

は RCT と controlled trial(non-RCT)とするが、過去の meta-analysis、システマティックレビューも検討対象とする。検索対象としては Medline と医中誌とする。対象とする文献の発表年代については、1980 年以降とし、必要があればそれ以前の文献も含める。文献の評価は 2 人で独立に行う。また、日本人でのデータがある程度豊富に揃っていれば、日本人でのサブ解析を行う。

C. 研究結果

研究計画に基づき、本研究班によるレビューの方針を決定し、設問を持ち寄り、文献蒐集を行い、課題(研究テーマ)として適切であるかどうかを 2 度の班会議により検討した。その結果、私の分担課題である「1 型糖尿病」関連では、1) 1 型糖尿病の有効な予防法についてのシステマティックな検討、2) 緩徐進行型 1 型糖尿病の適切な治療法のシステマティックな検討—抗 GAD 抗体陽性者の取り扱い、といったテーマが課題としてあげられ、特に臨床の現場への還元を考慮し、「2 型糖尿病として発症した(インスリン非依存状態の)糖尿病患者における抗 GAD 抗体のインスリン依存の予知」に関してのシステマティックな検討をすることとし、分析を開始したところである。

D. 考察

以上のように本研究では、文献的検討により 1 型糖尿病に関して臨床的に有用な課題の検討を行い、本年度の研究課題として「インスリン非依存」糖尿病患者における抗 GAD 抗体測定の意味」を決定し、文献蒐集、さらに分析を開始した。

E. 結論

以上のように本研究では、文献的検討により 1 型糖尿病に関して臨床的に有用な課題の選定を行い、本年度の研究計画を予定通り終了した。

F. 研究発表

論文発表

英文

1) Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yokoyama J. Multicenter intervention trial of slowly progressive IDDM with small dose of insulin (The TokyoStudy). Diabetes/Metabolism Research and Reviews S29, 2001

和文

2) 島田朗. 1 型糖尿病の発症予防. 糖尿病 2001 からだの科学 (増刊). p.80-85、日本評論社

学会発表

3) Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yokoyama J. Multicenter intervention trial of slowly progressive IDDM with small dose of insulin (The TokyoStudy). Immunology of Diabetes Society Meeting, India, 2001

4) 鈴木竜司、島田朗、春日明、猿田享男、丸山太郎. GAD 抗体陽性 NIDDM における GAD 抗体価とサイトカイン反応の検討. 第 98 回日本内科学会、横浜、2001

5) 小林哲郎、丸山太郎、島田朗、春日明、金塚東、武井泉、横山淳一. GAD 抗体陽性 NIDDM 患者における早期インスリン療法による IDDM への進展防止. 第 44 回日本糖尿病学会(シンポジウム)、京都、2001

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

H. 健康危険情報

特になし

I. 研究協力者

慶應義塾大学医学部内科

山田 悟

鈴木竜司

分担研究報告書

糖尿病とその合併症の治療・予防についての 最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

分担研究者 松 島 雅 人

(東京慈恵会医科大学内科学講座)

分担研究者 松島雅人 (東京慈恵会医科大学内科学講座 講師)

研究要旨：大規模臨床試験では解決されていない臨床上的の方針決定に関連する疑問点を解決するため、メタ分析を試みるため情報収集を開始した。

テーマとして挙げられたのは、

- 1) SU2 次無効患者に Bedtime insulin regimen+OHA の combination therapy は、他の治療法に比べて有効か？
- 2) granulocyte-colony stimulating factor が糖尿病患者の足潰瘍病変に有効か？
- 3) 足療法士による教育は、diabetic foot 予防に有効か？

1) については、5 件、またそれぞれ 2), 3) には、4 件、5 件の情報が見出された。次年度はこれらの妥当性をチェックし、統計処理を加えてメタ分析を行う。

A. 研究目的

糖尿病の治療には選択肢が多く、個々の患者の病態に応じて治療がなされてきた。しかし病態生理だけでなく、外的証拠として各種臨床研究の成績をエビデンスとして診療方針決定のガイドとして用いるべきであるとする EBM が叫ばれるようになった。糖尿病の分野においても、いくつかの大規模臨床試験の成績が発表されるにつれ、これらへの関心が高まっている。しかし必ずしも臨床上的細かい問題点について大規模研究があるわけではない。そこで分担研究として糖尿病治療の細かい、しかし日常よく遭遇する疑問についての臨床研究がどの程度行われているか、そしてそれらがメタ分析に耐えうるレベルであるかを検討した。

B. 研究方法

[対象]

糖尿病診療において、日常よく遭遇する問題としてどのような疑問点があるか班会議において議論さ

れた。糖尿病治療の分野にて分担研究者が挙げた疑問としては次のようなものがあつた。

- 1) SU2 次無効患者に Bedtime insulin regimen +OHA の combination therapy は、他の治療法に比べて有効か？
- 2) granulocyte-colony stimulating factor が糖尿病患者の足潰瘍病変に有効か？
- 3) 足療法士による教育は、diabetic foot 予防に有効か？

本年度はこれらの疑問点に関して、Cochrane Library にメタ分析が行われているか、行われていなければ Medline においてそれぞれ次の検索式によって検索を行い文献の収集と、それぞれの妥当性のチェックを行った。

検索式

- 1) SU2 次無効患者に Bedtime insulin regimen +OHA の combination therapy は、他の治療法に比べて有効か？

Bedtime insulin limited to (Randomized controlled trial)

2) granulocyte-colony stimulating factor が糖尿病患者の足潰瘍病変に有効か？
(granulocyte-colony stimulating factor) AND diabetes

3) 足療法士による教育は、diabetic foot 予防に有効か？
(diabetic foot) limited to (Randomized clinical trial)

C. 研究結果

(1) 検索結果

SU2 次無効患者に Bedtime insulin regimen + OHA の combination therapy は、他の治療法に比べて有効か？

Chazan AC, Gomes MB.

Gliclazide and bedtime insulin are more efficient than insulin alone for type 2 diabetic patients with sulfonylurea secondary failure.

Braz J Med Biol Res. 2001 Jan;34(1):49-56.

Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M.

Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial.

Ann Intern Med. 1999 Mar 2;130(5):389-96.

Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS.

Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary

failure in NIDDM patients.

Diabetes Care. 1995 Mar;18(3):307-14.

Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA.

Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM.

Diabetes. 1995 Feb;44(2):165-72.

Groop LC, Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Schalin-Jantti C, Eriksson JG.

Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM.

Diabetes Care. 1992 Jul;15(7):831-4.

granulocyte-colony stimulating factor が糖尿病患者の足潰瘍病変に有効か？

Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O O, Corakci A.

Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection.

Diabetes Obes Metab. 2001 Oct;3(5):332-7.

de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M, Martini Z, Du Jardin G, Lora L, Fabris P, Benedetti P, Erle G.

Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection.

Antimicrob Agents Chemother. 2001 Apr;45(4):1094-8.

Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME.

Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection.

Lancet. 1997 Sep 20;350(9081):855-9.

Sato N, Kashima K, Tanaka Y, Shimizu H, Mori M.

Effect of granulocyte-colony
stimulating factor on generation of
oxygen-derived free radicals and
myeloperoxidase activity in neutrophils
from poorly controlled NIDDM patients.
Diabetes. 1997 Jan;46(1):133-7.

定である。

足療法士による教育は、diabetic foot 予防に有効
か？

:Hamalainen H, Ronnema T, Toikka T, Liukkonen I.

Long-term effects of one year of
intensified podiatric activities on
foot-care knowledge and self-care
habits in patients with diabetes.

Diabetes Educ. 1998 Nov-Dec 24(6):734-40.

:Ronnema T, Hamalainen H, Toikka T, Liukkonen I.

Evaluation of the impact of podiatrist
care in the primary prevention of foot
problems in diabetic subjects.

Diabetes Care. 1997 Dec 20(12):1833-7.

:McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM.

Evaluation of a diabetic foot screening
and protection programme.

Diabet Med. 1998 Jan;15(1):80-4.

PMID: 9472868 [PubMed - indexed for
MEDLINE]

D. 考察及び結論

本年度は、メタ分析をするべき問題の設定と一次データベースである Medline を使用した文献検索による個々の情報収集を行い、一部文献の評価を開始した。班会議上などで議論された臨床上の問題点も実際に検索を試みると文献がほとんど見られないことも多かった。上記のような問題点を設定し、次年度は論文の妥当性を中心に進め、メタ分析を試みる予

分担研究報告書

糖尿病患者における経口血糖降下薬の併用療法 ならびに低容量アスピリン療法の有効性について

分担研究者 大 原 毅

(神戸大学大学院応用分子医学講座)

糖尿病患者における経口血糖降下薬の併用療法ならびに 低容量アスピリン療法の有効性について

分担研究者 大原 毅（神戸大学大学院医学系研究科 助手）

研究要旨

近年、種々の作用機序の異なった糖尿病の治療薬が臨床使用されるようになり、それらの薬物の併用療法も日常的に行われているが、どの種類の経口血糖降下薬との併用療法が有効であるのかは十分に明らかではない。また、動脈硬化症のハイリスク患者において低容量アスピリン療法の有効性が提唱されているが、糖尿病患者における検討は十分ではない。

そこで糖尿病患者における経口血糖降下薬の併用療法ならびに低容量アスピリン療法の有効性について文献的に検索した結果、いくつかの臨床研究が評価の対象となり得ると結論された。今後、糖尿病診療におけるエビデンスとしてこれらの治療法の有効性を評価する予定である。

A. 研究目的

近年、糖尿病に対する研究の進歩に伴って糖尿病の病態が徐々に解明されつつあると同時に作用機序の異なった種々の薬物が開発され、それらの内のいくつかの薬物の臨床使用が可能となってきた。

2型糖尿病における大規模臨床試験からも明らかのように、当初は単独の薬物療法にて血糖コントロールが可能であった症例においても治療の経過中に薬物の併用療法が必要となる場合が少なくない。しかしながら、どの種類の経口血糖降下薬との併用療法が有効であるのかは十分に明らかではない。

一方、糖尿病患者においては細小血管障害のみならず、動脈硬化症による大血管障害の発症頻度が増加し、患者の生活の質（QOL）を損っていると同時に死亡率の上昇に参与している。近年、動脈硬化症のハイリスク患者に対する低容量アスピリン療法の有効性が認められている。

エビデンスに基づいた診療の重要性が認識されるようになってきたが、糖尿病診療における各々の治療法に対して十分なエビデンスがあるとは言い難い。

そこで今回私達は、2型糖尿病にお

ける経口血糖降下薬の併用療法ならびに低容量アスピリン療法についてのエビデンスを検索し、その有効性について検討する。

B. 研究方法

MEDLINE データベースによる 1980 年以降の検索、ならびに医学中央雑誌データベースによる本邦における論文の検索を行った。

経口血糖降下薬の併用療法に関しては、スルホニルウレア薬、ビグアナイド薬、速効型インスリン分泌促進薬(ナテグリニド)、インスリン抵抗性改善薬(ピオグリタゾン)、アルファグルコシダーゼ阻害薬の各々をサブテーマとして検索を行った。

検索方法としてはランダム化コントロール研究(RCT)および非ランダム化比較研究を対象とし、前後比較や症例対照研究などはエビデンス対象より除外した。

C. 研究結果

1980 年～2001 年の MEDLINE データベースより各々のサブテーマについての検索結果は以下のとおりであった。

1) *sulfonylurea and controlled and combination* の検索式を用いた場合、72 個の論文が対象となった。これらの論文の要旨を検討した結果、以下の論文を対象とした。

スルホニルウレア+ピオグリタゾンの併用：1 文献、スルホニルウレア+トログリタゾン：6 文献、スルホニルウレア+ビグアナイド：4 文献、スルホニルウレア+アルファグルコシダーゼ阻害薬：8 文献

2) *nateglinide and controlled and*

combination の検索式を用いた場合、2 個の論文が対象となり、論文要旨の検討結果、ナテグリニド+ビグアナイド：2 文献を対象とした。

3) *thiazolidine and controlled and combination* の検索式を用いた場合、9 個の論文が対象となった。論文要旨を検討した結果、チアゾリジン+スルホニルウレア：1 文献、チアゾリジン+ビグアナイド 2 文献、チアゾリジン+スルホニルウレアまたはビグアナイドまたはインスリン：1 文献を対象とした。

4) *biguanide and controlled and combination* の検索式を用いた場合、6 個の文献が対象となったが、論文要旨の検討結果、対象は無しとなった。

5) *alpha-glucosidase inhibitor and controlled and combination* の検索式を用いた場合、11 個の論文が対象となった。論文要旨を検討した結果、アルファグルコシダーゼ阻害薬+スルホニルウレア：1 文献、アルファグルコシダーゼ阻害薬+チアゾリジン：1 文献、アルファグルコシダーゼ阻害薬+スルホニルウレアまたはビグアナイドまたはインスリン：2 文献を対象とした。

6) *diabetes and aspirin* の検索式を用いた場合、58 個の論文が対象となり、論文要旨の検討結果、10 個の論文を対象とした。

医学中央雑誌データベースより各々のサブテーマについて検索を行ったところ、すべてを合わせても数件しか対象にならなかった。

D. 考察

以上のように本研究では、糖尿病患者における経口血糖降下薬の併用療法ならびに低容量アスピリン療法の有効

性についての文献的検討を行った。さらに、このたび用いた検索式以外の検索式を用いての検索を開始すると同時に対象となった文献を収集して詳細な検討を開始した。

E. 結論

以上のように本研究では、糖尿病患者における経口血糖降下薬の併用療法ならびに低容量アスピリン療法の有効性についての文献的検討を行い、本年度の研究計画を予定通り終了した。

分担研究報告書

エビデンスのある糖尿病性腎症の治療をめざして
アンギテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)・アンギテンシンII受容体
阻害剤(ARB)の有効性について

分担研究者 杉 本 俊 郎

(滋賀医科大学医学部第三内科)

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓促進研究事業）分担研究報告書
糖尿病とその合併症の治療・予防についての最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

エビデンスのある糖尿病性腎症の治療をめざして

アンギテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)・アンギテンシン II 受容体阻害剤(ARB)の有効性について

分担研究者 杉本俊郎（滋賀医科大学 内科 助手）

研究要旨

糖尿病性腎症に対し根拠のある治療を行うため、腎症の治療に関する randomized controlled trial (RCT)の論文を検索し、内容に対する批判的吟味をおこなった（平成14年3月末現在）。早期腎症に関しては、厳格な血糖の管理とアンギテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)・アンギテンシン II 受容体阻害剤(ARB)を中心とした血圧の管理が重要であること、顕性腎症に関しては、アンギテンシン II 受容体阻害剤(ARB)が末期腎不全進行予防に有効であることが明らかになった。本邦で広く施行されている蛋白制食に関しては、良質な根拠存在しないことも明らかになった。

A 研究目的

糖尿病性腎症のため、末期腎不全に陥り、透析療法に導入される患者数が増加しつつあるが、平成10年には、ついに1万人を超え、糸球体腎炎を凌駕して第一位を占めるに至り、大きな医療的課題となっている。(糖尿病性腎症 11009人、36.2% vs 糸球体腎炎 10215人 33.6%) 通常腎症はアルブミン尿の出現により発症し、尿蛋白量の漸増に伴って、高血圧、浮腫が生じ、やがて腎不全の状態に陥る。よって、腎症に対して、今現在いかなる根拠の治療が存在するのかを知ることは、大変重要であると考えられる。

B 研究方法

エビデンスの収集

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し、(diabetic nephropathies[MESH]) AND((double [WORD] AND blind* [WORD]) OR placebo [WORD]) Clinical Queriesを用いての検索、diabetic nephropathies[MESH] limits Human, Clinical study)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。またこれらの論文や過去五年の糖尿病、腎臓病関係の総説(英語、日本語も含む)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（平成 14 年 3 月末現在）、EBM の手法を用いて、批判的吟味を行った。

C 研究結果

1 早期腎症の治療のエビデンス

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？

1) 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto study(1)

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(2)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%）、腎症の発症（一次予防、RRR(relative risk reduction) 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。

2) 診断早期の 2 型糖尿病患者を対象にした UKPDS 33 study(3)

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 や Kumamoto study 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 何人の患者を治療すれば 1 人の発症を防げるか、治療効果の指標のひとつ) 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 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用できるか不明である、5 プロトコルが不完全 有意差がでるまで試験期間をのばしたようにみえる(4)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・進展を予防するか？

1) 正常血圧糖尿病患者を対象した Ravid らの study(5)

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)をアンギ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(6-9)、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(表 1)。

2) 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(10, 11)

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)と比し有意に低下していた。厳格群で糖尿病に関連した死 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 beta-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？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(12) (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。

3) 心血管系のリスクファクターを有する糖尿病を対象にした micro-HOPE study(13)

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、 β -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(14))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。

4) 高血圧を合併した早期腎症 2 型糖尿病患者した BRILLIANT(15)と J-MIND study(16)

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(N 群)、ACE 阻害剤(E 群)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や、腎症の病期の進行(normo から micro N 群 vs. E 群 21.7% vs. 15.8% micro から overt N 群 vs. E 群 6.3% vs. 5.7%)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(17-20) (表 2)。

5) 高血圧を合併した早期腎症 2 型糖尿病患者に angiotensin II receptor antagonist (ARB) を投与した study(21)

Parving らは、高血圧を合併した早期腎症 2 型糖尿病患者 590 名に ARB である Irbesartan を placebo, 150mg, 300 mg を無作為に割り付けし、顕性腎症への進行をエンドポイントとし、2 年間追跡した。Irbesartan は placebo と比較し、全身血圧降下作用と無関係に、顕性腎症への進行を抑制した (hazard ratio 150mg 0.61 (95% CI 0.34-1.08), 300 mg 0.30 (95% CI 0.14-0.61))。

c 早期腎症の患者に集約的治療を行った Steno type 2 randomized study(22)

1998 年に発表された Steno type 2 randomized study は、160 人のマイクロアルブミン尿を呈した 2 型糖尿病患者を 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 年追跡したところ、顕性腎症の進展は集約的治療群で有意に抑制された。

3 顕性腎症の治療のエビデンス

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。

a 末期腎不全 (ESRF) 進行のリスクファクター

Yokoyama 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 年間追跡した(23)。末期腎不全の発症頻度は、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、蛋白尿が末期腎不全進行への大きな risk になることが明らかになった。

b 顕性腎症の治療のエビデンス

1) 血糖のコントロール

上述したように早期腎症期であれば厳格な血糖コントロールは、腎症の発症・進行予防は可能とされているが、腎症 3 期、4 期を対象にした血糖コントロールが腎症に及ぼす効果をみた RCT は存在せず、一般的に顕性腎症に対する血糖管理の効果は軽微とされている。しかし、近年 1 型糖尿病患者に膵臓移植を行い、10 年後に腎組織を検討した報告において、糸球体基底膜の肥厚の改善、メサンギウム基質の減少、結節性病変の消失を認めた例があり(24)、10 年という長期の血糖管理により、糸球体

病変を改善させる可能性をしめしたものであり、今後晩期腎症に対する血糖コントロールの有用性についてさらなる検討が必要であると思われる。

2) 血圧のコントロール

晩期腎症の患者のほとんどは、高血圧を合併しており、血圧のコントロールが腎機能の保持に重要であると考えられている。降圧の目標として、130/85mmHg とするのが望ましいと JNC-VI や WHO/ISH のガイドラインに示されている。この病期の高血圧合併患者を対象とした RCT として、Lewis study(25)があり、ACEI である captopril がその降圧効果と関係なく ESRF 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 型糖尿病患者に適用できるか不明である。実際、2000 年に報告された REIN study の subanalysis(26)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。

2001 年にはいり、顕性腎症期の高血圧を合併し、軽度の腎機能が低下している症例に対し、ARB が腎機能の保持に有効であるという、大規模臨床試験が 2 つのグループから同時に報告された(27, 28) (表 3)。

3) 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。我々も case-control study ではあるが、入院患者において、蛋白制限食が糖尿病性腎症の蛋白尿減少効果を有していることを確認している(29)。

コクラン systemic review(30)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(31)、顕性腎症を対象とした RCT は未だ報告されていない。

D 考察・結論

2 型糖尿病患者に合併した腎症の治療に関し、今現在(平成 14 年 3 月末)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、顕性腎症では、ARB の投与が腎不全進行予防に有望であることが示されたが、本邦で広く行われている蛋白制限食に関しては、エビデンスが少ないことが明らかになった。

血圧の管理に関しては、ACEI や ARB の有効性を示した臨床報告が多いのが特徴であった。しかし、まだ解決されていない問題として、本邦でひろく使われているジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬との腎症に対する効果の違い、ACEI や ARB は降圧以外の腎保護作用があるのか等の点が

挙げられる。来年度は、腎症の治療に関するエビデンステーブルを完成させメタアナリシスの手法を用いてこれらの問題を解決したい。

E 参考文献

- 1 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
- 2 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* 329, 977-986, 1993
- 3 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)
- 4 Ewart RM The case against aggressive treatment of type2 diabetes: critique of the UK prospective diabetes study *BMJ* 323, 854-857 2001 注 同 857-858 に UKPDS group からの comment あり
- 5 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
- 6 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* 1994 17 420-424
- 7 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
- 8 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.* 1993 118 577-581
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 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, 253-59, 2000
- 14 Araki S, Haneda, M, Togawa M, Sugimoto T et al Microalbuminuria is not associated with cardiovascular death in Japanese NIDDM *Diabetes Res Clin Pract* 35 35-40, 1997
- 15 Agardh C-D, 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
- 16 Baba S and The J-MIND study group Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 54 191-201, 2001
- 17 Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L et al. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetes Three-year analysis. *Hypertension* 1993 21 786-794
- 18 Schnack 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
- 19 Velussi M, Broco E, Frigato F et al., Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients, *Diabetes* 45 216-222, 1996
- 20 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
- 21 Parving HH, et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345, 870-8, 2001
- 22 Gaede P, Vedel P, Parving H, et al, Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet*, 353, 617-22
- 23 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*. 1997 Apr;40(4):405-11.
- 24 Fioretto P et al., Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998
- 25 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
- 26 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
- 27 Lewis EJ et al., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345, 851-60, 2001
- 28 Brenner BM, et al, Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345, 861-9, 2001
- elevations in serum creatinine. Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160 685-693, 2000
- Dis* 34 308, 1999
- 29 Sugimoto T, et al. Effect of dietary protein restriction on proteinuria in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 37 :S87-92 1991
- 30 Waugh NR and Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
- 31 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 1445-53. 1999
- F 研究発表**
- 論文発表**
- 和文**
- 1 杉本俊郎、吉川隆一 糖尿病性腎症の管理と注意点の実際 *Geriatric Medicine* 40 91-98, 2002
- 2 杉本俊郎 エビデンスからみた糖尿病性腎症の治療 *内分泌・糖尿病科* 14, 328-338, 2002
- 著作**
- 3 杉本俊郎、栗原美香、吉川隆一 糖尿病性腎症 病態栄養ガイドブック 日本病態栄養学会編 *メデイカルレビュー社* pp266-269, 2002
- 4 杉本俊郎、吉川隆一 晩期糖尿病性腎症の管理と注意点の実際 *腎疾患最新の治療 2002-2004* 飯野靖彦、槇野博史、二瓶宏編 pp 125-129, 2002 南光堂