

表1. 対象

以下の条件を満たす2型糖尿病患者82例

WHO診断基準を満たす 糖尿病診断時の年齢 ≥ 40 歳 Ccr ≥ 60 ml/min
ケトアシドーシス歴(一) 抗GAD抗体(一) ホルモン補充法(一)

患者背景

性別 男性:34例 女性:48例 年齢 62.5 ± 7.5 歳 42-76 歳
糖尿病歴 10.8 ± 6.3 年 BMI 23.8 ± 3.0 kg/m²
アルブミン尿 正常:41例 微量:31例 顕性:10例
高血圧 ($\geq 140/90$ mmHg) 22例
治療 食事療法のみ:9例 経口糖尿病薬:49例 インスリン:32例
ACE阻害薬 / AT II 拮抗薬:41例 スタチン:20例

正常対照者19例

性別 男性:7例 女性:12例 年齢 58.6 ± 7.5 歳 54-78 歳
(性別・年齢ともに、2型糖尿病患者と正常対照者間で有意差なし)

図1. 血清および尿中 IL-18 濃度

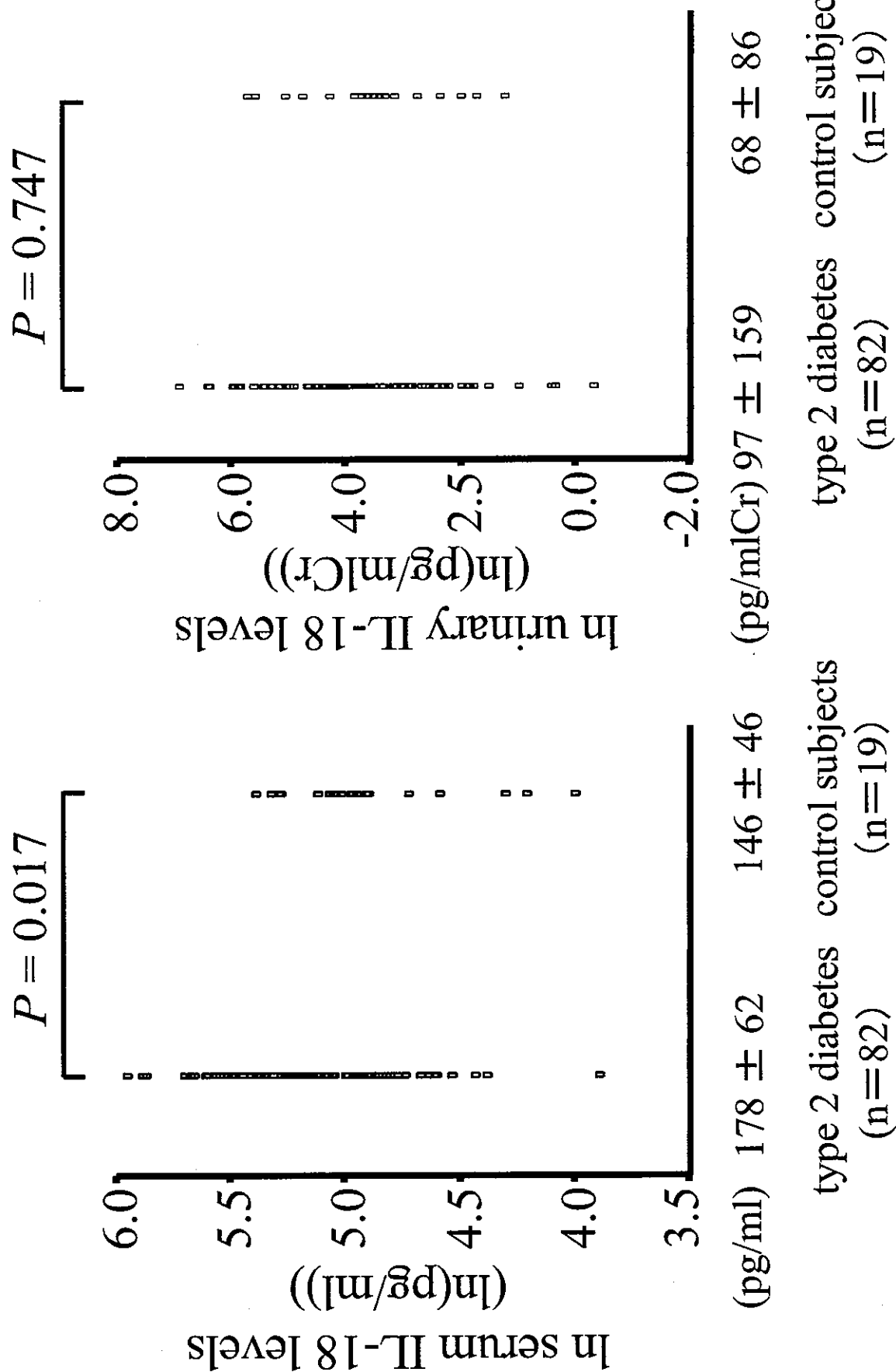


図2. 血清・尿中IL-18濃度とIMT、PWV、アルブミン尿との相関

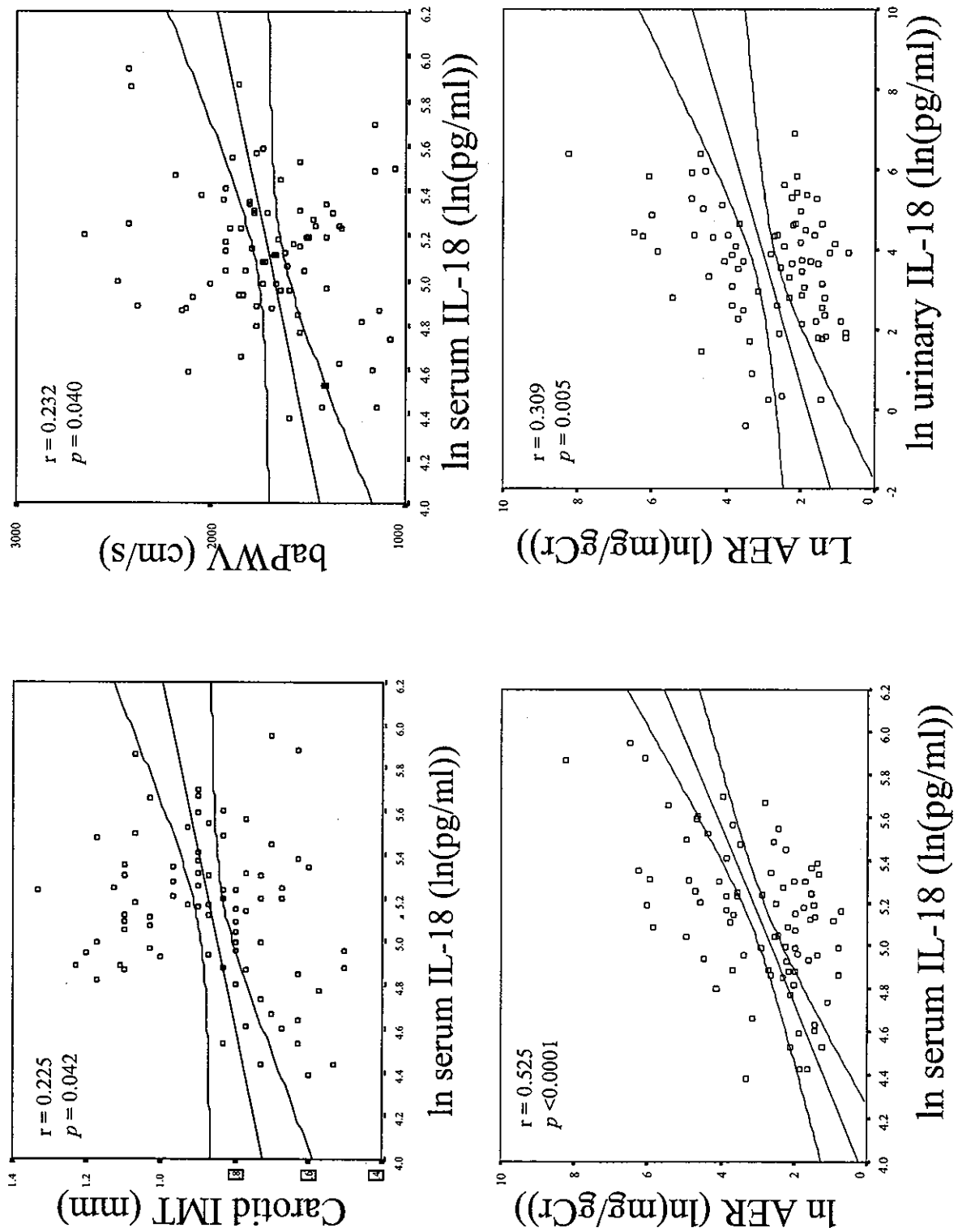
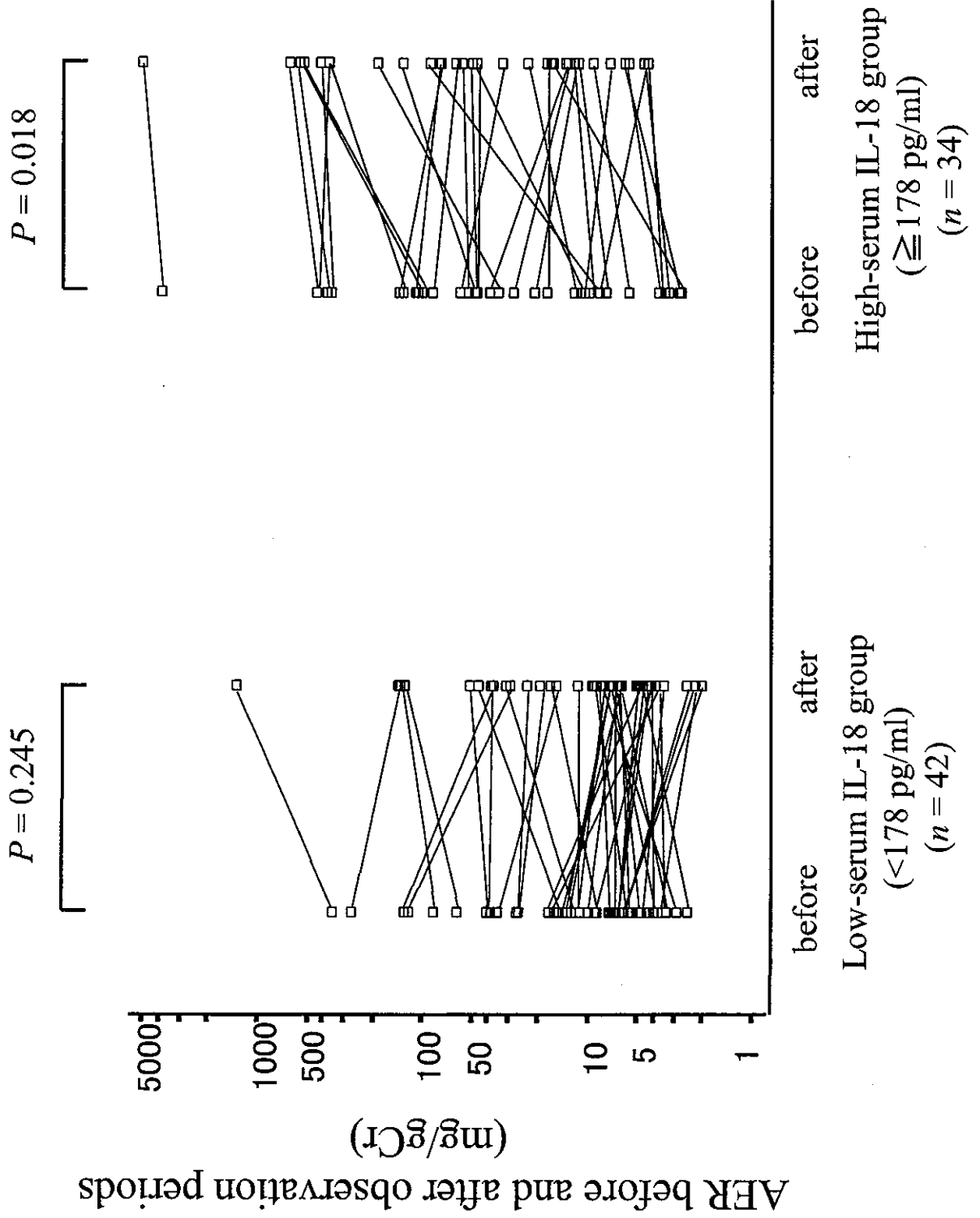


表2. 糖尿病患者における血清および尿中IL-18と他のパラメーターとの相関(多変量解析)

Parameters	RR (95%CI)	P
ln serum IL-18		
HbA1c (%)	0.034 (-0.024 - 0.092)	0.242
Urinary β 2 microglobulin (ng/ml)	0.0003 (0.000 - 0.001)	0.118
ln AER (ln(mg/gCr))	0.086 (0.041 - 0.131)	<0.0001
ln hs-CRP (ln(mg/dl))	0.076 (0.006 - 0.145)	0.033
Use of ACEI and/or ARB (no = 1; yes = 2)	0.014 (-0.124 - 0.152)	0.838
Use of statins (no = 1; yes = 2)	0.120 (-0.027 - 0.270)	0.108
<hr/>		
ln urinary IL-18		
Sex (Male = 1 / Female = 2)	0.425 (-0.276 - 1.125)	0.231
ln AER (ln(mg/gCr))	0.295 (0.093 - 0.496)	0.005

RR, relative risk; 95%CI, 95% confidence interval. AER, urinary albumin excretion rate; CRP, high-sensitivity C-reactive protein; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II type 1 receptor antagonist.

図3. 血清IL-18高値群と低値群における
6カ月後のアルブミン尿の変化



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

論文・著書一覧表

	著者氏名	論文タイトル名	雑誌名・巻号・年
1	Y. Iino, M. Hayashi, T. Kawamura, T. Shiigai, Y. Tomino, K. Yamada, T. Kitajima, T. Ideura, A. Koyama, T. Sugisaki, H. Suzuki, S. Umehara, Y. Kawaguchi, S. Uchida, M. Kuwahara, T. Yamazaki	Renoprotective Effect of Losartan in Comparison to Amlodipine in Patients with Chronic Kidney Disease and Hypertension—a Report of the Japanese Losartan Therapy Intended For the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study	Hypertens Res 27: 21-30 (2004)
2	Y. Yamaguchi, K. Yamada, T. Suzuki, Y. Wu, K. Kita, S. Takahashi, M. Ichinose, N. Suzuki	Induction of uPA release in human peripheral blood lymphocytes by (deamino-Cys ¹ , D-Arg ⁸)-vasopressin (dDAVA)	Am J Physiol Endocrinol Metab 287:E970-E976 (2004)
3	T. Terawaki, K. Yoshimura, T. Hasegawa, Y. Matsuyama, T. Negawa, K. Yamada, M. Matsushima, M. Nakayama	Oxidative stress is enhanced in correlation with renal Dysfunction: Examination with the redox state of albumin	Kidney International 66:1988-1993 (2004)
4	城謙輔、山田研一	特集—パンフの分類：臓器移植と分子病理学	日本移植学会雑誌 39(2):138-144 (2004)
5	山田研一、柏原英彦	特集—進行性腎障害:診断と治療の進歩 I. 腎障害の評価と診断法 5. 腎疾患ネットワークによるデータベース構築	日本内科学会雑誌 93(5):886-895 (2004)
6	山田研一	総説:腎移植シリーズ 腎移植後発症の糖尿病 (PTDM)	日腎会誌 46(8):781-788 (2004)
7	山田研一	総説:腎移植シリーズ 腎移植と移植臓器の動脈硬化	日腎会誌 46(8):789-791 (2004)
8	槇野博史	糖尿病性腎症の寛解を目指した降圧療法。	腎疾患・透析最新の治療 2005-2007. 飯野靖彦, 槇野博史編. 南江堂 28-31, 2004.
9	槇野博史	糖尿病性腎症の治療。	日本医師会雑誌 131:459-465, 2004
10	Fan Q, Liao J, Kobayashi M, Yamashita M, Gu L, Gohda T, Suzuki Y, Wang LN, Horikoshi S, Tomino Y.	Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice.	Nephrol Dial Transplant 19: 3012-3020, 2004

IV. 研究成果の刊行物・別刷

エビデンスに基づく 糖尿病性腎症の管理

四方 泰史*, 榎野 博史**

糖尿病性腎症は糖尿病三大合併症の1つであり、本邦における新規血液透析導入原因疾患の第1位である。糖尿病患者の血液透析は、ほかの原因疾患に比べて予後が悪く、糖尿病性腎症の腎不全への進行を阻止することは、患者本人の「生活の質」の維持のみならず、近年の医療経済的要請に応えるためにも重要である。近年種々の臨床研究の成果が蓄積され、厳格な血糖コントロールが腎症を含む合併症の進展を抑制するという種々のエビデンスのほか、とくに

腎症についてはレニン・アンジオテンシン系抑制の重要性が強調され、種々の高血圧治療ガイドラインにその成果が取り入れられている。本稿では、まず治療方針の決定に必須である糖尿病性腎症病期診断について概説し、主たる治療である血糖コントロール、血圧管理、食事療法による食塩・蛋白摂取量のそれぞれについて得られているエビデンスと、それらに基づく治療指針について述べる。

Yasushi SHIKATA, Hirofumi MAKINO: Evidences for the therapy of diabetic nephropathy. *Diabetes Journal*, 32: 73~78, 2004

はじめに

糖尿病性腎症は糖尿病三大合併症の1つであり、1999年、本邦における新規血液透析導入原因疾患の第1位となった。糖尿病患者の血液透析は、ほかの原因疾患に比べて予後が悪い。したがって、糖尿病性腎症の腎不全への進行を阻止することは、患者本人の「生活の質」の維持のみならず、近年の医療経済的要請に応えるためにも重要であり、的確な診断と治療が求められる。本稿では糖尿病性腎症の診断基準、現在までに発表されている治療ガイドラインとその根拠となったスタディのうち、主にrandomized control trial(RCT)のデータについて述べる。また、当教室より糖尿病性腎症治療におけるEBMについてのレビュー¹⁾が発表されているので参照されたい。

1. 糖尿病性腎症の診断

糖尿病性腎症は、放置すれば進行性であり、治療はその病期によって異なる。したがって、早期診断と病期分類が重要となる。

糖尿病性腎症の診断は、基本的に検尿によって

行う。早期診断のためには尿中微量アルブミンの測定が行われる(表1)。米国糖尿病学会(ADA)では随時尿を用いた診断基準を作成しており、アルブミン/クレアチニン値(ACR)が30mg/gCr以上を陽性としている。これは簡便であるため本邦でもしばしば用いられ、妥当な基準であるとの報告が多い²⁾。

糖尿病性腎症の病期分類は、尿蛋白量と腎機能(GFRもしくはCcr)を測定して行う。後述のように、糖尿病性腎症の主たる治療は血糖のコントロール、血圧の管理、食事療法による食塩・蛋白摂取量の制限であり、実際にはこれらを組み合わせて行うが、病期により方針が異なる。病期を知ることにより、最適な治療を選択して腎障害の進行を防ぐことが大切である。厚生省糖尿病調査研究班および日本腎臓学会より、2型糖尿病における腎症の病期分類が公表されている(表2)³⁾。

第1期(腎症前期)：微量アルブミンが陰性の時期。GFR、Ccrは正常または増加しており、すでに糸球体過剰ろ過が存在すると考えられる。

第2期(早期腎症)：微量アルブミンが陽性となる時期。通常の試験紙法では蛋白尿は陰性である。

*岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学, **同・教授 ●〒700-8558岡山県岡山市鹿田町2-5-1

第3期(顕性腎症期)：通常の試験紙法で蛋白尿が持続陽性となる時期。腎機能が正常である時期を第3期A、腎機能低下を認める時期を第3期Bとし、尿蛋白1g/日以上またはCcr 60ml/分以下を腎機能低下の目安とする。血清クレアチニン値は正常である。

第4期(腎不全期)：腎機能が低下し、血清クレアチニン値の上昇を認める時期。透析導入も考慮され、導入にあたっては厚生省腎不全医療研究班の慢性腎不全透析導入基準を参考にする。

第5期(透析療法期)：すでに慢性透析導入され、治療中の時期。

糖尿病性腎症の確定診断には腎生検による病理学的診断が最も確実であるが、すべての患者に施行することは不可能である。糖尿病の自然経過では、尿蛋白は緩徐に増加し、発症から持続性蛋白尿出現までの期間は通常少なくとも5年以上とされる。したがって、この時期にはすでに網膜症を合併していることがほとんどである。血尿は通常認めず、早期腎症期には糸球体過剰ろ過を反映して腎腫大を認めることが多い。これらの特徴に照らし、矛盾する所見のあるときは、ほかの腎疾患の合併を疑い、腎生検を行うべきである²⁾。

表1 糖尿病性腎症早期診断基準

- 試験紙法などで尿蛋白陰性の糖尿病症例を対象とする
- 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とおりとする
 - 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
 - 診断
上記スクリーニングで陽性の場合、あるいは、はじめから時間尿を採取し、以下の基準に従う

夜間尿	10 μg/分以上
24時間尿	15 μg/分以上
昼間(安静時)尿	20 μg/分以上
 - 注意事項
 - ①(1)(2)の両者とも、日差変動が大きい場合、複数回の採尿を行い判定すること
 - 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 μg/分とされている
 - ③以下の場合には判定がまぎ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
 - 除外診断
 - (1)非糖尿病腎疾患
 - (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

(厚生省、平成2年度、糖尿病調査研究報告書)

表2 糖尿病性腎症病期分類

厚生省分類	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(Ccr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	びまん性病変：なし～軽度	血糖コントロール
第2期*1 (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～中等度 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*2
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：中等度 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*3	低下*3	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 (Scr上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療・低蛋白食 透析療法導入*4
第5期 (透析療法期)	透析療法中			移植

*1 診断にあたっては、糖尿病性腎症早期診断基準(厚生省平成2年度糖尿病調査研究報告書、251ページ)を参照。

*2 第2期では正常血圧者でも血圧上昇を認めることがあり、また微量アルブミン尿に対し一部の降圧薬の有効性が報告されている。

*3 持続性蛋白尿約1g/日以上、GFR(Ccr)約60ml/分以下を目安とする。

*4 透析療法導入に関しては、長期透析療法の適応基準(厚生省平成2年度糖尿病調査研究報告書、252～256ページ)を参照。
(繁田幸男ほか：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。pp317-320, 1991および糖尿病性腎症に関する合同委員会報告。糖尿病, 44:623, 2001より引用)

II. 糖尿病性腎症の治療

近年種々の臨床研究の成果が蓄積され、糖尿病患者における合併症予防と進展抑制のための指針を提供している。厳格な血糖コントロールが腎症を含む合併症の進展を抑制するという種々のエビデンスのほか、腎症についてはレニン・アンジオテンシン系抑制の重要性が強調され、種々の高血圧治療ガイドラインにその成果が取り入れられている。以下に、糖尿病性腎症の主たる治療である①血糖のコントロール、②血圧の管理、③食事療法による食塩・蛋白摂取量のそれぞれについて得られているエビデンスと、それらに基づく治療指針について述べる。

1. 血糖のコントロール

Diabetes control and complications trial(DCCT)⁴⁾は、アメリカの早期腎症を有さない1型糖尿病患者において、従来インスリン治療群(インスリン注射1日2回以下)と強化インスリン治療群(持続皮下インスリン注入療法またはインスリン3回以上注射)との間で、合併症の発症頻度、進行の程度をRCTにて検討したものである。平均6.5年の追跡の結果、HbA_{1c}の平均値は従来治療群で9.1%、強化治療群では7.2%であり、早期腎症、顕性腎症の発症とも強化治療群で有意に低下した。DCCT終了後、引き続きEpidemiology of diabetes interventions and complications(EDIC)⁵⁾と呼ばれるメガトライアルが実施された。これはDCCT終了後、参加患者の治療法の選択を主治医に一任し、腎症の進展については1,302例を対象に4年間追跡したものである。HbA_{1c}の平均値は強化インスリン治療群では7.9%、従来インスリン治療群で8.2%とその差が縮小する一方、尿中アルブミン排泄率が悪化した症例の割合は、強化インスリン治療群では通常インスリン治療群と比較して約7割低かった。これは、6.5年間の強化インスリン治療でHbA_{1c}を低下させることができれば、例え血糖コントロールが悪化しても、少なくとも一定期間腎症の進展を抑制することができることを示したものである。

Kumamoto Study⁶⁾は、本邦におけるインスリン治療2型糖尿病患者を対象に行われたRCTである。腎症については一次予防群と二次介入群に分

け、それぞれを通常インスリン治療群と強化インスリン治療群とに分けて10年間追跡調査した。結果、腎症累積悪化率は一次予防群と二次介入群とも強化インスリン治療群において有意に改善され、網膜症などほかの細小血管合併症の進展におよぼす影響の検討も加味して、空腹時血糖値(FBS)<110mg/dl、HbA_{1c}値<6.5%という管理目標が提唱された。United kingdom prospective diabetes study(UKPADS)⁷⁾は、イギリスにおいて新規に診断された2型糖尿病患者のうち、食事療法でFBS 108~270mg/dlとなった症例を対象に、強化療法群(FBS 108mg/dl未満を目標としてインスリン、chlorpropamide, glibenclamide, glipizideにより治療)と従来療法群(FBS270mg/dl未満を目標として食事療法で開始し、コントロールが十分でないときは薬物療法を追加)の2群に割り付け、糖尿病に関連するエンドポイント(死亡、大血管症、細小血管症)に差があるかどうか検討したRCTである。10年間の追跡の結果、HbA_{1c}は強化療法群で7.0%と従来治療群の7.9%を有意に下回った。また、強化療法は早期腎症の発症、顕性蛋白尿の増加、腎機能の低下を有意に抑制したが、体重増加や血清脂質の悪化などの問題を残した。

2. 血圧の管理

糖尿病性腎症は、糖尿病に慢性腎障害を合併した病態である。近年、種々のエビデンスが蓄積され、糖尿病患者の心血管イベントの抑制および慢性腎疾患における腎保護という双方の観点から、糖尿病性腎症患者においては厳格な血圧コントロールが望ましいことが明らかになった。Hypertension optimal treatment(HOT)study⁸⁾においては、カルシウム(Ca)拮抗薬(フェロジピン)による高血圧症患者の降圧が心血管イベント抑制効果をもたらし、その傾向は糖尿病患者において顕著であることが証明された。UKPADS⁷⁾においては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)のカプトプリルもしくはβ遮断薬であるアテノロールによる降圧が、糖尿病合併症の発症率を有意に低下させ、血圧をより厳格にコントロールしたほうが腎機能低下を抑制していた。Multiple risk factor intervention trial(MRFIT)⁹⁾では、末期腎不全発症の相対頻度が血圧131/86mmHg以上では、それ以

下に比べて2倍になると報告され、The modification of diet in renal disease(MDRD)¹⁰⁾では、1日尿蛋白1g以上の患者群で血圧が125/75mmHgの場合、腎機能障害の増悪が抑制された。

これらの結果を受け、JSH2000では糖尿病を合併する高血圧の降圧目標を130/85mmHg未満、腎障害を伴う高血圧の降圧目標を130/85mmHg未満、1日尿蛋白1g以上の場合(糖尿病性腎症では第3期Bに相当)は125/75mmHg未満とした¹¹⁾。ADA2002では、HOT study, UKPDSの結果に基づき、糖尿病患者の血圧目標値を130/80mmHg未満と設定した¹²⁾。JNC-VII¹³⁾においては、サイアザイド系利尿薬の効果を再評価したAntihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)の結果を加味し、糖尿病合併高血圧症および慢性腎疾患合併高血圧症のいずれも130/80mmHg未満を降圧目標としている。これらガイドラインの推奨する糖尿病患者の降圧目標値と推奨薬物を示す(表3)。

(1)レニン・アンジオテンシン系抑制薬

ACEIおよびアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は、全身降圧作用のみならず腎局所のレニン・アンジオテンシン系抑制を介した腎保護作用、抗蛋白尿作用を有し、JSH2000やJNC-VIIにおいて推奨されている。JSH2000以降、とくにARBについては新しいエビデンスが続々発表され、糖尿病性腎症における降圧に際して第一選択薬の地位を確立しつつある。糖尿病性腎症におけるレニン・アンジオテンシン系抑制薬の効果を示す研究を表4に示す。Lewis study¹⁴⁾は顕性腎症を有する1型糖尿病患者を対象に、カプトプリルが降圧効果と独立して腎保護作用を有することを最初に示した研究として有名である。本邦ではやはり1型糖尿病患者ではあるが⁵早期腎症を対象にしたJapan-IDDM¹⁵⁾があり、ACEIの蛋白尿減少効果が示された。2型糖尿病では、早期腎症にはThe candesartan and lisinopril microalbuminuria(CALM) study¹⁶⁾、Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study

(IRMA-2), MicroAlbuminuria reduction with valsartan(MARVAL), 顕性腎症にはReduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist Losartan(RENAAL)¹⁷⁾、Irbesartan diabetic nephropathy trial(IDNT)¹⁸⁾といったARBのエビデンスが豊富である。さらにACEIやARBの併用効果についても報告がある。前述のCALM¹⁶⁾においては、カンデサルタンとリシノプリル、併用群で単独群より有意に尿蛋白が減少した。ただし、ACEIやARBの腎機能低下例への投与においては、高カリウム血症や急激な腎機能悪化を招くことがあり、注意が必要である。

(2)Ca拮抗薬

近年、Ca拮抗薬の早期糖尿病性腎症における腎保護作用が報告され、注目されている。Ca拮抗薬は本邦で頻用され、JSH2000でも糖尿病を合併する高血圧症の第一選択薬の1つとされている。早期糖尿病性腎症においては、Normotensive-ABCDや本邦におけるJ-Mind Study¹⁹⁾で、ACEIと同等の腎保護作用が報告された。

(3)その他の降圧薬

ほかにJSH2000では α 遮断薬、JNC-VIIでは利尿薬や β 遮断薬も糖尿病合併高血圧症に適応があるとされる。これらの薬剤が糖尿病性腎症の進行を抑制するとの明確なエビデンスはないが、糖尿病患者の血圧コントロールは単剤では不十分なことが多く、これらの薬剤も症例に応じて組み合わせることになる。 α 遮断薬では起立性低血圧、 β 遮断薬では血糖コントロールの悪化に注意すべきである。

表3 糖尿病合併高血圧症の降圧目標値と治療に推奨される薬剤

	降圧目標値 (拡張期/収縮期)	推奨薬剤					
		利尿薬	Ca拮抗薬	ACEI	ARB	α 遮断薬	β 遮断薬
JSH2000	130/85mmHg未満 125/75mmHg未満 (尿蛋白1g/日以上)		○	○	※	○	
ADA2002	130/80mmHg未満	○		○	○		○
JNC-VII	130/80mmHg未満	○	○	○	○		○

(※ACEIと同等の効果が期待される)

表4 糖尿病性腎症におけるレニン・アンギオテンシン系抑制薬の効果を示す主な研究¹⁾

糖尿病型	腎症病期	研究	例数	デザイン	試験方法	期間	結果
1型	早期	Microalbuminuria captopril study	225例	RCT	カプトプリルvsプラセボ	2年	カプトプリルがプラセボに比べて尿アルブミンの増加率が低く、Ccrの低下を遅延させた。
		Japan-IDDM ¹⁵⁾	79例	RCT	カプトプリルvsイミダプリルvsプラセボ 正常血圧例も含めて、前値から10~20mmHg降圧、拡張期90mmHg未満を目標に(他剤併用可)。	3年	プラセボに比べてカプトプリルが31%、イミダプリルが27%尿アルブミンを減少させた。
		EUCLID	530例	RCT	リシノプリルvsプラセボ 収縮期155mmHg、拡張期90mmHgを超えず、75mmHg以下を目標に。	2年	リシノプリルがプラセボ群に比べ、尿アルブミンを18.8%減少した。
	顕性	Lewis study ¹⁶⁾	409例	RCT	カプトプリルvsプラセボ	3年	カプトプリルにより血清Crの倍加、腎死が減少。
2型	早期	IRMA-2	590例	RCT	イルベサルタンvsプラセボ	2年	イルベサルタンが尿アルブミンを減少し、顕性腎症発症を予防した。
		MARVAL	332例	RCT	バルサルタンvsアムロジピン 目標は135/85mmHg以下、正常血圧群もあり。	6カ月	バルサルタンは、アムロジピンやプラセボより尿アルブミンを有意に減少した。正常血圧群においても腎保護効果を示した。
		CALM ¹⁶⁾	199例	RCT	カンデサルタンvsリシノプリルvsプラセボ その後単独vs併用(12週ずつ)	12週 12週	実薬群はそれぞれ拡張期血圧を有意に低下、尿中ACR比も有意に低下、併用療法は単剤より良好な効果を得た。
	顕性	RENAAL ¹⁷⁾	1,513例	RCT	ロサルタンvsプラセボ (両群とも他の降圧薬併用可)	3.4年	血清Crの倍加、末期腎不全、死亡の発生率が有意に低下、蛋白尿も減少。
		IDNT ¹⁸⁾	1,715例	RCT	イルベサルタンvsアムロジピンvsプラセボ 目標は収縮期135mmHg未満。	2.6年	イルベサルタン群で血清Crの倍加、末期腎不全、死亡の発生率がほかの群より有意に低下など。

III. 食塩・蛋白摂取量の制限

2型糖尿病における蛋白制限食の腎機能低下抑制効果についての報告は散見されるが、どの時期からどの程度行うべきか未だ議論のあるところである。厚生省糖尿病調査研究班および日本腎臓学会の食事療法指導基準では、第2期1.0~1.2g/kg/日、第3期0.8~1.0g/kg/日を推奨している。また第3期から食塩制限を開始すべきとしている²⁰⁾。

おわりに

糖尿病の三大合併症のうち腎症は、最も発症までに時間がかかり、顕性蛋白尿が出現する頃には種々の合併症を併発していることがほとんどである。したがって、腎症のみを治療するのではなく、症例ごとに食事・運動療法まで含めた治療方針の広範かつ慎重な検討が求められる。現段階で確実なことは、本文で述べたように、十分降圧できていないか否かが糖尿病患者の生命予後を左右すると推察させる、種々のエビデンスが蓄積されている

ということである。今後、日本を含む高血圧診断基準が改定されていくなかで、糖尿病におけるより厳格な血圧のコントロールが求められることになる可能性がある。

【文献】

- 1) 大賀佐起子, 四方賢一, 横野博史: 保存期腎疾患診療のエビデンス—糖尿病性腎症. EBMジャーナル, 5: 166-171, 2004
- 2) 日本糖尿病学会: 糖尿病専門医研修ガイドブック(改定第2版). 岡芳知ほか(作成委員長), 診断と治療社, 東京, pp195, 2003
- 3) 横野博史: わかる糖尿病性腎症—診断から透析療法まで. 診断と治療社, 東京, 43-46, 2002
- 4) The DCCT 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
- 5) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med, 342: 381-389, 2000
- 6) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2

- diabetic patients. *Diabetes Care*, **23**(Suppl 2): B21-29, 2000
- 7) 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
 - 8) 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. *Lancet*, **351** : 1755-1762, 1998
 - 9) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al : Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, **334** : 13-18, 1996
 - 10) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. 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
 - 11) 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(JSH2000). 日本高血圧学会, 東京, 2000
 - 12) American Diabetes Association : Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **25** : 213-229, 2002
 - 13) National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, 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
 - 14) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, **329** : 1456-1462, 1993
 - 15) Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, et al : Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus ; a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract*, **55** : 113-121, 2002
 - 16) Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al : Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, **321** : 1440-1444, 2000
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Baba S ; J-MIND Study Group : Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*, **54** : 191-201, 2001
 - 20) 日本腎臓学会 : 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. *日本腎臓学会誌*, **39** : 1-37, 1997



糖尿病性腎症の寛解を目指した降圧療法

槇野博史

厚生労働省の発表によると糖尿病が強く疑われる者は750万人にも達している。糖尿病の増加に伴い腎症が増え、腎症が進行し透析に導入される患者が増加している。そのためにわが国における透析患者は年々約1万人ずつ増加しており、2002年末には22万人を超えた。1998年より糖尿病性腎症が透析導入の原疾患の第一位となった。2003年の1年間に慢性透析に導入された33,561人のうち糖尿病性腎症による導入は13,632人で、全体の41%を占めた¹⁾。しかも糖尿病性腎症は心・脳血管障害等のマクロアングイオパチーや感染症のため、透析導入後の5年生存率は約50%と予後は不良である。したがって糖尿病性腎症の増加に対処することは急務である。幸い近年糖尿病性腎症治療に対する積極的な降圧治療が試みられ、特に1型糖尿病においては寛解例も高率に認められるようになった。

1 糖尿病性腎症は組織学的に改善する

旧来には糖尿病性腎症は組織学的変化がいったん起こってしまうと、非可逆性と考えられていた。Fiorettoら²⁾によると1型糖尿病性腎症患者に対して脾単独移植により血糖を正常化すると、5年後には明らかな腎病変の改善は認めなかったが、10年後には糖尿病性腎症に特徴的とされる結節性病変が消失したり、メサンギウム基質の縮小や、糸球体・尿細管基底膜の肥厚の改善がみられるなど明らかに腎病変は病理学的に軽快した。機能的にも糸球体過剰濾過が是正され、微量アルブミン尿も減少していた。また顕性蛋白尿を示していた1例は微量アルブミン尿へと軽快していた。したがって糖尿病患者の血糖を正常化することにより、腎症の進展を抑制するのみならずす

に形成された腎病変を軽快させることが明らかとなった。5年後では組織障害は改善されていなかったことでわかるように、修復には長年の年月を要するものの糖尿病性腎症は発症原因を取り除くと組織学的にも臨床的にも改善しうることが明らかにされた。この研究が糖尿病性腎症の寛解のよりどころとなった。

2 レニン・アンジオテンシンⅡ抑制による糖尿病性腎症治療

2型糖尿病患者を対象としたUKPDSによると、血糖と血圧は独立した細小血管障害の増悪因子であることが明らかになった。アンジオテンシンⅡ(AⅡ)は腎症の発症に大きく関与しており、腎症に対するレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の効果は当初はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)によって、また近年はAⅡ受容体拮抗薬(ARB)によって次第に明らかにされてきた。

大規模試験によりACEIの腎機能低下の抑制(腎保護作用)を最初に明らかにしたのは1型糖尿病におけるLewis study³⁾である。彼らは顕性蛋白尿を呈し血清クレアチニンが2.5 mg/dL未満の症例409人を対象にACEIであるcaptoprilを投与し、コントロール群との間に血圧の差は認めなかったが、captopril群では血清クレアチニンが倍になるリスクが有意に抑制できた。すなわちACEIには血圧を介さない効果が初めて証明された。その後、1型糖尿病に対してはACEIは腎機能の低下を抑制できる結果が得られたがわが国の大多数を占める進行した2型糖尿病に対してはエビデンスに乏しかった。

3 ARB による効果

最近 ARB による 2 型糖尿病性腎症に対する効果が次々と明らかにされてきた。MARVAL⁴⁾と IRMA2⁵⁾は早期腎症を対象としたもので、ARB のアルブミン尿減少効果を判定したものである。MARVAL においては、valsartan 群と amlodipine とは同等の降圧効果であった。しかし、尿中アルブミンの低下率は amlodipine 群においては 8%であったが valsartan 群においては 44%であり、有意にアルブミン尿排泄抑制効果を認めた。また尿中アルブミン正常化率は、valsartan 群で 29.9%、amlodipine 群で 14.5%と valsartan 群で有意にアルブミン尿正常化を認めた⁴⁾ (図 1)。すなわち 2 型糖尿病において ARB により寛解が得られた。

IRMA2 においては高血圧を合併する早期腎症患者を 2 年間観察したものであるが、irbesartan 群はプラセボ群に比し、顕性腎症への移行を有意に抑制していた。また高用量 (300 mg) 投与群において低用量 (150 mg) 投与群よりも有意に抑制しており、この幅の投与における用量依存性を示唆するものである⁵⁾。以上の 2 つの試験より ARB は早期腎症において微量アルブミン尿抑制効果を認め、症例によっては顕性腎症への進行を抑制するのみならず、アルブミン尿を正常化させる可能性を示した。

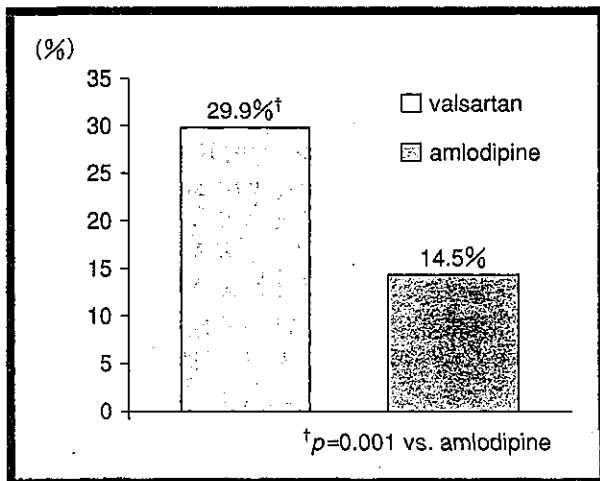


図 1 MARVAL におけるアルブミン尿正常化率
*UAER < 20 µg/分と定義する。

[文献 3) より引用]

RENAAL⁶⁾と IDNT⁷⁾とは顕性腎症患者を対象としたもので、蛋白尿が 0.5 g/日以上で血清クレアチニン値が 1.5~3.0 mg/dL といずれも中等度腎機能が低下した症例で、病期分類でいえば 3B から 4 期の患者である。RENAAL では losartan を従来の高血圧治療 (Ca 拮抗薬, 利尿薬, α 遮断薬, β 遮断薬, 中枢神経作用薬) に加え血圧はプラセボ群と同等に平均 3.4 年間追跡した。蛋白尿はプラセボ群においては増加したが、losartan 群では 35%低下した。losartan 群では血清クレアチニンが 2 倍になるリスクは 25%有意に低下し、末期腎不全への移行を 28%有意に減少させた。

IDNT においても irbesartan 投与により、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全、死亡といった複合エンドポイントを有意に抑制した。すなわち ARB は糖尿病性腎症の進展を抑制することが明らかとなった。

4 アンジオテンシン II 抑制による糖尿病性腎症の remission / regression は可能か?

Remuzzi 一派は非糖尿病性腎症患者を対象とした REIN follow up trial⁸⁾にて ACEI の長期間の持続投与により、より効果がみられることを報告し、さらにそれらの症例の中には、低下していた腎機能が改善するものがみられ remission と報告した。それでは糖尿病性腎症においてはどうかだろうか?

Lewis study の継続的な 4 年間の観察⁹⁾によると 1 型糖尿病の captopril 群でネフローゼ症候群を呈していたのは 108 名でその中で 8 名がネフローゼ症候群が寛解し腎機能の増悪もみられなかった。ネフローゼ症候群の寛解した 8 例と寛解しなかった 100 例の違いを検討してみると寛解群は血圧が平均 119/76 mmHg で寛解しなかった群の 143/85 mmHg に比較して有意な血圧の低下を認めた。Lewis study においては ACEI は血圧を介さないで腎保護作用のあることを示したが、その後の継続観察により、血圧の厳格なコントロールがより強い腎保護作用を発揮することが明らかとなった。

5 ACEI と ARB の併用

ACEI も ARB のいずれも A II の抑制という共通的作用を有するが、作用機序には相違点がある。ACEI は ACE を阻害して A I から A II の生成経路を阻害するが同時にブラジキニンの不活性化を阻害する。ARB は ACE 以外によって生成されるすべての A II を阻害できる。また A II 受容体は 1 型受容体と 2 型受容体があり、ARB は 1 型受容体を阻害する。A II の主な作用は 1 型受容体を介して働いているが、ARB によって 1 型受容体を阻害すると 2 型受容体が up regulate されて、2 型受容体の作用が発揮される可能性が指摘されている。したがって ACEI と ARB の併用でより強い A II の阻害が期待される。

COOPERATE Study により Nakao ら¹⁰⁾は IgA 腎症をはじめとする他の腎炎では ACEI と ARB の併用効果は各々の単独よりも、蛋白尿減少効果が強く末期腎不全への移行も少なくより腎保護作用の強いことを証明した。糖尿病性腎症に対しては Mogensen らは CALM study¹¹⁾において高血圧を伴う 2 型早期腎症 199 例において ACEI と ARB は血圧とアルブミン尿に対しては両群とも同等の効果が認められ、両薬の併用によりアルブミン尿のより強い抑制効果が認められた。

6 血圧の厳格なコントロールによる腎症の寛解

最近 Hovind ら¹²⁾は 1 型の糖尿病性腎症 309 人を prospective に解析した。1 年間以上にわたりアルブミン尿が 200 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以下で少なくとも前値より 30% 以上低下したものを remission, 1 年間の GFR の低下が生理的である 1 mL/分以下を regression と定義した。血圧により 5 群に分け 7 年間観察したところ、血圧が低い群ほど remission, regression の割合が多かった (図 2)。正常血圧群で 14 人中 10 人が remission した。また ACEI の使用による差は認められず血圧を長期間積極的にコントロールすることにより、ACEI を用いなくとも蛋白尿が消失したり、腎機能低下の抑制が可能であったと報告している。

Perkins らは¹³⁾1 型糖尿病早期腎症 386 人を前

2 年度より 50% 以上のアルブミン尿の低下を remission と定義して、経過を 2 年ごと計 6 年間検討した。6 年間の経過中に 58% に remission が認められた。しかし、remission には ACEI の使用とは関連がなく収縮期血圧が 115 mmHg 以下では regression と相関しており厳格な血圧のコントロールが最も重要である。なお、regression は HbA_{1C} とコレステロール・中性脂肪の脂質とも独立して相関をしていたので血糖・脂質のコントロールも重要である。

7 2 型糖尿病性腎症に対する集約的治療

1 型糖尿病では前述のように血糖と血圧の厳格なコントロールにより早期腎症においては高率に remission が認められるが、2 型においてはそこまで治療効果があがっていない。2 型糖尿病においては肥満患者が多く、高血圧に加え、高脂血症等の metabolic syndrome を背景としている場合が多く単に血圧、血糖のコントロールだけでは治療の限界がある。こういった視点に立ち最近 Steno のグループより微量アルブミン尿期の 2 型糖尿病に対する積極的な治療成績^{14,15)}が報告された。この研究では血圧を厳格にコントロールするのみならず、血糖と高脂血症に対する治療や aspirin や抗酸化薬 (ビタミン C・E) 等を用いて多くの進展因子を同時に治療することにより、従来の標準的な治療に比して腎症の進展をさらに抑制できるとした。この研究では医師のみならず、看護師・栄養士・運動療法士等のコメディカルがプロジェクトチームを作り、禁煙・脂肪 30% 以下の食事・30 分の運動を週に 3~5 日を指導するなど積極的に生活習慣に介入した。集約的治療によりアルブミン尿をはじめとするマイクロアンジオパチーのみならず生命予後とも密接に関係する心血管系の合併症を有意に抑制した。

わが国においても赤井らは Steno グループと同様な集約的治療により顕性腎症に対してもネフローゼ症候群の寛解を報告している¹⁶⁾。

爆発的に増加している 2 型糖尿病性腎症に対しては糖尿病性腎症の抑制のためには、個人個人

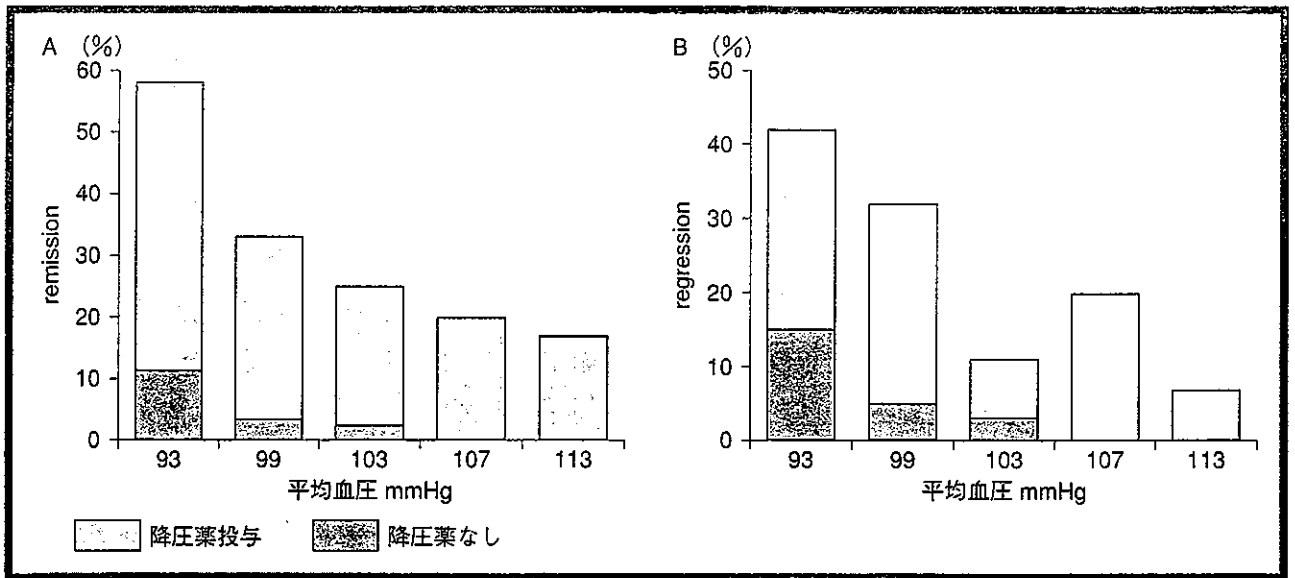


図2 平均血圧による remission (A) と regression (B) の割合

[文献 11)より引用]

の生活習慣に踏み込み、食習慣の改善と運動習慣を身につけライフスタイルを改善したうえで、血糖に加え厳格な血圧のコントロールにより、腎症の寛解を目指した治療を心がけるべきである。

— 文 献 —

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2003年12月31日現在), 日本透析医学会, 東京, 2004
- 2) Fioretto P et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* **339**: 69-75, 1998
- 3) Lewis EJ et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **329**: 1456-1462, 1993
- 4) Viberti G, Wheeldon NM: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **106**: 672-678, 2002
- 5) 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**: 870-878, 2001
- 6) 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**: 861-869, 2001
- 7) Lewis EJ et al: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 851-860, 2001
- 8) Ruggenenti P et al: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* **352**: 1252-1256, 1998
- 9) Hebert LA et al: Remission of nephrotic syndrome range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int* **46**:1688-1693, 1994
- 10) Nakao et al: Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized control trial. *Lancet* **361**: 117-124, 2003
- 11) Mogensen CE et al: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes. *BMJ* **321**: 1440-1444, 2000
- 12) Hovind P et al: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* **60**: 277-283, 2001
- 13) Perkins BA et al: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **348**: 2285-2293, 2003
- 14) Gaede P et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* **353**: 617-622, 1999
- 15) Gaede P et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Lancet* **348**: 383-393, 2003
- 16) 赤井裕輝ほか：多角的強化療法による糖尿病性腎症の寛解。Annual Review 腎臓2002, 伊藤克己ほか編, 中外医学社, 東京, p250-257, 2002

トピックス

I. 腎障害の評価と診断法

5. 腎疾患ネットワークによるデータベース構築

山田 研一 柏原 英彦

要 旨

わが国は未曾有の高齢化社会を迎え、特に糖尿病、腎硬化症といった高齢者の腎不全予備軍が増大しつつある。透析患者は20万人を越え、10年以上透析者が25%を占めるにいたり、長期透析合併症の増加も顕著であるが、腎移植は低迷を続け、わが国の腎不全医療は医学的、社会的、経済的にも深刻な問題を抱えている。これに対して、国立病院・療養所による全国規模での腎疾患ネットワークが組織され、腎疾患発症予防と腎不全への進展阻止および腎不全患者QOL (quality of life) 向上にむけての、腎疾患(糖尿病性腎症、慢性腎炎(特にIgA腎症)、腎透析、腎移植)患者のデータベース(基本情報、経過情報、固有情報)および腎病理支援システムの構築が開始された。〔日内会誌 93:886~895, 2004〕

Key words : 腎疾患ネットワーク, 糖尿病性腎症, IgA腎症, 腎透析, 腎移植, データベース構築

はじめに

わが国は急速な生活習慣の欧米化に伴い、疾病構造の変化を認め、成人病型疾患の急増を認めている。特に糖尿病性腎症や腎硬化症進展による腎不全・透析は急増し、新規透析導入患者数は、1998年以後糖尿病性腎症が第1位のまま、増加の一途である。

わが国の慢性維持透析人口は約21万人に達し、その医療費は日本の総医療費30兆円の約3%強に達している。腎疾患医療の量的・質的变化に加わえ、医療経済的にも大きな問題となってきた。

このような状況の中で、腎疾患の疾病構造、発症、進展に対する病態特性や医療内容に関して、更に末期腎不全医療内容にまで及ぶ、一貫

した全国規模でのデータベース構築は日本ではまだなされていない。

最近、全国規模で存在し、地域の中核病院でもある国立病院・療養所での腎疾患ネットワークを活用したデータベース構築が、一つのモデルとして開始された。その概説とともにデータベースより得られた成果の一部を報告し、批判を受けたい。

1. わが国の腎疾患医療の現状と特徴

2002年末での慢性維持透析患者総数は229,538人になり、新規透析導入患者は10年間で約2倍の33,710人に達し、導入者年齢も平均で64.2歳(1983年は51.9歳)と高齢化している。導入の原疾患は、1998年より糖尿病性腎症が第1位で、12,630人;37.5%を占め、第2位は慢性腎炎の10,309人;30.6%、第3位は腎硬化症の2,536人;7.5%になっている(図1, 2)。一方導入後の1年, 5年, 10年生存率は各々, 87.7%, 60.9%,

やまだ けんいち：国立病院機構千葉東病院
かしわばら ひでひこ：聖隷佐倉市民病院

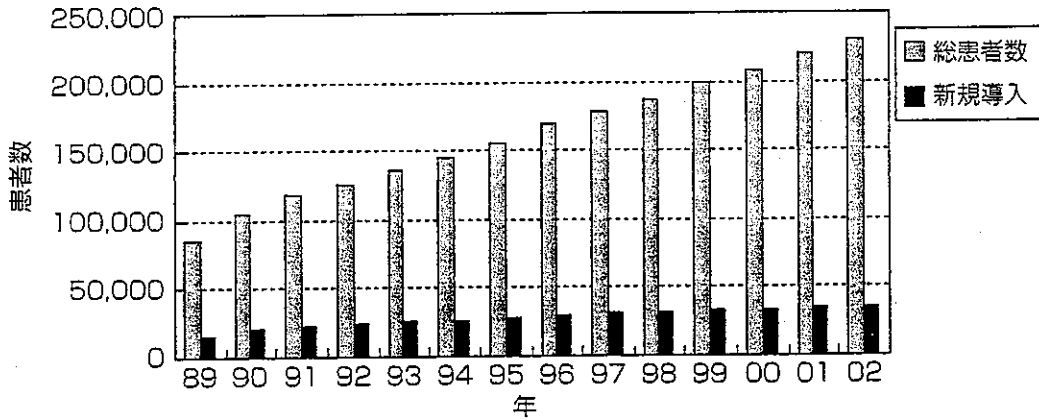


図1. 透析患者総数および導入者数

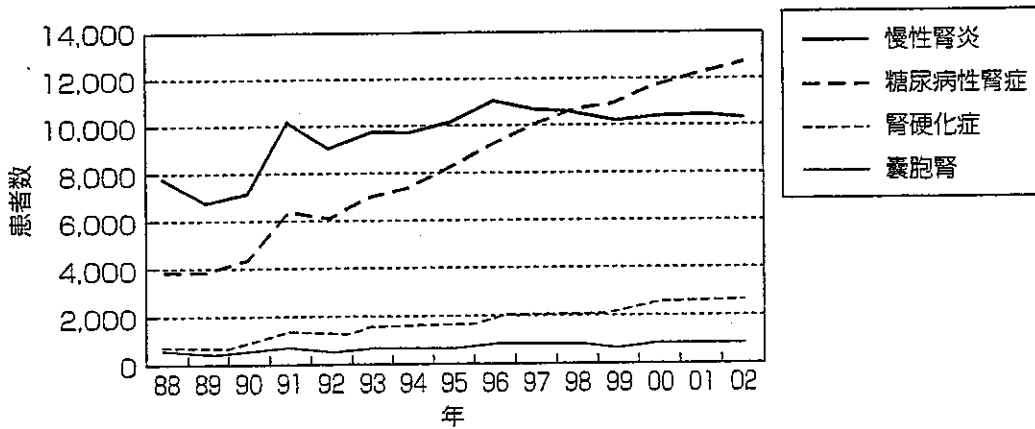


図2. 新規導入者の原疾患推移

39.1%と良好なまま推移している。

末期腎不全の根治療法である腎移植は、2002年末までに、約12,000例が行われたが、最近3年間の年平均腎移植総数はわずか710例前後である。ちなみに、2002年の腎移植実施症例総数は756例、内、生体腎移植は634例(83.9%)、献腎移植のうち心臓死が112例(14.8%)、脳死体腎が10例(1.3%)である(図3、表)。

1) 腎疾患発症予防と腎不全への進展阻止の対策と課題

透析導入の最大原因である糖尿病性腎症と慢性腎炎(特にIgA腎症)及び腎病理診断支援について現況を述べる。

(1) 糖尿病性腎症

平成14年現在、本邦における疫学的推計によ

る糖尿病患者は740万人(総人口の約5.8%)とされている。同腎症透析患者は61,194人(2002年)とされている。しかし、その間の病期である微量アルブミン尿症、糖尿病性顕性腎症期、更に保存期腎不全期の患者の全国レベルでのデータは本邦には全くないのが現状である。ある特定地域の病院ベースのデータから、微量アルブミン尿症は100万人以上、糖尿病性顕性腎症は80万人、同保存期腎不全患者は約5万人と推定された(平成9年厚生科学)。しかしこれはpopulation-basedではなく、疫学的信憑性に欠けるものがある。本邦での同症に対する医療政策指針を打ち出す上で、重要な情報がなく、大きな問題を抱えていると言わざるを得ない。

次に、糖尿病性腎症の発症予防・進展防止に