

特集：難治性ネフローゼ症候群

糖尿病性腎症

和田隆志

はじめに

糖尿病性腎症が新規透析導入の原因疾患の第1位になって久しい。2010年6月に日本透析医学会から公表された新規の透析導入患者数は37,543名と前年度より128名(0.3%)減少した。一方、糖尿病性腎症による透析導入患者数は16,414名と前年度の16,126名より増加している。この背景には、糖尿病患者数自体の増加も影響している¹⁾。さらに、2型糖尿病患者は1型糖尿病患者と比較して医療機関受診率が低いことも以前より指摘されている。さらに、CKDステージ3以降の糖尿病性腎症の予後を見ると、尿蛋白量が多いほどその予後が不良であることが示されている²⁾。これらの点から、2型糖尿病の顕性蛋白尿例、特にネフローゼ症候群を生じている糖尿病性腎症例は腎予後が不良な難治例であるため、糖尿病性腎症の発症を未然に防ぐ方策とともに、集約的治療、予後改善が臨床的な重要課題である。

そこで本稿では、糖尿病性腎症、特にネフローゼ症候群を生じる進行性の病態について、疫学、臨床的特徴、治療を中心に概説する。

糖尿病性腎症の疫学：腎臓病総合レジストリーの有用性

これまで、本邦における公的機関による糖尿病性腎症登録とそれに基づく医療統計の基盤、疫学的評価の基盤は十分に整備されていなかった。しかし近年、日本腎臓学会が推進している腎臓病総合レジストリーの解析により、本邦における糖尿病性腎症の頻度ならびにその臨床病理学的な

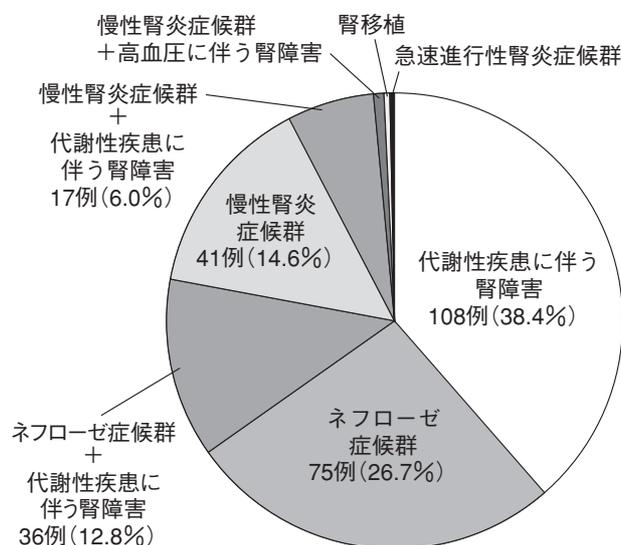


図1 腎臓病総合レジストリー：糖尿病性腎症の組織診断確定例の臨床診断 (n=281)

特徴が浮き彫りになってきた³⁾。2009年末までに腎臓病総合レジストリーに6,476例が登録され、このうち糖尿病性腎症関連登録例として組織診断確定、代謝性疾患に伴う腎障害あるいはCRF/CKD登録の糖尿病診断有りとDM登録から、458例(J-RBR 334例, J-KDR 109例, CRF/CKD登録5例, DM登録10例;男性325例,女性133例;年齢14~91歳,平均60.5歳)が抽出された。このうち、糖尿病性腎症の組織学的確定例(281例)における臨床診断は、代謝性疾患に伴う腎障害108例(38.4%)、ネフローゼ症候群75例(26.7%)、ネフローゼ症候群+代謝性疾患に伴う腎障害36例(12.8%)、慢性腎炎症候群41例(14.6%)とその39.5%がネフローゼ状態を伴う進行例であることが明らかとなった(図1)。これを反映して検尿所見では、尿蛋白定性1+以上が90%以上、平均4.3g/日の高度蛋白尿に加えて、尿潜血陽性を49.5%に認めた³⁾。

一方、早期の糖尿病性腎症を含めた疫学、病態の理解、

Diabetic nephropathy and nephrotic syndrome

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

表 1 糖尿病性腎症病期分類

病期	臨床の特徴 蛋白尿(アルブミン)	GFR(Ccr)	病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
第 1 期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	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 ときに高値	びまん性病変： 軽度～中等度 結節性病変： ときに存在	厳格な血糖コントロール・降圧療法
第 3 期 A (顕性腎症前期)	持続的蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変： 中等度 結節性病変： 多くは存在	厳格な血糖コントロール・降圧療法 ・蛋白制限食
第 3 期 B (顕性腎症後期)	持続的蛋白尿	低下	びまん性病変： 高度 結節性病変： 多くは存在	厳格な降圧療法・ 蛋白制限食
第 4 期 (腎不全期)	持続的蛋白尿	著明低下 (血清クレアチ ニン値上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧療法・ 蛋白制限食 透析療法導入
第 5 期 (透析療法)	透析療法中			移植

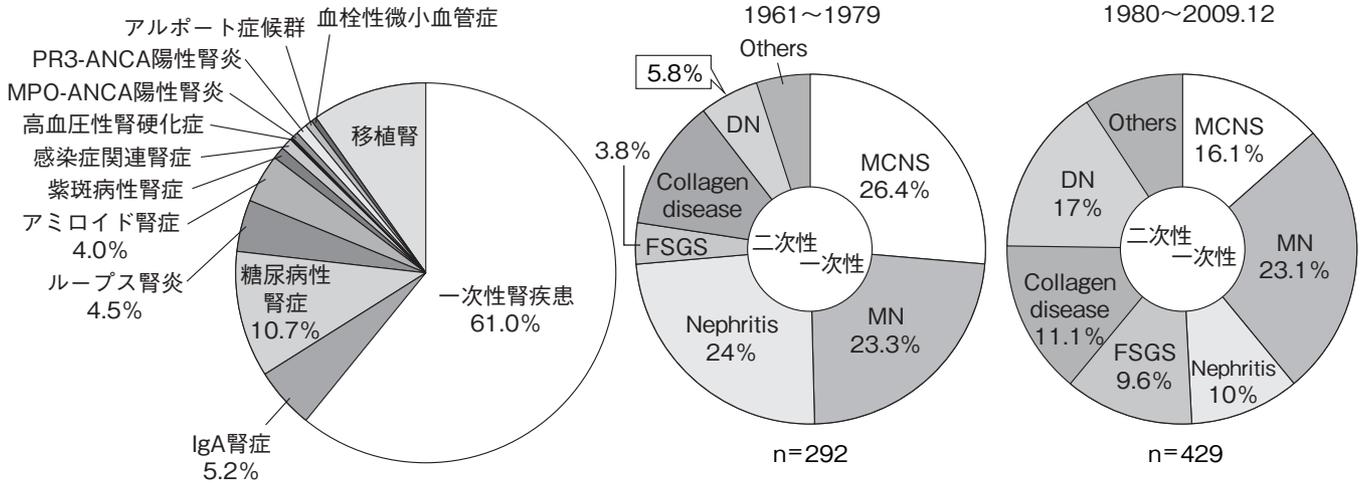
治療への展望をするうえで、糖尿病専門医から成る糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)からの報告が参考になる⁴⁾。現在、早期の糖尿病性腎症は臨床的に微量アルブミン尿の出現した時点で診断される⁵⁾。この早期腎症は全体の32%で腎症の76%を占めている。次に糖尿病性腎症の病期分類を表1に示す⁶⁾。病理学的には、糖尿病性腎症の早期にはびまん性病変が軽度に見られ、その病期の進行とともにびまん性病変の進展、結節性病変がみられるようになる。このうちネフローゼ症候群は第3期Bから第4期にわたってみられる。第3期である顕性腎症期は7%、第4期の腎不全期は2.6%、第5期の透析療法期は0.4%と早期腎症と併せ計42%に腎症がみられるとされるが、このうちの程度がネフローゼ症候群を示すかは不明である。一方微量アルブミン尿による診断では、2006年に報告されたDEMAND Studyにおいて39%、アジア人を対象としたMAP Studyでは40%が腎症とされ、アジア人はコーカシアンに比べて微量アルブミン尿、顕性蛋白尿の頻度が高いことが示されている。

現在、腎臓病総合レジストリーを用いて、腎生検の有無にかかわらず、糖尿病性腎症の臨床所見の経年的な統計調査を行うことが可能となった。このことは、本邦における糖尿病性腎症の診療実態調査、病態把握、予後改善や有効

な治療法開発に向けた総合的なシステム構築につながる可能性がある。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)が構築され、平成21年度より運用されている。非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症まで糖尿病性腎症の病態把握、予後調査を含めた総合的な実態調査の基盤が整備され、今後のシステムの充実とその有効な活用が期待される。

ネフローゼ症候群における糖尿病性腎症

腎臓病総合レジストリーにおいて、臨床分類のネフローゼ症候群1,197例に占める糖尿病性腎症の割合は10.7%であった(図2a)³⁾。これは、原発性(一次性)糸球体疾患の61.0%(IgA腎症を含むと66.2%)に次ぐ頻度であった。さらに、1961年より当科にて腎生検にて病理診断を行ったネフローゼ症候群721例の経時的な推移を確認したところ、糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群の増加が顕著であった(図2b)。ただし糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群は腎生検を施行していない例もあることから、過小評価している可能性がある。また臨床的には、ネフローゼ症候群の成因や経過を考えるうえで、他の腎臓病の合併、主病因によるネフローゼ症候群の経過中に糖尿病がもたらす影響も



a. ネフローゼ症候群(1,197例)における病理病因分類 b. ネフローゼ症候群に占める糖尿病性腎症の割合は増加している。

図2 ネフローゼ症候群に占める糖尿病性腎症の頻度

MCNS：微小変化型ネフローゼ症候群，MN：膜性腎症，Nephritis：腎炎，FSGS：巣状分節性糸球体硬化症，Collagen disease：膠原病，DN：糖尿病性腎症

考える必要がある。加えて、年齢層別に比較して検討すると、いずれの年齢層別でも一次性糸球体疾患が主体であったが、40歳以降に糖尿病性腎症の占める割合が増加していた³⁾。

糖尿病性腎症病期分類とCKDのステージ(病期)分類

前述したように、現在用いられている糖尿病性腎症病期分類は、主として尿アルブミン/尿蛋白を用いて病期分類がなされている(表1)。一方、CKDのステージ分類は腎機能の評価指標である糸球体濾過量(GFR)を主体としている⁷⁾。したがって、糖尿病性腎症のうち両者が乖離する例、すなわち尿アルブミン/尿蛋白がみられない腎機能低下例、あるいは腎機能の保たれた顕性腎症例(ネフローゼ症候群例)が存在する。このような症例の臨床症状を裏づける病理学的な評価はまだまだ十分ではない。こういった乖離例の病態、末期腎不全に至る腎予後とその因子、心血管病変の発症・進展様式、生命予後などの評価は今後の重要な臨床的検討項目と考えられる。このように、CKDのステージ分類と糖尿病性腎症病期分類との整合性も改めて課題となっている。

糖尿病性腎症とバイオマーカー

糖尿病性腎症の早期診断は予後の改善のために重要であ

る。現在、早期糖尿病性腎症の診断に用いられる微量アルブミン尿は、特異性、日内変動、腎機能低下との相関性など臨床的な問題点も有する。実際、微量アルブミン尿は腎症の診断や病態把握に用いられる一方、心血管事故の危険因子であることも知られている⁸⁾。さらに、微量アルブミン尿陰性例においても腎機能低下を示す、あるいは進行性の糖尿病性病変を有する例が存在することが知られている。したがって、他の腎臓病を鑑別すべく、より特異性が高い、かつより早期から診断可能なバイオマーカーの開発と、その臨床応用は喫緊の課題である。これまでに糖尿病性腎症の特徴であり、腎機能と関連するメサンギウム拡大と関連が深い尿Smad1の有用性が示されている⁹⁾。しかしながら、ヒト糖尿病性腎症において、より有用かつ特異的な早期診断マーカーはいまだない。今後、早期診断のみならず、ネフローゼ症候群を呈する進行例を含めて、治療効果判定、予後判定に有用な新たなバイオマーカーの開発が期待される。

糖尿病性腎症の病理所見

糖尿病性腎症、特に糸球体の病理所見として、メサンギウム基質の増加・蓄積を示す硬化性病変と糖蛋白や脂肪を含む血漿成分の貯留をみる滲出性病変がある¹⁰⁾。糖尿病性腎症の組織学的な表現型として、糸球体病変以外に動脈および細動脈の硝子化、血管病変に基づくとされる間質病変、尿管基底膜の肥厚、ならびに尿管上皮の空胞変性など

が知られている¹⁰⁾。糸球体病変のうち、硬化性病変は糸球体硬化症と呼ばれ、結節性硬化とびまん性硬化の2つに大別される。このうち、結節性病変は最も特徴的で診断価値が高く、臨床的にはネフローゼ症候群を呈する進行性の病態を反映している。この典型的な糖尿病性腎症の所見を1936年にKimmelstiel, Wilsonが報告し、Kimmelstiel-Wilson結節とも呼ばれている¹¹⁾。この進展様式として、びまん性病変が糸球体末梢部で進展することによって生じ、主として、①IV型コラーゲンの蓄積がみられる病変、②メサンギウム融解現象との関連も示唆されているPAM淡染性のVI型コラーゲンの蓄積を特徴とする病変、が報告されている¹²⁾。その病態形成の詳細な機序は目下のところ不明であるが、megsin, iNOS, RAGEのトリプルトランスジェニックマウスにおいて、30~40%の糸球体に結節性病変様の所見がみられると報告され興味深い¹³⁾。また、濾過面をもたない血管を中心に基質が年輪状に蓄積して結節が構成され、その様相から“doughnut lesion”と呼ばれる病変は、糖尿病性腎症以外ではほとんど認められない特徴的な所見である¹⁴⁾。一方、血管病変においても、輸入細動脈に加えて輸出細動脈の硝子化は糖尿病性腎症以外の疾患で認めることはほとんどなく、特異性が高い病変の一つである¹⁰⁾。

糖尿病性腎症の治療

現在、糖尿病性腎症の治療は表2に示すごとく集約的治療が提示されている¹⁵⁾。このうち、生活習慣の改善に加えて、1) 高血糖の長期間の厳密なコントロール、2) 全身血圧の厳格なコントロールならびに糸球体高血圧の是正、が基本となる。

血糖コントロールにより糖尿病性腎症に代表される細小血管病変の進展が抑制されることは、1型糖尿病を対象としたDCCT試験^{16,17)}、2型糖尿病を対象としたKumamoto study¹⁸⁾、UKPDS試験¹⁹⁾、ならびにThe ADVANCE Collaborative Groupの研究²⁰⁾といった大規模臨床試験でも示されている。このうち、UKPDS試験ではHbA_{1c} 1%低下することにより細小血管障害合併の危険率が37%減少することも示されている。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」では、治療目標をHbA_{1c} 6.5%未満としている。なお、2010年7月に新しい糖尿病診断基準が発表され、HbA_{1c}のカットオフ値はJDS値で6.1%、NGSP相当値で6.5%とされている。

さらに血圧コントロールは治療上の重要な要素である。このうち、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン

表2 糖尿病性腎症の集約的治療

1	生活習慣の改善 減量、運動、蛋白質・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(HbA _{1c} 値<6.5%)
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(アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB))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	蛋白質制限食(0.8 g/kg/日)

2009」では高血圧を合併した糖尿病例の降圧目標は130/80 mmHg未満としている。さらに、尿蛋白が1 g/日以上では平均血圧92 mmHg未満(125/75 mmHgに相当)を目標とすることが明記されている。しかしながら、降圧目標達成率が低いことも示されている²¹⁾。第一選択薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)と記されている。これにより、全身血圧の厳格なコントロールとともに、糸球体の輸出細動脈の拡張から糸球体高血圧の是正をきたすことが期待されている。実際、本邦においてもJAPAN-IDDMにおいて、早期ならびに顕性腎症期におけるACEIの腎保護作用が示された²²⁾。一方、2型糖尿病において、微量アルブミン尿を呈する正常腎機能例におけるACEIによる腎保護作用が示されている²³⁾。特に、糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群に対して、ACEIを投与したところ、2週間以内に平均10.6 g/日から6.1 g/日へと尿蛋白が減少したことをTagumaらが先駆けて報告している²⁴⁾。さらにKasiskeらは1, 2型糖尿病を対象として施行された100臨床試験についてメタアナリシスを行った。その結果、全身の降圧とは無関係に、他の降圧薬とは異なるACEIの蛋白尿減少効果ならびに腎機能保持効果を示した²⁵⁾。一方、ARBを用いた大規模臨床試験では2型糖尿病の微量アルブミン例^{26,27)}、顕性蛋白尿例²⁸⁾に対する有効性が報告されている。加えて、ARBに直接的レニン阻害薬を追加投与することで、高血圧合併2型糖尿病性腎症例における蛋白尿(アルブミン尿)の減少効果が報告されている²⁹⁾。

最近になり、糖尿病性腎症の治療は寛解(remission)と退縮(regression)を目指す治療へと変化してきている。これは、単独腎移植を行った後、1型糖尿病例の腎組織を長期経過観察した研究結果が発端となった。すなわち、腎臓移植による血糖正常化後10年で、当初みられた腎症が改善

し寛解 (remission) と退縮 (regression) が起こることが示されたことによる。本邦においても、2 型糖尿病の早期腎症例に対して寛解 (remission) が期待される知見が得られている³⁰⁾。特に、寛解 (remission) 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) レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 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) 収縮期血圧が低いことが重要とされている。さらに、2 年間経過観察を延長したところ、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³¹⁾。

まとめ

糖尿病性腎症、特にネフローゼ症候群を示す進行例の疫学、臨床的特徴、治療を中心に概説した。糖尿病性腎症の予後を改善するうえで予防に勝る治療法はない。発症予防から一連の治療において、日常生活全般に密接にかかわる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薬物治療と並んで今後ますます重要視されることと推測される。糖尿病性腎症の発症予防、予後改善に向けて、実態把握、早期診断、病態解明、治療法確立といった総合的な取り組みが一層期待される。

文献

- 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 平成 19 年国民健康・栄養調査の概要.
- Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Beauvieux MC, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. *Diabetes Care* 2007; 30: 2034-2039.
- 横山 仁. 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 (研究代表者 和田隆志). 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 21-27.
- 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.
- 猪俣茂樹, 羽田勝計, 守屋達美, 他. 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. *糖尿病* 2005; 48: 757-759.
- 糖尿病性腎症に関する合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改定について. *糖尿病* 2001; 44: 623.
- 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京: 東京医学社, 2009: 12-13.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Hol-

- man RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.
- Mima A, Arai H, Matsubara T, Abe H, Nagai K, Tamura Y, Torikoshi K, Arai M, Kanamori H, Takahashi T, Tominaga T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T. Urinary Smad 1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2008; 57: 1712-1722.
- 北村博司. 糖尿病性腎症の組織分類 腎生検病理診断標準化への指針. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会 (編). 2005: 167-174.
- Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83-98.7.
- Saito Y, Kida H, Takeda S, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, Hattori N. Mesangiolysis in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 1988; 34: 389-396.
- Inagi R, Yamamoto Y, Nangaku M, Usuda N, Okamoto H, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Yamamoto H, Miyata T. A severe diabetic nephropathy model with early development of nodule-like lesions induced by megin overexpression in RAGE/iNOS transgenic mice. *Diabetes* 2006; 55: 356-366.
- Yajima G. A histopathological study on diabetic nephropathy-light and electron microscopic observations. *Acta Pathol Jpn* 1976; 26: 47-62.
- 羽田勝計. 糖尿病性腎症 初学者から専門医まで腎臓学入門 改定第 2 版. 日本腎臓学会編集委員会 (編). 東京: 東京医学社, 2009: 129-137.
- 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* 1993; 329: 977-986.
- The diabetes control and complication trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-389.
- 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* 1995; 28: 103-117.
- UK Prospective Diabetes Study 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* 1998; 352: 837-853.
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.

21. 藤田敏郎, 寺本民生. 高血圧および高脂血症の薬物療法の現状と課題 Japan Guideline Assessment Panel (J-GAP). *Progress in Medicine* 2006 ; 26 : 2297-2306.
22. 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.
23. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 286-289.
24. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1617-1620.
25. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes : a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 129-138.
26. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P ; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-878.
27. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S ; INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1577-1578.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S ; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
29. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK ; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
30. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-2987.
31. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki 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.