

## トピックス

## II. 病態と治療

## 7. 糖尿病性腎症

和田 隆志

## 要 旨

糖尿病性腎症は新規透析導入例の最大の原因疾患であり、その腎、心血管病変ならびに生命予後の改善は医学的、社会的に喫緊の課題である。早期腎症は微量アルブミン尿が出現した時点で臨床的に診断されることから、尿アルブミン値測定が重要である。血糖・血圧・脂質コントロールなどの多角的強化療法を通じて、糖尿病性腎症の寛解も報告されるようになってきた。高齢化社会を背景にした病態のさらなる解明、治療法の確立とともにいっそうの予後の改善が期待される。

〔日内会誌 102 : 1152~1158, 2013〕

**Key words** 糖尿病性腎症, アルブミン尿, 腎機能

## はじめに

糖尿病性腎症の予後改善は医学的、社会的に重要な課題である。その予防からはじまり、早期診断、病態解明、より適切な治療など腎ならびに生命予後の改善に向けた総合的な取り組みが一層求められている。さらに、2011年末の統計において、透析導入時の平均年齢は66.14歳と前年より0.05歳微増している。さらに、糖尿病による透析患者全体では66.73歳と0.2歳増加している。したがって、超高齢化社会において、糖尿病性腎症の病態の理解と発症・進展の制御、そして最終的に健康寿命をのばすことは重要な課題である。本稿では、糖尿病性腎症の診断、

病期分類、病態ならびに治療について最近の知見を中心に記載する。

## 1. 糖尿病性腎症の診断

糖尿病性腎症は高血糖による細小血管障害により生じる。現時点では、早期糖尿病性腎症は臨床的に微量アルブミン尿が出現した時点で診断される。診断に際して、ある程度以上の糖尿病罹病期間(約5年以上)、他の糖尿病性合併症(網膜症、神経障害)の存在、高度の血尿を認めないことなどが参考になる。2005年(平成17年)に日本腎臓学会・日本糖尿病学会腎症合同委員会から報告された早期診断基準を表1に示す。このなかでも、尿中アルブミン値の重要性

金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学, 同 附属病院腎臓内科

Progressive Renal Diseases : Recent advances in Diagnosis and Treatments. Topics : II. Pathophysiology and Treatments : 7. Diabetic nephropathy.

Takashi Wada : Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Japan / Division of Nephrology, Department of Laboratory Medicine, Kanazawa University, Japan.

表 1

1. 測定対象	尿蛋白陰性か陽性 (+1 程度) の糖尿病患者
2. 必須事項	
尿中アルブミン値	30 ~ 299 mg/gCr 3 回測定中 2 回以上
3. 参考事項	
尿中アルブミン排出率	30 ~ 299 mg/24 hr または 20 ~ 199 $\mu$ g/min
尿中IV型コラーゲン値	7 ~ 8 $\mu$ g/gCr以上
腎サイズ	腎肥大

が示されている。本邦の糖尿病専門医からなる糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) からの報告によれば、糖尿病例のうち微量アルブミン尿で診断される早期腎症は32%を占めていた<sup>3)</sup>。この事実は腎症を有する症例のおよそ76%がこの早期腎症に分類されることになる。一方、同報告では、1年半の登録期間の間で、尿アルブミンが測定されていた症例は、全体の57.3%であったと報告している。したがって、早期診断にむけて、糖尿病例の尿アルブミン値測定を徹底することが求められる。

一方、尿中アルブミン値が基準内であっても、糸球体組織病変が進行している症例が1型糖尿病のみならず2型糖尿病例でも存在することも知られている。尿アルブミンより特異性が高く、早期から診断可能なバイオマーカーの開発とその臨床応用も的確な早期診断に求められている。

なお、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くはずれるような場合は腎症以外の疾患を疑い、腎生検などの精査が必要となる。特に糖尿病患者に①蛋白尿の増加や腎機能の低下が急速である、②糖尿病発症早期から蛋白尿を認める、③網膜症を伴わない、④高度の血尿を認める、⑤腎臓が萎縮している、等の症状がある場合は他の腎臓病を疑い精査が必要である。

## 2. 糖尿病性腎症病期分類とCKD重症度分類

現在、糖尿病性腎症に関連する臨床的分類はふたつある。すなわち、改訂版として2001年に日本糖尿病学会の「糖尿病」誌、日本腎臓学会誌に報告された糖尿病性腎症病期分類(表2)と慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) としてのCKD重症度分類(表3)<sup>5)</sup>である。前者は進行病態、後者は重症度(予後)を中心にすえた分類と位置付けることが可能である。つまり、糖尿病性腎症病期分類では尿アルブミンを中心とし、正常アルブミン尿から顕性アルブミン尿・持続性蛋白尿へ、腎機能正常から腎不全に至る典型的な糖尿病性腎症を基本とした“進行病態”を主に分類している。一方、2012年に日本人用に考慮されたCKD重症度分類では、原因(Cause : C)、腎機能(GFR : G)、蛋白尿(アルブミン尿 : A)によるCGA分類を基本として、メタ解析に基づいたCKDの“重症度(予後)”を中心にすえた分類となっている。さらに、エキスパートオピニオンにより重症度(予後)が色分けされたヒートマップが示されている(表3)。したがって、現時点では“進行病態”を中心にすえた本邦の糖尿病性腎症病期分類と“重症度(予後)”を中心にすえたCKD重症度分類を臨床に用いることになる。

トピックス

表 2. 糖尿病性腎症病期分類

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
	尿蛋白 (アルブミン)	GFR (Ccr)		
第 1 期 (腎症前期)	正常	正常 時に高値	びまん性病変：ない～軽度	血糖コントロール
第 2 期 (早期腎症)	微量 アルブミン尿	正常 時に高値	びまん性病変：軽度～中程度 結節性病変：時に存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第 3 期A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変：中程度 結節性病変：多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療・蛋白制限食
第 3 期B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	びまん性病変：高度 結節性病変：多くは存在	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第 4 期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清クレアチニン上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療 低蛋白食・透析療法導入
第 5 期 (透析療法)	透析療法中			移植

表 3. CKDの重症度分類

原疾患		尿蛋白区分	A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	30 未満	30 ~ 299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.15 未満	0.15 ~ 0.49	0.50 以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または 高値	>90		
	G2	正常または 軽度低下	60 ~ 89		
	G3a	軽度～ 中等度低下	45 ~ 59		
	G3b	中等度～ 高度低下	30 ~ 44		
	G4	高度低下	15 ~ 29		
	G5	末期腎不全 (ESKD)	< 15		

3. 糖尿病性腎症の現状

日本腎臓学会が推進している腎臓病総合レジ

ストリーにより，糖尿病性腎症の経年的な実態を評価することが可能となった。2011年12月30日現在，腎臓病総合レジストリーに124施設が参加し，15,464例が登録された<sup>1)</sup>。移植腎を除

く成人腎生検 9,818 例(男性 5,391 例, 女性 4,427 例: 年齢 20~99 歳)より組織診断の確定した糖尿病性腎症 614 例(男性 438 例, 女性 176 例: 年齢 21~89 歳, 平均 59.4 歳)が解析可能となった。臨床診断は, 代謝性疾患に伴う腎障害 29.2%, ネフローゼ症候群 27.2%, ネフローゼ症候群+代謝性疾患に伴う腎障害 14.2% とその 41.4% がネフローゼ状態を伴い, 高齢者 215 例・非高齢者 399 例のいずれも同様であることが判明した。検尿所見では, 尿蛋白定性 1+以上が 91.4%, 平均 3.96 g/日の高度蛋白尿に加えて, 80.1% に尿中赤血球を認めることが明らかとなった<sup>1)</sup>。このレジストリーシステムで生検実施・非実施の糖尿病性腎症の背景と臨床所見に関する経年的な統計調査が可能である。小児期から成人期にいたる総ての年齢階層における糖尿病性腎症発症の実態, 診療実態調査が可能になるものと期待される。

さらに, この腎臓病総合レジストリーの二次研究として, 糖尿病性腎症レジストリー (JDN-CS) が 2009 年より運用・拡充している。本レジストリーには, 2012 年 12 月末時点で 574 例が登録され, 前向き調査を継続している。本レジストリーの特色は, 腎生検例ならびに尿検体の収集が含まれることであり, 予後とその関連因子の検討を含めて今後の調査結果に期待したい。

#### 4. 糖尿病性腎症の病態

糖尿病性腎症において, 典型的な進行例に加えて, アルブミン尿, 蛋白尿を認めない腎機能低下例, 腎機能低下を認めず顕性アルブミン尿を示す症例, 急速に腎機能が低下する症例の存在が知られている。特に, CKD 重症度分類の普及, eGFR の定着により, そういった症例の存在にいつそう注目が集まるようになってきた。このアルブミン尿・蛋白尿と腎機能が乖離している症例の病態解明とその臨床上の特徴の理解も

重要である。

厚生労働省研究班として, 平成 21 年より多施設共同の事前登録前向き試験を開始し, 本邦の乖離例を含む糖尿病性腎症の病態の解明, 腎予後, 心血管イベントおよび生命予後の評価とリスク因子の解析が進められている。メタ解析, 長期観察を行った本邦の腎生検施行症例の予後解析ともあわせて, 糖尿病性腎症の病態・予後について検討を行った<sup>1)</sup>。このなかでも, 顕性アルブミン尿は, 腎予後, 心血管イベント, 生命予後に最も影響を及ぼす因子であった。一方, eGFR 低下の影響は, 顕性アルブミン尿例の腎予後に顕著であった。特に, 腎予後に関して, 顕性アルブミン尿を呈する腎機能低下例では予後が不良であった。正常アルブミン尿の腎機能低下 (eGFR 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満) 例では, 腎イベント, 心血管イベントとも有意な増悪はみられなかった。ただし, eGFR 30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満例では総死亡数の増加が観察された<sup>1)</sup>。腎生検により診断しえた糖尿病性腎症長期観察例において, 高齢者の腎予後は顕性アルブミン尿の影響をより強くうけることが判明した。一方, 2 型糖尿病 11,140 例を対象とした ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) study のサブ解析<sup>2)</sup>, 本邦の JDDM の解析<sup>3)</sup> では, 推算 GFR とアルブミン尿が腎・心血管イベントの独立した危険因子であることが示された。アルブミン尿, 腎機能低下はじめ予後関連因子が糖尿病性腎症の病態や予後に与える影響については今後のさらなる検討課題とされる。

#### 5. 糖尿病性腎症の治療

##### 1) 血糖コントロール

高血糖が腎症を含む糖尿病性血管合併症の重要な発症・進展因子である。早期腎症の発症・進展を抑制する可能性があり, 良好な血糖コン

## トピックス

表 4. 糖尿病性腎症の集約的治療

- 
- 1 生活習慣の改善  
減量、運動、たばく質・食塩・アルコール制限、禁煙
  - 2 高血糖の是正：厳格な血糖コントロール（HbA1c値<6.9%）
  - 3 糸球体高血圧の是正：  
・レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）の使用  
・全身血圧の管理：目標血圧値<130/80 mmHg（長時間作用型Ca拮抗薬、利尿薬を併用）
  - 4 血清脂質の管理（スタチン）
  - 5 たばく質制限食（0.8 g/kg/日）
- 

コントロールが求められる。実際、2型糖尿病を対象とした13試験のメタ解析（終了時平均HbA1c強化療法群：通常療法群=6.7：7.5%）では、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進展の相対リスクが有意に低いことが報告されている<sup>4)</sup>。厳格な血糖コントロールにより、早期腎症の発症・進展抑制から腎不全への進展を抑制できるかは重要な課題である。1型糖尿病を対象としたDCCT/EDICでは、腎機能低下抑制の可能性が示されている。2型糖尿病に対しては、上記RCTのうち、ADVANCEでは微量アルブミン尿の発症とともに腎イベントの発症も抑制したことが報告された。糖尿病性腎症における血糖コントロール目標は、HbA1c 6.9%（NGSP）未満である<sup>5)</sup>。しかしながら、顕性腎症以降では、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なく、その抑制効果は十分に検討されていない。

## 2) 血圧コントロール

糖尿病性腎症の管理において、血圧のコントロールも重要である<sup>5)</sup>。高血圧のコントロール目標は130/80 mmHg以下である。ACE阻害薬やARBは、アルブミン尿や蛋白尿の改善と腎機能低下を軽減する効果があり、第一選択薬と考えられている。2型糖尿病では、介入研究において腎症前期の正常アルブミン尿例に対するRAS阻害薬投与が早期腎症（微量アルブミン尿）への進展を抑制することも報告されている。ただ

し、アルブミン尿・蛋白尿が認められない高齢のCKDステージG3a以降の糖尿病合併CKD例においては、RAS阻害薬投与により腎機能障害が増悪することがあるので注意が必要である。血圧のコントロール目標を達成できなければ、多剤併用治療（Ca拮抗薬、少量の利尿薬）を開始する。なお、減塩指導は重要であり、食塩摂取量としては3 g/日以上 6 g/日未満とする。

## 3) 多角的治療と糖尿病性腎症の寛解の可能性

糖尿病性腎症例では、しばしば高血圧、脂質異常症などを合併する。比較的小規模な報告ではあるものの、これまでの報告から早期腎症の発症・進展を抑制するため、血糖・血圧・脂質コントロールなどの多角的強化療法が推奨される（表4）<sup>6)</sup>。たとえば、Steno-2 Studyとその後の追跡調査においても、腎症の発症・進展は有意に強化療法群で低下した。さらに、末期腎不全への進展例も少なかった。本邦においても、通常の治療法を上手にくみあわせた多角的治療により寛解を生じることが示されている<sup>7)</sup>。2型糖尿病の早期腎症例において、寛解に関与する因子として、1)微量アルブミン尿の出現期間が短いこと、2)RAS系阻害薬を使用していること、3)血糖コントロールが良好なこと、4)収縮血圧が低いことが重要とされている。さらに、2年間の経過観察を追加したところ、アルブミン尿の寛解もしくは50%以上の減少を認めた例では腎機能低下速度の抑制、心血管病変抑制がみられたことは注目される。一方、多角的強化療

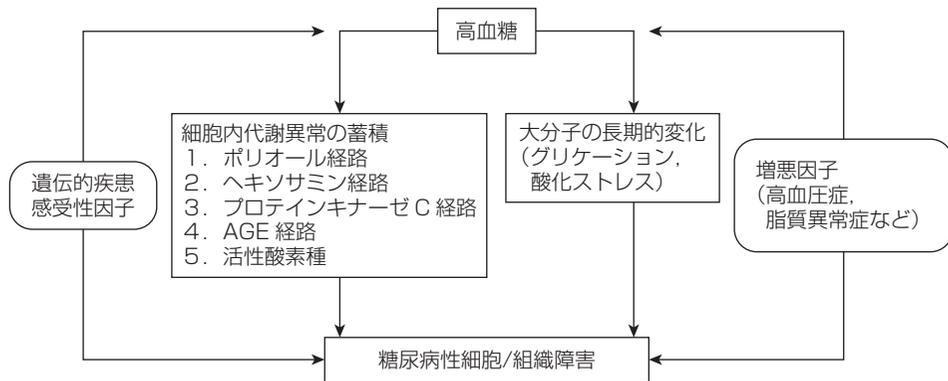


図. 糖尿病性腎症の想定される発症・進展メカニズム (文献9より引用)

法による顕性腎症以降の糖尿病性腎症の進展への抑制効果については十分な根拠に乏しい。

#### 4) 糖尿病性腎症治療の今後

糖尿病性腎症の予後改善のうえで予防にまさる治療法はない。最近では、ARBにより糖尿病ならびに、微量アルブミン尿の発症を遅延・予防させることが報告されている<sup>8)</sup>。これまでのエビデンスから、RAS系阻害薬を含めた多角的治療法の有効性は示されているものの、いまだ糖尿病性腎症による新規透析導入例に歯止めが十分にかかっていない。そのため、高血糖から糖尿病性腎症の発症・進展にはたす機序や病態をいっそう明らかにすることは必須である(図)<sup>9)</sup>。そこに立脚した治療標的分子の探索と解析、創薬・育薬の重要性は論を待たない。ここには、ヒト腎症の病変が再現される適切な糖尿病性腎症のモデルや臨床研究も重要な意味をもつ。最近、酸化や炎症の調節作用を有するbardoxolone methylのeGFR改善効果が示された<sup>10)</sup>。その後中断・中止しているものの、同薬は近位尿細管上皮細胞にみられるメガリン発現を低下させ、アルブミン尿再吸収抑制を生じる可能性が報告されている。今後、薬物治療とともに、日常生活全般の改善、食事療法ならびに包括的に支援するチーム医療の役割は益々重要視される。

#### まとめ

糖尿病性腎症に関する最近の知見を記した。今後の高齢化社会における糖尿病性腎症の臨床病理学的特徴とその最善の治療法の確立も今後の課題である。大規模な臨床試験、臨床病理学的検討、レジストリーデータの蓄積ならびにそれに基づいた予後関連因子の解析等を通じて、病態のさらなる解明、治療法の確立ならびに予後の改善が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

#### 文 献

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金 腎疾患対策研究事業 糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発に関する研究(研究代表者 和田隆志), 平成 21-23 年度総括・分担研究報告書, 2012.
- 2) Ninomiya T, et al: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 1813-1821, 2009.
- 3) Yokoyama H, et al: Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabetic Medicine* 25: 1426-1432, 2008.
- 4) Boussageon R, et al: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-

## トピックス

- analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343: d4169, 2011.
- 5) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012. 医学書院.
  - 6) 羽田勝計：糖尿病性腎症. 初学者から専門医までの腎臓学入門. 日本腎臓学会編集委員会編. 改定第2版, 東京医学社, 2009, 129-137.
  - 7) Araki S, et al: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 2983-2987, 2005.
  - 8) Haller H, et al: Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 364: 907-917, 2011.
  - 9) 原 章規, 和田隆志：糖尿病性腎症の成因と病態—新たな展開 ケモカイン-ケモカイン受容体の役割. *日本腎臓学会誌* 53: 1027-1033, 2011.
  - 10) Pergola PE, et al: Bardoxolone Methyl and Kidney Function in CKD with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 365: 327-336, 2011.
-