

8

糖尿病性腎症

ステートメント

① 診断 **グレードA** **コンセンサス**

すべての糖尿病患者では、定期的に検尿(微量アルブミン尿, 蛋白尿)と eGFR の測定をし, 糖尿病性腎症発症の早期発見に努めるべきである。

② 治療

① 血糖コントロール

- 厳格な血糖コントロール (目標 HbA_{1c} 6.5% 未満) は, 糖尿病性腎症の発症および進行を抑制する¹⁻⁴⁾. **グレードA** **レベル②**
- 顕性腎症期後期以降(ステージ 3~5 に相当)では経口糖尿病薬・インスリン治療の際に低血糖に対する注意が必要となり, 腎不全期(ステージ 4, 5 に相当)ではインスリン治療が原則である。

グレードB **コンセンサス**

② 血圧コントロール

- 高血圧を合併した糖尿病患者では, ACEI や ARB を中心とした降圧療法により, 130/80 mmHg 未満に管理する⁵⁻²⁷⁾. **グレードA** **レベル①**
- 尿蛋白が 1 g/日(または g/gCr)以上では平均血圧 92 mmHg 未満(125/75 mmHg に相当)を目標とする¹⁶⁾. **グレードB** **レベル②**
- ACEI や ARB は腎症の進行を抑制するため, 正常血圧の患者でも血圧に注意しつつ投与することが望ましい^{22, 23, 28-35)}. **グレードB** **レベル②**

③ 食事療法

- たんぱく質制限食は, 顕性腎症期以降(ステージ 3~5 に相当)の糖尿病性腎症の進行を抑制する可能性がある³⁶⁻⁴²⁾. **グレードC** **レベル②**
- ステージにかかわらず, 高血圧を合併している症例には減塩食の指導を行う. **グレードB**

コンセンサス

④ 多角的強化療法

- 2型糖尿病では厳格な血糖・血圧管理, ACEI や ARB の投与, HMG-CoA 還元酵素阻害薬による脂質低下, 低用量アスピリン, 抗酸化薬, 運動・禁煙指導のチーム医療による多角的強化治療により早期の腎障害の進行が抑制される^{43, 44)}. **グレードB** **レベル②**

解説

糖尿病は CKD と CVD の病態を促進する⁴³⁻⁵⁰。また、糖尿病性腎症は、わが国における維持透析（血液透析・腹膜透析）導入の原疾患の第 1 位である。さらに、透析導入後の糖尿病患者の生命予後も不良であり、日本透析医学会による全国集計でも、5 年生存率は約 50% と報告されている^{a)}。

1 糖尿病性腎症の臨床経過

1 型糖尿病における腎症は、微量アルブミン尿の出現により発症し、年間 10~20% 尿アルブミンが増加し、通常 10~15 年後に顕性腎症期 (CKD ステージ 3 に相当) に移行する。顕性腎症期以降 (ステージ 3~5 に相当) では、GFR が年間 2~20 mL/分/1.73 m² ずつ低下し、半数以上の症例で 10 年以内に末期腎不全に至る^{b)}。また、1 型糖尿病では、発症早期に GFR の顕著な増加、糸球体過剰濾過を呈する⁵¹⁾。

生活習慣の欧米化とともに増加しつつある 2 型糖尿病では、糖尿病発症時期が不明瞭であることや、1 型糖尿病に比して腎症発症前よりすでに高血圧を合併していることが多い。腎症を発症すれば、その臨床経過は 1 型糖尿病による腎症に類似

するものと考えられる^{c)}。

2 糖尿病性腎症の診断

微量アルブミン尿や蛋白尿を認めていなくても、GFR の低下を示す 1 型ないし 2 型糖尿病の患者が多数存在することが明らかになった⁵²⁻⁵⁸。また、正常アルブミン尿の症例は、GFR が低下しても、CVD の合併や腎死への進行が微量アルブミン尿期および顕性腎症期の症例より少ないという報告もある^{57, 58}。微量アルブミン尿あるいは蛋白尿陰性で GFR が低下している症例は、微量アルブミン尿や蛋白尿を呈する典型的な症例と腎障害の発症や進展機序が異なる可能性がある⁵⁹。したがって、糖尿病患者における微量アルブミン尿および蛋白尿の意義と GFR による CKD ステージ分類に関して、今後の検討が必要である。

CKD ステージは GFR 低下の予防を主眼としており、GFR 測定に重点を置いている。一方、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アルブミン尿および蛋白尿を重視している (表)。

しかし、いまだわが国における GFR < 60 mL/分/1.73m² に腎機能が低下した微量アルブミンあるいは蛋白尿を認めない糖尿病患者の腎予後および CVD リスクは不明であり、今後の前向き観察研究の成果が待たれる。それらエビデンスが明らかになれば、CKD 分類の基盤となっている GFR を考慮した新たな糖尿病性腎症の病期分類の作成につながる。

微量アルブミン尿については、午前中の随時尿を用いて尿中アルブミン (mg)/尿中 Cr (g) の測定を行い、3 回測定し、2 回以上 30~299 mg/gCr であれば、微量アルブミン尿と診断する。300 mg/gCr 以上であれば顕性蛋白尿と診断する。

糖尿病患者に糖尿病性網膜症が存在すれば、糖尿病性腎症である可能性が高い。網膜症を合併していない場合や糖尿病性腎症の自然経過から大き

表 糖尿病性腎症に関する合同委員会病期分類

病期	臨床的特徴	
	尿蛋白 (微量アルブミン尿)	GFR (CCr)
第 1 期 (腎症前期)	正常	正常ときに高値
第 2 期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常ときに高値
第 3 期 A (顕性腎症前期)	持続的蛋白尿	ほぼ正常
第 3 期 B (顕性腎症後期)	持続的蛋白尿	低下
第 4 期 (腎不全期)	持続的蛋白尿	著明低下 (血清 Cr 上昇)
第 5 期 (透析療法)	透析療法中	

糖尿病性腎症に関する合同委員会報告. 日腎会誌 2002; 44(1): i.

く外れるような病態が生じた場合には、糖尿病性腎症以外の疾患を疑い、腎生検などの精査が必要となる。

3 血糖コントロール

厳格な血糖コントロール(目標 HbA_{1c} 6.5% 未満)が、1型および2型糖尿病患者における糖尿病性腎症の発症および進行抑制に重要である¹⁻⁴。インスリン治療を行った2型糖尿病患者(正常～微量アルブミン尿；CKD ステージ 1, 2 に相当)を対象とした熊本スタディでは、10年後の腎症累積悪化率は、強化インスリン療法群(1日3回以上)にて従来インスリン療法群(1日1～2回の中間型インスリン注射)に比して有意に抑制された¹³。さらに同スタディから、HbA_{1c} 6.5%、空腹時血糖値 110 mg/dL、食後2時間血糖値 180 mg/dL 未満への血糖コントロールが、腎症の発症および進行を抑制しうる目標となることが示された。

顕性腎症期(CKD ステージ 1～3 に相当)において、血糖コントロールによって腎症の進行が阻止されるとの前向き研究の成果は発表されていない。

顕性腎症後期、つまり腎機能障害(CKD ステージ 3 に相当)時にはスルホニル尿素(SU)薬、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド系薬剤)は腎排泄性薬剤であるため慎重投与が望ましく、ビッグアナイド薬は禁忌である。α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン系薬は腎排泄性ではないが、チアゾリジン系薬のピオグリタゾン¹⁴は高度腎機能障害例では投与禁忌となっている。なお、2型早期糖尿病性腎症において、チアゾリジン系薬投与によるアルブミン尿減少作用が報告されているが、蛋白尿減少効果は報告されていない^{60, 61}。

腎不全期(CKD ステージ 4, 5 に相当)ではインスリン治療が原則となるが、インスリンの半減期が長くなるため低血糖に十分な注意が必要である。

4 血圧コントロール

1. 正常および微量アルブミン尿期(CKD ステージ 1, 2 に相当)における血圧コントロール

1型糖尿病における ACEI の糖尿病性腎症の発症と進行抑制効果が報告され³⁰⁻³⁵、2型糖尿病患者においても、ACEI や ARB による糖尿病性腎症の発症とその進行抑制作用が報告されている^{5-11, 13, 14, 19-24, 27-29}。最近の本邦での INNOVATION 研究の結果から、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者に対して ARB が腎症進行を抑制するとともに、高血圧を呈していない正常血圧患者においても腎症進行を抑制することが示された²³。

ACEI と ARB による腎機能障害の進行を抑制する効果が同等であることが、2型糖尿病での検討(DETAIL 研究)で示された^{17, 18}。一方、ACEI や ARB が他の降圧薬に比して腎症の進行を抑制する作用が優れているかどうかについてはさまざまな報告がなされている³³。2型糖尿病の早期の腎症患者を対象とした英国の UKPDS 試験(United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{4, 6}や本邦の J-MIND 試験¹²)において、L型 Ca 拮抗薬やβ遮断薬が ACEI と同等に腎症の進行を抑制する効果が示されている。最近の本邦での2型糖尿病の早期腎症患者を対象とした SMART 研究では、ARB によるアルブミン尿減少作用が L型 Ca 拮抗薬よりも優れていることが報告された²⁴。

ACEI と ARB 併用によるアルブミン尿減少効果に関しては、多くの小規模研究が実施されているが、単剤に比して有効であるとの報告¹⁴)と変わりはないとの報告²⁰)があり、いまだ一定の見解は得られていない。

以上より、微量アルブミン尿期(CKD ステージ 1, 2 に相当)では高血圧の有無にかかわらず ACEI や ARB の投与が推奨される。130/80 mmHg 未満を降圧目標とし、ACEI もしくは ARB 単独で降圧目標に到達しない場合は、長時間作用型 Ca 拮抗薬や利尿薬の併用が推奨される。なお、ACEI と ARB 両薬の併用も、高 K 血症および急

速な腎機能低下に留意しながらアルブミン尿の減少および病期進行の抑制効果を期待できる可能性はある。

2. 顕性腎症期および腎不全期(ステージ 3~5 に相当)における血圧コントロール

このステージにおいても腎機能保持と CVD の発症予防に 130/80 mmHg 未満の降圧目標が推奨されている^{d)}。また、ACEI により平均血圧 92 mmHg に降圧することによる蛋白尿減少効果などから、尿蛋白 1 g/日 (g/gCr) 以上では 125/75 mmHg 未満が降圧目標とされる^{16, e)}。この目標を達成するためには複数の降圧薬の併用が必要となることが多い。

2 型糖尿病の顕性腎症期 (CKD ステージ 3 に相当) の患者を対象とした本邦のコホート研究で、約 7 年間の追跡の結果、尿蛋白量が末期腎不全への進行の大きな危険因子となることが報告された⁶²⁾。RENAAL 研究のアジア人サブ解析結果からも、1 g/日以上尿蛋白と貧血が腎予後の「悪化を規定する」リスクであることが示された⁶³⁾。2 型糖尿病でネフローゼ症候群を呈する患者においても、収縮期血圧が 10 mmHg 低く管理されると高率に尿蛋白量が減少し、末期腎不全・死亡のリスクが有意に低下した結果が報告されている⁶⁴⁾。

腎機能障害の進行抑制効果は、1 型糖尿病患者に対する ACEI¹⁵⁾ と、2 型糖尿病での ARB による効果が報告されている^{25, 26)}。RENAAL 研究 (全体 1,513 例) には日本人が 96 例含まれている⁶⁵⁾。これらの報告に基づき、本邦にて 2006 年に同薬が「高血圧および蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症」患者において保険適用となった。これまでに、2 型糖尿病性腎症に対して ACEI の有用性を検討した大規模な RCT は報告されていないが、ARB と同等に腎機能障害の進行を抑制する効果を有することが示されている¹⁷⁾。なお、腎症の進行を抑制する効果に関して ARB と ACEI の併用療法と各々の単独投与との比較試験は、小規模の臨床試験が行われているのみで⁶⁶⁾、更なる検討が必要である。

本邦より CKD ステージ 3, 4 における L/N 型 Ca 拮抗薬と L 型 Ca 拮抗薬との比較試験の結果が報告された。ARB, ACEI などの RA 系阻害薬に加えて L/N 型を投与した群では 1 年後の蛋白尿が減少し、L 型 Ca 投与群では逆に増加していた⁶⁷⁾。ただし、糖尿病のサブグループでは有意差はみられていない。

抗アルドステロン薬の ACEI や ARB との併用による 2 型糖尿病患者における蛋白尿の減少効果も報告されている^{68, 69)}。腎機能の軽度低下した症例においては、RA 系阻害薬併用による高 K 血症や急速な腎機能低下に注意して管理する必要がある。

以上より、顕性腎症期以降 (CKD ステージ 3~5 の相当) でも、ACEI, ARB 投与により 130/80 mmHg 未満にコントロールすることが推奨される。それでも降圧目標に到達しない場合は長時間作用型 Ca 拮抗薬、利尿薬や抗アルドステロン薬を併用し、尿蛋白 1 g/日未満を目標としてコントロールすることが望ましい。

5 食事療法

1 型糖尿病患者におけるメタ解析にてたんぱく質制限食 (0.3~0.8 g/kg/日) による腎機能障害進行の予防効果が報告されている^{39, 40)}。一方、2 型糖尿病の患者を対象としたたんぱく質制限食の腎機能障害進行抑制作用に関する RCT の報告はない。多角的強化療法 (HbA_{1c} 6.5% 未満, 血圧 125/75 mmHg 未満, 0.8~1.0 g/kg/日のたんぱく質制限食指導) を行った本邦の検討によると、蛋白尿陰性化群では、摂取たんぱく質量は 0.8 g/kg/日に制限されていた⁷⁰⁾。糖尿病性腎症に関する現時点でのたんぱく質制限食には、腎機能障害進行を有意に抑制するというエビデンスに乏しいが、軽度に抑制する可能性はある³⁶⁻⁴²⁾。また、たんぱく質制限食による末期腎不全や死亡のリスクの軽減も報告されている⁵²⁾。たんぱく質制限食の目標値に関して明確なエビデンスがないため、エネルギー摂取量に注意をしながらステージに合わせた

指導を行う(第4章CKDと栄養を参照)。

現在のコンセンサスとしては、顕性腎症期(ステージ3~5に相当)の場合、あるいは尿蛋白量を減らしたい場合に、0.6~0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限を行う。

次に、減塩指導に関しては、循環血漿量の低下による降圧効果が、さらに、食塩感受性高血圧の患者では減塩によりインスリン抵抗性の改善や脂質の改善が期待される。また、ACEIやARBの降圧効果は減塩によって増強する。したがって、高血圧を合併した糖尿病では、腎症病期(CKDのステージ)にかかわらず食塩摂取量6 g/日未満の減塩指導が推奨される(第4章CKDと栄養を参照)。

6 運動療法

2型糖尿病患者は、肥満、高血圧、インスリン抵抗性、脂質異常症などを伴う場合が多く、運動療法によってこれら異常と血糖コントロールが改善されることが報告されている⁷¹⁻⁷³⁾。

糖尿病性腎症患者における運動療法が長期的に腎機能障害の進行を抑制する効果に関しては、エビデンスはない。正常および微量アルブミン尿期(CKDステージ1, 2に相当)では中等度以下の強度の運動を行うことがコンセンサスより推奨される。顕性腎症から腎不全期(CKDステージ3~5の相当)では散歩などを推奨し日常生活における身体活動量の極度の低下に注意する(第3章CKDと生活習慣を参照)。ただし、増殖性網膜症や虚血性心疾患を合併している場合には運動制限が必要となる。

7 その他の管理

1. 脂質管理

2型糖尿病ではHMG-CoA還元酵素阻害薬(ス

タチン)によるアルブミン尿の減少効果が報告されている⁷⁴⁾。また、中性脂肪低下作用を有するフィブラート薬によって、2型糖尿病患者のアルブミン尿の減少効果がFIELD試験などにて報告された^{75, 76)}。脂質代謝異常を伴う糖尿病性腎症では、スタチン系薬、フィブラート薬などによる加療が必要であるが、顕性腎症期以降(CKDステージ3~5に相当)では横紋筋融解症に注意を怠ってはならない。

2. 多角的強化療法

近年の本邦での早期の糖尿病性腎症患者を対象としたコホート研究結果によると、厳格な血糖コントロールおよびACEIやARBを含めた血圧管理により、アルブミン尿減少および寛解(微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への移行)が促進されることが報告された^{77, 78)}。また、アルブミン尿の減少した症例においては腎機能低下とCVDも抑制されていた⁵⁰⁾。さらに、2型糖尿病において、チーム医療による厳格な血糖・血圧管理、ACEIあるいはARB投与、HMG-CoA還元酵素阻害薬、低用量アスピリン投与、抗酸化薬、運動・禁煙指導などの多角的強化治療により早期糖尿病性腎症の進行や心血管イベント発生が抑制されることがSteno-2研究にて示された⁴³⁾。その研究終了から5年のフォローアップの結果、多角的強化治療群では、対照群に比して腎機能障害の進行や総死亡およびCVDによる死亡が有意に抑制されていた⁴⁴⁾。

上記のエビデンスより、早期腎症(CKDステージ1, 2に相当)から血糖コントロール(HbA_{1c} 6.5%未満)、血圧コントロール(ACEI, ARBを中心に130/80 mmHg未満)、脂質管理(スタチン系薬)、低用量アスピリン投与、生活指導などにより積極的に介入し、さらに病期の進行した糖尿病性腎症患者では摂取たんぱく質制限などの食事療法を併用することが推奨される。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. DCCT Research group, N Engl J Med 1993 RCT レベル②	1 型糖尿病患者(一次予防:726 例,二次予防:715 例)計 1,441 例	通常インスリン療法 (HbA _{1c} 9.1% ; 730 例) vs. 強化インスリン療法 (HbA _{1c} 7.2% ; 711 例) (平均 6.5 年)	強化インスリン療法によりアルブミン尿期 (RRR 39%), 顕性腎症期 (RRR 54%) への進行を抑制
2. Reichard P, N Engl J Med 1993 RCT レベル②	1 型糖尿病 102 例	通常インスリン療法 (HbA _{1c} 8.5% ; 54 例) vs. 強化インスリン療法 (HbA _{1c} 7.1% ; 48 例) (7.5 年)	強化インスリン療法によりアルブミン尿の増加を有意に抑制
3. Ohkubo Y, Diabetes Res Clin Pract 1995 RCT レベル②	日本, 2 型糖尿病 110 例	通常インスリン療法 (HbA _{1c} 9.4% ; 55 例) vs. 強化インスリン療法 (HbA _{1c} 7.1% ; 55 例) (8 年間)	強化インスリン療法により微量アルブミン尿期 (RRR 56%), 顕性腎症期 (RRR 100%) への進行を抑制
4. UKPDS 33, Lancet 1998 RCT レベル②	早期 2 型糖尿病患者 3,867 例	通常治療群 (HbA _{1c} 7.9%) vs. 強化治療群 (HbA _{1c} 7.0%) (10 年間)	強化治療により細小血管合併症の発症 (RRR 25%) を抑制. アルブミン尿, 顕性腎症, 血清 Cr の倍化を抑制
5. UKPDS 38, BMJ 1998 RCT レベル②	高血圧, 早期 2 型糖尿病患者 1,148 例	厳格降圧群 142/88 mmHg, カプトプリル (400 例), またはアテノロール (308 例) vs. 通常降圧群 157/87 mmHg (440 例) (8.4 年間)	観察期間 6 年目のみ, 厳格群でアルブミン尿の頻度が低下
6. UKPDS 39, BMJ 1998 RCT レベル②			
7. Schnack C, Diabetologia 1996 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 高血圧, 2 型糖尿病患者 105 例	ラミプリル (46 例) vs. アテノロール (45 例) (1 年間)	ラミプリル群にてアルブミン尿の増加を抑制
8. Shiba T, Diabetes Res Clin Pract 2000 RCT レベル②	日本, 微量アルブミン尿, 高血圧, 2 型糖尿病患者 39 例	デラプリル vs. マニジピン (20.7 カ月)	デラプリルにより顕性腎症への進行を抑制
9. Agardh CD, J Hum Hypertens 1996 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 高血圧, 2 型糖尿病患者 335 例	リシノプリル (168 例) vs. ニフェジピン徐放剤 (167 例) (1 年間)	リシノプリルによりアルブミン尿を減少

論文コード	対 象	方 法	結 果
10. HOPE Study Investigators, Lancet 2000 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 心血管病ハイリスク糖尿病患者 (97% 2型糖尿病) 3,577 例	ラミプリル (1,808 例) vs. プラセボ (1,769 例) (4.5 年間)	ラミプリルにより顕性腎症への進行を抑制 (RRR 24%)
11. Vellusi M, Diabetes 1996 RCT レベル②	高血圧2型糖尿病患者 (正常アルブミン尿: 26 例, 微量アルブミン尿: 18 例) 44 例	シラザプリル vs. アムロジピン (3 年間)	両群間で GFR 低下率, アルブミン尿に差を認めず.
12. Baba S, Diabetes Res Clin Pract 2001 RCT レベル②	日本, 蛋白尿陰性, 高血圧, 2 型糖尿病患者 436 例	エナラプリルまたはカプトプリル (228 例) vs. ニフェジピン徐放剤 (208 例) (2 年間)	両群間で腎機能障害, アルブミン尿, 腎症の進行に差を認めず.
13. Ruggenti P, N Engl J Med 2004 RCT レベル②	高血圧, 正常アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 1,204 例 BENEDICT	トランドラプリル vs. ベラパミル vs. 両者併用 vs. プラセボ投与 (3 年間)	トランドラプリル単独もしくはトランドラプリル/ベラパミル併用により微量アルブミン尿への進行を抑制. ベラパミル単独はプラセボと差を認めず.
14. Sengul AM, Diabetes Res Clin Pract 2006 RCT レベル②	高血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 192 例, トルコ	リシノプリル vs. テルミサルタン vs. 両者 (1 年間)	リシノプリルもしくはテルミサルタンによって降圧およびアルブミン尿減少効果を認め, 併用群ではさらに著効
15. Lewis EJ, N Engl J Med 1993 RCT レベル②	高血圧, 顕性腎症, 軽度腎機能低下, 1 型糖尿病患者 409 例. Captopril study	カプトプリル (207 例) vs. プラセボ (202 例) (3 年間)	カプトプリルにより血清 Cr 倍化 (RRR 48.5%), 腎死 (RRR 50.0%) が減少
16. Lewis JB, Am J Kidney Dis 1999 RCT レベル②	1 型糖尿病患者 129 例	ラミプリルを投与し平均血圧 92 mmHg 以下または 100~107 mmHg に目標血圧を設定 (2 年間)	目標平均血圧 92 mmHg 以下群にて有意に蛋白尿減少, 腎機能障害は両群間で有意差なし
17. Barnett AH, N Engl J Med 2004 RCT レベル②	早期腎症, 2 型糖尿病患者 250 例 DETAIL	テルミサルタン (120 例) vs. エナラプリル (130 例) 投与 (5 年間)	テルミサルタン投与による腎機能障害進行抑制効果 (GFR 減少抑制効果) はエナラプリル投与に比して劣らない.
18. Barnett AH, J Am Soc Nephrol 2006 RCT レベル②	高血圧, 早期腎症, 2 型糖尿病患者 250 例 DETAIL	エナラプリル vs. テルミサルタン (5 年間)	腎機能障害進行の抑制作用, 心血管イベントによる死亡には両群間で有意差は認めず.
19. Ravid M, Ann Intern Med 1998 RCT レベル②	正常血圧, 正常アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 156 例	エナラプリル (77 例) vs. プラセボ (79 例) (6 年間)	エナラプリルにより早期腎症への進行を予防 (エナラプリル 5/77, プラセボ 15/79).

論文コード	対 象	方 法	結 果
20. Ogawa S, Hypertens Res 2007 RCT レベル②	高血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 235 例	ニフェジピン (18 例) vs. テモカプリル (34 例) vs. カンデサルタン (40 例) vs. カンデサルタン + テモカプリル (1 年間)	テモカプリル, カンデサルタン, および両者投与群でアルブミン尿の減少作用. ARB・ACEI 少量併用は ARB 高用量と同等の効果
21. Parving HH, N Engl J Med 2001 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 高血圧, 2 型糖尿病患者 590 例 IRMA2	イルベサルタン 150 mg (195 例) vs. 300 mg (194 例) vs. プラセボ (201 例) (2 年間)	イルベサルタンにより顕性腎症への進行を抑制 (ハザード比 150 mg : 0.61, 300 mg : 0.30)
22. Viberti G, Circulation 2002 RCT レベル②	正常血圧もしくは高血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 332 例 MARVAL	バルサルタン (169 例) vs. アムロジピン (163 例) (6 カ月)	バルサルタンによりアムロジピンに比して降圧非依存性にアルブミン尿が有意に減少し, アルブミン尿もより高率に陰性化
23. Makino H, Diabetes Care 2007 RCT レベル②	正常血圧もしくは高血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 527 例. INNOVATION	テルミサルタン vs. プラセボ (平均 1.3 年)	テルミサルタン投与は用量依存的に顕性腎症への進行を有意に抑制し, アルブミン尿を高率に陰性化
24. SMART group, Diabetes Care 2007 RCT レベル②	高血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 153 例 SMART	バルサルタン vs. アムロジピン (2 カ月)	バルサルタン投与はアムロジピン投与に比して降圧非依存性にアルブミン尿増加率を有意に抑制し, アルブミン尿も高率に陰性化
25. Lewis EJ, N Engl J Med 2001 RCT レベル②	高血圧, 顕性腎症, 軽度腎機能低下, 2 型糖尿病患者 1,715 例 IDNT	イルベサルタン (579 例) vs. アムロジピン (569 例) vs. プラセボ (569 例) (平均 2.6 年)	イルベサルタンにより腎機能障害の進行および末期腎不全への進行を抑制. アムロジピンはプラセボと差を認めず.
26. Brenner BM, N Engl J Med 2001 RCT レベル②	顕性腎症, 軽度腎機能低下, 2 型糖尿病患者 1,513 例, 日本人 96 例 RENAAL	ロサルタン (751 例) vs. プラセボ (762 例) (平均 3.6 年)	ロサルタンにより降圧非依存性に血清 Cr 倍化, 末期腎不全への進行を有意に抑制
27. Sano T, Diabetes Care 1994 RCT レベル②	日本, 微量アルブミン尿, 高血圧, 2 型糖尿病患者 (管理済み) 52 例	エナラプリル (23 例) vs. プラセボ (25 例) (4 年間)	エナラプリルによりアルブミン尿を減少
28. Ravid M, Ann Intern Med 1993 RCT レベル②	正常血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 94 例	エナラプリル (49 例) vs. プラセボ (45 例) (5 年間)	エナラプリルによりアルブミン尿増加・腎機能障害進行を抑制
29. Ahmad J, Diabetes Care 1997 RCT レベル②	正常血圧, 微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 103 例	エナラプリル (52 例) vs. プラセボ (51 例) (6 年間)	エナラプリルにより顕性腎症への進行を抑制 (エナラプリル 4/52, プラセボ 12/51)

論文コード	対 象	方 法	結 果
30. Viberti G, JAMA 1994 RCT レベル②	正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病患者 92例	カプトプリル(46例)vs. プラセボ(46例) (1年間)	カプトプリルにより顕性腎症への進行を抑制(カプトプリル 4/46, プラセボ 12/46)
31. Laffel LM, Am J Med 1995 RCT レベル②	正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病患者 143例	カプトプリル(67例)vs. プラセボ(70例) (2年間)	カプトプリルにより顕性腎症への進行を抑制(RRR 67.8%). 腎機能(CCr)低下を抑制
32. Microalbuminuria Captopril Study Group, Diabetologia 1996 RCT レベル②	正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病患者 235例	カプトプリル(116例)vs. プラセボ(119例) (2年間)	カプトプリルにより顕性腎症への進行を抑制(RRR 69.2%)
33. Crepaldi G, Diabetes Care 1998 RCT レベル②	正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病患者 92例	リシノプリル(33例)vs. ニフェジピン(26例)vs. プラセボ(34例) (3年間)	リシノプリルとニフェジピンにより顕性腎症への進行を抑制(リシノプリル 2/32, ニフェジピン 2/26, プラセボ 7/34)
34. Katayama S, Diabetes Res Clin Pract 2002 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 1型糖尿病, 正常血圧者が主(79例)	イミダプリル(26例)vs. カプトプリル(25例)vs. プラセボ(26例) (3年間)	イミダプリル, カプトプリルによりアルブミン尿の減少
35. ACE Inhibitor in Diabetes Nephropathy Trialist Group, Ann Intern Med 2001 メタ解析 レベル①	正常血圧, 微量アルブミン尿, 1型糖尿病患者	12のトライアルから得られた698例の1型糖尿病患者について, 顕性蛋白尿への進行をACEI群とプラセボ群とで比較	ACEIにより顕性腎症への進行を有意に抑制
36. Zeller K, N Engl J Med 1991 RCT レベル②	顕性腎症, 1型糖尿病患者 35例	たんぱく質制限食(0.6g/kg IBW; 20例)vs. 通常たんぱく質食(1.0g/kg IBW; 15例) (37.1カ月)	たんぱく質制限食によりGFR低下は抑制され, 蛋白尿が減少
37. Dullaart RP, Diabetes Care 1993 RCT レベル②	早期腎症, 1型糖尿病患者 31例	たんぱく質制限食(0.7g/kg IBW; 14例)vs. 通常たんぱく質食(1.1g/kg IBW; 16例) (2年間)	たんぱく質制限食によりアルブミン尿が減少
38. Hansen HP, Kidney Int 2002 RCT レベル②	顕性腎症, 1型糖尿病患者 82例	たんぱく質制限食(0.6g/kg/日, 実際は0.89g/kg/日)vs. 通常たんぱく質食(1.0g/kg/日) (4年間)	GFR低下は両群間で差はなく, 末期腎不全や死亡がたんぱく質制限食にて減少(10% vs. 27%, RR 0.23)

論文コード	対 象	方 法	結 果
39. Pedrini MT, Ann Intern Med 1996 メタ解析 レベル①	非糖尿病性腎疾患患者 1,413 例, 1 型糖尿病患者 108 例	非糖尿病性腎疾患患者 1,413 例を含む 5 件のスタディと, 1 型糖尿病患者 108 例を含む 5 件のスタディのメタ解析	非糖尿病性腎疾患においても 1 型糖尿病においても, たんぱく質制限食は腎機能障害進行を有意に抑制し, 両疾患間で抑制の程度に有意差を認めず.
40. Kasiske BL, Am J Kidney Dis 1998 メタ解析 レベル①	1,919 例: 大半が非糖尿病	13 件の RCT と 11 件の非ランダム化比較試験をもとにメタ解析	たんぱく質制限食により糖尿病では非糖尿病に比して GFR 低下が遅延する.
41. Robertson L, Cochrane Database Syst Rev 2007 システマティック レビュー レベル①	1 型と 2 型糖尿病に関する 12 件のスタディ	たんぱく質制限食で 4 カ月以上経過を追った 12 件のスタディのシステマティックレビュー	1 型ないし 2 型糖尿病ともに腎機能障害の進行に関して有意差を認めなかった. 末期腎不全または死亡の RR は 0.23 (CI 0.07-0.72) であった.
42. Pijls LT, Nephrol Dial Transplant 1999 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 121 例	たんぱく質制限食指導 (58 例) vs. 通常食 (63 例) (1 年間)	たんぱく質制限食指導により, たんぱく質摂取量が 0.1 g/kg 減少し, アルブミン尿が 14% 減少
43. Gaede P, N Engl J Med 2003 RCT レベル②	2 型糖尿病患者 160 例, 白人	微量アルブミン尿を有する患者を厳格治療群と通常治療群に分け, 7.8 年追跡. 多角的強化治療 (80 例) vs. 標準的治療 (80 例)	強化治療は, 心血管死亡 (0.47, 0.24-0.73), 顕性腎症の進行 (0.39, 0.17-0.87) を抑制した. また, アルブミン尿の排泄も減少させた.
44. Gaede P, N Engl J Med 2008 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 160 例. Steno-2 研究のフォローアップ	多角的強化治療 (80 例) vs. 標準的治療 (80 例) (介入終了後平均 5.5 年間)	多角的強化治療群では, 総死亡, 心血管疾患による死亡, 顕性腎症, 末期腎不全への進行が有意に抑制された.
45. Dinneen SF, Arch Intern Med 1997 メタ解析 レベル④	2 型糖尿病患者 2,138 例	論文 264 編のうち, 11 のコホート研究を選択して解析	微量アルブミン尿は, 死亡 (2.4, 95%CI 1.8-3.1), 心血管障害発症・死亡 (2.0, 1.4-2.7) のリスクになる.
46. Adler AI, Kidney Int 2003 コホート研究 レベル④	UKPDS の 5,097 例の 2 型糖尿病患者, 白人	腎症進行の頻度と, 各病期の死亡・心血管死亡の関係を解析	10 年間の追跡で, 微量アルブミン尿 24.9%, 顕性腎症 5.3%, 腎機能の低下 (血清 Cr 1.96 mg/dL 以上) 0.8% に出現. 心血管死は, 腎症なし 0.7%/年, 微量アルブミン 2.0%/年, 顕性腎症 3.5%/年, 腎機能の低下 12.1%/年であった. UKPDS 研究においては, 死亡率が腎症の進行を上回る.
47. Gerstein HC, JAMA 2001 コホート研究 レベル④	HOPE 研究の解析. 糖尿病患者 3,498 例, 白人. 1 つ以上の心血管病のリスクを有する.	心血管イベント, 死亡, 心不全による入院とアルブミン尿の関係を解析. 観察期間 5 年	糖尿病患者にて, 32.6% に微量アルブミン尿を認めた. アルブミン尿は, 心血管病のリスク (1.87, 1.55-2.25) になり, アルブミン尿の量が増加するに伴いリスクも増大した. 心血管のリスクの増大は, 微量アルブミン以下でもみられた.

論文コード	対 象	方 法	結 果
48. Bruno G, Diabetologia 2005 コホート研究 レベル④	2型糖尿病患者 1,565例, 白人	尿中アルブミン排泄量とフィブリノーゲン、心血管死の関係を、Cox 比例ハザードモデルで解析。観察期間 11 年	アルブミン排泄量、特に顕性腎症は心血管死の独立したリスクであった(2.18, 1.62-2.94)。フィブリノーゲンも独立したリスクであったが、両者には相乗効果は認めなかった。
49. Gaede P, Nephrol Dial Transplant 2004 コホート研究 レベル④	2型糖尿病患者 151例	微量アルブミン尿を有する患者を、降圧・血糖管理をし、7.8年追跡し、GFR (Cr-EDTA)を測定	46例が正常アルブミン尿へ、47例が顕性腎症に進行した。GFRの減少は、改善群で 2.3 ± 0.4 mL/分/年、維持群で 3.7 ± 0.4 mL/分/年、進行群で 5.4 ± 0.5 mL/分/年であった。血圧・血糖の改善が病期改善に有効であった。 微量アルブミンを有する2型糖尿病の患者で、治療によりアルブミン尿が減少すると、長期にわたり腎機能が改善する。
50. Araki S, Diabetes 2007 コホート研究 レベル④	2型糖尿病患者216例, 日本人	微量アルブミン尿を有する患者を、降圧・血糖管理をし、8年追跡し、尿アルブミン・eGFRと心血管病の発症を検討	アルブミン排泄量が50%減少すると、減少しない群と比較して、心血管病の発症が有意に減少(0.38, CI 0.16-0.91)した。さらに、減少群では有意にeGFRの低下が少なかった(1.8 mL/分/年 vs. 3.1 mL/分/年)。
51. Mogensen CE, N Engl J Med 1984 コホート研究 レベル④	アルブミン尿 150 μ g/分 未満の1型糖尿病患者	顕性腎症への進行を観察	観察開始時のアルブミン尿 15 μ g/分以上の患者は顕性腎症に進行する率が高頻度であったが、15 μ g/分未満の患者は進行リスクが低かった。
52. MacIsaac RJ, Diabetes Care 2004 横断・コホート研究 レベル⑤	2型糖尿病患者 309例	Tc-DTPAにてGFRを測定	36%の患者が、GFR 60 mL/分/1.73 m ² の腎機能低下を認めた。腎機能低下者の39%が正常アルブミン尿、35%が微量アルブミン尿、26%が顕性腎症を呈していた。34例の腎機能の経過の推移は、腎症の病期(アルブミン尿の程度)と関連を認めなかった。 正常アルブミン尿でも腎機能の低下がみられる可能性がある。
53. Middleton RJ, Nephrol Dial Transplant 2006 横断研究 レベル⑤	2型糖尿病患者 7,596例	MDRD法のeGFRと、24時間のアルブミン尿排泄を測定	eGFRが60 mL/分/1.73 m ² 未満の患者のうち48.8%が正常アルブミン尿であり、45.3%に血清Cr(約1.35 mg/dL)の上昇を認めた。
54. Retnakaran R, Diabetes 2006 コホート研究 レベル④	UKPDSの5,102例の 2型糖尿病患者, 白人。 正常アルブミン尿 (4,103), 正常血清Cr (5,032)	アルブミン尿、もしくは、腎機能低下(Cockcroft式でGFR < 60 mL/分/1.73 m ² もしくは、Cr倍加)のリスクを多変量ロジスティック回帰モデルにて解析。平均15年追跡	38%がアルブミン尿、28%が腎機能低下を示した。腎機能低下の51%に前もってアルブミン尿の出現を認めなかった。アルブミン尿と腎機能低下の危険因子の差異が認められた。
55. Babazono T, Diabetologia 2006 コホート研究 レベル④	2型糖尿病患者 464 例, 日本人	血清Cr 2.0 mg/dL未満の正常・微量アルブミン尿患者を平均5年追跡し、MDRDによるeGFRの変化を追跡	血圧、eGFR、アルブミン排泄量、貧血がGFRの低下と有意に関連した。顕性腎症を認めなくても、年間約2~3 mL/分の腎機能の低下がみられた。 注: 貧血とGFRの変化をみた研究
56. Knobler H, J Am Coll Cardiol 2004 コホート研究 レベル④	無症状・冠動脈疾患 のない2型糖尿病患者 269例	病歴やSPECTによる負荷シンチグラフィ。CAGにて、冠動脈疾患の有無を平均2.3年追跡。腎機能はCockcroft式で評価	29%が腎機能低下(CCr < 60/分)を呈し、そのうち35%は正常アルブミン尿であった。腎機能低下は冠動脈疾患の有意なリスクであった(OR 2.2, 1.1-4.6)。しかし、アルブミン尿や蛋白尿は冠動脈疾患のリスクではなかった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
57. Rigalleau V, Diabetes Care 2007 コホート研究 レベル④	eGFR 60 mL/分/1.73 m ² 未満の糖尿病患者 69 例	Cr-EDTA による iGFR を測定. また, 臨床経過を平均 38 カ月追跡	eGFR と iGFR には有意差を認めなかった. 正常アルブミン尿群(15 例)には, 透析導入や死亡を認めなかった. しかし, 微量アルブミン尿群には透析(2/36), 死亡(3/36), 顕性腎症群には透析(10/38), 死亡(7/38)を認めた.
58. Bruno G, Diabetologia 2007 コホート研究 レベル④	2 型糖尿病患者 1,538 例	11 年の population-based cohort において, MDRD による eGFR, アルブミン尿, 心血管死との関係を追跡	eGFR(60 mL/分/1.73 m ²) の腎機能低下は 34.3% に認め, 腎機能低下は心血管死のリスク(HR 1.23 1.03-1.47)であった. しかし, eGFR の低下による心血管死のリスク増加は, 顕性腎症群にしか認められなかった.
59. Caramori ML, Diabetes 2003 横断研究 レベル⑤	10 年以上経過している 1 型糖尿病患者, 正常アルブミン尿患者 105 例	GFR(36 例 iohalamate, 残り 24 時間 CCr)90 mL/分/1.73 m ² 以上と以下の群で, 腎生検にて糸球体病変を比較	GFR が低下している群にて有意に糸球体病変の悪化がみられた. さらに, 低下群で網膜症, 高血圧を高率に認めた. アルブミン尿が出現しなくても糸球体病変が出現し, 腎機能が低下する可能性がある.
60. Nakamura T, Diabetes Metab Res Rev 2006 RCT レベル②	微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 68 例	ピオグリタゾン(17 例)vs. グリベンクラミド(18 例) vs. ボグリボース(17 例) vs. ナテグリニド(16 例)(1 年間)	ピオグリタゾン群のみでアルブミン尿と尿 L-FABP を抑制
61. Pistrosch F, Diabetes 2005 ランダム化クロスオーバー試験 レベル②	微量アルブミン尿, 2 型糖尿病患者 19 例	ロシグリタゾン vs. プラセボ投与, クロスオーバー試験(3 カ月)	ロシグリタゾン投与にて糸球体過剰濾過(GFR 上昇)およびアルブミン尿が抑制された.
62. Yokoyama H, Diabetologia 1997 コホート研究 レベル④	腎機能低下, 2 型糖尿病患者 182 例	約 7 年間の追跡調査	蛋白尿が末期腎不全の重要な危険因子であった. ACEI は末期腎不全への進行を有意に抑制
63. Chan JC, Diabetes Care 2004 RCT レベル②	高血圧, 糖尿病性腎症, 2 型糖尿病患者 252 例	RENAAL study よりアジア人に関して検討. ロサルタン(117 例)vs. プラセボ(135 例)(平均 3.2 年)	ロサルタンにより腎機能障害進行を 36% 抑制し, 蛋白尿を 47% 減少
64. Rossing K, Diabetologia 2005 コホート研究 レベル④	2 型糖尿病, 顕性腎症, ネフローゼ症候群患者 79 例	平均 6.5 年間の追跡調査	22 例は 0.85 g/日未満に尿蛋白が減少. 収縮期血圧が 24 mmHg 以上低下した群で高率に尿蛋白減少. 尿蛋白減少群では腎不全, 死亡のリスクが減少
65. Kurokawa K, Clin Exp Nephrol 2006 RCT レベル②	高血圧, 糖尿病性腎症, 2 型糖尿病患者 96 例	RENAAL study より日本人に関して検討. ロサルタン(44 例)vs. プラセボ(52 例)(平均 2.8 年)	ロサルタンにより腎機能障害進行(RRR 45%)および蛋白尿, 末期腎不全, 総死亡数を抑制

論文コード	対 象	方 法	結 果
66. Rossing K, Diabetes Care 2003 ランダム化クロス オーバー試験 レベル②	高血圧, 顕性腎症, 2 型糖尿病患者 20 例. ACEI 内服	カンデサルタン vs. プラセボ投与(2カ 月)	カンデサルタン・ACEI 併用により ACEI 単独群に 比してアルブミン尿を減少
67. Fujita T, Kidney Int 2007 ランダム化オープン ラベル試験 レベル②	高血圧, CKD, 2 型糖 尿 病 患 者 339 例. RAS 阻害薬内服 CARTER	シルニジピン (179 例)vs. アムロジピン (160 例) (1 年間)ACEI or ARB と 併用	降圧効果は両群間に差はなく, シルニジピンにより 蛋白尿が有意に減少. ただし糖尿病性腎症群で もシルニジピンにより蛋白尿の有意な減少はみられ なかった.
68. Rossing K, Diabetes Care 2005 ランダム化クロス オーバー試験 レベル②	高血圧, 顕性腎症, 2 型糖尿病患者 21 例	スピロラクトン もしくはプラセボ投 与, クロスオーバー試験(2カ月) ACEI or ARB と併用	スピロラクトンによりアルブミン尿が減少(33% 減 少)
69. van den Meiracker AH, J Hypertens 2006 RCT レベル②	高血圧, 顕性腎症, 2 型糖尿病患者 59 例	スピロラクトン (29 例)vs. プラセボ(30 例) (1 年間) ACEI or ARB と併用	スピロラクトンによりアルブミン尿が低下. eGFR はスピロラクトンにより治療開始後 3 カ月は顕著 に低下するも, その後の低下速度は改善
70. 赤井裕輝, 糖尿病合併症 2005 比較研究 レベル③	1 および 2 型糖尿病, 顕性腎症患者 12 例	インスリン療法・降圧療法・たんぱく 質制限食指導を行い, 尿蛋白消失群 と未消失群にて解析	尿蛋白消失群では未消失群に比して食事たんぱ く質摂取量が有意に少なかった.
71. Boule NG, JAMA 2001 メタ解析 レベル①	2 型糖尿病患者, 8 週 間以上の運動療法(11 件の controlled clinical trials)	運動療法(154 例)vs. 対照(156 例)	運動療法により, 体重減少に差は認めず, HbA _{1c} は有意に改善(-0.66%)
72. Balducci S, Diabetes Care 2004 RCT レベル②	2 型糖尿病患者 120 例, イタリア	運動療法(62 例)vs. 対照(58 例), 運動療法は有酸素運動とレジスタンス 運動を 30 分ずつ, 週 3 回(1 年間)	運動療法により, BMI(-1.3), HbA _{1c} (-1.2%), LDL-C(-6 mg/dL), 収縮期血圧(-4 mmHg) と改善
73. Yokoyama H, Diabetes Care 2004 非ランダム化比較試 験 レベル③	2 型糖尿病患者 40 例. 日本	食事 + 運動療法 (29 例)vs. 食事療 法のみ(11 例) (3 週間)	運動療法追加群にて, HOMA-IR 低下(-1.3)
74. Tonolo G, Diabetes Care 1997 ランダム化クロス オーバー試験 レベル②	2 型糖尿病, 微量アル ブミン尿, 正常血圧, 高コレステロール血症 患者 19 例	シンバスタチン (20 mg/日)もしくはプ ラセボ投与, クロスオーバー試験(1 年間)	シンバスタチンにより腎機能には変化なし. アルブ ミン尿が 25% 減少

論文コード	対 象	方 法	結 果
75. Keech A, Lancet 2005 RCT レベル②	2 型糖尿病患者 9,795 例 FIELD	フェノフィブラート(200 mg/日:4,895 例) vs. プラセボ(4,900 例) (平均 5 年間)	フェノフィブラートにより心血管イベント発症が減少 し, アルブミン尿の増加を有意に抑制
76. Ansquer JC, Am J Kidney Dis 2005 RCT レベル②	正常もしくは微量アルブ ミン尿, 2 型糖尿病患 者 314 例 DAIS	フェノフィブラート vs. プラセボ投与(平 均 3 年間)	フェノフィブラート投与群にてアルブミン尿増悪を 抑制, 特に正常アルブミン尿から微量アルブミン 尿への進行を有意に抑制(フェノフィブラート 3/ 101, プラセボ 20/113)
77. Araki S, Diabetes 2005 コホート研究 レベル④	日本人, 微量アルブミン 尿, 2 型糖尿病患者 216 例	約 6 年間の追跡調査	血糖, 血圧, 脂質管理良好群にてアルブミン尿減 少, 正常アルブミン尿への寛解が多くみられた.
78. Yamada T, Diabetes Care 2005 コホート研究 レベル④	日本人, 2 型糖尿病, 正 常アルブミン尿 179 例, 微量アルブミン尿 94 例	約 8 年間の追跡調査	血糖, 血圧管理良好群にて腎症の進行が抑制さ れた.

文 献

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.
2. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 304-309.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. 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* 1995 ; 28 : 103-117.
4. 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* 1998 ; 352 : 837-853.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-713.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713-720.
7. Schnack C, Hoffmann W, Hopmeier P, Scherthner G. Renal and metabolic effects of 1-year treatment with ramipril or atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1611-1616.
8. Shiba T, Inoue M, Tada H, Hayashi Y, Okuda Y, Fujita R, Makino F, Takahashi C, Kageyama S, Kitamura S, Iwamoto Y. Delapril versus manidipine in hypertensive therapy to halt the type-2-diabetes-mellitus-associated nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 ; 47 : 97-104.
9. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angolkort B, Batnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996 ; 10 : 185-192.
10. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-259.
11. Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoi AM, Fioretto P, Nosadini R. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996 ; 45 : 216-222.
12. Baba S. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 ; 54 : 191-201.
13. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeba M, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1941-1951.
14. Sengul AM, Altuntas Y, Kürklü A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 71 : 210-219.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462.
16. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 809-817.
17. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J : Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1952-1961.
18. Barnett AH. Preventing renal complications in type 2 diabetes : results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : S132-S135.
19. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 982-988.
20. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Naka K, Tsubono Y, Ito S. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 325-334.
21. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P : Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-878.
22. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002 ; 106 : 672-678.
23. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S : INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1577-1578.
24. Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes : Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1581-1583.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I : Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-860.
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S : RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular

- outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
27. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Hotta N, Sakamoto N. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 420-424.
 28. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 577-581.
 29. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1576-1581.
 30. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994 ; 271 : 275-279.
 31. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995 ; 99 : 497-504.
 32. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 587-593.
 33. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusano F, Spalluto A, Vanasia A, Villa GM, Nosadini R. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 104-110.
 34. Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, Sasaki N, Matsuura N, Tajima N, Urakami T, Uchigata Y, Ohashi Y. 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* 2002 ; 55 : 113-121.
 35. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 370-379.
 36. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 78-84.
 37. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 483-492.
 38. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 220-228.
 39. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-632.
 40. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-961.
 41. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17 ; (4) : CD002181.
 42. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1445-1453.
 43. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-393.
 44. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 7 : 358 : 580-591.
 45. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systemic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1413-1418.
 46. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : The United Kingdom prospective study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003 ; 63 : 225-232.
 47. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S ; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001 ; 286 : 421-426.
 48. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P; Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes : the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 427-434.
 49. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2748-2788.
 50. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patient with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1727-1730.
 51. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 89-93.
 52. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jermus G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 195-200.
 53. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, Kalra PA, O'Donoghue DJ, New JP. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 88-82.
 54. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factor for renal dysfunction in type 2 diabetes U.K prospective diabetes study 74. *Diabetes* 2006 ; 55 : 1832-1839.
 55. Babazono T, Hanai K, Suzuki K, Kiuchi Y, Inoue A, Tanaka M, Tanaka

- N, Hase M, Ishii A, Iwamoto Y. Lower haemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 1387-1393.
56. Knobler H, Zornizki T, Vered S, Oettinger M, Levy R, Caspi A, Faraggi D, Livschitz S. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients : Predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 2142-2148.
 57. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Beauvieux MC, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients : a lower-risk group. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2034-2039.
 58. Bruno G, Merletti F, Bargero G, Novelli G, Melis D, Soddu A, Perotto M, Pagano G, Cavallo-Perin P. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes : the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 941-948.
 59. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1036-1040.
 60. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H. Effect of pioglitazone on urinary liver-type fatty acid-binding protein concentrations in diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2006 ; 22 : 385-389.
 61. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2206-2211.
 62. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 405-411.
 63. Chan JC, Wat NM, So WY, Lam KS, Chua CT, Wong KS, Morad Z, Dickson TZ, Hille D, Zhang Z, Cooper ME, Shahinfar S, Brenner BM, Kurokawa K : Asian RENAAL Study Investigators. Renin-angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes. An Asian perspective from the RENAAL Study. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 874-879.
 64. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 2241-2247.
 65. Kurokawa K, Chan JC, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Zhang Z. Renin-angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes : a subanalysis of Japanese patients from the RENAAL study. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 193-200.
 66. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy : a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2268-2274.
 67. Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K : Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1543-1549.
 68. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy : a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2106-2112.
 69. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy : Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 2285-2292.
 70. 赤井裕輝, 早坂恭子, 平井 敏, 他. 緩やかでよいが低蛋白食はやはり必要である. *糖尿病合併症* 2005 ; 19 : 151-155.
 71. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001 ; 286 : 1218-1227.
 72. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Falluca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 841-842.
 73. Yokoyama H, Emoto M, Araki T, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y. Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1756-1758.
 74. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, Atzeni MM, Melis MG, Maioli M. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1891-1895.
 75. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M : FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1849-1861.
 76. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G : DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes : results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 485-493.
 77. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-2987.
 78. Yamada T, Komatsu M, Komiya I, Miyahara Y, Shima Y, Matsuzaki M, Ishikawa Y, Mita R, Fujiwara M, Furusato N, Nishi K, Aizawa T. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control : the Kashiwa study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2733-2738.

参考にしたガイドラインなど

- a. 日本透析医学会編. 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2006年12月31日現在). 日本透析医会誌 2007.
- b. American Diabetes Association : Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003 ; 22 : S94-98.
- c. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1127-1133.
- d. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein FM, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J, National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : A consensus approach. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 646-661.
- e. Gross JL, Canani LH, de Azevedo MJ, Caramori ML, Silveiro SP, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy : Diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005 ; 28 : 164-176.