

- insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130: 389-396, 1999. (レベル2)
- 11) Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, Schimeil D, Weiss S, Taylor T, Krol A, Magner J: Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21: 2056-2061, 1998. (レベル2)
 - 12) Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Faja BW, Whitcomb RW, the Troglitazone Insulin Study Group: Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1455-1461, 1998. (レベル2)
 - 13) Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF, Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group: Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338: 861-866, 1998. (レベル2)
 - 14) 小坂樹徳, 豊田隆謙, 葛谷健, 赤沼安夫, 繁田幸男, 兼子俊男, 七里元亮: インスリン依存あるいはインスリン非依存糖尿病患者に対する経口血糖降下薬CS-045のインスリンとの併用投与における臨床評価: プラセボを対照薬とした二重盲験比較試験. *医学の歩み* 179: 951-979, 1996. (レベル2)
 - 15) Riddle MC, Schneider J, Glimpiride Combination Group: Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care* 21: 1052-1057, 1998. (レベル2)
 - 16) Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA: Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 44: 165-172, 1995. (レベル1)
 - 17) Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, Mazzarino S, Sangiorgi L, Anello M, Vigneri R: Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? *J Endocrinol Invest* 21: 744-747, 1998. (レベル2 -)

アブストラクトテーブル

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
1) DCCT Reseach Group, 1993	1441名, 1型糖尿病.	Intensive therapy (711名) vs. Conventional therapy (730名), 6.5年間.	Intensive therapyは, 1型糖尿病において糖尿病性網膜症, 腎症, 神経障害の発症, 進展の抑制に有効である.
2) DCCT Research Group, 1998	1441名, 1型糖尿病.	Intensive insulin therapy(インスリンポンプの使用またはSMBGを行いながらの1日3回以上の頻回注射法)(711名) vs. Conventional therapy(1日1~2回の注射法)(730名), 9年間.	Intensive therapyは1型糖尿病において自律神経障害の進行を抑制する.
3) Lawson ML et al, 1999	1732名, 1型糖尿病.	Intensive therapy (861名) vs. Conventional therapy (870名), 2年以上.	Intensive insulin therapyは1型糖尿病において, 早期の大血管障害(狭心症, 心筋梗塞, 血管形成術, 冠動脈バイパス術, 脳卒中, 跛行, 末梢血管バイパス術)の安定化に有効である.
4) Ohkubo Y et al, 1995	102名, 2型糖尿病.	Intensive therapy (52名) vs. Conventional therapy (50名), 6年間.	強化インスリン療法において空腹時血糖値, HbA1c値, 尿中アルブミン量の改善が良好であり, また, 細小血管レベルの合併症の進展と予防が可能である.
6) UKPDS 24, 1998	458名, 食事療法で血糖コントロール不良の2型糖尿病患者.	スルホニル尿素薬投与群(231名) vs. インスリン投与群(178名) vs. メトホルミン投与群(49名), 6年間.	インスリン投与群は低血糖の頻度が多く, 体重増加率も大きいので経口血糖降下薬から薬物療法を開始した方がよい.
8) Aviles-Santa L et al, 1999	43名, インスリン治療中の2型糖尿病患者.	プラセボ併用群(21名) vs. メトホルミン併用群(22名), 24週間.	メトホルミン投与群でHbA1c値の改善が良好, インスリン必要量が減少し, 体重増加が少ない.
9) Relimpio F et al, 1998	48名, インスリン治療中の2型糖尿病患者.	インスリンのみの投与群(24名) vs. メトホルミン併用群(24名), 4ヶ月.	メトホルミン併用群でHbA1c値, 総コレステロール値, LDLコレステロール値の改善が良好であり体重増加が少ない.
10) Yki-Jarvinen H et al, 1999	88名, スルホニル尿素薬で血糖コントロール不良である2型糖尿病患者.	眼前の中間型インスリンに加え, 朝のインスリンを追加した群(24名) vs. スルホニル尿素薬を併用した群(22名) vs. メトホルミンを併用した群(19名) vs. スルホニル尿素薬およびメトホルミンを併用した群(23名), 1年間.	眼前のインスリンにメトホルミンを併用した群で体重増加が少なく, 低血糖のリスクが減少, HbA1c値の改善が良好であった.
11) Kelley DE et al, 1998	145名, 食事療法およびインスリンで血糖コントロール不良の2型糖尿病.	プラセボ投与群(73名) vs. アカルボース投与群(72名), 26週間	アカルボース投与群でHbA1c値, 食後血糖値, 食後トリグリセライド値の低下が良好であった.
12) Buse JB et al, 1998	222名, インスリン治療中の2型糖尿病.	プラセボ併用群(71名) vs. トログリタゾン併用群(200mg(75名), 400mg(76名)), 26週間.	トログリタゾン併用群でインスリン必要量の減少が得られ, HbA1c値の改善が良好であった.

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
13) Schwartz S et al, 1998	350名, インスリンで血糖コントロール不良の2型糖尿病.	プラセボ併用群(118名) vs. トログリタゾン併用群(200mg(116名), 600mg(116名)), 26週間.	トログリタゾン併用群でHbA1c値, 空腹時血糖値の改善が良好でインスリン必要量の減少が見込まれる.
14) 小坂樹徳ら, 1996	232名, インスリン治療中の1型, 2型糖尿病.	プラセボ併用群(118名) vs. トログリタゾン併用群(114名), 16週間.	トログリタゾン併用群でHbA1cの改善が良好であった.
15) Riddle MC et al, 1998	132名, 2型糖尿病, スルホニル尿素薬二次無効例.	中間型インスリン単独使用開始群(62名) vs. 中間型インスリンとグリメピリドの併用開始群(70名), 24週間.	グリメピリド併用開始群の方が血糖値の改善が早く, インスリン必要量も少なくてすむ.
16) Shank ML et al, 1995	30名, 2型糖尿病, スルホニル尿素薬二次無効例.	スルホニル尿素薬のみの投与群(10名) vs. 眠前の中間型インスリンのみの投与群(10名) vs. 両者併用群(10名), 1年間.	主として肝での糖新生の基礎値が抑制されることにより, 両者併用群の方が良好な血糖コントロールが得られる.

〈前後比較試験〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
7) Feinglos MN et al, 1998	37名, インスリン治療中の2型糖尿病患者.	プラセボ併用とスルホニル尿素薬併用, 前後比較, 3ヶ月間.	スルホニル尿素薬併用で比較的早期に空腹時血糖値が改善, 24時間の平均血糖値の改善が良好であった.
17) Trischitta V et al, 1998	50名, 2型糖尿病, スルホニル尿素薬二次無効例.	眠前の中間型インスリン併用, メトホルミン併用, 前後比較, 8週間.	併用した場合HbA1c値の改善が良好, インスリン併用では空腹時血糖値の改善が良好, メトホルミン併用では, 食後血糖値の改善が良好, 体重増加はインスリン併用で大きかった.

糖尿病診療ガイドライン

自己血糖測定

ステートメント

1. 血糖自己測定は全ての1型糖尿病の血糖コントロールを維持する上で必要であり、多くの妊娠糖尿病や糖尿病患者の妊娠時に必要である。[グレードA, コンセンサス]
2. 血糖自己測定は多くの2型糖尿病の血糖コントロールと患者教育上有効である(1)。[グレードA, レベル2]
3. インスリン療法患者で低血糖無自覚を示す患者を安全に治療するには血糖自己測定が基本である。[グレードB, コンセンサス]

解説

糖尿病患者は治療上低血糖を起こすと多くの場合は自覚できるが、高血糖は著明でない限りは自覚することができない。同様に、食事・運動療法や薬物療法を行っても、どの程度高血糖が改善したのかその効果は通常は患者自身が認識できない。日々変化する生活の中での血糖変動を患者自身が知ることは、過食や運動不足による血糖への影響や食事・運動療法の効果を自覚でき、治療意欲を高く保つためにも重要である。また、予測できない病気を発症した場合(シックデイ)にも血糖自己測定を行うことが可能であれば、医療機関と連絡しつつ、より確実な対応処置が可能になる。また、自己測定した血糖値の変動によりインスリン注射量を変更する治療を行う場合もある。

1型糖尿病の合併症予防にはインスリン強化療法による血糖コントロールが必要と示したのはDiabetes Control and Complications Trial(DCCT)である(2)。DCCTの強化療法群は原則毎日4回血糖自己測定を行って血糖コントロールを行っていた。2型糖尿病でもインスリン療法はいうまでもなく、食事・運動療法あるいは経口血糖降下薬で治療されている患者でも血糖自己測定が血糖コントロールとQOL改善を有意に改善したという報告もある(2)。

また、厳格な血糖コントロールが要求される妊娠では、目標血糖が低いので血糖管理上、血糖値の自己測定が必要となる。

インスリン療法をおこなっている患者の中には、低血糖を自覚できない無自覚性低血糖を示す患者がいる。このような患者の安全な治療のためには自己血糖測定が基本であり、また、このような場合に血糖を高め維持して、低血糖への反応を正常化する方法もとられるが、この場合も自己血糖測定が欠かせない(3)。低血糖を頻回に生ずる患者にも自己血糖測定は有用である。

血糖自己測定の結果を通信を用いて医療機関に送り血糖コントロール活かすという試みも行われて

いる(4).

文献

- 1) Atsumi Y, Kadowaki T, Origasa H, SCCT (SMBG Control and Compliance trial) Group: Self-monitoring of blood glucose improves quality of life in NIDDM patients treated with diet alone or oral hypoglycemic agents. Diabetes 46(Suppl 1): 267A, 1997. (レベル2)
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes. N Engl J Med 329: 977-986, 1993. (レベル1)
- 3) Kinsley Bt, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, Cox DJ, Jacobson AM: Blood glucose awareness training and epinephrine response to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. Diabetes Care 22: 1022-1028, 1999. (レベル2-)
- 4) Edmonds M, Bauer M, Osborn S, Lutifiyya H, Mahon J, Doig G, Grundy P, Gittens C, Molenkamp G, Fenlon D: Using the Vista 350 telephone to communicate the results of home monitoring of diabetes mellitus to a central database and to provide feedback. Int J Med Inf 51: 117-125, 1998. (レベル2-)

アブストラクトテーブル

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
2) SCCT Group, 1997	177名, インスリン非依存型糖尿病.	自己血糖測定.	自己血糖測定施行群では対照群と比べQOL (quality of life) スコアが改善.

糖尿病診療ガイドライン

糖尿病網膜症の治療

ステートメント

1. 糖尿病では診断確定時に眼科受診させ、網膜症の有無を評価すべきである(1, 2). [グレードA, レベル1] 以降は少なくとも年1回の定期受診が望ましい. [グレードA, コンセンサス]
2. 以下の状態の糖尿病患者では網膜症の発症, 進展の危険が高いため, 厳重な管理が必要である.
1) 糖尿病の罹病期間が長い. 2) グリコヘモグロビン(HbA1c)高値. 3) 初診時に重症な網膜症を認める. 4) 高血圧症の合併がある. 5) 妊娠中である(3-5). [グレードA, レベル1]
3. 糖尿病網膜症の発症, 進展は厳格な血糖コントロールにより抑制できる(6-9). [グレードA, レベル1]
4. 糖尿病に合併する高血圧の治療により, 網膜症の発症, 進展を抑制できる(10, 11). [グレードA, レベル1]
5. 糖尿病合併妊娠では血糖コントロールに関係なく網膜症が急激に進行することがある. 基本的には計画妊娠とし, 少なくとも受胎前, 妊娠初期に眼科受診が必要である(5). [グレードB, レベル2]
6. 前増殖網膜症と早期の増殖網膜症の時点で光凝固療法を行うことにより網膜症の進展を止める, または遅らせることができる(12, 13). [グレードA, レベル1]
7. 硝子体出血と網膜剥離は硝子体手術により視力を維持できる場合がある(14, 15). [グレードA, レベル1]

解説

糖尿病では網膜の血管壁細胞の変性, 基底膜の肥厚による血流障害, 血液成分の漏出が原因で出血, 白斑, 黄斑浮腫などの初期病変が発症する. 高度に進行すると網膜前および硝子体内に新生血管が生じ, 硝子体出血や網膜剥離を起こして視力障害に陥る. 血管新生緑内障は高率に失明につながる末期合併症である. 糖尿病網膜症は成人における失明原因の最大のものである.

病期は以下の4期に分類される.

1. 正常 2. 単純網膜症 3. 前増殖網膜症 4. 増殖網膜症

診断確定時に網膜症の有無を評価し、危険因子を持つ例ではより短い間隔での定期眼科検診が必要である。急激な血糖コントロールにより一時的に網膜症が進展する可能性が否定できないため(5, 8), 進行した網膜症を有し糖化ヘモグロビン高値の患者ではインスリン導入前に光凝固療法を施行するなどの配慮が必要である。特に、糖尿病合併妊娠では網膜症の急激な悪化が認められる例があり、注意が必要である。

インスリンまたはスルホニル尿素薬により厳密に血糖コントロールすることにより1型および2型糖尿病患者の網膜症の発症、進展は抑制できる。HbA1cは6.5%未満を目標にしてコントロールする。合併する高血圧の治療は網膜症進展を抑制するため、積極的に治療する。高脂血症の合併は網膜症の危険因子であるとの報告があり、治療が望ましい(16)。糖尿病網膜症発症に対する血小板凝集抑制剤の有効性は確立されたとは言えない。アスピリン内服は網膜症に対する進展抑制効果はないが心疾患を有する例では適応がある(17)。

眼底出血、硝子体出血は眼科的処置により視力低下、失明を予防できる場合があるので、眼科医との連携が必須である。

文献

- 1) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IX: four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 107: 237-243, 1989. (レベル1)
- 2) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy X: four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 107: 244-249, 1989. (レベル1)
- 3) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 102: 520-526, 1984. (レベル1)
- 4) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 102: 527-532, 1984. (レベル1)
- 5) Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB, Arrons JH, National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study: Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care 18: 631-637, 1995. (レベル1)
- 6) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: 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. (レベル2)
- 7) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986, 1993. (レベル1)

- 8) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 116: 874-886, 1998. (レベル1)
- 9) United Kingdom 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* 352: 837-853, 1998. (レベル1)
- 10) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 317: 703-713, 1998. (レベル1)
- 11) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *Br Med J* 317: 713-720, 1998. (レベル1)
- 12) Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, Chew EY, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reserach Group: Cause of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. *Am J Ophthalmol* 127: 137-141, 1999. (レベル1)
- 13) Ferris F: Early photocoagulation in patients with either Type I or Type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 94: 505-537, 1996. (レベル1)
- 14) Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four-year results of a randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. Arch Ophthalmol* 108: 958-964, 1990. (レベル1)
- 15) Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial: *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. Ophthalmology* 95: 1307-1320, 1988. (レベル1)
- 16) Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ, LaMotte F, Manson JE: Determinants of retinopathy progression in typel diabetes mellitus. *Am J Med* 107: 45-51, 1999. (レベル1)
- 17) Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL 3rd: Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report No.20. *Arch Ophthalmol* 113: 52-55, 1995. (レベル1)

アブストラクトテーブル

(RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
6) Ohkubo Y et al, 1995	NIDDM (インスリン非依存型糖尿病) 110名.	頻回インスリン治療(MIT)群と中間型インスリン治療(CIT)群に無作為に割り付け, 6年間追跡調査.	新たな網膜症発症はMIT群で7.7% CIT群で32%. 網膜症の進展はMIT群で19.2%, CIT群で44%. 血糖コントロール閾値は空腹時血糖値110mg/dl以下, 食後血糖値180mg/dl以下, HbA1c6.5%以下.
7) DCCT Research Group, 1993	IDDM (インスリン依存型糖尿病) 1441名.	強化インスリン療法と通常インスリン療法に無作為に割り付け, 6.5年間調査.	新たな網膜症発症は強化療法群で11.5%. 通常療法群で54.1%. 網膜症の進展は強化療法群で17.1%, 通常療法群で49.2%.
8) DCCT Research Group, 1998	IDDM 1441名.	強化インスリン療法と通常インスリン療法に無作為に割り付け, 6.5年間調査.	強化療法導入の初期に一過性に網膜症の増悪が見られることがあるが18ヶ月後には治療前の状態に戻る.
9) UKPDS 33, 1998	2型糖尿病患者 3867名.	スルホニル尿素薬またはインスリンによる強化療法群と食事療法を中心とした通常療法群に無作為に割り付け, 10年間観察.	強化療法群で細小血管症のリスクは減少したが大血管症のリスクは変わらなかった.
10) UKPDS 38, 1998 11) UKPDS 39, 1998	高血圧を伴う2型糖尿病患者 1148名.	カプトプリル, アテノロールで目標血圧150/85mmHgの群と, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, β 遮断薬以外で目標血圧180/105mmHgの群に無作為に割り付け.	9年後には厳格な血圧コントロール群で網膜症の悪化するリスクが34%減少し, 視力の悪化するリスクが47%減少した.
12) Fong DS et al(ETDRS), 1999	軽症から重症の非増殖性網膜症または初期の増殖網膜症を有する糖尿病患者 3711名.	片眼に早期に光凝固療法を施行. 対側は待機的に必要時に施行.	眼科的介入により視力低下を抑制.
13) Ferris F et al(ETDRS), 1996	軽症から重症の非増殖性網膜症または初期の増殖網膜症を有する糖尿病患者 3711名.	片眼に早期に光凝固療法を施行. 対側は待機的に必要時に施行.	初期に汎光凝固をすることで網膜症の進行を抑制する. 1型糖尿病より2型糖尿病または40歳以上の高齢者でより効果がある.
14) DRVS Research Group, 1990	硝子体出血を有する糖尿病患者 308名.	早期に硝子体手術を行った群と待機的に硝子体手術を行った2群に無作為に割り付け.	早期に硝子体手術を行うことで視力を維持する可能性が高くなる. 高齢者で重度の網膜症を有さない2型糖尿病では有益性に乏しい.
15) DRVS Research Group, 1988	進行した活動性の増殖網膜症の370眼.	硝子体手術を行う群と通常治療群に無作為に割り付け.	4年後には硝子体手術群の44%, 通常治療群の28%で良好な視力を維持できた. 新生血管が著明な症例では硝子体手術がより効果的であった.
16) Cohen RA et al, 1999	軽症の網膜症を有する1型糖尿病患者 485名.	アルドース還元酵素阻害薬.	網膜症の進展に血糖コントロール, 拡張期血圧のみでなくコレステロールも重要な因子であることを示唆.
17) Chew EY et al(ETDRS), 1995	軽症から重症の非増殖性網膜症または初期の増殖網膜症を有する糖尿病患者 3711名.	アスピリン(650mg/d).	硝子体出血, 網膜前出血はアスピリン投与により改善も増悪もなかった.

〈コホート研究〉

論文コード	Patients	Result
1) Klein R et al, 1989	30才以下で糖尿病と診断された996名, 4年間のフォローアップ	160/271(59%)で新たに網膜症が発症. 75/713(11%)で非増殖型から増殖型に進展. 全体では41%で悪化, 7%で改善.
2) Klein R et al, 1989	30才以上で糖尿病と診断されたインスリン使用者824名, 非使用者956名, 4年間のフォローアップ	インスリン使用者: 73/154(47%)で新たに網膜症が発症. 31/418(7%)で非増殖型から増殖型に進展. 全体では34%で悪化. インスリン非使用者: 110/320(34%)で新たに網膜症が発症. 11/486(2%)で非増殖型から増殖型に進展. 全体では25%で悪化.
3) Klein R et al, 1984	30才以下で糖尿病と診断された996名.	網膜症合併頻度は罹病期間5年以下では17%, 15年以上では97.5%. 増殖型網膜症は罹病期間10年以下では1.2%, 35年以上では67%. 網膜症の重症度は罹病期間, HbA1c高値, 蛋白尿, 拡張期高血圧と関係する.
4) Klein R et al, 1984	30才以上で糖尿病と診断された1370名.	網膜症合併頻度は罹病期間5年以下では28.8%, 15年以上では77.8%. 増殖網膜症は罹病期間5年以下では2.0%, 15年以上では15.5%. 網膜症の重症度は罹病期間, 若年発症, HbA1c高値, 蛋白尿, 収縮期高血圧, BMI低値と関係する.
5) Chew EY et al, 1995	155名の糖尿病女性.	受胎前後から分娩後まで網膜症の発症, 進展を観察. 140人は増殖網膜症なし. 網膜症なしの10.3%, 微少動脈瘤のみの21.1%, 軽症の非増殖型の18.8%, 中等度以上の非増殖型の54.8%に網膜症の増悪あり. 軽症の6.3%, 中等症以上の29%で増殖型に進展. HbA1c高値, 血糖コントロールの急激な改善は網膜症増悪の危険因子.

糖尿病診療ガイドライン

糖尿病腎症の治療

ステートメント

1. 厳格な血糖コントロールは、1型糖尿病や2型糖尿病患者における糖尿病腎症の発症・進展を抑制する(1-6)。[グレードA, レベル1]
2. 1型糖尿病で微量アルブミン尿を示す患者は、顕性腎症への進展を予防するため、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬をもちいて治療すべきである(7-13)。[グレードA, レベル1]ただし、正常血圧の患者に対し、ACE阻害薬をもちいることは、現時点の我が国の保険診療では適応と認められていない。
3. 微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者において、降圧薬投与による血圧のコントロールは顕性腎症への進展を予防する(14-22)。[グレードA, レベル1]正常血圧の患者に対しACE阻害薬は顕性腎症への進展を予防する(13, 23-27)。[グレードB, レベル2]ただし、正常血圧の患者に対し、ACE阻害薬をもちいることは、現時点の我が国の保険診療では適応と認められていない。
4. 顕性腎症を合併した1型糖尿病患者は、腎機能の悪化を防ぐためにACE阻害薬で治療すべきである(28-31)。[グレードA, レベル1]
5. 顕性腎症を呈している2型糖尿病患者においても、ACE阻害薬が蛋白尿減少効果を有し、腎機能の悪化の進展を抑制する可能性がある(32-34)。[グレードC, レベル2-]
6. 蛋白制限食は、1型糖尿病患者の腎症の進行を抑制する可能性がある(35-41)。[グレードB, レベル1]また、2型糖尿病患者でも蛋白制限食の指導が勧められる(42, 43), <k>。[グレードC, コンセンサス]

解説

糖尿病腎症はわが国において、透析導入原因の第1位であり、透析療法に至った糖尿病患者の生命予後は極めて不良である。日本透析医学会の全国集計でも、50%生存年数約4年、5年生存率約40%と報告されている(44)。従って、糖尿病腎症の発症をできるだけ早期に診断し、治療することが重要と考えられる。腎症を早期に診断するためには、尿蛋白陰性の糖尿病患者においても、少なくとも年1回は、尿中アルブミン排泄量の測定を行うべきである。尿中アルブミン排泄量の測定は随時尿で可

能であり、アルブミン(mg)/クレアチニン(g)比の測定を行う。この場合、アルブミン尿30mg/gCr以上かつ300mg/gCr未満を微量アルブミン尿と定義し、顕性腎症はアルブミン尿で300mg/gCr以上と定義する(h)。

微量アルブミン尿が出現し、糖尿病腎症の発症が確認されれば、厳格な血糖・血圧のコントロールが腎症の進展予防に重要である(1, 4, 5, 14)(血糖・高血圧のコントロールの目標は「糖尿病治療の目標と指針」の項を参照されたい)。1型糖尿病患者では、微量アルブミン尿を呈する早期腎症から、蛋白尿を呈する顕性腎症に至るまで、ACE阻害薬の有効性が確認されている(13, 28)。わが国に多い2型糖尿病患者においても、ACE阻害薬が早期腎症から顕性腎症への進行予防に有効であるという報告が多いが(16-20, 23-27)、ACE阻害薬を第一選択薬として用いるべきかは、未だ明らかになっておらず、例えば、早期腎症を有する2型糖尿病患者を対象にしたわが国のJ-MIND試験(22)や英国のUKPDS(15)において、ニフェジピン徐放薬やアテノロールがACE阻害薬と同様の効果を示したとの報告がある。一方、蛋白尿を呈する顕性腎症期の2型糖尿病患者による一部のスタディで、ジヒドロピリジン系のカルシウム(Ca)拮抗薬により、尿蛋白が増加したという報告(45)や、ACE阻害薬の投与により非投与群に比し糸球体濾過量(GFR)がより低下したという報告(46)もあり、今後、2型糖尿病患者、特に顕性腎症期における種々の降圧剤の腎保護作用についての検討が必要であると考えられる。なお、腎機能障害患者でのACE阻害薬の使用については急激な腎機能の悪化、高カリウム血症などの副作用に留意すべきである。

蛋白制限食について、1型糖尿病では、メタアナリシスにおいて、腎機能悪化予防効果が確認されているが(39-41)、各々の報告は、症例数が少なく、かつ観察期間が短いものが多く、また至適蛋白制限、患者のコンプライアンス、副作用などの未だ解決されていない問題が多い。今後多数の症例を用いた多施設・大規模介入試験を行うべきである。

文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993. (レベル1)
- 2) The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: The Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetes nephropathy in Diabetes Control and Complication Trial. *Kidney Int* 47: 1703-1720, 1995. (レベル1)
- 3) Reichard P, Berglund B, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complication of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329: 304-309, 1993. (レベル2)
- 4) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: 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. (レベル2)
- 5) United Kingdom 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* 352: 837-853, 1998. (レベル1)

- 6) Wang PH, Lau J, Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 341: 1306-1309, 1993. (レベル 2 +)
- 7) Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 303: 81-87, 1991. (レベル 2)
- 8) Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusanio F, Spalluto A, Vanasia A, Villa GM, Nosadini R: Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* 21: 104-110, 1998. (レベル 2)
- 9) The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 587-593, 1996. (レベル 2)
- 10) Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ, et al, North American Microalbuminuria Study Group: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99: 497-504, 1995. (レベル 2)
- 11) Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-279, 1994. (レベル 2)
- 12) Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J kidney Dis* 35: 695-707, 2000. (レベル 1)
- 13) Lovell HG: Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software. (レベル 1)
- 14) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 317: 703-713, 1998. (レベル 1)
- 15) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *Br Med J* 317: 713-720, 1998. (レベル 1)
- 16) Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G: Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetes: three-year analysis. *Hypertension* 21 786-794, 1993. (レベル 2 -)
- 17) Schnack C, Hoffmann W, Hopmeier P, Schernthaner G: Renal and metabolic effects of 1-year treatment with ramipril or atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 1611-1616, 1996. (レベル 2)
- 18) Shiba T, Inoue M, Tada H, Hayashi Y, Okuda Y, Fujita R, Makino F, Takahasi C, Kageyama S, Kitamura S, Iwamoto Y: Delapril versus manidipine in hypertensive therapy to halt the type-2 diabetes-mellitus-associated nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 47: 97-104, 2000. (レベル 2 -)
- 19) Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH: Greater reduction of uri-

- nary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 10: 185-192, 1996. (レベル 2)
- 20) 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 MICR-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-59, 2000. (レベル 1)
 - 21) Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoi AM, Fioretto P, Nosadini R: Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 45: 216-222, 1996. (レベル 2 -)
 - 22) 鹿住 敏, 芳野 原, 吉川隆一, 馬場茂明, J-MIND (Japan Multi-center Investigation of the anti-hypertensive treatment for Nephropathy in Diabetes) 研究グループ: 糖尿病性腎症の発症・進展に対する Ca拮抗薬と ACE阻害薬との長期効果の比較. *糖尿病* 42 (Suppl 1): S225, 1999. (レベル 2)
 - 23) Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Sakamoto N: Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 17: 420-424, 1994. (レベル 2 -)
 - 24) Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Sakamoto N: Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabetic Med* 13: 120-124, 1996. (レベル 2 -)
 - 25) Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 118: 577-581, 1993. (レベル 2 -)
 - 26) Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 982-988, 1998. (レベル 2)
 - 27) 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. (レベル 2)
 - 28) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 329: 1456-1462, 1993. (レベル 1)
 - 29) Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ: Effect of intensive blood pressure control on course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34: 809-817, 1999. (レベル 2)
 - 30) Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 304: 339-343, 1992. (レベル 2 -)
 - 31) Rossing P, Tarnow L, Boelskifte S, Jensen BR, Nielsen FS, Parving HH: Differences between nisoldipine and lisinopril on glomerular filtration rates and albuminuria in hypertensive IDDM patients with diabetic nephropathy during the first year of treatment. *Diabetes* 46: 481-487, 1997. (レベル 2 -)
 - 32) Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH: Long-term effect of lisinopril

- and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 46: 1182-1188, 1997. (レベル2-)
- 33) Liou HH, Huang GP, Campese VM: Effect of long-term therapy with captopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin-dependent diabetes and non-diabetic renal diseases. *Nephron* 69: 41-48, 1995. (レベル2-)
- 34) Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S: Calcium channel blockers versus other anti hypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 50: 1641-1650 1996. (レベル2-)
- 35) Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR: Effect of restriction dieting protein on the progression on renal failure in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 324: 78-84, 1991. (レベル2-)
- 36) Brouhard BH, LaGrone L: Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve diabetic nephropathy. *Am J Med* 89: 427-431, 1990. (レベル2-)
- 37) Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ: Long term effects of protein restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension *Diabetes Care* 16: 483-492, 1993. (レベル2-)
- 38) Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, Esser JD, Buys R, Fourie L, Panz VR: Effect of moderate dietary protein restriction on progression of overt diabetic nephropathy a 6 month prospective study. *Am J Clin Nut* 60: 579-585, 1994. (レベル2-)
- 39) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-632, 1996. (レベル2)
- 40) Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J kidney Dis* 31: 954-961, 1998. (レベル2)
- 41) Waugh NR and Robertson AM: Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software. (レベル1)
- 42) Pomerleau J, Verdy M, Garrel DR, Nadeau MH: Effect of protein intake on glyceamic control and renal function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 829-834, 1993. (レベル3)
- 43) Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1445-1453, 1999. (レベル2)
- 44) 日本透析医学会 我が国の慢性透析療法の現状, 1999. (社)日本透析医学会, 東京, 2000.
- 45) Guasch A, Parham M, Zayas CF, Campbell O, Nzerue C, Macon E: Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African American with non-insulin dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am So Nephrol* 8: 793-798, 1997. (レベル2-)
- 46) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G: 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. (レベル3)

アブストラクトテーブル
(RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
1) DCCT Research Group, 1993	1441名, 1型糖尿病. 一次予防, 726名. 二次予防, 715名.	通常インスリン療法(HbA1c 9.1%), 730名 vs. 強化インスリン療法(7.2%), 711名, 平均 6.5年間.	強化インスリン療法により微量アルブミン尿期(RRR(相対リスク減少) 39%), 顕性蛋白尿期(RRR 54%)への進行を抑制.
3) Reichard P et al, 1993	102名, 1型糖尿病.	通常インスリン療法(HbA1c 8.5%) 54名 vs. 強化インスリン療法(7.1%) 48名, 7.5年.	強化インスリン療法によりアルブミン尿の増加が有意に抑制.
4) Ohkubo et al, 1995	110名, 2型糖尿病, 日本人.	通常インスリン療法(HbA1c 9.4%), 55名 vs. 強化インスリン療法(7.1%), 55名, 8年間.	強化インスリン療法により微量アルブミン尿期(RRR 56%), 顕性蛋白尿期(RRR 100%)への進行を抑制.
5) UKPDS 33, 1998	3867名, 診断早期 2型糖尿病.	通常治療群(HbA1c 7.9%) 1138名 vs. 強化治療群(7.0%), 10年間.	強化治療が, 細小血管合併症の発症(RRR 25%)を減らす. アルブミン尿, 顕性蛋白尿, 血清クレアチニン(Cr)の増加を抑制.
7) Mathisen E et al, 1991	44名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病.	カプトプリル (21名) vs. プラセボ (23名), 48ヶ月.	カプトプリルにより, 尿中アルブミン排泄量は減少し, 顕性腎症への進行を抑制(カプトプリル群 0/21, プラセボ群 7/23).
8) Crepaldi G et al, 1998	92名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病.	リシノプリル (33名) vs. ニフェジピン (26名) vs. プラセボ (34名), 3年間.	リシノプリルとニフェジピンにより顕性腎症への進行を抑制(リシノプリル群 2/32, ニフェジピン群 2/26, プラセボ群 7/34).
9) Microalbuminuria Captopril Study Group, 1996	235名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病.	カプトプリル (116名) vs. プラセボ (119名), 2年間.	カプトプリルにより, 顕性腎症への進行を抑制(RRR 69.2%).
10) Laffel L et al, 1995	143名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病.	カプトプリル (67名) vs. プラセボ (70名), 2年間.	カプトプリルにより顕性腎症への進行(RRR 67.8%), クレアチニンクリアランス(Ccr)の低下を抑制.
11) Viverti G et al, 1994	92名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病.	カプトプリル (46名) vs. プラセボ (46名), 1年間.	カプトプリルにより顕性腎症への進行を抑制(カプトプリル群 4/46, プラセボ群 12/46).
14) UKPDS 38, 1998 15) UKPDS 39, 1998	1148名, 早期高血圧 2型糖尿病.	厳格降圧群 142/82mmHg. カプトプリル (400名) または アテノロール(308名) vs. 通常降圧群 154/87mmHg (440名), 8.4年間.	観察期間6年目のみ, 厳格群でアルブミン尿の頻度が低下.
16) Lacourciere Y et al, 1993	74名, 高血圧 2型糖尿病(53名 正常アルブミン尿, 21名 微量アルブミン尿).	カプトプリル (34名) vs. メトプロロールまたはヒドロクロロサイアザイド (40名), 36ヶ月.	カプトプリルにより微量アルブミン尿群で尿中アルブミン排泄量が低下.
17) Schnach C et al, 1996	105名, 微量アルブミン尿, 高血圧 2型糖尿病.	ramipril (46名) vs. アテノロール (45名), 1年間.	ramipril群でアルブミン排泄量の増加を抑制.
18) Shiba T et al, 2000	29名, 微量アルブミン尿, 高血圧 2型糖尿病, 日本人.	デラプリル vs. マニジピン, 20.7ヶ月.	デラプリルにより顕性腎症への進行を抑制.
19) Agardh CD, et al, 1996	335名, 微量アルブミン尿, 高血圧 2型糖尿病.	リシノプリル (168名) vs. ニフェジピン徐放薬 (167名), 1年間.	リシノプリルにより尿中アルブミン排泄が低下.
20) HOPE Study Group, 2000	3577名, 微量アルブミン尿, high risk 糖尿病患者 (97% 2型糖尿病).	ramipril (1808名) vs. プラセボ (1769名), 4.5年間.	ramiprilにより顕性腎症の発症を抑制(RRR 16%).
21) Veluss M et al, 1996	44名, 高血圧 2型糖尿病 (正常アルブミン尿 26名, 微量アルブミン尿 18名).	シラザプリル vs. アムロジピン, 3年間.	両群間でGFRの低下率, アルブミン排泄量に差を認めず.

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
22) J-MIND研究グループ, 1996	436名, 蛋白尿陰性, 高血圧2型糖尿病, 日本人.	エナラプリルまたはカプトプリル (228名) vs. ニフェジピン徐放薬 (228名), 2年間.	両群間で尿中アルブミン排泄量, Ccrに差を認めず.
23) Sano T et al, 1994	52名, 正常血圧, 血圧管理ずみ, 微量アルブミン尿, 2型糖尿病, 日本人.	エナラプリル (23名) vs. プラセボ (25名), 4年間.	エナラプリルにより尿中アルブミン排泄量が減少.
24) Sano T et al, 1996	62名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 2型糖尿病, 日本人.	エナラプリル vs. プラセボ, 4年間.	エナラプリルにより尿中アルブミン排泄量が減少.
25) Ravid M et al, 1993	94名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 2型糖尿病.	エナラプリル (49名) vs. プラセボ (45名), 5年間.	エナラプリルにより尿中アルブミン排泄増加, 腎機能 (1/Cr) 悪化を抑制.
26) Ravid M et al, 1998	156名, 正常血圧, 正常アルブミン尿, 2型糖尿病.	エナラプリル (77名) vs. プラセボ (79名), 6年間.	エナラプリルにより微量アルブミン尿への進展を抑制 (エナラプリル群 5/77 vs. プラセボ群 15/79).
27) Ahmad J et al, 1997	103名, 正常血圧, 微量アルブミン尿, 2型糖尿病.	エナラプリル (52名) vs. プラセボ (51名), 5年間.	エナラプリルにより顕性腎症への進行を抑制 (エナラプリル群 4/52 vs. プラセボ群 12/51).
28) Lewis EJ et al, 1993	409名, 高血圧, 顕性腎症, 1型糖尿病.	カプトプリル (207名) vs. プラセボ (202名), 3年間.	カプトプリルにより血清Crの倍加 (RRR 48.5%), 腎死 (RRR 50.0%) が減少.
30) Bjorck S et al, 1992	36名, 顕性腎症, 1型糖尿病.	エナラプリル (20名) vs. メトプロロール (16名), 2.2年.	エナラプリルによりGFR低下, 蛋白尿の増加が抑制.
31) Rossing P et al, 1997	49名, 高血圧, 顕性腎症, 1型糖尿病.	リシノプリル (24名) vs. ニソルジピン (25名), 1年.	リシノプリルにより尿中アルブミン排泄量が低下.
32) Nielsen F et al, 1997	43名, 高血圧, 顕性腎症, 2型糖尿病.	リシノプリル (21名) vs. アテノロール (22名), 4.5年.	リシノプリルにより, アルブミン排泄量が低下したが, 腎機能は両群間で差がなし.
33) Liou HH et al, 1995	42名, 顕性腎症, 2型糖尿病.	カプトプリル (24名) vs. 対照 (18名), 18ヶ月.	カプトプリルにて蛋白尿の減少, 腎機能の保持.
34) Bakris G et al, 1996	52名, 高血圧, 顕性腎症, 2型糖尿病.	リシノプリル (18名) vs. ベラパミール徐放薬 (8名) またはジルチアゼム徐放薬 (10名) vs. アテノロール (16名), 63.7ヶ月.	リシノプリルとCa拮抗薬により, 腎機能の保持と蛋白尿の減少.
35) Zeller K et al, 1991	35名, 顕性腎症, 1型糖尿病.	低蛋白食 (LPD, 0.6g/kg/IBW (標準体重)) 20名 vs. 通常蛋白食 (UPD, 1.0g/kg/IBW), 15名, 37.1ヶ月.	LPDにより, GFRの低下を抑制, 蛋白尿の減少.
36) Brouhard B et al, 1990	15名, 微量アルブミン尿, 顕性腎症, 1型糖尿病.	LPD (0.6g/kg) 8名 vs. UPD (1.0g/kg), 7名, 12ヶ月.	LPDにより, GFRの低下を抑制, 尿中アルブミンの排泄低下.
37) Dullart R et al, 1993	31名, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病.	LPD (0.7g/kg), 14名 vs. UPD (1.1g/kg), 16名, 24ヶ月.	LPDにより尿中アルブミンの排泄低下.
38) Raal F et al, 1994	26名, 顕性腎症, 1型糖尿病.	LPD (0.8g/kg), 11名 vs. UPD (1.6g/kg超), 15名, 6ヶ月.	LPDにより, 蛋白尿の減少とGFR低下の抑制.
42) Pomerleau J et al, 1993	12名, 微量アルブミン尿, 2型糖尿病.	LPD (0.8g/kg) 高蛋白食 (2.0g/kg) の3ヶ月のクロスオーバー試験.	LPDによりアルブミン尿の低下.
43) Pijls LT et al, 1999	121名, 微量アルブミン尿, 2型糖尿病.	蛋白制限指導 58名 vs. 通常食 63名, 12ヶ月.	蛋白制限指導指導により, 蛋白摂取量が0.05g/kg減少し, アルブミンの尿中排泄量が減少.

糖尿病診療ガイドライン

糖尿病神経障害の治療

ステートメント

1. 糖尿病神経障害は血糖コントロールの不良な症例ほど出現しやすい(1)。しかし、厳格な血糖コントロールを行えば、その発症・進展を著明に抑制することができる(2-5)。[グレードA, レベル1]
2. 糖尿病神経障害の早期診断のために、腱反射の検査、振動覚検査、神経伝導速度検査、心拍変動検査などを定期的に行うべきである。[グレードA, コンセンサス]
3. 糖尿病神経障害の治療においては、まず第一に血糖コントロールを改善するとともに、生活習慣の改善(禁酒、禁煙など)を指導すべきである。[グレードA, コンセンサス]
4. 長期に高血糖が続いていた場合は、急速に血糖を下げると一時的に症状が悪化する場合があるので、このような場合は血糖値をゆっくり下げていく方がよい。[グレードA, コンセンサス]
5. 有痛性神経障害の症状緩和には三環系抗うつ薬が最も推奨され(6-9)、次いで抗痙攣薬(10, 11)、およびメキシレチンが有効である(12-15)。[グレードB, レベル2]
6. アルドース還元酵素阻害薬は神経障害の一部の症状を改善するとの成績が得られているが(16,17)、その効果はまだ確立されていない。[グレードC, レベル2]

解説

糖尿病神経障害は糖尿病患者における最も重大な合併症の一つであり、主として知覚神経と自律神経が障害される。知覚神経障害は、ストッキング型の自発痛としびれ感・灼熱感などの異常感覚を示すことが特徴で、患者に強い苦痛を与える。自律神経障害は、心臓神経の障害、消化管の運動障害(便秘、下痢)、発汗障害、起立性低血圧、瞳孔の変化、膀胱の機能障害、勃起障害などを起こし、しばしば日常生活を大きく損なわせる。神経障害の診断のためには、腱反射の検査、振動覚検査、神経伝導速度検査、心拍変動検査などが有用であり、定期的なこれらの検査を行い、早期診断をすることが必要である。

糖尿病神経障害の最大の原因は高血糖の持続である。神経障害の発症率は血糖コントロールの不良な患者ほど高率であり、罹病率は糖尿病罹病期間の経過とともに増加する(1)。したがって、神経障害

の発症・進展を予防するために良好な血糖コントロールを維持することが最も重要である。米国で実施された1型糖尿病を対象としたDiabetes Control and Complications Trialによれば、強化インスリン療法によりHbA1cを9%から7%に下げることにより、神経障害の発症・進展をおよそ60%抑制することができる(2, 3)。厳格な血糖コントロールが神経障害の発症・進展を抑制することは他の調査でも支持されている(4, 5)。

糖尿病神経障害の治療における最も重要な要素は血糖コントロールの改善である。飲酒、喫煙なども神経障害を悪化させる可能性が大きいので、これらの習慣も止めさせることが必要である。糖尿病神経障害の最もやっかいな症状は四肢末端の自発痛であるが、軽症の場合は血糖コントロールの改善と生活習慣の改善により軽快する。ただし、長期に高血糖が続いていた患者の場合は、急速な血糖低下により一時的に症状が悪化する可能性がある。これを治療後神経障害というが、このような可能性の大きい患者の場合は、血糖値をゆっくり引き下げていく方がよい。この治療後神経障害も良好な血糖コントロールを維持すればやがて改善する。

神経障害による疼痛が強く日常生活に支障をきたす場合は、血糖コントロールと生活習慣の改善に加え、症状緩和のための薬物療法が必要である。有痛性神経障害に対する症状改善薬としてはイミプラミン、アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬が最も推奨される。三環系抗うつ薬の鎮痛効果は抗うつ作用によるものではなく、神経末端におけるノルエピネフリン再取り込み抑制作用によるものであり、かなり強い疼痛にも有効である(6-9)。三環系抗うつ薬使用時に最も注意すべき副作用は、眠気・注意力低下などの精神神経系の症状出現と口渇・排尿排便障害・眼圧亢進などの抗コリン作用の出現である。これらの副作用は出現頻度が高いので、緑内障や排尿排便困難を有する患者に対する三環系抗うつ薬の使用は好ましくない。三環系抗うつ薬のみで十分な鎮痛効果を示さない場合はフルフェナジンやクロールプロマジンなどの抗精神病薬との併用も有効である。カルバマゼピン、フェニトインなどの抗痙攣薬も有痛性神経障害に有効であり、単独、あるいは併用により症状改善をもたらす(10, 11)。ただし、健康保険上は、抗うつ薬と抗痙攣薬は糖尿病神経障害に対する適応は承認されていない。

抗不整脈薬であるメキシレチンも有痛性神経障害に有効であり(12-15)、2000年7月より健康保険でも糖尿病神経障害に対する適応が承認されている。ただし、使用経験が少ないため、1日量は300mgとし、4週間の投与をめどとするよう指定されている。メキシレチン投与時に注意すべき副作用は不整脈の出現である。特に、心疾患を有する患者では重篤な不整脈が出やすいので、定期的に心電図検査を行い、不整脈の出現に注意しなければならない。

アルドース還元酵素阻害薬(ARI)はその薬理作用より神経障害に対する特異的な治療薬になると期待されているが、効果が弱く、まだ十分なエビデンスは得られていない(16, 17)。したがって、ARIは症例を選んで使用し、効果のない場合は中止すべきである。

他に、神経障害の症状改善薬として、カプサイシンクリーム、抗ドーパミン作用薬、モルヒネ様鎮痛薬、血管拡張薬なども有効性が期待されているが、これらの薬剤の効果に関してもまだ十分なエビデンスは得られていない。

文献

- 1) Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siltonen O, Uusitupa M: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med

- 333: 89-94, 1995. (レベル 3)
- 2) The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993. (レベル 1)
 - 3) The Diabete Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 122: 561-568, 1995. (レベル 1)
 - 4) Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U: Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) : the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Int Med* 230: 101-108, 1991. (レベル 2)
 - 5) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: 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. (レベル 2)
 - 6) Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriquez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castaneda O: Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double-blind cross-over study. *Pain* 23: 395-400, 1985. (レベル 2 -)
 - 7) Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37: 589-596, 1987. (レベル 2 -)
 - 8) Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, Dubner R: Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 45: 3-9, 1991. (レベル 2 -)
 - 9) Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326: 1250-1256, 1992. (レベル 2)
 - 10) McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Br Med J* 311: 1047-1052, 1995. (レベル 2 +)
 - 11) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1831-1836, 1998. (レベル 2)
 - 12) Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K: Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15: 1550-1555, 1992. (レベル 2)
 - 13) 鈴木吉彦, 松岡健平: 糖尿病性神経障害の疼痛に対するメキシレチンの効果 (二重盲検試験). *新薬と臨床* 10: 2347-2351, 1992. (レベル 2 -)
 - 14) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 矢崎義雄, 大竹 稔, 開原成允: 塩酸メキシレチン (MX-PDN) の糖尿病性神経障害患者に対する臨床至適用量の検討. *医学と薬学* 38: 729-757, 1997. (レベル 2)
 - 15) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 矢崎義雄, 大竹 稔, 開原成允: 塩酸メキシレチン (MX-PDN) の糖尿病性神経障害に対する二重盲検比較試験. *医学と薬学* 38: 759-776, 1997. (レベル 2)