

シリーズ「糖尿病の治療」(6)
糖尿病性腎症の診断と治療

東京女子医科大学 糖尿病センター

バ バンノテツヤ ハヤシ トシヒデ オオタ マリ ボウチリョウ タロウ
馬場園哲也・林 俊秀・大田 真理・坊内良太郎

(受理 平成 17年 9月 20日)

Series “Treatment of Diabetes Mellitus” (6)
Diagnosis and Treatments of Diabetic Nephropathy

Tetsuya BABAZONO, Toshihide HAYASHI, Mari OTA and Ryotaro BOUCHI

Diabetic Center, Tokyo Women's Medical University

Diabetic nephropathy has been the leading cause of end-stage renal disease in Japan since 1998. Mortality rates after commencing dialysis are higher in diabetic patients than in non-diabetic patients; therefore, early diagnosis and treatment of this serious complication are issues of prime importance. Diabetic nephropathy is classified into the following 5 stages; stage 1: normoalbuminuria, stage 2: microalbuminuria, stage 3: clinical albuminuria, stage 4: renal failure, and stage 5: dialysis stage. For quantitative evaluation of albuminuria in diabetic patients, measurement of albumin excretion in a 24-h urine collection has been the gold standard; however, collection errors due to improper timing and missed samples may lead to significant over- and under-estimation of albuminuria. For convenience and consistency, recent guidelines recommended measurement of albumin-to-creatinine ratio (ACR) in a random spot urine collection. Normoalbuminuria is diagnosed if $ACR < 30$ mg/g creatinine, microalbuminuria if ACR was 30-299 mg/g creatinine, and clinical albuminuria if $ACR \geq 300$ mg/g creatinine. Evidence indicates strict glycemic control and tightly lowering blood pressure are both effective to prevent the onset and progression of nephropathy. Hemoglobin A_{1c}, as a measure of glycemic control, is recommended to maintain $< 6.5\%$. Recent guidelines proposed lower values of blood pressure (130/80 mmHg) for diabetic patients than for non-diabetic patients (140/90 mmHg). Regarding the selection of antihypertensive drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are recommended as the first line therapy for hypertension in diabetes. Most of diabetic patients, especially those with advanced nephropathy, require more than two antihypertensive drugs to establish target levels of blood pressure; therefore, adding calcium-channel blockers, beta-adrenergic blockers, and small dose of diuretics should be considered as appropriate according to each patient's condition.

Key words: diabetic nephropathy, albuminuria, hypertension

はじめに

糖尿病性腎症は、糖尿病の慢性合併症の中で患者の生命予後および QOL に最も影響する重大な合併症である。腎症が進行すると末期腎不全患者に至り、透析療法あるいは腎移植が必要となる。近年糖尿病性腎症を原疾患とする慢性透析患者が増加しているが¹⁾、糖尿病性腎不全患者の予後は著しく不良であ

る¹⁾。そこで腎症を早期に診断し、適切な治療を行うことが極めて重要である。

本稿では、はじめに糖尿病性腎症の発症機序を概説した上で、腎症の診断と治療に関する最近の知見に関して解説したい。

1. 糖尿病性腎症の発症機序

近年の精力的な研究によって、様々な要因が複雑

に絡み合う腎症の発症機序が徐々に解明されつつあるが、最も根本的な要因は、やはり高血糖といえる。網膜および神経同様腎組織では、インスリンによる制御を受けない糖輸送担体 (GLUT1) を介してブドウ糖の取込みが行われるため、高血糖による代謝障害を生じやすい。高血糖によって引き起こされる細胞機能異常として、ポリオール代謝あるいはヘキサミン経路の亢進、プロテインキナーゼC (PKC)・transforming growth factor- β (TGF- β)・MAPキナーゼ経路の活性化、後期糖化反応生成物 (advanced glycation end-product, AGE) の産生増加、さらには酸化ストレスの亢進などが、糖尿病モデル動物の腎糸球体あるいは培養メサンギウム細胞などで確認されており、これらが関連しながら腎症を発症すると考えられている。さらに高血圧、脂質代謝異常、喫煙などが、腎症進展の危険因子とされている。

一方これまでの疫学研究によって、上に述べた環境因子に加え、遺伝因子が糖尿病性腎症の発症に関与する可能性が示唆されてきた。当初はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子など、レニン・アンジオテンシン系関連遺伝子と腎症との関連が注目されたが、必ずしもその再現性は確認されていないか、関連は弱いとされている。われわれは、理化学研究所の前田らとの共同研究でゲノムワイドSNP解析を行い、16番染色体長腕 (16q13) に存在するサイアザイド感受性Na-Cl共輸送体遺伝子を、糖尿病性腎症の防御的関連遺伝子候補として同定した²⁾。さらに複数の遺伝子と糖尿病性腎症の関連が、現在までに明らかにされつつある。

2. 糖尿病性腎症の病期分類

糖尿病性腎症の確定診断には、腎生検による組織学的検討が必要である。腎症の病理所見は古典的にびまん性病変、結節性病変、および浸出性病変とされ、早期の所見としてメサンギウム基質の増加と糸球体基底膜の肥厚が特徴である (図1)。

ただし腎生検が侵襲のある検査法であることから、臨床的には持続性蛋白尿 (定量で0.5 g/日以上) によって腎症と診断されてきた。しかしこの時期には、すでに高度の腎病変を認めることから、より早期の変化を臨床的に捕えることの重要性が強調された。その後ラジオイムノアッセイなどによる微量の尿中アルブミン測定法が開発され、蛋白尿が出現する以前に、微量アルブミン尿を呈する時期を早期腎症と診断することが確立された。



図1 糖尿病性腎症の病理所見
メサンギウム其質の増加と糸球体基底膜の肥厚が特徴である。

表1に示すように、平成3年度厚生省糖尿病調査研究班による糖尿病性腎症病期分類では、第1期 (腎症前期, 正常アルブミン尿), 第2期 (早期腎症期, 微量アルブミン尿), 第3期 (顕性腎症期, 持続性蛋白尿), 第4期 (腎不全期, 血清クレアチニン2.0 mg/dl以上), および第5期 (透析療法期) の5期に分類されている。

3. 糖尿病性腎症の診断

1) 尿中アルブミン

各腎症病期のうち、腎症前期, 早期腎症期, および顕性腎症期は、尿中アルブミン排泄量によって定義されている。アルブミン尿の診断として、平成2年度厚生省糖尿病調査研究班から提唱された「糖尿病性腎症早期診断基準」では、夜間尿, 24時間蓄尿, あるいは昼間 (安静時) 尿のいずれかをを用い、アルブミン排泄率 (albumin excretion rate, AER) による基準値が設定された。ただし外来患者で時間尿を採取することは困難なことが多く、また蓄尿の正確性の点でも問題が多いことから、これらの方法による早期腎症の評価法は、実際にはあまり普及しなかった。

近年 American Diabetes Association (ADA) からは、これら時間尿に加え、早朝第一尿 (あるいは午前中のスポット尿) のアルブミン・クレアチニン比 (albumin/creatinine ratio, ACR) を併記した基準が提唱されている (表2)³⁾。またそれ以前からわが国の臨床の現場においても、実際にはACRによる腎症の診断が行われていた。このような現状を踏まえて、最近日本糖尿病学会と日本腎臓学会の糖尿病性腎症合同委員会で新しい診断基準が検討され、ACRによる基準値が提唱された (表3)⁴⁾。この基準によ

表1 糖尿病性腎症の病期分類と提唱されている治療法（平成3年度厚生省調査研究班）

| 腎症病期 | 治療法 |
|-----------|--------------------------|
| 第1期 腎症前期 | 血糖コントロール |
| 第2期 早期腎症期 | 厳格な血糖コントロール, 降圧療法 |
| 第3期 顕性腎症期 | 厳格な血糖コントロール, 降圧療法, 蛋白制限食 |
| 第4期 腎不全期 | 降圧療法, 低蛋白食, 透析療法導入 |
| 第5期 透析療法期 | 透析療法, 腎移植 |

表2 Definition of albuminuria (American Diabetes Association, 2004)³⁾

| | Spot urine (mg/g Cr) | 24-h urine (mg/day) | Timed urine (μ g/min) |
|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Normoalbuminuria | < 30 | < 30 | < 20 |
| Microalbuminuria | 30 ~ 299 | 30 ~ 299 | 20 ~ 199 |
| Clinical albuminuria | \geq 300 | \geq 300 | > 200 |

表3 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準⁴⁾

| |
|--|
| 1. 検査対象：通常の試験紙法で尿蛋白が陰性あるいは+1程度の陽性を示す糖尿病症例。 |
| 2. 微量アルブミン尿の評価基準 |
| 1) 採尿条件：なるべく午前中の随時尿を用いる。通院条件によっては容易に下記の基準を上回る可能性があるため、来院後一定の安静時間を経て採尿する、早朝尿を用いる、などの工夫も必要である。 |
| 2) 測定法：アルブミンを免疫測定法で測定し、同時に尿中クレアチニン（Cr）値も測定する。 |
| 3) 診断基準：尿アルブミン値 30 ~ 299 mg/g Cr 3回測定中2回以上該当すればよい。 |
| 3. 参考事項 |
| 時間尿で判定する場合には以下の通りとする。 |
| 24時間尿：30 ~ 299 mg/day |
| 時間尿：20 ~ 199 μ g/min |
| 糖尿病性腎病変の存在を示唆する指標：腎肥大、尿中IV型コラーゲン値上昇。ただし、日本人健常者の尿中IV型コラーゲン上限値は7 ~ 8 μ g/g Crである。 |
| 4. 注意事項 |
| 1) 高血圧（良性腎硬化症）、高度肥満、メタボリック症候群、尿路系異常・尿路感染症、うっ血性心不全などでも微量アルブミン尿を認めることがある。 |
| 2) 高度の希釈尿、妊娠中・月経時の女性、過度な運動後・過労・感冒などの条件下では検査を控える。 |
| 3) 定性法で微量アルブミン尿を判定するのはスクリーニングの場合に限り、後日必ず上記定量法で確認する。 |
| 4) 血糖や血圧コントロールがかなり不良な場合、微量アルブミン尿の判定は避ける。 |

ると、ACRが30 mg/g Cr未満を正常アルブミン尿（腎症前期）、30~299 mg/g Crを微量アルブミン尿（早期腎症期）、300 mg/g Cr以上が顕性腎症期に、それぞれ分類されることになる。

2) 血清クレアチニン

腎機能を評価する上で、最も広く、また古くから用いられている生化学検査は血清クレアチニンである。糖尿病性腎症4期の腎不全期は、血清クレアチニン2.0 mg/dl以上と定義されている。なお血清クレアチニンは、一般に腎機能に加え、全身の筋肉量にも依存するため、性別や年齢、体格などに影響される。また血清クレアチニンは、糸球体濾過率（glomerular filtration rate, GFR）がある程度低下

した時期に上昇し始めるため、血清クレアチニンが正常であっても腎機能が正常であることは保証されない。加えて、近年わが国ではクレアチニンの測定法が、従来のJaffe法から酵素法に置き換わっており、酵素法によるクレアチニン値はJaffe法に比べて約0.2 mg/dl低い。これらを考慮した上で、血清クレアチニン値の評価をする必要がある。

3) GFRの評価法

GFRの最も正確な測定法はイヌリン・クリアランスであるが、検査方法が煩雑であることから一般臨床で多数の患者に対して行うことは困難である。そのためわが国では、GFRを推定するためクレアチニン・クリアランスが頻用されてきたが、腎障害が

表4 Stages of chronic kidney disease (K/DOQI clinical practice guidelines)⁵⁾

| Stages of chronic kidney disease | GFR (ml/min/1.73 m ²) |
|---|--------------------------------------|
| Stage 1: Kidney damage with normal or increased GFR | > 90 |
| Stage 2: Kidney damage with mildly decreased GFR | 60 ~ 89 |
| Stage 3: Moderately decreased GFR | 30 ~ 59 |
| Stage 4: Severely decreased GFR | 15 ~ 29 |
| Stage 5: Kidney failure | < 15 |

表5 GFRの評価法

| |
|--|
| 1. 最も正確な方法：イヌリン・クリアランス |
| 2. より正確な方法 |
| ・ ⁵¹ Cr-EDTA クリアランス |
| ・ ^{99m} Tc-DTPA クリアランス |
| ・Iohexol クリアランス |
| ・クレアチニン・クリアランス |
| 3. 簡略式 |
| ・1/血清クレアチニン |
| ・Cockcroft-Gault formula (140 × Age) × Weight (kg) / S-Cr × 72 × 0.85 (if female) |
| ・MDRD Study での GFR 計算値 186 × S-Cr ^{-1.154} × Age ^{-0.203} × 0.742 (if female) × 1.212 (if black) |
| ・Japan Chronic Kidney Disease Initiative (JCKDI) の提唱した GFR 計算値 186 × S-Cr ^{-1.154} × Age ^{-0.203} × 0.742 (if female) × 0.881 |

進行すると尿細管からのクレアチニン分泌が増加するため、腎不全患者では過大評価されるなどの問題が指摘されている。

2002年に米国腎臓財団(National Kidney Foundation, NFK)は、慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)治療の標準化を目的として、GFRに基づくCKDの病期分類⁵⁾を提唱し(K/DOQI, 表4)、さらに2004年にはCKDの全世界的なコンセンサス作りのためにKidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO)⁶⁾の国際的ワーキンググループが組織された。K/DOQI, KDIGO, いずれのガイドラインにおいても、GFRの算出は、蓄尿の必要なクレアチニン・クリアランスではなく、血清クレアチニン値、年齢、性、および人種(黒人あるいはそれ以外)から計算されるModification of Diet in Renal Disease (MDRD) Studyでの簡易GFR推算値(表5)が採用されている。これらを受けて日本腎臓学会慢性腎臓病対策(Japan Chronic Kidney Disease Initiative, JCKDI)小委員会疫学調査ワーキンググループでは、MDRD-GFRを日本人に使用する場合には、まず使用するクレアチニン値は酵素法で測定した値に0.2 mg/dlを加えた上で、人種の係数を0.881とす

ることが提言された(第48回日本腎臓学会総会, 2005, 表5)。なおこの式で算出されたGFR値は、イヌリン・クリアランスに比べ、腎機能が低い症例では高く、腎機能正常域では低く計算されることが指摘されており、将来の再評価が必要とされている。

4. 糖尿病性腎症の治療

表1に各腎症病期別の治療法を示す。糖尿病性腎症では、一部の原発性糸球体疾患におけるような特異的な治療法はなく、基本的には血糖および血圧を厳重に管理することによって、腎症の発症およびその進展を予防することにつきる。

1) 血糖コントロール

腎症前期あるいは早期腎症期では、血糖コントロールによって、顕性腎症期以降に進行させないことが重要である。米国および英国で行われた大規模臨床試験であるDiabetes Control and Complication Trials (DCCT)⁷⁾およびUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁸⁾では、厳格な血糖管理によって、それぞれ1型および2型糖尿病患者における腎症の発症を阻止しうることが明らかにされている。またわが国で行われた2型糖尿病を対象としたKumamoto Study⁹⁾では、腎症を含めた細小血管

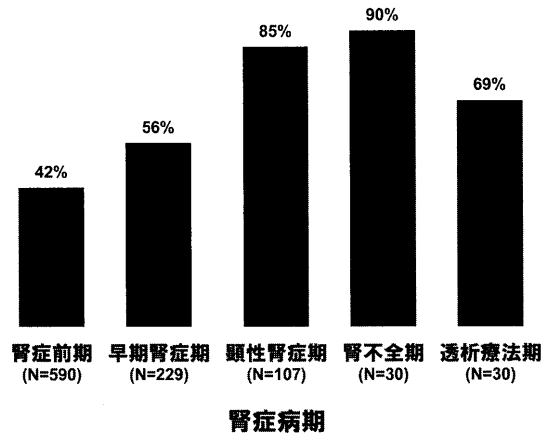


図2 腎症病期による高血圧合併頻度

障害の発症・進展阻止のためには、空腹時血糖 110 mg/dl 未満、食後 2 時間血糖 180 mg/dl 未満、ヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) に維持することが必要であると報告された。

一方顕性腎症期以降において、血糖コントロールが腎障害の進行を抑制しうるかに関しては、上述した DCCT や UKPDS のような多数例における無作為比較試験が行われていないため、現時点では不明といわざるをえない。複数の施設から報告されている観察研究では、HbA_{1c} と腎機能進展速度との間に有意な関連は認められていない。

最近 Fioretto ら¹⁰⁾は、腎に明らかな糖尿病性変化を認めた 8 例の 1 型糖尿病患者に臍単独移植を行い、腎の組織学的変化が移植 10 年後に改善したことを報告し、注目を浴びた。臍移植では、インスリン治療では達成困難な血糖制御が可能であり、その結果、糖尿病性腎症を改善し得たものと考えられる。このことは、進行した腎症に対しても、厳格な血糖コントロールによって改善しうる可能性を示したといえる。

2) 血圧の管理

(1) 糖尿病患者における降圧目標

一般に糖尿病患者では高血圧を合併する頻度が高く、われわれの調査でも、腎症前期の糖尿病性患者のうち、42% で高血圧を合併していた(図 2)。高血圧は、高血糖とともに、腎症発症の危険因子であり、厳格な血圧管理によって腎症の発症を抑制しうる事が知られている。最近における内外の高血圧治療ガイドラインでは、糖尿病に合併した高血圧の管理目標は 130/80 mmHg 未満とされている(図 3)¹¹⁾¹²⁾。

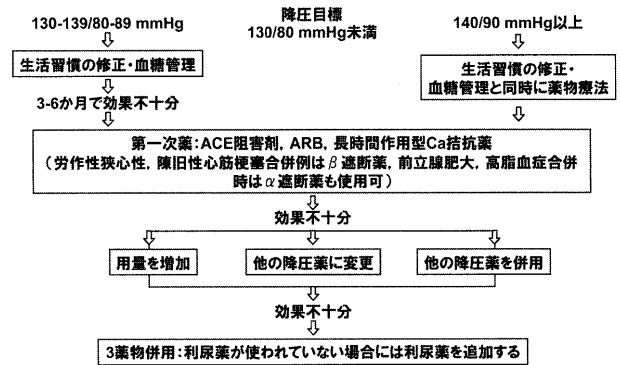


図3 糖尿病患者における降圧目標

微量アルブミン尿さらには持続性蛋白尿を呈するようになると、高血圧合併頻度はより高くなり(図 3)、またより厳格な血圧管理が重要である。日本高血圧学会のガイドラインでは、尿蛋白 1 g/日以上、腎機能障害例では、降圧目標を 125/75 mmHg 未満としている¹²⁾。

(2) 降圧剤の選択

腎症を合併した糖尿病患者における降圧剤の選択に関しては、これまでアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) による腎保護作用のエビデンスが蓄積され、糖尿病性腎症を合併した高血圧に対する第一選択薬とされてきた。さらに最近では、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の腎症発症・進展抑制効果を示す大規模臨床試験の結果が相次いで報告されており¹³⁾¹⁴⁾、最近のガイドラインでは、ARB も糖尿病高血圧患者の第一選択薬とされている(図 2)。

なおこの時期の糖尿病性腎症患者では、単一の降圧薬で目標とする降圧を達成することは多くの場合困難であり、複数の臨床試験の結果、2~3 剤以上の降圧薬の併用が必要とされている。

3) 蛋白制限食

糖尿病性腎症に限らず慢性腎臓病では、一般に腎機能低下を抑制する目的で低蛋白食が指導されている。ただし糖尿病性腎症に対する低蛋白食に実際効果があるかに関しては、現在までコンセンサスはえられていないのが現状である。5 つの無作為比較試験のメタ解析¹⁵⁾では、低蛋白食群で GFR の低下が有意に緩徐であったことを示している一方で、MDRD Study¹⁶⁾では、その効果を確認できなかったのみならず、低蛋白食群では透析導入後の予後が不良であることも明らかにされた。その理由として、蛋白制限は患者のコンプライアンスに大きく依存すること

や、低蛋白食に伴う総エネルギーの確保が困難なため栄養障害を来すことなどが指摘されている。どの程度の蛋白制限が有効で、安全であるかに関しては、今後の課題であるが、十分なエネルギーを確保した上で、0.6~0.8 g/kg/日程度の蛋白制限食を指導することが多い。

4) 集約的治療法

デンマークの Steno Group からは、糖尿病合併症に対する集約的治療法の成績が発表された¹⁷⁾。すなわち、血糖および血圧の管理に加え、血清脂質のコントロール、抗酸化薬および抗血小板薬の投与、運動療法や禁煙などライフスタイルの改善などを含めた集約的な治療を行うことによって、これまで報告された血糖あるいは血圧治療単独の効果に比べて、より高い腎症進展抑制効果が認められた。また赤井らは、少数例の検討であるが、顕性腎症期の2型糖尿病患者に厳格な血糖コントロール、血圧管理、および蛋白制限を中心とした多角的強化療法を行い、腎組織学的変化の改善と蛋白尿の減少（あるいは消失）効果を報告した。現在わが国においても、岡山大学横野教授を主任研究者とする、「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」に関する多施設共同研究 (DNETT-Japan) が組織されており、数年後にその結果が報告される予定である。

おわりに

以上、糖尿病性腎症の診断と治療に関する最近の知見を概説した。糖尿病性腎症による透析導入患者の増加を抑制するためには、尿中アルブミン測定によって早期腎症の時期を的確に捉えること、血糖コントロールのみならず、ACE阻害薬およびARBを中心とした、厳格な降圧療法を行うことによって、腎症の発症・進展を予防することが重要であることを最後に強調したい。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：図説 わが国の慢性透析療法の実況 2004年12月31日現在。日本透析医学会，東京（2005）
- 2) **Tanaka N, Babazono T, Saito S et al:** Association of solute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3 with diabetic nephropathy, identified by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* **52**: 2848-2853, 2003
- 3) **American Diabetes Association:** Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* **27** (Suppl 1) : S79-S83, 2004
- 4) 猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美ほか：委員会報告 糖尿病性腎症の新しい診断基準 糖尿病. 日腎会誌(投稿中)

- 5) **Lever AS, Coresh J, Balk E et al:** National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* **139**: 137-147, 2003
- 6) **Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al:** Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **67**: 2089-2100, 2005
- 7) **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* **329**: 977-986, 1993
- 8) **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* **352**: 837-853, 1998
- 9) **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al:** 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* **28**: 103-117, 1995
- 10) **Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER et al:** Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* **339**: 69-75, 1998
- 11) **Chobanian AV, Baklis GL, Black HR et al:** The seventh report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* **289**: 2560-2571, 2003
- 12) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2004年版。日本高血圧学会，ライフサイエンス出版（2004）
- 13) **Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw Dd D et al:** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 861-869, 2001
- 14) **Viberti G, Wheeldon NM, for the Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators:** Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* **106**: 672-678, 2002
- 15) **Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al:** The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **124**: 627-632, 1996
- 16) **Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al:** The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* **330**: 877-884, 1994
- 17) **Gaede P, Vedel P, Parving HH et al:** Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the steno type 2 randomised study. *Lancet* **353**: 617-622, 1999