

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床と研究 (2002.07) 79巻7号:1130～1134.

【今日的な腎臓病学—診療の進歩】
主要な腎疾患の治療指針
糖尿病性腎症

羽田勝計

主要な腎疾患の治療指針

糖 尿 病 性 腎 症

羽 田 勝 計

は じ め に

近年、糖尿病性腎症に起因する慢性腎不全のために透析療法に導入される症例が急増しており、日本透析医学会の集計では、1998年に慢性腎炎を抜いて新規導入症例の原疾患の第一位となった。この傾向は継続しており、2000年には全導入症例(31,925例)中36.6%(11,685例)を占めるに到っている¹⁾。この現状を打破するためには、腎症を早期に診断し、未だ可逆性の時期に治療を開始することが重要である。腎症の治療法に関しては、これまでに多くのランダム化比較試験の成績が発表されており、いわゆるエビデンスに基づく治療が可能となってきたと考えられる。さらに最近、腎症の remission (緩解), regression (退縮) も生じ得ることが報告されている。そこで本稿では、特に最近のランダム化比較試験の成績に基づく糖尿病性腎症の治療指針に関し論じたい。

I. 糖尿病性腎症の治療法とそのエビデンス

現時点での腎症の治療目標は、早期腎症の発症阻止・早期腎症から顕性腎症への進展阻止・顕性腎症における腎機能低下阻止であり、多くのランダム化比較試験もこれらの点を end point として実施されてきた。腎症の治療法に関しては、大規模なランダム化比較試験によるエビデンスが集積してきており、科学的根拠に基づいた医療 (Evidence-Based Medicine: EBM) を実践することが可能となってきたと言える。治療法としては、血糖コントロール、血圧コントロール、レニン—アンジオテンシン系阻害薬 [アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)], 蛋白制限食が用いられている。

滋賀医科大学第三内科 講師

II. 血糖コントロール

血糖コントロールが腎症の発症・進展をある程度まで阻止し得ることは、北米で行われた DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)²⁾、英国の UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)³⁾、我が国の2型糖尿病を対象とした Kumamoto Study⁴⁾ から明らかである。DCCT の再解析では、腎症の発症に血糖の閾値はなく、腎症発症阻止には可能な限り良好なコントロールが求められる。一方 Kumamoto Study では、空腹時血糖値110mg/dl未滿、食後血糖値180mg/dl未滿、HbA_{1c} 値6.5%未滿にコントロールすることにより、観察期間中腎症の発症・進展を認めなかったと報告されている⁴⁾。さらに最近単独臓移植を行った1型糖尿病患者の腎組織を経時的に観察した成績が発表され、血糖値を臓移植により10年間正常化すると、既に生じていた腎病変 (基底膜の肥厚やメサングウム領域の拡大) も是正されることが示された⁵⁾。これらの症例の中には、顕性腎症・早期腎症の症例も含まれているが、尿アルブミン排泄量は著減し、腎症の remission, regression を迎えたといえる。従って、現時点での腎症の発症・進展阻止をめざした治療としては、Kumamoto Study より得られた HbA_{1c} 値6.5%以下を目標とする血糖制御が重要であるが、既に生じている糸球体病変の regression という目的では、長期間にわたる血糖値の正常化をめざす糖尿病治療が必要と考えられる。

III. 血圧コントロール

腎症が発症すると血圧値が上昇し、かつ高血圧が腎症を更に進行させることは古くから知られており、この悪循環を断つために血圧コントロールは極めて重要である。また、糖尿病性腎症を含む糸球体疾患の進行に関与すると提唱されている糸球体高血圧の是正にも血圧コントロールが有意義である。

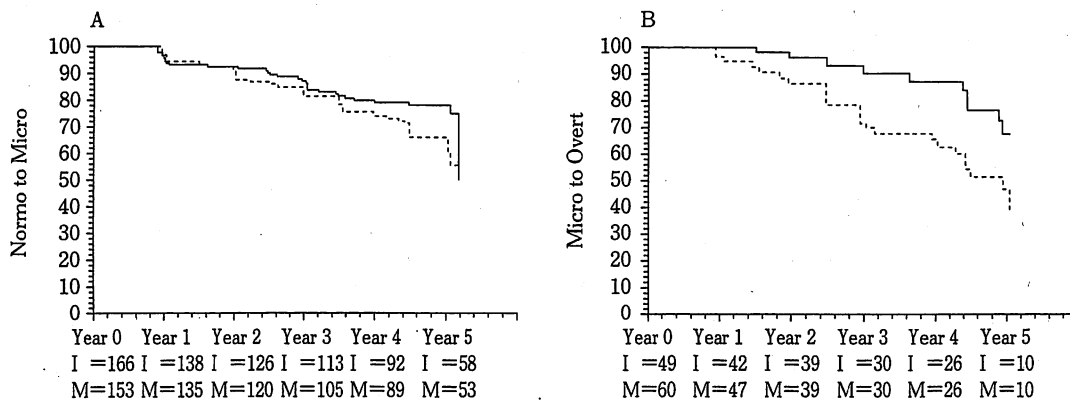
糖尿病性腎症の発症・進展が厳格な血圧コントロールにより抑制されることは、多数の prospective observational study で示されてきた。最近 ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬などの種々の降圧薬が登場したこともあり、これらを用いた大規模ランダム化比較試験が行われた。まず、英国で行われた UKPDS では、高血圧を合併する 2 型糖尿病症例を対象に、腎症を含む血管合併症の発症・進展に対する厳格な血圧コントロールの意義および ACE 阻害薬の有用性が検討された⁹⁾。症例を厳格な血圧コントロール群 (ACE 阻害薬あるいはβ遮断薬、目標血圧150/85mmHg 以下) と通常血圧コントロール群 (前記以外の降圧薬、目標血圧180/105mmHg 以下) の 2 群に分け、同一血糖コントロール時における血圧コントロールの種々の合併症の発症・進展に対する効果を検討している。その結果、観察期間の血圧平均値は、厳格群142/82mmHg、通常群154/87mmHg であり、厳格群では糖尿病関連死亡が32%、脳卒中が44%、最小血管障害が37%といずれも有意に抑制されていた⁹⁾。ただ腎症に関しては、観察期間 6 年でのみ微量アルブミン尿の発症が厳格群で有意に抑制されていたものの、顕性腎症への進展に対する血圧コントロールの効果は明らかではなかった。その理由として、厳格群と通常群の血圧値に大きな差が認められないこと、および厳格群の血圧値が若干高いことが指摘されている。さらに、ACE 阻害薬とβ遮断薬の間には差を認めなかったと報告されている。

次いで行われた ABCD trial では、高血圧を合併する 2 型糖尿病症例を厳格群 (目標拡張期血圧75 mmHg) と通常群 (目標拡張期血圧 80~89mmHg) に分け、両群に ACE 阻害薬あるいは Ca 拮抗薬を投

与し、血管合併症に対する血圧コントロールの効果を検討している。この study では、Ca 拮抗薬群で ACE 阻害薬群に比し心筋梗塞の発症頻度が有意に高率であることが判明したが⁹⁾、腎症に対する効果の差は明らかにされなかった⁹⁾。さらに観察期間の血圧平均値は、厳格群 132/78mmHg、通常群 138/86 mmHg と両群間に大きな差を認めなかったため、厳格な血圧コントロールの意義は必ずしも明らかにされていない。

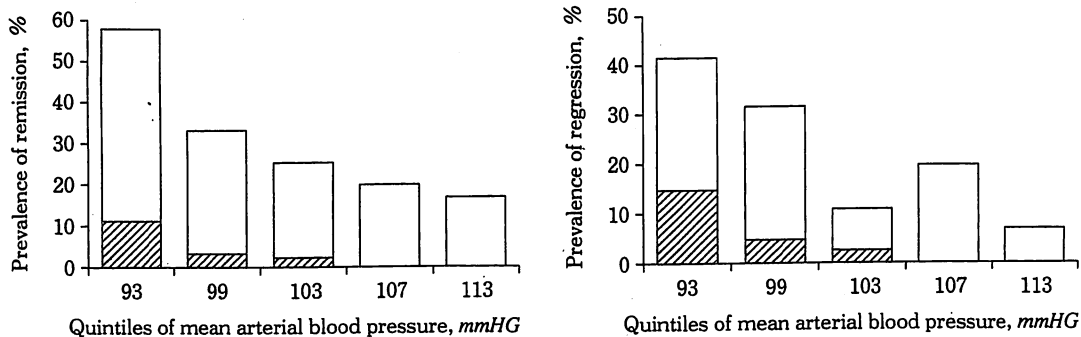
最近、正常血圧 (140/90mmHg 以下、拡張期血圧は80~89mmHg) の 2 型糖尿病患者を対象に、降圧が血管合併症の発症・進展に及ぼす影響を検討した成績が報告された⁹⁾。この study では症例を、intensive 群 (拡張期血圧を10mmHg 低下させる) と moderate 群 (拡張期血圧を80~89mmHg の間にコントロール) に分け、平均5.3年間観察している。Intensive 群は enalapril か nisoldipine を投与し、増量後も目標血圧値を達成できない場合は metoprolol や hydrochlorothiazide を加えるプロトコールとなっている。Moderate 群には placebo を投与するが、血圧値が160/90mmHg 以上に上昇した場合は enalapril か nisoldipine を投与することとなっている。その結果、血圧値は intensive 群128/75mmHg、moderate 群137/81mmHg にコントロールされ、腎症の発症・進展は、図 1 に示すように、intensive 群で有意に抑制されたことが示されている。尚、enalapril と nisoldipine には差がなく、血圧を厳格にコントロールすることがより重要と考えられる。

また最近、長期間血圧を良好にコントロールする事で顕性腎症の remission (顕性蛋白尿から微量アルブミン尿への改善) や regression (腎機能低下の顕著な抑制) が生ずる例が少なからず存在すること



縦軸は normo から micro (A), micro から overt (B) へ進行しない症例の頻度。Intensive 群 (実線) では moderate 群 (破線) より進行の頻度が少ない (文献9より引用)

図 1 正常血圧糖尿病患者に対する血圧コントロールの効果



平均血圧を93mmHg程度に長期間コントロールすると remission, regression の頻度が極めて高い (文献10より引用)
図 2 血圧コントロールによる糖尿病性腎症の remission, regression

が報告されている¹⁰。特に平均血圧を約93mmHg (ほぼ125/75mmHgに相当)までコントロールできた症例では、図2に示すように、remission, regressionの率が極めて高いことが示されており、長期間にわたる良好な血圧コントロールの重要性があらためて示唆されている。

2000年に発表された日本高血圧学会のガイドラインでは、糖尿病患者の降圧目標は130/85mmHgとされており、1g/日以上以上の蛋白尿を伴う腎疾患(腎症では顕性腎症後期に相当する)の場合125/75mmHgを降圧目標とする基準が提唱されている¹¹。一方、本年提唱された米国糖尿病学会(ADA)の勧告では、糖尿病患者の降圧目標値が130/80mmHgとされており¹²、降圧目標値は勧告が出る度に低下する傾向にある。上記の正常血圧者を対象とした検討や腎症の remission, regression を考慮すると、今後ますます厳格な血圧コントロールが求められると考えられる。

IV. レニン—アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬・ARB)

アンジオテンシンIIが主に輸出細動脈を拡張させることから、レニン—アンジオテンシン系を抑制する薬剤が「糸球体高血圧」を是正しえると考えられ、最初にACE阻害薬の効果が検討された。まず、実験動物でACE阻害薬の糸球体高血圧是正効果が確認され、続いて腎症に対する有用性が報告されてきた。さらに、1型糖尿病の腎症に対する有効性が大規模なランダム化比較試験で立証されるに至り、現在ACE阻害薬は腎症治療の第一選択薬としての地位をほぼ確立したと言える。ランダム化比較試験では、ACE阻害薬は早期腎症から顕性腎症への進展を抑制する¹³⁾¹⁴⁾と共に、顕性腎症期においても血清

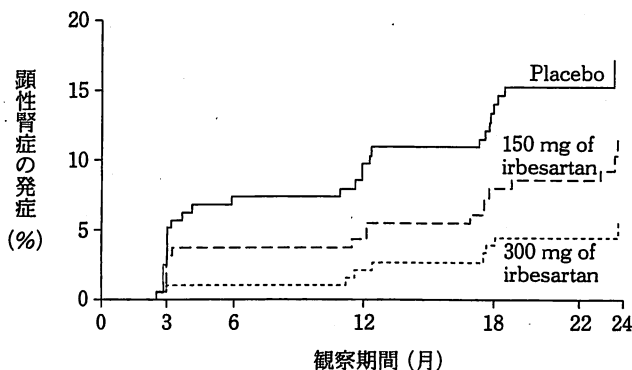


図 3 ARB (irbesartan) は投与量依存性に早期腎症から顕性腎症への進行を抑制する: IRMA2 (文献17より引用)

クレアチニン値の倍化および末期腎不全への進行を抑制することが確認されている¹⁵。我が国においても1型糖尿病の腎症を対象にACE阻害薬の効果を検討するランダム化比較試験が行われ、イミダプリルおよびカプトプリルがアルブミン尿を有意に抑制することが確認された¹⁶。科学的根拠(エビデンス)としてのACE阻害薬の効果に関する問題点は、2型糖尿病の腎症を対象とした大規模なランダム化比較試験が行われていなかったことにあった。この問題を解決する目的もあり、新たにARBを使用した2型糖尿病の腎症に対する大規模なランダム化比較試験が行われ、その成績が最近発表された。まず、イルベサルタンを高血圧を伴う早期腎症例に投与した試験で、顕性腎症に進展する頻度がプラセボに比べイルベサルタンの投与量依存性に抑制されることが示された¹⁷⁾(図3)。顕性腎症を対象とした試験では、血清クレアチニン値の倍化をイルベサルタン¹⁸⁾あるいはロサルタン¹⁹⁾が有意に抑制すること、およびイルベサルタンの効果はCa拮抗薬であるアムロジピンと比べても有意であることが示された¹⁸⁾(図4)。以上の成績はレニン—アンジオテンシン系

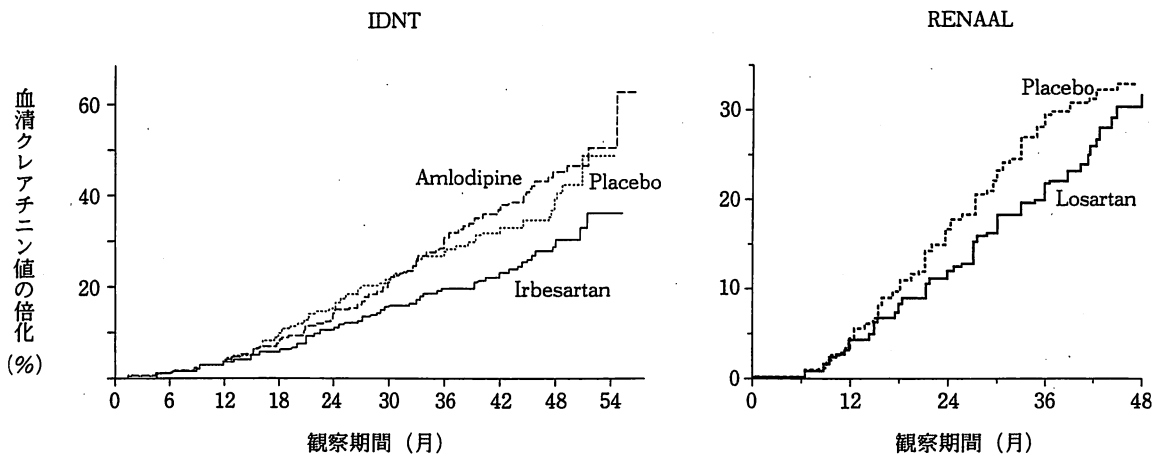


図 4 ARB (irbesartan : IDNT および losartan : RENAAL) は顕性腎症における血清クレアチニン値の倍化を有意に抑制する (文献18,19より引用)

表 1 Steno type 2 randomized study における集約的治療の目標値

	標準的治療群	集約的治療群
1. HbA _{1c}	7.5%未満	6.5%未満
2. 収縮期血圧	160mmHg未満	140mmHg未満
3. 拡張期血圧	95mmHg未満	85mmHg未満
4. コレステロール	250mg/dℓ未満	200mg/dℓ未満
5. 中性脂肪	200mg/dℓ未満	150mg/dℓ未満
6. HDL-C	35mg/dℓ以上	40mg/dℓ以上

これ以外に集約的治療群では、

- ・正常血圧者を含め全員に ACE 阻害薬を投与
- ・全員にビタミンC (250mg), ビタミンE (100mg) を投与 (喫煙者にはビタミンC (1250mg), ビタミンE (500mg))
- ・虚血性心疾患, 末梢血管障害の症例にはアスピリンを投与

(文献15を改変)

表 2 糖尿病性腎症の治療方針

1. 生活習慣の改善
 - ・減量, 運動, 蛋白・食塩・アルコール制限, 禁煙
2. 厳格な血糖コントロール: HbA_{1c} 値6.5%以下を目標
3. レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用
 - ・血圧値130/80mmHg 以下を目標に増量する
 - ・使用開始, 増量7日後に血清クレアチニン値, カリウム値を測定
4. 目標血圧値が達成できない場合
 - (ア) β遮断薬, 利尿薬, 非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を追加する
 - (イ) 次いで, α遮断薬, ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を追加する
5. 蛋白制限食 (0.8mg/kg/日, 総エネルギーの10%), スタチン系薬剤による高脂血症の管理 (いずれも腎症進行阻止に関するエビデンスは少ない)

(文献21を改変)

を抑制する薬剤 (現時点では ACE 阻害薬および ARB) が, 種々の病期に腎症に有効であることを明確に示しており, これらの薬剤が少なくとも高血圧を有する腎症例において現時点で第一選択薬であることには異論はないと考えられる。

V. 集約的治療 (Intensified Treatment)

最近, Steno Group より, 早期腎症を呈する 2 型糖尿病に対する集約的治療の成績が発表された²⁰⁾。彼らは, 表 1 に示す目標値を設定して治療を行うと共に, 食事療法として, 脂質の摂取量を総エネルギーの30%以内 (飽和脂肪酸を総エネルギーの10%以内) に制限することを目標とした。また, 定期的な運動および禁煙を指示すると共に, 医師・看護

師・栄養士からなるプロジェクトチームが各症例の治療に当たった。その結果, 4 年後の腎症の進展は Odds Ratio 0.27 と大幅に抑制されていた。糖尿病性腎症に起因する慢性腎不全の急増およびこれまでの臨床成績を勘案すると, 早期腎症と診断された糖尿病症例に対しては, 現時点でプロジェクトチームによるきめ細かい集約的治療を開始すべきであると考えられる。

VI. 蛋白制限食

現在, 腎機能が低下した腎症を含む進行性腎疾患症例に対し, 蛋白制限食が指導されることが通常である。実際厚生省研究班および日本腎臓学会からも, 顕性腎症例には0.8~1.0 g/kg/日, 腎不全症例には0.6~0.8 g/kg/日の蛋白制限食を指導する案が答申

されている。しかし、糖尿病性腎症に対し蛋白制限食の有効性を示した成績は一部の施設の小規模な試験から報告されているに過ぎない。従って、現時点では腎症に対する蛋白制限食の効果に関してはエビデンスが少ないと言わざるをえない。この問題を解決する目的で、厚生労働省研究班で現在ランダム化比較試験が進行しており、その成果が期待される。

ま と め

糖尿病性腎症に対する現在のエビデンスに基づく治療方針を表2にまとめる。腎症からの透析療法導入数を減少させるためには、前述の治療法を駆使した集約的治療により、種々の目標値を長期間にわたって達成することが必要と考えられる。

文 献

- 1) 中井滋, 新里高弘, 佐中孜ほか: わが国の慢性透析療法の現況 (2000年12月31日現在). 日本透析医学会誌, 35: 1-28, 2002.
- 2) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 45: 1289-1298, 1996.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352: 837-853, 1998.
- 4) Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E. et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28: 103-117, 1995.
- 5) Fioretto, P., Steffes, M.W., Sutherland, D.E.R. et al.: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Eng J Med*, 339: 69-75, 1998.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J*, 317: 703-713, 1998.
- 7) Estacio, R.O., Jeffers, B.W., Hiatt, W.R. et al.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J med*, 338: 645-652, 1998.
- 8) Estacio, R.O., Jeffers, B.W., Gifford, N. et al.: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23 (Suppl 2): B54-64, 2000.
- 9) Schrier, R.W., Estacio, R.O., Esler, A. et al.: Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 61: 1086-1097, 2002.
- 10) Hovind, P., Rossing, P., Tarnow, L. et al.: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int*, 60: 277-283, 2001.
- 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, 55-58頁, 2000年版.
- 12) American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 25 (Suppl 1): S71-S73, 2002.
- 13) Laffel, L.M.B., McGill, J.B., Gans, D.J. et al.: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med*, 99: 497-504, 1995.
- 14) The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 39: 587-593, 1996.
- 15) Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P. et al.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med*, 329: 1456-1462, 1993.
- 16) 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.
- 17) Parving, H-H., Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J. et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 345: 870-878, 2001.
- 18) Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Clarke, W.R. et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 345: 851-860, 2001.
- 19) Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D. et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med*, 345: 861-869, 2001.
- 20) Gaede, P., Vadel, P., Parving, H-H. et al.: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet*, 353: 617-622, 1999.
- 21) Remuzzi, G., Schieppati, A., Ruggenenti, P.: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 346: 1145-1151, 2002.