

200401375A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」

に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 榎野 博史

平成17（2005）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究・・・1
榎野博史

(資料) 服薬指導用資料

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
（総括）研究報告書

研究課題 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究
（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 楨野博史 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・教授

研究要旨 「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」に関して、研究プロトコルの作成、必用症例数の検討、症例登録のための Web site の構築、研究協力施設の選定と、Independent Study Monitoring Committee の委員の選任、服薬指導資料の作成、治験審査委員会への申請を行った。本研究により、腎症の進展を防止し、さらに寛解させるための集約的治療法が確立されれば、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

A. 採択された研究事業での研究概要

本研究は、糖尿病性腎症患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士が参加するチーム医療により強力に厳格な治療介入（集約的治療）を行うことにより、腎症の進行を阻止し、さらに寛解させる治療法を確立することを目的とした多施設共同臨床研究である。本年度は、プロトコルの作成と研究実施体制の整備を行った。本研究では、全国の多施設において、顕性腎症例 600名を対象として、血清クレチニン値正常群（プロトコルA）と血清クレアチニン高値群（プロトコルB）の2群に分け、それぞれ集約的治療群と従来療法群に無作為に割り付ける。プロトコルAでは、主要評価項目を尿中蛋白排泄量とし、網膜症・神経障害の進行を副次評価項目とする。プロトコルBでは、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入（腎死）および死亡を1次エンドポイント、心血管イベントの発生、網膜症・神経障害の進行を2次エンドポイントとする。両プロトコルともに、前向き臨床試験で、総観察期間は5年間を予定している。毎年中間解析を行い、研究継続に関しては Independent Study Monitoring Committee の指示を仰ぐ。主要解析項目の測定は検査センターで行い、症例の割り

付け・解析等は、生物統計解析責任者の指導の下で行う。総観察期間は5年間を予定している。岡山大学医学部歯学部附属病院においては、10症例をエントリーする予定である。

B. 採択された研究事業での研究実績

研究プロトコルを別記のように決定した。全国で 41 の研究協力施設を選定し、Independent Study Monitoring Committee の委員を、独立行政法人大学入試センター所長荒川正昭氏、滋賀医科大学学長吉川隆一氏、杏林大学学長長澤俊彦氏、日本専門医認定機構代表理事酒井紀氏、中部労災病院院長堀田饒氏に委嘱した。この他に日本腎臓学会と日本糖尿病学会を通して、研究協力施設の公募を行うことに決定した。研究に使用する家庭血圧計はオムロン HEM-747IC に決定し、早朝血圧のデータを専用のソフトウェアで解析することとした。また、資料のごとく、服薬指導用の資料を作成した。本研究は、岡山大学医学部歯学部附属病院治験審査委員会に審査を申請した。今後、各参加施設の倫理委員会に申請する予定である。

（倫理面への配慮）

「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医

療による集約的治療に関する多施設共同研究」は、岡山大学医学部歯学部附属病院の治験審査委員会に申請中である。さらに、参加予定施設の倫理委員会に申請して審査を受ける予定である。

C. 考察

わが国では、糖尿病患者の増加に伴って、糖尿病性腎症の増加が続いている。糖尿病性腎症は、1998年以降は慢性血液透析導入の原因疾患の第1位となっており、2003年には新規慢性血液透析導入患者約34,000人のうち41%を占めた。血液透析療法後の糖尿病患者の予後は極めて不良であり、透析導入後の5年生存率は約50%である。従って、糖尿病性腎症の発症・進展を予防することは、国民衛生と医療経済の両面から危急の課題となっている。糖尿病治療には、医師とコメディカルスタッフによるチーム医療を行う必要がある。糖尿病専門医療機関と一般医療機関との間の病診連携が重要である。米国ではCertified diabetes educator (CDE) 制度が確立され、糖尿病専門のコメディカルスタッフが糖尿病治療の場で重要な役割を果たしている。我が国でも、糖尿病療養指導士認定機構による糖尿病療養指導士の認定が始まり、現在約10,000名が認定を受けている。

本研究は、糖尿病性腎症患者に医師と糖尿病療養指導士がチーム医療で強力な治療介入を行うことにより、腎症の進行を抑制できるか否かを明らかにすることを目的としている。本研究により、腎症の進展を防止し、さらに寛解させるための集約的治療法が確立されれば、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

本研究の必要症例数については、集約的治療により従来治療より33%エンドポイントの発生を減少されることのできる場合でも、症例数を最低1群150-200例(合計300-400例)収集する必要が示された。この症例数は、見逃しの可

能性を50%として計算したものであり、最小限の症例数と考えられる。このため、41の研究協力施設を選定した。症例登録と管理をweb siteで行うことにより、研究を円滑に進行させることが出来ると期待される。

D. 健康危険情報

なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

1) 2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対するテルミサルタンのプラセボを対照とした早期腎症から顕性腎症への移行抑制効果の検討 (INNOVATION study)。

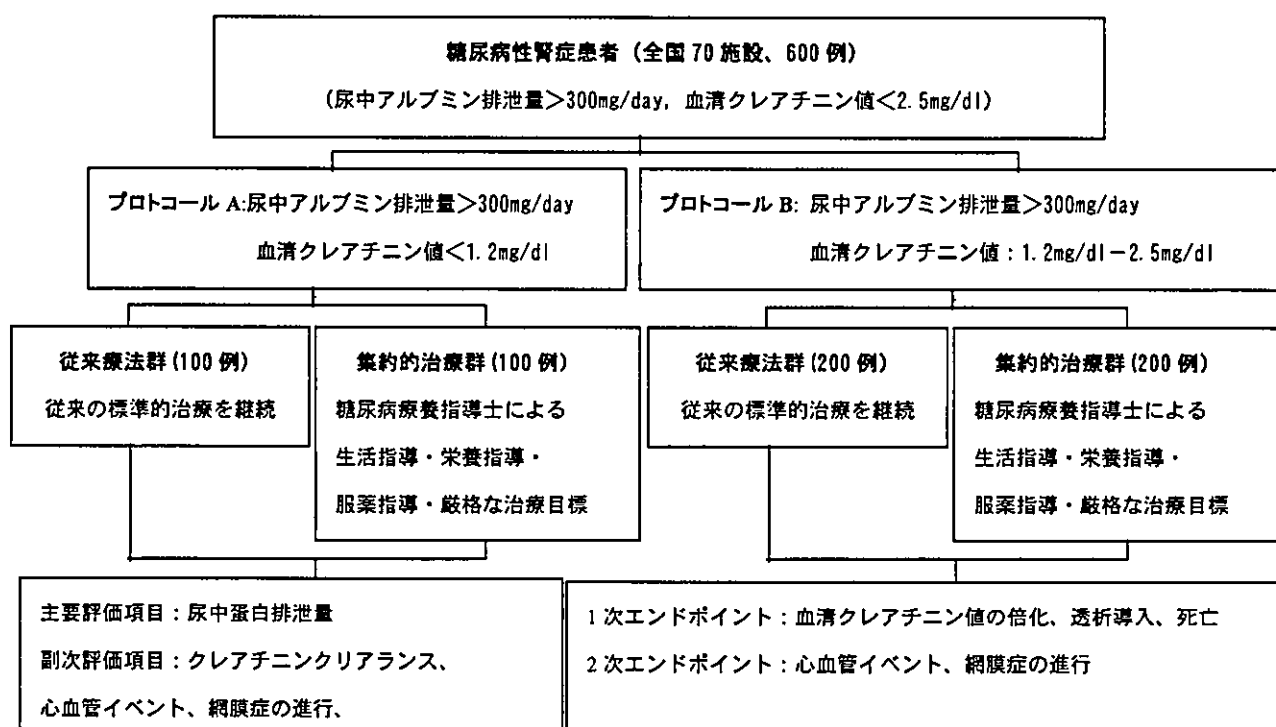
早期腎症を伴う2型糖尿病患者を対象として、アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)であるテルミサルタンの効果を検討する全国多施設臨床研究である。研究期間は2年間、目標症例数は675例、プラセボを対照とした第III相2重盲検試験である。早期腎症から顕性腎症への移行(尿中アルブミン排泄量が300mg/gCr以上となる)に対する抑制効果を評価する。当施設では、5症例をエントリーした。

2) 顕性蛋白尿を呈する2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症患者を対象としたオルメサルタンによる二重盲検比較試験 (ORIENT)

顕性腎症を伴う2型糖尿病患者を対象として、ARBであるオルメサルタンの効果を検討する全国多施設臨床研究である。研究期間は5年間、目標症例数は400例、プラセボを対象とした第III相2重盲検試験である。血清クレアチニン値の2倍化、末期腎不全への移行、死亡をエンドポイントとする。当施設では3症例をエントリーした。

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療（DNETT-JAPAN） —プロトコール—

- 1) 顕性腎症期の糖尿病症例を対象に、従来療法群と集約的治療群に無作為に割付けて、腎症の進行を比較する多施設ランダム化前向き臨床研究を行う。
- 2) 従来療法群は、原則として現在行っている治療を変更しない。治療目標値は日本糖尿病学会が提唱する値を参考とする（糖尿病治療ガイド：日本糖尿病学会，文光堂）。
- 3) 集約的治療群は、日本糖尿病療養指導士認定機構が認定した糖尿病療養指導士を中心としたコメディカルスタッフと医師によるチーム医療を行う。従来の治療よりも厳格な治療目標を設定する。

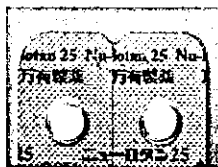


治療目標

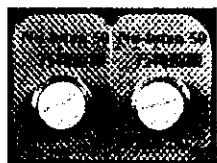
<治療目標>	従来療法群	集約的治療群
ヘモグロビンA1c	<6.5%	<5.8%
血圧	<130/80mmHg (治療薬は限定せず)	<125/75mmHg ACE阻害薬またはアンギオテンシンII受容体拮抗薬を使用する。 早朝家庭血圧を自己測定する。
総コレステロール	<200mg/dl (治療薬は限定せず)	<180mg/dl (スタチン系薬剤を使用)
食事：総エネルギー	25-30kcal/kg	25-30kcal/kg
食塩	6g/日	5g/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
その他		生活指導・禁煙指導を行う サプリメントを使用する

服薬指導マニュアル

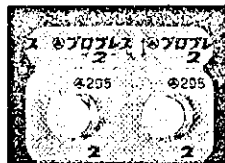
アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB)



ニューロタン 25 mg



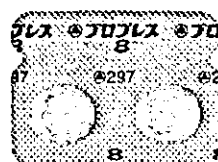
ニューロタン 50 mg



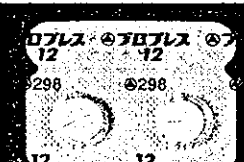
プロプレス 2 mg



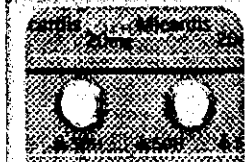
プロプレス 4 mg



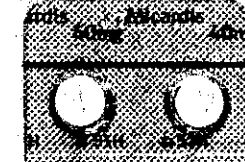
プロプレス 8 mg



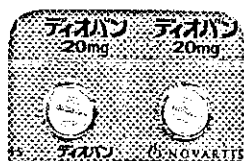
プロプレス 12 mg



ミカルディス 20 mg



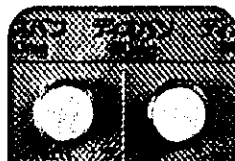
ミカルディス 40 mg



ディオバン 20 mg



ディオバン 40 mg



ディオバン 80 mg



ディオバン 160 mg

対象薬剤：ニューロタン（ロサルタンカリウム）、プロプレス（カンデサルタンシレキセル）、オルメテック（オルメサルタンメドキシミル）、ミカルディス（テルミサルタン）、ディオバン（バルサルタン）

服薬指導のポイント

1) 効き目について

この薬は末梢の血管を拡げて血圧を下げる薬です。また、この薬剤は腎臓の保護効果があり、糖尿病性腎症の進行を抑える効果があります。

2) 服用中の注意事項

- 必ず指示されたとおりに服用して下さい。
- 使用中何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早く主治医や薬剤師に相談して下さい。
- めまい、ふらつきを起こすことがあるので症状を感じたら必ず申し出て下さい。また、この薬を服用中は、高所作業や自動車の運転など危険をとまなう機械の操作には注意してください。
- 妊娠中または妊娠の可能性のある方は申し出て下さい
- 腎臓の働きが低下した人では少量を内服します。

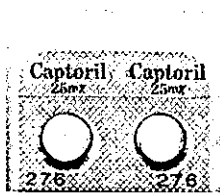
お薬を飲み忘れた場合

思い出したときすぐに服用する。ただし、次の服用が近い時は忘れた分は服用しなくてもよい（2回分を一度に服用しない）。

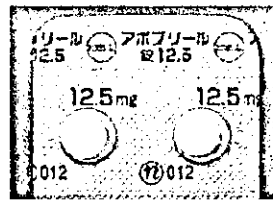
アンジオテンシン転換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬)



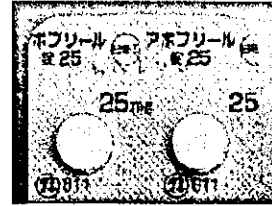
カプトリル 12.5mg



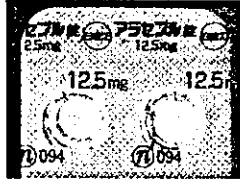
カプトリル 25mg



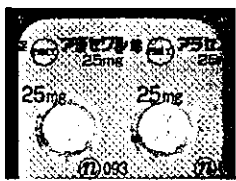
アポプリール 12.5mg



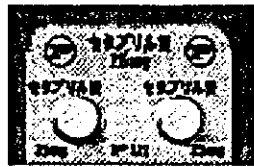
アポプリール 25mg



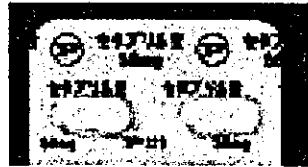
アラセプル 12.5mg



アラセプル 25mg



セタプリル 25mg



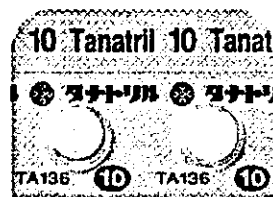
セタプリル 50mg



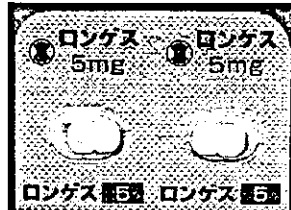
タナトリル 2.5mg



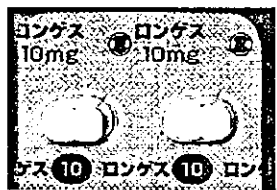
タナトリル 5mg



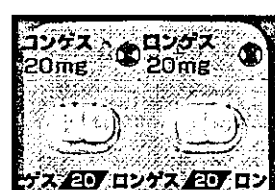
タナトリル 10mg



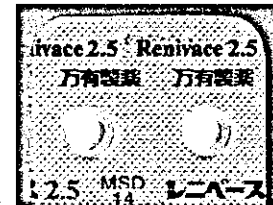
ロンゲス 5mg



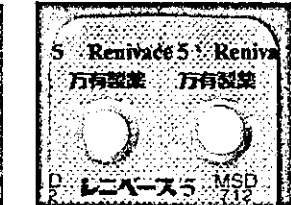
ロンゲス 10mg



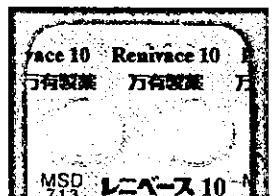
ロンゲス 20mg



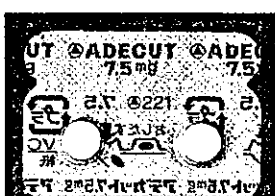
レニベース 2.5mg



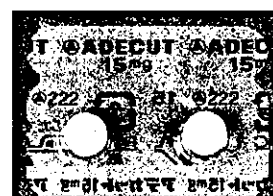
レニベース 5mg



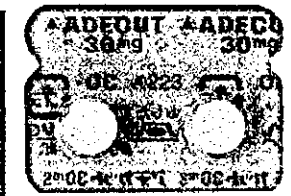
レニベース 10mg



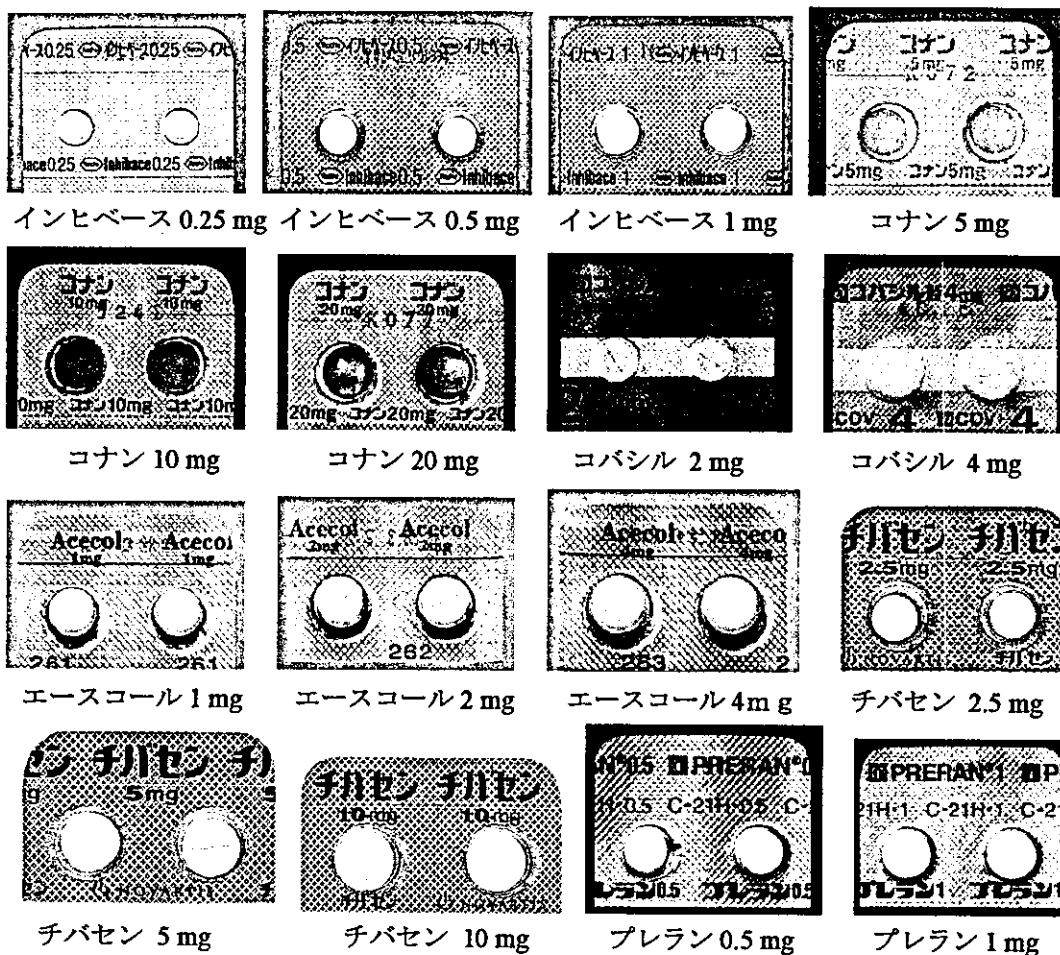
アデカット 7.5mg



アデカット 15mg



アデカット 30mg



対象薬剤：カプトリル、カプトリルR（カプトプリル）、セタプリル（アラセプリル）、タナトリル、ノバロック（塩酸イミダプリル）、ゼストリル、ロンゲス（リシノプリル）、レニベース（マレイン酸エラナプリル）、アデカット（塩酸デラプリル）、チバセン（塩酸ベナゼプリル）、エースコール（塩酸デモカプリル）、コナン（塩酸キナプリル）、コバシル（ペリンドプリルエルブミン）インヒベース（シラザプリル）、プレラン（トランドラプリル）

服薬指導のポイント

1) 効き目について

この薬は末梢の血管を拡げて血圧を下げる薬です。心臓の負担を軽減する働きがあります。また、この薬剤は腎臓の保護効果があり、糖尿病性腎症の進行を抑える効果があります。

2) 服用中の注意事項

- 必ず指示されたとおりに服用して下さい。
- 使用中何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早く主治医や薬剤師に

相談して下さい。

- めまい、ふらつきを起こすことがあるので症状を感じたら必ず申し出て下さい。また、この薬を服用中は、高所作業や自動車の運転など危険をともなう機械の操作には注意してください。
- 服用中、空咳の続くときは医師に申し出て下さい
- 妊娠中または妊娠の可能性のある方は申し出て下さい
- 腎臓の働きが低下した人では少量を内服します。

お薬を飲み忘れた場合

思い出したときすぐに服用する。ただし、次の服用が近い時は忘れた分は服用しなくてもよい（2回分を一度に服用しない）。

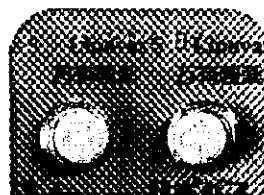
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン系薬剤)



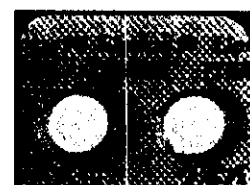
メバロチン 5 mg



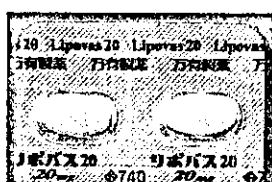
メバロチン 10mg



リポバス 5 mg



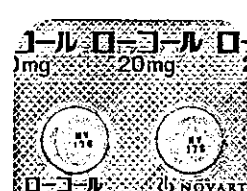
リポバス 10 mg



リポバス 20 mg



ローコール 10mg



ローコール 20mg



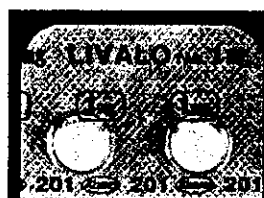
ローコール 30mg



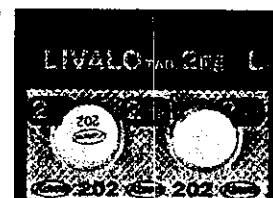
リピトール 5 mg



リピトール 10mg



リバロ 1 mg



リバロ 2 mg

メバロチン (プラバスタチンナトリウム)、リポバス (シンバスタチン)、ローコール (フルバスタチンナトリウム)、リピトール (アトルバスタチンカルシウム)、リバロ (ビタバスタチンカルシウム)、 Crestor (ロスバスタチンカルシウム)

服薬指導のポイント

1) 効き目について

この薬は血液中のコレステロールや中性脂肪を低下させ、動脈硬化の進行を予防させる薬です

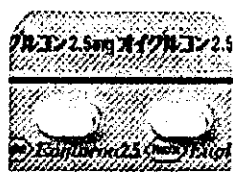
2) 服用中の注意事項

- 必ず指示されたとおりに服用して下さい。
- 使用中何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早く主治医や薬剤師に相談して下さい。
- 服用中、手足、腰、全身の筋肉の痛み、脱力感、しびれ、はれ、赤褐色の尿、尿がでないなどの症状があれば医師に申し出て下さい

お薬を飲み忘れた場合

- 思い出したときすぐに服用する。ただし、次の服用が近い時は忘れた分は服用しなくてもよい（2回分を一度に服用しない）。

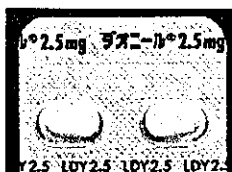
スルホニルウレア (SU) 系経口血糖降下薬



オイグルコン 2.5mg



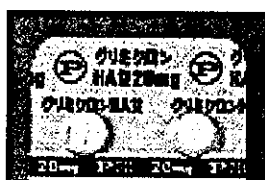
ダオニール 1.25 mg



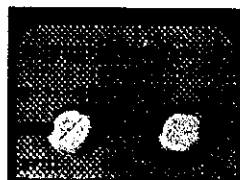
ダオニール 2.5mg



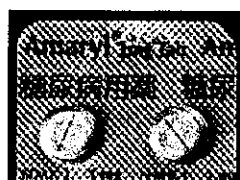
ラスチノン



グリミクロン 20mg



グリミクロン 40mg



アマリール 1mg



アマリール 3mg

オイグルコン、ダオニール（グリベンクラミド）、ラスチノン（トルブタミド）、グリミクロン（グリクラジド）、アマリール（グルメピリド）、

服薬指導のポイント

1) 効き目について

主に膵臓のインスリン分泌細胞に働きインスリン分泌を刺激する薬です。

2) 服用中の注意事項

- 基本的には食前30分前に服用します。1日に1または2回服用します。
- 必ず指示されたとおりに服用して下さい。
- 使用中何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早く主治医や薬剤師に相談して下さい。
- めまい、ふらつきを起こすことがあるので症状を感じたら必ず申し出て下さい。また、この薬を服用中は、高所作業や自動車の運転など危険をともなう機械の操作には注意してください。
- 妊娠中または妊娠の可能性のある方は申し出て下さい。
- 授乳中の方は申し出て下さい。

3) 低血糖について

- 低血糖の症状には個人差がありますが、一般的には手足のふるえ、冷汗、動悸、異常な空腹感、頭痛といった症状があげられます。また、低血糖の症状が出現する血糖値にも個人差があります。
- 低血糖になっても症状が出ない場合、無自覚性低血糖と呼ばれる危険な状態です。必ず対策を主治医に相談して下さい。

4) 低血糖の対策

- 飲み薬やインスリンで治療中の人は、主治医に相談して予防のための対

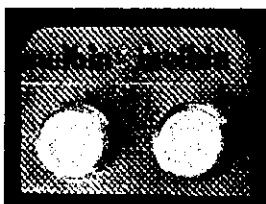
策をして下さい。

- 自分の低血糖の症状をよく知っておくことが大切です。
- α グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン、グルコバイ）で治療中の人は、低血糖対策としてブドウ糖を処方してもらって携帯して下さい（この薬だけで低血糖を起こすことは通常ありませんが、他の糖尿病治療薬やインスリン注射を併用している場合に低血糖がおこることがあります）。
- 低血糖の対策として、必ずブドウ糖または砂糖 10~15 g を携帯して下さい。低血糖が起こってしまったら、次のような処置が有効です。
 1. 砂糖またはブドウ糖を 10~15 g、または砂糖やブドウ糖の入った缶ジュースを 1 本飲んでください。 α グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン、グルコバイ）で治療中の人は、ブドウ糖を摂って下さい。
 2. 次に食事をするか、糖質の多い食品（おにぎり、パンなど）を 1~2 単位摂って下さい。
 3. 低血糖症状が治っても、血糖値がまた下がることがありますから、しばらくの間は十分注意することが必要です。
 4. 意識がなくなってしまった場合には、救急車で病院に連れていってもらい必要があります。
 5. 低血糖が起こったら、必ず主治医に相談して下さい。
- グルカゴン注射
無自覚性の低血糖を起こしやすい人は、万一に備えてグルカゴンの注射液を自宅に保管して、身近な人に注射してもらい必要があります。必ず主治医に相談して下さい。
- 低血糖を予防するためには、薬の量や飲み方を守り、食事を摂る時間の遅れ、激しい運動、空腹時の運動は避けるようにしましょう。

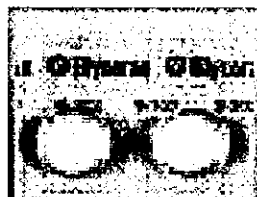
お薬を飲み忘れた場合

- 思い出したときすぐに服用する。ただし、次の服用が近い時は忘れた分は服用しなくてもよい（2回分を一度に服用しない、空腹時には服用しない）。

ビグアナイド系経口血糖降下薬



メルビン



グルコラン

メルビン、グルコラン（塩酸メトフォルミン）

服薬指導のポイント

1) 効き目について

この薬は、腸管からの糖の吸収や、肝臓での糖新生を抑え、肝臓や筋肉での糖分解を促進します。また、食欲を抑える作用もあります。これらの作用により、肝臓や筋肉でのインスリンの効きを良くします。

2) 服用中の注意事項

- 必ず指示されたとおりに服用して下さい。
- 使用中何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早く主治医や薬剤師に相談して下さい。
- アルコール中毒、肝硬変や肺機能低下している方では乳酸アシドーシスを起こすことがまれにあります（昏睡状態になります）ので注意して下さい。
- めまい、ふらつきを起こすことがあるので症状を感じたら必ず申し出て下さい。また、この薬を服用中は、高所作業や自動車の運転など危険をとまなう機械の操作には注意してください。
- 妊娠中または妊娠の可能性のある方は申し出て下さい。
- 授乳中の方は申し出て下さい。

3) 低血糖について

- 低血糖の症状には個人差がありますが、一般的には手足のふるえ、冷汗、動悸、異常な空腹感、頭痛といった症状があげられます。また、低血糖の症状が出現する血糖値にも個人差があります。
- 低血糖になっても症状が出ない場合、無自覚性低血糖と呼ばれる危険な状態です。必ず対策を主治医に相談して下さい。

4) 低血糖の対策

- 飲み薬やインスリンで治療中の人は、主治医に相談して予防のための対策をして下さい。

- 自分の低血糖の症状をよく知っておくことが大切です。
- α グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン、グルコバイ）で治療中の人は、低血糖対策としてブドウ糖を処方してもらって携帯して下さい（この薬だけで低血糖を起こすことは通常ありませんが、他の糖尿病治療薬やインスリン注射を併用している場合に低血糖がおこることがあります）。
- 低血糖の対策として、必ずブドウ糖または砂糖 10~15 g を携帯して下さい。低血糖が起こってしまったら、次のような処置が有効です。
 1. 砂糖またはブドウ糖を 10~15 g、または砂糖やブドウ糖の入った缶ジュースを 1 本飲んでください。 α グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン、グルコバイ）で治療中の人は、ブドウ糖を摂って下さい。
 2. 次に食事をするか、糖質の多い食品（おにぎり、パンなど）を 1~2 単位摂って下さい。
 3. 低血糖症状が治っても、血糖値がまた下がることがありますから、しばらくの間は十分注意することが必要です。
 4. 意識がなくなってしまった場合には、救急車で病院に連れていってもらい必要があります。
 5. 低血糖が起こったら、必ず主治医に相談して下さい。
- グルカゴン注射

無自覚性の低血糖を起こしやすい人は、万一来て備えてグルカゴンの注射液を自宅に保管して、身近な人に注射してもらい必要があります。必ず主治医に相談して下さい。
- 低血糖を予防するためには、薬の量や飲み方を守り、食事をとる時間の遅れ、激しい運動、空腹時の運動は避けるようにしましょう。

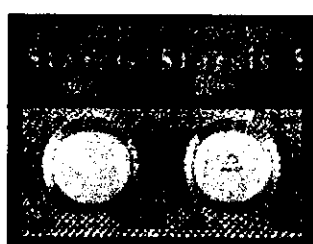
お薬を飲み忘れた場合

- 思い出したときすぐに服用する。ただし、次の服用が近い時は忘れた分は服用しなくてもよい（2回分を一度に服用しない）。

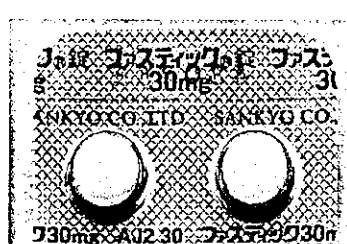
速効型インスリン分泌刺激剤



スターシス 30 mg



スターシス 90 mg



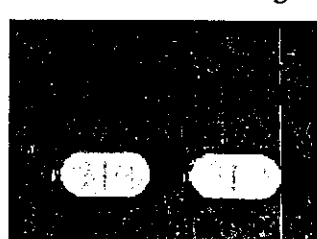
ファスティック 30mg



ファスティック 90mg



グルファスト 5 mg



グルファスト 10 mg

スターシス、ファスティック（ナテグリニド）、グルファスト（ミチグリニド）

服薬指導のポイント

1) 効き目について

D-フェニルアラニンというアミノ酸の誘導体の一種で、作用時間が極めて短いので食事直前に服用することにより、食後血糖を抑えることができます。

2) 服用中の注意事項

- 必ず指示されたとおりに服用して下さい。
- 必ず食事前 10 分以内に服用してください。
- 使用中何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早く主治医や薬剤師に相談して下さい。
- 妊娠中または妊娠の可能性のある方は申し出て下さい
- 授乳中の方は申し出て下さい。

3) 低血糖について

- 低血糖の症状には個人差がありますが、一般的には手足のふるえ、冷汗、動悸、異常な空腹感、頭痛といった症状があげられます。また、低血糖の症状が出現する血糖値にも個人差があります。
- 低血糖になっても症状が出ない場合、無自覚性低血糖と呼ばれる危険な状態です。必ず対策を主治医に相談して下さい。

4) 低血糖の対策

- 飲み薬やインスリンで治療中の人は、主治医に相談して予防のための対策をして下さい。
- 自分の低血糖の症状をよく知っておくことが大切です。
- α グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン、グルコバイ）で治療中の人は、低血糖対策としてブドウ糖を処方してもらって携帯して下さい（この薬だけで低血糖を起こすことは通常ありませんが、他の糖尿病治療薬やインスリン注射を併用している場合に低血糖がおこることがあります）。
- 低血糖の対策として、必ずブドウ糖または砂糖 10~15 g を携帯して下さい。低血糖が起こってしまったら、次のような処置が有効です。
 1. 砂糖またはブドウ糖を 10~15 g、または砂糖やブドウ糖の入った缶ジュースを 1 本飲んでください。 α グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン、グルコバイ）で治療中の人は、ブドウ糖を摂って下さい。
 2. 次に食事をするか、糖質の多い食品（おにぎり、パンなど）を 1~2 単位摂って下さい。
 3. 低血糖症状が治っても、血糖値がまた下がることがありますから、しばらくの間は十分注意することが必要です。
 4. 意識がなくなってしまった場合には、救急車で病院に連れていってもらい必要があります。
 5. 低血糖が起こったら、必ず主治医に相談して下さい。
- グルカゴン注射
 - 無自覚性の低血糖を起こしやすい人は、万一来て備えてグルカゴンの注射液を自宅に保管して、身近な人に注射してもらい必要があります。必ず主治医に相談して下さい。
 - 低血糖を予防するためには、薬の量や飲み方を守り、食事を摂る時間の遅れ、激しい運動、空腹時の運動は避けるようにしましょう。

お薬を飲み忘れた場合

- 飲み忘れたときは、食事中か食直後に必ず服用して下さい。食後または空腹時は服用してもあまり効果はありません。次の食事まで待ち、必ず次の食事直前に 1 回分を服用してください（2 回分を一度に服用しない）。