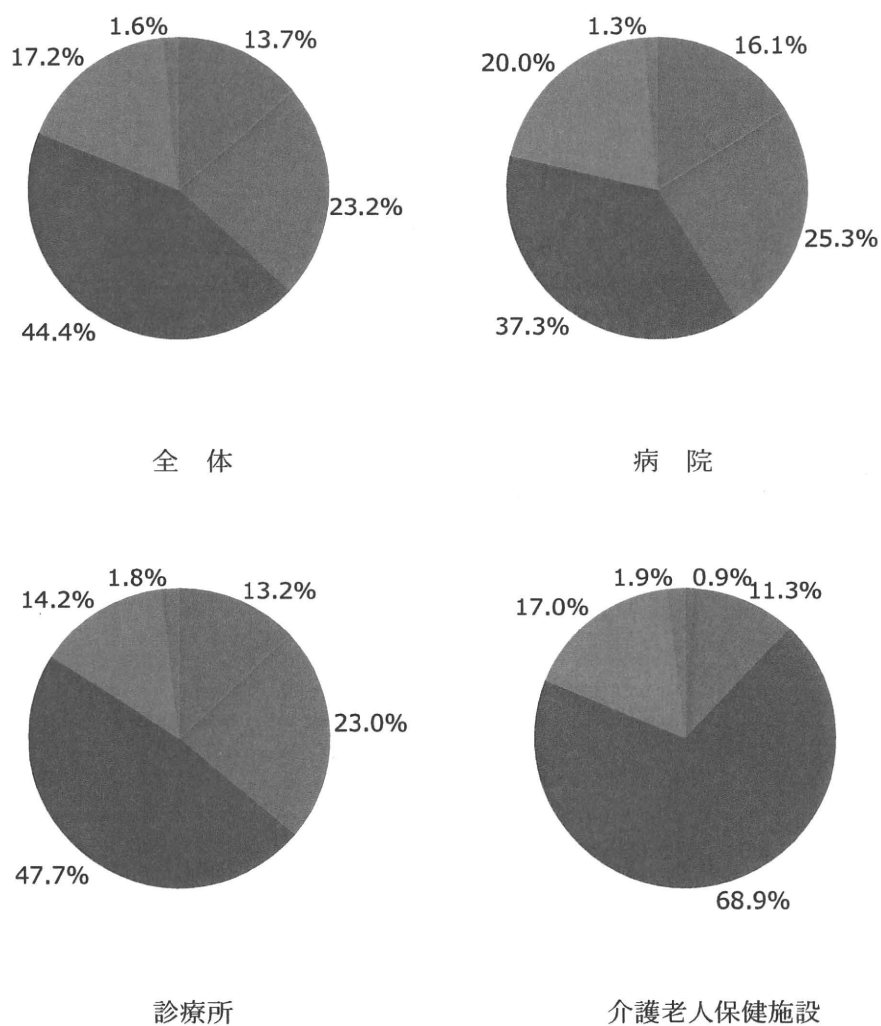


図13 CKDの病期分類 (CKD ステージ5を除く)

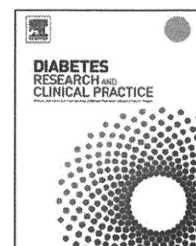


Contents lists available at ScienceDirect

## Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)

International Diabetes Federation



# Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan): Rationale and study design

Kenichi Shikata<sup>a</sup>, Masakazu Haneda<sup>b</sup>, Daisuke Koya<sup>c</sup>, Yoshiki Suzuki<sup>d</sup>, Yasuhiko Tomino<sup>e</sup>, Kenichi Yamada<sup>f</sup>, Shiro Maeda<sup>g</sup>, Norito Kawakami<sup>h</sup>, Takashi Uzu<sup>i</sup>, Motonobu Nishimura<sup>j</sup>, Chikage Sato<sup>a</sup>, Daisuke Ogawa<sup>a</sup>, Hirofumi Makino<sup>a,\*</sup>

## DNETT-Japan Study Group

<sup>a</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

<sup>b</sup>Department of Medicine, Division of Metabolism and Biosystemic Science, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

<sup>c</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>d</sup>Health Administration Center, Niigata University, Niigata, Japan

<sup>e</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>f</sup>Metabolic Diseases Clinic, Chiba, Japan

<sup>g</sup>Laboratory for Endocrinology and Metabolism, RIKEN Center for Genomic Medicine, Yokohama, Japan

<sup>h</sup>Department of Mental Health, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>i</sup>Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan

<sup>j</sup>Department of Internal Medicine, Japan National Hospital Organization Chiba-East National Hospital, Chiba, Japan

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 7 August 2009

Accepted 28 September 2009

Published on line 4 November 2009

### Keywords:

Diabetic nephropathy

Type 2 diabetes

Cardiovascular event

Intensive multifactorial intervention

Overt proteinuria

## ABSTRACT

The prevalence of end-stage renal disease (ESRD) is uprising in the paralleled with the increase of chronic kidney disease (CKD) patients. Diabetic nephropathy (DN) is the most important underlying disease of CKD and a leading cause of ESRD in Japan. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes with microalbuminuria slows the progression to nephropathy, and progression of retinopathy and autonomic neuropathy. However, further studies are needed to establish the effect of intensified multifactorial treatment on DN with overt proteinuria. In this trial, doctors and co-medicals collaborate to treat the DN patients to prevent the deterioration of DN by multifactorial intensive therapy. Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan) is an open, randomized controlled trial to evaluate the efficacy of renal protection of multifactorial intensive therapy in type 2 diabetes patients with overt proteinuria (urinary albumin-to-creatinine ratio  $\geq 300$  mg/g creatinine). The study has a targeted enrollment of 600 Japanese patients, and divided into two protocols by renal insufficiency (protocol A: serum creatinine:  $<1.2$  mg/dl in male and  $<1.0$  mg/dl in female, and protocol B: serum creatinine: 1.2–2.5 mg/dl in male and 1.0–2.5 mg/dl in female). The patients were allocated standard treatment or intensive multifactorial treatment. Intensive treatment was a step-wise implementation of behavior modification, pharmacological therapy targeting hyperglycaemia, hypertension, dyslipidaemia, and proteinuria. The primary outcome is the

\* Corresponding author at: Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan. Tel.: +81 86 235 7235; fax: +81 86 222 5214.

E-mail address: [makino@md.okayama-u.ac.jp](mailto:makino@md.okayama-u.ac.jp) (H. Makino).

0168-8227/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.diabres.2009.09.025

proteinuria in protocol A and the composite endpoint of time to the first occurrence of doubling of serum creatinine, ESRD (the need for chronic dialysis, or renal transplantation) or death in protocol B. The follow-up period is 5 years and the study ends in 2014.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Diabetic nephropathy (DN), one of the major complications of diabetes mellitus, is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) and about 43% of the patients newly introduced to chronic dialysis therapy are due to DN in Japan [1]. More than 275,000 HD are under chronic dialysis, and the number of the patients newly introduced to chronic dialysis is still increasing [1]. In line with the growing concerns about escalating medical costs and the increased risk of cardiovascular disease caused by chronic kidney disease (CKD) [2], the effective intervention in the development of DN and the progression of ESRD has been urgently required.

It is critical to manage blood glucose, hypertension and proteinuria aggressively to interrupt the development of DN [3]. In recent studies, strict blood glucose and blood pressure control using renin-angiotensin system (RAS) inhibitors has been confirmed to reduce the progression of DN. Although it is not sufficient to reduce the increasing numbers of ESRD patients, Steno 2 trial conducted in type 2 diabetic patients with microalbuminuria has shown that multifactorial approach can slow the progression of microvascular complications including DN [4,5]. This trial showed that the progression of DN is modifiable by multifactorial intervention. Furthermore, it is reported that strict management of hyperglycemia and hypertension with RAS inhibitors can lead to the remission and regression of DN [6]. However, these studies were performed at a single institution and the scale of the studies is relatively small, and so far, there is no evidence that intensive multifactorial therapy can inhibit the progression of DN with overt proteinuria.

In order to examine the effect of intensive multifactorial intervention on the inhibition of progression of DN with overt proteinuria, we are conducting a large-scale clinical trial named DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan). This trial is a randomized, open labeled, multi-centered study to investigate whether intensive multifactorial intervention that includes changes in behavior and pharmacological therapy can conduct the remission and regression of DN in type 2 diabetic patients with overt proteinuria compared with a standard treatment.

## 2. Methods

### 2.1. Patients

The DNETT-Japan is a multi-center study currently underway in Japan (Clinical Trials gov number, NCT00253786). Japanese patients with type 2 DN met the inclusion and exclusion criteria have been shown in Table 1 and have been enrolled. The trial is being conducted under the Helsinki Declaration, and was approved by the Institutional Review Board at each

trial site. All participants have been fully informed by the investigators and gave their written informed consent.

### 2.2. Study design

This clinical trial is a randomized, open labeled, multi-center study (Fig. 1). During the 2-month screening period (already completed), patients were assessed for inclusion and exclusion criteria for eligibility for entering this study. The active treatment period is 5 years. Patients are randomly assigned standard treatment or intensive multifactorial treatment with behavior modification and stepwise introduction of pharmacological therapy (Table 2).

The study is a randomized, open, parallel trial. Patients are randomly assigned standard treatment or intensive multifactorial intervention with behavior modification and stepwise introduction of pharmacological therapy (Table 2). The stepwise approach was chosen to maximize compliance to the protocol. Standard treatment is performed according to the guideline of the Japanese Diabetes Society, Japanese Society of Hypertension, and Japanese Atherosclerosis Society. Patients in the intensive group are treated by a project team (doctor, nurse, dietician and pharmacologist) at each institution. The aim of dietary intervention is a total intake of protein less than 0.8 g/kg/day, and intake of sodium less than 5 g/day, and total daily energy intake less than 30 kcal/kg/day. Hemoglobin A1c (HbA1c) values should be below 5.8% on diet alone, and if patients are unable to maintain HbA1c < 5.8%, oral hypoglycemic agents or insulin is started. The target blood pressure

**Table 1 – Eligibility criteria.**

<b>Inclusion criteria</b>
(1) Patients with type 2 diabetes
(2) Urinary albumin-to-creatinine ratio: $\geq 300$ mg/g creatinine twice in the first morning urine sample
(3) Serum creatinine level: $\leq 2.5$ mg/dl
(4) Patients aged 20–75 years
<b>Exclusion criteria</b>
(1) Type 1 diabetes
(2) Hereditary diabetes or secondary diabetes
(3) Non-diabetic nephropathy
(4) Familial hypercholesterolemia
(5) Secondary hypertension
(6) Unstable angina pectoris or history of myocardial infarction/stroke within 6 months prior to consent acquisition
(7) Malignant tumor or life threatening disease
(8) History of angioedema
(9) Patients undergoing LDL apheresis
(10) Biliary system obstruction or severe liver injury
(11) Liver dysfunction
(12) Allergy for ACE-Is, ARBs or HMG-CoA reductase inhibitors
(13) Pregnant or nursing patients
(14) Others: patients who are not suitable for this trial