招請講演

1. 糖尿病と血管障害～腎症を中心に～

羽田 勝計

Key words : 網膜症, 腎症, 神経障害, 大血管症

はじめに

糖尿病症例数は全世界で増加し続けていることが示されている。我が国においても、2012 年の調査で「糖尿病が強く疑われる人」が 950 万人に達したことが報告された。現在、糖尿病の治療目標は「健康な人と変わらない日常生活の質 (QOL) の維持, 健康な人と変わらない寿命の確保」であり, このためには「糖尿病細小血管合併症 (網膜症, 腎症, 神経障害) および動脈硬化性疾患 (冠動脈疾患, 脳血管障害, 末梢動脈疾患) の発症, 進展の阻止」が重要とされている。この目標達成に向けて「血糖, 体重, 血圧, 血清脂質の良好なコントロール状態の維持」を行うことが糖尿病の治療である。すなわち, 糖尿病は「合併症の病気」と言っても過言ではない。本講演では, 糖尿病血管合併症の現状・成因・評価・治療に関して, 特に内科医にとって重要な腎症を中心に議論した。

1. 糖尿病性血管障害とその現状

日本糖尿病学会では、「糖尿病の死因に関する委員会」を設け, 糖尿病症例の死因調査を 10 年ごとに行ってきた。2001～2010 年の調査は現在行われているが, 1991 年～2000 年の調査では, 第 1 位が悪性腫瘍, 第 2 位が血管障害, 第 3 位が感染症となっている¹⁾。悪性腫瘍の中で第 1 位は肝臓癌であったが, 日本糖尿病学会と日本癌学会との合同委員会の調査でも, 膵臓癌・肝臓癌・大腸癌は非糖尿病患者に比べて頻度が有意に高く, 糖尿病との関連性が示唆されている²⁾。血管障害の中では, 虚血性心疾患と脳血管障害がほぼ同率であり, 糖尿病性腎症が第 3 位に入っている。すなわち, 糖尿病性血管障害が死因の上位を占めていると考えられる。

糖尿病の慢性合併症は基本的に血管障害であり, 障害される血管の太さにより細小血管症 (microangiopathy) と大血管症 (macroangiopathy) に分類される。細小血管症には網膜症・腎症・

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Invited Lecture : 1. Diabetes and its complication, focusing on diabetic nephropathy.

Masakazu Haneda : Division of Metabolism and Biosystemic Science, Department of Medicine, Asahikawa Medical University, Japan.

本講演は, 平成 26 年 4 月 11 日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図 1. 糖尿病性血管障害の現状

神経障害が含まれ、これらは糖尿病の三大合併症 (triopathy) とも呼ばれている。細小血管症は糖尿病に特異的であり、基本的に糖尿病が存在しないと発症しない。

一方、大血管症は動脈硬化症であり、糖尿病は高血圧・脂質異常症と並んで、重要な危険因子の一つである。動脈硬化症は、糖尿病がなくても発症するが、軽度の血糖値の上昇 (耐糖能障害) の段階から、その危険因子となる。当然、全身の動脈が障害されるが、イベントとしては、脳卒中・心筋梗塞・閉塞性動脈硬化症がその典型である。他に、足病変は神経障害と血流障害の複合により生じるが、上記とは分けて記載されることが多い。

これら血管合併症は、糖尿病患者数の増加と共に増加していると推定されているが、残念ながら我が国での大規模な疫学調査は「透析療法」に関する調査以外には行われていないのが現状である。日本糖尿病学会では、前向きコホート研究であるJDCP study (Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective Study) およびランダム化比較試験であるJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study

for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) を行っており、これらの研究が終了すると、我が国における血管合併症の現状および的確な治療戦略が明確になると期待されている。

図1に示すように、現時点では、網膜症は後天性失明原因の第2位であり、腎症は透析療法導入原疾患および年末透析患者数の第1位である。足病変は、外傷を除くと下肢切断原因の第1位であり、心筋梗塞は主要死因の一つ、脳卒中は要介護原因の第1位である。

2. 糖尿病性血管障害の成因

細小血管症の最も重要な成因は「高血糖の持続」であり、このことは多くの臨床研究でも明らかにされている。ただし、各々の合併症の発症には、高血糖に起因する共通因子とともに各組織の局所因子も関連していることも事実である。

古くから、ブドウ糖の取り込みがインスリンに依存しない組織に細小血管症が生ずることが指摘されており、血糖値の上昇に伴ってブドウ糖がGLUT1により細胞内に取り込まれ、種々の

図 2. 細小血管症の成因. 細胞内に過剰に取り込まれたブドウ糖が解糖系の側副代謝経路に入り、種々の代謝異常を引き起こす
(文献 3 より引用・改変)

代謝異常を引き起こすと考えられている。実際には過剰に取り込まれたブドウ糖が図 2 に示す種々の解糖系の側副路に流入し、代謝異常を引き起こす³⁾。これらの代謝異常が細胞の機能障害を惹起し、細小血管症に至ると考えられている。

一方で、大血管症は基本的に動脈硬化症であり、糖尿病は高血圧・脂質異常症と並んで、重要な危険因子である。したがって、糖尿病に特異性は少ない。成因は、細小血管症と共通の「高血糖の持続」に基づく因子に加え、高血圧・脂質異常症などに起因する動脈硬化症の成因が複雑に関係している。

3. 糖尿病性血管障害の評価と治療

糖尿病性血管障害の評価は本来各臓器の血管を評価することであるが、臓器によりその方法・正確度が異なっていることも事実である。網膜症は網膜の血管を眼底検査で直接観察して評価しているが故に特異度が高く、糖尿病の診断基準にも取り入れられている。しかし、眼底検査

は既に内科医の手を離れ、眼科医に委ねられていることが多く、また全身管理を別とすると、局所治療は眼科の分野である。腎症は後述するが、神経障害に関しては、本来は神経伝導検査が最も重要であると考えられている。しかし、神経伝導検査を全ての症例で行うことは容易ではなく、現実的には、症状・アキレス腱反射・振動覚で評価していることが現状である。ただ、これらは定量性に欠けることも事実である。

大血管症に関しては、ABI-PWV、心電図・負荷心電図、心エコー、頸部エコーなどが一般的に行われている検査ではあるが、糖尿病症例に定期的に行うことができる検査は限られている。リスクファクターの管理を含めた全身管理は、内科医全員の責務であるが、一旦心・血管イベントが生じるとその後の治療は、各々の臓器の専門医に委ねることとなる。

この意味で、糖尿病性腎症は、内科医が自ら評価・治療ができる典型的な糖尿病性血管障害であると考えられる。

図3.「微量アルブミン尿」症例に集約的治療を行うと大血管障害の複合エンドポイントのリスクが有意に低下する（心血管死，非致死性MI，CABG，PCI，非致死性脳卒中，血行再建術，四肢切断）（Steno-2 study，2型糖尿病）（文献6より引用）

4. 糖尿病性腎症を血管障害の代表として評価・治療することの正当性・重要性

糖尿病性腎症の評価項目は，尿アルブミン値と糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）であり，特に尿アルブミン値の軽度の上昇（微量アルブミン尿）をもって糖尿病性腎症と診断することは，既に世界中で確立している．測定頻度に制限はあるものの，我が国でも1990年代から保険適応となっている臨床検査である．

微量アルブミン尿は腎症の診断・経過観察の指標であるが，同時に全身の血管内皮細胞障害を表しており，全身の血管障害の存在を示唆していることも示されている．UKPDSの再解析では，腎症の進行と共に，死亡，特に心血管死が増加することが報告されており⁴⁾，微量アルブミン尿を呈する時期には，心・血管系の障害のスクリーニングを行う必要があると考えられる．

微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病症例を対象に，血糖・血圧・血清脂質の目標値を定め集約的に管理すると共に，抗酸化薬・抗血小板薬なども使用し，チーム医療を行った群（集約的治療群）を，その時代のガイドラインに沿っ

た治療を行う群（通常治療群）と比較する試験が，デンマークのSteno糖尿病センターで行われた（Steno-2 study）．4年後に，腎症を含めた細小血管症の発症・進行（腎症は進行）が有意に抑制されることが報告され⁵⁾，8年後には心血管イベントの累積発生率が，集約的治療群で有意に低下することが示された（図3）⁶⁾．Steno-2 studyは8年で終了したが，終了時に死亡率に差がなかったこともあり，前向き観察研究に切り替え，全ての症例を集約的に治療し5年間の観察が行われた．その結果，旧集約的治療群では，心血管イベントの抑制も持続し，心血管死を含む総死亡が有意に抑制されることが示された⁷⁾．すなわち，現在早期腎症期と呼ばれる微量アルブミン尿を呈する時期に積極的に介入することの重要性が示されたと解釈できる．

5. 糖尿病性腎症の現状・評価と治療・成因と新たな治療

1) 糖尿病性腎症の現状

糖尿病性腎症は，1998年より慢性透析療法導入原疾患の第1位であり，2011年からは慢性透析療法を受けている症例の原疾患の第1位となっ

図 4. 年別透析導入患者の主要原疾患 糖尿病性腎症は 1998 年から第 1 位
(文献 8 より引用)

た。2012 年もこの状況は続いており、透析療法導入症例の 44.2% を占めると共に (図 4)、年末透析患者数の第 1 位でもある⁸⁾。したがって、糖尿病性腎症の早期診断・早期治療は急務であると考えられる。

2) 糖尿病性腎症の評価と治療

現在、糖尿病性腎症の病態評価には、アルブミン尿と GFR が用いられている。この二つは、既に確立した評価方法であり、国際的に用いられているが、各々問題点が存在することも事実である。

(1) 糖尿病性腎症の病理組織像

糖尿病性腎症の病理学的特徴は、メサンギウム領域の拡大 (びまん性病変) と結節性病変である。特に結節性病変は、糖尿病性腎症に特異的な病変と考えられている。病理組織分類に関しては、2000 年に米国腎臓学会の委員会から報告された分類が使用されている (図 5)⁹⁾。病初期には光顕レベルではほとんど変化が認められず、電顕で糸球体基底膜の肥厚を示すことが必要となる。その後びまん性病変が進展し、結節性病

変が出現、糸球体硬化に至ると述べられている。

(2) 糖尿病性腎症の評価

しかし、糖尿病性腎症が疑われる例に腎生検を行って診断することはなく、現時点で腎生検はあくまで糸球体腎炎を含む他の腎臓病との鑑別のために行われているに過ぎない。そこで、臨床的には微量アルブミン尿の出現により糖尿病性腎症を診断することになり、この点は全世界で既に確立している。実際、2 型糖尿病症例 8,897 例で尿アルブミン値を測定した JDDM の調査では、微量アルブミン尿が全体の 32% を占めると報告されている¹⁰⁾。

(3) 微量アルブミン尿に代わるバイオマーカーは存在するのか？

ただ、微量アルブミン尿は 1990 年代から確立している評価方法であり、より早期に糖尿病性腎症を診断でき、微量アルブミン尿を超えるバイオマーカーの開発が行われてきた。著者らは、尿中 IV 型コラーゲン排泄の増加が GFR 低下と関連すること¹¹⁾、尿中 L-FABP 排泄増加が腎・心血管エンドポイントの増加と関連すること¹²⁾を報告

図 5. 糖尿病性腎症の病理組織分類
(文献 9 より引用)

した。ただ、現時点でこれらの指標を糖尿病性腎症の診断に用いることはできず、今後に残された検討課題であると考えられる。

(4) GFRとその問題点

糸球体濾過機能は腎臓の最も重要な機能であるが、GFRを正確に測定することは困難であった。現在我が国で、GFR物質の一つであるイヌリンのクリアランスを測定することによりGFRを求めることが保険適応となっているが、糖尿病外来で簡単に実施できる検査ではない。現時点では、イヌリン・クリアランスの成績を基に、我が国で作成されたestimated GFR (eGFR) の式を用いることが簡便である¹³⁾。問題点としては、ばらつきが大きいことが挙げられる。現在、血清シスタチンC値を用いたeGFR式も作成されており¹⁴⁾、CKD診療ガイド 2012 には、両者の平均

を取るのが良いと記載されている。しかし、どの式を用いたとしてもeGFRにはばらつきが多く、疫学調査には適していたとしても個人のGFRの評価に適しているか否かには疑問が残る。その意味では、個人のGFRを簡便に測定できる方法の開発が必要であると考えられる。

(5) GFR低下速度が速い症例(fast progressor)が存在する

GFRは加齢と共に約 1 ml/分/年の速度で低下するとされているが、eGFRの登場によりGFRの年次変化を簡便に算出できるようになった。その結果、「微量アルブミン尿」症例の中にも、GFRが加齢現象を超えて低下する症例が存在することが明らかとなってきた¹⁵⁾。また、「顕性アルブミン尿」症例の中には、GFRが急激に低下する、所謂fast progressorが存在することも示さ

図 6. 顕性腎症期の 1 型糖尿病症例に Fast Progressor が存在する (5 ~ 18 年の観察, 244 例)
(文献 16 より引用)

れている¹⁶⁾。すなわち、顕性腎症期でかつ GFR が 60 ml/分/1.73 m² 以上の 1 型糖尿病症例を長期間観察した Joslin 糖尿病センターの検討では、GFR の年間低下速度の中央値は -2.8 ml/分/1.73 m²/年であるが、中には例えば -10 ml/分/1.73 m²/年を超えて低下する症例が存在することが報告されている (図 6)¹⁶⁾。したがって、単にその時点の GFR を評価するのみならず、GFR の年次推移を算出することが重要と考えられる。

(6) 糖尿病性腎症病期分類の改訂

表に、糖尿病性腎症合同委員会 (日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本病態栄養学会) が改訂した糖尿病性腎症病期分類を示す¹⁷⁾。この病期分類は、2014 年 1 月 10 日付で、各構成学会のホームページに掲載されている。病期分類を改訂するにあたり、3 年間の厚生労働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」を行い、その結果を参考にした。また、既に糖尿病透析予防指導管理料加算が従来の病期分類にしたがって行われていることなどを鑑み、minor な改訂に留めた。なお、CKD

重症度分類との関係は、付表に記載した。主要な変更点は、① GFR の評価を eGFR で行うと規定したこと、② 第 3 期 A, B (顕性腎症前期、後期) の細分類をなくしたこと、③ GFR 30 ml/分/1.73 m² 未満を、アルブミン尿の程度に拘らず、腎不全としたことである。なお、全ての糖尿病症例はこの病期分類のいずれかに当てはまるが、糖尿病性腎症以外の腎臓病の合併例も存在するため、各病期で鑑別診断が重要であることを (注) として記載した。

3) 糖尿病性腎症の治療

糖尿病性腎症の治療に関しては、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。現時点で中心となる治療戦略は、高血糖の是正および糸球体高血圧の是正である。また、スタチンを用いた脂質異常症の是正も全身の血管障害を考慮すると重要であり、顕性腎症以降ではマイルドなたんぱく制限食が勧められている。さらに最近、腎症の remission (寛解)、regression (退縮) も生じ得ることが報告されている。

表. 糖尿病性腎症病期分類 (改訂)注1

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73 m ²)
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30 以上注2
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30 ~ 299)注3	30 以上
第3期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30 以上注4
第4期 (腎不全期)	問わない注5	30 未満
第5期 (透析療法期)	透析療法中	

注1: 糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後 (腎、心血管、総死亡) を勘案した分類である (URL: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>, Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H: The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print])

注2: GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注3: 微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。

注4: 顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満からGFRの低下に伴い腎イベント (eGFRの半減、透析導入) が増加するため注意が必要である。

注5: GFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。
しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】 本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFR等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

付表. 糖尿病性腎症病期分類 (改訂) とCKD重症度分類との関係

	アルブミン尿区分	A1	A2	A3
	尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (尿蛋白定量) (尿蛋白/Cr比) (g/gCr)	正常アルブミン尿 30 未満	微量アルブミン尿 30-299	顕性アルブミン尿 300 以上 (もしくは高度蛋白尿) (0.50 以上)
GFR区分 (ml/分/1.73 m ²)	≥90	第 1 期 (腎症前期)	第 2 期 (早期腎症期)	第 3 期 (顕性腎症期)
	60 ～ 89			
	45 ～ 59			
	30 ～ 44			
	15 ～ 29	第 4 期 (腎不全期)		
<15 (透析療法中)	第 5 期 (透析療法期)			

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)
日本糖尿病学会ホームページ文献17より引用

図7. 早期腎症のremission（寛解）が高率に生じるProspective observational follow-up study（2型糖尿病，早期腎症，216例，6年間）（文献20より引用・作図）

（1）高血糖の是正

腎症の発症・進展阻止に厳格な血糖コントロールが有効なことは，既に1990年代にDCCT，UKPDS，Kumamoto Studyで示されている．最近，ACCORD，ADVANCE，VADTを加え，2型糖尿病に厳格な血糖コントロールを行ったstudyのメタ解析が発表された¹⁸⁾．その結果，微量アルブミン尿の発症および顕性アルブミン尿への進行は厳格な血糖コントロールで阻止されることが示された．

（2）糸球体高血圧の是正

「糸球体高血圧」の是正の目的で現在用いられている治療法は，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II受容体拮抗薬（ARB））による輸出細動脈の拡張と全身血圧の厳格な管理である．多くのランダム化比較試験においてACE阻害薬，ARBが早期腎症から顕性腎症への進展および顕性腎症におけるエンドポイント（血清クレアチニン値の倍化，透析導入など）発生を有意に抑制することが示されている．これらのエビデンスから，「糸球体高血圧」の是正による糖尿病性腎症の治療にはレニン-アンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬であると考えられている．

「糸球体高血圧」の是正には，全身血圧の厳格

な管理も重要である．糖尿病性腎症に対する血圧管理の重要性は，レニン-アンジオテンシン系阻害薬の登場前から明らかにされており，現時点でも変化していない．日本高血圧学会を含め多くのガイドラインで，糖尿病合併高血圧症例の降圧目標は130/80 mmHg未満とされており，前述のACE阻害薬，ARBが第一選択薬とされている．なお，管理不良の場合はCa拮抗薬や利尿薬も併用することが勧められている．

（3）腎症のremission（寛解），regression（退縮）

1998年に，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ギウム領域の拡大）も是正されることが示された¹⁹⁾．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．この報告以降，腎症のremission，regressionをめざした治療法が提唱されている．そのためには上記治療を集約的に行い，目標値を長期間にわたって達成することが重要である．著者らは，早期腎症例216例を6年間追跡し，腎症のremission（正常アルブミン尿へ改善）が51%生じ，かつ顕性腎症への進行（28%）より高頻度であることを見出した（図7）²⁰⁾．種々の解析の結果，remissionに関与する因子として，①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと，②レニン-アンジオテンシン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であること，④収縮期血圧が低いこと，の4因子が抽出された．すなわち，尿アルブミンを定期的に測定し，微量アルブミン尿が出現した時点でレニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与，血糖・血圧管理を集約的に行うことが重要と考えられる．また，追跡期間を2年間延長すると，remissionを生じた症例では，GFR低下速度が緩徐になると共に，心血管・腎イベントの発生も有意に

図 8. 糖尿病性腎症の成因と新規治療薬の開発

抑制されることが示された²¹⁾。

顕性腎症に関しては，ADVANCE trialの再解析が発表されている．血压強化療法群（192 例）で 25%，血压通常治療群（204 例）でも 23% の症例が，顕性腎症から正常アルブミン尿へ寛解したことが示されている²²⁾．また，著者らの最近の共同研究でも，初診時に顕性アルブミン尿を呈していた 2 型糖尿病症例で高率で寛解が認められることも判明しており²³⁾，顕性アルブミン尿症例においても集約的治療は重要であると考えられる．

（4）糖尿病性腎症の成因と新規治療薬の開発

糖尿病性腎症の成因に関しては，既に多くの研究が報告されており，図 8 に示す治療標的も明らかにされている．しかし，臨床応用されたのは，レニン-アンジオテンシン系阻害薬のみであり，しかもその使用は高血圧を伴う例に限られている．また，著者らは最近，糸球体および尿細管細胞での転写因子 HIF-1 の活性化が，重要な位置を占めていることを見出している^{24, 25)}．

新しい治療標的としての，protein kinase C・終末糖化産物（AGEs）およびその受容体（RAGE）・酸化ストレス・microinflammation

などに対する治療薬も開発されているが，残念ながら臨床応用にまでは至っていないのが現状である．その一つの理由として，尿アルブミン値あるいは尿蛋白量を減少させるだけでは腎症治療薬としては認可されず，ハードエンドポイント（Cr 倍加・透析導入・死亡など）の抑制を示さなければならないことも挙げられる．今後，糖尿病性腎症の治療薬開発に関しては，臨床治験のあり方を含めた議論が必要であると考えられる．

まとめ

糖尿病性血管障害の現状・病態・治療・成因と新しい治療標的に関し，糖尿病性腎症を中心に概説した．現行の集約的治療でも，糖尿病性腎症の寛解が可能であると共に，心血管イベントの抑制が可能となっている．成因に基づく治療薬剤も開発されているが，それらの臨床応用には未だハードルが高く，臨床治験のあり方を含めた議論が必要であると考えられる．

著者の COI (conflicts of interest) 開示：羽田勝計；講演料（アステラス製薬，MSD，サノフィ，第一三共，大正製薬，

大日本住友製薬, 田辺三菱製薬, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ, ノボノルディスクファーマ, 寄付金 (アステラス製薬, MSD, キッセイ薬品工業, サノフィ, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 中外製薬, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ, ノボノルディスクファーマ, バイエル薬品)

文 献

- 堀田 鏡, 他: アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991~2000年の10年間, 18,385名での検討—. 糖尿病 50: 47-61, 2007.
- 糖尿病と癌に関する委員会: 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病 56: 374-390, 2013.
- Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820, 2001.
- Adler AI, et al: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63: 225-231, 2003.
- Gaede P, et al: Intensive multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 353: 617-622, 1999.
- Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- Gaede P, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008.
- 日本透析医学会統計調査委員会 統計解析小委員会: わが国の慢性透析療法の現況. 透析会誌 47: 1-56, 2014.
- Tervaert TW, et al: Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21: 556-563, 2010.
- Yokoyama H, et al: Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 30: 989-992, 2007.
- Araki S, et al: Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 33: 1805-1810, 2010.
- Araki S, et al: Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 36: 1248-1253, 2013.
- Matsuo S, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982-992, 2009.
- Horio M, et al: GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 61: 197-203, 2013.
- Perkins BA, et al: Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 18: 1353-1361, 2007.
- Skupien J, et al: The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int* 82: 589-597, 2012.
- 糖尿病性腎症合同委員会: 糖尿病性腎症病期分類 2014の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について. 糖尿病 57: 529-534, 2014.
- Coca SG, et al: Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 172: 761-769, 2012.
- Fioretto P, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
- Araki S, et al: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 2983-2987, 2005.
- Araki S, et al: Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 56: 1727-1730, 2007.
- de Galan BE, et al: Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 883-892, 2009.
- Yokoyama H, et al: Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus with overt proteinuria. *Diabetes Care* 36: 3227-3233, 2013.
- Isoe T, et al: High glucose activates HIF-1-mediated signal transduction in glomerular mesangial cells through a carbohydrate response element binding protein. *Kidney Int* 78: 48-59, 2010.
- Takiyama Y, et al: Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 60: 981-992, 2011.