

また、今回の検討にて、腎症の治療の中心は、薬物療法を中心とした厳格な血圧管理が重要であることが判明した。つまり、腎症治療の正否は、良好な血圧 130/80mmHg 未満の管理ができるかどうかにつきるといえよう。今まで言われてきたように、血清クレアチニンが上昇してから、腎臓専門医の協力を得て、血圧中心の治療に移行しても、一部の進行速度の速い腎症は、蛋白尿が多いことから体液貯留傾向が強いことが多く、ACE 阻害のみでは、血圧管理が不可能で、利尿剤（しかも、多量）等の多剤の降圧薬が必要なことが多い。さらに、多数の薬剤を使用しても目標の血圧に達する症例はごく一部であり、かつ血圧が低下しても、圧利尿作用が減少し、腎機能の悪化が促進する症例も少なからず存在する。腎機能が低下してから、血圧管理中心の治療に移行しても、満足な治療効果が得られないことが多いと結論づけられるのではないか？

よって、蛋白尿が出現し、顕性腎症に病期が進み、腎機能低下が生じる前に、血圧管理を中心とした腎臓中心の治療を開始すべきではないか、つまり、食事や運動を主体とした治療（糖尿病中心の治療）から、薬物療法を中心とした治療（腎臓中心）へ移行のポイントが蛋白尿出現の時点であることを、医療者のみならず、患者も理解することが、今現在のところ、腎症による腎機能障害進展阻止の最も重要な点ではないかはないかと著者は考える。

表1 ガイドラインで用いた根拠水準表—各研究へ付される水準

水準	それに該当する臨床研究デザインの種類
1+	ランダム化比較試験の系統的レビューまたはメタアナリシス
1	十分な症例数の(全体で400例以上)ランダム化比較試験
2+	水準2のランダム化比較試験の系統的レビューまたはメタアナリシス
2	小規模(全体で400例未満)ランダム化比較試験
2-	超小規模(全体で50例未満)ランダム化比較試験, クロスオーバー試験(ランダム化伴う), オープンラベル試験(ランダム化伴う)
3	非ランダム化比較試験, コントロールを伴うコホート研究
4	前後比較試験, コントロールを伴わないコホート研究, ケースコントロール研究
5	コントロールを伴わない症例集積(10~50例程度)
6	10例未満の症例報告

なお, 括弧内の例数は目安である。

表2 勧告の強さとしてのグレード

グレード	説明
グレードA	行うよう強く勧められる
グレードB	行うよう勧められる
グレードC	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
グレードD	行わないよう勧められる

表 3 糖尿病性腎症の臨床病期分類

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
	尿蛋白(アルブミン)	GFR(Cr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	びまん性病変：ない～軽度	血糖コントロール
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常 ときに高値	びまん性病変：軽度～中程度 結節性病変：ときに存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第3期A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変：中程度 結節性病変：多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療・蛋白制限食
第3期B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	びまん性病変：高度 結節性病変：多くは存在	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清Cr上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療 低蛋白食・透析療法導入
第5期 (透析療法)	透析療法中			移植

降圧療法については「高血圧ガイドライン(日本高血圧学会)」を参照のこと。
 : 改定部分
 (糖尿病性腎症に関する合同委員会報告, 日腎会誌44(1), 2002より)

表 4 糖尿病患者における腎症の病期別にみた高血圧の頻度

	1型糖尿病 982 例 (Parving)	2型糖尿病 542 例 (自験例)
正常アルブミン尿	19%	40%
微量アルブミン尿	30%	61%
顕性タンパク尿	65%	91%

表5 糖尿病性腎症早期診断基準（厚生省糖尿病調査研究 合併症 腎症班 1991）

試験紙法などで尿蛋白陰性の糖尿病症例を対象とする。

1. 腎症早期診断に必須である微量アルブミン尿の基準を下記の通りとする。

1) スクリーニング

来院時尿（随時尿）を用い、市販のスクリーニング用キットで測定する。

2) 上記スクリーニングで陽性の場合、あるいは初めから時間尿を採取し、以下の基準に従う。

夜間尿 10 μ g/min 以上

24時間尿 15 μ g/min 以上

昼間（安静時）尿 20 μ g/min 以上

3) 注意事項

① 1) 2) の両者とも、日差変動が大きいため、複数回の採取を行い判定する。

② 試験紙法で尿蛋白軽度陽性の場合でも、尿中アルブミン測定が望ましい。なお、微量アルブミン尿の上限は、約200 μ g/min とされている。

③ 以下の場合には判定が紛らわしい場合があるので検査を避ける。

1. 高度の希釈尿

2. 妊娠中・生理中の女性

3. 過激な運動後、過労、感冒など

2. 除外診断

1) 非糖尿病

2) 尿路系異常と感染症

3) うっ血性心不全

4) 良性腎硬化症

表6 ADAの微量アルブミン尿診断基準

	24時間蓄尿 mg/24時間	時間尿 μ g/分	随時尿 mg/g. Cr
正常	<30	<20	<30
微量アルブミン尿	30-300	20-200	30-300
顕性蛋白尿	>300	>200	>300

表7 本邦で行われている腎症の食事療法

病期	総エネルギー (kcal/kg*/日)	蛋白 (g/kg*/日)	食塩 (g/日)	カリウム (g/日)	備考
第1期 (腎症前期)	25~30		制限せず**	制限せず	糖尿病食を基本とし、 血糖コントロールに努める。 蛋白質の過剰摂取は好ましくない
第2期 (早期腎症)	25~30	1.0~1.2	制限せず**	制限せず	
第3期A (顕性腎症前期)	25~30	0.8~1.0	7~8	制限せず	浮腫の程度、心不全の有無により 水分を適宜制限する
第3期B (顕性腎症後期)	30~35	0.8~1.0	7~8	軽度制限	
第4期 (腎不全期)	30~35	0.6~0.8	5~7	1.5	
第5期 (透析療法期)	維持透析患者の食事療法に準じる				

*：標準体重

**：高血圧合併例では7~8g/日以下に制限する。
(厚生省糖尿病調査研究班)

表8 慢性腎不全に対する長期透析療法適応基準案（厚生省、1992）

保存療法では、改善できない慢性腎機能障害、臨床症状、日常生活能の障害を呈し、以下のA~C項目の合計点数が原則として60点以上となったときに長期透析療法への導入適応とする。

A.腎機能

持続的に血清クレアチニン 8.0mg/dl 以上(あるいはクレアチンクリアランス 10ml/分以下)の場合を 30 点、5~8 未満(または 10~20 未満)を 20 点、3~5 未満(または 20~30 未満)を 10 点とする。

B.臨床症状

- 1.体液貯留;高度な全身浮腫、肺水腫、胸水、腹水など
- 2.体液異常;電解質、酸塩基平衡異常など
- 3.消化器症状;悪心、嘔吐、食思不振など
- 4.循環器症状;重症高血圧、心包炎、心不全など
- 5.神経症状;意識障害、麻痺など
- 6.血液異常;高度な貧血、出血傾向など
- 7.糖尿病性網膜症;Scott 分類・以上

これら1～7小項目のうち3個以上のものを高度(30点)、2個を中等度(20点)、1個を軽度(10点)とする。

C 日常生活障害度

尿毒症のため起床できないものを高度(30点)、日常生活が著しく制限されるものを中等度(20点)、通勤、通学あるいは家庭内労働が困難となった場合を軽度(10点)とする。

ただし、年少者(15歳以下)、高齢者(60歳以上)あるいは高度な全身血管障害を合併する場合、全身状態が著しく障害された場合などはそれぞれ10点を加算すること。

図1 ADAによるアルブミン尿のスクリーニング

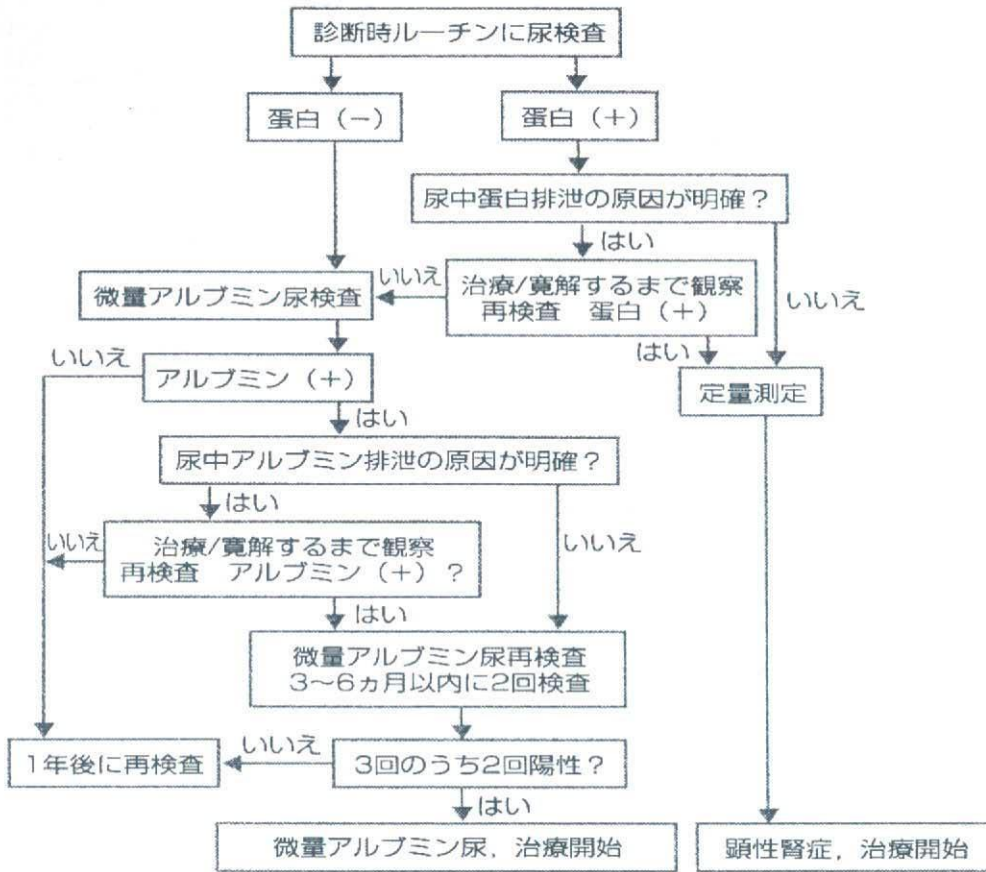


図2 腎症の進展予防には、130/80mmHg 未満の血圧管理が必要

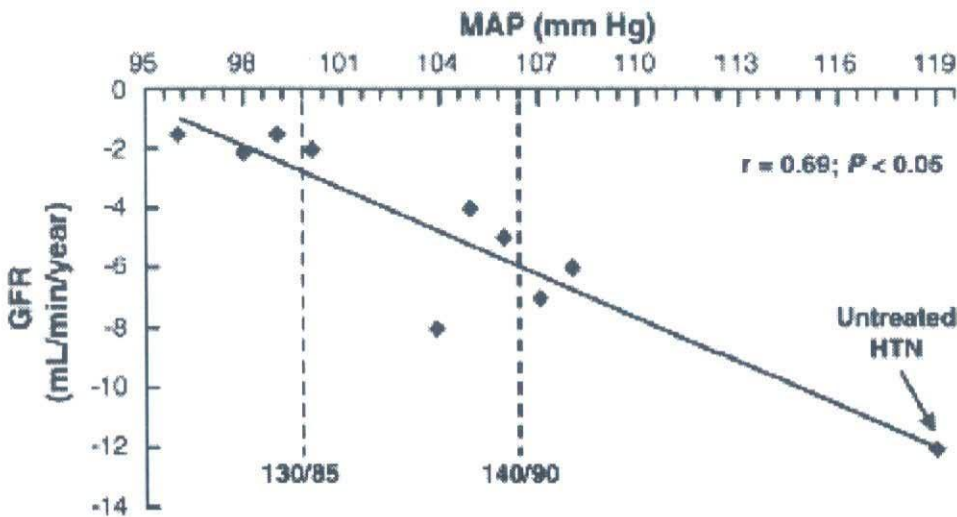


図3 National kidney foundation の降圧ガイドライン

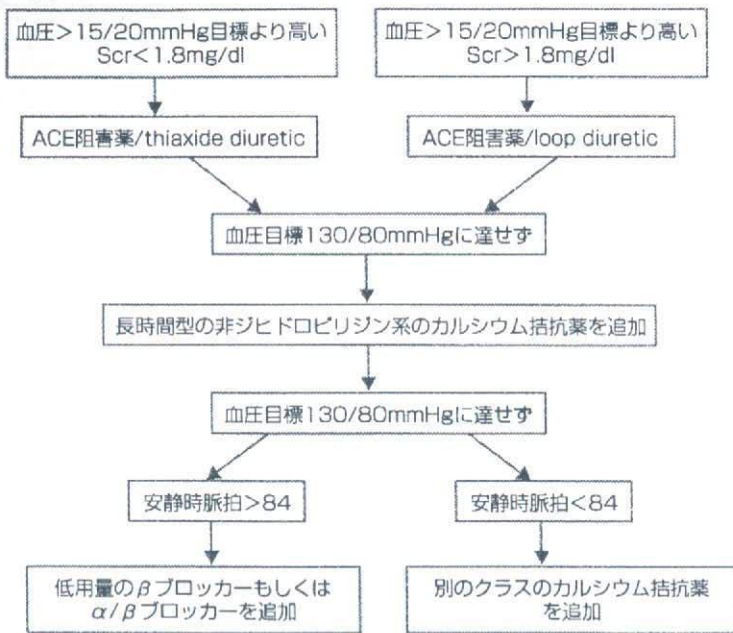
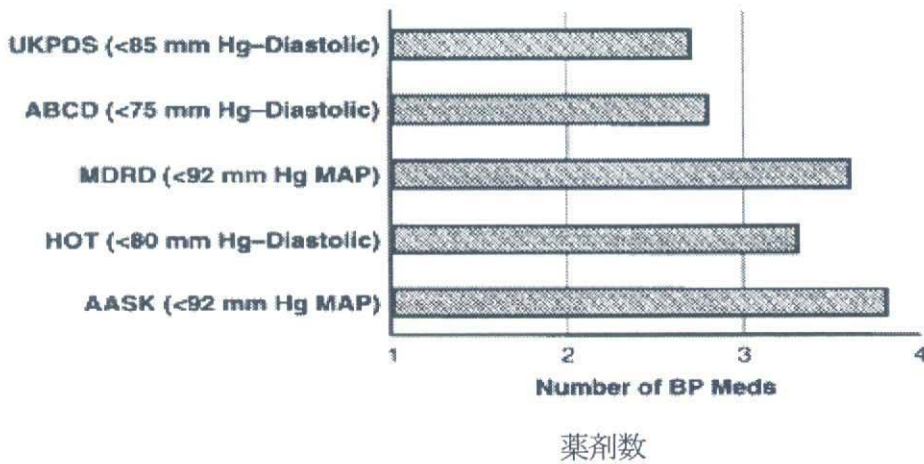


図4 降圧目標に達するには複数の薬剤が必要



参考文献

- 1 日本透析医学会 我が国の慢性透析療法の現状、2003
- 2 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
- 3 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
- 4 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations , Nephropathy in Diabetes Diabetes Care 27 suppl 1 s79-s83 2004
- 5 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 文光堂 東京 2003
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 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
- 10 Ritz A, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 341 1127-33, 1999
- 11 Adler AI, Stevens RJ, Manley RJ et al, Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) Kidney Int 63, 225-232, 2003
- 12 Bruno G, Biggeri A, Merletti F, et.al, Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in type 2 diabetes. A-10 year protective study. Diabetes Care 26, 2353-2358, 2003
- 13 Holly J. Kramer; Quan Dong Nguyen,Gary Curhan, et. al Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus JAMA. 289:3273-3277 2003;.
- 14 Tabaei B., Zawacki CM, Al-Kassab, et al., Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? Diabetes

Care 24, 1560–1566,2001

- 15 Sarnak MJ et al, Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 42 1050–1065 2003
- 16 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
- 17 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
- 18 DCCT group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329;977–86 1993
- 19 Reichard P Berglund B, Britz A, et al. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complication of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329, 304–9 1993
- 20 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complication in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 103–117 1995
- 21 UKPDS Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33) *Lancet* 352 837–53 1998
- 22 UKPDS group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 *BMJ* 317 703–713 1998
- 23 UKPDS group Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 *BMJ* 317 713–20 1998

- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 Baba S and J-MIND (Japan Multi center Investigation of the anti hypertensive treatment for nephropathy in diabetes) study group Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 54 191-201, 2001
- 29 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type2 diabetes. *N Engl J Med* 345, 870-8, 2001
- 30 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
- 31 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, et. al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 383-93,2003
- 32 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会:高血圧治療ガイドライン 2000 年版日本高血圧学会 2000
- 33 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et. al., Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose

- aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351 1755–62 1998
- 34 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61 1086–1097, 2002
- 35 Chobanian AV , Bakiris GL, Black HR et al, The Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report *JAMA* 289 2560–2572, 2003
- 36 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al, : Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and noninsulindependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ* 1440–1444, 2000
- 37 National kidney foundation hypertension and Diabetes executive committees working group Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kid Dis* 36, 646–661, 2000
- 38 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al, Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345, 851–860, 2001
- 39 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al., Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345, 861–869, 2001
- 40 Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. 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
- 41 Brouhard BH and LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve diabetic nephropathy. *Am J Med* 89 427–31, 1990
- 42 Dullaart R, Beusekampet BJ, Meijer S et al. 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
- 43 Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al Effect of moderate dietary protein restriction on progression of overt diabetic nephropathy a 6 month prospective study. *Am J Clin Nut* 60 579-85 1994
- 44 Hansen HP, Lassen TE, Jensen BR, and Parving HH, Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002, 62, 220-228
- 45 Pedrini MT et.al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis *Ann Intern Med* 1996 124 627-632
- 46 asiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, et al. A meta analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J kidney Dis* 1998 31 954-961
- 47 Waugh NR and Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
- 48 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 (レベル2)
- 49 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. *Diabeologia* 40 405-411 1997
- 50 Keanae WF et al, The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study *Kidney Int* 63, 1499-1507, 2003
- 51 Christensen PK, Rossing P, Nielsen FS, and Parving HH, Natural course of kidney function in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy, *Diabet.Med.* 16 388-394, 1999
- 52 Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al, Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339, 69-75, 1998

- 53 Dikow R and Ritz E, Cardiovascular complications in the diabetic patient with renal disease: an update in 2003 *Nephrol Dial Transplant* 18, 1993–1998, 2003
- 54 Wu M-S, Yu C-C, Yang C-W, et al, Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12, 2105–2110, 1997
- 55 Morioka T, Tahara H, Emoto M, et.al, Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* , 24, 909–913, 2001
- 56 Laragh JH Abstract closing summary and table contents for Laragh' s 2 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension. *Am J hypertension* 14 1173–1177, 2001
- 57 Sugimoto T, Kikkawa R, Haneda M, Shigeta Y, Effect of dietary protein restriction on proteinuria in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 37 S87–92, 1991
- 58 Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al, Remission of nephrotic syndrome in type I diabetes: long-term follow up of in the Captopril study. *Am J Kid Dis* 340 308–313, 1999
- 59 Ginsberg JM, Chang BS, Matarese, RA, et al., Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 309, 1543, 1983
- 60 Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, et al., The urine protein to creatinine ratio as predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Am J Kidney Dis* 26, 904–909, 1995