

ですから、無自覚のときに適切な診断をし、治療を開始することがとても大切だと思います。一部の腎炎は根治できる可能性もありますので、上手に病診連携をしていただくことがいちばん大切ではないかと思います。

木村 早期であれば回復させることができるという時代になってきているのです。早期を重視するスタンスは、一次予防の戦略として重要と思うのです。

#### ●糖尿病性腎症の早期診断と治療

岩本 同じことは糖尿病性腎症についてもいえると思うのですが、透析に新たに入る患者のなかではいちばん多く、1998年には第1位になりました。榎野先生、診断と治療に重点を置いてお話しください。

榎野 糖尿病性腎症がなぜ増えているかというと、糖尿病は増えているけれども医療機関にかかっていない患者が多いことです。われわれ医師として大事なものは、腎症の早期診断をして、目標の血糖、血圧にきちんと管理することではないかと思います。

実は、2005年の秋に日本腎臓学会と日本糖尿病学会とでつくっている糖尿病性腎症合同委員会から「糖尿病性腎症の新しい早期診断基準」を發表し、それぞれの学会誌に掲載しました(糖尿病 2005;48:757-759, 日腎会誌 2005;47:767-769)。

臨床現場に即して、随時尿、スポット尿で診断することになりました。同時に尿中のクレアチニン濃度も測ってアルブミン・クレアチニン比を測定するものです。その値として30~299mg/gCrを微量アルブミン尿としよいうということになりました。この検査値は変動しやすいので、3回測って2回陽性であれば間違いないということにしました。さらに、false positive といいますか、他の病態や条件、たとえば高血圧、肥満、メタボリックシンド

ロームでも、微量アルブミン尿を呈することがあるということも分かりました。

また、過度な運動、過労、感冒、血糖が非常に高い、そういった場合にはアルブミンは高値となり変動しやすいので、再検討する必要があります。

まず尿試験紙で測ってみて、蛋白尿が陰性であっても、次にはアルブミン尿をみて早期診断をする。これがいちばん大切だと思います。

診断で注意すべき場合として、蛋白尿が多い患者が突然来院することがあります。このように今までの経過がよく分からない場合は、眼底等を見て、網膜症や神経障害が進んでいれば、糖尿病性腎症の可能性が高いということになります。とにかく尿検査をすることが大事になってきます。

それから、糖尿病性腎症には先ほどのCKDと同じように病期分類があり、これも1期から5期になっていますが、CKDの分類とは一致しません。

岩本 糖尿病性腎症の病期別の治療方針はどのようになっていますか。

榎野 糖尿病性腎症の場合は早期腎症が第2期ということで、この時期の治療としては厳格な血糖コントロールと降圧治療が大事です。病期が進んできたら蛋白を摂りすぎないようにする、これらが治療の3本柱になると思います。

早期に診断することと、血糖、血圧をコントロールすることが大切です。血糖コントロールの目標としては、熊本スタディの結果からHbA1cを6.5%未満にする。血圧は、糖尿病があれば130/80mmHg未満、蛋白尿が1gを超えれば125/75mmHg未満が目標です。

もう1つは、蛋白尿が多いとそれ自体が腎障害のリスクになりますので、蛋白尿を減ら

すことが大事で、そのためにいちばん効果があるのは ACEI と ARB です。糖尿病性腎症には ACEI と ARB が第一選択薬になると思います。

#### ●慢性腎疾患と高血圧

岩本 さて、先ほど下条先生のお話でも、CKD の治療においては血圧のコントロールが重要であるということでした。次に慢性腎疾患と高血圧という観点から、いかにして血圧をコントロールしていくかということをも木村先生にお話しいただきたいと思います。

木村 もうすでに下条教授、伊藤教授、槇野教授に言い尽くされている感があるのですが、腎臓が悪くなってくると、血圧が上昇してくる。血圧が上昇すると、腎臓の障害が加速されるという、互いに非常に密接な関係があることがよく知られています。

Bakris らが今までの介入試験をまとめたメタ解析によりますと、血圧が低くなればなるほど、この GFR の低下速度が遅くなるという関係が存在しています (*Am J Kidney Dis* 2000 ; 36:646-661)。加齢に伴う経年的な GFR 低下速度は、健常成人では年間 2ml/分程度とされていますから、GFR の低下速度がこの最低レベルに抑制されるのは、全身血圧にして 130/85mmHg ぐらいではないかと考えられてきたわけです。

MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) という 33 万人強を 16 年間フォローアップした大規模な cohort study においても、年間 10 万人当たりの末期腎不全の発症率は、120/80mmHg という至適血圧レベルにおける発症率と比べてみると、ちょうど 130/85mmHg を超えたところから明らかに高まっていることが示されています。

以上のエビデンスに基づいて、腎症における降圧目標としては 130/85mmHg、あるいは

血圧のカテゴリー分類が変わったため現在では 130/80mmHg 未満とし、尿蛋白が 1g/日以上であれば、もっと低く 125/75mmHg 未満がよいと考えられるようになっていきます。

それはなぜかということですが、先ほど伊藤教授のディスカッションにもあったように、糸球体血圧をみると、全身血圧に依存して上昇する成分と、糸球体の局所の血行動態によって規定される成分とで三次元的に考えることができます。本態性高血圧とか、多発性嚢胞腎では全身血圧がたとえ上昇しても、糸球体血圧は健常人と同じように autoregulation が保たれるのです。

ところが、腎炎とか糖尿病性腎症ではその autoregulation が破綻しているので、全身血圧が上昇すると、それがまともに糸球体に伝達されてしまう。全身血圧に依存して糸球体血圧も上昇してしまうという状況が存在するわけです。だからこそ、腎炎とか糖尿病性腎症では全身血圧を 130/80mmHg、あるいは 125/75mmHg まで積極的に下げてこそ、糸球体血圧を正常化するのです。一方、本態性高血圧による腎硬化症とか多発性嚢胞腎では、むしろ糸球体前の血管抵抗が高まっているので、たとえ全身血圧が高くても糸球体血圧は上がらない。したがって、多発性嚢胞腎や腎硬化症ではそれほど積極的に降圧する必要がないのではないかと考えられます。

われわれのデータでも、腎不全の発症の少ないところは ACEI の消費量が多くて、腎不全の多いところは ACEI の消費量が少ないという逆相関が存在していました。このデータは、RA (レニン-アンジオテンシン) 系を積極的に抑制して降圧することが糸球体血圧を正常化させ、腎保護作用を発揮することを、日本全体をマクロレベルから証明したものとわれわれは考えています。

岩本 透析の原腎疾患として重要な糖尿病性腎症と糸球体腎炎では、全身の血圧をコントロールすることによって、糸球体機能低下を抑えることができるのではないかと、分かりやすいお話をいただきました。

#### ●慢性腎疾患の危険因子と集約的治療

岩本 少し血圧にシフトしたお話が続きましたが、ここで改めて慢性腎疾患の危険因子、増悪因子を挙げていただきたいと思います。たとえば糖尿病性腎症ですと、体重、血糖、血圧、脂質などの指標をすべて抑えていこうという考え方でさまざまな大規模スタディの結果が出てきています。そのへんについて、簡単にお話しいただけますでしょうか。

伊藤 糖尿病であれば、血糖はもちろん含まれるのですが、一般的に慢性腎疾患の進行の促進因子として明らかなのは、1つは血圧、もう1つはやはり尿蛋白だと思います。

したがって、治療の基本としては血圧を下げることで、尿蛋白を減らすこと、この2つが非常に大きな臨床的な目標になると思います。それらを達成するためにさまざまなことをやる。たとえば、血圧を下げるには先ほど言われましたようにRA系の抑制薬をしっかり使って、血圧を下げると同時に尿蛋白を減らす。投与量も、単なる普通用量ではなく、尿蛋白が減るように増やしていく、または併用も考えていきます。たとえば利尿薬との併用なども含めて、尿蛋白を1つの臨床的指標として、その減少を目指していただきたいということです。このへんは高血圧診療のガイドライン(『高血圧治療ガイドライン2004』、日本高血圧学会)にも書いてありますので、参考にしていただきたいと思います。

尿蛋白を減らすためにはほかにも、たとえば蛋白摂取を制限することも有効であるといわれています。なぜならば、蛋白を摂ります

と、糸球体の前の血管が広がり、糸球体の血圧が上昇するということが分かっているからです。

どこまで厳しく制限するかということはまだはっきりと分かっていないと思いますけれども、ある程度の蛋白制限をするということと同時に、今申し上げましたような治療をきちんと行うことが基本ではないかと思うのですね。

岩本 槇野先生が中心となられて、糖尿病性腎症について厳格な治療を行い、腎不全や腎症の進展を抑制しようという研究が始まると聞いているのですけれども。

槇野 われわれの研究の前触れとなりましたのはデンマークのSteno Studyで、早期腎症すなわち微量アルブミン尿を示す患者に対して、チーム医療による集約的治療を行いました。最近、日本で糖尿病療養指導士の制度ができていますけれども、薬物によってただ単に血圧だけを下げる、血糖だけを下げるのではなく、積極的・集約的療法として生活習慣を改善する、すなわち食事療法、運動療法によって、降圧や脂質改善をもたらし、腎症の進展を抑制できたのみならず、大血管障害である心血管障害も抑制できました。

今回のDNETT-Japanは、顕性腎症期でチーム医療による集約的治療の効果を検証しようとするものです。これまでは、蛋白尿が1日0.5gとか1gを超えると、腎症はなかなか元に戻らない、進行は止まらないといわれていたのですけれども、今回実際に生活習慣の改善に基づく積極的な治療を行うことによって、腎症の進展を抑えることができないか、場合によっては、良くなるかということで行います(図1)。

従来療法群、集約的治療群の2群がありますけれども、集約的治療群では血糖管理を徹

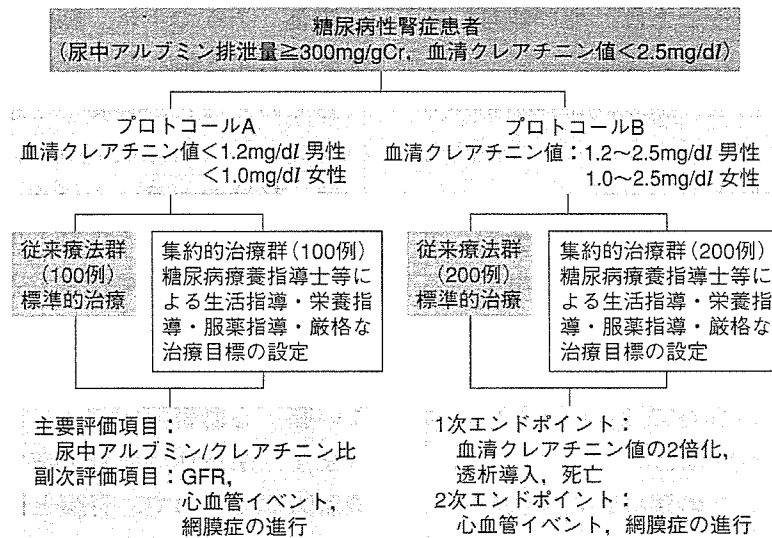


図1 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 DNETT-Japan

(横野博史他：最新医学 2006;61 (1):87より引用)

底的にしようということ、HbA1cは5.8%を目標にします。血圧の場合はACEIとARBを使用し、最近注目されている家庭血圧も参考にしながら、コントロールしていきます。脂質もスタチンを使って積極的に下げます。また、栄養士の指導によって、食事療法、特に蛋白制限と塩分制限をしようということ、

おろそかになっているのが服薬指導です。患者さんは必ずしも薬を全部飲んでいないので、そのへんのところも指導していきます。禁煙を含めた生活指導も進めていくなど、チーム医療によって、何とか糖尿病性腎症患者のライフスタイルを変えて、さらに薬物療法を加えて、糖尿病性腎症の進展抑制を目指すものです。

こういったプロトコールを考えて、現在、厚生労働省の班研究として進めています。

岩本 結果はまだ先になるとは思いますけれども、日本でも前向きの集約的治療が始まるというところでお話をいただきました。

## ■ 心血管イベントの発症予防をめざして

### ● 心血管イベントの危険因子としての腎疾患

岩本 CKDそのものが、腎不全の前段階であり、そのリスクが大きいということの認識はもちろんですけれども、それ以上に心血管イベントのリスクが高い群として認識しなければいけないということが、今回の特集の大きなメッセージなのですが、その点に話を移らせていただきます。

伊藤先生は「心腎相関」という言葉を巻頭言のなかで書いていますけれども、そのへんからお話しいただけますでしょうか。

伊藤 CKDという概念が出てきたこと背景として、腎障害があると心血管疾患が起こりやすいということが疫学的に明らかになってきています。

以前から透析患者に心血管疾患が起こりやすいことは明らかでしたけれども、比較的軽いと思われる腎疾患においても、心血管疾患

が起りやすいということは、ぜひ注目しなければいけない点だと思います。

さらにその背景には、動脈硬化性疾患が非常に増えてきているということと、高齢化ということがあると思うのですね。

したがって、腎機能がすでに低下しているとき、また、尿にアルブミンが出ているときには、ほかの血管床にも、かなり動脈硬化が進んでいる可能性があるのではないかと、全身的に相関しているのではないかとというように考えられるわけです。

特に心血管イベントの観点から動脈硬化疾患を考えますと、腎動脈の狭窄が非常に増えてきているのです。腎動脈狭窄の場合には、広げてあげることによって腎機能を保護することもできます。ただし、腎機能がすでに悪くなった人たちにそれをやっても、心血管事故の発症を抑制することができないということも明らかになってきています。特に、腎動脈狭窄をもっている方は心血管事故が起こるリスクが非常に高いということが明らかですので、腎臓の動脈硬化も、他の全身の動脈硬化もきちんと評価することが慢性腎疾患においては重要であると思うのです。

ちなみに腎動脈狭窄に関しては、高齢者である、推定GFRが60以下である、血圧がコントロールしにくい、糖尿病がある、他の血管合併症が起こる、これらの5つのうち3つぐらいが該当すれば、一度はスクリーニングを考えたほうがよいと思います。といいますのは、狭窄が進むと、心不全、腎不全が起こり、きわめて予後が悪いことが分かっているからです。

**岩本** 腎疾患をもった患者を診ていく場合には、心血管イベントを起こさないように、心機能のほうも注意深く診ていく必要があるわけですね。

**伊藤** そうですね。動脈硬化に対するリスクをきちんと検討し、そのひとつひとつに介入していくことが必要だと思います。最近のLescol Intervention Prevention Study (LIPS)では、腎機能が悪い人ほど、スタチンの効果が大きかったという成績も出ています。

**榎野** たとえば糖尿病で考えてみると分かりやすいのですが、糖尿病に特異的なmicroangiopathyの腎症や、必ずしも特有ではない脳・心血管障害のmacroangiopathyがあります。糸球体は血管の塊で、腎臓自体も循環器臓器ですので、腎臓と同時に心血管系の障害が進んでいきます。GFRが低下していけば、心血管系のイベントを起こしやすく、特にGFR60未満になると、さらには末期腎不全であれば心血管障害を起こしやすい、同時に進行してくるということです。

それから先ほども言いましたけれども、全身の血管障害を反映しているのは尿であり、早期の場合はアルブミン尿、進行してくれば蛋白尿をチェックする必要があります。たとえば、高血圧患者でも蛋白尿、アルブミン尿のある人は心血管系イベントを起こしやすいので、必ず尿検査をしてリスクを予知する必要があります。

また、ACEIやARBで微量アルブミン尿や蛋白尿を減らすことが、心血管病リスクを減らすことにもつながっていくと思います。

**伊藤** 榎野先生が最後にお話しされたことは非常に重要で、尿蛋白を減らすことにより心血管事故の発症を抑制することが大規模臨床研究で明らかにされてきています。尿蛋白の定量を、腎疾患だけでなく、全身の心血管リスクを減らすための重要な臨床指標として活用していただくことが有効かと思います。

#### ●腎不全患者の心血管疾患

**岩本** 心血管イベントの危険因子としての

腎疾患, そのマーカーとして, 微量アルブミン尿が重要ではないかというお話をいただきました. 逆に今度は腎不全患者, たとえば透析に至る手前, 保存期の腎不全患者は, 腎不全そのもので亡くなるよりは, 心筋梗塞や脳梗塞を起こすことが少なくないわけです. 下条先生と木村先生から, 簡単にお話しいただきたいと思います.

下条 CKDのステージが上がるにしたがって, 心血管イベントの頻度, 死亡頻度, あるいは入院というイベントの発生率は高くなるというエビデンスが, 数年前から欧米で多く出ています. 画期的だったのは, 2003年に出たAHAのステートメント(*Circulation* 2003; 108: 2154—2169), NKFとAHAからのステートメント [*Am J Kidney Dis* 2003; 39 (Suppl 2): S17—S31] で, 非常に驚かされました.

一方, 透析患者では死亡原因の約50%が心血管系の疾患ということが日本透析学会の統計調査からも指摘されており, 腎不全患者の心血管イベント発症率の重要性は広く認識されつつあると思います.

特に保存期に関してはわが国ではほとんど研究がなされておらず, 唯一あるのは最近発表された福岡県久山町の結果 (*Kidney Int* 2005; 68: 228—236) だと思います. これをみますと, 住民2,634人を12年間追跡調査して, そのなかで225人がCKDでした. その5年後のイベントをみると, GFRが30以下の方は明らかに心血管イベント発症が有意差をもって高かったのです. わが国でも欧米と同じように, 透析以前の患者において, GFRの低下に従って心血管イベント発症率が高くなるということが明らかになりました.

注目すべきことは, 2004年Keithらが発表 (*Arch Intern Med* 2004; 164: 659—663) したように, CKDの患者が末期腎不全になる前に心血

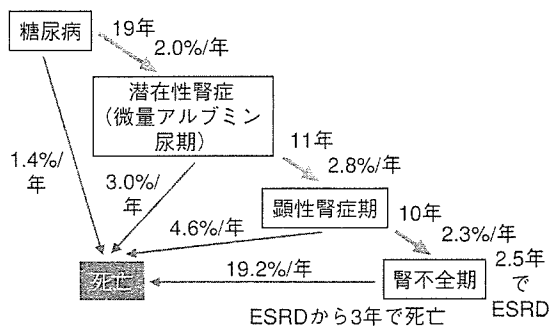


図2 2型糖尿病性腎症の natural history  
UKPDSに参加した5,097例を平均10.4年間follow-up.  
(Adler AI, et al: *Kidney Int* 2003; 63: 225—232より引用)

管イベントで死亡するという事実が, 実際には日本でも多いのではないのでしょうか.

CKDを早く想起して, 心血管系イベントの予防を含めた治療介入が必要であろうと思います.

木村 少なくとも糖尿病性腎症については, わが国でも腎機能低下に応じて心血管事故を起こしやすくなるということが臨床経験としても明らかなのではないかと思います.

イギリスのUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) のサマリー (図2) をみると, 糖尿病患者は年間2%ずつ微量アルブミン尿が出てきて, 平均19年で潜在性腎症に移行します. 潜在性腎症になってしまうと, 年間2.8%ずつ顕性蛋白尿が出現し, 11年で顕性腎症期へ移行します. 顕性腎症期に移行してしまうと, 年間2.3%ずつ血清クレアチニンが2mg/dlを超え, 平均10年で腎不全に陥る. 一旦2を超えてしまうと, 平均2.5年で末期腎不全 (ESRD) に陥ってしまう.

腎症の自然歴は今までも知られていたのですけれども, 同時に心血管事故で死亡する確率をみてみると, 糖尿病患者では腎症がなくても年間1.4%なのですが, 微量アルブミン尿が出てくると3%, つまり顕性腎症に移行する2.8%と同等以上の確率で心血管事故を

起こして死亡するのです。

顕性蛋白尿になってくると、今度は2.3%で腎不全に移行する、そのちょうど2倍の4.6%の確率で心血管事故で死亡する。腎不全で血清クレアチニンが2を超えてしまうと、年間19.2%の確率で心血管事故を起こしてしまう。末期腎不全に至ってしまうと、平均3年で全例死亡するというようなことが分かってきています。

つまり、微量アルブミン尿よりも顕性蛋白尿、顕性蛋白尿よりも腎機能障害、腎機能障害よりも末期腎不全というような腎機能低下の関数として、心血管事故が非常に多くなってきており、「CKDが心血管リスク」として重要視される大きなきっかけを作ったのが糖尿病だと思えます。

最近、われわれは興味あるデータを発見したのですが、腎生検で確認した腎症の患者では、GFRが低下するほど、日中よりも夜間の血圧が上がってくる、Na排泄が増加してくる。尿蛋白すら、夜間がメインになってくるのです。健常人では、日中に比べると、夜間の腎機能が60~70%まで休めるようになっているわけです。けれども、腎機能が低下してくると、日中だけの腎機能では老廃物、Naを排泄しきれなくなり、夜間も血圧を上げてGFRを増やさないと、老廃物、Naを排泄することができなくなってきていると考えられます。その結果、腎機能低下の関数として、夜間血圧が上昇してくると想定されます。

これまでのところ腎機能低下の関数として心血管事故を起こさせる有力な仮説がなかったわけですが、腎機能が低下するにつれます

ます夜間の血圧が上昇するとの考え方は、心腎相関を説明する有力な仮説になるのではと考えています。

先ほど下条教授がおっしゃったように、透析患者という極端な例では心血管事故が多い、という事実はわが国でも以前から報告されており、剖検例に限っても、透析患者の死因の半分が心血管事故であることが明らかにされています。

もう1つ、先ほど伊藤教授がおっしゃった虚血性腎症でも、明らかに腎機能の関数として心血管事故が高いことがわれわれの検討で分かっています。したがって少なくとも糖尿病性腎症や腎動脈狭窄に基づいた虚血性腎症、それに末期腎不全については、わが国でも腎機能低下の関数として心血管事故が高くなっているのではないかと推測します。

ただし、糸球体腎炎でも腎機能低下の関数として心血管事故が増加するという手ごたえは臨床上ない、というのが私の実感です。今後の詳細な調査が期待されるところです。

伊藤 脳と心臓を守るために腎臓を保護しましょう、ということになりましょう。

岩本 本日は、CKDの定義、診断から始まりましてCKD患者をフォローして腎不全をいかに防ぐかということと、後半ではCKD患者は心血管イベントを発症する集団であるという観点から治療を進めていただきたいということを、腎の専門家の先生方に詳しくお話いただきました。

お忙しいなかお集まりいただきありがとうございます。ありがとうございました。

### 糖尿病性腎症で 全国規模の治療 軽減へ研究始める

薬だけでなく食事などの生活指導に積極的に取り組んで糖尿病性腎症を軽減させようという研究「DNETT-Japan」が全国の百二十の医療施設を結んでスタート

した。集約的治療と呼ばれる、厚生労働省の研究事業の一つ。主任研究者は岡山大学の榎野博史教授で、約四年半かける。

糖尿病性腎症は糖尿病に伴う腎臓の障害。研究では同意を得た二十七十歳の糖尿病患者六百人を二つのグループに分け、従来の治療法と集約

的治療の結果を比較する。集約的治療では薬を投与するとともに、食事などの生活指導で血圧や血中の脂質を厳密に管理する。医師のほかに薬剤師や看護師、栄養士などが治療チームに加わるのが特徴だ。

糖尿病性腎症が進むと人工透析に頼ることになる。二〇〇四年の日本の

透析患者数は約二十五万人だが、うち四一・三％は糖尿病性腎症が原因とされている。



# 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

楨野 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 ら<sup>3)</sup>や Perkins ら<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 ら<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

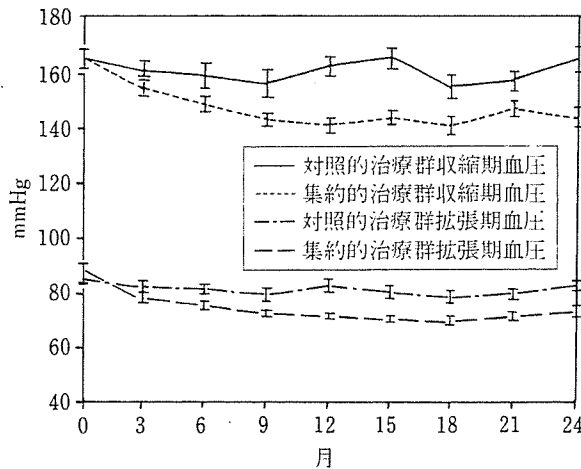


図1 集約的治療群と対照群における収縮期・拡張期血圧の推移推定の推移(文献12より)

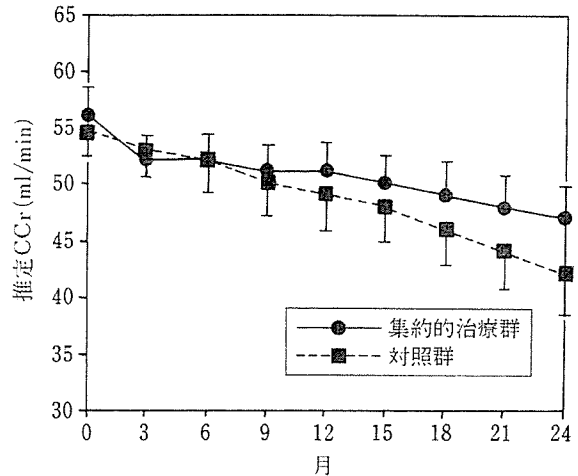


図2 集約的治療群と対照群における推定 Ccr の推移(文献12より)

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<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クリアランスは対照群では54ml/minから42ml/minに低下したの 비해、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

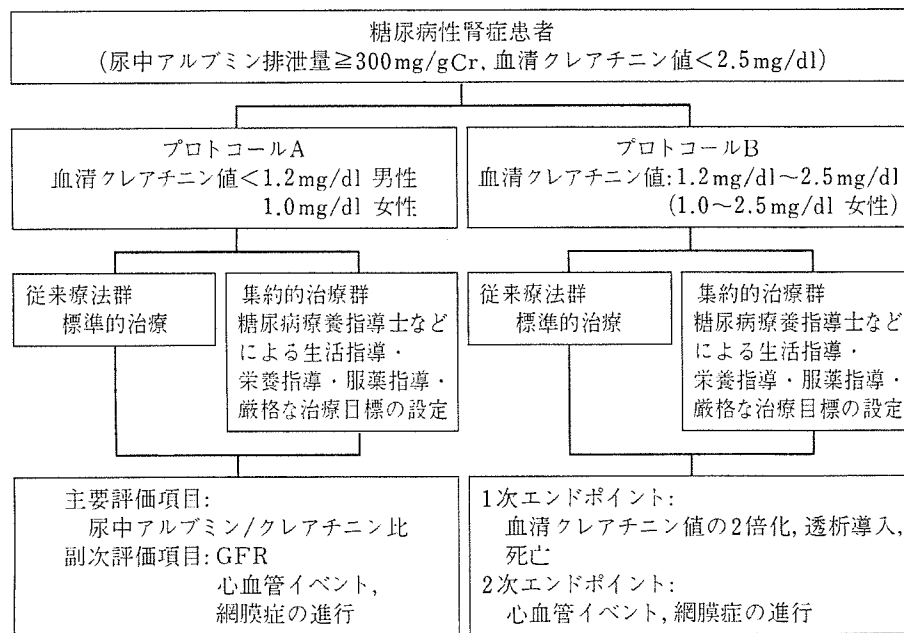


図3 DNETT-Japan 研究プロトコル

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.Chol < 120mg/dl	LDL.Chol < 100mg/dl スタチン系薬剤を使用
食事: エネルギー	25-30 kcal/day	30 kcal/day
蛋白質	1.0 g/kg/日	0.8 g/kg/日
食塩	6 g/日	5 g/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実況(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

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<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、② HbA<sub>1c</sub> が低いこと、③ ACE 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るか? 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<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、プロトコール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。プロトコール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）。両プロトコールとも、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

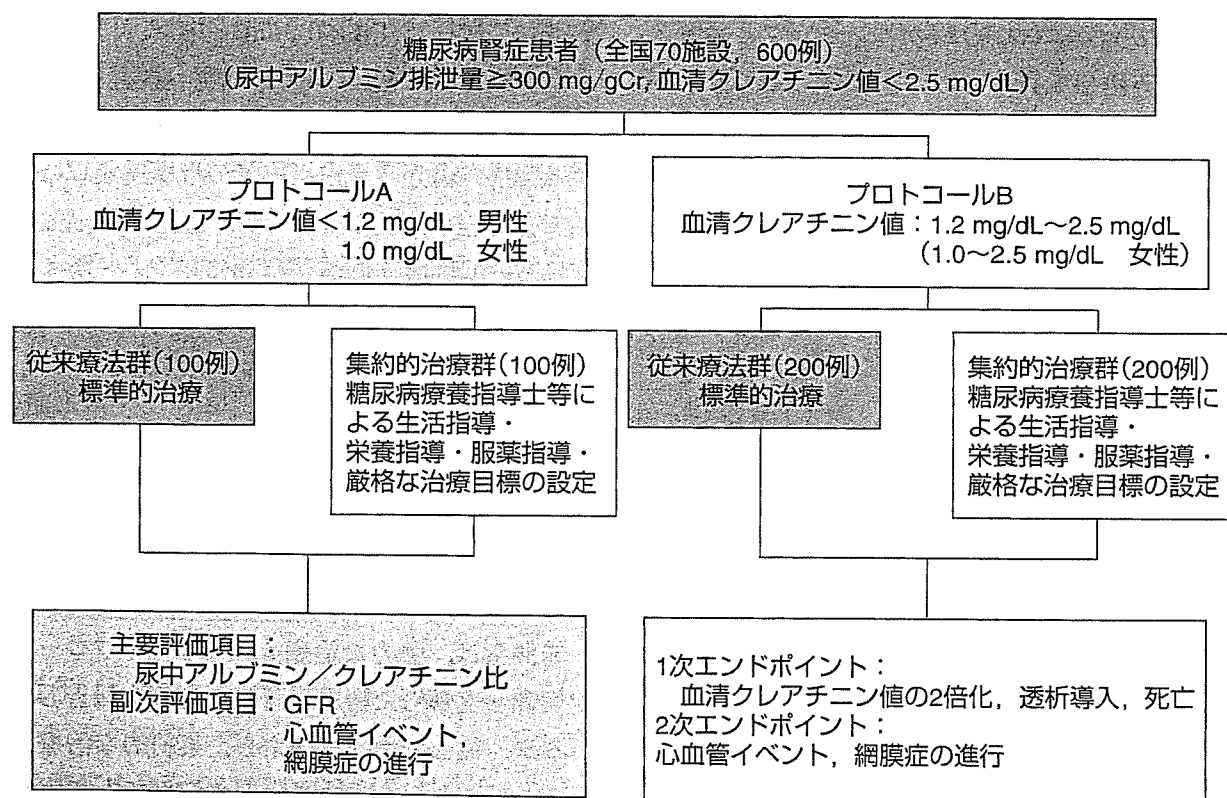


図1 DNETT-Japan 研究プロトコール



	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

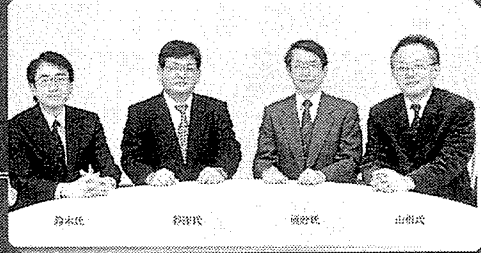
最近の研究により、糖尿病腎症は早期に診断して適切な治療を行えば、軽快または寛解することが明らかにされた。また、従来は不可逆性に進行すると考えられていた進行した腎症に対しても、強力な治療によってその進展を阻止し、

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. 檜野博史他：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 —



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
腎・泌尿・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 主任 谷澤 幸生 氏  
広島大学大学院 内分泌代謝内科学 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っております。



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ものが推測されます。

**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。

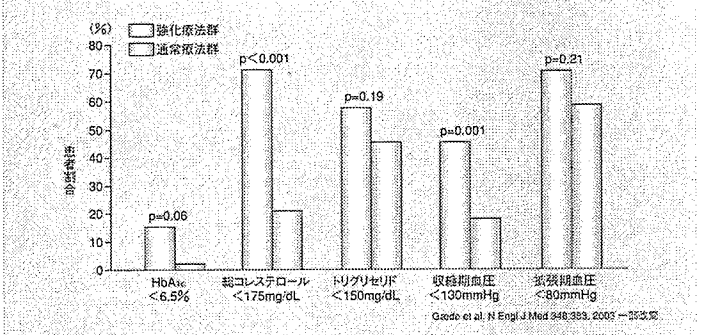
### 糖尿病性腎症の治療について

**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N型コラーゲン値 7~8μg/gCr以上(随時尿)
	腎サイズ 腎肥大

資料: 46, 757, 2005 一部改変



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



山根氏

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

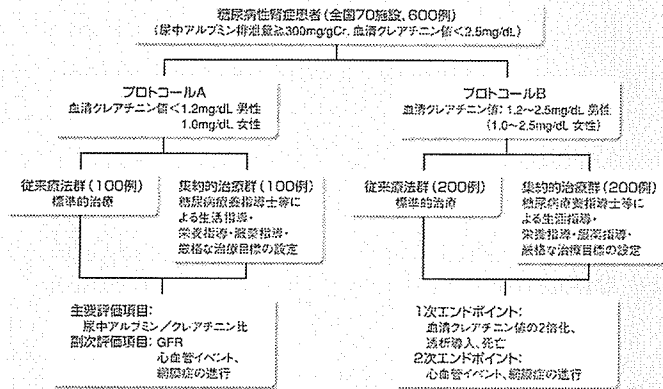


図3 DNETT-Japan研究プロトコル

糖尿病学 1, 83, 2005

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ビク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

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)

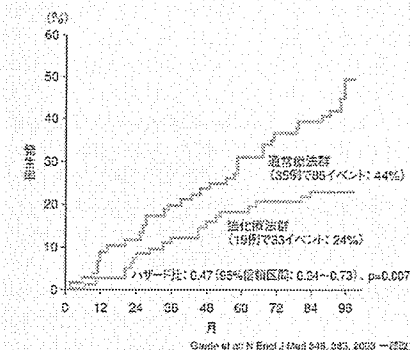


図2 Steno-2 Study 強化療法による心血管系イベントの減少

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 <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 厳格な目標設定
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
食塩: エネルギー	25~30kcal/日	30kcal/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	5g/日	5g/日
その他		糖尿病指導・栄養指導 生活指導

糖尿病学 1, 83, 2005

## 糖尿病性腎症の Remissionをめざして



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) の中で最も重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脾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験を紹介していただいた。先んずくの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、閉鎖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、腎症の寛解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。



糖尿病性腎症の顕微鏡像。糸球体球嚢に蛋白尿が蓄積し、糸球体球嚢周囲に炎症細胞が浸潤している。

## 糖尿病性腎症の遺伝因子

理化学研究所遺伝子多型解析センター  
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ことも、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多型が試みられている。

糖尿病性腎症の発症進展に関わる遺伝子多型探索の現状

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年で重打もとなり、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 $\beta$ 遺伝子多型、アポB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に弱いため、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
- 3 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準 猪股茂樹
- 4 糖尿病性腎症における目標血圧管理とその要因 藤茂子
- 5 早期腎症のremission 羽田勝計
- 6 顕性腎症のremission 赤井裕隆

- 1 腎症をめざした積極的なアプローチ
- 2 メンエール病と関連しやすい疾患の鑑別 藤田博
- 3 腎臓病の早期発見
- 4 糖尿病性腎症の病型 今井純
- 5 糖尿病性腎症の診断基準
- 6 糖尿病性腎症の診断基準
- 7 糖尿病性腎症の診断基準
- 8 糖尿病性腎症の診断基準