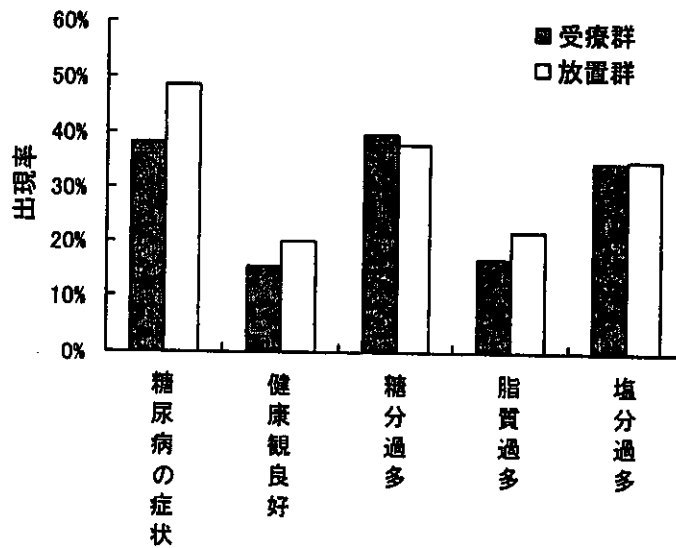


図1 糖尿病受療群と放置群の症状、健康観、食習慣



糖尿病の症状は、食べているのに太らない／朝起きたとき、口の中かねはねはしている／喉が渴いて水をよく飲むの一つ以上該当すれば「症状あり」、該当しない場合は「症状なし」とした。

脂質摂取は、肉か魚を毎日1回以上／肉と魚では肉が多い／肉の脂身／洋菓子を週2回以上のうち、2項目以上該当した者を「脂質過多」とした。

糖質摂取は、間食を毎日1回以上／菓子（甘いもの）を毎日1個以上／砂糖入り飲料を毎日1回以上、1項目でも該当すれば「糖質過多」とした。

塩分摂取は、つけものに醤油をかける／麺類の汁はほとんど全部飲む等の関連9項目のうち3項目以上に該当すれば「塩分過多」とした。

健康観は、「自分の健康状態をどのように感じていますか」に対し、「よい」または「まあよい」と回答した者を「良好」とした。

表1 糖尿病の症状の有無別に見た受療群及び放置群の食習慣と健康観

	n	糖尿病の症状	糖分過多	脂質過多	塩分過多	健康観良好
受療群	85	症状あり	45.9%	17.7%	48.2%	12.8%
	138	症状なし	35.5%	16.7%	26.1%	16.9%
放置群	68	症状あり	42.7%	17.7%	44.1%	10.6%
	72	症状なし	33.3%	26.4%	26.4%	29.2%
全体	153	症状あり	44.4%	17.7%	46.4%	11.8%
	210	症状なし	34.8%	20.0%	26.2%	21.3%

\*\*p<0.01, \*p<0.05 (χ<sup>2</sup> 自乗検定による)

表2 糖尿病受療群における症状の有無別の医療費

	n	糖尿病の症状	医療費(円/月)
受療群	85	症状あり	12,520
	138	症状なし	11,119

表3 糖尿病受療群の症状別医療費より換算した放置群の医療費

	n	医療費(円/月)
受療群	223	11,653
放置群	140	11,799

表4 糖尿病受療群における食習慣と医療費との関連

	n	糖分	n	脂質	n	塩分
過多あり	85	9,213	85	7,599	85	11,192
過多なし	138	13,243 *	138	12,485 *	138	11,896

\*p<0.05 (Wilcoxon の順位和検定による)

表5 糖尿病受療群の食習慣より換算した放置群の医療費

	n	糖分過多 円/月	脂質過多 円/月	塩分過多 円/月
受療群	223	11,652	11,652	11,653
放置群	141	11,728	11,411	11,651

## 糖尿病性神経障害に関する臨床とその根拠

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授  
 研究協力者 木村眞司 札幌医科大学地域医療総合医学  
 山本和利 札幌医科大学地域医療総合医学教授

**研究要旨** 糖尿病性神経障害の予防・治療は、根拠が不十分なものが多く、その大部分が経験または実験薬理理論に基づいて行われていることが推測されたため、その根拠について検討を加えた。その結果、我が国では、国際的には全く認知されていない経験的・理論的治療が推奨され、それがそのまま実際に行われているということ、しかも英文で書かれ国際的な批判を仰いでいるランダム化臨床試験が非常に少ないことが裏付けられた。今後、血流改善薬やビタミン B12 等の特に根拠の乏しい治療について、国際的批判に耐える臨床試験を行いかつ英文で発表していくことが求められよう。

## A. 研究目的

成人が罹患する糖尿病の主たる原因である 2 型糖尿病はますますその有病率が増し、日本国民の健康への影響は深刻なものとなってきている。その一方で日常診療における糖尿病マネジメントに役立つ根拠は少ないといわざるを得ない。そこで本研究においては、糖尿病合併症の特徴である細小血管病変の網膜症、腎症、神経症の中から特に糖尿病性神経障害治療の我が国の現状を出版物より推測し、加えて治療に関する国内外の根拠について検索・検討し、もって今後の糖尿病臨床研究に資することを目的とする。

## 我が国における糖尿病性神経障害

1998 年の厚生省の発表では、我が国の糖尿病患者数は約 690 万人と推定されている。我が国の 1 型糖尿病患者においては発病後約 5 年、2 型糖尿病患者においては発病後約 6 年で糖尿病性神経障害が出現し、発症 20 年後には全例に認められると報告されている<sup>1)</sup>。

## 我が国における糖尿病性神経障害の治療の実際

我が国では、これまで伝統的に個々の医師

の経験が重んじられ、根拠に基づいたガイドラインは存在しないまま糖尿病診療がなされてきた。すなわち、標準となる治療の内容が極めてあいまいであった。その実態を検証するために、まず本節では臨床の参考書として広く一般医家に用いられている『今日の治療指針 (2001 年版)』(医学書院刊)に記載されている治療それぞれについて記載し、次節でおのおのに関する根拠について検討を加える。

## 1. 血糖を正常に近づけること

1998 年の United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) や 1993 年の Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) から得られた結果について言及した上で、「血糖コントロールを良好に保つことで、合併症の発症や進展を防げることが証明されている」よって「良好な血糖コントロールを維持することは、神経障害治療においても基本となる」と記載されている。その際血糖コントロールの目標としては HbA1c を 7.0%以下に保つことを推奨している。

## 2. 代謝異常改善薬

1) ビタミン B12 (メコバラミン) の処方掲

載している。その根拠として、糖尿病性神経障害患者の末梢神経にはビタミン B12 の含量が少ないという報告を挙げている。

2) アルドース還元酵素阻害薬 (エパルレスタット) の処方掲載している。その根拠として、ポリオール代謝の律速酵素であるアルドース還元酵素を阻害することで代謝異常を是正することを挙げている。

### 3. 血流改善薬

1) プロスタグランジン製剤・血小板凝集抑制薬 リマプロストアルファデクス, ベラプロストナトリウム

2) 血小板凝集阻止薬 シロスタゾール, イコサペント酸エチル

1), 2) の薬を用いる根拠として、血管障害も神経障害の成因の一つとして重視されていることを挙げている。

### 4. 対症療法

1) 非ステロイド性消炎鎮痛薬 ジクロフェナクナトリウム, インドメタシン

2) 抗てんかん薬 カルバマゼピン, フェニトイン

3) 抗不整脈薬 (クラス Ib) 塩酸メキシレチン

「有効であるとされる」とある。

4) ベンズアミド系抗精神病薬 塩酸チアプリド

「有効であるとされる」とある。

5) 抗うつ薬 塩酸アミトリプチリン (三環系), 塩酸ミアンセリン (四環系)

「抗うつ薬は痛みの閾値を上昇させる作用がある」との薬理作用に基づいた理由が挙げられている。

以上の1)~5) についての具体的な根拠が示されず、「対症療法」として掲載されているのみである。

## B. 方法

糖尿病性神経障害に関する根拠

糖尿病性神経障害の治療に関する論文の

検索は、A) MEDLINE, B) 二次情報データベース<sup>2)</sup>, C) 先の A) と B) から得られた原著論文と総説に引用されている参考文献によった。MEDLINE 検索に際しては Ovid ベースの MEDLINE を用い、表 1 のようなストラテジーで検索し、選択基準 (inclusion criteria) と除外基準 (exclusion criteria) は表 2 のとおりである。なお、和文で書かれたもののうち、英文抄録にないものについては国際的な批判を受けていないという理由により、敢えて検索しなかった。

### <表 1 MEDLINE 検索のストラテジー>

1) 1966 年から 2000 年 12 月までの MEDLINE で検索した。

2) Subject heading としては "Diabetic neuropathies" を、Subheading としては "Therapy" を用いた。その結果得た 718 件の文献を、"human" "English language" "abstracts" という条件でフィルターをかけ 316 件を得た。

3) 次に、Subject heading として各薬物の一般名または薬物のカテゴリー (例 platelet aggregation inhibitors) を用い、Subheading に Therapeutic use を用いて、薬物に関する文献を検索した。Subject heading に掲載されていないものに関しては、フリーテキストを keyword として入力し検索を行った。

4) さらに、2) と 3) で得られた文献を combine し、糖尿病性神経障害の治療におけるその薬物の使用について言及している可能性のある文献を抽出した。

5) 最後に 4) で得られた文献の中からその薬物の症例報告あるいはランダム化臨床試験を扱った文献を選択した。

### <表 2 文献の選択基準と除外基準>

#### 選択基準

- ・ランダム化臨床試験
- ・症例報告

## 除外基準

- ・糖尿病性神経障害の治療についての記載のないもの
- ・理論または動物実験結果のみを記載して、ヒトに関するアウトカムを取り扱っていないもの。
- ・英文で書かれていないもの。

## C. 結果

### 1. 血糖コントロール

1型糖尿病については、1441人の患者を対象に行われたランダム化臨床試験(RCT)であるDCCTにおいて、強化療法を行うことにより神経障害の始まりや進行を遅らせることが示された<sup>3, 4)</sup>。この研究から得られた神経障害の発症に関する絶対リスク減少(absolute risk reduction; 以下ARR)は、1次予防コーホートにおいては0.068、2次予防コーホートにおいては0.103であった。したがって、神経障害の発症を1人予防するために必要な治療患者数すなわちnumber needed to treat (NNT)はそれぞれ14.7と、9.7であった。同じく1型糖尿病の患者96人を対象に行われたRCTであるStockholm Diabetes Intervention Studyにおいては、強化療法群と従来療法群を比較して、神経障害の発症に関するARRは0.259であり、NNTは3.9であった<sup>5)</sup>。Oslo Studyでは、同じく1型糖尿病患者45人を対象にインスリン持続注射群、インスリン頻回注射群、従来療法群にランダム化し、結果的にHb A1cが良好だった群(Hb A1c<10%)33人と良好でなかった群(Hb A1c>10%)12人に分けて神経伝導速度の検査結果を解析した<sup>6)</sup>。その結果、コントロールが良好な群において、神経伝導速度の悪化が有意に少ないことが、また同研究における多重回帰分析では、Hb A1cが1%上がるごとに8年後の神経伝導速度が1.3m/s悪化することが示された。

2型糖尿病患者における強化療法の効果を研究したRCTとしては、我が国で行われた

Kumamoto Studyがある<sup>7)</sup>。これは大学病院に通う110人のインスリン治療を受けていたnon-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM, 非インスリン依存型糖尿病)患者を、インスリン頻回注射療法群を行う群と従来インスリン療法継続群にランダムに割り付けし、血糖コントロールを強化することによって糖尿病の細小血管合併症の頻度や程度が軽減するかを調べた研究である。神経伝導速度は従来インスリン療法継続群では有意な変化は見られなかったのに対し、インスリン頻回注射療法群においては有意に改善が見られた。また、振動覚については従来インスリン療法継続群では悪化したのに比べ、インスリン頻回注射療法群では変化がなかった。一方、英国において1977年から開始されたUKPDSは、2型糖尿病患者3867人を対象に行われたRCTである<sup>8)</sup>。患者を強化療法群と従来療法群にわけ、インスリン、経口血糖降下薬のスルフォニルウレア剤と、ピグアナイド薬のメトホルミンを用いて治療が行われた。この研究は、主として良好な血糖コントロールを行うことにより大血管・細小血管の合併症が減少するかどうかを調べたものであって、神経障害は主たるエンドポイントと位置付けされていないが、この点についても触れている。それによるとアキレス腱反射・膝蓋腱反射が消失している患者の割合は、強化療法群と従来療法群間で差がなかった。また、bioesthesiometerを用いて測定した神経障害の評価では、治療開始12年後までは両群間に有意差は見られなかったが、15年後には強化療法群で有意に神経障害が少なかった。そのARRは0.205であり、NNTは5と計算される。

### 2. 代謝異常改善薬

ビタミンB12に関しては、Kuwabaraらがcase seriesを報告している<sup>9)</sup>。これは、尿毒症性多発神経障害または尿毒症性・糖尿病性多発神経障害を有する9人の透析患者において、多量のメチルコバラミン(6か月に

わたり 500  $\mu$ g を週 3 回静脈注射) を投与したもので、痛みや感覚異常が改善し、また神経伝導速度が有意に改善したというものである。我が国において広く行われている経口投与について薬理学教科書<sup>10)</sup>と MEDLINE で検索したが英文文献は皆無である。

アルドース還元酵素阻害薬に関しては、いくつかの RCT が行われている。それによるとこれらを用いても痛みの改善は得られず、感覚異常についての効果は一定せず、神経伝導速度については、一部の神経においてのみ効果が見られるという結果が出ている<sup>11, 12)</sup>。我が国からは、Hotta ら<sup>13)</sup>が epalrestat について多施設における 5000 余人の患者に使用した経験を報告している。自覚症状の改善率は 75%、他覚的所見(運動神経伝導速度、感覚神経伝導速度、振動覚の閾値)の改善度は 36%であった。この論文の著者らは、上記のデータにより epalrestat が糖尿病性神経障害の治療に非常に有用であることが強く示唆されるとしているが、大規模な case series ではあって RCT ではないため、著者らの結論を受け入れるためにはさらなる RCT が必要と考えられる。

### 3. 血流改善薬

#### 3-1) プロスタグランジン製剤・血小板凝集抑制薬

リマプロストアルファデクスやベラプロストナトリウムを用いて、糖尿病性神経障害を治療したという文献は認められなかった。

#### 3-2) 血小板凝集阻止薬

シロスタゾール、イコサペント酸エチルについても、糖尿病性神経障害の治療に用いたという文献は認められなかった。

### 4. 対症療法

#### 4-1) 非ステロイド性消炎鎮痛薬

18 人の患者に関して行われた小規模の single-blinded の RCT があり、偽薬群と比較して、イブプロフェンやスリンダックは有意に自覚症状を改善したことが報告されて

いる<sup>14)</sup>。

#### 4-2) 抗てんかん薬

カルバマゼピンについての RCT では、偽薬に比べ痛みの改善が有意に多く見られ、NNT は 3.3 であった<sup>15)</sup>。

フェニトインに関しては有意に痛みが改善したとする RCT (NNT=2.1) と、無効であったとする RCT が 1 つずつあるが、根拠としては乏しいといわざるをえない<sup>15, 16)</sup>。

#### 4-3) 抗不整脈薬(クラス Ib)

塩酸メキシレチンを用いた小規模の RCT では、偽薬に比して有意に痛みが改善された<sup>17)</sup>。(NNT は計算不能)

#### 4-4) ベンズアミド系抗精神病薬

塩酸チアプリドについては、糖尿病性神経障害の治療に用いたという文献は認められなかった。カテゴリーが異なるフェノチアジン系の抗精神病薬についても、フルフェナジンが有効であったとする症例報告があるのみであった<sup>18)</sup>。

#### 4-5) 抗うつ薬

三環系抗うつ薬である塩酸アミトリプチリンは、偽薬と比して疼痛を有意に軽減することが RCT で示されている<sup>19, 20)</sup>。

四環系抗うつ薬である塩酸ミアンセリンについては糖尿病性神経障害の治療に用いたという文献は見出しえなかった。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬については、パロキセチンが三環系抗うつ薬イミプラミンとほぼ同等の疼痛軽減効果を示し、偽薬に比して有意に効果があった<sup>21)</sup>。しかし、フルオキセチン(我が国では未発売)は偽薬と比べ効果に差を認めなかった<sup>20, 22)</sup>。

#### 4-6) カプサイシンクリーム

カプサイシンはトウガラシの抽出物であり、局所のサブスタンス P を潤渇させることによって、疼痛を軽減するといわれている。我が国では薬価収載された医療用医薬品として発売されていないが、市販薬(商品名ネオパスタノーゲン)に配合されている。偽薬と比較した RCT において、カプサイシンは有意に疼痛を軽減した<sup>23)</sup>。この研究では、8 週目

において、元々の疼痛と比較して偽薬群では27.8%の軽減が見られたのに対し、カプサイシンを塗布した群では40.1%の軽減が見られた。また、医師から見て改善が見られた患者の数の比較では、偽薬群で51.3%が改善し、カプサイシン群で71.3%が改善しており、これから求めたNNTは5である。

#### 5. 血圧コントロール

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)を用いた小規模のRCTにおいて、腓腹神経の神経伝導速度が悪化した偽薬群に比べ、ACEI群では有意に改善が見られた。しかし、振動覚や自覚症状スコアに有意差は見られなかった<sup>24)</sup>。

#### D. 考案

以上の文献的考察から、糖尿病性神経障害の予防・治療は、根拠が不十分なものが多く、その大部分が経験または実験薬理理論に基づいて行われていることが推測される。さらに我が国の特徴として強調すべき点は、国際的には全く認知されていない経験的・理論的治療が推奨され、それがそのまま実際に行われているということが挙げられる。それと相通ずることでもあるが、我が国には欧米でなされているような、しかも英文で書かれ国際的な批判を仰いでいるRCTは非常に少ない。そのため欧米のRCTによる根拠を人種差に目をつむって採用していることが多い。そのような中であって、Kumamoto Studyのように症例数は少ないながらも国際的批判に耐えうるようなものも存在する。今後、血流改善薬やビタミンB12等の特に根拠の乏しい治療について、国際的批判に耐えうる臨床試験を行いかつ英文で発表していくことが求められよう。また、実際の診療場面で、根拠のない実験的・理論的治療がまかり通る現状を改善していかねばならず、そのためには、厚生労働省や、医学界のオピニオンリーダー、現場の指導的立場にある医師、中堅医師、医学出版界の意識改革がなされていかなければ

ならない。

#### 文献

- 1). 後藤由夫:糖尿病性神経障害—概念,分類,診断,治療—.日本臨床1997;55:822.
- 2). UpToDate in Medicine, Wellesley, MA, U.S.A., BDR, Inc. UpToDate, P.O. Box 812098m Wellesley, MA 02181-0013, U.S.A.
- 3). The Diabetes Control and Complications Trial Research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
- 4). The Diabetes Control and Complications Trial Research group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995; 122: 561-8.
- 5). Reichard P, Berglund B, Britz A, et al.: Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. J Intern Med 1991; 230:101-8.
- 6). Amthor K-F, Dahl-Jorgensen, Berg TJ, et al.: The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. Diabetologia 1994; 37: 579-84.
- 7). Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-17.
- 8). UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with

- sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 9). Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al.: Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Internal Medicine* 1999; 38: 472-5.
- 10). Hillman RS: Hematopoietic agents. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ninth ed.) (Hardman JG, Limbird LE, eds.), McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 1332-3.
- 11). Boulton AJM, Levin S, Comstock J: A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 431-7.
- 12). Giugliano D, Marfella R, Quatraro A, et al.: Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 7-11.
- 13). Hotta N, Sakamoto N, Shigeta Y, et al.: Clinical investigation of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy in Japan: multicenter study. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 168-72.
- 14). Cohen KL, Harris S: Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1442-4.
- 15). McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al.: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.
- 16). Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM: Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-9.
- 17). Dejgard A, Petersen P, Kastrup J: Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11.
- 18). Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, et al.: Peripheral diabetic neuropathy with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1977; 2328: 2291-2.
- 19). Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al.: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
- 20). Max MB, Lynch SA, Muir J, et al.: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
- 21). Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, et al.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-44.
- 22). Max MB, Lynch SA, Muir J, et al.: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
- 23). The Capsaicin Study Group: Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-9.
- 24). Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978-81.



## エビデンスからみた糖尿病性腎症の治療

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授  
 研究協力者 杉本俊郎 滋賀医科大学第三内科医員  
 吉川隆一 滋賀医科大学第三内科教授

**研究要旨** 糖尿病性腎症は、現在透析導入原疾患の第一位であり、この現状を打破するためにも根拠エビデンスに基づく治療戦略の構築が必須である。そこで、PubMedを中心とした文献検索を行い、過去10年間の2型糖尿病患者に合併した糖尿病性腎症に関するrandomized controlled trial (RCT)を中心とした論文を選択し、その評価を行った。その結果、早期腎症の発症予防や、顕性腎症への進展阻止には、厳格な血糖管理、またアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)を中心とした降圧薬による血圧管理が有効であることが明らかになった。しかし、顕性腎症期に対する治療、また本邦ですでに広くおこなわれている蛋白制限食に関する良質なエビデンスが存在しないことが明らかになった。さらに、日本人を対象にしたエビデンスも少ないことも明らかになった。今後、これらの問題を解決すべく日本人を対象とした臨床研究が広く行われるべきであろう。

## A. 研究目的

糖尿病三大合併症のひとつである糖尿病性腎症は、現在透析導入原因の第一位をしめ、その合併症の発症予防は糖尿病患者の良好な予後、quality of lifeを維持するために重要であると考えられる。近年、evidence-based medicine (EBM)の重要性がいわれており、その遂行のため、日本人を対象とした臨床研究やエビデンスに基づく診療ガイドラインが必要であると考えられている。

そこで、本研究では、臨床研究や診療ガイドラインの作成に役立つべく、今まで糖尿病性腎症(特に、2型糖尿病患者に合併した)の治療に関していかなるエビデンスが存在するのか、EBMの手法を用いて、検討を行った。

## B. 研究方法

エビデンスの収集を行うため、PubMedによる文献検索を実施した。diabetic nephropathies [MESH]をkey wordとし、(diabetic nephropathy) AND ((double [WORD] AND blind\* [WORD]) OR placebo [WORD]) Clinical Queriesを用いての検索)や、NEJM、

Lancet等の雑誌のHome Pageの検索機能を用い論文を検索した。またこれらの論文に引用されている論文もHand Searchし、2型糖尿病患者の糖尿病性腎症に関するcohort studyやrandomized controlled trial (RCT)の論文を選択した。

## C. 研究結果と考察

1) 血糖値、血圧値が2型糖尿病患者における腎症の発症・進展に及ぼす影響は？

米国ミネソタ州において、1945年から1969年に2型糖尿病と診断された1031名を1982年まで追跡したところ、持続性蛋白尿の累積発症率は24.6%であり、診断時の血糖が高いほど蛋白尿の発症率が高かった<sup>1)</sup>。また、1996年に報告された、2366名の糖尿病患者を追跡した米国ウィスコンシン州のstudyにおいても、観察開始時のグリコヘモグロビン値の高い群ほど持続性蛋白尿の発生頻度が高かった<sup>2)</sup>。以上2つの大規模population-based cohort studyにより、高血糖が糖尿病性腎症の発症に大きく関与していることが示された。

さらに、Ravidらは、2年以内に2型糖尿病

と診断された45歳以下の正常血圧を呈している195名を14年間追跡したところ<sup>3)</sup>、30名に高血圧が発症し、そのうち18名(60%)に持続性蛋白尿が出現した。また、正常血圧を呈している144名には30名(20.8%)の持続性蛋白尿の発症が認められた。血清クレアチニンの逆数でみた腎機能の低下と平均血圧は全患者で有意な相関が認められた。また、糖尿病を発症した134名のPima Indianを4年間追跡したstudy<sup>4)</sup>でも、観察開始の血圧が高いほど尿中アルブミンの排泄量が増加し、尿アルブミン尿の排泄量が多いほど糸球体濾過値(GFR)の低下率が大きかった。

我々も蛋白尿陰性の2型糖尿病患者を5年間追跡したところ<sup>5)</sup>、正常アルブミン尿から微量アルブミンへ進行した患者群に高頻度に高血圧の合併を認めた。(進展群 8/11 72.7%, 非進展群 4/23, 17.4%)

以上のcohort studyの結果より、高血糖、血圧高値は、糖尿病性腎症の発症・進展促進因子であり、血糖・血圧の管理によりその進行を抑制できるのではないかという着想が生じてくる。この着想を証明するためにRCTをもちいた臨床試験が行われてきた。

## 2) 早期腎症の治療

a. 血糖のコントロールは、2型糖尿病患者における早期腎症の発症・進展を抑制するか？

i) 2型糖尿病患者を対象としたKumamoto study<sup>6)</sup>

熊本大学のグループは、110名の高血圧を合併していない2型糖尿病患者を1型糖尿病患者を対象にして行われたDCCT study<sup>7)</sup>と同様、各種合併症に対する一次予防群(網膜症無し、微量アルブミン尿陰性)と二次予防群(単純性網膜症有り、顕性蛋白尿陰性)に分け、それぞれ、通常インスリン療法群(CIT)と頻回インスリン療法群(MIT)に無作為割り付け、8年間追跡した。2型糖尿病患者においても、MITは、血糖を低下させ(HbA1c 7.1% vs. 9.4%)、表2に示すように、腎症の発症(一次予防、RRR 62%、

二次予防、52%)進展(1、2次予防 RRR 100%)を抑制した。彼等は、またHbA1c 6.5%以下、空腹時血糖 120mg/dl以下、2時間食後血糖 180mg/dl以下の血糖コントロールでは腎症の発症、進展を認めなかったとも報告している。

ii) 診断早期の2型糖尿病患者を対象にしたUKPDS 33 study<sup>8)</sup>

UKPDS 33は、診断早期(2年以内)の2型糖尿病患者において、1.良好な血糖コントロールが、細小血管合併症、大血管合併症の発症を予防できるのか？ 2. SU剤(クロルプロパミド、グリベンクラミド)、インスリン等の薬剤でその効果に優劣が存在するのか？を検討した多施設大規模臨床試験である。25-65才までの診断早期の糖尿病患者3867名を空腹時血糖 270mg/dl以下を目標とした通常治療群(CT群、最初は食事療法中心、血糖コントロール不良時は各種薬剤を使用)と空腹時血糖 108mg/dl以下を目標とした強化治療群(IT群、クロルプロパミド、グリベンクラミド、インスリン治療群)に無作為に割り付け、1977年から1997年まで追跡した(追跡期間の中央値は10年)。10年間の平均HbA1cは、CT群で7.9%、IT群で7.0%とIT群で優位な低下を示したが、観察期間中のHbA1cの推移をみると、DCCT<sup>7)</sup>やKumamoto study<sup>6)</sup>と異なり、追跡期間が長期になると上昇するといった不完全なものであった。このような不完全な血糖コントロールにもかかわらず、糖尿病関連endpoint(死亡、非致死性心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中、腎不全、下肢切断、硝子体出血、網膜光凝固治療、失明、白内障手術)の発症は、IT群で有意に抑制され、そのNNT(number needed to treat)は19.6であった。また網膜症・腎症を中心とした細小血管合併症の発症は、RRR(relative risk reduction)で25%減少した。腎症については、ミクロアルブミン尿の発症、顕性蛋白尿の発症、血清クレアチニンの倍加、いずれもIT群で有意に減少した。またこれらの効果は、各薬剤間で差を認めなかった。さらに以前より懸念されていたインスリンやSU剤の心血管に

対する副作用は認められなかった。このように、UKPDS 33 study は、2型糖尿病患者における細小血管合併症に対する血糖コントロールの効果を示した貴重な study ではあるが、(1) IT 群で有意な体重増加（インスリン群、4.0kg、クロルプロパミド群 2.6kg、グリベンクラミド 1.7kg/10 year）を認めたこと、(2) IT 群でも血糖コントロールが不十分であり、どこまで血糖を下げれば腎症の発症を防げるか不明であったこと、(3) 対象が診断早期の患者であったため、合併症が進行した患者に対して血糖コントロールの有用性が不明、(4) 平均 BMI が 28 という日本人にとってかなり肥満の白人中心の study のためそのまま、これらの結果が我々日本人に適応できるか不明である、等が問題点としてあげられよう。

b. 血圧のコントロールは2型糖尿病患者における腎症の早期発症・進展をを予防するか？

i) 正常血圧糖尿病患者を対象した Ravid らの study.<sup>9)</sup>

Ravid らは、正常アルブミン尿を呈する正常血圧 2 型糖尿病患者 (156 名) をアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) である enalapril 投与群 (10 mg/day, 77 例) と placebo 群 (77 例) に無作為に分け、6 年間追跡した。enalapril は、クレアチニンクリアランスの減少と尿中アルブミン排泄増加を placebo と比較し有意に抑制していた。同様の患者を対象とした RCT は他にも報告されており<sup>10-13)</sup>、いずれも enalapril が placebo と比較して、アルブミン尿の排泄量を低下させてり、顕性腎症への進展を抑制した。

ii) 高血圧を合併した診断早期の 2 型糖尿病患者を対象とした UKPDS38, 39<sup>14, 15)</sup>

前述した UKPDS のもう一つの study として、血圧のコントロールが細小血管合併症や大血管合併症の発症・進展に及ぼす影響も検討された。高血圧を合併した診断されたばかりの 2 型糖尿病患者 (1148 例、平均 56 歳、血圧 160/94

mmHg) を厳格群 (目標血圧 150/85mmHg カプトプリル (400 名) あるいはアテノロール (308 名) を使用) と通常群 (390 名 降圧目標 180/105mmHg その他の降圧剤) に無作為に分け、8.4 年 (中間値) 追跡した。降圧不足の場合は、フロセミドや持続型ニフェジピンを追加した。血糖のコントロールは両群間で差を認めず、観察期間の平均血圧は厳格群 (142/82 mmHg) であり、通常群 (154/87mmHg) と比し有意に降下していた。厳格群で糖尿病に関連した死 (Relative risk reduction (RRR) 32% (95% CI 6-51% P=0.019)、脳卒中 (RRR 44% (11-65% p=0.013) 網膜症の進展 (RRR 34% (11-50% p=0.0004) が抑制されたにもかかわらず、腎症にたいしては、観察期間 6 年のみでミクロアルブミン尿の発症は抑制されたが、観察期間 9 年では、差はなく、顕性腎症の発症率も両群で差を認めなかった。またこれらの効果は、ACEI と b-blocker で優劣を認めなかった。つまり、血圧のコントロールは、大血管合併症の発症や網膜症の進展を有意に抑制したが、腎症の発症、進展には、あまり効果が認められなかった。この結果から高血圧を合併した 2 型と糖尿病患者に対する降圧療法は、腎症に対してあまり効果がないと結論づけてよいであろうか？ 前述した cohort study の結果や、糖尿病以外の糸球体疾患を対象にし、腎機能の悪化に対する降圧療法の効果をみた MDRD の結果<sup>16)</sup> (軽度の蛋白尿を呈する患者の降圧目標は 130/80mmHg) 等より、142/82mmHg の降圧では、腎症の発症、進展の予防効果は弱く、さらなる降圧が必要であると考えるのが妥当と思われる。

iii) 心血管系のリスクファクターを有する糖尿病患者を対象にした micro-HOPE study<sup>17)</sup>

micro-HOPE study は、心血管系疾患の既往があり、かつ心血管系疾患リスクファクター (高コレステロール血症、低 HDL 血症、高血圧、微量アルブミン尿、喫煙) を有するハイリスク患者を対象とした HOPE study のなかで、糖尿病患者における顕性腎症への進行を endpoint とした substudy である。3577 人 (約 97% が 2

型糖尿病)を ACEI の ramipril 投与群(1808 名)と placebo 群(1769 名)に無作為に分け 4.5 年間追跡した。両群とも試験開始前に、b-blocker、利尿剤、Ca 拮抗剤で血圧のコントロールをうけており(平均 140/80mmHg)、ramipril 投与により軽度、血圧が低下(収縮期圧 2.4 mmHg、拡張期圧 1.0 mmHg)したのみであったが、ramipril は、心血管疾患の発症を 25% (RRR 95% CI 1-36% p= 0.0004)減らし、さらにアルブミン尿の排泄を減少させ、顕性腎症の発症のリスクを 16%減少させた(R 群、15.1% P 群 17.6% RRR 16% (95% CI 1-29%, p=0.0036)。この study も UKPDS と同様、BMI 28%と日本人と比較し肥満度が高く、微量アルブミン尿が心血管系疾患のリスクファクターである白人(日本人ではリスクファクターとして認められていない)を中心とした study であるため、我々日本人に直接結果を適応できるか不明であるが、3000 名以上の多症例において、ACEI の 2 型糖尿病患者における顕性腎症への進展予防効果を示したものであり、重要であると考えられる。

iv) 高血圧を合併した早期腎症 2 型糖尿病患者した BRILLIANT<sup>18)</sup>と J-MIND study<sup>19)</sup>

1996 年に発表された BRILLIANT は、高血圧を合併した(介入前血圧 160/98mmHg)の 2 型糖尿病患者 335 名を ACEI の lisinopril 投与群(168 名)とジヒドロピリジン系の Ca 拮抗剤の Nifedipine 徐放剤投与群(167 名)とに無作為に割り付けし、12 ヶ月追跡した。両群で血糖、脂質、血圧のコントロール(L 群 前 163/99mmHg、後 147/88mmHg、N 群 前 161/97mmHg 後 150/88mmHg)差を認めなかったが、lisinopril 群で nifedipine 群と比較して尿中アルブミン排泄量が低下した。本邦においても同様の患者を対象とした J-MIND study が行われた。高血圧を合併した顕性蛋白尿陰性の 2 型糖尿病患者(436 例)を封筒法による無作為割付により、Ca 拮抗剤の nifedipine 徐放剤投与群(228 例)と ACE 阻害剤投与群(enalapril もしくは captopril 228 例)に分け、2 年間追跡した。

Ca 拮抗剤投与群、ACE 阻害剤両群において血圧は有意に下降し、良好な血圧コントロールが得られ(約 140/80 mmHg)、尿中アルブミン排泄量の変化は両群間で差を認めなかった。

2 つの study において、ACEI と Ca 拮抗剤が早期腎症に及ぼす効果について異なる結果が得られたが、これは、観察期間の差、降圧の程度の差によるものかもしれない。

その他対象患者は少ないが、高血圧 2 型糖尿病早期腎症患者を対象とした RCT が報告されており、アルブミン尿の減少や、顕性腎症の進展阻止に ACEI の有効性を示しているものが多い<sup>21-24)</sup>。

v) 早期腎症期の 2 型糖尿病患者を対象に厳格な管理の効果をみた、Steno type 2 randomized study<sup>25)</sup>

1999 年に発表されたこの study は、160 人のミクロアルブミン尿を呈した 2 型糖尿病患者を図 4 に示すように 1988 年のデンマークにおける治療指針に基づいた標準的治療群(80 名)と食事、運動、禁煙を含んだ行動療法と血糖降下剤、ACEI を中心とした降圧剤、抗高脂血症剤、抗酸化剤を用いてより強力な治療目標を設定した、集約的治療群(80 名)に無作為に分け、顕性腎症への進展を 1 次 endpoint として、平均 3.8 年追跡した。顕性腎症の進展は集約的治療群で有意に抑制された(Odds 比 0.27 (95% CI 0.10-0.75)。この study は実際の治療に近いプロトコルであり、重要であると思われる。

c. 実際の患者への応用

表 1 にあげた疑問に答えるべく、上述した糖尿病性腎症の治療に関する論文を検索し、得られたエビデンスから、

1. 厳格な血糖コントロールは、顕性腎症の発症を予防する。さらに、Kumamoto study の結果より、腎症の発症を予防するためには、HbA1c 6.5% 未満の血糖管理を治療の目標とすべきである。

2. 降圧剤、特に ACEI を用いて血圧のコントロールを行う事は、早期腎症や顕性腎症の発症予防に有効である。特に降圧の目標は、UKPDS 等の結果より、140/80mmHg 以下に設定すべきである。

という診療指針が導かれた。

### 3) 顕性腎症 2 型糖尿病患者の治療

持続性蛋白尿を呈する顕性腎症期まで進行すると、放置すれば、GFR が 1 ヶ月に約 1ml 減少し、約 10 年で腎機能が廃絶し、透析導入に至ると考えられる、よってこの病期の患者に対し、腎機能の悪化を阻止することは透析導入数の減少につながりきわめて重要であると考えられる。この病期の患者を対象とした RCT として、Lewis study<sup>26)</sup>があり、ACEI である captopril がその降圧効果と関係なく末期腎不全 (ESRF endstage renal failure) への進行を阻止した (RRR 50%)。しかしこの報告は 1 型糖尿病患者を対象にしたものであり、この結果がそのまま 2 型糖尿病患者に適応できるか不明である。実際、昨年報告された REIN study の subanalysis<sup>27)</sup>において 2 型糖尿病患者は 27 名しか含まれていないが、ACEI である ramipril の投与により GFR の低下率が増加する傾向にあったことが示されており、2 型糖尿病顕性腎症に対する ACEI の有効性は、さらなる検討が必要であろう。

Yokoyama<sup>28)</sup>らは、日本人の血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上の早期腎不全 2 型糖尿病患者 162 名を約 7 年間追跡し、107 人が ESRF に進行した。ESRF の発症頻度は、ACEI 以外の降圧剤投与群、高血圧非合併群、ACEI 投与群の順であった。また、多変量解析により、ESRF 進行への risk factor は、Hazard 比 (95% CI) で、観察開始時の HbA1c 1.00 (0.91-1.13)、収縮期血圧 1.02 (1.01-1.04)、拡張期血圧 1.07 (1.04-1.10) 蛋白尿中排泄量 12.6 (6.9-23.0) であり、蛋白尿が ESRF 進行への大きな risk になることが明らかになった。また ACEI の投与に関しては、Hazard 比 (95% CI)

0.55 (0.28-1.05) で有意ではなかったが、蛋白排泄量 2.5g/day 以下の群に関しては ACEI は有効であることも明らかになった。

つまり、現時点では、2 型糖尿病患者顕性腎症の治療に関しては、質の高いエビデンスが欠如しているのが現状であるが、Yokoyama らの報告にあるように、蛋白尿を減少させることで ESRF への進行を予防する可能性があると考えられる。実際 1 型糖尿病患者において、captopril の投与によりネフローゼ症候群が寛快した患者の腎機能が長期間安定し悪化しなかったことが報告されている<sup>29)</sup>。また 2 型糖尿病患者においても Bakris ら<sup>30)</sup>が報告しているように、ACEI や verapamil, diltiazem のような非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬が蛋白尿減少効果、腎機能保持効果のあることを示しており、これらの降圧薬を用いて、蛋白尿を増加させないということが現時点での治療方針として導かれるであろう。

### 4) 蛋白制限食

蛋白の過剰摂取が腎臓に負担をかけることはよく知られており、おそらく腎血流量を増加させる機序が推定されている。また腎不全状態では、窒素代謝産物が蓄積するので、元となる蛋白摂取量を抑えることは理にかなっていると思われる。ただ、高窒素血症が未だ出現していない時期に蛋白摂取量の制限が腎機能の悪化を抑制しうるか否か問題となる。例えば、血清クレアチニン値が正常範囲にある顕性腎症の患者に蛋白制限食を処方する事が、その後の腎機能の低下を軽減させうるかどうかである。

コクラン systemic review<sup>31)</sup>によれば、1 型糖尿病患者においては、低蛋白食が、腎機能の悪化の抑制に有効であると述べているが、review した、各々の報告は、症例数や追跡期間の少ないものが多く、どれぐらいの低蛋白食が有効か、いつから低蛋白食をはじめべきか等の疑問が解決されていない。また、2 型糖尿病に関しては、早期腎症を対象とした RCT が 1 例存在し、蛋白制限食によりアルブミン尿排泄量の減少が報告されているが<sup>32)</sup>、顕性腎症を対

象とした RCT は未だ報告されていない。こうした現状から、米国糖尿病学会では、成人の一日許容量とされている 0.8g/kg 体重を処方するように勧告しており、我が国でも厚生省研究班の勧告では同様の姿勢を取っている。ただ、やはり根拠にかける勧告であることは代わり無く、今後の勧告案の科学的妥当性を検証する必要があろう。

#### D. 結論

本研究は、2型糖尿病患者に合併した腎症の治療に関し、今現在のエビデンスの質を知るため、文献の検索とその評価を行った。早期腎症の発症・進展予防に関して厳格な血糖・血圧の管理が重要であることが明確になったが、今後エビデンスに基づく腎症の治療を行う上での障害となる問題点も明らかになった。

1. 日本人における糖尿病性腎症の自然歴が不明である。つまり、早期腎症・顕性腎症の発症率、その risk が不明である。
2. 早期腎症の発症・進展予防が将来の ESRF の減少につながるのか、また患者の QOL の改善につながるか不明
3. 本邦に多い2型糖尿病患者が、顕性腎症期まで進行したとき、腎機能を保持するためにいかなる治療を行うべきか不明である（血糖のコントロールは有効か？、降圧剤が有効ならば、その種類と降圧目標は？この病期の患者に対する RCT として、Bakris<sup>30)</sup>や Fogari<sup>33)</sup>らの study があるが、症例数が少なかったり、脱落症例が多いものであり、問題点が多い。）。
4. ACEI 以外の降圧剤、特に本邦で頻用されているジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤が腎症に及ぼす影響が不明。また、腎症の発症・進展予防のための降圧目標の下限が不明（血圧をどこまで下げればよいのか？ J カーブは存在するのか？HOT study<sup>34)</sup>では

140/85mmHg 以下 120/70mmHg まで降圧することが心血管系合併症の予防に有益と報告しているが腎症にたいしては不明。)

5. 高齢者に対する study が少ない。
6. 蛋白制限食の有効性とその実施方法

等の点が挙げられる。今後これらの疑問を解決するために、日本人の患者を中心とした R 臨床研究が行われ、日本人のエビデンスが集積されることを期待する。

#### 文献

- 1) Ballard DJ, Humphrey LL, Melton J, et al : Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus, *Diabetes*, 37 : 405-412, 1988
- 2) Klein R, Klein BEK, Moss SE : Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus, *Ann Intern Med*, 124 : 90-96, 1996
- 3) Ravid M, Savin H, Lang R, et al : Proteinuria, renal impairment, metabolic control and blood pressure in type 2 diabetes mellitus, a-14 year follow-up report on 195 patients, *Ann Intern Med*, 152 : 1225-1229, 1992
- 4) Nelson RG, Bennett, MB, Beck GJ et al : Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 335 : 1636-42, 1996
- 5) Haneda M, Kikkawa R, Togawa M, et al : High blood pressure is a risk factor for the development of microalbuminuria in Japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J. Diabetes Complications*, 6 : 181-185, 1992
- 6) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular

- complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus—a randomized prospective 6-year study, *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103-117, 1995
- 7) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 329 : 977-986, 1993
- 8) UK Prospective Diabetes Group : Intensive blood control with sulphonyurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complication patients with type 2 diabetes (UKPDS33), *Lancet*, 352 : 837-853, 1998
- 9) Ravid M, Brosh D, Levi Z et al : Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 128 : 982-988, 1998
- 10) Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al : Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients, *Diabetes care*, 17 : 420-424, 1994
- 11) Sano T, Hotta N, Kawamura T et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study, *Diabetic Medicine*, 13 : 120-124, 1996
- 12) Ravid M, Savin H, Jutrin I et al : Long term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients, *Annals of Internal Med*, 118 : 577-581, 1993
- 13) Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H : Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria, *Diabetes Care*, 20 : 1576-1581, 1997
- 14) UK prospective diabetes study group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38, *BMJ*, 317 : 703-713, 1998
- 15) UK prospective diabetes study group : Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39, *BMJ*, 317 : 713-720, 1998
- 16) Peterson JC, Sharon A, Burkart JM : Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease, The Modification of diet in renal disease study, *Ann Intern Med*, 123 : 754-762, 1995
- 17) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators : Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus, results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy, *Lancet*, 355 : 253-259, 2000
- 18) Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, et al : Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by Lisinopril than by nifedipine, *J Hum Hypertension*, 10 : 185-192, 1996
- 19) J-MIND 研究グループ、糖尿病性腎症の発症・進展にたいする Ca 拮抗薬と ACE 阻害剤の長期効果の比較, *糖尿病*, 42 (suppl) : 5225, 1999
- 20) UKPDS group : Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39, *BMJ*, 317 : 713-720, 1998
- 21) Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L et al : Captopril or conventional therapy in

- hypertensive type II diabetes, Three-year analysis, *Hypertension*, 21 : 786-794, 1993
- 22) Schnach CH, Hoffmann W, Hopmeier P et al : Renal and metabolic effects of 1-year treatment with ramipril or atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria, *Diabetologia*, 39 : 1611-1616, 1996
- 23) Shiba T, Inoue M, Tada H et al : Delapril versus manidipine in hypertensive therapy to halt the type-2-diabetes-mellitus-associated nephropathy, *Diabetes Res Clin Pract*, 47: 97-104, 2000
- 24) Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B et al : Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine, *J Hum Hypertens*, 10 : 185-192, 1996
- 25) Gaede P, Vedel P, Parving H, et al : Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria, the Steno type 2 randomised study, *Lancet*, 353 : 617-622, 1999
- 26) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain, RP et al : The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy, *N Engl J Med*, 329 : 1456-1462, 1993
- 27) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al : Chronic proteinuric nephropathies, Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury, *Am J kidney Dis*, 35 : 1155-1165, 2000
- 28) Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, et al : Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients, *Diabetologia*, 40(4) : 405-411, 1997
- 29) Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ et al : Remission of nephrotic syndrome in type I diabetes, long-term follow up of patients in the Captopril Study, *Am J Kid Dis*, 34 : 308-314, 1999
- 30) Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R et al : Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy, *Kidney Int*, 50 : 1641-1650, 1996
- 31) Waugh NR and Robertson AM : Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review), In : *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford : Update Software, 2001
- 32) Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, et al : The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus, a randomized trial, *Nephrol Dial Transplant*, 14 : 1445-1453, 1999
- 33) Fogari R, Zoppi A, Corradi L et al : Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function, *J Hum hypertension*, 13 : 47-53, 1999
- 34) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers GS, et al : Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial, *Lancet*, 351 : 1755-1762, 1998



II. 研究成果の刊行に関する一覧表

執筆者氏名	刊行書籍および論文	巻数	頁数	刊行年
1) 久繁哲徳	結果研究の役割と動向, Schizophrenia Frontier,	2:	34-40,	2001
2) 久繁哲徳	根拠に基づく保健医療、公衆衛生研究,	49:	329-345,	2001
3) 久繁哲徳	Evidence-based Medicine (EBM) の考え方、臨床医薬,	16 (12):	1721-1741,	2000
4) 久繁哲徳	根拠に基づく産業保健、Evidence-based Occupational Health、産業医学レビュー、	13 (3):	113-136,	2000
5) Wake N, Hisashige A, Katayama T, et al	Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study, Diab Res Clin Pract,	48:	201-210,	2000
6) 久繁哲徳	公衆衛生の成果責任、公衆衛生、	64:	596,	2000
7) 久繁哲徳	診療ガイドラインとは、その目的と開発方法、	1 (4):	412-418,	2000
8) 久繁哲徳	Evidence-Based Medicine (EBM) の考え方、臨床薬理、	31:	485-486,	2000
9) 久繁哲徳	根拠に基づく医療、4: EBMと医療経済、あいみつく、	21 (3):	10-14,	2000
10) 久繁哲徳	根拠に基づく医療、3: EBMの有効性、あいみつく、	21 (1):	15-20,	2000
11) 山本和利	EBMのメリットと限界、内分泌・糖尿病科	11427-	11431,	2000
12) 山本和利	糖尿病とEBM、EBMのメリットと限界、内分泌・糖尿病科、	11 (5):	427-431,	2000
13) 神山吉輝, 加藤清子, 向山晴子, 星山佳治, 神田 晃, 川口 毅	栃木県の4市町における国民健康保険医療費と保健情報の取り扱いとの関連に関する研究、厚生指標、	47 (13):	28-33,	2000
14) 向山晴子, 西田正樹, 神田 晃, 神山吉輝, 川口 毅	政府管掌健康保険の成人病健診事業による財政効果に関する研究、厚生指標、	47 (7):	15-21,	2000
15) 武田倬	糖尿病療養指導をすすめる地域ネットワークづくり、糖尿病医療の連携と組織化、市町村単位での糖尿病対策の組織化のあり方、別冊プラクティス「糖尿病療 養指導をすすめる地域ネットワークづくり」		33-40,	2000
16) 武田倬	糖尿病患者教育の重要性、内科学会雑誌	89 (8):	118-122,	2000
17) 山崎勝也, 小林 正	糖尿病—診断から自己管理まで—, V. 患者ケア, 1. 病診連携の重要性、日本内科学会雑誌、	89 (8):	1603-1607,	2000
18) 小林 正	特集 糖尿病, 病因論・診断、治療の新展開、糖尿病と地域医療、富山県での試み、最新医学、	55 (3):	381-389,	2000
19) 小林 正	糖尿病と地域医療、べんちのーと	13 (3):	1,	2000
20) 大沢 功	糖尿病と医療経済、プラクティス、	18:	54-56,	2000
21) 田原義久, 高田陽介, 藤澤公彦, 石橋達朗, 猪俣 孟, 清原 裕, 藤島正敏	特集 第53回日本眼科学会、一般住民における糖尿病網膜症の有病率の調査: 久山町研究、臨床眼科、	54 (4):	573-575,	2000
22) 石橋達朗	特集 糖尿病慢性合併症の臨床指標と治療の要点、眼合併症の指標と治療の要点、プラクティス、	17 (2):	133-138,	2000
23) Kikkawa R	Guidelines for the treatment of diabetic nephropathy, Asian Medial Journal,	44 (2):	71-75,	2001
24) Kikkawa R	Chronic complications in diabetes mellitus, British Journal of Nurtrition,	84 (suppl. 2),	S 183-S185,	2000