

近年、アルコールや喫煙への依存症に対し、患者の動機付けを高める「motivational interviewing (動機付け面接)」が注目され、糖尿病教育においても、従来の知識伝授型、情報提供型の患者教育に代わる「人に行動変容を起こさせる」方法として応用され始めている。Miller と Rollinick による Motivational Interviewing Model は従来言われてきた「人は、外から圧力を受けた時にその行動を変える」という仮定をまず否定することから始まっている。すなわち、彼らは「人は自律を維持し、そして外圧には抵抗するよう強く動機付けされている」という考え方を尊重している。したがって、人の行動を変容させるには、その人の動機を構築しなければならない。一口で言うところを達成するには、共感的態度で、「あなたを知りたい」(好奇心) という気持ちで、患者の自己決定を促し、アンビバレンス (人の心の中の対立する感情) を理解し、患者の気持ちを受容するという精神で行う「面接」をその手段として挙げている。

DiClemente や Procahska らが提唱した「段階的変化モデル (the stage of change model)」や Rosenstock, Becker&Maiman らによる健康信念モデル (health belief model) を発展させた、この motivational interviewing が、実際にどのようなアウトカムをきたすかについて、systematic review を試みた。

B. 研究方法

使用データベース

検索に使用したデータベースは、MEDLINE, EMBASE および医学中央雑誌である。

Motivational interviewing についての論文は、多く存在するが、そのほとんどは substance abuse や喫煙、飲酒習慣についてが多い。体重コントロールや運動習慣に関するものも散見されるが、糖尿病患者の特に血糖コントロールについての検討は少ないと言われている。

検索方針

使用した検索式は、

MEDLINE

期間 1966 to January Week 4 2004

1: motivational interviewing.mp. 141件 (motivational interviewingをテキストワードで検索)

2: diabetes.mp. or exp DIABETES MELLITUS, TYPE II/ or exp DIABETES MELLITUS, TYPE I/ 142914件

3: 1 and 2 8件

EMBASE

期間 1966 to 2004 'motivational interviewing' AND 'diabetes'/exp

'diabetes' mapped to diabetes mellitus, term is exploded 6件

医学中央雑誌

動機付け面接/AL 1件

(動機付け/TH or 動機/AL) and (RD=ランダム化比較試験) 11件

論文の選択

上記で抽出された論文から, motivational interviewing 動機付け面接を評価した研究として次の論文をまず選択した.

Channon S, Smith VJ, Gregory JW

A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes. Arch Dis Child 2003;88:680-683

Smith DE, Heckemeyer CM, Kraft PP, Mason DA

Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. Diabetes Care 1997;20:52-54

Viner RM, Christie D, Taylor V, Hey S

Motivational/solution-focused intervention improves HbA1c in adolescents with type 1 diabetes: a pilot study. Diabetic Medicine 2003;20:739-742

Clark M, Hampson SE

Implementing a psychological intervention to improve lifestyle self-management in patients with type 2 diabetes. Patient Education and Counseling 2001;42:247-256

Knight KM, Bundy C, Morris R et al.

The effects of group motivational interviewing and externalizing conversations for adolescents with type-1 diabetes. Psychology, health & medicine 2003;8:149-157

及川卓, 古家美幸, 後藤美佳子, 山城小百合, 石橋里江子, 辻井悟, 石井均

コンピュータープログラムを利用した動機付け面接の効果. 糖尿病 2003;46 巻臨増 :S334

まず初めに, これらの研究の妥当性をチェックする目的で研究デザインを検討した.

Channon et al.の論文は, 研究に参加しなかった患者を対照とし, その選択過程や特徴が明確に記されていないという weak point を持っている.

次の Smith et al.の論文は, 標準的な介入をおこなった群と, それに加えて motivational interviewing のセッションを加えた群を比較しているが, それぞれの群への割付け方法の記載がなく,

non-randomized study と思われる。

Viner et al. の論文は、methods の項に non-randomized controlled trial の記載がある。患者の希望によって介入法が決定されている。

Clark M et al.の論文は、methods の項に randomization の方法が記載されており、RCT だが、この論文は、方法の記述と参加者のベースラインデータに関する論文であった。

Knight et al.の論文では、比較対照群を設定しているが、これは患者の preference basis によって決められており、randomized study ではない。

これらを考えると

Meta-analysis の統計処理には SPSS 12.0J 及び STATA/SE release 8.0 を使用した。

C. 研究結果

以下に3論文の abstract table を示す。エンドポイントは、体重、血糖コントロール（空腹時血糖）、インスリン量、低血糖の頻度の4つを選んだ。

論文	対象と方法	エンドポイント	
		HbA1c	その他
Channon	UK: University Hospital of Wales n=19 aged 14-18 years Follow-up 6 months	介入群 (n=11): 後 9.9±1.39(%) 標準群 (n=8): 後 9.9±0.99(%)	
Smith	USA Birmingham: recruited by advertisement n=16 Follow-up 4 months	介入群 (n=6): 後 9.8±1.3(%) 標準群 (n=10): 後 10.8±3.1(%)	体重 介入群: 後 5.5±3.9(kg) 標準群: 後 4.5±2.2(kg)
Viner	UK: 4 urban hospital diabetes clinic n=41 Follow-up 4-6 months Type1 diabetes (HbA1c>8.5%) Non-randomized controlled trial	介入群 (n=21): 後 8.7±1.37% 標準群 (n=20): 後 9.8±1.79%	
Knight	UK: Diabetes Centre Type2 diabetes, BMI>25, aged 40-70 years	Qualitative research	

上記3つのデータを統合することにする。

論文	mean difference	variance of mean difference
Channon	0	0.33
Smith	-1.0	1.81
Viner	-1.1	0.25

Method	Pooled			Asymptotic	
	Est	Upper	Lower	z	p
Fixed	-0.659	-1.370	0.051	-1.819	0.069
Random	-0.654	-1.407	0.100	-1.701	0.089

Test for heterogeneity: $Q = 2.973$ on 2 degrees of freedom ($p = 0.226$)

Heterogeneity は有意水準を 0.1 としても有意でなく, heterogeneity はないと考える. したがって fixed effect model を使用すると, pooled estimate は -0.659 (95% 信頼区間 -1.370 ~ 0.051) と有意ではないものの改善の方向に傾向が見られた.

D. 考察及び結論

糖尿病は生活習慣病の代表であるのは言うまでもなく, life-style-related disease として, 人間の行動が大きく, その成因, 病態, 予後などに影響する. したがって糖尿病診療の根本をなすのは, 食事療法と運動療法であることが強調されている. 糖尿病治療の第一歩は, 食事指導であり, また運動療法の指導で始まることがほとんどであろう. しかるに, 現在までの糖尿病患者教育は, 患者を一方的な情報の受け手にしてしまっている. 経口糖尿病薬やインスリン注射などの薬物療法が病態の解明とともに近年著しい進歩を遂げている一方で, 相変わらず医療者から患者への一方的な古典的情報伝達, 指示, 命令が「患者教育」という名のもとに行われているのが現実である. 一つの要因は医療者側の「情報伝達と指示」が患者の行動を変容するという錯覚, また医療者が単なる「情報伝達と指示」で患者の行動は変容しないことを認識していたとしても, それ以上の行動変容のためのスキルを持ち合わせていないことによると推測される.

Motivational interviewing は, 行動科学で研究されてきたいくつかの代表的な理論. モデルを基礎として, 実際に薬物依存や喫煙, 飲酒などの危険な行動を変容するために臨床応用されてきた実績をもっている. しかし糖尿病の分野ではこの motivational interviewing についてのエビデンスは乏しいと言われており, 今回のテーマとして選択した.

MEDLINE, EMBASE, 医学中央雑誌という、欧米と本邦で代表的な医学文献データベースを使用し、motivational interviewing が糖尿病治療に有用であるか systematic review を試みた。

欧米からは、motivational interviewing をテーマにした論文が、ある程度報告されていることが確認されたが、not-controlled study すなわち対照群を設定せず、治療前後での比較を行った研究が多く、今回設定した疑問に答えられる研究は少なかった。またそのほとんどがパイロットスタディという位置づけの研究であり、対象者数が少ないことが挙げられる。また検索上は、randomized controlled study というキーワードが設定されているものの、研究開始前あるいはその最初の段階での protocol paper である場合がいくつか見られている。

そこで今回は、not randomized controlled study であっても meta-analysis に組み込み、現時点での対象者数が少ないという問題点をカバーしてみることにした。その結果、3 研究では heterogeneity は明らかではなく、介入群は、標準群と比較して HbA_{1c} が平均-0.66 と改善傾向がみられた。しかし 3 研究を合わせても対象者数は少なく、有意水準 5% で有意にならなかった。

現在、すでに randomized controlled study も行われており、これらの研究成績が集積されれば、motivational interviewing の糖尿病治療に対する有用性についても一定の結論がでると予想される。

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）分担報告書
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 杉本俊郎 滋賀医科大学第三内科助手

研究要旨 根拠のある糖尿病性腎症の治療を行うため、今現在糖尿病性腎症の診断・治療・予後に関する疑問を抽出し、今まで報告されて臨床研究を検索し、システマテックレビューの手法を用いまとめた(今現在 2004 年 3 月末)。また、過去 3 年間で検討した根拠 (エビデンス) に基づいて、日常診療に役立つ「糖尿病性腎症ガイドライン (私案)」を作成した。

A. 研究目的

根拠のある糖尿病性腎症の治療を行うため、今現在糖尿病性腎症の診断・治療・予後に関する疑問を抽出し、今まで報告されて臨床研究を検索し、システマテックレビューの形でまとめた。

B 研究方法

糖尿病性腎症の診断・治療・予後に関する臨床試験を Medline (キーワード Diabetic nephropathies (MeSH) 治療に関しては、ランダム化比較試験 randomized controlled trial(RCT) や予後に関しては、コホート試験を選択) や欧米・邦文の総説等の参考文献をハンドサーチし、論文を抽出した。さらに、得られた根拠 (エビデンス) の水準を検討し、レベル付けした。

また、近年これらの根拠 (エビデンス) を踏まえ、種々の腎症に関する臨床ガイドラインが発表されおり(1-8)、これらのガイドラインも参考にし、根

拠が明らかでない点を明確にした。

抽出した問題点に対して、再度文献検索を施行し、今現在明らかになっている根拠 (エビデンス) の質を検討し、システマテックレビューの手法を用いまとめた。

C 研究結果

1 顕性腎症に対する血糖管理の意義 (別文献1)

早期腎症の発症・進展予防に関しては、血糖管理に有用性は、多数の臨床試験から証明されたが、顕性腎症期に関する血糖管理の有効性は不明であった。現在得られた根拠 (エビデンス) から、血糖管理は、腎症の進行に関しては、大きな影響を及ぼさないが、生命予後改善の可能性があることが示唆された。

2 糖尿病性腎症診療ガイド (私案) (別文献 2)

過去 3 年間で検討した根拠 (エビデンス) や疑問点を整理し、日常診療に役立つようシステマテックレビュー形式の「糖尿病性腎症ガイ

ドライン (私案)」を作成した。

考察

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 万名を超え、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。よって、糖尿病性腎症を早期に診断し、治療を開始することが、今後益々重要になると考えられる。近年、腎症患者を対象にした大規模臨床試験が報告され、腎症の治療に関する質の高い根拠 (エビデンス) が集積しつつある。よって、これらの根拠を実際の臨床の場に応用することが必要であるが、すべての臨床医が、容易に根拠にアクセスできる環境にないことが多く、臨床ガイドラインは根拠 (エビデンス) を得るための最も簡便なものの一つと考えられている。

しかし、今回の検討において、腎症早期診断におけるアルブミン尿の意味、顕性腎症期の血糖管理の有用性、腎症管理における有用な指標 (腎機能の指標、蛋白尿が代用エンドポイントとなりうるのか)、蛋白制限食の有効性等、広く臨床の場で行われていても、根拠が不明確なものが多数存在することが明らかになった。

また、根拠の水準・勧告のグレードが高い 2 型糖尿病顕性腎症に対するアンギオテン II 受容体拮抗薬の投与に関しても、RENAAL study の結果 (2 年間の観察にて、Absolute risk

reduction 4.3% であり、number needed treatment(NNT) は、23.3 であり、23 人治療して 1 人の腎不全予防効果がある) から、治療の効果は大きくなく、外的妥当性の点から、実際の臨床の場においては、さらに NNT が増加することが考えられ、根拠としての質は高いが効果の上でまだまだ不十分であることも明らかになった。

今後、これらの問題が解決され、より一層根拠のある糖尿病性腎症の治療が行われるようになることを期待する。

参考文献

- 1 繁田幸男、田村忠雄、中本安ら、糖尿病性腎症病期分類。総括研究報告糖尿病性腎症に関する研究。厚生省平成 3 年度糖尿病調査研究報告書、317-320 1992
- 2 繁田幸男、二瓶宏、木田寛ら、総括研究報告糖尿病性腎症に関する研究。腎症に関する食事療法基準の作成 厚生省平成 4 年度糖尿病調査研究報告書、353-356 1993
- 3 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2004, Nephropathy in Diabetes Diabetes Care 27 suppl 1 s79-s83
- 4 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 文光堂 東京 2003
- 5 杉本俊郎、吉川隆一 糖尿病性腎症の治療 厚生省「科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドラインの策定による研究」班編 糖尿病診療ガイドライン 糖尿病 45

suppl 1 43-48、2002

- 6 日本腎臓学会編 腎疾患の生活指導・食事指導ガイドライン 東京医学社 東京 1998
- 7 杉本俊郎、羽田勝計 糖尿病性腎症患者の尿蛋白・腎機能検査 腎機能(GFR)・尿蛋白測定ガイドライン、日本腎臓学会編 pp96-pp107 東京医学社 東京 2003
- 8 杉本俊郎 日常診療に有効な治療指針・ガイドライン糖尿病性腎症治療指針 腎臓 26 29-35、2003

研究発表

和文論文

- 1 杉本俊郎 日常診療に有効な治療指針・ガイドライン糖尿病性腎症治療指針 腎臓 26 29-35、2003
- 2 杉本俊郎、羽田勝計 糖尿病の降圧療法と臓器保護 性腎病と生活習慣病 33 1542-1545、2003
- 3 杉本俊郎、羽田勝計、吉川隆一 糖尿病腎症をどう管理するか Medicina 40 486-489、2003

印刷中

- 4 杉本俊郎、羽田勝計 腎疾患診療ガイドライン 糖尿病性腎症 腎と透析 2004

著書

- 1 杉本俊郎、羽田勝計 糖尿病性腎症患者の尿蛋白・腎機能検査 腎機能(GFR)・尿蛋白測定ガイドライン、日本腎臓学会編 pp96-pp107 東京医学社 東京 2003
- 2 杉本俊郎 糖尿病性腎症 門脇孝、野田光彦編、症例から学ぶ EBM 時代の糖尿病診療 医学書院 東京

2004

- 3 杉本俊郎 吉川隆一 科学的根拠(evidence)に基づく糖尿病診療ガイドライン第2版 2004 印刷中

糖尿病性腎症診療ガイド（私案）

滋賀医科大学 内科 杉本 俊郎、

連絡先 滋賀医科大学内科 杉本俊郎

滋賀県大津市瀬田月ノ輪町

〒 520-2192

tel 077-548-2222

fax 077-543-3858

e-mail toshiro@belle.shiga-med.ac.jp

Clinical guideline for diabetic nephropathy

Key words 早期腎症、顕性腎症、血糖管理、血圧管理

はじめに

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1万名を超え、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(1)。よって、糖尿病性腎症の発症を早期に診断し、治療を開始することが、今後益々重要になると考えられる。近年、腎症患者を対象にした大規模臨床試験が報告され、腎症の治療に関する質の高い根拠（エビデンス）が集積し、臨床の場に応用されつつある。しかし、すべての臨床医が、これらの根拠（エビデンス）に容易にアクセスできる環境にないことが多く、臨床ガイドラインは根拠（エビデンス）を得、実際の臨床の場に応用するための最も簡便なものの一つと考えられている。

今回我々は、以上の現況を踏まえ、糖尿病性腎症（特に本邦に多い2型糖尿病）の診断・治療に役立つ臨床ガイド（私案）をまとめた。

方法

糖尿病性腎症に関する臨床ガイドラインを作成するために、腎症の診断・治療・予後に関する臨床試験を Medline（キーワード Diabetic nephropathies (MeSH)とし、治療に関しては、ランダム化比較試験 randomized controlled trial(RCT) を中心に、検査や予後に関しては、コホート試験等の観察試験も選択した。）による検索や、得られた論文や欧米・邦文の総説等の参考文献をハンドサーチし、論文を抽出し、得られた根拠（エビデンス）の水準を検討し、レベル付けした（表1）。また、近年これらの根拠（エビデンス）を踏まえ、種々の腎症に関する臨床ガイドラインが発表されおり(2-9)、これらのガイドラインも参考にし、診療ガイド各ステートメントの根拠の水準（レベル）、勧告の強さとしてのグレードを決定した（表1，表2）。また、根拠にかけるが、専門家の間で広く行われ有効と考えられているものをコンセンサスとして、ステートメントに明記した。

1 糖尿病腎症の臨床経過と病期分類（表3）

1型糖尿病における腎症は、アルブミン尿の出現により発症し（早期腎症）、未治療であれば、年間10-20%アルブミン尿が増加し、10-15年後に蛋白尿が陽性となる顕性腎症に移行する。顕性腎症期まで、病期が進行すると、glomerular filtration rate(GFR)が年間に2-20ml/min低下し、半数以上の症例で、10年以内に末期腎不全に陥ると考えられている(4)。

2型糖尿病では、糖尿病発症の時期が不明瞭であることや、1型糖尿病と比較して腎症発症前より、すでに高血圧が合併していることが多く（表4）、糖尿病診断時から、アルブミン尿や、蛋白尿が出現している患者もあるが、一旦腎症が発症すればその臨床経過は1型と考えられており(10)、厚生省の糖尿病調査研究班から、2型糖尿病における腎症の病期分類が作成されている。（表5）。しかし、2型糖尿病患者における腎症の臨床経過に関する報告は、1型糖尿病と比較して少ないのが現状である。2003年に、英国の2型糖尿病に関する大規模臨床試験 UKPDS から、5097名の発症早期の2型糖尿病患者を追跡した結果が報告された(11)。糖尿病発症10年間後で、早期腎症25%、顕性腎症5%、腎機能悪化(クレアチニン2.0mg/dl以上)0.8%の頻度であった。また、腎症前期から早期腎症、早期腎症から顕性腎症、顕性腎症から腎不全への年間進展率は、それぞれ、2.0、2.8、2.3%であった(10)。また、約1500人の2型糖尿病患者を10年(平均6.7年)追跡した population based の別の報告においても、血清クレアチニン1.5mg/dl以上の腎障害が1000人年あたり7.63、末期腎不全が1000人年あたり1.04であった(12)。これらの結果から、2型糖尿病において、腎症の発症・進展率が低い印象をうけるが、UKPDSは、肥満白人を対象にした検討であり、死亡率(ほとんど心血管死)が、早期腎症期年間3.0%、顕性腎症期年間4.6%と腎症の進展率より高い集団であり、本邦における腎症の臨床経過と異なる可能性が高い。

また、2型糖尿病患者において、有意な蛋白尿を認めていないにもかかわらず、血清クレアチニン値の上昇等の腎機能障害を呈している患者が多数存在していることが知られている(13)。これらの症例は、腎臓の萎縮認めたり、全身の動脈硬化病変を認めたりすることが多く、蛋白尿を主体とした糸球体病変が中心の典型的な腎症と、腎障害の発生機序・病期の進展が異なる可能性がある。よって今後、腎症の臨床経過、特に2型糖尿病における経過、腎症進展の頻度や速度に関する本邦における population based の臨床研究が必要であろう。(注 本ガイドラインは、蛋白尿を認める典型的な腎症を対象にして得られた臨床試験の結果を中心してまとめた。)

2 糖尿病腎症の診断

すべての2型糖尿病患者は、糖尿病と診断された時に、試験紙法で、蛋白尿の検査を行う（グレードA コンセンサス）。蛋白尿陽性の患者では、運動後、著明な高血糖・高血圧、尿路感染症、心不全、発熱など、蛋白尿が一時的に増加する病態が存在しなければ、蛋白定量（24時間蓄尿、0.5g/day

以上を陽性とする。もしくは、随時尿 U-TP/U-Cre 0.5 以上を陽性とする) を行い、有意な蛋白尿を伴う顕性腎症かどうか診断する。尿蛋白陰性の糖尿病患者においては、尿中アルブミン排泄量の測定を行い、微量アルブミン尿出現の有無をチェックする (グレードA レベル1)。微量アルブミン尿の診断には、表 5 に示す診断基準が用いられるが、蓄尿を要するため、実際の臨床の場で用いるにはやや不便である。米国糖尿病学会(ADA)では、随時尿のアルブミン/クレアチニン比(ACR mg/gCr)を用いた診断基準を作成している(表 6, 4)。日本糖尿病学会も同様の診断基準を採用している。しかし、ACR を用いる問題点として、いつの尿を用いるべきなのかコンセンサスが得られていない。アルブミン尿の排泄は、体位や運動の影響により、日内変動があるため、ADA は早朝第一尿もしくは午前尿の使用、もしくは、いつも一定のタイミングでの採尿を推薦している。一旦アルブミン尿が陽性と出た場合、アルブミン尿の排泄量は、日差変動も多いので、数ヶ月おきに複数回の測定を行い、持続した微量アルブミン尿の存在確認し、早期腎症の合併と診断すべきである(図1)。また、ADA は、初診後は、1 年の一度の尿中アルブミン排泄量の測定を推薦している。(注 一度早期腎症と診断された患者のアルブミン尿の測定については議論がある。今後、早期腎症の患者(正常血圧を呈する患者でも)に対して、ACE 阻害薬や ARB が広く行われるようになると考えられ、治療効果の判定のためにも、定期的な測定が必要であると筆者は考える。)

アルブミン尿や蛋白尿を呈する患者は、眼科的診察を行い、糖尿病網膜症の合併の有無を確認すべきである。網膜症が存在すれば、アルブミン尿や蛋白尿は、糖尿病性腎症(早期もしくは、顕性腎症)に由来している可能性が高い。網膜症が存在しなければ、蛋白尿を呈する他の疾患の存在も考慮すべきである。また、説明のできない急激な GFR の低下あるいは、急激な尿蛋白量の増加など、腎症の自然経過から大きくはずれるような病態が生じた場合や、血尿、顆粒円柱等、活動性糸球体疾患を示唆する所見が認められた場合も、糖尿病性腎症以外の糸球体疾患の存在を疑い、腎生検等の精査が必要と考えられる。

しかし、最近、専門家の間で、微量アルブミン尿が顕性腎症進展へのマーカーになりうるのか議論されている。上述したように、微量アルブミン尿は、糖尿病性腎症の初期に出現する。しかし、微量アルブミン尿を呈した症例すべてが、顕性腎症に進行するわけではない。ADA の診療ガイドライン(4)にも、特別な治療が行わなければ、2 型糖尿病微量アルブミン患者の 20-40%が顕性蛋白尿を呈しこのうち約 20%が末期腎不全

に進展すると述べている。つまり、2 型糖尿病で、微量アルブミン尿を呈する半数以上が、顕性蛋白尿まで、蛋白尿が増加しないし、さらに腎機能が悪化するの、一部であり、糖尿病性腎症の早期診断として行われている微量アルブミン尿の測定は、顕性腎症進行を予測すると意味では、特異性は低いと考えられる。実際 Tabaei らは、23 名の早期腎症、209 アルブミン尿陰性の糖尿病患者を 7 年間追跡し、顕性腎症に対する微量アルブミン尿の陽性適中率 43%、陰性適中率 77%と報告している(14)。

欧米においては、微量アルブミン尿の出現は、心血管疾患発症のリスクファクターであることが確認されており(15)、micro-HOPE study にみられるように、ACE 阻害薬を投与すると、心血管疾患発症の減少も報告されている(16)。しかし、日本人においては、微量アルブミン尿が心血管疾患発症のリスクファクターであることは確認されていない(17)。よって、早期腎症の患者にルーチンに ACE 阻害薬を投与することは、腎症の進展予防・心血管障害の予防に有用と考えられるが、微量アルブミン尿が心血管疾患のリスクファクターであることが確認されていない日本人の 2 型糖尿病早期腎症の患者(特に正常血圧例)に対して、ルーチンに ACE 阻害薬を投与することは、上述したように、微量アルブミン尿の顕性腎症進展予測の特異度が低いことより、慎重に行うべきという意見もある。

3 早期腎症の 2 型糖尿病患者の治療指針

微量アルブミン尿が出現し、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ことが、多数の臨床試験で証明されている。よって、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、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 (グレードA レベル1 18-21)。

2 降圧薬、特にアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンギオテンシン II 受容体阻害薬(ARB)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 (グレードA レベル1 22-29)。降圧の目標は、130/80mmHg 未満に設定すべきである (グレードA レベル1 コンセンサス)。

という診療指針が導かれた。

これはかなり厳しい指針だが、1998年に発表された Steno type 2 randomized study は(30)、160人の微量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と食事、運動、禁煙を含んだ行動療法と血糖降下剤、ACE阻害薬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 Ratio 0.27)。さらに、その後平均7.8年追跡した検討においても同様の結果が報告されている(31)。以上の結果から、厳しい治療指針が実際に顕性腎症への進行を抑制することが明らかになった。

糖尿病患者（特に2型糖尿病）では、しばしば高血圧が合併し、糖尿病と高血圧は独立した心血管系疾患の危険因子であり、その管理は、臓器障害合併の予防に重要と考えられている。2000年に発表された日本高血圧学会のガイドラインにおいては、糖尿病合併例の血圧管理の目標は、130/85mmHg未滿としている(32)。最近報告された Hypertension Optimal Treatment study (HOT) study(33)、ABCD(Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study 34)、UKPDS(22)の結果から、より厳格な降圧の方が、臓器障害の発生が少ないと判断し、本ガイドラインでは、血圧管理の目標を130/80mmHgと設定した。このことは、2004年のADAのclinical recommendation(4)、米国合同委員会の第7次報告(JNC7)(35)でも同様である。

降圧薬の選択に関して、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、タンパク尿を呈する顕性腎症に至るまで、正常血圧患者においても、ACE阻害薬の有効性が確認されているが、2型糖尿病患者においても、ACE阻害薬やARB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、ACE阻害薬・ARBを第1選択薬として用いるべきかは、未だ明らかになっていない。すなわち、早期腎症2型糖尿病患者を対象にした本邦のJ-MIND試験(28)や英国のUKPDS(23)において、ジヒドロピリジンCa拮抗薬であるニフェジピン徐放薬やβ受容体阻害薬アテノロールがACE阻害薬と同様の効果を示したと報告されている。また、正常血圧2型糖尿病患者に、厳格な血圧管理を行った、normotensive ABCD studyにおいても、腎機能の悪化・アルブミン尿の排泄量増加予防効果に、ACE阻害薬(Enalapril)とジヒドロピリジンCa拮抗薬(Nisoldipine)の間に差を認めなかった(34)。

また、ACE 阻害薬と ARB の効果の比較に関しても未だ明らかになっておらず、1 型糖尿病早期腎症患者を対象にした短期間（24 週）のものであるが、ACE 阻害薬と ARB にアルブミン尿減少効果に差を認めず、ACE 阻害薬・ARB の併用に相加的なアルブミン尿減少効果を認めたという報告がある(36)。

4 顕性腎症の 2 型糖尿病患者の治療指針

- 1 厳格な血圧管理（目標 130/80mmHg 未満）は、顕性腎症の進展を抑制する（グレードA レベル1-37）。
- 2 腎機能の悪化を抑制するために、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB) もしくは、ACE 阻害薬を中心とした治療を行う（グレードA レベル1-38, 39）。
- 3 単一薬剤（ACE 阻害薬や ARB）で、上述した降圧目標に達しない時は、他の種類の降圧薬（長時間作用型カルシウム拮抗薬、β 遮断薬、利尿薬等）を併用する（グレードA レベル1-コンセンサス）。
- 4 蛋白制限食（0.8g/kg 標準体重）は、腎症の進行を抑制する可能性があり、蛋白制限食の指導が勧められる（グレードB コンセンサス 40-48）。また、高血圧・浮腫が合併している症例では、減塩の指導をすべきである（グレードA コンセンサス）。

A 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、顕性腎症血糖コントロールが腎症に及ぼす効果をみた randomized controlled trial (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。実際、腎症進展(末期腎不全)のリスクを検討した報告において高血糖は統計学的にリスクとならないことが報告されている(49-51)。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(52)、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、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。

一方、腎機能障害は、心血管疾患の独立した危険因子として知られるようになり、厳格な血糖管理

は、顕性腎症患者の心血管疾患発症を抑制し、生命予後や、ADLの改善に繋がる可能性が示唆されている(53)。この点に関して、顕性腎症期の患者を対象にした良質な根拠(エビデンス)は存在しなかった。しかし、透析患者に対する検討ではあるが、透析導入時の良好な血糖管理が、2型糖尿病患者の心血管合併症や死亡を減少させることが報告されており(54,55)、一旦蛋白尿陽性の顕性腎症患者は、10年以内に半数以上の患者に腎代償療法が必要になることを考えると、顕性腎症早期からの良好な血糖管理は、患者の生命予後の改善につながる可能性があると考えられる。

いままで、血糖の管理が腎機能障害のある顕性腎症の患者で、あまり重要視されてこなかった理由として、腎障害のある患者には、経口薬が使いづらいことや、腎でインスリン代謝の低下や糖新生の障害により重篤な低血糖を起こしやすいと考えられていた点も挙げられよう(腎機能低下もしくは血清クレアチニン上昇例では、ビグアナイド系薬剤は禁忌 グレードA)。今後、血糖管理の効果・方法・安全性を検討する上で、顕性腎症患者を対象としたRCTを行う必要があると考えられる。

今回検討した結果より、2型糖尿病顕性腎症患者の生命予後の改善のためには、最低限HbA1c7.5%前後の血糖管理が必要と考えられる(コンセンサス)。しかし、質の高い根拠は少なく今後さらなる臨床試験が必要であろう。

B 血圧のコントロール

顕性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。2000年に報告された、National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Groupは、追跡期間2年以上、患者数30人以上2型糖尿病患者を対象としたRCTのsystematic reviewを行い、腎機能の保持と心血管疾患の発症予防によりいっそう厳しい130/80mmHgの降圧目標が必要なことを明らかにし(図2)、図3に示すようなACE阻害薬を中心とした薬物療法を推奨している(37)。

2001年に、顕性腎症期の軽度腎機能が悪化している2型糖尿病患者に対し(平均血清クレアチニン1.7mg/dl-1.9mg/dl)、ARBが腎機能の悪化、末期腎不全への進行を抑制する効果が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(38,39)。特に、Losartanを用いたRENAAL study

は日本人が 96 例（全体 1513 例）含まれており、今後、ARB が 2 型糖尿病患者の顕性腎症の治療の第 1 選択となっていくと考えられる。（注 2 型糖尿病患者顕性腎症に対する ACE 阻害薬の有用性は小規模な study であるが報告されており、ARB が ACE 阻害薬より有効であるかは不明である。また、ARB と ACE 阻害薬の併用に関して、各々単独療法として比較して有効がどうかは、未だ小規模の臨床試験しかなく、さらなる検討が必要である。）

ほとんどの臨床試験において、目標血圧に達するため、2-3種類以上の降圧薬を併用しているのが現状である(図4)(37)。しかし、降圧薬の組み合わせであるが、未だ明確な指針がないのが現状である。Laragh は、降圧薬を V drug (体液量依存性の高血圧に有効、利尿薬・カルシウム拮抗薬・ α 遮断薬)、R drug(末梢血管抵抗増加型の高血圧に有効、ACE 阻害薬・ARB・ β 遮断薬)に分け、V drug と R drug の併用がお互いの短所を打ち消し合い、有効な降圧効果が得られるとしており、参考にすべきと考えられる(56)。

C 蛋白制限食

コクラン systemic review 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(47)、レビューした、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。Hansen らは、1 型顕性腎症患者を対象にした、蛋白制限食の長期間の RCT (追跡期間 4 年間)を行い、蛋白制限食は、GFR の低下に効果を認めなかったが、死亡や末期腎不全の進行を抑制したと報告している (Relative Risk 0.23 (0.07-0.72) 44)。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(48)、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、顕性腎症を対象とした RCT は未だ報告されていない。我々も 2 型顕性腎症患者において、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が case-control study であり、エビデンスの質は低い(57)。

しかし、高蛋白食は、腎機能の悪化を促進し、高リン血症・高カリウム血症を引き起こすことは間違いなく、ADA では、成人の一日許容量とされている蛋白摂取量 0.8g/kg 標準体重を処方するように勧告しており、我が国でも同様の姿勢を取っている (コンセンサス)。ただ、やはり根拠にかける勧告であることには代わり無く、今後、勧告案の科学的妥当性を検証する必要がある。今現在本邦にお

いて推奨されている腎症の各病期に対する一般的な食事療法については、表7にまとめた。

D 顕性腎症管理についての注意点 蛋白尿・蓄尿について

顕性腎症期の治療目標のひとつとして、腎機能悪化の予防が挙げられるが、腎機能の変化の把握には、今現在頻用されている血清クレアチニン値、クレアチニンの逆数(1/Cr)、や24時間クレアチニンクリアランス(CCr)では、正確度の問題から、一年から数年の継続した注意深い観察が必要なことが多く、実際の臨床の場で予後や治療効果の判定に使用するのは不十分であると考えられている。

Yokoyama らは(49)、182名の軽度血清クレアチニンが上昇した(1.5mg/dl)2型糖尿病患者を605人年追跡し、107人が末期腎不全(透析療法)に至った。126名が降圧薬の投与を受け、平均血糖管理は、HbA1c $8.3 \pm 1.6\%$ であった。1/Crでみた腎機能の変化と、観察開始期の血圧、尿蛋白排泄量、血清アルブミン濃度、ヘマトクリットとの間には、相関関係が認められたが、HbA1cとの相関は認められなかった。また、末期腎不全進行へのリスクを検討すると、収縮期(Hazard ratio 1.02 (95% CI 1.01-1.04))・拡張期血圧(1.07 (1.04-1.10))、尿蛋白排泄量、血清アルブミン(低アルブミン血症がリスク 0.18 (0.13-0.27))がリスクであり、HbA1cは、1.00(0.91-1.13)でありリスクではなかった。特に蛋白排泄量はHazard ratio(95% CI) 12.6(6.9-23.0)で最も強いリスクであった。

顕性腎症患者に対し、アンジオテンシンII受容体阻害薬(ARB)を投与した、RENAALのサブ解析が発表されている(50)。対象は、1513名の2型糖尿病顕性腎症(日本人も含まれる。平均血清クレアチニン 約1.9mg/dl)で、平均血糖管理はHbA1c 約8.5%であった。腎エンドポイント(血清クレアチニン倍化もしくは、末期腎不全)に対するリスクをmultivariate analysisで検討すると、尿蛋白排泄量(Hazard ratio 6.2, 95% CI 4.4-8.7)、観察開始時の血清クレアチニン(2.1, 1.7-2.5)、血清アルブミン濃度(0.70 0.61-0.80)、ヘモグロビン濃度(0.89, 0.84-0.95)がリスクであった。血圧の管理を行った臨床試験のサブ解析のためか、高血圧はリスクとならなかった。

以上の結果より、高血圧のみならず、尿蛋白排泄量が末期腎不全進行への大変強い予後規定因子となることが判明した。よって、尿蛋白排泄量の減少が腎機能悪化の抑制につなが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、カプトプリルの投与により、ネフローゼ症候群が寛解した患者では、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(58)。さらに、RENAALのサブ解析から、ARB投与後

半年間で、尿蛋白排泄量が低下した群にて、腎機能の悪化が抑制されたことも示されている(Brenner BM 第 33 回日本腎臓学会西部学術大会 名古屋 2003 年)。よって、顕性腎症期の患者に対して、腎機能の変化ばかりでなく、尿蛋白排泄量の変化も測定し、治療の効果や予後の判定に利用すべきであると考えられる(グレードA コンセンサス)。

さて、尿蛋白排泄量の測定であるが、非糖尿病患者においては、随時尿の U-TP/U-Cre 比が 24 時間蓄尿からもとめた尿蛋白量と良く相関することが確認されている(59)。一方1型糖尿病患者においては、特に蛋白尿が多い症例において相関が弱いこと、かつ経過を追跡中において、一日蓄尿の蛋白排泄量の変化と U-TP/U-Cre 比の変化が反対であったという報告があり(60)、糖尿病患者には、外来においても一日蓄尿を用いた蛋白尿の測定が必要であると考えられる(糖尿病性腎症では蛋白排泄量、もしくはクレアチニンの排泄量の日内変動が存在する可能性がある。)。しかし、RENNAL 試験において、24 時間蛋白排泄量と、早朝随時尿 Alb/Cr がよく相関したことが示されており(50)、今後、いかなる蛋白尿の測定法が、正確かつ簡便で、顕性腎症の予後の推定・治療効果の判定に有用であるか、さらなる検討が必要であろう。

腎症は、他の腎炎と比較すると、末期腎不全期まで、多量の蛋白尿の排泄が認められることが多く、かつ長期にわたる高血圧や冠動脈疾患の合併により心機能の低下している症例も多く、容易に浮腫や肺水腫・心不全を来しやすいので、定期的な外来受診(眼科受診を含む)・日々の体重測定・減塩(NaCl 1日 7g 以下、浮腫や心不全合併例では 5g 以下)を指導すべきである。また、前述した ACE 阻害薬・ARB の腎保護作用は、減塩した方が効果がやすいといわれている。さらに、腎機能障害患者での ACE 阻害薬・ARB の使用については急激な腎機能の悪化、代謝性アシドーシス、高カリウム血症等の副作用に留意すべきである。高カリウム血症を来した症例では、一日 40mEq 以下の制限が必要となる。よって、一日蓄尿を行えば、食事療法の遵守度も推定でき便利である(蛋白摂取量(g/day)=6.25*(尿中窒素排泄量(g/day)+0.031*体重、NaCl 摂取量(g/day)=尿中 Na 排泄量(mEq/day)/17)。

また、上述した臨床試験の結果より、貧血も予後不良因子であることが明らかになった(49-50)。糖尿病性腎症は、他の腎疾患と比較して早期に腎性貧血が出現するといわれており、エリスロポイエチン製剤投与を含めた治療を考慮すべきである(コンセンサス)。

以上より、尿蛋白が陽性になり、顕性腎症期まで進行すれば、腎臓専門の医師を紹介し、以後腎症の進展を防ぐため、定期的に患者を受診させ、助言をうけるべきである(コンセンサス)。

5 糖尿病末期腎不全患者の透析導入

末期腎不全患者の透析導入に関しては、厚生省の長期透析導入基準(厚生省科学研究・腎不全医療研究班、1991年)を参考とする(表8)(コンセンサス)。これは、臨床症状、腎機能、日常生活障害度を点数化し、合計60点以上を透析導入基準としている。しかし、糖尿病性腎症では、全身の血管合併症を併発し、早期導入が必要なことも多く、各々の症例に応じて適切な時期に透析導入を行うことが重要である。

まとめ

今現在、入手できる腎症に関する根拠(エビデンス)や臨床ガイドラインをレビューし、糖尿病性腎症治療ガイドとしてまとめた。(注 論文中、ガイドラインのステートメントに相当するものを、網掛けで強調した。)ガイドラインのステートメントのなかには、経験からのコンセンサスによるものもあり、グレードやレベル、適応の限界を理解して、診療にあたることが重要である。本論文が、糖尿病性腎症の診療の一助となれば幸いである。

コラム いつ腎臓中心の治療を開始するか?

今回ガイドラインを作成にあたり、多数の腎症に関する臨床試験について検討したが、得られた結果は腎症の進展・進行の速度を抑えることは可能であるが、進展を停止させたり、寛解させたりすることに成功した試験はほとんど存在しないことが明らかになった。例えば、根拠の水準・勧告のグレードが高い2型糖尿病顕性腎症に対するアンギオテンII受容体拮抗薬の投与に関しても、RENAAL studyの結果(2年間の観察にて、Absolute risk reduction 4.3%であり、number needed treatment (NNT)は、23.3であり、23人治療して1人の腎不全予防効果がある)から、治療の効果は小さくなく、外的妥当性の点から、実際の臨床の場においては、さらにNNTが増加することが考えられ、根拠としての質は高いが効果の上でまだまだ不十分であることも明らかになった。