

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)

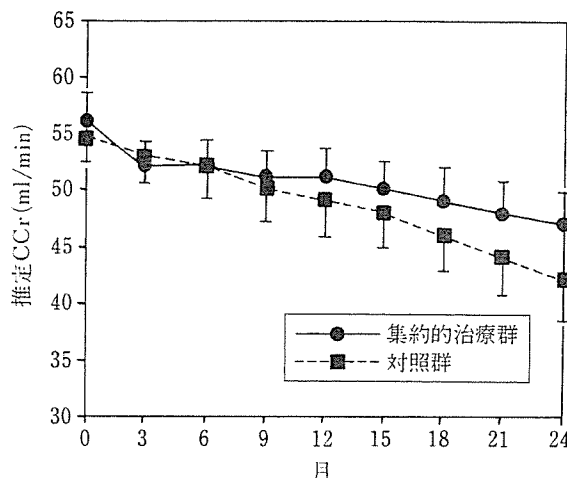


図2 集約的治療群と対照群における推定 Ccr の推移(文献12より)

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マイ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¹¹⁾。

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¹²⁾。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ン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¹³⁾。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

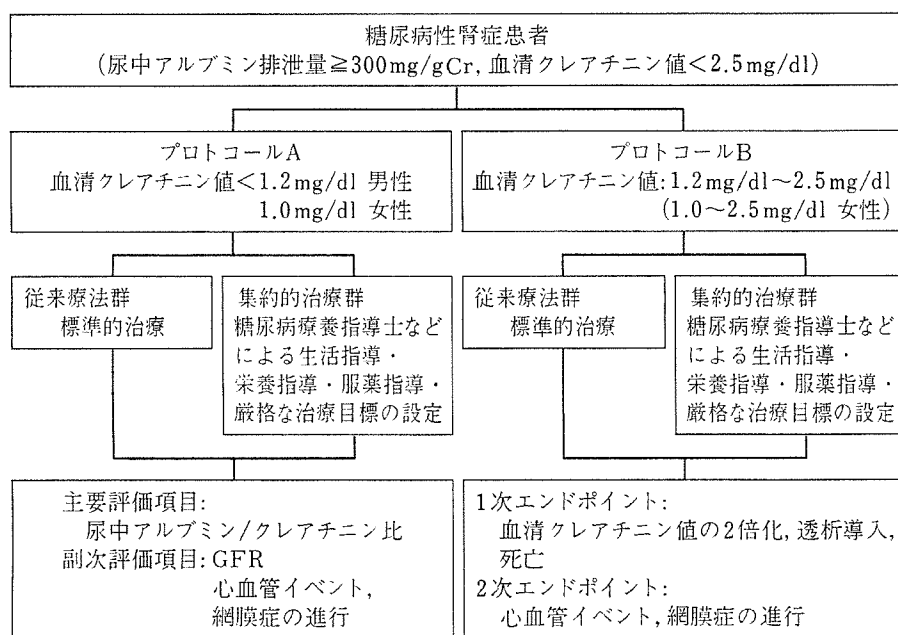


図3 DNETT-Japan 研究プロトコール

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 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) 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 type 2 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

シンポジウム⑤

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¹⁾。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²⁾ Hovind²⁾ と Perkins³⁾ 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⁴⁾。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_{1c}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臓器移植を行った後、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、臓器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、メサンギウム基質の縮小、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⁵⁾。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^{6,7)}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ジ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⁸⁾。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⁹⁾。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_{1c} 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¹⁰⁾。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

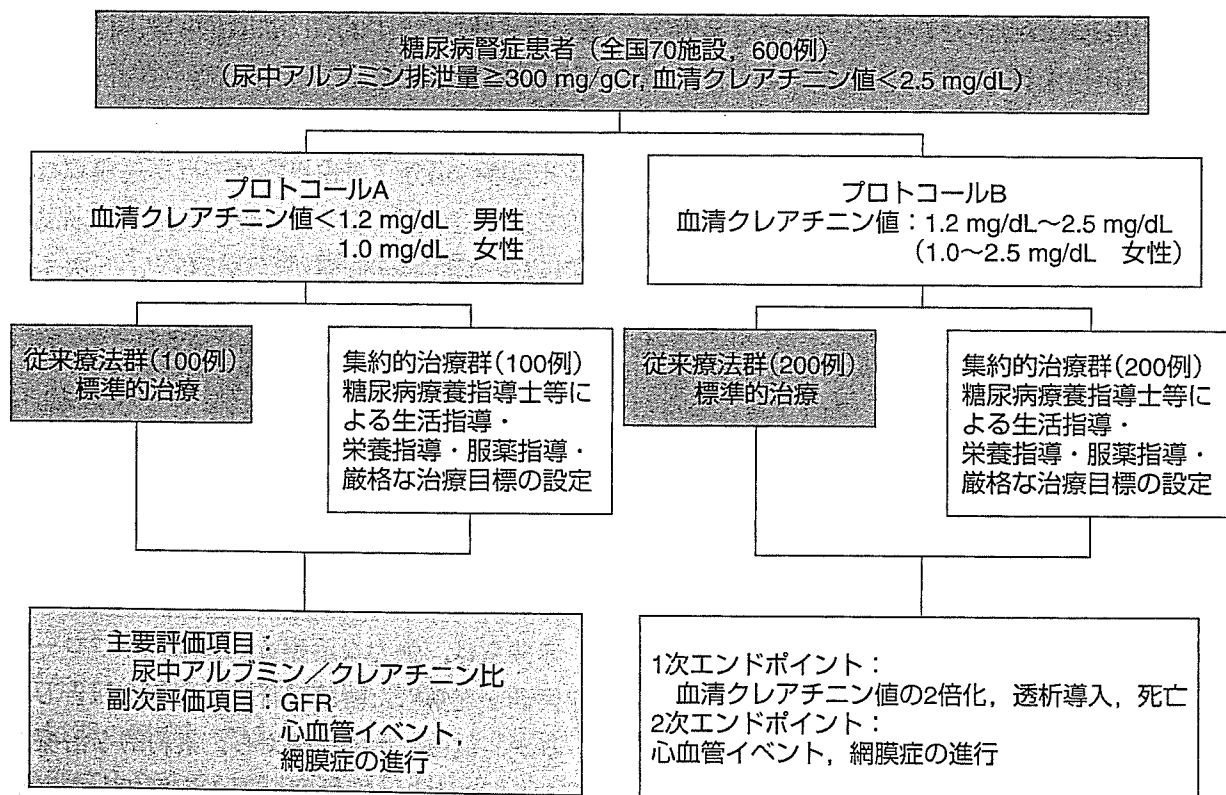


図1 DNETT-Japan 研究プロトコール

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA _{1c} <6.5%	HbA _{1c} <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、

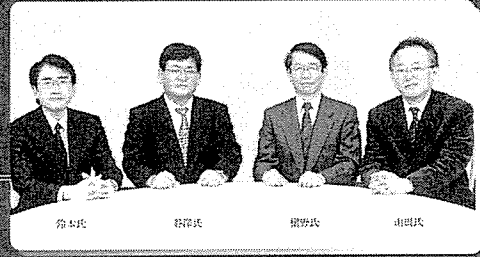
さらには寛解させ得る可能性が示唆されている。現時点では、顕性腎症の寛解に関するエビデンスは存在しないが、今後DNETT-Japanをはじめとする臨床試験により集約的治療の効果を検証し、腎症の治療法を確立していくことが重要である。

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. 槇野博史他：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.

座談会

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—



同山大学大学院医学部総合研究科
腎・内分泌・代謝内科学教授
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 腎臓病内科学 教授 谷澤幸生 氏
広島大学病院 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います。



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。

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、容易に糖尿病を発症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ΔIRI(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と推測されます。

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い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、進行した顕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(蓄尿)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 一部改変

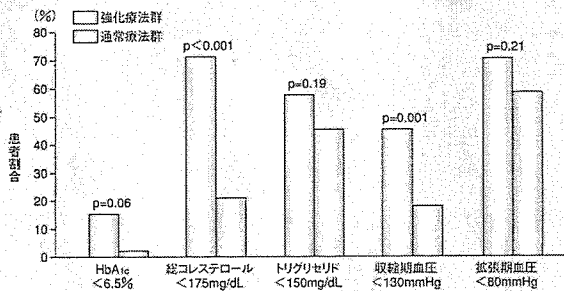


図1 Steno-2 Study 冠血管危険因子の目標達成率 (通常療法群 vs 強化療法群)

DNETT-Japanについて

横野 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、血圧、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_{1c}<6.5%に沿っています。集約的治療群では、さらにHbA_{1c}<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_{1c}<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

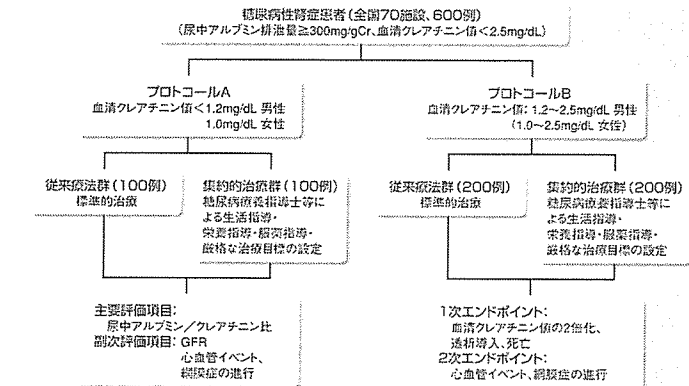


図3 DNETT-Japan研究プロトコル

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も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。

横野 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でることを期待しております。本日はありがとうございます。



谷澤 氏

(本文中敬称略)

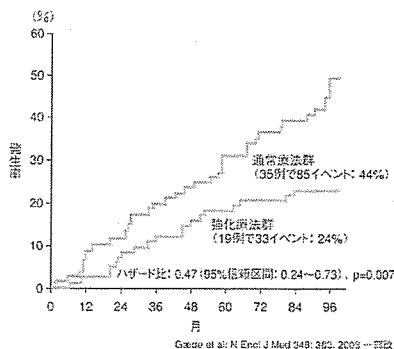


図2 Steno-2 Study 強化療法による心血管系イベントの減少

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 _{1c} <6.5%	HbA _{1c} <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 スタチン薬等能地使用
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		糖尿病薬・降圧薬等 生活指導等

糖尿病学 1, 83, 2006

糖尿病性腎症の Remissionをめざして



糖尿病性腎症における代表的な組織学的変化(腎生体例、PAS染色) (左側)腎糸球体、(右側)糸球体(Shimizu, Naito, 2005)

巻頭言

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 横野博史



糖尿病性腎症は慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の中で最も主要な位置を占めている。それはCKDの患者数のみならず、病期が進行して透析に陥る患者数も最も多いからである。

Mauerらのグループにより、1型糖尿病性腎症患者に対して腎単独移植により血糖を正常化すると、糖尿病性腎症に特徴的とされる糸球体病変が消失したり、メサンギウム基質の縮小や、糸球体・尿管管基底膜の肥厚の改善が見られるなど、腎病変が病理学的に軽快することが報告された。従来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が、血糖を正常化することにより、腎症の進展が抑制されるのみならず、すでに形成された腎病変が軽快することが明らかとなった。この研究がよりどころとなり、近年、remissionをめざし

た積極的な治療が試みられている。そこで今回の特集では、「糖尿病性腎症のRemissionをめざして」と題して、糖尿病性腎症におけるトピックスとremissionをめざした治療の実際を紹介していただいた。先生方の日常臨床の参考となれば幸いである。

なお、筆者らは厚生労働省科学研究費補助金により、Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial・Japan (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、医師と糖尿病療養指導士など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、腎症の軽快が可能か否かを検証することを目的とした大規模臨床研究であり、多くの施設からの参加をお願いしたい。

糖尿病性腎症の遺伝因子

理化学研究所遺伝子多型研究センター 糖尿病性腎症関連遺伝子研究チーム 前田士郎



長期間血糖コントロール不良にもかかわらず腎症の進展がほとんどみられない、逆に比較的コントロール良好あるいは罹病期間が短いにもかかわらず腎症が進行している、こういった症例を経験することは決してまれではない。このような違いは、特定の遺伝子内での個人間の微妙な違いに基づくと考えられており、どの遺伝子のどのような違いが腎症の発症進展に関わるかが明らかになれば、新たな予防法・治療法の開発につながる。とともに、個人の病態にあわせて治療(オーダーメイド医療)が可能になると期待されている。ヒトゲノム研究のめざましい進歩を受けて、現在大規模なゲノムワイドアプローチにより糖尿病性腎症の発症進展に関連する遺伝子探索が試みられている。

糖尿病性腎症の発症進展に関わる遺伝子探索の現状

1型糖尿病患者における疫学研究では、網膜症の累積頻度は糖尿病罹病期間とともに直線的に増加するのに対し、腎症の累積頻度は罹病期間

約25年で頭打ちとなり、以後の発症はほとんど認められていない。結果として、腎症が進行するのは全糖尿病患者の30~40%程度にとどまるとされている。さらに、糖尿病性腎症の家族内集積も知られており、糖尿病性腎症の発症進展にはなんらかの遺伝子の関与が強く示唆されている。病因に基づく候補遺伝子解析によりアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型、アルドース還元酵素遺伝子多型、PKC β 遺伝子多型、APOE遺伝子多型などと腎症との関連が報告されているが、今のところ一定の見解は得られていない。これは、糖尿病性腎症の発症進展には複数の遺伝子が関与しており、個々の遺伝子単独の作用は比較的弱いために、その解明が難しくなっているためと考えられている。

ゲノムワイドアプローチによる試み ヒトゲノムプロジェクトの完了により30億塩基対に及ぶヒトゲノムDNA配列のほぼすべてが明らかとなった。ヒトゲノム配列の99.9%はすべての人で同一であるが、0.1%の

糖尿病性腎症のRemissionをめざして

- 1 糖尿病性腎症の遺伝因子 前田士郎
- 2 糖尿病性腎症の成因と炎症 四方賢一
- 2 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準 猪股茂樹
- 3 糖尿病性腎症における目標血圧管理とその要因 原 茂子
- 3 早期腎症のremission 羽田勝計
- 4 顕性腎症のremission 赤井裕輝

- 1 糖尿病性腎症の遺伝子のテクニック
- 2 メンデル的遺伝子と関連しやすい疾患の探知 遠藤洋彦
- 3 生活習慣病の予防と腎症の発症 今井浩
- 4 腎臓病の診断と治療 今井浩
- 5 腎臓病の診断と治療 今井浩
- 6 腎臓病の診断と治療 今井浩
- 7 腎臓病の診断と治療 今井浩
- 8 腎臓病の診断と治療 今井浩
- 9 腎臓病の診断と治療 今井浩
- 10 腎臓病の診断と治療 今井浩