

9

糖尿病性腎症

CQ 1

アルブミン尿測定, eGFR は糖尿病性腎症の早期診断に有用か？

- 早期糖尿病性腎症の診断に, アルブミン尿の測定は必須である.
- 早期糖尿病性腎症の診断に, eGFR は有用でない.

背景・目的

糖尿病性腎症は, 1998年より, わが国の透析療法導入における原疾患の1位となり, その割合は2011年には44.2%となった. また, 2011年末の全透析症例に占める割合も36.6%と原疾患の1位となった. 糖尿病性腎症による腎不全症例を減らす対策としては, 早期の診断と治療が不可欠である. わが国の糖尿病性腎症に関する日本糖尿病学会・日本腎臓学会合同委員会の分類では, 微量アルブミン尿が出現した時点で, 早期腎症(第2期)と分類する. 一方, CKDにおいては, アルブミン尿(蛋白尿)増加と同様eGFR低下が, 腎障害進展やCVDの予後規定因子とされており, 糖尿病性腎症においても, 診断のうえで重要な因子と考えられる. そこで, アルブミン尿とeGFRの糖尿病性腎症早期診断における有用性について検討した.

解説

アルブミン尿とeGFRの糖尿病性腎症早期診断における有用性については, アルブミン尿とeGFRが腎機能予後やCVDを予測できるかという観点から検討した. アルブミン尿は, 早期の段階から腎機能予後やCVDを予測する指標であり, 早期糖尿病性腎症の診断に有用である. 一方, 特に蛋白尿陰性の

場合の軽度eGFR低下は腎機能予後やCVDを予測できず, 早期糖尿病性腎症の診断には有用でない.

1. アルブミン尿測定

アルブミン尿はCVDの進行およびCVD発症の予測因子である.

アルブミン尿増加は, 腎機能予後, 心血管予後を規定する重要な因子であるが, 微量のアルブミン尿出現が, その後のアルブミン尿増加の予測因子になるかについて検討した. わが国の2型糖尿病1,558例の約8年におけるJDCSの検討では, アルブミン尿が30 mg/gCr以下の群では, 300 mg/gCr以上になる頻度は年率0.23%であるのに対し, 30~150 mg/gCrの群ではその頻度は年率1.86%に上昇した. また, 30~150 mg/gCrの群が300 mg/gCr以上になるリスクは, 30 mg/gCr以下の群の8.45倍(4.97-14.38)であった¹⁾. このように, 微量アルブミン尿出現は, その後のアルブミン尿増加を予測する因子である.

また心血管イベント予測の観点からは, 5,097例を対象としたUKPDS研究の報告がある. 2型糖尿病の心血管イベントの発症率は, アルブミン尿が50 mg/L未満の症例では年率0.7%であるが, アルブミン尿が50~299 mg/Lの症例で年率2.0%, 300 mg/L以上の症例では年率3.5%, と上昇することが報告

されている²⁾。同様の所見は、442例の成人1型糖尿病の5年間の観察研究からも報告されている。症例をアルブミン尿で12.5 mg/L未満、12.5~30 mg/L、31~299 mg/L、300 mg/L以上に群分けして検討したところ、CVD、腎不全、あるいは死亡の複合エンドポイントの達成率は、アルブミン尿の程度に正相関した³⁾。このように、アルブミン尿が増加すると、腎機能予後、心血管予後が悪化することが報告されており、腎症の診断が予後判定に重要である。なお、現在わが国での病期分類では、アルブミン尿30 mg/gCrが早期腎症の基準とされているが、カットオフ値、さらにその性差については必ずしも明確な根拠が示されていない。今後、臨床的に意義のあるカットオフ値の設定が望まれる。

2. eGFR低下

蛋白尿陰性例のeGFR低下は、CKD進行およびCVD発症の予測因子ではない。

次に、eGFRが腎機能予後や心血管障害を予測できるかについて検討した。アルブミン尿が15~150 $\mu\text{g}/\text{分}$ の1型糖尿病44例における検討では、発症早期にGFRが増加し、糸球体過剰濾過が生じた症例では、腎および心血管障害が進行することが示されている⁴⁾。このような発症早期の過剰濾過に関しては、2型糖尿病では明らかな記載がない。一方、2型糖尿病では、eGFRの低下と腎機能予後、およびCVD進行の関連が示されている。2型糖尿病1,538例を11年間観察したコホート研究では、eGFRが60 mL/分/1.73 m²未満へ低下することの心血管死亡に対するハザード比は1.18(0.92-1.52)であることが示された。しかし、eGFR低下に伴った段階的な心血管死亡リスクの上昇は、顕性アルブミン尿の症例群に限った所見であり、コホート全体の解析では心血管死亡リスクの有意な増加は、eGFRが15~29 mL/分/1.73 m²と高度に低下した群でのみ認められた⁵⁾。同様の所見は、10,640例の2型糖尿病の解析でも報告されている。eGFR 90 mL/分/1.73 m²以上かつ正常アルブミン尿の症例をコントロールとした際、心血管イベント、心血管死、あるいは透析導入やCr 2倍化などの腎イベントは、いずれも正常アルブミン

尿においては、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の腎機能低下が高度な群でのみリスクをそれぞれ1.33(1.029-1.75)、1.85(1.17-2.92)、3.95(1.38-11.34)倍へと増加させた。しかし、顕性アルブミン尿の症例では、eGFR 90~60 mL/分/1.73 m²の軽度低下でもハザード比はそれぞれ1.67(1.09-2.57)、3.61(2.02-6.43)、16.3(5.49-47.42)であった⁶⁾。このように、高度に低下したeGFRは、アルブミン尿の有無にかかわらず腎機能予後やCVDを予測できる因子と考えられるが、特に蛋白尿陰性の場合の軽度eGFR低下は腎機能予後やCVDを予測できない。同様の結果が日本人の2型糖尿病患者を対象としたコホート研究からも報告されている⁷⁾。したがって、eGFR低下の早期腎症の診断としては、そのカットオフ値を含め明確ではない。

3. 早期腎症診断の問題点と今後の課題

一方、アルブミン尿とeGFRの関係からは、注意すべき点が生唆されている。2型糖尿病301例における検討では、39%にeGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の腎機能障害を認めたが、そのうち39%がアルブミン尿20 $\mu\text{g}/\text{分}$ 未満の正常アルブミン尿であり、35%が20~200 $\mu\text{g}/\text{分}$ の微量アルブミン尿であった⁸⁾。同様に、2型糖尿病7,596例の検討では、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の症例のうち、48.8%が正常アルブミン尿であった⁹⁾。同様の結果が日本人の2型糖尿病患者を対象としたコホート研究からも報告されている¹⁰⁾。このように、正常アルブミン尿や微量アルブミン尿であってもeGFRが低下する症例が多数存在することが示されている。10年以上の糖尿病歴のある1型糖尿病105例を対象とした腎生検による組織学的検討では、正常アルブミン尿であってもGFRの低下例においては、糸球体病変が存在する場合があることが示されている¹¹⁾。したがって、アルブミン尿では発見できない早期の腎症が存在する可能性があり、腎機能低下を反映する糖尿病性腎症の感度、特異度の高いマーカーが必要と考えられる。

さらに、糖尿病性腎症の判定には病理学的な判定が必要であるが、病理学的な早期の腎症の判定基準は明らかではなく、病理所見とアルブミン尿、およびeGFRとの関連も明確ではない。今後、腎病理所

見と、アルブミン尿、および eGFR との関連、あるいはより鋭敏な糖尿病性腎症を表すバイオマーカーの検索が必要である。

4. まとめ

以上のように、現在早期腎症の診断基準として用いられている早期アルブミン尿の検出は腎機能予後や CVD 発症を予測でき、早期腎症の診断としての有用性が確認された。一方、eGFR は腎症進行の指標となる。

文献検索

アルブミン尿増加が腎機能予後や CVD 発症を予測できるかについては、PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, normoalbuminuria, microalbuminuria, progression および diabetic nephropathy, microalbuminuria, transition)で、2011 年 7 月に期間を限定して検索した。

また、eGFR が腎機能予後や CVD 発症を予測できるかについては、PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, progressed

および diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, mortality)で、2011 年 7 月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Katayama S, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 1025-31.(レベル 4)
2. Adler AI, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 225-32.(レベル 4)
3. Agardh CD, et al. Diabetes Res Clin Pract 1997 ; 35 : 113-21.(レベル 4)
4. Mogensen CE, et al. N Engl J Med 1984 ; 311 (2) : 89-93.(レベル 4)
5. Bruno G, et al. Diabetologia 2007 ; 50 : 941-8.(レベル 4)
6. Ninomiya T, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 1813-21.(レベル 4)
7. Bouchi R, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 381-6.(レベル 4)
8. MacIsaac RJ, et al. Diabetes Care 2004 ; 27 : 195-200.(レベル 4)
9. Middleton RJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 88-92.(レベル 4)
10. Hanai K, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1884-8.(レベル 4)
11. Caramori ML, et al. Diabetes 2003 ; 52 : 1036-40.(レベル 4)

CQ 2

糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

- 推奨グレード B** 早期腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールを推奨する。
- 推奨グレード B** 早期腎症では HbA1c の目標値を 7.0%未満とする。顕性腎症以降では、腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない。

背景・目的

糖尿病は慢性的に持続する高血糖がその病態の主体であり、高血糖そのものが腎症を含む糖尿病血管合併症の主たる因子と考えられる。厳格な血糖コントロールが糖尿病性腎症(以下、腎症)の発症・進展を抑制するかについて疫学的検索により検証する。

解説

1. 早期腎症の発症・進展抑制に対する血糖コントロールの効果

早期腎症の発症・進展の抑制を抑制するために厳格な血糖コントロールが推奨され、HbA1c の目標値は 7.0%未満とする。

厳格な血糖コントロールの早期腎症の発症・進展に対する効果を検証した RCT としては、1 型糖尿病

を対象とした DCCT¹⁾ および 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto 研究²⁾, UKPDS33³⁾, ACCORD⁴⁾, ADVANCE⁵⁾, VADT⁶⁾ を抽出した。また, DCCT あるいは, UKPDS33 の追跡研究として行われた DCCT/EDIC⁷⁾ および UKPDS80⁸⁾ をそれぞれ選定した。さらに, 2 型糖尿病を対象としたこれら RCT を含むメタ解析が 2 件^{9,10)} 抽出された。

1) 1 型糖尿病

DCCT(試験期間中平均 HbA1c 値; 強化療法群 7%前後, 通常療法群 9%前後)においては, 微量アルブミン尿の発症が強化療法群で 34%のリスク低減を示し, また顕性アルブミン尿への進展は 56%のリスク低減をもって抑制された。さらに, EDIC(DCCT の試験終了後の追跡研究)において, 血糖コントロールに対する強化療法群では, 試験終了後には通常療法群と強化療法群の間で HbA1c の差が縮小したにもかかわらず, 試験終了の 7~8 年後もなお腎症の発症抑制効果(強化療法群でオッズ比 59%の低下)と顕性アルブミン尿への進展抑制(強化療法群でオッズ比 84%の低下)が持続していた。さらに, 血清 Cr 値 2.0 mg/dL 以上に進展した 24 例中, 通常療法群は 19 例であったのに対して, 強化療法群では 5 例と有意に進展が抑制されていた。また, DCCT 開始後 22 年間のフォローアップ研究¹¹⁾においても, GFR (60 mL/分/1.73 m² 未満)は強化療法群で 50%のリスクの低減がみられ, GFR 低下速度も通常療法群で 1.56 mL/分/年に対して, 強化療法群で 1.27 mL/分/1.73 m²/年と有意に抑制されていた。

2) 2 型糖尿病

わが国のインスリン治療 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto 研究(観察期間中の平均 HbA1c; 強化療法群 7.5%, 通常療法群 9.8%)において, 6 年間の腎症の累積悪化率は, 一次予防群で, 通常療法群 28.0%に対してインスリン強化療法を行った強化療法群で 7.7%と有意に低下し, 二次予防群における腎症累積悪化率もまた, 通常療法群が 32.0%に対して, 強化療法群が 11.5%と有意に低下した。さらに強化インスリン療法による腎症の相対リスク低下率は, 一次予防群/二次介入群において, それぞれ, 微量アルブミン尿(30 mg/日以上)62%/52%, 蛋白尿(アルブミン尿 300 mg/日以上)100%/100%であっ

た。同研究から, HbA1c 6.9%未満への血糖コントロールが腎症の発症と進行を抑制しうる目標となることが示された。また, 英国で行われた UKPDS33 (観察期間中の HbA1c; 中央値強化療法群 7.0%, 通常療法群 7.9%)では, 通常療法群に比べて強化療法群において, 腎症を含む細小血管合併症の発症が 25%低下した³⁾。さらに UKPDS の試験終了 10 年後の追跡調査においても, 腎症を含む細小血管合併症の発症は, HbA1c の差が通常療法群と強化療法群間で縮小したにもかかわらず, 強化療法群で, 通常療法群に比べてなお 24%の低下を認めた。ACCORD(終了時 HbA1c; 強化療法群 6.4%, 通常療法群 7.5%)においては, 微量アルブミン尿発症が 21%低下, また, 顕性アルブミン尿発症が 31%低下し⁴⁾, さらに ADVANCE(終了時 HbA1c 値; 強化療法群 6.8%, 通常療法群 7.3%)においても, 腎イベントの 21%のリスク低下と, 微量アルブミン尿の新規発症を 9%低下することが示された⁵⁾。しかし, VADT(終了時 HbA1c 値; 強化療法群 6.9%, 通常療法群 8.4%)では, 早期腎症の発症は通常療法群(13.8%)と強化療法群(9.7%)の間に有意差を認めなかった。しかし, 正常アルブミン尿から微量アルブミン尿あるいは顕性アルブミン尿への進展は通常療法群 14.7%に対して, 強化療法群で 10.0%と低下し, アルブミン尿の増加についてもまた, 通常療法群 13.0%に対して, 強化療法群では 9.1%と有意に低値であった⁶⁾。また, 2 型糖尿病を対象とした上述の RCT を含む 13 件のメタ解析(終了時平均 HbA1c 値; 強化療法群 6.7%, 通常療法群 7.5%)によると, 厳格な血糖コントロールは, 通常治療群に対して, 微量アルブミン尿の発症と増悪の相対リスクが有意に低いことが示された(0.90 [CI: 0.85-0.96])⁹⁾。しかし, 腎不全あるいは血清 Cr 値の倍化に対する相対リスクは, 両者間で差はなかった(1.03 [CI: 0.85-1.08])。また, 8 件の RCT を解析対象としたメタ解析では, 強化療法群の腎症の発症に対する有意な相対リスクの低下は認めなかった(0.83 [CI: 0.64-1.06])¹⁰⁾。

以上より, 2 型糖尿病を対象とした複数の RCT を解析対象とした 2 件のメタ解析の結果に違いがあるものの, 早期腎症の発症・進展を抑制するため, 厳

格な血糖コントロールを推奨した(推奨グレード B)。なお、そのための血糖コントロールの目標値は、上記の各 RCT の強化療法群における実際の目標達成値からは、HbA1c 7.0% 未満とすることを推奨した(推奨グレード B)。

2. 顕性腎症以降の腎症進展抑制に対する血糖コントロールの効果

顕性腎症以降では、糖尿病性腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない。

顕性腎症以降の腎症病期の進展に対する血糖コントロールの効果を前向きに検討した報告は現在のところ存在しない。したがって、厳格な血糖コントロールの顕性腎症に対する進展抑制効果は明らかではない。

3. HbA1c を用いる場合の注意点

なお、血糖コントロールの評価としての HbA1c は、腎性貧血でエリスロポエチン製剤による治療中、鉄欠乏性貧血の回復期、出血、溶血性疾患などの幼若赤血球が増加する病態、赤血球寿命が短縮される病態(肝硬変、透析患者など)の影響により低値になるため、その評価には注意する。その場合、グリコアルブミン、血糖値を指標に血糖コントロールに努める。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: diabetes and intensive glu-

cose control and nephropathy, diabetes and intensive glucose control and microvascular complications, hyperglycemia and intensive treatment and diabetes and nephropathy)で、1990年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-86.(レベル 2)
2. Ohkubo Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 1995 ; 28 : 103-17.(レベル 2)
3. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-53.(レベル 2)
4. Ismail-Beigi F, et al. Lancet 2010 ; 376 : 419-30.(レベル 2)
5. Patel A, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72.(レベル 2)
6. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009 ; 360 : 129-39.(レベル 2)
7. Writing Team of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC)study. JAMA 2003 ; 290 : 2159-67.(レベル 4)
8. Holman RR, et al. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1577-89.(レベル 4)
9. Boussageon R, et al. BMJ 2011 ; 343 : d4169.(レベル 1)
10. Hemmingsen B, et al. BMJ 2011 ; 343 : d6898.(レベル 1)
11. de Boer IH, et al. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2366-76.(レベル 4)

CQ 3

糖尿病性腎症のCVD合併を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

推奨グレードC1 血糖コントロールは糖尿病性腎症患者のCVDを抑制する可能性があるため推奨する。ただし、低血糖を避け、個々の患者のリスクに応じた血糖コントロールに努めることが重要である。

背景・目的

微量アルブミン尿・蛋白尿、腎機能低下はCVDの独立した危険因子であり、糖尿病性腎症(以下、腎症)をはじめとするCKDはCVDを高率に併発する。そこで、腎症患者における血糖コントロールのCVD発症抑制に対する効果について疫学的検索による検証を行った。

解説

PubMedにて“diabetic nephropathy and intensive glucose control and cardiovascular disease”をキーワードとして、糖尿病性腎症における血糖コントロールのCVDに対する抑制効果を検討したRCT、メタ解析、臨床試験について検索した結果、いずれも抽出されなかった。また、前述の血糖コントロールの腎症の発症・進展抑制効果を検証したRCTにおいても、そのサブ解析として、微量アルブミン尿あるいは、顕性アルブミン尿を有する患者に対するCVDの発症を追跡調査した検討はなされていない。したがって、本CQを検証するために重要と考えられた以下の報告をハンドサーチにて選出した。

1. 腎症におけるCVD発症抑制に対する血糖コントロールの効果

血糖コントロールは腎症におけるCVD発症を抑制する可能性がある。

Steno-2研究(プロトコルの詳細はCQ10を参照)は、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に対する血糖コントロールを含む多角的強化療法の

CVD発症の抑制効果を検討したRCTである。血糖コントロールは多角的強化療法群で通常療法群に比べて、HbA1cを有意に低下させ(終了時HbA1c値；多角的強化療法群7.9%，通常療法群9.0%， $p < 0.001$)、またCVD発症リスクも有意に低下した(ハザード比0.47 [CI: 0.24-0.73])¹⁾。しかし、本研究の目標HbA1c 6.5%を達成できた割合は多角的強化療法群で約15%と多くはなく、また通常療法群との間に有意差は示されなかった($p = 0.06$)こと、したがって、さらに血糖コントロール単独のCVD発症抑制効果は明らかではないことに留意が必要である。

2. 血糖コントロールの腎症寛解とCVD発症抑制に及ぼす効果

血糖コントロールは、早期腎症の寛解をきたす因子の一つであり、早期腎症の寛解はCVDの発症を抑制する可能性がある。

微量アルブミン尿あるいは蛋白尿、腎機能低下は腎症を含むCKDにおいて独立したCVD発症の危険因子と認識されている。したがって、尿アルブミン排泄量の低下・減少、つまり腎症の寛解・退縮が、CVDの発症抑制に寄与している可能性がある。日本人の早期腎症216例を対象に6年間追跡したコホート研究において、顕性腎症期以上に進展した群は28%にすぎなかったものの、正常アルブミン尿期へ改善した寛解群は51%、50%以上尿中アルブミン排泄率が減少した退縮群は54%であったことが示された²⁾。観察期間中の良好な血糖コントロール(HbA1c 7.35%未満)は、寛解に関与しうる因子として関与していた。さらに2年間観察期間を延長したところ、CVD(透析導入、狭心症、心筋梗塞、心不

全の悪化、脳出血、脳梗塞による死亡と入院を複合イベントとした)の累積発生率は、追跡中に1回でも尿中アルブミン値が50%以上改善した群では、改善しなかった群に比べて有意に低いことが示された³⁾。さらに、後述する Steno-2 研究においても、31%の症例が微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への寛解をきたしており、HbA1cの低下が寛解に至る独立した因子であった⁴⁾。以上より、良好な血糖コントロールは、早期腎症の寛解あるいは退縮をきたす因子の一つとして重要であり、それによる腎症の寛解が CVD 発症の抑制に寄与している可能性が考えられる。

3. 血糖コントロールにおける注意点

低血糖を生じないように糖尿病罹患歴・年齢・既存の糖尿病血管合併症の有無など、個々のリスクに応じた血糖コントロールに努める必要がある。

血糖コントロール単独での腎症における CVD 合併抑制の効果は明らかではない。しかし、血糖コントロールは腎症における多角的強化療法の中心的治療として、また早期腎症寛解のための因子として、CVD 発症の抑制に寄与する可能性があるため推奨グレードは C1 とした。ただし、2 型糖尿病に対して、厳格な血糖コントロールを目指して管理すると重篤な低血糖の発症は増加し、また CVD 発症と死亡率

増加のリスクになりうることも報告されていることから^{a~c)}、低血糖を生じないように糖尿病罹患歴、年齢、既存の糖尿病血管合併症の有無など、個々のリスクに応じた血糖コントロールに努める必要がある。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, intensive glucose control, cardiovascular disease)にて、1990 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

- Ismail-Beigi F, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 (9739) : 419-30.
- Patel A, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358(24) : 2560-72.
- Boussageon R, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes ; meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011 ; 343 : d4169.

■ 参考文献

- Gaede P, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-93.(レベル 2)
- Araki S, et al. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-7.(レベル 4)
- Araki S, et al. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1727-30.(レベル 4)
- Gaede P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2784-8.(レベル 4)

CQ 4

糖尿病性腎症および糖尿病合併 CKD における血糖コントロールの第一選択薬は何が推奨されるか？

- 糖尿病性腎症の発症・進展における糖尿病治療薬間の優劣は明らかではない。早期腎症では個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し、顕性腎症後期以降では、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。
- 糖尿病合併 CKD では、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。

背景・目的

糖尿病の薬物療法は、注射薬としてインスリンあるいは、GLP-1 受容体作動薬、経口血糖降下薬とし

て、SU(スルホニル尿素)薬、速効型インスリン分泌促進薬、チアゾリジン薬、ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬が用いられるが、2 型糖尿病における厳格な血糖コントロールは、早

期腎症の発症・進展を抑制しうる可能性があることが、複数のRCT(UKPDS33, ACCORD, ADVANCE, Kumamoto研究)により示されている。本CQでは、糖尿病性腎症(以下、腎症)における血糖コントロールの第一選択薬は何が推奨されるかについて、2型糖尿病対象とした腎症を含む血管合併症抑制に対する血糖コントロールの有効性を検討したRCTにおいて、血糖病治療薬間に差異があるのか、またどの糖尿病治療薬が推奨されるかを検証した。

解 説

1. 腎症における血糖コントロールの第一選択薬は？

腎症の発症・進展における糖尿病治療薬間の優劣は明らかではないため、早期腎症では個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し、厳格な血糖コントロールを行う。

糖尿病治療薬間の腎症の発症・進展に対する効果について、その優劣を直接比較した試験はない。したがって、2型糖尿病を対象としたRCTのうち、UKPDS33^{1,2)}, ACCORD³⁾, ADVANCE⁴⁾を選択し、これらの試験において通常治療群と強化療法群の両群に投与された薬剤の種類の違いと血糖改善効果、および腎症の発症・進展抑制効果についての差異に関して検証した。UKPDS33では、強化療法群において、インスリン、SU薬(クロルプロパミド、グリベンクラミド)、メトホルミンが使用されているが、それら各血糖降下薬によるHbA1c低下作用に差はなく、また、腎症を含む細小血管合併症の発症リスクも同程度であった。また、ADVANCEでは、強化療法群において、グリクラジドMR(グリクラジドの徐放性製剤：わが国未発売)を基本として投与され、さらにインスリン、メトホルミン、チアゾリジン薬が追加された。インスリンとSU薬の使用頻度が強化療法で高かったが、メトホルミン、チアゾリジン薬の投与頻度は同程度であった。さらにACCORDでは、強化療法群での血糖降下薬に制限はなく、インスリン、メトホルミン、SU薬あるいは速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害薬、チアゾリジン薬が投与された。インスリン、メトホルミン、SU薬

あるいは速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害薬の使用頻度は、通常療法群と強化療法群間で差はなかったが、チアゾリジン薬の投与が、通常療法群58%に対して、強化療法群で92%と強化療法群における使用頻度が高かった。しかし、各薬剤の血糖降下作用とアルブミン尿の減少に与える影響とその優劣に関しては明らかではない。このように、2型糖尿病を対象とした早期腎症の発症・進展の抑制には厳格な血糖コントロールが重要であるが、インスリンあるいは経口血糖降下薬の種類を問わず、血糖コントロールを早期に厳格に行うことが重要である。

2. 顕性腎症後期以降の糖尿病治療薬投与における注意点

顕性腎症後期以降では、低血糖のリスクが高くなるため、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。

顕性腎症後期以降では、腎での糖新生の低下、腎機能低下による薬物動態の変化、腎におけるインスリン代謝の低下などにより低血糖の危険が高まるため注意が必要である^{a)}。経口血糖降下薬のうちわが国においては、すべてのSU薬は重篤な腎機能障害のある患者には禁忌である。そのなかでも特にグリベンクラミド、アセトヘキサミドは、それら薬剤の活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすい。また、速効型インスリン分泌促進薬のうちナテグリニドも、腎不全患者ではその活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすいため禁忌である。メトホルミンは、中等度腎機能低下例には慎重投与が可能であるが、高度腎機能低下例では乳酸アシドーシスの危険があるため禁忌である。チアゾリジン薬は、腎排泄性でないため、腎機能低下でも投与量の調節は不要である。また、チアゾリジン薬を検証したメタ解析が1件あり、同薬剤のアルブミン尿・蛋白尿の減少効果が示されている^{b)}。しかし、わが国で使用可能なピオグリタゾンは高度腎機能障害例では禁忌とされており、また、ナトリウム貯留に伴う浮腫の増加、心不全の副作用のため、その使用には注意が必要である。インクレチン関連薬は種類により腎機能障害に合わせて減量投与(シダグリプチン、

ビルダグリプチン, アログリプチン, アナグリプチン, エキセナチド), 高度腎機能障害では禁忌(エキセナチド), いずれの腎機能でも用量調節の必要なし(リナグリプチン, テネリグリプチン, リラグルチド)とされている。しかし, 腎症の発症・進展に対する長期的な効果に関しては現在のところ明らかにはされていない。α-グルコシダーゼ阻害薬のうちアカルボース, ボグリボースは減量の必要はないが, ミグリトールは約 60%が未変化体のまま吸収され尿へ排泄されるため, 高度腎機能障害例ではその蓄積性が指摘されており他剤を選択する。インスリン療法を行う場合も腎機能低下時には, インスリンの半減期が長くなり低血糖の危険が高くなるため, 適宜, 投与量の減量を要する。以上のように腎不全期では, 低血糖を生じさせないように腎機能に応じた糖尿病治療薬の選択が重要であるが, 疫学的検索のうえでは, 糖尿病治療薬間の優劣は明らかではない。

文献検索

PubMed(キーワード: diabetes and intensive glu-

cose control and nephropathy, search diabetes and intensive glucose control and nephropathy limits : humans, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial)にて 1990 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索を行った。

参考にした二次資料

- NKF KDOQI guidelines : Clinical Practice Recommendation 2 : Multifaceted Approach to Intervention in Diabetes and Chronic Kidney Disease.
- Sarafidis PA, et al. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes : a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 835-47.

参考文献

- UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-53.(レベル 2)
- UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 1998 ; 352 : 854-65.(レベル 4)
- Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545-59.(レベル 2)
- Patel A, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72.(レベル 2)

CQ 5

高血圧を伴う糖尿病性腎症に食塩摂取制限は推奨されるか？

- 推奨グレード B** 高血圧を伴う糖尿病性腎症の血圧を下げるため, 食塩摂取制限を推奨する。
- 推奨グレード B** 高血圧を伴う糖尿病性腎症には, 6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。
- 推奨グレード C2** 高血圧を伴う糖尿病性腎症には, 3 g/日未満の食塩摂取制限は推奨しない。

背景・目的

一般に高血圧症例における食塩摂取が, 血圧に深く関与することが知られている。また, 腎機能障害を伴う症例では, 食塩感受性が亢進していることが多いため, 減塩による降圧効果が期待される。高血圧治療ガイドライン 2009 では, 保存期腎不全症例には 6 g/日未満の制限食が推奨されている。そこで, 糖尿病性腎症において, 食塩制限による血圧および蛋白尿に与える影響を検討した。

解説

糖尿病性腎症に対する食塩制限は, 単独でも降圧効果があるとともに, 薬剤の併用下でも降圧効果とともに蛋白尿減少効果がある。しかし, 長期の総死亡あるいは CVD に対する食塩制限の効果は必ずしも明確ではない。

1. 降圧効果

食塩制限には降圧効果がある。

糖尿病性腎症における食塩制限が血圧および蛋白尿に与える影響に関しては、1つのシステマティックレビューと4つの介入研究がある。13の研究(254例)から成るシステマティックレビューの結果では、1型糖尿病で食塩摂取を196 mmol/日(11 g/日)としたところ収縮期で7.11 mmHg、拡張期で3.13 mmHg血圧が低下した。同様に2型糖尿病では食塩摂取を125 mmol/日(7.3 g/日)に制限すると収縮期で6.90 mmHg、拡張期で2.87 mmHg血圧が低下した¹⁾。

介入研究においても同様の結果が示されている。90 mmol(約5.3 g)/日の食塩制限食下にある腎症を伴った1型糖尿病16例に、100 mmol(約5.8 g)の食塩あるいはプラセボを二重盲検で4週間投与したところ、プラセボ投与で診察時血圧が約5 mmHg低下し、血圧とアンジオテンシンⅡ濃度は負の相関関係を示した²⁾。同様の所見は2型糖尿病でも報告されている。血圧160/95 mmHg以上の高血圧を伴う2型糖尿病34例における検討では、食事指導による食塩摂取制限により尿中Na排泄量を198.7 mmol/日から136.8 mmol/日に低下させた際に、収縮期血圧は19.2 mmHg低下した³⁾。同様に、2型糖尿病の腎症を伴う15例と伴わない15例を対象とした食塩制限食20 mmol(約1.2 g)/日と食塩負荷食220 mmol(約12.9 g)/日の5日間ずつのクロスオーバー試験では、腎症を伴わない群では、減塩による降圧効果は明らかでなかったが、腎症を伴う群では血圧が5 mmHg程低下した。また、腎症を伴う症例では、67%に食塩感受性を認めた⁴⁾。

さらに、同様の食塩感受性の傾向が非高血圧症例においても示されている。血清Cr値が正常の2型糖尿病32例(正常アルブミン11例、微量アルブミン12例、顕性アルブミン尿9例)における検討では、正常アルブミン尿群に比し、微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿群で食塩感受性が高かった。また、血圧が130/85 mmHg未満の症例では、食塩制限により血圧低下とともに、アルブミン排泄量も低下することが示された⁵⁾。

2. 総死亡およびCVD

食塩制限による総死亡およびCVDイベント減少効果は明らかではない。

一方、このような降圧効果のほかに、長期の総死亡あるいはCVDに対する食塩制限の効果に関して、1型および2型糖尿病に対してそれぞれの報告がある。1型糖尿病2,807例における約10年間の観察研究では、尿中Na排泄により3群に分けて検討したところ、尿中Na排泄が多かった群および少なかった群の両群で総死亡率が高く、中間の群で死亡率が低かった。さらに、尿中Na排泄量が少ないほど透析導入率が高かった⁶⁾。また、2型糖尿病638例に対する約10年間の観察研究では、尿中Na排泄が100 mmol/日増加すると総死亡が28%低下する関係であった。心血管死亡に関して同様に、尿中Na排泄が増加すると心血管死亡が低下した⁷⁾。このように、長期の総死亡あるいはCVDに対しては、尿中Na排泄低下例は必ずしも予後良好の指標とは言えない。しかし、いずれの結果も、試験開始時の尿中Na排泄と長期予後との関連を検討した結果であり、その後の試験期間中における食塩摂取に関しては検討されていない。今後長期の介入試験の結果が待たれる。

このように、1型および2型糖尿病の腎症発症例には、食塩制限が降圧を得るうえで有効であるが、長期予後に関しては更なる検討が必要である。

3. 降圧薬と食塩制限の併用

降圧薬投与下での食塩制限は有用である。

一方、内服薬との関連でも食塩制限の有効性が示されている。高血圧を有する2型糖尿病で、尿中アルブミン排泄量が10~200 μg/分の20例に対する検討では、ロサルタン投与に加えて食塩制限を行ったところ、食塩制限を加えないロサルタン投与群に比して血圧が収縮期9.7 mmHg、拡張期5.5 mmHg、平均血圧7.3 mmHg低下した。また、アルブミン尿も29%減少した⁸⁾。さらに、腎症を伴った2型糖尿病15例に対する検討では、ジルチアゼム投与に加えて50 mmol(約2.9 g)/日の食塩制限を行うと、血圧低下とともに尿中アルブミン排泄量が平均2,967 mg/日から1,294 mg/日に低下した。一方、250 mmol(約14.6 g)/日の食塩負荷の状態では、ジルチアゼム投与による降圧効果は同程度に認めるものの、尿中ア

ルブミン排泄量の低下は認められなかった⁹⁾。したがって、降圧薬投与下においても、降圧効果や蛋白尿減少効果を十分に引き出すためには、食塩制限が必要である。

4. まとめ

以上のように、食塩制限は、単独でも降圧効果があるとともに、薬剤の併用下でも降圧効果とともに蛋白尿減少効果を発揮する。したがって、糖尿病の高血圧合併例において食塩摂取制限は推奨される。具体的な食塩摂取制限の値に関しては、議論の余地があるものの、2012年7月に発表された日本高血圧学会減塩委員会からの提言では、糖尿病やCKDに対し、CVDや末期腎不全の予防のためにも、1日6g未満の食塩制限を推奨している。またCKD診療ガイド2012では、1日3g以上、6g未満を推奨している。一般住民や1型糖尿病を対象としたコホート研究で、特に高齢者において、過度の塩分制限は食欲を低下させ、脱水状態の助長による腎機能を悪化させる可能性が示されている(第4章CQ3の解説参照)。したがって、少なくとも現時点では3g/日未満にしないことが安全であると考えられたため、推奨グレードC2とした。ただし、長期予後、心血管イベントなどとの関連に関しては一定の見解が得られておらず、前向き長期介入試験が期待される。

文献検索

糖尿病性腎症において、食塩制限が血圧および蛋白尿に与える影響を検討するために、PubMed(キーワード：sodium restriction and diabetic nephropathy and hypertension), salt restriction and diabetic nephropathy and hypertension, salt intake and hypertension and diabetic nephropathy, および sodium intake and hypertension and diabetic nephropathy で、2011年7月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Suckling RJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010 : CD006763.(レベル1)
2. Mühlhauser I, et al. Diabetologia 1996 ; 39 : 212-9.(レベル2)
3. Dodson PM, et al. BMJ 1989 ; 298 : 227-30.(レベル2)
4. Strojek K, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2113-9.(レベル2)
5. Imanishi M, et al. Diabetes Care 2001 ; 24 : 111-6.(レベル2)
6. Thomas MC, et al. Diabetes Care 2011 ; 34 : 861-6.(レベル4)
7. Ekinci EI, et al. Diabetes Care 2011 ; 34 : 703-9.(レベル4)
8. Houlihan CA, et al. Diabetes Care 2002 ; 25 : 663-71.(レベル2)
9. Bakris GL, et al. Ann Intern Med 1996 ; 125 : 201-4.(レベル2)

CQ 6

糖尿病性腎症における高血圧治療の第一選択薬としてRA系阻害薬は推奨されるか？

推奨グレード A 糖尿病性腎症の進行を抑制するため、RA系阻害薬を第一選択薬として推奨する。

背景・目的

高血圧治療においては、生活習慣の改善のみでは目標降圧値に達することが困難な場合、降圧薬による治療が必要となる。降圧療法によるCVDの発症予防効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例することが大規模臨床試験のメタ解析から示されている^{1,2)}。しかし、種々の病態に対しては、病態に応じた適切な降圧薬を選択する必要がある。高血圧治療ガイドライン2009では、糖尿病を合併した降圧薬の目標は130/80 mmHgとされるが、その際を選択する薬剤につき、腎機能予後の改善あるいは進展抑制効果の点から検討した。

解説

RA系阻害薬は糖尿病性腎症の正常アルブミン尿から顕性アルブミン尿まで、アルブミン尿/蛋白尿増加を抑制する効果、および腎機能低下を抑制する効果が示されている。

1. 正常および微量アルブミン尿例

正常および微量アルブミン尿症例におけるRA系阻害薬投与は、アルブミン尿/蛋白尿増加を抑制する。

RA系阻害薬の腎機能予後改善効果、あるいは進展抑制効果については、各病期において多く示されている。正常アルブミン尿における検討では、2型糖尿病4,447例の検討がある。オルメサルタンは、プラセボに対して収縮期血圧低下とともに微量アルブミン尿発現期間を23%延長した³⁾。同様に、高血圧を伴う正常アルブミン尿の2型糖尿病1,209例に、

トランドラプリルとベラパミルの併用、トランドラプリル単独、ベラパミル単独、またはプラセボを投与した検討では、微量アルブミン尿の出現は、プラセボに比較してトランドラプリルとベラパミル併用により2.6倍、トランドラプリル単独により2.1倍遅延した⁴⁾。

加えて、正常あるいは微量アルブミン尿に対しての腎機能予後改善効果、あるいは進展抑制効果については、1型糖尿病530例におけるリシノプリルまたはプラセボ投与の検討がある。尿アルブミン排泄率は、リシノプリル群でプラセボ群より24%低く、リシノプリルによる尿アルブミン排泄率抑制効果は、正常アルブミン症例より、微量アルブミン尿例で高い傾向が認められた⁵⁾。また、アルブミン尿20~300 mg/日を認める2型糖尿病にエナラプリルあるいはプラセボを投与した52例の検討では、4年間の観察期間後にエナラプリル投与群では尿蛋白排泄量が低下した⁶⁾。同様の所見が、ARBに関しても報告されている。微量アルブミン尿を認める2型糖尿病527例を対象としたわが国での検討では、テルミサルタン投与が用量依存性に顕性アルブミン尿への移行を抑制した⁷⁾。さらに、微量アルブミン尿を認める2型糖尿病に対するイルベサルタン投与でも顕性アルブミン尿への進行は、プラセボ群で14.9%であったのに対し、イルベサルタン150 mg群では9.7%、300 mg群では5.2%であり、プラセボ群に比しイルベサルタン150 mg群では39% ($p=0.08$)、300 mg群では70% ($p<0.001$)の顕性アルブミン尿への進展抑制効果が認められた⁸⁾。

一方、正常アルブミン尿で正常血圧の糖尿病症例に対するRA系阻害薬の投与に関しては、否定的な報告もある。正常アルブミン尿で正常血圧の1型糖尿病285例の検討では、ロサルタンおよびエナラプ

リル投与での微量アルブミン尿への進展は、それぞれプラセボ群より悪化および同程度であった⁹⁾。同様に、正常アルブミン尿で、血圧もほぼ正常の1型糖尿病3,326例および2型糖尿病1,905例による検討では、カンデサルタンの微量アルブミン尿への進行抑制効果は、プラセボに比して5.53%低いのみであり、有意差はなかった¹⁰⁾。

2. 顕性アルブミン尿例

顕性アルブミン尿症例におけるRA系阻害薬には腎機能障害進行抑制効果がある。

顕性アルブミン尿を認める症例でもRA系阻害薬の腎機能障害進行抑制に対する有効性が示されている。顕性アルブミン尿を認める409例の1型糖尿病例に対するカプトプリル投与による検討では、カプトプリル群は、プラセボ群に比し、血清Cr倍化の頻度を48%、透析導入、腎移植あるいは死亡に至る頻度を50%軽減した¹¹⁾。ARBによる検討でも同様の所見が報告されている。高血圧を伴う顕性アルブミン尿の2型糖尿病1,516例へロサルタンあるいはプラセボを投与した検討では、ロサルタン群は、プラセボ群に比し、血清Crの倍化を25%抑制($p=0.006$)、透析導入を28%抑制($p=0.002$)した¹²⁾。同様に、進行した腎症を伴う2型糖尿病の高血圧例1,715例に、イルベサルタン、アムロジピンあるいはプラセボを投与した検討では、血清Crの倍化はプラセボに比較して33%、アムロジピンに比較して37%改善した¹³⁾。このように、早期から進行した腎障害例にまでRA系阻害薬が腎機能障害進行抑制に有用であることが示されている。

3. レニン阻害薬

レニン阻害薬には腎機能障害進行抑制効果がある。

レニン阻害薬においても腎機能障害進行抑制に対する有効性が示されている。平均350mg/日のアルブミン尿と高血圧を伴う2型糖尿病に、アリスキレンを投与したところ、血圧低下とともにアルブミン尿が減少した¹⁴⁾。また、アリスキレンの用量依存性の検討では、アリスキレン投与が300mgまでは投

与量依存性に血圧、アルブミン尿が改善することが確認された¹⁵⁾。なお、ARBとの併用の検討では、高血圧を伴う2型糖尿病に、ロサルタンに加えてアリスキレンを投与した場合、アリスキレン追加投与で、降圧効果は軽度であったが、アルブミン尿減少効果は増強された¹⁶⁾。また、そのサブ解析により、アリスキレンのアルブミン尿減少効果は、血圧に依存せずほぼ一定であることが示された¹⁷⁾。このように、レニン阻害薬には蛋白尿減少効果があることが示されている。なお、2型糖尿病に対するアリスキレンとRA系阻害薬との併用試験であるALTITUDE試験において、RA系阻害薬にアリスキレンを追加した群でRA系阻害薬による治療群を上回る有益性がなかったうえに、腎合併症、高カリウム血症、および低血圧の発現率が高かった。この所見より、アリスキレンはACE阻害薬またはARBを投与中の糖尿病患者には併用禁忌となっている「ただし、ACE阻害薬またはARB投与を含むほかの降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く」(添付文書参照)。

4. RA系阻害薬と他剤との比較

RA系阻害薬は、蛋白尿減少、腎機能障害進行抑制およびCVD予防において他剤に比して有用との報告が多い。

一方、RA系阻害薬のプラセボのみならず他剤に対する優位性も示されている。正常アルブミン尿の2型糖尿病に対するトランドラプリルとベラパミルにおける2年間の検討では、トランドラプリルの微量アルブミン尿への進行抑制効果に対する優位性が示された¹⁸⁾。微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病に対するリシノプリルとニフェジピンの1年間の比較試験でも、リシノプリルのアルブミン尿減少効果の優位性が示された²⁰⁾。さらに、900mg/日以上蛋白尿と血清Crが男性1.2~3.0mg/dLおよび女性1.2~3.0mg/dLの腎症を呈する2型糖尿病1,715例を対象とした、イルベサルタンあるいはアムロジピン投与による検討では、降圧効果には両薬剤で差がなかったものの、腎機能の低下およびCVDの複合エンドポイントにおける改善効果、および血清Cr

の2倍化に対する抑制効果が、イルベサルタン群でアムロジピン群あるいはプラセボ群を上回った¹³⁾。

しかしながら、RA系阻害薬と他剤との同等性を示した結果もある。正常あるいは微量アルブミン尿の436例を対象としたわが国でのエナラプリルとニフェジピンによる検討では、アルブミン尿の増加抑制効果や心血管イベント発症抑制効果は、両群間で差はなかった²¹⁾。また、正常アルブミン尿あるいは微量アルブミン尿を対象とした2型糖尿病に対するシラザプリルとアムロジピンの3年間の検討でも、GFRの低下率やアルブミン尿の増加に差を認めなかった²²⁾。このように、多くのCa拮抗薬との比較では、RA系阻害が同等、あるいはそれ以上に蛋白尿減少効果、腎機能保持効果、およびCVD改善効果があることが示されている。

5. RA系阻害薬間の比較

RA系阻害薬間での差は明らかでない。

ACE阻害薬とARBとの比較も報告されている。早期腎症の2型糖尿病250例における多施設でのテルミサルタンおよびエナラプリルによる5年間の検討では、GFR減少抑制効果は両群間で差はなかった²³⁾。また、テルミサルタンとロサルタンによるARB間での比較検討では、52週の観察期間で、血圧低下には両群間で差はなかったが、尿アルブミン低下率はロサルタンに比しテルミサルタンで高かった²⁴⁾。一方、テルミサルタンとバルサルタンの検討では、蛋白尿低下率と降圧効果には差がなかった²⁵⁾。このようにRA系阻害薬間の検討では、有意差を認めないとの報告が多い。

6. まとめ

以上より、RA系阻害薬は腎保護の観点から有用性があると考えられ、第一選択薬として考慮されるべきである。

文献検索

RAS系阻害薬は腎予後を改善するか、あるいは進

展を抑制するかについて、PubMed(キーワード: ARB and hypertension and diabetic nephropathy, ACEI and hypertension and diabetic nephropathy あるいは、RAS and hypertension and diabetic nephropathy)で、2011年7月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

- a. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int* 2012; 2(Suppl): 337-414.

参考文献

1. Turnbull F, et al. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.(レベル1)
2. Turnbull F, et al. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.(レベル1)
3. Haller H, et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17.(レベル2)
4. The BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT) *Control Clin Trials* 2003; 24: 442-61.(レベル2)
5. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.(レベル2)
6. Sano T, et al. *Diabetes Care* 1994; 17: 420-4.(レベル2)
7. Makino H, et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577-8.(レベル2)
8. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.(レベル2)
9. Mauer M, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.(レベル2)
10. Bilous R, et al. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20. W3-4.(レベル2)
11. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.(レベル2)
12. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.(レベル2)
13. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.(レベル2)
14. Persson F, et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1873-9.(レベル2)
15. Persson F, et al. *Diabetologia* 2010; 53: 1576-80.(レベル2)
16. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.(レベル2)
17. Persson F, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1025-31.(レベル2)
18. Ruggenti P, et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.(レベル2)
20. Agardh CD, et al. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185-92.(レベル2)
21. Baba S, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.(レベル2)
22. Velussi M, et al. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.(レベル2)
23. Barnett AH, et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.(レベル2)
24. Bakris G, et al. *Kidney Int* 2008; 74: 364-9.(レベル2)
25. Galle J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3174-83.(レベル2)

CQ 7

降圧療法は糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため、降圧療法を推奨する。

背景・目的

糖尿病は、CVD の危険因子である。また、高血圧も脂質異常症、肥満、喫煙などと同様、CVD の危険因子である。そこで、糖尿病性腎症の降圧療法による CVD の抑制効果について検討した。

解説

糖尿病性腎症に対する降圧療法は、CVD を軽減するとの報告が多い。しかし、降圧効果が認められても CVD の改善効果が認められないとの報告もある。

1. プラセボとの比較

降圧薬はプラセボに比して CVD を軽減するとの報告が多い。

CVD 抑制効果についての降圧薬とプラセボの比較試験に関しては、CVD のハイリスク群で、蛋白尿陰性の糖尿病 3,577 例を対象としたラミプリルの検討がある。ラミプリル投与は、プラセボに比して虚血性心疾患、脳梗塞、および総死亡のエンドポイントを改善した。この結果は、降圧効果の補正後も変わらなかった¹⁾。また、蛋白尿 900 mg/日以上、蛋白尿と血清 Cr が男性 1.2~3.0 mg/dL および女性 1.0~3.0 mg/dL の腎症を呈する 2 型糖尿病 1,715 例を対象とした、イルベサルタンあるいはアムロジピン投与による検討では、複合の CVD に対するエンドポイント達成はプラセボ群と比較して差がなかった。しかし、心筋梗塞の発症はアムロジピン群で、心不全の発症はイルベサルタン群でプラセボに比較して低かった²⁾。一方、降圧療法による有効性を示せなかった試験もある。577 例(日本人 377 例、中国

人 200 例)の顕性腎症を伴う 2 型糖尿病におけるオルメサルタンとプラセボによる検討では、血清 Cr の倍化、透析および死亡の複合エンドポイントと同時に、CVD にも差がなかった³⁾。

2. 降圧薬の併用

降圧薬の併用療法により CVD のリスクが軽減する。

多剤併用による CVD リスク軽減効果も報告されている。11,140 例を対象とした 2 型糖尿病にペリンドプリルとインダパミドを併用投与した検討では、併用投与によりプラセボに対して 5.6/2.2 mmHg の降圧効果が得られ、総死亡も含めた CVD が軽減することが示された⁴⁾。さらに、これらの症例のうち 10,640 例を CKD のステージ別で検討したサブ解析では、ペリンドプリルとインダパミド併用投与とプラセボ投与との間の心血管死、心筋梗塞および脳梗塞の複合 CVD 発症率の差は、CKD ステージ G3 未満と G3 以上との間で約 2 倍の違いがあった⁵⁾。一方、併用投与の無効の報告もある。CVD の既往があるものの心不全を伴わない糖尿病 25,620 例を対象とした検討では、テルミサルタンあるいはラミプリル単独と二剤併用との間に、CVD の複合エンドポイントに差を認めなかった⁶⁾。

なお、降圧目標に関する検討では、収縮期血圧 120 mmHg 未満と 140 mmHg 未満で平均 4.7 年観察したところ、非致死性脳卒中には降圧により発症抑制効果を認めたものの、非致死性心筋梗塞、あるいは心血管死といった CVD には統計的な有意がなかった⁷⁾。また、50 歳以上の冠動脈疾患を伴う高血圧合併の糖尿病 6,400 例の検討では、全死亡率は収縮期血圧を 130 mmHg 未満に維持した厳格降圧群で、収縮期血圧 130~140 mmHg 未満の通常降圧群

に比して低かった(ハザード比 1.15, 95%CI : 1.01-1.32, $p=0.04$). なお同解析において, 110 mmHg 未満の収縮期血圧は死亡のリスクを上げることが示されており⁸⁾, 過剰な降圧には注意が必要である。

3. まとめ

以上のように, 降圧療法は, CVD を軽減するとの報告も多く, 糖尿病性腎症に対しては降圧療法が推奨される。しかし, 110 mmHg 未満の収縮期血圧が死亡リスクを上昇させるといった報告や, 降圧においても CVD の改善効果が認められないとの報告も複数あり, 降圧目標も含め, 今後更なる検討が必要である(第4章 CQ3 参照)。

■ 文献検索

降圧療法による心血管イベントの抑制効果については, PubMed(キーワード: cardiovascular event, hypertension, diabetic nephropathy)で, 2011年7月

に期間を限定して検索した。さらに, 2011年12月に, 顕性蛋白尿の2型糖尿病症例を対象に ARB の CVD および総死亡にはたす影響に関する文献3が報告されたため採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000 ; 355 : 253-9.(レベル 2)
2. Berl T, et al. Ann Intern Med 2003 ; 138 : 542-9.(レベル 2)
3. Imai E, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 2978-86.(レベル 2)
4. Chalmers J, et al. J Hypertens 2008 ; 26(Suppl) : S11-5.(レベル 2)
5. Heerspink HJ, et al. Eur Heart J 2010 ; 31 : 2888-96.(レベル 2)
6. Yusuf S, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1547-59.(レベル 2)
7. Cushman WC, et al. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1575-85.(レベル 2)
8. Cooper-DeHoff RM, et al. JAMA 2010 ; 304 : 61-8.(レベル 3)

CQ 8

RA 系阻害薬は正常血圧の糖尿病性腎症に推奨されるか？

推奨グレード B RA 系阻害薬は, 正常血圧の糖尿病性腎症の進展を抑制するので, 正常血圧であっても使用することを推奨する。(保険適用外)

背景・目的

RA 系阻害薬の糖尿病性腎症に対する有用性は, 多くの検討から明らかになってきている。また, その作用は体血圧の降圧作用とはかならずしも一致しないことも示されている。そこで, このような RA 系阻害薬の糖尿病性腎症に対する腎症進展抑制効果は, JSH2009 で示される 130/85 mmHg 未満のような正常血圧の症例に対しても認められるかを検討した。

解説

正常血圧の1型糖尿病では, 腎症進展抑制効果は

明らかではないものの, 2型糖尿病では, 正常血圧であっても腎症進展抑制効果が報告されている。

1. 1型糖尿病

正常血圧1型糖尿病では, RA 系阻害薬の腎症進展抑制効果は明らかでない。

正常血圧の1型糖尿病で正常アルブミン尿の285例を対象とし, ロサルタン 100 mg, エナラプリル 20 mg あるいはプラセボを投与した結果が報告されている。5年間の介入後90%の症例に腎生検を行ったところ, メサングウム増殖の程度は各群間に差はなかった。また, 微量アルブミン尿の出現は, エナラプリル群ではプラセボ群と差がなかったが, ロサ

ルタン群ではむしろ増加した。網膜症に関しては、ロサルタン群、エナラプリル群いずれもプラセボ群に対して発症率を低減させた¹⁾。このように、正常血圧の1型糖尿病では、網膜症進展抑制効果はあったが、腎症進展抑制効果は明らかではなかった。

2. 2型糖尿病

正常血圧2型糖尿病では、RA系阻害薬による腎症進展抑制効果の報告もある。

正常血圧で正常アルブミン尿の2型糖尿病156例を対象とした検討では、エナラプリル10mg/日を投与した6年間の観察期間で、微量アルブミン尿への進展を低減し、クレアチニンクリアランスの低下も抑制した²⁾。さらに、100~300mg/gCrの微量アルブミン尿を認めるわが国の正常血圧2型糖尿病163例の検討では、テルミサルタンを投与した52週の観察期間で、正常アルブミン尿への改善効果および顕性アルブミン尿への進展抑制効果が確認された³⁾。同様に、正常血圧2型糖尿病にペリンドプリルを投与した6年間の長期観察では、顕性アルブミン尿への進展が抑制され、GFRの低下速度も軽減された⁴⁾。このように、正常血圧の2型糖尿病には、RA系阻害薬が有用であることが示されている。

さらに、正常血圧2型糖尿病に対する薬剤併用効果も示されている。正常血圧2型糖尿病へのペリンドプリルとインダパミドの併用治療の5年間の検討では、収縮期血圧120mmHg未満、拡張期血圧70mmHg未満であっても、腎障害進行のリスクを軽減した⁵⁾。さらに、顕性アルブミン尿を認める2型糖尿病に対するアリスキレンとロサルタンの併用投与でも、高血圧群と同様120/30mmHg未満の群でも蛋白減少効果が認められた⁶⁾。なお、アリスキレンとRA系阻害薬の併用により、高カリウム血症、腎

機能低下、脳梗塞の頻度が増加する可能性があり、原則併用禁忌である。

なお、降圧の下限については検討が少ないが、冠動脈疾患を伴う50歳以上の高血圧と糖尿病合併6,400例の検討では、110mmHg未満の収縮期血圧は死亡のリスクを上げるため⁷⁾、過剰な降圧には注意が必要である。

3. まとめ

以上のように、2型糖尿病では、RA系阻害薬による腎保護効果が正常血圧でも確認されている。しかしながら、RA系阻害薬投与の際の血圧下限については十分には検討されていないため、今後の検討が必要である。

文献検索

正常血圧とRA系阻害については、PubMed(キーワード: ARB and normotension and diabetic nephropathy, ACEI and normotension and diabetic nephropathy あるいは RAS and normotension and diabetic nephropathy)で、2011年7月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Mauer M, et al. N Engl J Med 2009; 361: 40-51.(レベル2)
2. Ravid M, et al. Ann Intern Med 1998; 128: 982-8.(レベル2)
3. Makino H, et al. Hypertens Res 2008; 31: 657-64.(レベル2)
4. Jerums G, et al. Diabet Med 2004; 21: 1192-9.(レベル2)
5. de Galan BE, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883-92.(レベル2)
6. Persson F, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1025-31.(レベル2)
7. Cooper-DeHoff RM, et al. JAMA 2010; 304: 61-8.(レベル3)

CQ 9

たんぱく質摂取制限は糖尿病性腎症を抑制するために推奨されるか？

推奨グレードC1 たんぱく質摂取制限は、糖尿病性腎症の進展を抑制するというエビデンスは十分ではないが、一定の腎症抑制効果が期待できる可能性があるため推奨する。ただし、たんぱく質の制限量は個々の病態、リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して設定されるべきである。

背景・目的

糖尿病性腎症(以下、腎症)のみならず進行性腎疾患の進展において、原病の活動性(腎症の場合は血糖値)が基本因子として重要である。それに加え血行動態・代謝因子異常も腎機能悪化を惹起する因子であるが、たんぱく質摂取はこれら血行動態や代謝因子に影響を与えると考えられてきた。これまでの動物実験の結果から、たんぱく質制限食の腎保護効果は、血行動態や代謝因子異常の改善に伴う糸球体高血圧是正や、糸球体毛細血管抵抗、および糸球体肥大の改善などを介していると考えられている。たんぱく質摂取制限が腎症の進展を抑制するかについて、疫学的検索により検証する。

解説

1. 1型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限の効果

1型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限食は、腎症の進展を抑制する可能性がある。

1987年にCiavarellaらによって糖尿病性腎症症例に対してたんぱく質制限食による尿中アルブミンの減少効果が初めて報告され¹⁾、さらに1989年のWalkerおよび1991年のZellerらの報告では、1型糖尿病症例を対象に約0.6 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限食を約3年間行うと、GFRの低下を約75%抑制することができることが示された^{2,3)}。1996年、1998年に報告された2件のメタ解析においても1型糖尿病症例では、たんぱく質制限食が尿アルブミンを減少

させ、腎機能低下の抑制効果があることが示されている^{4,5)}。2007年のK/DOQIガイドラインでは、これらの結果を参考に、たんぱく質制限食(0.8 g/kg 標準体重/日)を糖尿病の慢性腎臓病合併症例に推奨している^{a)}。一方、2008年に報告された腎症に対するたんぱく質制限食の有効性を検討した8件のRCT(1型あるいは2型糖尿病を含む)を対象としたメタ解析では、たんぱく質制限食による尿蛋白の減少効果は有意であるが、腎機能低下に対するたんぱく質制限食の効果は認められなかった⁶⁾。ただし、本メタ解析における対象症例の多様性、たんぱく質制限の実施状況、たんぱく質制限食による血糖低下効果などの交絡因子の関与があることに留意が必要である。

2. 2型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限の腎症進展抑制効果

2型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限の腎症進展抑制効果は明らかではない。しかし、CKDステージに合わせたたんぱく質制限を行うことにより、腎症の進展を抑制する効果は期待できる可能性はある。

わが国で行われた、たんぱく質制限食の2型糖尿病の顕性腎症に対する効果が報告されている⁹⁾。本試験はRCTで、2型糖尿病・顕性腎症症例112例(RA系阻害薬非投与症例)を対象とし、正常たんぱく質食群(標的たんぱく質1.2 g/kg 標準体重/日)とたんぱく質制限食群(同0.8 g/kg 標準体重/日)が5年間追跡・検討された。本試験では、たんぱく質制限のコンプライアンスを食事内容の聞き取り調査と24時間尿窒素排泄量により検討された。その結果、

聞き取り調査では2群間に推定たんぱく質摂取量に有意差を認めるが、尿中窒素排泄量に有意差はなく、両たんぱく質摂取量の検討結果に乖離を認めた。血清Cr 2倍化をエンドポイントとした検討においても、食事介入により腎機能悪化速度に変動があるものの有意差を認めず、また二次解析として、すべての症例における達成されたたんぱく質摂取量と腎機能低下の関連が検討されたが、相関関係は見出されなかった。このように、本試験において、i)たんぱく質制限食が実施困難なこと、ii)限定的なたんぱく質制限食の腎保護効果の可能性、が明らかとなった⁷⁾。2009年に発刊された、Cochrane review, Protein restriction for diabetic renal diseaseにおいても、i), ii)と同様の記載がなされている^{d)}。しかし、たんぱく質制限0.8 g/kg 標準体重/日が、実際に日本人における標的たんぱく質制限食として適切かどうかという点は検討すべきである。日本人の平均たんぱく質摂取量は欧米人より少なく、厚生労働省による日本人の食事摂取基準(2010年)では、健康人における推奨たんぱく質摂取基準値が0.9 g/kg 体重/日である。上記検討においても通常たんぱく質摂取群(標的たんぱく質摂取1.2 g/kg 標準体重/日)は、実際には約1 g/kg 標準体重/日のたんぱく質を摂取しているにすぎなかった。したがって、たんぱく質摂取0.8 g/kg 標準体重/日が効果的なたんぱく質制限食となっていたのかどうかを考慮すべきである。たんぱく質制限食の腎保護効果は、CKD(糖尿病性腎症はほとんど含まれていない)を対象に行われたMDRD研究(詳細は、第3章を参照)において、たんぱく質制限食(0.58 g/kg 標準体重/日)は通常たんぱく質食(1.3 g/kg 標準体重/日)と比べて腎機能悪化速度を抑制したことが示されている。さらにわが国から、非糖尿病慢性糸球体腎炎の腎不全(血清Cr 6 mg/dL)症例を対象として、超たんぱく質制限食(0.5 g/kg 標準体重/日未満)が腎機能低下を遅延させたことが報告されている。これらの結果が腎症に対しても同様に当てはめることができるかは今後の検討が必要である。

以上より、たんぱく質摂取制限の腎症の進展抑制に対する効果は明らかではない(特に2型糖尿病)。しかし、たんぱく質摂取制限の腎症の進展抑制に対

する効果を否定するものではなく、一定の腎保護効果は期待できる。したがって、CKD ステージ G3 : 0.8~1.0 g/kg 標準体重, G4 : 0.6~0.8 g/kg 標準体重のたんぱく質制限を基本として、C1 レベルで推奨することとした。超低たんぱく質食(標的たんぱく質摂取0.5 g/kg 標準体重/日未満)については、更なるエビデンスの蓄積は必要であるが、個々の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して行われるべきと考えられる。

文献検索

PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, protein restriction)にて1985年1月~2011年7月の期間で検索した。さらに、たんぱく質摂取制限の腎保護効果を考えるうえで重要と思われる文献をハンドサーチにて検索し、二次資料として参考にした。

参考にした二次資料

- 2007年 NKF KDOQI ガイドライン
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330(13) : 877-84.
- Evey AS, Greene T, Sarnak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48(6) : 879-88.
- 2009年 Cochrane review, Protein restriction for diabetic renal disease.
- Ideura T, Shimazui M, Morita H, Yoshimura A. Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure. *Contrib Nephrol* 2007 ; 155 : 40-9.

参考文献

- Ciavarella A, et al. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 407-13.(レベル 2)
- Walker JD, et al. *Lancet* 1989 ; 2 : 1411-5.(レベル 4)
- Zeller K, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 78-84.(レベル 2)
- Pedrin MT, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.(レベル 1)
- Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.(レベル 1)
- Pan Y, et al. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 660-6.(レベル 1)
- Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-45.(レベル 2)

CQ 10

多角的強化療法は糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B 早期腎症の発症・進展を抑制するため、血糖・血圧・脂質コントロールを含む、多角的強化療法を推奨する。多角的強化療法が顕性腎症以降の糖尿病性腎症の進展を抑制するかどうかは明らかではない。

背景・目的

糖尿病性腎症(以下、腎症)の発症・進展は、血糖・血圧コントロールなど個々のリスクを厳格に治療することにより抑制できることが示されているが、腎症患者では、しばしば高血圧症、脂質異常症を合併する。血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的強化療法が腎症の発症・進展を抑制するかについて、疫学的検索により検証する。

解説

PubMedにて、キーワードとして、“multifactorial intervention and diabetes”にて検索し、腎症の発症・進展に対する、少なくとも血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的強化療法の効果を検証した文献を検索した。その結果、1件のRCT¹⁾とその追跡調査²⁾および、1件のコホート研究³⁾が抽出された。

多角的強化療法の腎症の発症・進展への効果は、デンマークのステノ糖尿病センターにて行われたRCTであるSteno-2研究により示された¹⁾。微量アルブミン尿を呈する平均年齢55歳の2型糖尿病患者160例を対象に、標準療法群80例、強化療法群80例に無作為に分け、腎症の発症・進展は二次エンドポイントとして評価された。なお、尿中アルブミン排泄量が300 mg/日以上を腎症の発症とした。強化療法群は、血糖コントロールHbA1c 6.5%未満、収縮期血圧140 mmHg未満、拡張期血圧85 mmHg未満、総コレステロール値190 mg/dL未満、中性脂肪値150 mg/dL未満を目標とし、RA系阻害薬の投与(血圧に関係なく投与)、アスピリンの投与(虚血性心疾患・末梢血管疾患を有する者)、ビタミンC・E

などのサプリメントが投与された。また、食事(脂質:1日の摂取エネルギー量の30%未満の制限、飽和脂肪酸を10%未満に制限)、運動療法(軽度~中等度の運動を3~5回/週)が指導された。なお、2000~2001年は、デンマークの治療ガイドラインの変更に伴い、収縮期血圧130 mmHg未満、拡張期血圧80 mmHg未満、空腹時総コレステロール値175 mg/dL未満に変更された。その結果、平均7.8年の観察期間で、HbA1c、収縮期・拡張期血圧、総コレステロール値、LDL値、中性脂肪値、摂取脂肪量は、通常治療群と比較して強化療法群で有意に低下した。また治療内容の比較では、経口血糖降下薬、RA系阻害薬、スタチン、アスピリンの使用率は強化療法群で有意に高くなっていた。その結果、尿中アルブミン排泄量は、標準療法群で126 mg/日に対して、強化療法群で46 mg/日と有意な低下を示し、腎症の発症・進展リスクもハザード比0.39 [CI: 0.17-0.87]と有意に低下を示した。

さらに、Steno-2研究終了後、標準療法群63例にも強化療法を施行し、強化療法群67例とともに平均5.5年間の追跡調査が行われた。そのなかで、二次エンドポイントとして、腎症の発症・進展が評価された²⁾。追跡期間終了時には、標準療法群の血糖コントロール・血圧・脂質は、強化療法群とほぼ同等にまで改善されていたが、本試験の平均観察期間7.8年と合わせた通算観察期間13.3年間の腎症の発症・進展は、有意に強化療法群で低下しハザード比0.44 [CI: 0.25-0.77]、また、ESRDへ進展した症例数は、標準療法群で6例であったのに対して、強化療法群で1例と少なかった(p=0.04)。

また、正常アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者1,290例に対して、HbA1c 7.0%未満、血圧130/80

mmHg 未満, LDL 値 100 mg/dL 未満, 中性脂肪値 150 mg/dL 未満, HDL 40 mg/dL 以上(男性)/50 mg/dL 以上(女性)を目標に多角的治療を行い, 4 年間追跡したコホート研究において, 211 例(16.4%)に微量アルブミン尿が新規に出現した。微量アルブミン尿の出現は, HbA1c 7% 未満(ハザード比 0.729, 95%CI : 0.553-0.906, $p=0.03$), 収縮期血圧 130 mmHg 未満(ハザード比 0.645, CI : 0.491-0.848), HDL 40 mg/dL 以上(男性)/50 mg/dL 以上(女性)(ハザード比 0.7151, CI : 0.537-0.951)と関連性を示した³⁾。

推奨グレードは B としたが, 小規模な RCT に基づいていることに留意が必要である。また, 多角的強化療法の顕性腎症以降の腎症の進展を抑制するか

どうかは現在のところ明らかではない。

文献検索

PubMed(キーワード: multifactorial intervention and diabetes)にて, 1990 年 1 月~2011 年 11 月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Gaede P, et. al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.(レベル 2)
2. Gaede P, et. al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-91.(レベル 2)
3. Tu ST, et. al. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 155-61.(レベル 4)

CQ 11

多角的強化療法の糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため, 血糖・血圧・脂質コントロールを含む, 多角的強化療法を推奨する。

背景・目的

糖尿病は, 細小血管障害の発症のみならず, CVD の発症リスクも高める。また, 糖尿病性腎症(以下, 腎症)患者ではその多くが, 高血圧症, 脂質異常症を併発しており, それらの重複が CVD の発症リスクをさらに増加させる。したがって, 血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的治療が腎症の CVD を抑制するかについて, 疫学的検索により検証する。

解説

腎症における多角的強化療法の CVD 発症抑制効果は, Steno-2 研究において示された¹⁾。微量アルブミン尿を呈する平均年齢 55 歳の 2 型糖尿病患者 160 例を対象に, 標準療法群 80 例, 強化療法群 80 例に無作為に分け, 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳梗塞, 血行再建術, 四肢切断が, 一次エンド

ポイントとして評価された。その結果, 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳梗塞, 血行再建術, 四肢切断は, 強化療法群で 19 例, 33 イベント(24%)と, 標準療法における 35 例(40%)と比較して有意にリスクを減少させた(ハザード比 0.47CI : 0.24-0.73)。さらに, Steno-2 研究終了後, 標準療法群 63 例に対しても強化療法が行われ, 強化療法群 67 例とともに平均 5.5 年間の追跡調査が行われ, 一次エンドポイントとして, CVD 由来の複合死(非致死性脳梗塞, 非致死性心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 虚血による下肢切断)が評価された²⁾。追跡期間終了時には, 標準療法群の血糖コントロール・血圧・脂質は, 強化療法群とほぼ同等にまで改善されていたが, 本試験の平均観察期間 7.8 年と合わせた通算観察期間 13.3 年間の CVD は, 強化療法群で 25 例/51 イベント, 標準療法群で 48 例/158 イベントと, 強化療法群で有意に低下した。

推奨グレードは B としたが, 小規模な RCT に基

づいていることに留意が必要である。

■ 文献検索

PubMed(キーワード：multifactorial intervention and diabetes)にて1990年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Gaede P, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.(レベル2)
2. Gaede, P, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-91.(レベル2)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21