

厚生労働科学研究費補助金  
臨床研究基盤整備推進研究事業

「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（若手医師・協力者活用に関する研究）

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 榎 野 博 史

平成19（2007）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	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	7
III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . .	8

## 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 （若手医師・協力者活用に要する研究）

主任研究者 榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 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、昨年度に引き続き、128施設において研究を継続した。症例数は、2007年3月26日現在で、観察期症例348例、観察期終了後登録症例数233例（プロトコールA：111例、プロトコールB：122例）となった。プロトコールA、Bのいずれにおいても、従来療法群と集約的治療群の間にベースラインの臨床検査値に有意差は認められず、割付は適正に行われていると考えられた。プロトコールA、Bともに、試験開始後3ヶ月間に、HbA1c、血清Crおよび血圧の有意な変化は認めなかったが、プロトコールBにおいて、集約的治療群では従来療法群に比べて蛋白尿の有意な減少が認められた。

### 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で厳格な治療介入（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、プロトコー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（プロトコールA）と血清クレアチニン高値群（プロトコール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。プロトコール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。プロトコール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。両プロトコールともに、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。

研究協力者との連絡を円滑に行うことと、進捗状況管理のために、ホームページを開設し、症例登録と管理をweb siteで行っている。

また、本研究では、SNP解析を用いて腎症の進展に関与する遺伝子を探索する。

岡山大学医学部歯学部附属病院の予定症例数は10症例である。

### B. 採択された研究事業での研究実績

昨年度に引き続き、128施設において研究を継続した。2006年度は研究打ち合わせ会を2回、経過報告会を各地で4回、Independent Study Monitoring Committeeを1回開催した。Independent Study Monitoring Committeeの勧告に従って、プロトコールに小修正を加えた。症例数は、2007年3月26日現在で、観察期症例348例、観察期終了後登録症例数233例（プロトコールA：111例、プロトコールB：122例）となった。岡山大学医学部歯学部附属病院では、予

定の10症例の登録を完了した。プロトコールA、Bのいずれにおいても、従来療法群と集約的治療群の間にベースラインの臨床検査値に有意差は認められず、割付は適正に行われていると考えられた。プロトコールA、Bともに、試験開始後3ヶ月間に、HbA1c、血清Crおよび血圧の有意な変化は認めなかったが、プロトコールBにおいて、集約的治療群では従来療法群に比べて蛋白尿の有意な減少が認められた。

### 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、新規慢性血液透析導入患者の40%以上を占めている。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り、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た、わが国ではじめての大規模臨床試験である。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。

中間解析の結果、集約的治療群で蛋白尿の有

意な減少が認められたことより、集約的治療によって腎症の進展を阻止できる可能性が示された。

### 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

#### 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、研究が進行中である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 槇野博史, 四方賢一: 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療とDNETT-Japan. 総合臨床55, 1256-1270, 2006
- 2) 槇野博史, 四方賢一: 糖尿病腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究—DNETT-Japan—. 日本糖尿病学会編. 診断と治療社: 256-259, 2007.

# 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) ープロトコールー

- 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。従来治療よりも厳格な治療目標を設定する。

図 1.プロトコール

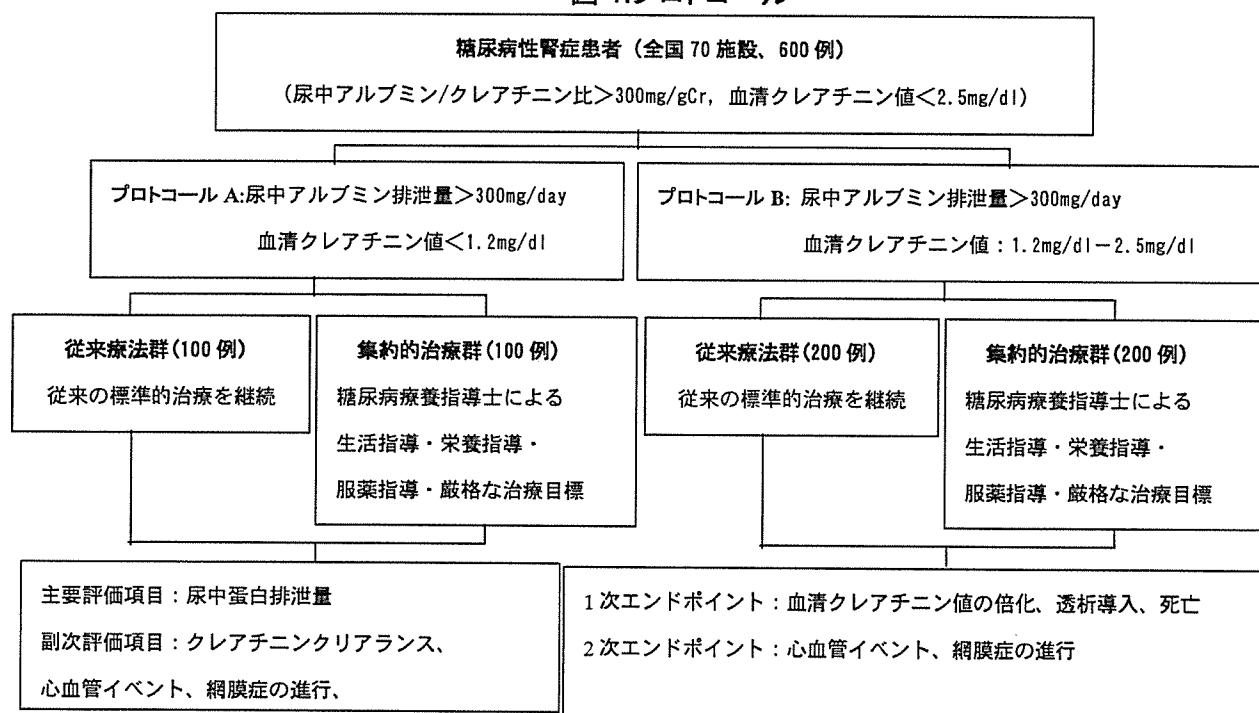


表1. 治療目標

<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

図2.DNETT-Japanの進行状況

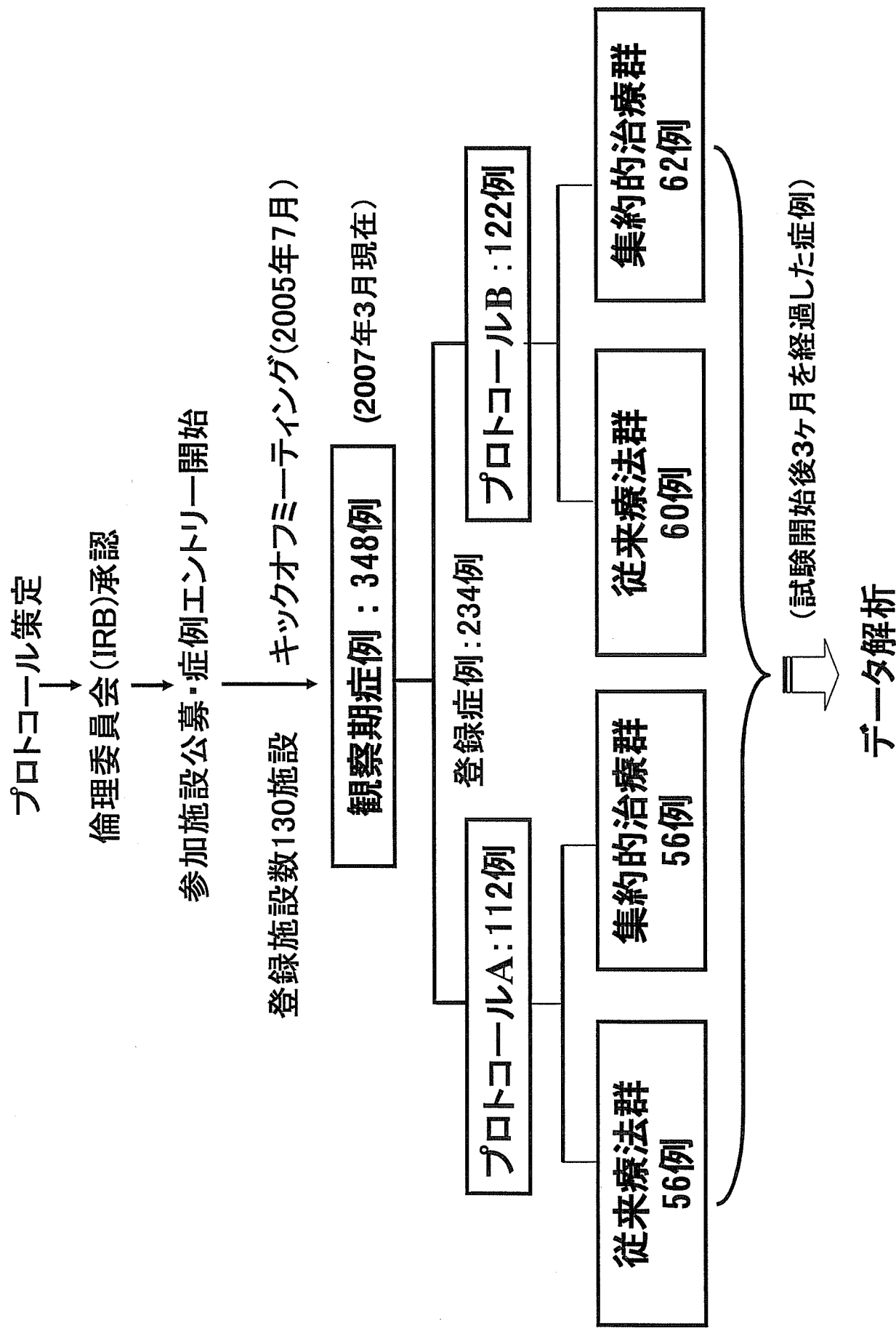


表2 患者背景

プロトコルA

集約的治療法群		従来療法群	p value
対象例数	52	51	-
性別			
男性 (%)	(7381)	(6227)	p=0.2959 <sup>1)</sup>
女性 (%)	(2649)	(3793)	
年齢 (歳)	56.7±8.9	56.1±9.1	p=0.6678 <sup>2)</sup>
血清Cre (mg/dl)	0.87±0.17	0.83±0.19	p=0.4740 <sup>2)</sup>

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

プロトコルB

集約的治療法群		従来療法群	p value
対象例数	52	51	-
性別			
男性 (%)	(7381)	(6227)	p=0.2959 <sup>1)</sup>
女性 (%)	(2649)	(3793)	
年齢 (歳)	56.7±8.9	56.1±9.1	p=0.6678 <sup>2)</sup>
血清Cre (mg/dl)	0.87±0.17	0.83±0.19	p=0.4740 <sup>2)</sup>

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

プロトコルA 解析症例

集約的治療法群		従来療法群	p value
対象例数	28	28	-
性別			
男性 (%)	20 (71.4)	15 (53.6)	p=0.2695 <sup>1)</sup>
女性 (%)	8 (28.6)	13 (46.4)	
年齢 (歳)	57.3±9.2	57.3±8.8	p=0.8956 <sup>2)</sup>
HbA1c (%)	7.3±1.1	7.4±1.5	p=0.9506 <sup>2)</sup>
血清Cre (mg/dl)	0.91±0.18	0.85±0.22	p=0.4146 <sup>2)</sup>
LDL-Chol (mg/dl)	128.8±49.5	104.1±23.4	p=0.0589 <sup>2)</sup>
尿Alb/Cre比 (mg/g・Cre)	1044.6±865.5	788.6±615.4	p=0.1645 <sup>2)</sup>
尿蛋白/Cre比 (mg/g・Cre)	1400.7±1243.8	1032.6±922.5	p=0.1164 <sup>2)</sup>
血圧(収縮期) (mmHg)	139.2±19.9	141.4±21.3	p=0.7340 <sup>2)</sup>
血圧(拡張期) (mmHg)	78.4±11.4	81.4±12.0	p=0.4437 <sup>2)</sup>

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

プロトコルB 解析症例

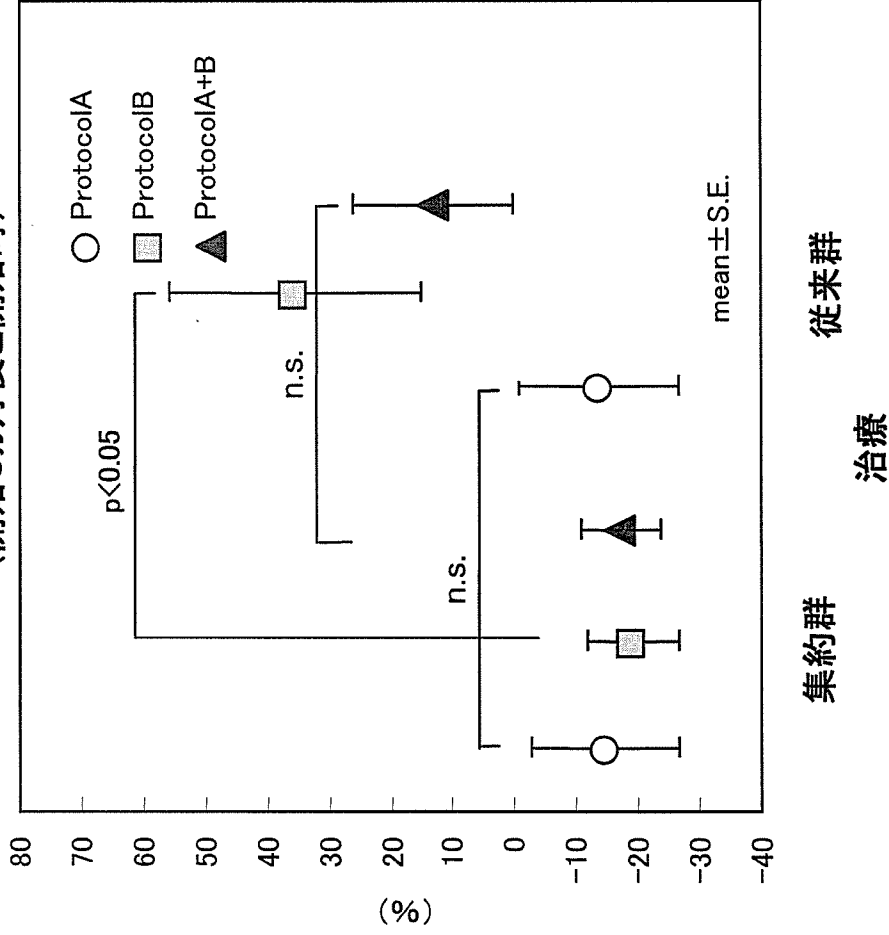
集約的治療法群		従来療法群	p value
対象例数	33	26	-
性別			
男性 (%)	21 (63.6)	12 (46.2)	p=0.1989 <sup>1)</sup>
女性 (%)	12 (36.4)	14 (53.8)	
年齢 (歳)	57.5±11.3	57.5±10.0	p=0.7601 <sup>2)</sup>
HbA1c (%)	6.5±0.9	6.7±1.0	p=0.4650 <sup>2)</sup>
血清Cre (mg/dl)	1.64±0.44	1.66±0.36	p=0.7065 <sup>2)</sup>
LDL-Chol (mg/dl)	118.1±35.9	111.5±28.0	p=0.5060 <sup>2)</sup>
尿Alb/Cre比 (mg/g・Cre)	1994.5±1847.0	2165.0±1961.8	p=0.9872 <sup>2)</sup>
尿蛋白/Cre比 (mg/g・Cre)	2772.0±2701.12	3039.5±2854.2	p=0.9044 <sup>2)</sup>
血圧(収縮期) (mmHg)	138.5±17.3	141.2±19.7	p=0.5314 <sup>2)</sup>
血圧(拡張期) (mmHg)	79.2±9.6	73.5±9.8	p=0.0316 <sup>2)</sup>

mean±S.D. 1): Fisher's exact test 2): Wilcoxon test

表3 臨床検査値と血圧の変化率  
(開始時と開始3カ月後)

プロトコルA			
集約的治療法群	従来療法群		
変化率 (%)	変化率 (%)		
1) p value			
HbA1c	-0.4 ± 2.1	-7.2 ± 4.1	p=0.4646
血清Cre	6.06 ± 1.9	9.04 ± 4.1	p=0.8744
尿蛋白/Cre比	-14.6 ± 12.1	-13.6 ± 12.9	p=1.0000
血圧(収縮期)	-1.6 ± 4.8	-3.9 ± 3.0	p=0.9426
血圧(拡張期)	-3.1 ± 4.7	-9.6 ± 2.9	p=0.5284
mean ± S.E. 1): Fisher's exact test			
プロトコルB			
集約的治療法群	従来療法群		
変化率 (%)	変化率 (%)		
1) p value			
HbA1c	-0.1 ± 1.3	-1.6 ± 1.4	p=0.6852
血清Cre	8.9 ± 3.2	10.0 ± 5.6	p=0.6473
尿蛋白/Cre比	-19.0 ± 7.4	35.4 ± 20.2	p=0.0237
血圧(収縮期)	3.5 ± 2.8	-4.2 ± 4.2	p=0.1021
血圧(拡張期)	1.1 ± 3.5	-3.1 ± 3.0	p=0.4250
mean ± S.E. 1): Fisher's exact test			

図3. 蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比)の変化率  
(開始3カ月後と開始時)





## II. 論文・著書一覧表

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	榎野博史、四方賢一	糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療とDNETT-Japan.	総合臨床	55	1256-1270	2006
2	榎野博史、四方賢一	糖尿病腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究—DNETT-Japan—	糖尿病学の進歩、 日本糖尿病学会 編、診断と治療 社		256-259	

# 糖尿病性腎症の寛解をめざした チーム医療と DNETT-Japan

*Diabetic nephropathy remission and regression team trial (DNETT)-Japan*



特集

榎野 博史 四方 賢一\*  
MAKINO Hirofumi SHIKATA Kenichi

慢性腎臓病総合対策

Key words 糖尿病性腎症 チーム医療 集約的治療 糖尿病療養指導士  
DNETT-Japan

近年のわが国では、生活習慣の欧米化による糖尿病の増加に伴って糖尿病性腎症患者が増加の一途を辿っている。糖尿病性腎症は慢性的な高血糖によりアルブミン尿、蛋白尿の出現、腎機能低下の過程を経て、最終的には腎不全へと進展し、透析療法や腎移植などの治療を余儀なくされる。日本透析医学会の調査結果によると、1998年以降は糖尿病性腎症が新規透析導入原因疾患の第1位であり、2004年には13,920人と新規透析導入患者の41.3%を占めるに至った<sup>1)</sup>。わが国は疫学的なエビデンスが不足しており、正確な数は捉えられていないが、微量アルブミン尿を呈する早期腎症、顕性蛋白尿を認める顕性腎症、腎不全期と糖尿病性腎症の2期から5期まで含めると、糖尿病性腎症はCKDの中で最も多い疾患といえる。

2型糖尿病は生活習慣の乱れを基盤にして発症しており、薬物治療のみでは根本的な治療とはいえない。生活習慣の改善のためにはコメディカルも参加したチーム医療が必須となってくる。デンマークのStenoグループが取り組んできた早期腎症と、スコットランドにおける顕性腎症に対する集約的治療の成果を述べ、最後に筆者が厚生労働省の班長としてスタートした顕性腎症に対する寛解をめざしたチーム医療による集約的治療を紹介する。



## 糖尿病性腎症における組織学的改善

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。Fiorretら<sup>2)</sup>によると1型糖尿病性腎症患者に対して臍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見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

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授 \*講師

より、腎症の進展を抑制するのみならず、すで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分かるように、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。



## 糖尿病性腎症における寛解と集約的治療

1型糖尿病による早期腎症では Hovind<sup>3)</sup> や Perkins<sup>4)</sup> は血圧、血糖の管理により、高率にアルブミン尿が減少し腎症が寛解することを報告している。

2型糖尿病による早期腎症に対して Araki<sup>5)</sup> は216例を6年間追跡して51%と約半数が正常アルブミン尿へ移行しており、2型糖尿病においても早期腎症であれば高頻度に寛解することを報告した。微量アルブミン尿の寛解に関する因子の検討では、①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短い、②HbA1cが6.95%未満と血糖コントロールがよい、③RAS系の抑制薬を使用している、④収縮期血圧が129mmHg未満と血圧の低い等の点をあげている。

近年、早期腎症のみならず顕性腎症期における、ACE阻害薬とARBの有効性に関するエビデンスが集積されている。RENAAL試験<sup>6)</sup>、IDNT試験<sup>7)</sup>等の2型糖尿病に伴う顕性腎症を対象とした大規模臨床試験でも、ARBによる末期腎不全への移行の抑制、血清クレアチニン増加の抑制効果が報告されている。

しかしながら、これらの薬剤を用いても糖尿病性腎症の進展を完全に阻止することは不可能であり、糖尿病血管合併症の予防には血糖・血圧・血清脂質の管理が重要となる。このため、これらの項目に対する治療目標値が日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会などにより示され

ているが、臨床の現場において、この目標値を達成することは必ずしも容易でないのが現状であり、より強力な治療介入が必要である。

2型糖尿病は脂質の過剰摂取や運動不足などの生活習慣の乱れにより発症する。したがって治療にあたっては、血糖、血圧、脂質に対する薬物療法に頼るのみではなく、生活習慣を改善する必要がある。とくに個人のライフスタイルを把握したうえで個別の指導が必要となる。そのためには看護師、栄養師、薬剤師、理学療法士、運動療法師等のコメディカルスタッフとの協力が不可欠となる。

Norris<sup>8)</sup>らは成人2型糖尿病に対する教育効果をメタアナリシスで検討したところ、HbA1c値1%低下させるためには、23.6時間のメディカルスタッフとのcontact timeが必要であった<sup>8)</sup>。糖尿病のコントロール改善のためにはこのように長時間を要するので、種々の職種によるチーム医療が有効と思われる。

糖尿病性腎症に対する集約的治療とは、薬物治療のほか、糖尿病療養指導士等による栄養指導、服薬指導、禁煙指導といった生活習慣への介入を並行して実施する治療法であり、従来の治療に比べてより強力な血糖、血圧、血清脂質を厳格にコントロールすることで、糖尿病性腎症の進行を抑制することが期待される。

### 1. Steno 2 試験

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<sup>9)10)</sup>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アスピリンや抗酸化薬(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・理学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

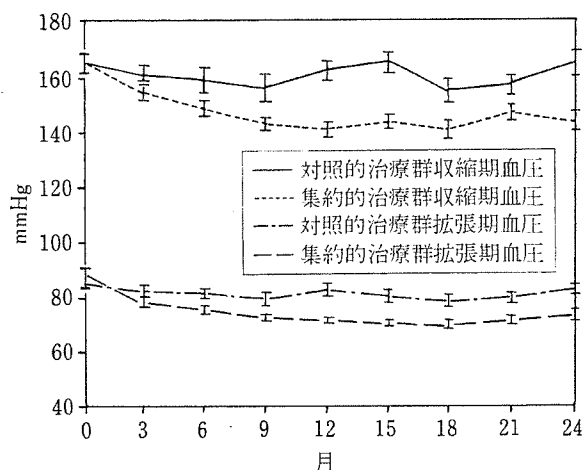


図1 集約的治療群と対照群における収縮期・拡張期血圧の推移推定の推移(文献12より)

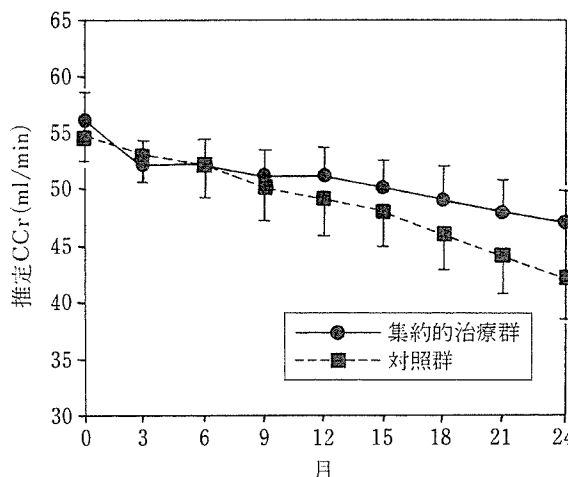


図2 集約的治療群と対照群における推定Ccrの推移(文献12より)

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ミクロアンギ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。また、8年間の長期の観察によると、正常アルブミン尿への寛解群ではGFRの減少が軽く、降圧療法と良好な血糖コントロールは寛解の独立した予測因子であった<sup>11)</sup>。

以上のように、早期腎症に対して集約的治療は腎症のみならず心血管合併症を抑制することができ有用であった。

## 2. スコットランド研究

スコットランドの5つのセンターにおいて顕性腎症期の2型糖尿病90例に対して医師、看護師、栄養士がチームが必要なだけ医療を行う集約的治療群と、通常の診療を行う対照群に分けて2年間検討した<sup>12)</sup>。両群において共通の目標値を設定した。血圧は140/80mmHg未満、HbA1c 8%未満、塩分摂取量は7g/日未満、蛋白摂取量は0.7~1.0g/kg/日未満とした。2年後に血糖と食事の塩分・蛋白摂取量の目標達成率は両群で有意差は認めなかったが、血圧は集約的治療群において目標達成は有意に高率であった。血圧は集約的治療群で6ヵ月後より差を認め2年後まで持続してい

た(図1)。1次エンドポイントであるCockcroft-Gaultの計算式によるクレアチニークリアランスは対照群では54ml/minから42ml/minに低下したのに比べ、集約的治療群では56ml/minから47ml/minに低下しており、集約的治療群において有意に腎機能の低下を抑制していた(図2)。

## 3. DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial)

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快症例を報告している<sup>13)</sup>。また、糖尿病に対するチーム医療の必要性が認識され、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行われ、糖尿病に対する専門的な知識を持つ管理栄養士、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師などのコメディカルスタッフの育成が行われている。

そこで、筆者らは厚生労働省の科学研究により、Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial (DNETT-Japan)を開始した。本研究は、顕性期糖尿病性腎症の患者を対象に、医師と糖療養指導士等のコメディカルスタッフが参加するチーム医療によってより強力な治療介入を行うことにより、腎症の進展を抑制できるか否かを検

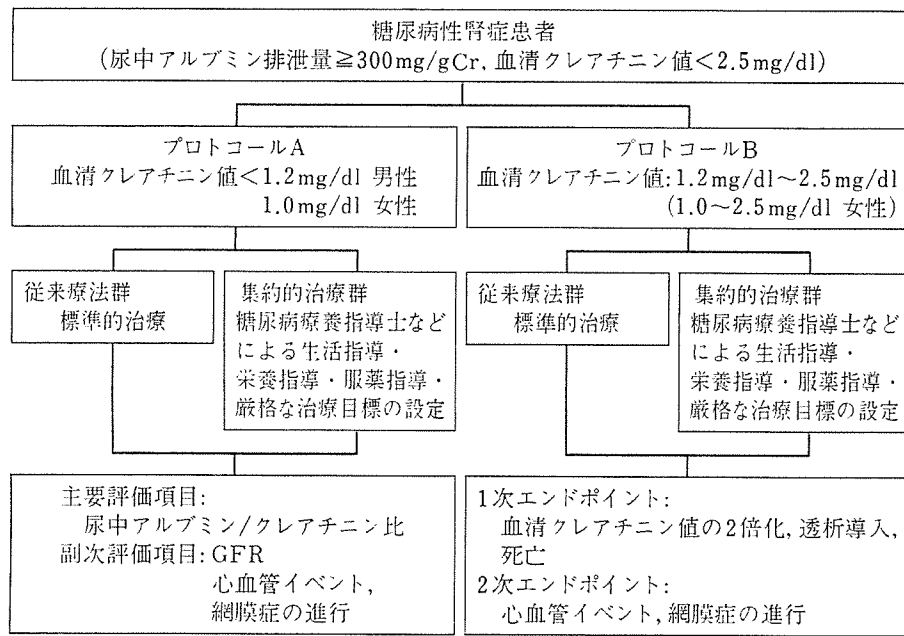


図3 DNETT-Japan 研究プロトコール

証することを目的として、無作為化群間比較試験を行うものである。対象は顕性腎症でプロトコール A では病期分類第 3 期-A の、腎機能が比較的保たれている群を対象として蛋白尿の減少効果を主要評価項目としている。プロトコール B ではほぼ第 3 期-B から 4 期の初期に相当する症例を対象に血清クレアチニン値の 2 倍化、透析療法への導入または腎移植、死亡を複合エンドポイントとして、集約的治療法における腎症の進行阻止を検討する(図 3)。

治療目標値は従来両方群では糖尿病学会からの治療ガイドに準拠しており、集約的治療法群の場合は、より厳しい目標設定をしている(表 1)。薬剤としては従来療法群の場合は、登録時の薬物治療を継続して行うが、集約的治療群においては降圧薬として ACE 阻害薬または ARB を、高脂血症薬として HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)を、サプリメントとしてマルチビタミンを用いる。

食事指導は管理栄養士がデジタルカメラによる食事の写真や、蓄尿による塩分・蛋白摂取量を参項に指導する。服薬指導は患者に服薬状況を記入

表 1 DNETT-Japan における治療法と目標値

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA1c < 6.5%	HbA1c < 5.8%
血圧管理	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg ACE 阻害薬, ARB を使用 家庭血圧測定
脂質管理	LDL, Cho < 120mg/dl	LDL, Cho < 100mg/dl スタチン系薬剤を使用
食事: エネルギー	25-30 kcal/day	30kcal/day
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	6g/日	5g/日
その他		服薬指導・禁煙指導・ 生活指導

してもらい、薬剤師または看護師が毎回チェックする。禁煙は医師によりその必要性を説明し、可能であれば禁煙外来を受診する。また、看護師により主に血糖コントロールのための生活相談・指導を行う。

このように DNETT-Japan ではチーム医療によって可能な限り積極的な介入を行うことにより、腎症の進展阻止・寛解が可能か否かを検証することを目指している。



## おわりに

急増している2型糖尿病性腎症の抑制のためには、個人・個人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。わが国における糖尿病性腎症の治療を議論するにあたって、最大の問題は日本人における evidence の不足である。このため、わが国において現在大規模臨床研究である DNETT-JAPAN が現在進行中であり、多くの施設からの症例登録をお待ちしている。

## 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(2004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) 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.
- 4) Perkins BA, et al : Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes 348 : 2285-2293, 2003.
- 5) Araki S, et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54 : 2983-2987, 2005.
- 6) Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw DD : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type2 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) Norris SL : Self-management education for adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 : 1159-1171, 2002.
- 9) Gaede P, et al : Intensified multifactorial intervention in patients with type2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Lancet* 353 : 617-622, 1999.
- 10) Gaede P, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-293, 2003.
- 11) Gaede P, et al : Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 2784-2788, 2004.
- 12) Joss N, et al : Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Q J Med* 97 : 219-227, 2004.
- 13) 赤井裕輝ほか：糖尿病性腎症は軽快するか。腎臓 24 : 70-77, 2001.

## 組織的な糖尿病対策の現状

## 6 糖尿病腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究 — DNETT-Japan —

榎野博史, 四方賢一

岡山大学医歯薬学総合研究科 腎・免疫内分泌代謝内科学

## はじめに

わが国では、2型糖尿病の増加に伴って糖尿病腎症患者の数も増加が続いており、日本透析医学会の統計によれば、2005年には新規透析導入の原因疾患の42%を占めている<sup>1)</sup>。糖尿病腎症は慢性に進行する腎疾患であるが、治療により可逆性となるか否かについては、これまで十分なエビデンスは得られていなかった。近年、早期腎症は寛解 (remission) するという研究結果が相次いで報告され、腎症の早期診断の重要性がクローズアップされているが、顕性腎症の寛解の可能性については未だにエビデンスが得られていない。

ここでは、腎症の寛解に関する最近のエビデンスと、腎症に対する集約的治療の効果について解説し、顕性腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究であるDNETT-Japanについて解説する。

## 早期糖尿病腎症は寛解する

近年、1型糖尿病における早期腎症 (アルブミン尿期の腎症) では、血圧、血糖および脂質の管理により高率にアルブミン尿が減少し、さらにアルブミン尿が陰性化 (腎症が寛解) する

ことがHovind<sup>2)</sup>とPerkins<sup>3)</sup>によって報告された。一方、Arakiらはアルブミン尿を伴う日本人2型糖尿病患者216例を6年間観察し、51%が正常アルブミン尿へ移行したと報告した<sup>4)</sup>。アルブミン尿の陰性化に寄与する独立した因子は、①アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと、②HbA<sub>1c</sub>が低いこと、③ACE阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の使用、④収縮期血圧が低いことであった。これらのエビデンスから、腎症を早期に診断して、血糖、血圧および脂質を十分にコントロールし、ACE阻害薬・ARBによりレニン-アンジオテンシン系を抑制することによって、腎症の寛解が期待できることが明らかとなった。それでは、組織病変は改善するのであろうか? Fiorretらは、アルブミン尿を伴う1型糖尿病腎症患者に膵臓移植を行った後、5年ごとに腎生検を行った結果を報告している。それによると、膵臓移植を行って血糖値が正常化してから10年後には、糖尿病腎症に特徴的な変化である結節性病変の消失、メサングウム基質の縮小、糸球体・尿細管基底膜の肥厚の改善など腎組織病変の明らかな改善がみられている<sup>5)</sup>。これらの症例では、糸球体過剰濾過の改善とアルブミン尿の減少も認められ、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。この結果より、糖尿病患者の血糖値を長期間正常化することによ

り、アルブミン尿の減少のみならず、すでに形成された腎組織病変の改善が期待できると考えられる。

## 糖尿病腎症に対する集約的治療

糖尿病腎症の薬物治療においては、早期腎症のみならず顕性腎症期に対する ACE 阻害薬と ARB のエビデンスが集積されている。しかしながら、これらの薬剤のみでは腎症の進展を完全に阻止することは不可能であり、糖尿病血管合併症の進展予防には血糖のみならず血圧や脂質の厳格な管理が重要となる。2 型糖尿病は食事や運動などの生活習慣の乱れによって発症する疾患であるから、治療に当たっては、薬物療法のみならず生活習慣への介入が必要となる。患者の生活習慣を把握して個別の介入を行うためには、看護師、栄養師、薬剤師、理学療法士、運動療法師等のコメディカルスタッフと協力したチーム医療を行うことが重要である。糖尿病に対する「集約的治療」とは、薬物治療に加えて、食事、運動、喫煙、服薬などの生活習慣への介入を併せて実施することにより、従来の治療に比べて血糖、血圧、血清脂質など多くの因子をより厳格にコントロールする治療であり、これにより血管合併症の進展の抑制が期待される。

### 1) Steno type2 試験

最近 Steno 糖尿病センターの研究グループにより、微量アルブミン尿期の 2 型糖尿病に対する集約的治療の成績<sup>6,7)</sup>が報告された。この研究では、医師とコメディカルスタッフがプロジェクトチームを作り、禁煙、脂肪制限食や運動の指導を行って積極的に生活習慣に介入し、血糖、血圧および脂質を厳格にコントロールするのみならず、アスピリンや抗酸化薬（ビタミン

C・E）等を用いて多くの進展因子を同時に治療した。このような集約的治療を行うことにより、従来の標準的な治療に比して、早期腎症、網膜症などのマイクロアンギオパチーのみならず、心血管合併症が有意に抑制された。また、8 年間の長期の観察によると、正常アルブミン尿への寛解群では GFR の減少が軽度であり、血圧と血糖は腎症寛解の独立した予測因子であった<sup>8)</sup>。以上のように、糖尿病患者に対する集約的治療は、腎症のみならず心血管合併症を予防するために有効であると考えられる。

### 2) Scotland 研究

Joss らは、Scotland の 5 つのセンターにおいて顕性腎症期の 2 型糖尿病患者 90 例を、医師、看護師、栄養士がプロジェクトチームを組んで診療を行う intensive 群と、従来の通常の診療を行う control に割り付けて、2 年間の効果を検討した<sup>9)</sup>。治療目標値は両群とも同じ値に設定され、血圧は 140/80 mmHg 未満、HbA<sub>1c</sub> 8% 未満、塩分摂取量は 7 g/日未満、蛋白摂取量は 0.7 ~ 1.0 g/kg/日未満であった。結果として、血糖と食事の塩分・蛋白摂取量の目標達成率は両群で有意差は認めなかったが、血圧は intensive 群において目標達成率が有意に高く、一次エンドポイントであるクレアチニンクリアランスは、intensive 群において有意に低下が抑制された。

## DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial)

赤井らは、強力な治療介入によりネフローゼ症候群が寛解した糖尿病腎症の症例を報告している<sup>10)</sup>。彼らの治療成績から、集約的な治療を行うことにより、顕性腎症期の症例でも寛解が可能であると期待されるが、現在のところ大規



模臨床試験によるエビデンスは存在しない。

そこで筆者らは、厚生労働省研究事業として、Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial (DNETT-Japan) を開始したり。本研究は、顕性腎症（3期～4期）を伴う2型糖尿病患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士（CDEJ）を中心としたコメディカルスタッフが参加するチーム医療によって強力な治療介入を行う（集約的治療）ことにより、腎症の進展を抑制できるか否か、さらには寛解させることが可能であるかを検証する多施設共同無作為化臨床試験である。対象は顕性腎症であり、プロトコルAでは腎機能が比較的保たれている群（第3期）を対象として蛋白尿の減少効果を主要評価項目としている。プロトコルBでは血清クレアチニン値の上昇がみられる症例（第4期）を対象に血清クレアチニン値の2倍化、透析療法

への導入または腎移植、死亡を複合エンドポイントとして、集約的治療における腎症の進行抑制効果を検討する（図1）。両プロトコルとも、強力な治療介入を行う集約的治療群と、従来の治療を継続する従来療法群の2群に無作為に割付けて5年間観察する。治療目標値は、従来療法群では日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会が提唱している治療ガイドラインに準拠しており、集約的治療法群の場合は、これよりもさらに厳しい治療目標を設定した（図2）。薬物療法は、従来療法群の場合は現在の標準的な治療を継続し、集約的治療群では降圧薬としてACE阻害薬とARB、高脂血症治療薬としてHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）を、サプリメントとしてマルチビタミンを必ず使用する。食事療法は、デジタルカメラを用いた食事記録などを参考に、管理栄養士が栄養

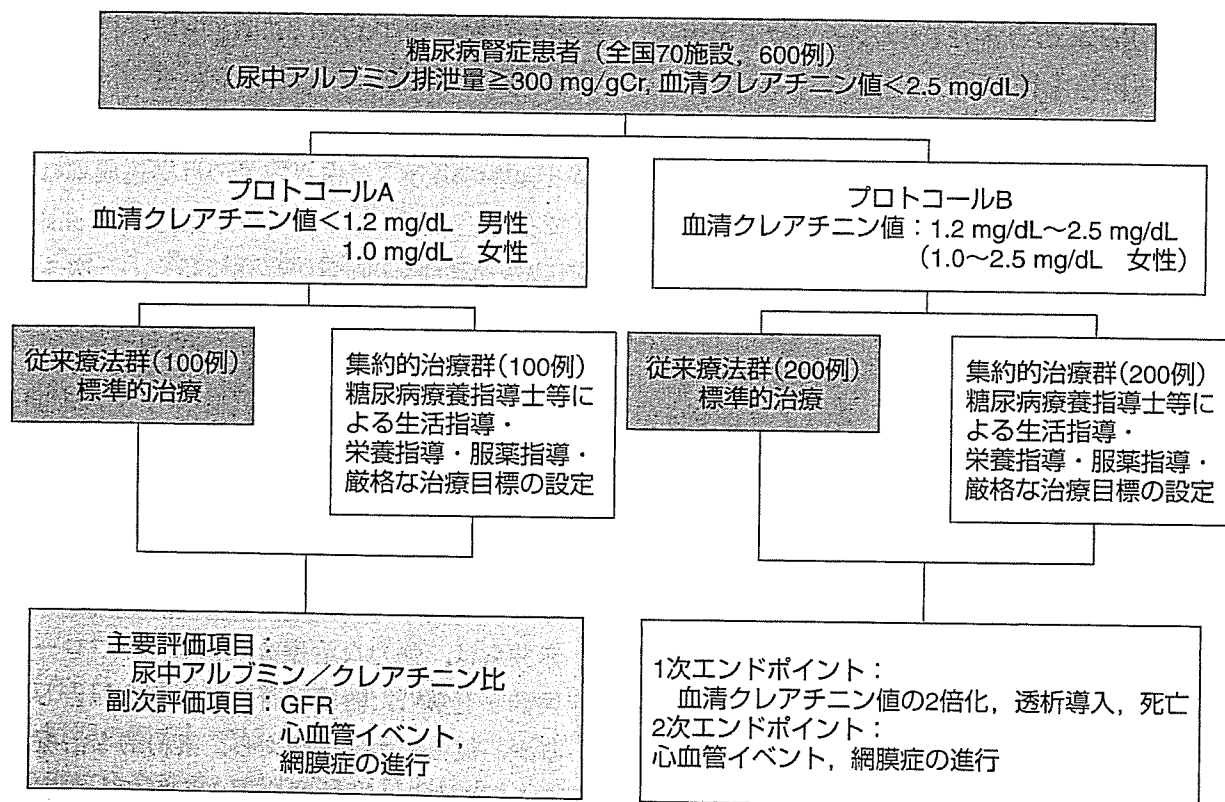


図1 DNETT-Japan 研究プロトコール

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA <sub>1c</sub> <6.5%	HbA <sub>1c</sub> <5.8%
血圧管理	<130/80mmHg	<125/75mmHg ACE阻害薬, ARBを使用 家庭血圧測定
脂質管理	LDL Cho<120mg/dL	LDL Cho<100mg/dL スタチン系薬剤を使用
食事：エネルギー	25-30kcal/kg/日	30kcal/kg/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	6g/日	5g/日
その他		服薬指導・禁煙指導・ 生活指導

図 2 DNETT-Japan における治療法と目標値

指導を行う。また、集約的治療群では、家庭血圧計による早朝血圧の測定、禁煙指導、服薬状況の厳密なチェックを行い、治療効果の向上を図る。

このように、DNETT-Japan ではチーム医療によって可能な限り積極的な治療介入を行うことにより、腎症の進展阻止・寛解が可能か否かを検証するとともに、腎症の治療法を確立することを目指している。

## おわりに

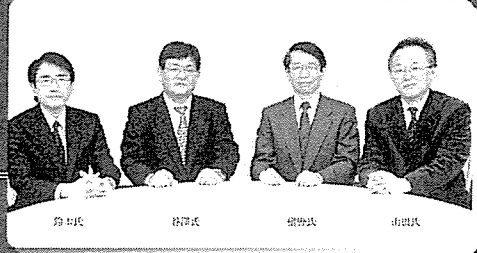
最近の研究により、糖尿病腎症は早期に診断して適切な治療を行えば、軽快または寛解することが明らかにされた。また、従来は不可逆性に進行すると考えられていた進行した腎症に対しても、強力な治療によってその進展を阻止し、

さらには寛解させ得る可能性が示唆されている。現時点では、顕性腎症の寛解に関するエビデンスは存在しないが、今後 DNETT-Japan をはじめとする臨床試験により集約的治療の効果を検証し、腎症の治療法を確立していくことが重要である。

## 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（2005年12月31日現在）日本透析医学会，2006。
2. 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.
3. Perkins BA, et al: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes 348;2285-2293, 2003.
4. Araki S, et al: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54;2983-2987, 2005,
5. Fioretto P, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339;69-75, 1998.
6. Gaede P, et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Lancet* 353;617-622, 1999.
7. Gaede P, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348;383-293, 2003.
8. Gaede P, et al: Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19;2784-2788, 2004.
9. Joss N, et al: Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Q J Med* 97;219-227, 2004.
10. 赤井裕輝他：糖尿病性腎症は軽快するか。腎臓 24 ; 70-77, 2001.
11. 榎野博史他：糖尿病性腎症の寛解をめざしたチーム医療と DNETT-Japan. *最新医学* 55 ; 1266-1270, 2006.

# 本邦における 糖尿病性腎症の治療戦略 — DNETT-Japanに対する期待 —



岡山大学大学院医学部薬学総合研究科  
腎・泌尿・内分泌代謝内科 教授  
横野 博史 氏

新潟大学 保健管理センター 教授 鈴木 芳樹 氏  
山口大学大学院医学系研究科 腎臓病内科 教授 谷澤 幸生 氏  
広島大学大学院 内分泌代謝内科 講師 山根 公則 氏

**横野** 本邦における透析患者数は毎年約1万人ずつの増加を示し、2005年における透析導入患者の原疾患の42%が糖尿病性腎症であることが報告されており、本邦における腎疾患治療、特に糖尿病性腎症の治療は非常に重要な課題です。本日は糖尿病性腎症の原疾患である糖尿病の本邦におけるその特徴とともに、糖尿病性腎症の治療戦略についてお話をいただきたいと思ひます。



横野 氏

## 日本人の糖尿病について

**横野** まず、日本人の糖尿病の特徴についてはいかがでしょうか。

**谷澤** 日本人の特徴は、膵臓β細胞からのインスリン分泌予備能が欧米人に比較して小さいため、ブドウ糖負荷時のインスリン(分泌)反応が悪く、特に初期分泌が悪いことが特徴的であるといわれています。

2型糖尿病に関する調査として、欧州で行われたUKPDSと日本で行われたJDCSの症例背景を比較すると、肥満度が大きく異なっており、日本人の2型糖尿病患者は軽度肥満の、いわゆる小太りの状態で、容易に糖尿病を発生していることが示唆されています。したがって、日本人は軽度肥満の段階でインスリン分泌量上昇による代償機構が破綻することが考えられます。

**山根** ハワイに移住した日系米国人の疫学調査から示唆される日本人の特徴を紹介いたします。非糖尿病患者を対象に6年間追跡調査を行い、尿中アルブミン値が増加した症例について3年後および6年後のデータを検討しました。3年後では、空腹時インスリン値の上昇、HOMA-Rの有意な上昇が示され、6年後には血圧上昇、OGTTによるΣIRI(インスリン総和)の上昇が示されました。これらの結果は尿中アルブミン値の増加に先行してインスリン抵抗性が出現していることを示唆しています。これらは動脈硬化危険因子の増悪とともに糖尿病発症の前段階とも考えられ、生活習慣の欧米化が進行しつつある現代の日本人にも当てはまることが推測されます。

**横野** 糖尿病性腎症の治療戦略を考える上では、腎症の診断の徹底、特に早期腎症の診断も重要であると考えられます。

**鈴木** 糖尿病性腎症は早期からの正確な診断により、適切な治療を行うことが重要です。早期腎症については、2005年に日本糖尿病学会と日本腎臓学会の合同委員会から、その診断基準が改訂されました(表1)。従来は尿蛋白陰性が検査対象でしたが、今回は尿蛋白が陽性(+1程度)の症例も対象になりました。評価方法は尿中アルブミン/クレアチニン比を算出すること、蓄尿や早朝尿など統一されていなかった検体は基本的に随時尿になり



鈴木 氏

ました。以上は、臨床現場で簡便に実施されることを配慮したものですので、広く浸透することを期待します。なお、疾患概念が急速に普及している慢性腎臓病(CKD)と腎症の病期分類などの考え方を早急にすり合わせる必要があります。

## 糖尿病性腎症の治療について

**横野** 現在、糖尿病性腎症の治療については、進行の抑制だけでなく寛解を目指した積極的治療に焦点が当てられています。

Steno-2では早期腎症を対象として、個々のリスク管理だけではなく、全体的な生活習慣を含めた厳格な治療介入を行うことによりアルブミン尿の抑制だけではなく、大血管障害の発症を抑制したことが報告されています(図1、2)。

このような厳格な治療介入においては、薬剤治療を中心とした治療選択が重要であるだけでなく、医者とコメディカルとの協力によるチーム医療が大変重要な役割を担っています。実際、血糖管理に対する治療介入についてメタアナリシスを行った報告では、HbA1cを平均1%減少させるためには23.6時間の介入が必要との報告があります。

そのような中、本邦において、進行した慢性期糖尿病性腎症における積極的な治療介入による腎症進展の抑制効果について明らかにすることを目的として、DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial-Japan)が実施されています。

表1 糖尿病性腎症の早期診断基準

●測定対象	尿蛋白陰性か、陽性(+1程度)の糖尿病患者
●必須事項	尿中アルブミン/クレアチニン比が30~299mg/gCr (午前中の随時尿、3回測定中2回以上)
●参考事項	尿中アルブミン排泄率 30~299mg/日(密尿)または 20~199μg/分(蓄尿) 尿中IV型コラーゲン値 7~8μg/gCr以上(随時尿) 腎サイズ 腎肥大

糖尿病48, 757, 2005 一訂改定

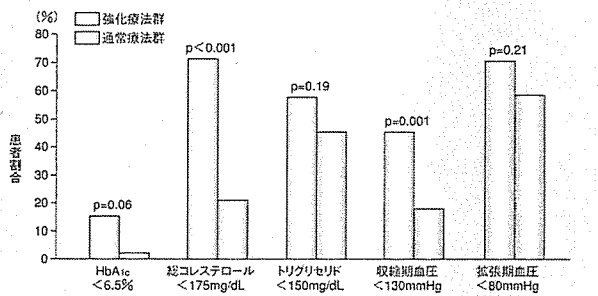


図1 Steno-2 Study 冠血管危険因子の目標達成率 (通常療法群 vs 強化療法群)

DNETT-Japanについて

榎野 DNETT-Japanのプロトコルは顕性期糖尿病性腎症の血清クレアチニン値により、腎機能が比較的保たれている群とそうでない2群に分け、さらにそれぞれを従来療法群と積極的な治療を行う集約的治療群に分けて腎症の進展阻止・寛解が可能か否かを検討します(図3)。また、各療法群の血糖・血圧・脂質などの治療目標値を設定しており、集約的治療群の場合はより正常値に近い目標設定がされています(表2)。そこで、本研究を踏まえた糖尿病性腎症の治療について血糖・血圧・脂質管理および食事・生活指導などのチーム医療の面からそれぞれ先生方にご意見をいただければと思います。

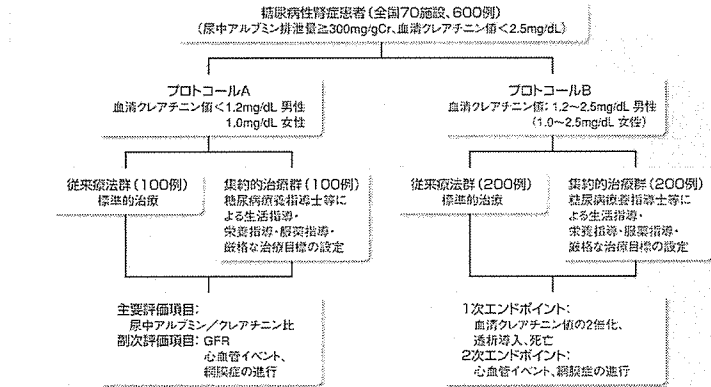
山根 血糖管理は、Steno-2における強化療法群での目標達成率が約15%と低いことから、血糖、脂質に比べ、管理が難しいと考えられます(図1)。DNETT-Japanでは従来療法群の血糖の治療目標は糖尿病治療ガイドHbA<sub>1c</sub><6.5%に沿っています。集約的治療群では、さらにHbA<sub>1c</sub><5.8%と正常範囲へのコントロールを目標としています(表2)。HbA<sub>1c</sub><5.8%は大変厳しい目標数値ですが、積極的な介入の意義は高いと考えます。

薬物治療による問題点としては、生活習慣改善が徹底されていない場合にインスリン製剤、インスリン分泌促進剤を過剰に使用することで肥満が生じることです。この点でも、コメディカルを含めたチームでの集約的な生活指導介入が重要になってきます。本研究においてその成果が得られることを期待します。

鈴木 血圧については、DNETT-Japanの従来療法群では、高血圧治療ガイドラインおよび糖尿病治療ガイドに従って130/80mmHgが目標値になっています。集約的治療群では、米国の大規模試験の成績から推奨されている125/75mmHgが目標値になっています(表2)。後者については



山根 氏



腎症でのエビデンスが少ない現状ですので、顕性腎症の日本人の血圧をどこまで下げるのが妥当であるかの検証が、DNETT-Japanの重要な役割の一つだと思います。また、家庭血圧計も用いて、腎症患者における家庭血圧と外来血圧との関係を検討することも大きな注目点といえます。さらに、降圧薬については、集約的治療群ではACE阻害薬とAR拮抗薬を積極的に使用することになっていますので、使用薬剤による腎症への効果の違いのみみられる可能性があります。以上から両群を比較することにより、腎症における適正な血圧管理基準が明確にされることを期待しています。

谷澤 糖尿病における脂質代謝異常の特徴は、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症であるといわれますが、同時に高LDLコレステロール(LDL-C)血症も高い頻度で合併します。DNETT-Japanでは脂質の管理目標値として従来療法群でLDL-C<120mg/dL、集約的治療群でLDL-C<100mg/dLと厳しい値が設定されています(表2)。しかし脂質管理については、薬物治療として、スタチン、特にストロングスタチンのおかげで優れた管理が期待できると考えられます。これは、Steno-2において、強化療法群で優れた脂質管理が得られていることから推測できます(図1)。

私の施設において、糖尿病を合併した高コレステロール血症患者にスタチンの一つであるピタバスタチンを投与した結果、非常に良好なLDL-C低下作用を示し、動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版の管理目標値(120mg/dL)に対しても期待通りの管理目標値達成率がみられました。

スタチンなどの脂質低下療法に関しては、糖尿病性腎症を1次エンドポイントとした研究は報告されていませんが、メタアナリシスの結果では腎障害進行を抑制している結果が示されています。動物実験での腎保護効果も含めてスタチンがDNETT-Japanにおける腎保護の下支えになると考えられます。



谷澤 氏

榎野 DNETT-Japanを行うことにより、国内で増加の一途をたどる糖尿病性腎症の減少に貢献ができればと考えておりますし、また、そのためにも明確な結果が得られることを期待しております。本日はありがとうございました。

(本文中敬称略)

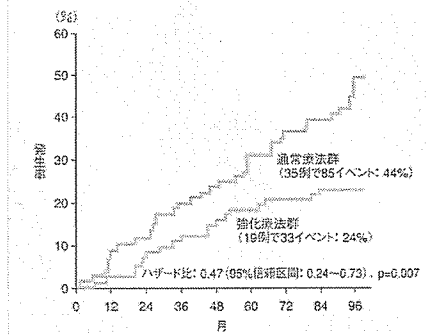


表2 DNETT-Japanにおける治療法と目標値

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA <sub>1c</sub> <6.5%	HbA <sub>1c</sub> <5.8%
血圧管理	<130/80mmHg	<125/75mmHg ACE阻害薬・ARBを使用 家庭血圧測定
脂質管理	LDLコレステロール<120mg/dL	LDLコレステロール<100mg/dL スタチン系薬剤を使用
食事: エネルギー	25~30kcal/日	30kcal/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	6g/日	5g/日
その他		脂質指導・禁煙指導 生活指導