

201508031A

平成27年度厚生労働科学研究補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発のための研究

(H27—循環器等—指定—002)

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 津下 一代

平成 28 (2016) 年 3月

本報告書は、平成27年度において、厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）を受け、公益財団法人愛知県健康づくり振興事業団が実施した「糖尿病性腎症重症化予防プログラムの開発に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

| | | |
|--|-------|------|
| I. 総括 | 津下一代 | |
| 1) 総括研究報告 | | …… 1 |
| 2) 研究班で開発した『糖尿病性腎症予防プログラム』 | | ……23 |
| 3) 平成 27 年度研究成果発表会資料 | | ……47 |
| | | |
| II. 分担報告 | | |
| 1) 地域における糖尿病性腎症の重症化予防事業の科学的かつ現実的な評価指標の提案 | 岡村智教 | ……59 |
| 2) 糖尿病重症化予防の方策と効果評価指標に関する検討 | 三浦克之 | ……63 |
| 3) 糖尿病学会・糖尿病対策推進会議との連携研究の策定 | 植木浩二郎 | ……69 |
| 4) CKD の予防対策、都道府県における糖尿病性腎症対策 | 安田宜成 | ……71 |
| 5) 重症化予防プログラムの企画・実践・評価、実態調査 | 森山美知子 | ……74 |
| 6) 糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおける 食生活指導の「標準化」「精度向上」をめざした指導項目の検討 | 佐野喜子 | ……85 |
| 7) 糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発のための 多職種連携・介入とその効果に関する文献検 | 樺山 舞 | ……91 |
| | | |
| III. 研究成果物 | | |
| 1) 糖尿病性腎症重症化予防プログラムについて ……P. 23「I. 総括 2」」へ掲載 | | |
| | | |
| IV. 研究成果に関連する資料一覧表 | | ……99 |

I. 総括

1) 総括研究報告

2) 研究班で開発した『糖尿病性腎症予防プログラム』

3) 平成 27 年度研究成果発表会資料

糖尿病性腎症 重症化予防プログラム開発のための研究

総括報告書

研究代表者 津下一代 (あいち健康の森健康科学総合センター センター長)

研究要旨

平成27年7月の日本健康会議において、「生活習慣病の重症化予防に取り組む自治体を800市町村、広域連合を24団体以上とする。その際、糖尿病対策推進会議等の活用を図る」という目標が掲げられ、経済財政諮問会議も同様の取組を規定するなど、糖尿病性腎症対策は国の重要な課題である。それを受けて厚生労働省に重症化予防ワーキンググループが設置され、取組を推進することとなった。

本研究では、地域・保険者の実情に応じて選択可能な糖尿病性腎症重症化予防プログラムを開発するとともに、同ワーキンググループメンバーらの協力の下に、次年度以降大規模介入試験を実施することを前提として研究を進めることを目的とした。

本年度は、重症化予防プログラム開発に向けた予備的な調査を行った。糖尿病性腎症予防に関するガイドライン及び生活習慣介入に関する文献レビュー、既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの調査を行い、得られた知見を整理した。その結果、糖尿病性腎症に焦点をあてた介入研究は少なく、血糖・血圧等の中間的アウトカム評価はあるものの腎症病期への効果を評価している研究は少なかった。生活習慣介入研究では、低蛋白食・禁煙・減塩・行動変容・かかりつけ医/腎専門医の連携による有効性が報告されていたが、低栄養や介入途中の心血管イベント発症のリスクについても示唆され、保健指導を行うにあたっては十分な安全管理体制が求められる。一方、国内では糖尿病性腎症重症化予防として多くの保健事業が存在していたが、対象者選定基準が不明確なものや病期別の対策が不十分、評価指標が示されていない等の課題があった。これらの研究成果を基に、全国で実施可能な糖尿病性腎症重症化予防プログラムについて検討をおこない、暫定案を作成した。

分担研究者

岡村 智教 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)
三浦 智教 (滋賀医科大学医学部・社会医学講座公衆衛生学)
福田 敬 (国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部)
植木浩二郎 (東京大学大学院医学系研究科)
安田 宜成 (名古屋大学大学院医学系研究科)
森山美知子 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)
佐野 喜子 (神奈川県立保健福祉大学保健福祉部栄養学科)
樺山 舞 (大阪大学大学院医学系研究科保健学)
村本あき子 (あいち健康の森健康科学総合センター)

研究協力者

和田 隆志 (金沢大学大学院医歯薬保健学総合研究科)
矢部 大介 (関西電力病院糖尿病研究センター)
後藤 資実 (名古屋大学医学部糖尿病・内分泌内科)
鎌形 喜代実 (国民健康保険中央会)
松下まどか (あいち健康の森健康科学総合センター)
栄口由香里 (あいち健康の森健康科学総合センター)
野村 恵里 (あいち健康の森健康科学総合センター)
中村 誉 (あいち健康の森健康科学総合センター)

A. 研究目的

わが国の慢性透析患者数は2013年に31万人を超え、新規透析導入数は38,024人と報告されている（日本透析医学会）。慢性腎不全になれば本人のQOLが損なわれるだけでなく、国の透析医療費は1.5兆円にのぼるため、医療費適正化の観点からも早急な対策が必要である。特に新規導入の4割以上を占める糖尿病性腎症は血圧、血糖管理、生活改善により予防可能な病態であり、体系立てた対策が求められる。

健康日本21（第二次）において、糖尿病腎症による年間新規透析導入患者数の減少を数値目標として掲げ、血糖値の適正な管理、治療中断者の減少等为目标とした取り組みを進めている。しかし、現状では国保ヘルスアップ事業やデータヘルス計画において重症化防止に力を入れる自治体も増えているが、対象者の選定基準や介入方法は標準化されておらず、評価指標も明確ではない。

そこで、本研究の目的は厚生労働省保険局長の下に設置された重症化予防WGメンバーである日本医師会、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病対策推進会議、国保中央会等の協力の下に、これまでの知見を踏まえ複数の患者抽出基準と生活指導プログラムを組合せ、規模を問わず多く市町村や広域連合が実践可能な糖尿病性腎症重症化予防プログラムの開発及び効果検証のための評価指標を考案することを目的とした。

B. 研究方法

1. プログラム開発に向けた予備的な調査

エビデンスに基づいたプログラムを開発する

ため、糖尿病性腎症予防に関するガイドラインと生活習慣介入研究に関する文献の検索、既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの調査及びプログラム対象者数の試算を行った。

(1) 糖尿病性腎症発症予防に関するガイドライン及び生活習慣介入研究に関する文献検索

糖尿病性腎症発症予防を目的とする研究について、学会ガイドラインの根拠として採用されている論文、および文献検索にて新たに抽出された生活習慣介入研究について整理した。論文選択については、最新の「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」、「CKD診療ガイドライン2013」、「CKDステージG3b～5患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン2015」等を参考とした。

また、医学中央雑誌において、選定条件を①2型糖尿病、②多機関医療協力システム、チーム医療、地域社会ネットワーク、予防保険医療サービス等、地域連携に関するキーワード、③地域住民対象、として該当した文献をレビューした。また、それ以外に独自にハンドサーチ、班員・協力者等からの情報提供を得た。

その後タイトルと抄録の目視を行い、2型糖尿病を対象とし、糖尿病性腎症予防、糖尿病性腎症重症化予防を目的とした生活習慣介入研究を選定・精読し、対象者特性、対象者数、研究デザイン(介入又は観察)、介入方法、観察期間、評価指標、対照群の有無、結果についてデータを抽出、本プログラムに活用すべき知見について検討した。

(2) 既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの調査

国保ヘルスアップ事業やデータヘルス計画、各種保健事業等において重症化予防事業と位置付けて取り組まれている既存の保健事業について、分担研究者・研究協力者に情報収集、提供

を依頼した。提供された保健事業について、対象者選定基準・実施人数・評価指標・介入方法・結果等の視点で整理した。

自治体における保健事業の留意点として、糖尿病性腎症予防事業の進め方では、①ストラクチャー評価：関係機関の理解を得られているか、そのための体制づくりができていないか、②アウトプット評価：どのくらいの対象者が抽出され、そのうちどのくらいの参加者があったか、③アウトカム評価：保健事業介入によってどのような指標に変化がみられたか、それらの危険因子の低減によって腎機能低下防止につながったか、人工透析への移行防止に影響したかという構造的な視点が重要である。そのため、今回収集した保健事業をストラクチャー、プロセス、アウトプット、アウトカム評価の視点から実情や課題を検討した。

(3) 対象者数、割合の試算

自治体におけるプログラムの実現可能性を考えた際、国保中央会より提供されるKDBシステム等のデータシステムを有効に活用し、マクロ的な視点で自治体全体の健康状態を把握することが必要となる。糖尿病性腎症として選定される人が何人いるのか、それは全体の何%に相当するのか、そのうち医療機関において糖尿病治療を受けている人あるいは受けていない人はどれくらいいるのかを把握した上で、保健事業として予算化を進めていく。今回研究班において、ある市町村の健康診査データを用いて対象者抽出の試算を行った。

2. 糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発

糖尿病性腎症発症予防に関するガイドライン及び生活習慣介入研究に関する文献検索、既存のプログラム調査内容をもとに、全国での実現可能性・既存の保健事業の活用可能性、予防効果を考慮し、複数のプログラムの暫定版を作成した。

C. 研究結果

1. プログラム開発に向けた予備的な調査

(1) 糖尿病性腎症発症予防に関するガイドライン及び生活習慣介入研究に関する文献検索

検索の結果、計64文献が抽出された【別紙2 P14～15】。そのうちとくに関連が深いと考えられた文献10件について表にまとめた。

介入の内容別にみると、低蛋白食に関する研究4件(1件はメタ解析)、減塩介入1件、禁煙2件、行動変容2件、かかりつけ医と腎臓病専門医の連携に関する研究1件であった【別紙1 P10～13】。低蛋白食に関する4研究(RCT)の対象者は欧米人が中心であり、年齢は30歳から79歳以下、腎症病期は腎症2期2件(対象者数約60人)、腎症3期1件(対象者数56人)、両者を含む研究1件(メタ解析、対象者数519人)であった。

いずれの研究も医療機関で実施され、タンパク制限は0.8～0.91g/kg/日程度、対照群のタンパク摂取量1.2g/kg/日程度とし、観察期間は1～5年であった。腎症2期に対するタンパク制限食を行った1研究¹⁾(12か月追跡)においては、6か月後蛋白質摂取は介入群で -0.05 ± 0.21 g/kg、対照群 $+0.03 \pm 0.19$ g/kg ($p=0.02$)と介入群で有意に減少し、アルブミン尿も介入群で14%減、対照群で11%増加($p=0.01$)と介入群が有意に良好であり、少量のタンパク摂取量の減少もアルブミン尿減少効果を認めたとしている。

一方、腎症2期に対するタンパク制限食を行い長期に追跡(28か月)した1研究²⁾において、介入群は対照群に比較し糸球体濾過率に有意な差を認めず、また6か月後のタンパク摂取量はわずか0.08g/kg/日の差であり、タンパク制限継続の困難性が指摘されている。

また腎症3期に対するタンパク制限食を行った1研究³⁾(平均3.5年追跡)において介入群は対照群に比較しHbA1c・血圧・尿蛋白・sCr・eGFR・尿中微量アルブミンは有意な改善を認めなかった。また期間中両群で死亡者を認めた(肺結核による敗血症1件、急性心筋梗塞1件)。

糖尿病性腎症に対する主要8RCTのメタ解析⁴では、eGFRとCCrについては介入群と対照群の間に有意な差を認めなかったが、タンパク尿は介入群で有意に減少した(p=0.003)。また、タンパク制限食は低アルブミン血症との関連が示唆された。

減塩介入1件⁵)は、日本人を対象としている(対象者数32人)。正常腎機能の2型糖尿病患者に比較し、腎症2期以上では食塩感受性が亢進しており、血圧130/85(mmHg)未満の糖尿病患者において食塩制限は血圧低下とともに尿中アルブミン排泄量も低下することが観察されている。

禁煙に関する2研究は、対象を一年以上10本/日以上の喫煙歴のある微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者とし、1件⁶)は面談や電話によるカウンセリング、1件⁷)はカウンセリングに加え禁煙補助剤(ニコチンパッチ、bupropion)を用いた禁煙支援を行い、12か月後評価を行った。カウンセリングによる介入研究では193人中120人が禁煙に成功し、喫煙継続群の微量アルブミン尿の改善率22.5%に対し、禁煙達成群では72.6%改善率と有意差を認めた。

カウンセリングに禁煙補助剤を組み合わせた介入研究では52人中11人が禁煙に成功、顕性アルブミン尿の進行は喫煙群で7名(17%)、非喫煙群・禁煙群で0名であり、eGFRの年間低下率は喫煙群-1.79%と、非喫煙群-1.30%、禁煙群-1.54%と比較し有意に悪化を認めた。禁煙は糖尿病性腎症の進行予防に有効と考えられる。

行動変容に関する2研究⁸⁾⁹⁾はeGFR15~59(ml/min/1.73m²)、日本人2型糖尿病を対象としており、看護師による面談や電話を通じた食事・運動・服薬・フットケア等セルフマネジメント能力の獲得を目指した疾病管理プログラムを12か月実施した。対照群を設定した1研究⁸⁾ではsCrとeGFR、自己効力が対照群で有意に悪化し、自己管理行動が介入群で有意に向上した。両群で1名ずつ心不全による死亡が認められた。

介入前後の検討を行った研究⁹⁾では自己管理

行動・自己効力感・QOLは有意に改善したとしているが、腎機能評価では脱落例も多い。脱落者を減らすための対策として、対象者に合わせた教育のタイミング、プログラムの柔軟な対応の必要性が示唆された。

かかりつけ医/腎臓専門医の連携を検討した研究¹⁰⁾は40~74歳の高血圧または糖尿病によるCKDの日本人を対象とした、日本全国各地医師会をクラスターとするランダム化比較研究であり、介入群(1,206人)はCKD診療ガイドに則った診療に受診促進支援(2か月以上中断者)、6か月ごとの診療目標達成支援ITシステム、3ヶ月ごとの管理栄養士による食事指導を行い、対照群(1,211人)はCKD診療ガイドラインに則った診療を行っている。3.5年の観察において受診継続率は介入群88.5%、対照群83.2%、連携達成率は介入群34.3%、対照群16.0%であった。eGFR悪化速度はCKDステージ1、2、4、5においては群間に有意な差を認めなかったが、CKDステージ3では介入群で抑制された。血糖コントロールも介入群で有意に改善し、Cr倍加到達率は介入群4.4%に対し対照群6.7%、eGFR50%低下到達率も介入群5.6%に対し対照群8.1%と有意に少なかった。

(2) 既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの調査

情報収集の結果、国保ヘルスアップ事業報告書より5件、後期高齢者医療制度事業報告より8件、市町村国保データヘルス計画より12件、都道府県における糖尿病医科歯科連携事業調査より12件、事業受託した保健指導機関の実施報告書より203件(うち181件は同一保健指導機関)であり、合計240件の事業情報が提供された【別紙4 P18】。

厚生労働省の調べによると、糖尿病性腎症重症化予防事業を実施する市町村国保は年々増加しており、受診勧奨は578保険者、保健指導は532保険者、「受診勧奨と保健指導を1事業で実施」は710保険者で実施されている(平成27年度)。このように日常業務の中では多くの市町村等が

重症化予防対策に取り組んでいるが、報告書や各種学会等の資料としてまとめられていなかった。

今回収集された事業報告のうち、背景・体制・対象者選定基準・選定者数と参加者数・保健指導内容・評価について記載されていた5つの自治体例については、一覧表として整理した【別紙3 P 16～17】。

<ストラクチャー評価>

埼玉県の事例では、県・医師会・糖尿病対策推進会議の3者共同でプログラムが作成された。その他の自治体においても、医師会の協力の下、かかりつけ医との連携がとりやすい体制を構築している。保健事業の実施については、一部自治体は民間の保健指導機関に業務委託し、受診勧奨や保健指導事業を行っていた。

<プロセス評価>

対象者抽出基準については、尿蛋白やeGFRにより糖尿病性腎症を抽出している事業は210件（そのうち181件は同一保健指導機関）であったが、HbA1c基準や尿蛋白の基準を自治体独自で設定しており統一されていなかった。早期腎症（第2期）の把握が可能となる尿中アルブミン測定を実施しているものは4件あった。

糖尿病性腎症の病期を確認せず、HbA1c値のみやHbA1cと血圧、コレステロール値を組み合わせで抽出しているものが30件あった。これまでに実施されてきた糖尿病予防事業の多くが、腎症を意図的に選定しておらず、病期ごとの介入目標が明らかにされていなかった。

<アウトプット評価>

対象者選定基準を明確に設定することで、選定数のうち何人が事業に参加したかという実施率が算出できるが、選定された対象者数について記載されているものは少なく、実施率が確認できなかった。2つの自治体報告には選定者数も記載されており、選定者数の約20%が保健事業に参加していた（実施率約20%）。

<アウトカム評価>

受診勧奨事業であれば何%が受診につながったか、そして検査値の改善は何%に見られたかが評価指標となりうる。保健指導事業であれば介入によって検査データの改善または維持がみられたかを評価することになる。

今回収集した事業のほとんどにおいてアウトカム評価が確認できず、一部の事例で受診開始率、保健指導終了率、治療薬剤の変化、新たな疾患の発生、6か月後のHbA1cやeGFR変化等をアウトカム指標としていた。未治療者の受診開始率は52%、6か月間保健指導終了率は約60～95.6%とばらつきがあった。薬剤の変化は、治療開始による増量やデータ改善による減量した人の人数が把握されているものもあった。また、保健指導期間中に一過性脳虚血発作を発症した人の報告記載もあった。6か月後のHbA1cはどの事業もおおよそ改善傾向にあり、eGFRについては自然の進行速度の範囲内での低下であると評価されていた。

1年後の健康診査との比較が記載されているものは2件にとどまり、経年的な変化を確認できていなかった。

(3) 対象者数、割合の試算

0市の健康診査データ（2011年）を用いて、糖尿病性腎症予防プログラム対象者数の試算を行った【P40～42】。

国民健康保険加入者（40～74歳）で健康診査を受診した7,956人のうち、糖尿病あり（空腹時血糖126mg/dl以上またはHbA1c6.5%以上）かつ尿蛋白+（第3期）以上の人は61人であった。このうち24人が糖尿病の治療を受けていなかった。また、尿蛋白±以下の第1～2期は646人で、そのうち311人が糖尿病の治療を受けていない。これらの対象者は受診勧奨の対象となる。一方、糖尿病治療中の372人のうち尿蛋白陽性者は37人であり、かかりつけ医において腎機能の管理がされるよう確認する必要がある。

HbA1c区分と尿蛋白有無のクロス集計結果からは、HbA1cが高いほど尿蛋白陽性率が高まり、さ

らに年齢区分でみると、年齢が高くなるほど尿蛋白陽性率が高くなっていった。

HbA1c区分と糖尿病治療の有無別のクロス集計からは、HbA1c7.0%以上の未治療者は、国保では35.6%、HbA1c8.0%以上の未治療者は国保で37.2%、後期高齢で22.6%いることが分かった。

2. 糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発

プログラム開発に向けた予備的な調査の結果をうけて、糖尿病性腎症重症化予防プログラム暫定版を作成した。詳細は、「糖尿病性腎症重症化予防プログラムについて（案）厚生労働科学研究班」を参照（P 23～43）

<基本的な考え方（P23～24）>

糖尿病が重症化するリスクの高い未受診者・受診中断者に対し、適切な受診勧奨、保健指導により治療に結びつけるとともに、治療者においても主治医が必要と判断するものに対して保健指導を行うことで、腎不全、人工透析への移行を防止することを目的とする。

自治体の状況に応じて選択できるよう、下記のような複数のプログラムを提示する。

- ①健康診査等で選定されたハイリスク者に対する受診勧奨、保健指導
- ②治療中の患者に対する医療と連携した保健指導
- ③糖尿病治療中断者や健診未受診者に対する受診勧奨と保健指導

全国の自治体における実現可能性を優先し、対象者選定基準の限界を鑑み、ミニマムとして提案することとした。医療との連携については、日本糖尿病協会編纂の糖尿病連携手帳【別紙5 P19～20】を活用し、患者を介して治療状況や合併症の有無、生活習慣改善支援の状況等を共有することが考えられる。また、国保等における対象者抽出のフロー（例）を図に示した。

<糖尿病性腎症病期分類に基づくプログラム対象者選定の考え方（P25～28）>

プログラムの対象者は、下記の①②いずれにも該当する者とした。

① 2型糖尿病であること

空腹時血糖値126mg/dl（随時血糖200mg/dl）以上またはHbA1c6.5%以上または糖尿病治療中、過去に糖尿病薬使用歴あり

② 腎機能が低下していること

尿蛋白（+）以上は腎症第3期の可能性があるが、（±）は微量アルブミン尿の可能性が高く、第2期の可能性を検討する必要がある。医療機関受診を促し、尿アルブミン測定をおこない、糖尿病性腎症の病期を把握した対応が重要である。

eGFRが30未満に低下した第4期については、腎不全のリスクだけでなく、心血管イベント、心不全の発症リスク、死亡リスクが高いことに十分留意する必要がある。

<介入方法について（P28～31）>

類型として、受診勧奨と保健指導が挙げられる。受診勧奨については、対象者数の試算によって、確実な受診行動につながるよう優先順位や勧奨方法を検討し戦略を立てることが重要である。「医療機関受診・健診受診の有無、病期に対する国保等の対応例」、「健診・レセプトデータで抽出した対象者に対する対応例（検査値別）」として、段階に応じた対応について提案している。

保健指導については、健康診査データを用いて糖尿病性腎症であることを正しく理解してもらい、必要な生活習慣改善につなげることを目標とする。

保健指導中もできる限りかかりつけ医と実施状況を共有すること、糖尿病連携手帳を活用し、本人ならびに連携機関と情報共有することが重要である。保健指導効果検証のためには連携手帳に記載された情報を活用するなどの方法が考えられるため、事前にデータ利活用について本人同意をとる必要がある。

＜プログラムの評価（P32～34）＞

評価としては、ストラクチャー（関係者間の理解・連携体制・予算・マンパワー・教材・保健指導者研修・運営マニュアル整備・データ集約方法等）、プロセス（スケジュール調整・対象者抽出・対象者データ登録等）、アウトプット（実施人数・実施率・カバー状況）、アウトカム（受診率・非参加群との比較・検査数値・喫煙・腎症病期・薬剤状況・QOL等）の各段階を意識する。アウトカム評価は、疾病対策のステップを抑えた評価とする。また、費用対効果評価により、効率的な運用方法の検討に資することが望ましい。

医療保険者としては、KDB等を活用したマクロの評価を行い、関係者間で情報共有を図ることが求められる。

＜参考資料（P35～42）＞

これまでは主にプログラムの考え方を示したが速やかな事業実施のために具体的なプログラム例（参考資料1）と健康診査データを活用した対象者抽出の参考例（参考資料2）を提示した。

D. 考察

1. プログラム開発に向けた予備的な調査

(1) 糖尿病性腎症発症予防に関するガイドライン・文献検索

選択した文献を概観すると、糖尿病患者を対象とした文献は多数認めるが、糖尿病性腎症の病期にあわせた重症化予防を目的に効果を示した文献は非常に少ない。

採用文献は主に欧米人を対象とした医療機関による介入研究が多く、日本人を対象とした文献は未だ少ないものの、低蛋白食・禁煙（カウンセリング、禁煙補助剤）・減塩・行動変容・かかりつけ医/腎専門医の連携による糖尿病性腎症の有効性が報告されていた。

低蛋白食においては長期に追跡した研究では有効性に疑問を呈するものもあり、また低ア

ルブミン血症を伴い、低栄養を示唆する報告もあることから特に高齢者においては注意が必要である。また、介入途中で心筋梗塞や心不全等で死亡者も報告されていることから、今後保健事業を実施するに当たっては安全管理が求められる。

減塩については、正常血圧の2型糖尿病患者においてもアルブミン尿の改善効果を認め、腎症進展予防に有効である可能性が示唆された。

採用文献はタンパク尿、CCr、eGFRを腎機能の評価指標としており、透析導入をアウトカムとする文献は認められなかった(1研究¹⁰)は追跡中)。

また、薬物治療の影響を考慮し介入効果を検討している文献は1研究¹⁰)に留まっていた。

今回は採用しなかった文献にも日本人(地域・職域)ビッグ・データ、死亡率・死因・脳梗塞・心血管疾患発症に関するコホート等重要な知見を含む論文が多く、今後再整理していく予定である。

(2) 既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの調査

提供保健事業全体を概観すると、「糖尿病性腎症重症化予防」として実施される保健事業は多く存在するが、対象者の選定基準は統一されていない(プロセス評価)。自治体における糖尿病性腎症の選定者数が読み取れず、実施者数の報告のみに留まり全体像が見えにくい状況である(アウトプット評価)。保健指導効果の評価においては、保健指導終了時の検査値変化(HbA1c、eGFR等)による短期的指標に留まり、糖尿病性腎症に対するアウトカム評価がなされていないものが多かった。各病期に対する予防的介入の評価が十分ではないことが明らかとなった。また、保健指導終了率(脱落率)や1年後の検査値の把握(追跡率)にも課題があった。さらに中期的評価(2年、3年後)、長期的評価(4年以上)の追跡ができる方策についても検討する必要がある。評価項目の標準化についても検討していく必要がある(アウト

カム評価)。

(3) 対象者数、割合の試算

プログラム対象者の試算結果より、糖尿病性腎症第3期かつ未治療者には、糖尿病・腎症対策の必要性を本人に通知し、適切な医療につながるよう受診勧奨事業を行う必要がある。第1～2期かつ未治療者には、医療機関での尿アルブミン測定による病期判定や保健指導介入を行う。治療者については、かかりつけ医の紹介の下で医療と連携した保健指導を行う必要がある。

各国保、広域連合が前年度健診データにより試算し、対象者をカバーできる方法について戦略を練ることが求められる。少数例のハイリスク者に国保の保健事業費を投じることの有効性について検証していくことが求められる。

また、同程度の病期毎に介入・非介入の評価を適正に行い、どのような病期にどの程度の介入を行うことが合理的なのかについても検証する必要がある。

2. 糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発

28年度以降、全国の市町村及び後期高齢者医療広域連合（以下「広域連合」）が重症化予防事業に取り組むにあたって、基本的な考え方ははじめとし、対象者選定基準・抽出方法・介入方法（受診勧奨、保健指導）・医療機関との連携・プログラム評価について方向性を示したが、今後実現可能性と効果について実証する必要がある。また、研究事業で終わらせることなく、継続可能な保健事業としての要件を整理する必要がある。

次年度以降の研究班では、最低40国保、4広域連合を対象にプログラムを稼働させ、課題と効果を整理していく予定である。

- ① 複数の基本プログラムについて、運営マニュアル、連絡票等のひな型を作成
- ② プログラム実施国保・広域連合、保健指導者等への研修

③ 実施体制づくり支援

④ データベースの作成

⑤ 効果分析の実施、費用対効果の検証を行う予定である。

E. 結論

糖尿病性腎症重症化予防プログラムを実施するには、考え方の整理、プログラムの標準化、実施体制の確保、保健指導者のスキル向上が重要である。

本年度は、プログラムの提案までを行ったが、次年度以降の研究では国保・広域連合における実際の糖尿病性腎症重症化予防プログラムを支援、効果検証しつつ、より安全で効果的なプログラムへと改善していく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 津下一代. 健康寿命延伸のための健康・医療戦略と糖尿病. 愛知県糖尿病対策推進会議 学術講演会. 2016. 02. 27
- 佐野喜子、志村 真紀子. 糖尿病重症化予防に有用な生活習慣項目の検討」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会示説 2015. 5
- 劉大漫、佐野喜子. 2 型糖尿病患者に対する食事介入の効果(炭水化物摂取量) 第 62 回日本栄養改善学会 示説 2015. 9
- 佐野喜子、横山満理奈. 糖尿病重症化予防に有用な生活習慣項目の検討」第 22 回日本未病システム学会示説 2015. 10
- Kazawa K., Yamane K., Yorioka N., Moriyama M. Development and Evaluation of Disease Management Program and Service Framework for Patients with Chronic Diseases. Health, 7(6), 729-740, 2015. (DOI:10.4236/health.2015.76087)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

【参考文献】

1) Loek T, J Pijls, Hendrik de Vries et al.: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:1445-1453.

2) LTJ Pijls, H de Vries, JThM van Eijk et al.: Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002, 56: 1200-1207.

3) Koya M, Haneda S, Inomata Y et al.: Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009, 52:2037-2045.

4) Yu pan, Li Li Guo, Hui Min Jin et al.: Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008, 88: 660-6.

5) Masahito Imanishi, Takashi Morikawa, Katsunobu Yoshioka et al.: Sodium Sensitivity Related to Albuminuria Appearing Before Hypertension in Type 2 Diabetic Patients 2001, 24: 111-115.

6) Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N et al.: Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011, 60:1456-64.

7) Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirum T et al.: Continued smoking exacerbates but cessation

ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008, 335:284-91.

8) Kana Kazawa, Yae Takeshita, Noriaki Yorioka et al.: Efficacy of a disease management program focused on acquisition of self-management skills in pre-dialysis with diabetic nephropathy: 24 months follow-up. *J Nephrol* 2015, 28: 329-38.

9) Kana Kazawa, Kiminori Yamane, Noriaki Yorioka et al.: Development and Evaluation of Disease Management Program and Service Framework for Patients with Chronic Disease. *Health* 2015, 7: 729-740.

10) 山縣 邦弘. :厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓病専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムを検討する研究. 2014.

◆糖尿病性腎症重症化予防を目的とした生活習慣介入研究

| NO | 内容 | 著者 | 西暦 | 対象者 (年齢層・性別 ・選定基準等) | 対象者 人数 | 介入 |
|----|-----|------------------------|------|---|---|---|
| | | | | | | 内容 |
| 1 | LPD | Koya D. et al. | 2009 | <p><選定基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・顕性腎症のあるT2DM 30-70歳 ・罹病期間:5年以上 ・食事療法のみ、食事+薬物治療(経口薬、インスリン) ・1g/日<尿蛋白<10g/日 ・尿Alb排出率>200μg/分(1年間に2回以上) ・sCr<176μmol/l 単純性網膜症以上あり ・NPDで治療中 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・T1DM 他腎疾患あり ・体重<理想体重の80% ・慢性心不全、肝疾患、最近の心筋梗塞・脳卒中、尿路感染 ・LPDで治療中 ACE-I, ARBで治療中 | LPD:56人(57.5±7.8歳, HbA1c7.8±1.5%) NPD:56人(56.3±8.7歳, HbA1c7.5±1.7%) | <ul style="list-style-type: none"> ・multi-site parallel randomised controlled trial ・LPD(0.8g/kg/日)群とNPD(1.2g/kg/日)群の比較 ・3ヶ月間のrun-in period(screening period)を設け、全員がNPD管理。Feasibilityを確認、サンプルサイズを算出。 ・その後2群に割り付け:年齢、性別、sCr、eGFR、尿Alb、尿蛋白レベルを考慮 ・3か月毎にフォロー ・3日間の食事記録を提出、管理栄養士が30分面談・食事評価、24時間蓄尿・尿中尿素窒素排出量評価から1日蛋白摂取量を算出。 ・血液検査を実施 |
| 2 | LPD | Pijls LT, et al. | 1999 | <ul style="list-style-type: none"> ・46人の一般臨床医が選定 ・79歳以下、重症疾患からの回復期でない、蛋白漏出性胃腸症(-)、下肢潰瘍(-)、精神疾患(-)、尿路感染(-) ・2型糖尿病で微量Alb尿or正常だが比較的高値のAlb尿or糖尿病歴5年 | 低たんぱく食:58人 64±8歳, BMI27.3±4.2, HbA1c7.6±1.3(%)、ACE使用3人、Ccr81±19、総蛋白質量(尿/質問票)1.17±0.24/1.20±0.45g/kg、尿中アルブミン21.4(mg/24h) 普通たんぱく食:63±8、BMI28.1±4.9、HbA1c7.7±1.4(%)、ACE使用4人、Ccr85±24、総蛋白質量(尿/質問票)1.16±0.26/1.21±0.38g/kg、尿中アルブミン21.3(mg/24h) | <p>RCT</p> <p>低たんぱく食(58人):蛋白質0.8g/kg/日、カロリーはcontrolと同等としその分は不飽和脂肪酸、炭水化物と替えた 通常食(63人):飽和脂肪酸の制限をメイン</p> <p>3か月毎に食事調査と24時間蓄尿から摂取蛋白質を推定しミーティング</p> |
| 3 | LPD | Pijls LT, et al. | 2002 | <ul style="list-style-type: none"> ・46人の一般臨床医が選定 ・79歳以下、重症疾患からの回復期でない、蛋白漏出性胃腸症(-)、下肢潰瘍(-)、精神疾患(-) ・2型糖尿病で微量Alb尿or正常だが比較的高値のAlb尿or糖尿病歴5年 | 低たんぱく食:63人 63±8歳, BMI27.4±4.1, HbA1c7.7±1.4(%)、蛋白質摂取1.18±0.24g/kg/日、GFR82±19、微量アルブミン尿n=19、白人種 普通たんぱく食:56人 65±8歳, BMI28.2±4.8, HbA1c7.7±1.5(%)、蛋白質摂取量1.15±0.26、GFR85±23、微量アルブミン尿n=22、白人種 | <p>RCT</p> <p>低たんぱく食(63人):蛋白質0.8g/kg/日、カロリーはcontrolと同等としその分は不飽和脂肪酸、炭水化物と替えた 通常食(68人):飽和脂肪酸の制限をメイン</p> <p>3か月毎に食事調査と24時間蓄尿から摂取蛋白質を推定しミーティング</p> |
| 4 | LPD | Pan Y, et al. | 2008 | <p>1型(4件)、2型DM(2件)、1型or2型(2件) タンパク制限食に関する以下の条件を満たす8 研究のmetaanalysis ・RCT 6か月以上 ・腎機能(GFR,Ccr,尿中アルブミン)の変化を評価</p> | 519人 平均年齢(30~64歳)、介入期間6~48か月 | <p>RCT</p> <p>タンパク制限食(平均 0.91g/kg/day)と対照群(平均1.27g/kg/day)の比較</p> |
| 5 | 減塩 | Imanishi M, et al. | 2001 | <p>2型糖尿病、Cr正常、単純性網膜症(+)、心疾患(-)、尿路感染(-)、降圧薬の内服(-)</p> | 32人入院患者 正常尿Alb11人:61±10歳, BMI22.0±2.1、HbA1c8.6±1.1、mBP132±11/73±7 微量尿Alb12人:59±10歳, BMI24.4±4.4、HbA1c8.1±1.8、BP136±9/82±6 顕性蛋白尿9人:62±8歳, BMI22.8±4.3、HbA1c8.5±1.6、BP144±8/85±7 | cross-over |
| 6 | 禁煙 | Voulgari C, et al. | 2011 | <p><選定基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・微量Alb尿(30-299.9μg/mg/Cr)を有する新規2型糖尿病患者(1年以内の検査でFPG、HbA1c、OGTTで異常なし) ・18歳以上 1年以上10本以上の喫煙あり ・Cr<1.4(M)、<1.2(F) eGFR>90 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・重症な高血糖(250mg/dl以上)・血圧>160/100 ・心不全 慢性糸球体腎炎 多嚢胞腎 ・ステロイド治療 リチウム治療 二次性高血圧 ・妊娠 悪性疾患 | 193人(男性96人、女性97人) 500人に参加勧奨 禁煙意欲がある人(意欲を10段階のスケールで評価) | <p>禁煙支援</p> <p>45-60分の面談、その後1回の電話支援 ベースラインと12か月後に問診、呼気CO濃度で喫煙状況を評価(CO<10ppmを"吸っていない")</p> |
| 7 | 禁煙 | Phisitkul K, et al. | 2008 | <p><選定基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・微量Alb尿を有する2型糖尿病患者 ・eGFR>90 ・尿Alb・Cr:20-200mg/g(3回の早朝尿) ・喫煙者の定義:1年以上10本以上 ・全員がACE-I服薬 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・10本未満の喫煙者、禁煙1年未満の者 ・HbA1c≥8.0% SBP≥140 | 非喫煙39人、喫煙 52人 | <p>喫煙者に禁煙指導</p> <p>8週間ニコチンパッチ、bupropion服薬 12週間外来カウンセリング</p> |

| 評価指標 | | | | | | | | | | 観察期間 | 対照群有無 | 実施体制 医療機関・地域・職域・その他 | 結果 |
|-------|----|-----|------|---------|------|-------|-----|-------|---|--------------|-------|------------------------|--|
| HbA1c | 血圧 | 尿蛋白 | eGFR | 尿中微量Alb | 腎症病期 | 治療の有無 | 医療費 | 透析導入率 | その他 | | | | |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ESRDの割合 | 平均3.5年(1-5年) | 有 | 医療機関(大学病院) | <ul style="list-style-type: none"> 完遂率はLPD:84%、NPD:73%群 期間中LPD、NPD各1名死亡(肺結核による敗血症、AMI) いずれの評価指標も2群間で有意差なし。 蛋白摂取量:食事記録から算出するとLPD(0.9g/kg/日)<NPD(1.1g/kg/日)。尿中尿素窒素量から算出するとLPD=NPD(1.0g/kg/日) LPD群は低蛋白以外に遵守すべき制限がありコンプライアンスが低い。 蛋白摂取量とeGFR・CCrの年変化に量反応関係は見られない(蛋白摂取量が少ないほど良いとは言えない)。 sCr2倍化とSBPIに正の関連あり(多変量分析:説明変数はSBP、蛋白摂取量、塩分摂取量、HbA1c、総chol) |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | <ul style="list-style-type: none"> 体重変化 蛋白摂取量変化(尿中urea量から概算と食事調査) 蛋白摂取量変化(動物性・植物性) 総エネルギー変化 炭水化物変化 脂質(飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸)変化 クレアチニンクリアランス変化 | 12か月 | 有 | 医療機関(一般臨床医) | <ul style="list-style-type: none"> 6か月後蛋白摂取量の変化はLPD群-0.05±0.21g/kg、control群+0.03±0.19g/kg(p=0.02) 6か月後アルブミン尿はLPD群-14%減、control群+11%増加(p=0.01) control群と比較し、LPD群は6か月後尿アルブミンは28%減(p<0.001)、12か月後18%減(p=0.08) 微量アルブミン尿(+)者と(-)者で効果は同等 LPD群では血圧、体重、HbA1cも低下 6か月後蛋白0.10g/kgの変化でuralbumin11.1%の変化(p<0.005)、6-12か月後9.1% |
| | | | | ○ | ○ | | | | 糸球体濾過率 | 28か月 | 有 | 一般臨床医 | <ul style="list-style-type: none"> 6か月後蛋白摂取量は両群間でわずか0.08g/kg/日の差で、その後実質的に消失した。 糸球体濾過率は介入群で1.6±2.2ml/min/1.73m²対照群と比較し低かったが有意差なし(p=0.5) 少なくとも0.20g/kg/日蛋白摂取量が減少した群と、減らなかった群で比較しても同様の結果 |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | <ul style="list-style-type: none"> 2群間で、GFR、CCrに差はなし。蛋白尿は減少(p=0.003) アルブミン尿は二つの研究で差があったものの他の6研究では差はなく、全体的にはタンパク制限食で尿中アルブミン変化量が少ない(好ましい) HbA1cはタンパク制限食で改善が大きい |
| | ○ | | | ○ | | | | | <ul style="list-style-type: none"> Na排泄量 クレアチニンクリアランス 腎血流量 レニン活性 | 2週間 | 無 | 入院患 | <ul style="list-style-type: none"> 食塩感受性:正常Alb群<微量Alb群、顕性蛋白尿群 尿中Alb排泄量は食塩感受性と正相関 BP<130/85mmHg群では、食塩制限により血圧低下とともに、Alb排泄量も低下した。 |
| ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ | - | - | - | <ul style="list-style-type: none"> ABI(<0.9は末梢血管障害あり) 眼底検査 ECG hs-CRP | 12か月 | 無 | 医療機 | <ul style="list-style-type: none"> 12か月後まで禁煙継続者は120人 12か月後の微量アルブミン尿の改善率:禁煙達成群で72.6%、喫煙継続群で22.5% 禁煙は、糖尿病の薬物療法、生活習慣介入の中で最も強く、独立してアルブミン尿の改善と関連。 禁煙群では大血管障害、神経障害の有病率が少なかった(喫煙群では6人が狭心症を発症) |
| ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ | - | - | - | <ul style="list-style-type: none"> 尿コチニン 尿8-iso(酸化ストレスのマーカー) | 5年間 | 無 | 医療機関 | <ul style="list-style-type: none"> 喫煙者のうち11人が禁煙した 顕性アルブミン尿の進行は喫煙群で7名(17%)、非喫煙群、禁煙群で0 eGFRの1年間あたりの低下率は喫煙群で-1.79と、非喫煙群(-1.30)禁煙群(-1.54)と比較し有意に大きかった。 |

◆糖尿病性腎症重症化予防を目的とした生活習慣介入研究（続き）

| NO | 内容 | 著者 | 西暦 | 対象者 (年齢層・性別 ・選定基準等) | 対象者 人数 | 介入 |
|----|----------------|-----------------|--------------------------------------|--|--|--|
| | | | | | | 内容 |
| 8 | 行動変容 | Kazawa K et al. | 2014 | <p><選定基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病性腎症 ・20-74歳男女 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・eGFR15-59 ・現在RRT ・認知症 ・精神疾患 ・妊娠中 | <p><登録>介入31人、対照31人 年齢: 介入66.9±4.3歳、対照64.1±5.8歳 罹病期間: 介入14.5±8.9年、対照15.5±11.1年 eGFR: 介入36.1±12.8、対照36.8±13.9 CKD stageG3: 介入20人、対照19人 CKD stageG4: 介入11人、対照12人</p> <p><分析>介入26人、対照27人</p> | <p>non-randomized, controlled trial <介入群> セルフマネジメント能力の獲得を目指した疾病管理プログラムの実施(12か月間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・はじめの2か月間は2週毎に面談(患者自宅あるいは協力研究機関) ・3か月～12か月後まで毎月電話支援 ・期間中、同一の看護師が担当 ・教育内容: 食事、薬物治療、運動・休養バランス ・教材はCKDとDMの臨床ガイドラインに基づき作成したものを使用(疾患のメカニズム、症状・血圧・血糖・体重の自己管理、フットケアの方法、食品・メニュー選びの方法) ・行動変容理論を組み入れている ・年中行事への対処法を伝授 ・看護師からかかりつけ医に毎月レポート提出、異常値や有症状時には直ちに報告。 ・腎臓専門医、内分泌科医、管理栄養士と協力体制 ・看護師は事前にトレーニングを受ける(ロールプレイも含む) <p><対照群></p> <ul style="list-style-type: none"> ・月1回の通常ケア ・登録時に問診、24か月間、定期的に検査値を収集 |
| 9 | 行動変容 | Kazawa K et al. | 2015 | <p><選定基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・20-74歳 ・2型糖尿病性腎症 ・HbA1c≥6.5%、FBS≥126、尿たんぱく≥30mg/dl、eGFR<60 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・eGFR<15 ・がん治療中 ・重症合併症あり ・End Stage Kidney Disease ・認知症、精神疾患 | <p>登録: 1258人(65.2±8.3歳、女性42.8%) うちDiabetic program参加は1247人(6か月コースは888人、12か月コースは359人)。 CKD program参加は11人(全員6か月コース)</p> <p>分析: 998人 Diabetic programの987人(79.3%)、CKD programの11人(100%)が終了。 ※統計解析はDiabetic programのみ実施。</p> | <p>single-group pre-test and post-test design セルフマネジメント能力の獲得を目指した疾病管理プログラムの実施(12ヶ月と6ヶ月) DPPヘルスパートナーズのプログラム効果を検証</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回支援時の教育内容: 食事(減塩、総エネルギー量、蛋白質)、運動(腎障害がある例では安静とのバランスを考慮)、薬物療法、フットケア、ストレスマネジメント、禁煙、飲酒を控えること ・初回支援時に目標設定 ・セルフモニタリング方法を伝える: 血圧、心拍、体重、食事、運動 ・個別面談: はじめの3か月間で1回/月(計3回)、1時間/回。対象者自宅あるいは保険者が提供するコミュニティセンターで実施 ・電話支援: 2週間毎に30分/回(計9回) ・看護師は事前に医師・管理栄養士から研修を受けた。 ・臨床検査値・セルフマネジメントについては3か月毎、心理的指標は6か月毎に評価。 ・対象者登録までの流れ <p>保険者がDPPに依頼→看護師が選定基準に合致する対象者を選定→保険者が対象者に参加勧奨→看護師が対象者にプログラムの目的を説明し同意を取得→かかりつけ医に治療内容を確認。</p> |
| 10 | かかりつけ医/腎臓専門医連携 | 山縣 邦弘 | 2012, 2014 (報告書) (研究期間は平成19～23年度) | <p>40-74歳のCKD患者 CKDステージ1,2,4,5 CKDステージ3の場合はUP(+) かつDMあるいはHT有</p> | 2,417人 | <ul style="list-style-type: none"> ・日本全国各地医師会・医会をクラスターとするクラスターランダム化比較研究 弱介入群: CKD診療ガイドに則った診療(23医師会、1,211人) 強介入群: CKD診療ガイドに則った診療+受診促進支援(2か月以上中断者)+診療目標達成支援ITシステム(6か月毎)+管理栄養士(栄養ケアステーションから派遣)による生活・食事指導(3か月毎) (26医師会、1,206人) <かかりつけ医の登録> 1. 各地区医師会は、かかりつけ医を10名前後募集する。 2. 地区医師会に所属する医師全員を対象として研究に参加を希望するかどうか調査する。 3. かかりつけ医は以下の条件を全て満たす必要あり(選定された地区医師会に所属し、かかりつけ医として診療している。腎臓病を専門としない。選択基準を満たす参加者を5名前後登録できる見込みあり) 4. 拠点施設は研究参加の意思を文書で確認する。意思確認後、CRCは拠点施設及びデータセンターにかかりつけ医のリストを送付する。 <参加者の登録> 1. かかりつけ医は適格性を満たすと考えられる患者から研究参加に対する同意を文書で取得し、データセンターに仮登録する。 2. データセンターは、仮登録された参加者の滴買う性を確認した後に本登録する。 <ランダム化> 研究グループ統計家は各地区医師会(クラスター)を弱介入群または強介入群のいずれかにランダムに割付ける。同一の地区医師会に所属する医師及び参加者は、全て同じ診療群に割付けられる。 <データの収集> 1. かかりつけ医は参加者に「CKD管理ノート」を配布する。 2. CRCは6か月に1度「CKD管理ノート」の複写から、かかりつけ医・腎臓専門医・管理栄養士が収集したデータを入力し、データセンターに蓄積する。 |

| 評価指標 | | | | | | | | | | 観察期間 | 対照群有無 | 医療機関・地域・職域・その他 | 実施体制 | 結果 |
|-------|----|-----|-----|------|---------|------|-------|-----|-------|---|-------|----------------|-------------------------|---|
| HbA1c | 血圧 | 尿蛋白 | sCr | eGFR | 尿中微量Alb | 腎症病期 | 治療の有無 | 医療費 | 透析導入率 | | | | | |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | BUN, Hgb, TP, alb, K, P, nonHDL-c, BMI, 自己効力, WHO-QOL26, 自己管理行動の実施率、セルフモニタリングの実施率(6か月毎) | 2年間 | 有 | 地域(対象者は20か所の医療機関に受診者) | ①両群に心不全で死亡1名(→循環器専門医との連携も必要) ②RRT導入者(介入0人、対照2人) ③sCr & eGFR(対照群が有意に悪化) ④HbA1c(介入群で改善傾向) ⑤血圧(有意差はないが、介入群は改善) ⑥自己管理行動(介入群のみ:食事、活動と休息のバランス、セルフモニタリング、内服がすべて有意に向上) ⑦QOL:両群に有意な変化なし ⑧自己効力:対照群が有意に低下 |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | BUN, Hgb, TP, alb, K, P, nonHDL-c, BMI, 自己効力, WHO-QOL26, 自己管理行動の実施率、セルフモニタリングの実施率 | × | 無 | 地域(対象者は医療機関に受診している者を対象) | ①透析導入者数0人 ②TIA1人 ③心不全で入院1人 ④腎機能(有意な悪化なし、維持された)、⑤HbA1c(有意に改善 p<0.001) ⑥血圧(収縮期・拡張期:有意に改善 p<0.001) ⑦BMI(有意に改善 p<0.001) ⑧他のデータの悪化なし、維持 ⑨QOL(有意に改善 p<0.01) ⑩自己効力(有意に改善 p<0.001) ⑪自己管理行動(食事、活動・運動、服薬、セルフモニタリングが有意に改善 p<0.001) 予定外の外来受診 3人:低血糖、高血圧 36人:感冒等感染症 眼科、歯科 入院 4人:糖尿病教育入院、TIA、心不全、ステント留置術(2人) |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 主要評価項目 ・受診継続率 ・かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成 ・CKDステージ進行率 CKD診療目標の実施率、心血管系イベント発生率、禁煙実施率、血圧変化率、血圧測定実施率、BMI変化率 生活・食事指導で用いたチェックリストによる評価の信頼性と妥当性の検討(20人):聞き取り調査とより正確な調査(使い捨てカメラによる食事内容撮影、包装シートによる処方薬剤確認、24時間蓄尿によるたんぱく質・食塩摂取量の評価)の一致率を測定。 食塩摂取量:97.1% たんぱく摂取量:87.5% エネルギー摂取量:59.2% | 3.5年 | 有 | 559人のかかりつけ医 | ・受診継続率(83.2%vs88.5%)、連携達成率(16.0%vs34.3%)は強介入群で有意に良好。 ・eGFR悪化スピード:ステージ1,2,4,5では群間有意差なし。ステージ3では強介入群で抑制された。 ・体重管理、血糖は強介入群で改善傾向。 ・Cr2倍化到達率(6.7%vs4.4%)、eGFR50%低下到達率(8.1%vs5.6%)は強介入群で有意に少ない。 ・透析導入イベント発生数は全体で約50名と参加者の10%に満たない数であり、さらなる経過観察が必要。 |

◆予備的な調査において参考とした論文一覧

| | タイトル | 雑誌 | 著者 | 西暦 |
|----|--|-------------------------------------|--|------|
| 1 | Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. DIRECT | Diabetes Care | Tirosh A, et al. | 2013 |
| 2 | Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. | Cochrane Database Syst Rev | Suckling RJ, et al. | 2010 |
| 3 | Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: Randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation | BMJ | Dodson PM, et al | 1989 |
| 4 | Salt-sensitive blood pressure-an intermediate phenotype predisposing to diabetic nephropathy? | Nephrol Dial Transplant | Strojek K, et al. | 2005 |
| 5 | A Low-Sodium Diet Potentiates the Effects of Losartan in Type 2 Diabetes | Diabetes Care | Houlihan CA, et al. | 2002 |
| 6 | Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. | Diabetologia | Koya D, et al | 2009 |
| 7 | Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. | Diabetologia | E Bonora, et al | 2006 |
| 8 | Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). | Diabetes Care | Monnier L, et al | 2003 |
| 9 | The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes | Diabetes Care | Monnier L, et al | 2007 |
| 10 | Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. GL24 | Diabetes Res Clin Pract | Woerle HJ, et al. | 2007 |
| 11 | Prospective Analysis of Mortality, Morbidity, and Risk Factors in Elderly Diabetic Subjects | Diabetes Care | M Katakura, et al. | 2003 |
| 12 | Prevalence and determinants of anemia in older people with diabetes attending an outpatient clinic: a cross-sectional audit. | Clinical Diabetes | Trevest K, et al | 2014 |
| 13 | Effects of dietary protein restriction on albumin and fibrinogen synthesis macroalbuminuric type 2 diabetic patients | Diabetologia | M. Giordano, et al | 2008 |
| 15 | Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts | Am J Clin Nutr | David R Jesudason, Eva Pedersen, and Peter M Clifton | 2013 |
| 16 | Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease | Clin Epidemiol | Ann M. O'Hare, et al | 2007 |
| 17 | Impact of Age and Overt Proteinuria on Outcomes of Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease in a Referred Cohort | Am Soc Nephrol | Yoshitsugu Obi, et al | 2010 |
| 18 | Risks for glomerular filtration rate decline in association with progression of albuminuria in type 2 diabetes | Nephrol Dial Transplant | Hiroki Yokoyama, et al | 2011 |
| 18 | 徳島県の一般人の2型糖尿病予防のための徳島医師会糖尿病対策班による6年間の活動の成果(Outcomes of 6 years of activities by the Tokushima Medical Association's Steering Committee for Diabetes Prevention to prevent type 2 diabetes in the general population of Tokushima Prefecture) | Diabetology International | Shima Kenji, et al | 2014 |
| 19 | 地域における糖尿病ハイリスク住民の性格タイプを考慮した糖尿病予防教育の評価 | 日本健康教育学会誌 | 猿渡 綾子ら | 2013 |
| 20 | 新潟県郵政職員糖尿病予防計画(第一報) 職員の耐糖能 | 通信医学 | 山谷 恵一ら | 2006 |
| 21 | 特定健康診査からひろい上げた糖尿病ハイリスク群に対する糖負荷試験勧奨と保健および医療介入の有効性 | 糖尿病 | 傍島ら | 2014 |
| 22 | Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study | Diabetologia | Q Gong, et al. | 2008 |
| 23 | The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20 year follow-up study | Lancet | Li G, et al | 2008 |
| 24 | A simple meal plan emphasizing healthy food choices is as effective as an exchanged-based meal plan for urban African Americans with type 2 diabetes | Diabetes Care | Ziemer DC, et al. | 2003 |
| 25 | Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study | Diabetes Care | Wolf AM, et al. | 2004 |
| 26 | Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment-Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes(LOADD) study: randomised controlled trial | BMJ | Coppell KJ, et al. | 2010 |
| 27 | Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials | Am J Clin Nutr | Pan Y, et al. | 2008 |
| 28 | Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study | Metabolism | Voulgari C, et al. | 2011 |
| 29 | Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy | Am J Med Sci | Phisitkul K, et al. | 2008 |
| 30 | Prediction of Cardiovascular Disease Mortality by Proteinuria and Reduced Kidney Function: Pooled Analysis of 39,000 Individuals From 7 Cohort Studies in Japan | American Journal of Epidemiology | Nagata N et al. | 2013 |
| 31 | Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease | International Society of Nephrology | Nakamura K et al. | 2015 |
| 32 | Impact of kidney Disease and Blood Pressure on the Development of Cardiovascular Disease | Circulation | Ninomiya T et al. | 2010 |
| 33 | Revisit frequency and its association with quality of care among diabetic patients: Translating Research Into Action for Diabetes(TRIAD) | J Diabetes Complications | Asao K | 2014 |
| 34 | Effects of long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial | Lancet Diabetes Endocrinol | The look AHEAD Research Group | 2014 |
| 35 | Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. | Kidne Int | Iseki K, et al | 1996 |
| 36 | Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. | Kidne Int | Iseki K, et al | 2003 |

| | タイトル | 雑誌 | 著者 | 西暦 |
|----|--|---|-------------------|------|
| 37 | Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. | Kidne Int | Ninomiya T, et al | 2005 |
| 38 | The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. | Kidne Int | Irie F, et al | 2006 |
| 39 | Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. | Circ J | Nakamura K, et al | 2006 |
| 40 | Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population--the Ohasama study. | Nephrol Dial Transplant | Nakayama M, et al | 2007 |
| 41 | Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. | Hypertens Res | Imai E, et al | 2008 |
| 42 | Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. | Stroke | Kokubo Y, et al | 2009 |
| 43 | Albuminuria is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in the Japanese population: the Takahata study. | Clin Exp Nephrol;17:805-10, 2013. | Konta T, et al | 2013 |
| 44 | Comparison of predictability of future cardiovascular events between chronic kidney disease (CKD) stage based on CKD epidemiology collaboration equation and that based on modification of diet in renal disease equation in the Japanese general population--Iwate KENCO Study. | Circ J | Ohsawa M, et al | 2013 |
| 45 | Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. | Am J Epidemiol | Nagata M, et al | 2013 |
| 46 | Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes | Clin Exp Nephrol | Wada T, et al. | 2014 |
| 47 | Diabetic Nephropathy remission and regression Team Trial in Japan(DNETT-Japan):Rationale and study design | Diabetes Research and Clinical Practice | Shikata K. et al | 2009 |
| 48 | Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes :the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) | Kidne Int | Adler AI, et al | 2003 |
| 49 | Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria | Nephrol Dial Transplant | Gaede P, et al | 2004 |
| 50 | Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial | European Journal of Clinical Nutrition | LTJ Pijls, et al | 2002 |
| 51 | The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial | Nephrol Dial Transplant | LTJ Pijls, et al | 1999 |
| 52 | Sodium Sensitivity Related to Albuminuria Appearing Before Hypertension in Type 2 Diabetic Patients | Diabetes Care | M Imanishi, et al | 2001 |
| 53 | Development and Evaluation of Disease Management Program and Service Framework for Patients with Chronic Disease | Health | K Kazawa, et al | 2015 |
| 54 | Efficacy of a disease management program focused on acquisition of self-management skills in pre-dialysis patients with diabetic nephropathy:24 months follow-up | J Nephrol | K Kazawa, et al | 2014 |
| 55 | かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓病専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムを検討する研究 | 厚生労働科学研究報告書 | 山縣 邦弘 | 2014 |
| 56 | 「日本型」Disease Managementカルナプロジェクトにおける糖尿病 地域医療連携クリティカルパス | Diabetes Journal | 小林邦久ら | 2007 |
| 57 | 糖尿病-地域医療連携パスをもちいた糖尿病疾病管理 | 医学情報 | 小林邦久 | 2007 |
| 58 | 地域連携クリティカルパスを用いた糖尿病 | 日本クリニカルパス学会雑誌 | 中島直樹 | 2007 |
| 59 | Japanese model of Disease Management | Medinfo | Nakashima N, | 2007 |
| 60 | 糖尿病のディーズ・マネジメント-カルナプロジェクト- | Diabetes Journal | 中島直樹 | 2007 |
| 61 | 特定健診審査制度によって変わる健診 | 新医療 | 中島直樹 | 2007 |
| 62 | 特定健康診査/保健指導制度時代に対応する日本型Disease Management事業の開発 | 医学情報 | 中島直樹 | 2007 |
| 63 | 日本型Disease Management カルナプロジェクトによる糖尿病地域医療連携 | 治療 | 小林邦久 | 2008 |
| 64 | 糖尿病疾病管理のための地域医療連携クリティカルパス | Diabetes Frontier | 小林邦久 | 2011 |

◆糖尿病性腎症重症化予防のための自治体における既存プログラム(例)

| 自治体 | 埼玉県保健医療部保健医療政策課 | 広島県呉市保険年金課 | K国保 | 東京都荒川区保険年金課 | 石川県能美市 | |
|-----|---|--|--|---|--|---|
| 出典 | 重症化予防(国保・後期広域)ワーキンググループ(第1回)資料 | 平成26年度糖尿病性腎症等重症化予防事業完了報告書(保健指導機関B) 27年度糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発のための研究第1回班会議資料 | エビデンス整理表より | 重症化予防(国保・後期広域)ワーキンググループ(第1回)資料 医療費分析を踏まえた糖尿病重症化予防等の取組み(平成26年3月荒川区福祉部国保年金課報告) | 平成26年1月国民健康保険中央会 国保ヘルスアップ事業評価事業報告書 | |
| 背景 | 糖尿病患者31万人、内未受診者10万人(H25国民健康基礎調査) H25人工透析患者16,753人、内糖尿病性腎症6,742人 糖尿病性腎症による新規人工透析患者の10年間の伸び率が2倍(全国1.7倍) | H21年度呉市国民健康保険診療報酬明細書データより、糖尿病患者約18,000人、1人当たりの年間医療費約30万円、インスリン治療者約700人、1人当たりの年間医療費約60万円、透析療法約200人、1人当たりの年間医療費約500万円 | | H25年3月～H26年2月レセプトデータ分析の結果、1か月平均医療費13.4億円。診療点数5万点(50万円)以上の高額レセプトは1か月平均365件(全体の0.5%)存在し、その医療費は全体の26.4%(3.5億円)を占める。 糖尿病患者13,723人 | 特定健診結果の分析により、県内でも糖尿病治療者割合が多く、かつ若年層でその傾向が強い。糖尿病が原因となった人工透析患者が3割を超え、糖尿病対策が課題となった。糖尿病予備群の身体状況の改善を促し、糖尿病発症を予防する。他、「医療機関受診勧奨訪問」「糖尿病性腎症予防訪問」「コントロール不良者訪問」「健診未受診者訪問」も実施 | |
| 事業名 | 糖尿病性腎症重症化予防プログラム | | 重症化予防(遠隔と対面) | 糖尿病・糖尿病性腎症の重症化予防 | 血管いきいきプログラム | |
| | (未治療者)受診勧奨 | (治療者)保健指導 | (治療者)積極的な受診勧奨と保健指導 | (未治療者)受診勧奨+保健指導 | (治療者)保健指導 | |
| 体制 | 【県】 ・国保連と共同で市町村を支援 ・地域糖尿病性腎症重症化予防医療ネットワーク整備 【県・医師会・糖尿病対策推進会議】 ・プログラム作成 ・保険者(国保連合会・市町村国保)と調整 【国保連合会】 ・市町村国保からの受託、業者への委託契約 【市町村国保】 ・市医師会との調整 【データ分析会社(委託)】 ・データのとりまとめ ・対象者抽出 ・対象者案内通知 ・レセプト分析 【保健指導機関(委託、3機関)】 ・保健指導(受診勧奨、生活指導) 【歯科医師会】 ・生活歯援プログラムの指導用ツールの提供 ・初回面談時に回収した質問票で問題ありの者に対する歯科保健指導 | 【市】 ・対象者の抽出 ・プログラムへの参加勧奨 ・医師会に対する実施内容、結果報告 ・委託業者との契約 【事業運営委員会】 ・計画や評価の審議 【医師会・主治医】 ・対象者の選定、患者に対する参加勧奨 【保健指導機関(委託)】 ・保健指導 | 【国保課】 ・ 【各医療機関】 ・6か月間の保健指導に対する参加同意 【保健指導機関(委託)】 ・保健指導 | 【区】 ・全体のとりまとめ ・対象者案内通知 ・業者への委託契約 【区医師会】 ・患者に対する参加勧奨 【データ分析会社(委託)】 ・レセプトデータ分析 ・糖尿病患者の病期を階層化 【保健指導機関(委託)】 ・保健指導 | 【国保中央会】 ・評価会議委員、アドバイザー会議委員による支援 【市医師会】 ・H19～特定健診・保健指導ならびに健診受診後のフォローについて「特定健診部会(年1～2回)」で市と協議 【市】 ・訪問を中心とした保健指導(地区担当の保健師・管理栄養士) 【医療機関(委託)】 ・二次検査(必要に応じ、75g糖負荷試験、頸動脈エコー、微量アルブミン検査実施) | |
| | 役割 | | | | | |
| 対象者 | 県・医師会・DM対策推進会議3者で基準、プログラム決定 CKD重症度分類: G3a以上 糖尿病性腎症病期分類: 第3期、第4期 ＜特定健診データ＞ ①空腹時血糖126mg/dl(随時血糖200mg/dl) 以上またはHbA1c(NGSP)6.5%以上 ②eGFR60ml/分/1.73m ² 未満 ③尿蛋白2+以上またはeGFR30ml/分/1.73m ² 未満 ＜レセプトデータ＞ 上記で抽出したものをレセプトと照合して、受診有無を確認し、未受診者を選定(最終受診日から6か月経過しても受診記録がない場合は、中断者とする) | ＜特定健診データとレセプトデータ＞ 糖尿病性腎症病期分類: 第2期、第3期及び第4期を抽出 ＜除外基準＞ ・がん等の終末期 ・認知機能障害 ・生活習慣病管理料、糖尿病透析予防指導管理料の算定対象 ・かかりつけ医が除外すべきと判断 市町村国保が上記により抽出した参加候補者名簿を作成し、かかりつけ医へ提示 かかりつけ医が名簿をもとに、生活指導により改善が見込めると判断した対象者に参加を勧奨する | ＜レセプトデータ＞ 糖尿病性腎症病期分類: 第3期又は第4期または糖尿病と思われるものを抽出 ① ＜特定健診データ＞ 下記の①かつ②または③の条件に該当し、かつ主治医が必要と認め、本人の同意があったもの ①空腹時血糖126mg/dl(随時血糖200mg/dl)以上かつHbA1c(NGSP)6.5%以上 ②クレアチニンが基準値以上(男性1.05mg/dl以上、女性0.8mg/dl以上) ③HbA1c8.0%(NGSP)以上 ＜除外基準＞ ・がん治療中 ・重度の合併症を有する ・終末期および認知機能障害がある ・精神疾患を有する ・プログラム実施に問題があると主治医が判断 ・行動に問題があり、継続困難であると市が合意判断 | ＜特定健診データ＞ ・尿タンパク(1+)以上 ・GFR 60未満 ・LDLコレステロール170mg/dl以上 ・血圧 160以上/100以上 ・HbA1c 6.5%以上の未通院者 | ＜レセプトデータ＞ 糖尿病性腎症(顕性腎症第3期・早期腎症第2期)が疑われる者(糖尿病治療者) ※3期を中心に ＜除外基準＞ ①生活習慣を起因としない糖尿病患者 ②腎臓移植した可能性がある患者 ③国保の資格喪失患者 ④がん、難病、精神疾患、認知症 | 市医師会と協議の上、基準決定 高血糖者、リスク重複保有者を対象 ＜特定健診データ＞ HbA1c5.5以上6.4%以下(65～74歳は6.1%以上6.4%以下)もしくは、 HbA1c5.2%以上5.4%以下かつ収縮期血圧130～159mmHgまたは拡張期85～99mmHgかつLDLコレステロール120～179mg/dl |
| | 参加人数/選定者数 | H26:4375人/不明 H27:1333人/不明 計:5708人/不明 | H26:748人/不明 H27:465人/不明 計:1213人/不明 | H26:82人/392人(20.9%) | 2015年①:34人/300人 2015年②:50人/400人 2016年:実施中/350人 | H25:全体で587人抽出(4期6人、3期355人、2期226人)→うち40～70歳代を選定226人→45人/226人(19.9%) H26: 不明/不明(10.7%) |