糖尿病性腎症：最近の進歩

和田 隆志

Key words 糖尿病性腎症，糸球体濾過量（GFR），アルブミン尿，慢性腎臓病（CKD）

はじめに

2016年4月，世界保健機関より，糖尿病を患う人は2014年に世界で4億2,200万人にのぼるとの報告がなされた。これは1980年当時は1億800万人であったことから大幅に増加している。この増加する糖尿病の重要な臓器合併症の1つである糖尿病性腎症は細小血管障害により生じ，新規透析導入の最大の原疾患である。その予防に加え，腎予後のみならず生命予後の改善は医学的，社会的に重要である。早期腎症は微量アルブミン尿が出現した時点で鑑別診断をしたうえで臨床的に診断する。したがって，検尿，尿アルブミン値の測定は重要である。尿蛋白陰性か陽性（+1）の患者に尿アルブミンを測定する。一方，アルブミン尿を認めない腎機能が低下した糖尿病例も存在することが知られるようになってきた。さらに，血糖・血圧・脂質コントロールなどの包括的な治療により，寛解例も報告されている。現在，日本は超高齢社

会となっている。生活習慣の改善をはじめ，超高齢社会に即した多様な病態の解明，治療薬の適切な使用などを通じて一層の予後の改善が期待される。

本稿では，最近の糖尿病性腎症の進歩，殊に病態，臨床と病理との連関，および治療について記載する。

1. 超高齢社会を背景とした糖尿病性腎症の現状

糖尿病性腎症は高血糖により生じる細小血管障害であり，三大合併症の1つである。典型例では，微量アルブミン尿で発症し，蛋白尿増悪・腎機能低下を経て末期腎不全に至る。日本の2型糖尿病1,558例の約8年におけるJDACS（Japan Diabetes Complications Study）の検討において，正常アルブミン尿例では，300 mg/gCr以上の顕性アルブミン尿を示す顕性腎症期になる頻度は年率0.23%であった。一方，30～150 mg/gCr

金沢大学大学院腎臓内科学

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 18. Recent progresses in diabetic nephropathy. Takashi Wada : Department of Nephrology and Laboratory Medicine, Kanazawa University, Japan.

本講演は，平成28年4月17日（日）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

の群ではその頻度は年率1.85%に上昇した。さらに、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倍であった¹⁾。日本の2014年末の慢性透析患者数は320,448人である。頭打ち傾向とはなかったものの、前年より約6,000人の増加となっている。新規透析、慢性透析患者いずれの原疾患も糖尿病性腎症が第1位である。さらに、新規透析導入年齢は高齢化している。透析導入年齢は平均69歳であり、糖尿病性腎症は67歳である。そのピークは徐々に高齢化しており、男性は75～79歳、女性は80～84歳にある。このため、超高齢社会を背景とした糖尿病性腎症の予防、治療、克服など総合的対策が強く求められている。

2. 糖尿病性腎症と腎硬化症

糖尿病性腎症の診断において、臨床的に尿アルブミン測定は重要である。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。この際、アルブミン尿は種々の病態で出現するため、鑑別診断が重要である。この主要病変は糸球体に存在し、びまん性病変から特徴的な結節性病変などが生じ、最終的に糸球体硬化に至る。殊に、糖尿病性腎症に特徴的な病理所見に最も関連する指標は、12年以上の糖尿病罹病期間と報告されている。このうち、腎生検で診断した2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症において、アルブミン尿が出現する以前に特徴的なびまん性病変や糸球体門部小血管増生がみられることが判明してきた²⁾。この門部小血管増生は新生血管増生と考えられ、糸球体血管極に輸入細動脈、輸出細動脈とは異なる小血管の増加がみられることである。また、血管壁にしばしば硝子化を伴うことが特徴とされている。この正常アルブミン尿期では、臨床的には腎症とは診断し得ず、腎生検でのみ診断が可能となる。しかしながら、全例が生検の適応とはならない。そのため、臨床的に糖尿病性腎症に特異的かつ

早期診断可能なバイオマーカーの確立が強く求められている。

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の概念が提唱され、糸球体濾過量推算式による腎機能 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) の評価が普及してきた。これに伴い、超高齢社会とも関連し、アルブミン尿を認めず、腎機能が低下した糖尿病例が知られるようになってきた。JDDM (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group) の調査では、2型糖尿病の正常アルブミン尿を示す2,298例のうち、eGFRが60未満である症例は11.4%であり³⁾、臨床的には頻度が高く遭遇する症例群と考えられる。これらの腎機能が低下した正常アルブミン尿例では、微量アルブミン尿例や顕性アルブミン尿例よりも典型的な糖尿病性糸球体病変を示す症例が少なく、軽微な糸球体病変とは対照的に尿細管・間質病変および血管病変が進展した“腎硬化症”の特徴を有する症例が多い⁴⁾。超高齢社会になり、腎硬化症の病態が糖尿病性腎症をはじめ、既存の腎臓病を修飾することが推測される。日本透析医学会の調査においても、新規透析導入患者の原疾患として腎硬化症は2014年末に14.2%であり、徐々に増加している。一方、腎硬化症は糖尿病性腎症に比較して腎予後は良好である²⁾。興味深い所見として、腎機能が低下した正常アルブミン尿を示す糖尿病例では、腎複合イベント発症(透析導入、eGFRの50%低下)、心血管イベント発症、生命予後に関して、正常アルブミン尿の腎機能正常例と差を認めず、比較的予後が保たれていた⁴⁾。

現在の超高齢社会を背景とした糖尿病性腎症の病態、予後を検討する目的で、糖尿病性腎症の前向きコホート研究である「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究 (Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study : JDNCS)」が厚生労働省、AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) および日本腎臓学会と連携して進んでいる。な

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。本分類は厚生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、GFR60 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。

付表：糖尿病性腎症病期分類2014とCKDの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		正常アルブミン尿	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
(尿蛋白定量)		(もしくは高度蛋白尿)		
(尿蛋白/Cr比) (g/gCr)		(0.50 以上)		
GFR区分 (ml/分/1.73 m²)	≥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	第4期 (腎不全期)		
	15～29			
	<15			
	(透析療法中)	第5期 (透析療法期)		

図1 糖尿病性腎症病期分類2014^{注1}（文献6より引用）

お、本研究において正常アルブミン尿例におけるGFR 60 ml/分/1.73 m² 未満例は25.1%（207例中52例，2016年3月末時点）であった。

3. 糖尿病性腎症の臨床病態

糖尿病性腎症例は心血管病変，総死亡のリスクが高く，アルブミン尿や腎機能低下がその予

後関連因子である。日本における2型糖尿病4,328例に対して，平均7年間経過観察を行った糖尿病性腎症の「事前登録前向き試験」が行われた。その結果，腎イベント，心血管イベントは微量，顕性とアルブミン尿の増加とともに増えることが判明した。一方，総死亡のリスクは，eGFR 30 ml/分/1.73 m² 未満においては正常アルブミン尿例でもイベントリスクが増加するこ

図2 ADVANCE-ON (文献9より改変引用)

厳格な血糖コントロールにより長期にわたる腎保護効果が観察された。

とが判明した⁵⁾。実際、2014年に改訂された日本の糖尿病性腎症病期分類 (図1) は、尿アルブミン値とGFR (eGFR) で分類され、予後 (腎、心血管、総死亡) を勘案している⁶⁾。

さらに、2型糖尿病例では、経過中に急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を来す可能性が高いことが報告された⁷⁾。eGFR 30未満のCKDステージ4に達する危険因子として、AKIが抽出され、そのハザード比は3.56倍であった。さらに、2回以上のAKIを生じる頻度も比較的高く、このような症例ではCKDステージ4に至る危険はさらに2倍となることが判明した。高齢者では、薬剤、脱水などによるAKIの頻度が高いことが知られている。年齢に加えて、糖尿病例ではAKIが生じる危険、およびそれに伴って腎機能がより低下する可能性があり、日常診療でも注意が必要である。

これらの社会背景での臨床病態の評価に向けて、前述の前向き調査 (JDNCs) が進行中である。2016年3月末時点で、腎症前期から腎不全

期まで幅広い病期に分布する621例が登録されている²⁾。この登録症例のうち、腎生検施行60例、尿検体収集421例が含まれている。551例の追跡データが登録され、透析導入73例、心血管イベント発症50例、総死亡26例 (2015年12月末時点) となっている。現時点でのイベント発生に関連する臨床因子は腎複合イベント : 「顕性アルブミン尿、男性、推算GFR低値」、心血管イベント : 「男性、HbA1c高値、高年齢、推算GFR低値」、総死亡 : 「顕性アルブミン尿、高年齢」となっている。今後もさらに長期経過を追い、超高齢社会という急激な社会変化を背景とした臨床病態、殊に腎、心血管病変、生命予後とその関連因子を検討することが期待される。加えて、本レジストリー登録例の経時的尿検体を用いたバイオマーカー探索と検証が進んでいる。

図3 血清Cr値2倍化，尿アルブミンに対する各種薬の効果（文献11より改変引用）

4. 糖尿病性腎症の最近の治療と予後

治療は食事療法，運動など生活習慣の改善，血糖および血圧コントロール，脂質管理なども含めて集約的に行う。顕性腎症期であっても日本での寛解率は平均4.5年の観察期間で58.3%と報告された。寛解の関連因子として，血糖管理（HbA1c 7.0%未満），血圧コントロール（収縮期130 mmHg以下）が示されている。このうち，血糖コントロールはとても重要である。ただし，腎症進行例では腎機能低下例も多く低血糖に注意する。さらに，後期高齢者でかつCKDステージG4，5例の血糖コントロールは低血糖のハイリスク群である。糖尿病治療薬の選択には十分注意する必要がある，糖尿病専門医との

連携が強く勧められている⁸⁾。この際，単一の血糖のコントロール目標値を提案することは困難であること，HbA1cおよびグリコアルブミン（glycoalbumin：GA）はかかる症例では参考程度に用いることも記載されている⁸⁾。今後のエビデンスの蓄積に期待したい。厳格な血糖コントロールにより約5年のHbA1c 6.5%未満を目指す治療後，9.9年の経過観察を行ったADVANCE-ON研究では，長期にわたる腎保護効果が観察された（図2）⁹⁾。近年，インクレチン関連薬やナトリウム・グルコース共輸送体（sodium glucose cotransporter：SGLT）2阻害薬による糖尿病性腎症に対する有効性も報告されるようになってきた。これまでに，2型糖尿病7,020例に対して，エンパグリフロジンによる

心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中は14%軽減されることが2015年にN Engl J Med誌に報告された。さらに、腎症に対する効果も引き続いて報告された¹⁰⁾。今後、種々の薬による腎症に対するエビデンスの蓄積が期待される。

病態や症例にもよるが、高血圧例にはレニン・アンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬である。130/80 mmHg未満を目標とするが、高齢者では過度の降圧に注意する。この集約的治療により寛解も生じる。この改善例では、その後の腎機能低下速度や心血管病変の抑制がみられる。したがって、糖尿病性腎症の予防とともに、早期からの介入により、寛解、予後の改善が期待される。なお、減塩指導も重要である。ただし、降圧には症例ごとの病態が重要であり、動脈硬化の進んだ症例、高齢者では過度の降圧に注意する。殊に、CKDステージG4, 5 (eGFR 30未満)の降圧目標は全てのA区分において、130/80 mmHg未満を推奨している。しかしながら、高齢者や動脈硬化進行例ではRA系阻害薬により急激にGFRが低下することも多く、慎重に投与することが重要である⁸⁾。なお、最近、降

圧に関連する薬と腎機能保持、蛋白尿改善効果に対するメタ解析の結果も報告された¹¹⁾(図3)。

さらに、CKDステージG4, 5 (eGFR 30未満)の脂質管理も重要である。スタチンによる管理は心血管病変の発症を抑制し、生命予後の改善が期待されることや蛋白尿を減少させるために推奨されている⁸⁾。加えて、食事指導、運動など生活習慣全般にわたり、病期に応じた指導内容が日本糖尿病学会編・著「糖尿病治療ガイド2016-2017」に示されている。今後、糖尿病性腎症の予防とともに、早期からの包括的な介入により糖尿病性腎症の克服を期待したい。

まとめ

糖尿病性腎症の克服は患者の福音につながる重要な課題である。超高齢社会を背景にした日本での病態解明、予防とさらなる予後改善、それに向けたエビデンスの一層の蓄積を期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：和田隆志；講演料 (協和発酵キリン, 中外製薬), 研究費・助成金 (協和発酵キリン), 寄附金 (アステラス製薬, 協和発酵キリン, 中外製薬, ファイザー)

文献

- 1) Katayama S, et al : Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 54 : 1025–1031, 2011.
- 2) 平成27年度日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類—病理—バイオマーカーを統合した診断法の開発（研究代表者：和田隆志）平成27年度研究報告書.
- 3) Yokoyama H, et al : Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes : the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 24 : 1212–1219, 2009.
- 4) Shimizu M, et al : Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 36 : 3655–3662, 2013.
- 5) Wada T, et al : 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* 18 : 613–620, 2014.
- 6) 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. *日腎会誌* 56 : 547–552, 2014.
- 7) Tharkar CV, et al : Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 6 : 2567–2572, 2011.
- 8) 平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究：CKDステージG3b～5患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン2015.
- 9) Wong MG, et al : Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease : ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 39 : 694–700, 2016.
- 10) Wanner C, et al : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016 Jun 14. [Epub ahead of print]
- 11) Palmer SC, et al : Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease : a network meta-analysis. *Lancet* 385 : 2047–2056, 2015.