

糖尿病性腎症：研究と診療の進歩

Advances in diabetic nephropathy in 2013

和田隆志 清水美保 遠山直志 古市賢吾

Takashi WADA, Miho SHIMIZU, Tadashi TOYAMA, and Kengo FURUICHI

はじめに

2012年の「CKD診療ガイド2012」に引き続き、2013年7月に「CKD診療ガイドライン2013」が刊行された。このCKD診療ガイドライン2013では、糖尿病性腎症に関する用語の使い分けが記載された。すなわち、糖尿病によるCKDは糖尿病性腎症とした。一方、糖尿病を有するCKDで糖尿病性腎症かどうか区別できない場合、あるいは広く糖尿病に合併したCKDは「糖尿病を伴うCKD」あるいは「糖尿病合併CKD」などと表現している。本ガイドラインではこれらの二つの言葉の意味を区別して用い、臨床での捉え方を提示している¹⁾。また、2013年は糖尿病性腎症に関する臨床病理学的研究、基礎研究の進歩がみられた年でもあった。

本稿では、糖尿病性腎症の臨床、基礎研究ともにこの1年の進歩に触れたい。

糖尿病性腎症を裏打ちする病理所見と予後

腎生検により糖尿病性腎症と診断しえた症例の長期予後とその臨床病理学的な予後関連因子の検討の報告は少ない。Caramoriらは、正常アルブミン尿期の1型糖尿病94例を対象とした検討により、糸球体基底膜の肥厚が腎症進行の予測因子であったことを報告した²⁾。一方、本邦でも、2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と診断された260例の臨床病理所見と長期予後を検討し、臨床的に顕性アルブミン尿、貧血、収縮期血圧、病理学的には動脈硬化性病変、結節性病変、滲出性病変、メサンギウム融解、間質線維化などが腎予後関連因子であると報告された³⁾。

正常アルブミン尿期に認められる腎機能低下例、特に2型糖尿病例は臨床的にもその病態、予後、治療法など不明な点が多い。そもそも、かかる例は糖尿病性腎症と診断可能か、という問いには病理学的な解析が必須である。腎生検時に正常アルブミン尿(正常蛋白尿)であった43例のうち、15例(34.9%)が推算GFR 60 mL/分/1.73 m²未満の腎機能低下例であり、その腎病理所見が「正常アルブミン尿(正常蛋白尿)の腎機能保持例と比較して糸球体病変が進展した6例」と、「軽微な糸球体病変とは対照的に間質・血管病変が進展した“腎硬化症”の特徴を有する9例」に分類されることが示された⁴⁾。同様に、正常アルブミン尿期に腎機能低下(推算GFR 60 mL/分/1.73 m²未満)を認めた2型糖尿病8例の腎病理所見は、典型的な糖尿病性腎症の病理所見例の割合が少なく、腎硬化症の要素があることを示している⁵⁾。一方、腎生検620例の報告では、糖尿病性腎症単独の組織診断に最も関連する臨床指標は「12年以上の糖尿病罹病期間」であったことが示された⁶⁾。

糖尿病性腎症の病態解明に向けた展開

糖尿病性腎症の病態の解明、バイオマーカー開発、予後の改善に向けて、その発症と進展機序の解明は不可欠である。2013年は基礎研究でも多くの成果が得られた年でもある。

1. 細胞内の障害機序解明

糖尿病における細胞内での障害機序が徐々に解明されつつある。糖尿病では小胞体ストレスや酸化ストレスが細胞に加わる。2型糖尿病モデルにおいて、メサンギウム細胞における小胞体ストレスの重要性⁷⁾が改めて示され、X-box binding protein 1を介する機序⁸⁾も報告された。さらに、アルブミン尿を介した尿細管上皮細胞における小胞体スト

レスが細胞内でのインフラマゾーム活性化を介して炎症に関与することも報告された⁹⁾。

また、ミトコンドリア障害も重要な進展機序である。活性化プロテイン C は、内皮細胞および糸球体上皮細胞のプロテアーゼ活性化受容体 (PAR-1) と内皮細胞プロテイン C 受容体 (EPCR) を介して、ミトコンドリア・アポトーシス経路を調節し腎障害の進展を制御している。その機序の一つは、糸球体上皮細胞でのミトコンドリア酸化ストレス低下によることが示された¹⁰⁾。また、糖尿病を伴う CKD 症例の尿のメタボローム解析からミトコンドリアの全般的な機能低下が示された¹¹⁾。

さらに糖尿病においては、小胞体ストレスや酸化ストレスなどにより細胞内の蛋白や細胞内小器官に障害が生じる。autophagy は、不良な蛋白や細胞内小器官を隔離膜により取り囲んで非特異的に除去するバルク蛋白質分解系である。Fang らは、糖尿病での高血糖に伴う足細胞障害の防御機序にも autophagy が関与していることを示した¹²⁾。糖尿病における臓器障害の進展ならびにその消去系ともに、今後の更なる解明が待たれる。

2. MicroRNA

MicroRNA の関与も徐々に明らかになり、バイオマーカーとしての有用性や治療標的としての意義も明らかにされつつある。糖尿病の病態形成において microRNA221 は、肥満で誘導されレプチンや TNF- α の発現を調節していることがヒト脂肪細胞の検討から明らかになった¹³⁾。さらに、高血糖下でのメサンギウム細胞において、TGF- β を介した α SMA や fibronectin の発現増強と細胞表現型の変化に、microRNA215 が関与すること¹⁴⁾や、microRNA192 は TGF- β や p53 を介して線維化や蛋白尿増加といった糖尿病性腎症の病態形成に関与すること¹⁵⁾が報告された。

さらに、ヒト 1 型糖尿病の腎症にみられる尿中 microRNA パターンはその進展により異なり、病理組織や予後を推測する一助になる可能性が示された¹⁶⁾。加えて、microRNA を用いた治療的なアプローチも試みられている。マウス 2 型糖尿病モデルにおいて、microRNA21 を制御することにより、Smad7 を介した TGF- β や NF- κ B の活性を抑制し線維化を改善したことは興味深い¹⁷⁾。

3. エピゲノム

DNA のメチル化およびヒストンの化学的修飾などによるエピゲノム変化は、糖尿病とその臓器合併症の発症・進展への関与とともに、メタボリックメモリーの機序として注目されている。培養血管内皮細胞を用いて、低酸素に伴う glucose transporter 3 の発現亢進に関連する hypoxia-

inducible factor 1 と lysine (K)-specific demethylase 3 を介した詳細な機序が示された¹⁸⁾。さらに、マウスおよびラット 1 型糖尿病モデルでの解析では、histone H3 lysine 27 のメチル化の変化が生じることが示されている¹⁹⁾。一方、マウス 2 型糖尿病モデルにおいて、angiotensin II type 1 受容体がヒストン修飾を中心としたエピゲノム変化に関与することが示された²⁰⁾。さらに、近位尿細管-足細胞の連関という新たな概念のもと、SIRT1 を介したポドサイトのエピジェネティックな変化から、claudin-1 発現が亢進しアルブミン尿出現に関与するという興味深い報告がなされた²¹⁾。次世代シーケンサーの普及はじめ解析技術の進歩とともに、糖尿病とその臓器合併症のエピゲノム解析が、新たな病態の機序解明、バイオマーカー、治療法の開発につながることを期待される。

4. 内皮細胞障害

アルブミン尿出現の機序として、内皮細胞障害の重要性も強調されている²²⁾。内皮細胞障害機序の一つと考えられる eNOS uncoupling に関して、guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GTPCH I) 発現の維持により、eNOS や tetrahydrobiopterin (BH4) が保持され、アルブミン尿出現が軽減することが報告された²³⁾。また、同様に内皮細胞による透過性制御に関して、ヒアルロン酸の重要性も示された²⁴⁾。今後も、尿アルブミン出現に関連して内皮細胞障害の詳細な機序解明が期待される。

バイオマーカーの進歩

現在、臨床的に微量アルブミン尿が出現した時点で早期腎症と診断する。このため、広く糖尿病に合併した CKD も含まれることになる。また、すべての糖尿病症例に腎生検を実施することは困難である。このことから、糖尿病性腎症の診断、病態、予後を反映する特異的なバイオマーカーは重要である。早期かつ特異的な診断に関しては、尿を用いたプロテオミクス解析より、尿アルブミンよりも早期に上昇する尿中ペプチド 273 種をパネル化し評価する試みが報告された²⁵⁾。同定されたペプチド (CKD273-classifier) の 74% がコラーゲン由来のペプチドであり、微量アルブミン尿の 3.4 ± 2.1 年前に対して、CKD273-classifier では 4.9 ± 2.2 年前とより早い時期から顕性アルブミン尿への進展が診断可能であった。さらに、顕性アルブミン尿への進展の予測も尿中アルブミンより CKD273-classifier がより高精度であった。また、lectin microarray により、尿中の fetuin-A が予後を予測するバイオマーカーである可能性が

示されている²⁶⁾。

さらに、進行性の尿細管間質病変のマーカーの L-FABP と糖尿病性腎症の関連が報告されている²⁷⁾。Araki らは、血清クレアチニン値 1.0 mg/dL 以下で顕性蛋白尿を認めない 2 型糖尿病 618 例を対象とした中央値 12 年間の追跡により、観察開始時の尿中 L-FABP 値がその後の腎機能低下や心血管病変と関連していたことを報告した²⁸⁾。

また、臨床的には腎機能低下や心血管病変、総死亡の予後予測因子は重要な課題である。1 型糖尿病では血漿キニノーゲンとキニノーゲン断片、2 型糖尿病では尿中ハプトグロビンが有用である可能性が示された^{29,30)}。さらにより病態が複雑となる 2 型糖尿病では、本邦の 4,328 例の長期予後の解析から、予後関連因子〔微量アルブミン尿=1 点、顕性アルブミン尿=2 点、eGFR<45 mL/min/1.73m²、60 歳≤、収縮期血圧 130 mmHg<、HbA1c(NGSP)6.9 %<は各 1 点〕から成る腎予後、心血管病変、総死亡の予後予測スコアが示された³¹⁾。加えて、The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) および The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) のコホートをを用いたリスク算出のアルゴリズムが報告されている³²⁾。今後も侵襲性の低い糖尿病性腎症の診断、病態、予後を反映するバイオマーカーの開発と臨床応用、ならびに予後予測式の他のコホートによる検証に期待が持たれる。

臨床研究の進歩

糖尿病症例に対する血糖コントロールは、早期腎症の発症・進展を抑制することから CKD 診療ガイドライン 2013 でも推奨されている¹⁾。その際、早期腎症では HbA1c の目標値を 7.0 % (NGSP) 未満とする。一方、糖尿病、ことに 2 型糖尿病例のメタ解析においても、厳格な血糖コントロールの腎機能低下抑制効果は否定的であった³³⁾。2013 年になり、血糖コントロールが顕性アルブミン尿発症や腎機能低下の抑制に有効であるとの報告がなされた³⁴⁾。これは、2 型糖尿病を対象として血糖管理の効果を検討した大規模ランダム化比較試験の ADVANCE のサブ解析であり、微量アルブミン尿の発症および末期腎不全の抑制効果が示されたのは本研究のみである。本邦でも、ハイリスクの糖尿病例を対象とした介入研究である J-DOIT3 が現在進行中であり、その結果が待たれる。

糖尿病性腎症の予後関連因子として、アルブミン尿、腎機能低下の重要性が指摘されている。JDCS の解析から、アルブミン尿の存在が顕性アルブミン尿への進展に重要で

あり、網膜症の存在と併せて腎機能低下の重要な危険因子となることが報告された³⁵⁾。これまでも 2 型糖尿病の早期腎症例において、寛解に関与することが報告され、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が報告されている。本年になり、顕性アルブミン尿例の約 55 % が 5 年の観察期間で正常または微量アルブミン尿に改善し、それは多くの症例で治療開始後 1 年という短期間で達成され、良好な腎予後が示された³⁶⁾。ORIENT 試験の post-hoc analysis においても、尿蛋白が 30 % 以上減少することにより腎予後が改善することが示され、尿蛋白減少の有効性が支持された³⁷⁾。一方、寛解例の 42 % に再燃を認めたことが示された³⁶⁾。かかる症例については、膜性腎症などの原発性糸球体疾患の合併も念頭に置く必要もあり、今後の更なるエビデンスの蓄積が必要と考えられる。

治療法の進歩

長年にわたり臨床で用いられている糖尿病性腎症病期分類の改訂に向けた提言がされ³⁸⁾、糖尿病の治療薬の選択肢もいっそう増えるなど、臨床的にも進歩がみられた年であった。また、糖尿病性腎症の治療薬に関して、臨床評価ガイドライン案も作成された³⁹⁾。このうち、糖尿病性腎症への新たなアプローチとして、AGE を標的とした DNA aptamer による効果が報告されている⁴⁰⁾。さらにイタリアで実施された多施設無作為化比較試験では、エンドセリン変換酵素と中性エンドペプチダーゼを阻害する化合物である Daglutril の投与によるアルブミン尿を有する 2 型糖尿病の高血圧症例者を対象とした第 II 相臨床試験の結果が報告された⁴¹⁾。Daglutril 投与により血圧の改善は得られたが、アルブミン尿、GFR、腎血漿流量に対する有効性は認められなかった。

薬剤選択に関して、CKD 診療ガイドライン 2013 では、糖尿病合併 CKD の第一選択薬は A1~A3 区分いずれも RA 系阻害薬となっている。しかしながら、その推奨度が異なり、A1 区分では推奨グレード C1, A2, A3 区分では推奨グレード A となっている。これは、A1 区分である正常アルブミン尿の糖尿病合併 CKD において、RA 系阻害薬と他の降圧薬との優劣を決めるエビデンスが認められないことによると記載されている¹⁾。正常アルブミン尿糖尿病合併 CKD の腎予後はアルブミン尿例に比して良く^{31,42)}、今後、その病態、薬剤の選択と予後に関連した更なる報告が待たれる。なお、RA 系阻害薬のうち、アンジオテンシン

II 受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用療法については、ランダム化比較試験^{43,44}、ORIENT の post-hoc analysis⁴⁵でも有効性は示されなかった。アトランタで開催された Kidney Week 2013 の High-Impact Clinical Trials の発表と併せて、治療に関する 2 件の論文が発表された^{44,46}。このうち、bardoxolone methyl 投与は腎イベント、心血管イベントによる死亡を減少させないことが報告された⁴⁶。

おわりに

糖尿病性腎症の臨床、基礎研究のこの 1 年の進歩を振り返ってみた。浅学ゆえ重要な学術的進歩を十分に網羅できなかったことをご海容いただければ幸いである。2013 年は糖尿病性腎症病期分類の改訂に向けた協議が進み、CKD 診療ガイドライン 2013 も刊行された。今後、本年の進歩を踏まえ、糖尿病性腎症の病態の解明、新たな治療概念の確立に向けた基礎研究の進展、臨床病理学的な理解の深まりとそれに基づく実践が一層求められる。それにより、最終的に糖尿病性腎症の予後の改善から、患者の福音になることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京:東京医学社, 2013.
2. Caramori ML, Parks A, Mauer M. Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1175-1181.
3. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3655-3662.
4. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; doi : 10.1007/s10157-013-0870-0.
5. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, Macisaac RJ. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3620-3626.
6. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1718-1724.
7. Baban B, Liu JY, Mozaffari MS. Endoplasmic reticulum stress response and inflammatory cytokines in type 2 diabetic nephropathy : role of indoleamine 2,3-dioxygenase and programmed death-1. *Exp Mol Pathol* 2013 ; 94 : 343-351.
8. Shao D, Liu J, Ni J, Wang Z, Shen Y, Zhou L, Huang Y, Wang J, Xue H, Zhang W, Lu L. Suppression of XBP1S mediates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix synthesis in renal mesangial cell and kidney of diabetic rats. *PLoS One* 2013 ; 8 : e56124.
9. Fang L, Xie D, Wu X, Cao H, Su W, Yang J. Involvement of endoplasmic reticulum stress in albuminuria induced inflammatory activation in renal proximal tubular cells. *PLoS One* 2013 ; 8 : e72344.
10. Bock F, Shahzad K, Wang H, Stoyanov S, Wolter J, Dong W, Pelicci PG, Kashif M, Ranjan S, Schmidt S, Ritzel R, Schwenger V, Reymann KG, Esmon CT, Madhusudhan T, Nawroth PP, Isermann B. Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 648-653.
11. Sharma K, Karl B, Mathew AV, Gangoiiti JA, Wassel CL, Saito R, Pu M, Sharma S, You YH, Wang L, Diamond-Stanic M, Lindenmeyer MT, Forsblom C, Wu W, Ix JH, Ideker T, Kopp JB, Nigam SK, Cohen CD, Groop PH, Barshop BA, Natarajan L, Nyhan WL, Naviaux RK. Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1901-1912.
12. Fang L, Zhou Y, Cao H, Wen P, Jiang L, He W, Dai C, Yang J. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury. *PLoS One* 2013 ; 8 : e60546.
13. Meerson A, Traurig M, Ossowski V, Fleming JM, Mullins M, Baier LJ. Human adipose microRNA-221 is upregulated in obesity and affects fat metabolism downstream of leptin and TNF-alpha. *Diabetologia* 2013 ; 56 : 1971-1979.
14. Mu J, Pang Q, Guo YH, Chen JG, Zeng W, Huang YJ, Zhang J, Feng B. Functional implications of microRNA-215 in TGF-beta1-induced phenotypic transition of mesangial cells by targeting CTNBP1. *PLoS One* 2013 ; 8 : e58622.
15. Deshpande SD, Putta S, Wang M, Lai JY, Bitzer M, Nelson RG, Lanting LL, Kato M, Natarajan R. Transforming growth factor-beta-induced cross talk between p53 and a microRNA in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013 ; 62 : 3151-3162.
16. Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, Huang D, Bernardo J, Ellis, D, Orchard T, Galas D, Johnson J. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One* 2013 ; 8 : e54662.
17. Zhong X, Chung AC, Chen HY, Dong Y, Meng XM, Li R, Yang W, Hou FF, Lan, HY. miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013 ; 56 : 663-674.

18. Mimura I, Nangaku M, Kanki Y, Tsutsumi S, Inoue T, Kohro T, Yamamoto S, Fujita T, Shimamura T, Suehiro J, Taguchi A, Kobayashi M, Tanimura K, Inagaki T, Tanaka T, Hamakubo T, Sakai J, Aburatani H, Kodama T, Wada Y. Dynamic change of chromatin conformation in response to hypoxia enhances the expression of GLUT3 (SLC2A3) by cooperative interaction of hypoxia-inducible factor 1 and KDM3A. *Mol Cell Biol* 2012 ; 32 : 3018-3032.
19. Komers R, Mar D, Denisenko O, Xu B, Oyama TT, Bomsztyk K. Epigenetic changes in renal genes dysregulated in mouse and rat models of type 1 diabetes. *Lab Invest* 2013 ; 93 : 543-552.
20. Reddy MA, Sumanth P, Lanting L, Yuan H, Wang M, Mar D, Alpers CE, Bomsztyk K, Natarajan R. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. *Kidney Int* 2013 ; doi : 10.1038/ki.2013.387.
21. Hasegawa K, Wakino S, Simic P, Sakamaki Y, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Kanda T, Kubota E, Tokuyama H, Hayashi K, Guarente L, Itoh H. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1496-1504.
22. Satchell S. The role of the glomerular endothelium in albumin handling. *Nat Rev Nephrol* 2013 ; doi : 10.1038/nrneph.2013.197.
23. Kidokoro K, Satoh M, Channon KM, Yada T, Sasaki T, Kashi-hara N. Maintenance of endothelial guanosine triphosphate cyclohydrolase I ameliorates diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1139-1150.
24. Dane MJ, van den Berg BM, Avramut MC, Faas FG, van der Vlag J, Rops AL, Ravelli RB, Koster BJ, van Zonneveld AJ, Vink H, Rabelink TJ. Glomerular endothelial surface layer acts as a barrier against albumin filtration. *Am J Pathol* 2013 ; 182 : 1532-1540.
25. Zürlbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE, Panagiotopoulos S, Persson F, Rossing P. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012 ; 61 : 3304-3313.
26. Inoue K, Wada J, Eguchi J, Nakatsuka A, Teshigawara S, Murakami K, Ogawa D, Terami T, Katayama A, Tone A, Iseda I, Hida K, Yamada M, Ogawa T, Makino H. Urinary fetuin-a is a novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes identified by lectin microarray. *PLoS One* 2013 ; 8 : e77118.
27. Kamijo-Ikemoni A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Matsui K, Yokoyama T, Yasuda T, Hirata K, Kimura K. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* 2013 ; 424 : 104-108.
28. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Isshiki K, Kume S, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. 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* 2013 ; 36 : 1248-1253.
29. Merchant ML, Niewczas MA, Ficociello LH, Lukenbill JA, Wilkey DW, Li M, Khundmiri SJ, Warram JH, Krolewski AS, Klein JB. Plasma kininogen and kininogen fragments are biomarkers of progressive renal decline in type 1 diabetes. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1177-1184.
30. Bhensdadia NM, Hunt KJ, Lopes-Virella MF, Michael Tucker J, Mataria MR, Alge JL, Neely BA, Janech MG, Arthur JM ; Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) study group. Urine haptoglobin levels predict early renal functional decline in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1136-1143.
31. 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 ; doi : 10.1007/s10157-013-0879-4.
32. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y ; Japan Diabetes Complications Study Group ; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes : the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 1193-1199.
33. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. 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* 2012 ; 172 : 761-769.
34. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancia G, Cass A, Patel A, Zoungas S ; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 517-523.
35. Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, Yamashita H, Katayama S ; Japan Diabetes Complications Study Group. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients : Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 2803-2809.
36. Yokoyama H, Araki S, Honjo J, Okizaki S, Yamada D, Shudo R, Shimizu H, Sone H, Moriya T, Haneda M. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3227-3233.
37. Imai E, Haneda M, Chan JC, Yamasaki T, Kobayashi F, Ito S,

- Makino H. Reduction and residual proteinuria are therapeutic targets in type 2 diabetes with overt nephropathy : a post hoc analysis (ORIENT-proteinuria). *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2526-2534.
38. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 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-23 年度総括研究報告書. 2012.
39. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究(研究代表者 四方賢一). 平成 24 年度総括研究報告書. 2013.
40. Kaida Y, Fukami K, Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, Obara N, Nakayama Y, Ando R, Toyonaga M, Ueda S, Takeuchi M, Inoue H, Okuda S, Yamagishi S. DNA aptamer raised against AGEs blocks the progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013 ; 62 : 3241-3450.
41. Parvanova A, van der Meer IM, Iliev I, Perna A, Gaspari F, Trevisan R, Bossi A, Remuzzi G, Benigni A, Ruggenenti P, for the Daglutril in Diabetic Nephropathy Study Group. Effect on blood pressure of combined inhibition of endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase with daglutril in patients with type 2 diabetes who have albuminuria : a randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 ; 1 : 19-27.
42. Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kaneko S, Wada T. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients : meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e71810.
43. Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, Cachafeiro V, Nieto J, Fernández Vega F, Tato A, Gutierrez E ; PRONEDI Study Group. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy : a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 211-218.
44. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, M. P. H., O' Connor T, Palevsky, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Pharm JD, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, for the VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 ; doi : 10.1056/NEJMoa1303154.
45. Imai E, Haneda M, Yamasaki T, Kobayashi F, Harada A, Ito S, Chan JC, Makino H. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT : a post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension). *Hypertens Res* 2013 ; doi : 10.1038/hr.2013.86.
46. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Heerspink HJL., McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, Chertow GM, for the BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013 ; doi : 10.1056/NEJMoa1306033.