

特集：糖尿病性腎症

## 糖尿病性腎症の現況と将来の展望

羽田 勝 計

### はじめに

糖尿病性腎症の現状を語るとき、常に話題に上るのは糖尿病性腎症により透析療法に導入される症例数の増加である。しかし、以前に比べ糖尿病性腎症の診療レベルは格段に向上しており、実際に医療機関受診例では過去に比べて糖尿病性腎症の発症・進行は大幅に抑制されている。そして、糖尿病性腎症の remission(寛解)が生ずることも明らかにされてきた。今、何が本当に問題なのであろうか。本稿では、その疑問に答えるべく、糖尿病性腎症の現状と将来展望を解説したい。

### 糖尿病性腎症は本当に増加しているのか

糖尿病性腎症が増加していると指摘されて久しい。残念ながら、日本透析医学会の統計を除き、糖尿病性腎症に関する全国規模の調査は行われていない。したがって、透析療法に至るまでの糖尿病性腎症の現状は不明であるが、透析療法に新規に導入される糖尿病性腎症例が増加し続けていることは日本透析医学会の統計で示されている。1998年に慢性糸球体腎炎を抜いて第1位となったが、その後も増加し続け、2005年には14,300例、全導入症例の42.0%を占めるに至っている。本当に糖尿病性腎症は増加しているのだろうか。

すでに1型糖尿病では、糖尿病性腎症の発症・進行が以前に比べ抑制されていると報告されている。時代とともに診断・治療が良くなり、calendar effectとも呼ばれている。そして、Pittsburghの cohort studyでは、透析療法(renal replacement therapy: RRT)導入数さえ減少してきていると指摘されている<sup>1)</sup>。すなわち、1965~1969年に発症した

1型糖尿病に比べ、1975~1979年に発症した症例では、RRT導入数は半減したとされている<sup>1)</sup>。さらに、2型糖尿病においても、米国の一部(若年者、白人、女性)の解析では、糖尿病性腎症による透析療法導入数が減少に転じていると報告されている<sup>2)</sup>。

問題は、増加している透析療法導入に至る糖尿病性腎症の大部分が2型糖尿病であることに存在する。1型糖尿病症例は、発症後必ず医療機関を受診しているが、近年爆発的に増加している2型糖尿病では事情が異なっている。厚生労働省の2002年の調査でも、「糖尿病が強く疑われる人」の医療機関受診率は50.6%にすぎない。そして、受診中断例では糖尿病性腎症を含む合併症が進行しやすいことも報告されている。すなわち、糖尿病性腎症の現状の最も大きな問題点は、2型糖尿病症例数の増加と医療機関受診率が約50%にすぎないことにあると考えられる。

### 糖尿病性腎症診断における現状と将来展望

「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は、すでに世界的に確立した。そして「微量アルブミン尿」は、心血管イベントの独立した危険因子であることも指摘されている。したがって、糖尿病診療において「微量アルブミン尿」の検出はきわめて重要と考えられる。ところが、現在の問題点は、尿アルブミンの定量検査が必ずしも定期的に行われていない点にある。これは、決してわが国だけの問題点ではなく世界的な現状と考えられる。この問題を解決し、「微量アルブミン尿」の重要性の認識を高めるために、DEMAND(Developing education on microalbuminuria for awareness of renal and cardiovascular risk in diabetes) studyが行われた<sup>3)</sup>。世界33カ国で、尿アルブミン・クレアチニン比を多数例で測定することを目的とした study であるが、その結果、アルブミン尿(微量アルブミン尿と顕性蛋白尿)の頻度がアジア人(55%)では

白人(40.6%)に比べ高いことが示された。このデータのみで、アジア人は糖尿病性腎症になりやすいとは結論できないが、UKPDSの再解析でもこの点が指摘されており<sup>4)</sup>、今後検討すべき重要な課題であると考えられる。残念ながら DEMAND studyには日本人は含まれていないが、最近行われた全国規模の cross-sectional 調査(総計 8,897 例)では、微量アルブミン尿の頻度は 31.6%、顕性腎症以降の頻度が 10.5%と、アジアの他の国より Caucasian に近いデータが示されている<sup>9)</sup>。現在日本糖尿病学会を中心に行われている「糖尿病データベースの構築」において、日本人でのデータの集積に期待したい。

糖尿病性腎症診断における将来展望はどうであろうか。ここには糖尿病性腎症の早期診断が「微量アルブミン尿」でよいのか、という問題点が存在する。すなわち、「正常アルブミン尿」症例のなかにも、腎生検を行うと、糸球体組織病変がある程度進行している症例が存在することは事実であるが、現時点ではこのような症例を腎生検を行わずに糖尿病性腎症と診断できる検査法が開発されていない。さらに、「正常アルブミン尿」症例で GFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の「慢性腎臓病(CKD)」に該当する症例も存在するが、これらの症例を糖尿病性腎症と診断してよいのかはいまだ不明である。これまで、尿アルブミン以外に、尿トランスフェリン、尿IV型コラーゲンなどが候補にあがったが、「微量アルブミン尿」を超える臨床的意義はいまだ判明していない。「腎肥大」も糖尿病性腎症の特徴の一つであるが、腎サイズを簡便に定量することは困難である。また、糖尿病性腎症の成因の一つにあげられている「糸球体過剰濾過」も、GFR 測定 of 困難さから一般化していない(少なくとも血清クレアチニン値からの換算式では、現時点では糸球体過剰濾過は診断できない)。しかし、現在もなお、種々の尿中物質の測定法が開発されており、また、尿蛋白の網羅的解析による新たな指標の同定に向けた研究も行われている<sup>6)</sup>。これらの研究により、将来、必ず「微量アルブミン尿」を超える指標が出現すると期待される。

### 糖尿病性腎症治療の現状と将来展望

「高血糖の持続」と「糸球体高血圧」がこれまでの治療ターゲットであり、両者の制御が糖尿病性腎症に有効であることが、多くのランダム化比較試験で示されてきた。その結果、現在エビデンスに基づいた糖尿病性腎症の治療を行うことが可能となっており、その中心は、① HbA1c 値 6.5% 未満を目指した厳格な血糖コントロール、および②

レニン-アンジオテンシン系阻害薬を第一選択薬とし、130/80 mmHg 未満を目指した厳格な血圧コントロール、である。そしてこれらにより、糖尿病性腎症の remission (寛解)も可能になってきている<sup>7,8)</sup>。また、その中心となるレニン-アンジオテンシン系阻害薬の日本人でのエビデンスも集積しつつある<sup>9-11)</sup>。

このように、現時点での治療戦略はほぼ定まってきたが、問題は治療目標値が長期間にわたり必ずしも達成されているわけではない、という点に存在する。例えば、微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病症例を対象に行われた Steno-2 study では、強力に治療したにもかかわらず、治療目標値の達成率が決して高くないことが示されている<sup>12)</sup>。特に、血糖コントロールの目標達成率が血圧・脂質に比べて低く、血糖管理の困難さが示唆される。

以上の現状から、まず行うべきことは、血糖・血圧・血清脂質の目標値を長期間達成すること、およびレニン-アンジオテンシン系阻害薬を使用することであると思われる。特に、血圧および血清脂質に関しては有効な薬剤が市販されており、以前に比べ目標達成は容易になってきていると考えられる。血糖に関しても、現在、種々の作用機構を有する抗糖尿病薬が開発されており、徐々に解決していくものと考えられる。しかし、生活習慣の占める割合は大きく、現時点では目標達成は必ずしも容易ではない。したがって、厳格な血糖コントロールを目指すことと同時に、合併症治療薬の開発も必要であると考えられる。

### 糖尿病性腎症の成因解明と新たな治療法の開発：現状と将来展望

上記のように、糖尿病性腎症の診療は、診断・治療ともに以前に比べ格段に進歩している。しかし、種々の問題点が存在することも確かである。第一に 2 型糖尿病症例の増加および医療機関未受診例・受診中断症例が多いことがあげられる。この点を解決するために、「糖尿病対策推進会議」、「戦略的アウトカム研究(J-DOIT 1, 2)」が進行している。第二に集約的治療が糖尿病性腎症に有効であることは Steno-2 study で示されたが、日本人を対象とした study が必要である。この目的で、「J-DOIT3」, 「DNETT-Japan」が開始されており、その成果が期待される。

これらの点を考慮すると、糖尿病性腎症の成因を解明し、新しい治療法を開発することが急務であると考えられる。糖尿病性腎症は、ある種の遺伝因子の下に環境因子が加わって発症すると考えられている。詳細は本特集の各稿

をご参照いただきたいが、遺伝因子(糖尿病性腎症疾患感受性遺伝子)の同定は、high risk症例の抽出およびオーダーメイド医療を可能とする。また、その遺伝子産物が重要な機能を有する場合は、治療のターゲット分子として創薬を行うことが可能となる。一方、環境因子の同定は、新薬の開発に直接通ずると考えられる。環境因子の主体は「高血糖の持続」に基づくものであるが、同時に腎臓における micro-inflammation の重要性も指摘されている。本特集で述べられる種々のターゲット分子のなかには、すでにそれに対する薬剤が開発され、実際に臨床治験が行われているものも存在している。近い将来、臨床の場に登場する薬剤が出てくるものと期待される。また、最近の科学技術の進歩は著しく、これまで同定されていなかった糖尿病性腎症のターゲット分子が発見される可能性も高いと考えられる。

## ま と め

糖尿病性腎症の診療レベルはこの20年間で飛躍的に向上した。その結果、治療目標が、「発症・進展阻止」から「remission, regression」へと変化してきている。このためには、集約的治療、チーム医療を含めた地道な診療活動が必要であるが、同時に糖尿病性腎症の成因解明も進んでおり、必ずや糖尿病性腎症は克服されると期待される。

## 文 献

1. Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, Tajima N, Becker DJ, Orchard TJ; Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study; Allegheny County Registry. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from the Allegheny County Registry. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 117-124.
2. Burrows NR, Wang J, Geiss LS, Venkat Narayan KM, Engelgau MM. Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes—United States, 1990-2002. *JAMA* 2005; 294: 2962-2963.
3. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057-2063.
4. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U. K. Prospective diabetes study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
5. Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. 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* 2007; 30: 989-992.
6. Otu HH, Can H, Spentzos D, Nelson RG, Hanson RL, Looker HC, Knowler WC, Monroy M, Libermann TA, Karumanchi SA, Thadhani R. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 638-643.
7. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Ishiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983-2987.
8. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Ishiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1727-1730.
9. 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.
10. 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.
11. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577-1578.
12. 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.