

特集：糖尿病性腎症

## 糖尿病性腎症の疫学・病態

Epidemiology and pathogenesis of diabetic nephropathy

清水美保 古市賢吾 和田隆志

Miho SHIMIZU, Kengo FURUICHI, and Takashi WADA

### はじめに

糖尿病性腎症は、腎機能予後のみならず、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の発症や生命予後の観点からも、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) において最も重要な疾患の一つである。近年、糖尿病性腎症の発症・進展経過が均一ではなく、正常アルブミン尿の腎機能低下例や、アルブミン尿の寛解例を認めることが示されている。

本稿では、糖尿病性腎症の疫学・病態について、本邦の臨床・病理学的知見を中心に概説する。

### 糖尿病性腎症の疫学

本邦における糖尿病の総患者数は、厚生労働省の「平成26年(2014)患者調査の概況」によると、316.6万人と推計されている。また、糖尿病性腎症の罹患率は、JDDM (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group) の2型糖尿病3,297例を対象とした検討によると、微量アルブミン尿を21.4%、顕性アルブミン尿を8.9%、60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の推算糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) 低下を15.3%に認めたことが示されている<sup>1)</sup>。一方、末期腎不全患者における糖尿病性腎症の割合は、日本透析医学会の統計調査によると、1998年末から導入患者の原疾患において糖尿病性腎症が第1位となり、2015年末には43.7% (16,072人)を占めている。さらに、2011年末から年末患者の原疾患においても糖尿病性腎症が第1位となり、2015年末には38.4% (120,278人)を占めている。加えて、糖尿病性腎症を原疾患とする導入患者の平均年齢は1987年末の59.0歳が2015年末には67.3歳、年末患者の平均年齢は1987

年末の58.0歳が2015年末には67.5歳へと上昇している。

糖尿病性腎症の確定診断には腎組織所見が一助となる。日本腎臓学会・腎生検レジストリー (Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) では、2009~2010年に登録された移植腎を除く成人腎生検7,034例の病因分類において糖尿病性腎症の割合が5.3% (376例)であったことが示されている<sup>2)</sup>。日本透析医学会の統計調査結果との乖離は、日常臨床では典型的な臨床経過を示す糖尿病性腎症例に腎生検を実施することが少なく、網膜症などの糖尿病合併症の有無、尿検査・腎機能検査所見などから臨床診断されることが多いことによるものと考えられる。なお、日本腎臓学会より刊行された「CKD診療ガイドライン2013」では、糖尿病によるCKDは「糖尿病性腎症」と表記され、糖尿病を有するCKDで糖尿病性腎症かどうかは区別できない場合、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、これらの2つの言葉の意味を明確に区別して用いている<sup>3)</sup>。

### 糖尿病性腎症の典型的な臨床経過

1型糖尿病における糖尿病性腎症の典型的な臨床経過は、微量アルブミン尿の出現により発症し (早期腎症)、未治療であれば年間10~20%程度のアルブミン排泄量の増加を生じ、10~15年後に蛋白尿が陽性となる顕性腎症に移行する。顕性腎症まで病期が進行すると、GFRが年間に2~20 mL/分低下し、半数以上の症例で10年以内に末期腎不全に陥ると考えられている。一方、2型糖尿病では糖尿病の発症時期が不明瞭であり、糖尿病診断時にすでにアルブミン尿や蛋白尿が出現していることがあるが、いったん腎症が発症すれば、その臨床経過は1型糖尿病とほぼ同様と考えられている。JDCS (Japan Diabetes Complications Study) の

2型糖尿病 1,558 例を対象とした約 8 年の検討では、アルブミン尿が 30 mg/gCr 未満の群では 300 mg/gCr 以上になる頻度が年率 0.23% であるのに対し、30~150 mg/gCr の群では年率 1.85% に上昇し、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 倍であったことが示されている<sup>4)</sup>。

### 正常アルブミン尿期に腎機能低下を示す糖尿病例

一方、CKD の概念が提唱され、GFR 推算式による腎機能の評価が普及したことにより、正常アルブミン尿であっても GFR が低下する糖尿病例が存在することが示されている<sup>5)</sup>。1988~2014 年に米国国民健康・栄養調査(National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES)に参加した 20 歳以上の糖尿病患者 6,251 例のデータにおいても、糖尿病性腎症(アルブミン尿 かつ/または 推算 GFR 低下)の有病率には変化を認めなかったが、アルブミン尿の有病率は低下し、推算 GFR 低下の有病率は増加していたことが報告されている<sup>6)</sup>。

正常アルブミン尿期に腎機能低下を示す糖尿病症例の腎病変について、正常アルブミン尿の 1 型糖尿病を対象とした検討では、腎機能低下例(GFR 90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満)の糸球体病変(糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム基質の増加)が、腎機能保持例(GFR 90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上)と比較して高度であったことが示されている<sup>7)</sup>。一方、当院の検討を含め、2 型糖尿病を対象とした検討では、正常アルブミン尿の腎機能低下例(推算 GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満)において、微量アルブミン尿や顕性アルブミン尿の腎機能低下例(推算 GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満)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・間質病変ならびに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ことが示された(図)<sup>8~10)</sup>。また、当院の検討では、かかる症例の腎複合イベント(透析導入 かつ/または 推算 GFR の 50% 低下)・心血管イベント・総死亡の発症率は、正常アルブミン尿の腎機能保持例と比較して差を認めなかった(図)<sup>8,9)</sup>。

### 糖尿病性腎症病期分類の改訂

1991 年に厚生省糖尿病調査研究班で作成され、2001 年に糖尿病性腎症合同委員会で改訂された糖尿病性腎症病期分類は、尿蛋白(尿アルブミン)と GFR(クレアチニンクリアランス)を臨床的特徴として、糖尿病性腎症の典型的な進

展経過に基づき病期が設定されていた。しかしながら、正常アルブミン尿や微量アルブミン尿の GFR 低下例を適切に分類することが困難であったため、平成 21~23 年度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」の成績に基づき<sup>11)</sup>、予後(腎、心血管、総死亡)を勘案した分類として、2013 年 12 月に糖尿病性腎症合同委員会で「糖尿病性腎症病期分類 2014」として改訂が行われた<sup>12)</sup>。本病期分類では、糖尿病性腎症が必ずしも第 1 期から順次第 5 期まで進行するものではないことが記され、CKD 重症度分類との関係を示した付表が作成されている。

2009 年より日本腎臓学会・腎臓病総合レジストリーの二次研究として運用されている、2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症(腎生検実施例に限定しない)の前向きコホート研究「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)」<sup>13)</sup>において、「糖尿病性腎症病期分類 2014」の病期別に、臨床所見ならびに治療薬の内容を解析した。2016 年 10 月末時点で追跡調査が可能であった 541 例の病期は、第 1 期 207 例(38.3%)、第 2 期 110 例(20.3%)、第 3 期 89 例(16.5%)、第 4 期 135 例(25.0%)であった。腎障害のほか、進行した病期の臨床的特徴として、男性例の増加、糖尿病罹病期間の高値、糖尿病網膜症合併率の増加、ヘモグロビン A1c の低値、収縮期血圧の高値、ヘモグロビンの低値などを認めた。また、血糖・血圧・脂質管理の治療薬について、糖尿病治療薬におけるインスリン抵抗性改善系とインスリン分泌促進系の使用割合が減少し、降圧薬におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬とカルシウム拮抗薬の使用割合は増加を認めた(表)。

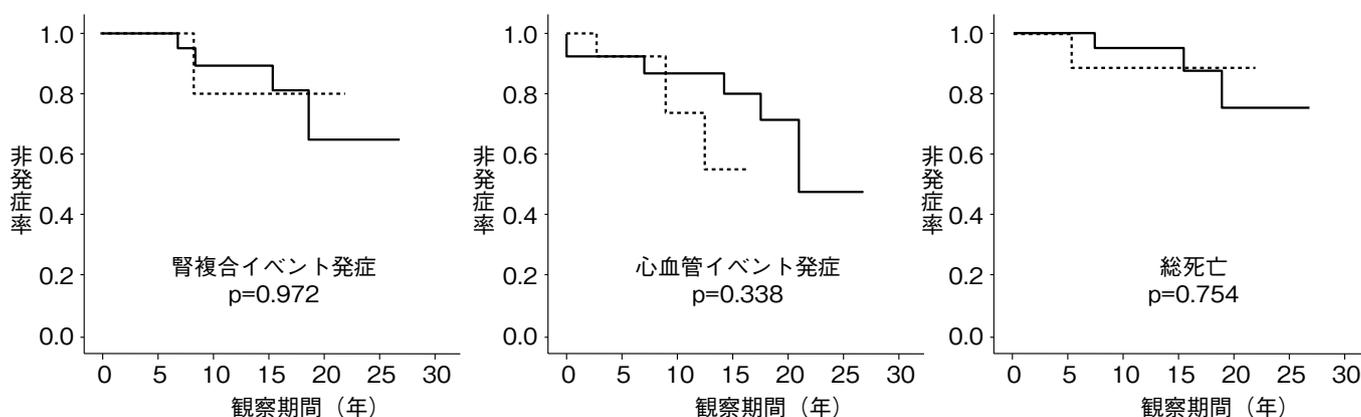
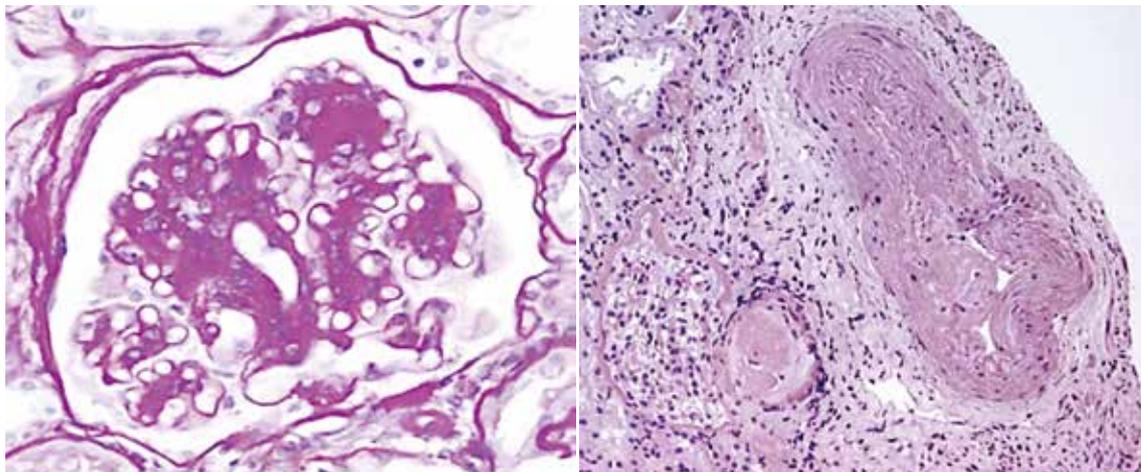
平成 27~29 年度日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「糖尿病性腎症の進展予防に向けた病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発」では、「糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」<sup>14)</sup>および JDNCs で経時的に収集された尿検体も活用して、「糖尿病性腎症病期分類 2014」に符合する病理組織所見の解析とバイオマーカーの探索が進められている<sup>15)</sup>。

### Progressive Renal Decline

糖尿病例におけるアルブミン尿と GFR の乖離を示す知見として、“Progressive Renal Decline”の病態も示されている。1 型糖尿病では、血清シスタチン C に基づく推算 GFR

糖尿病性糸球体病変が進展 6例

尿細管・間質病変と血管病変が進展 9例



— 正常アルブミン尿・推算GFR $\geq$ 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (28例)    ---- 正常アルブミン尿・推算GFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (15例)

図 正常アルブミン尿期に腎機能低下を示した 2 型糖尿病 15 例の腎病変と長期予後  
(文献 8, 9 より引用, 改変)

の年間低下率が 3.3% 以上を示した “Progressive Renal Decline” を正常アルブミン尿 267 例 (ベースライン時の推算 GFR 155 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) の 9%, 微量アルブミン尿 301 例 (ベースライン時の推算 GFR 141 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) の 31% に認め、観察期間中に尿アルブミン量の 2 倍化を認めた微量アルブミン尿例では、“Progressive Renal Decline” の発症が高率であったことが報告されている<sup>16)</sup>。また、蛋白尿陽性で、血清クレアチニンに基づく推算 GFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上の 1 型糖尿病 161 例を対象とした検討では、推算 GFR 低下速度が 3.5 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>/年以上の “Progressive Renal Decline” を約 2/3 の症例に認め、最長 5 年間の観察期間における推算 GFR 低下速度が、ベースライン時の尿アルブミン量、ヘモグロビン A1c、収縮期血圧などと比較して、末期腎不全発症リスクの予測能に優れていたことが示されている<sup>17,18)</sup>。一方、2 型糖尿病では、イオタラム酸クリア

ランスで測定された GFR の年間低下率が 3.3% 以上を示した “Progressive Renal Decline” を正常アルブミン尿 68 例の 32%, 微量アルブミン尿 88 例の 42%, 顕性アルブミン尿 39 例の 74% に認め、正常アルブミン尿例ならびに微量アルブミン尿例の “Progressive Renal Decline” は、顕性アルブミン尿への進展と関連して、末期腎不全発症リスクへの影響を示したことが報告されている<sup>19)</sup>。これらの知見は、尿アルブミン量に加えて、GFR の経時変化を評価する臨床的意義を示唆している。また、“Progressive Renal Decline” を示す糖尿病例の同定に、血中可溶性 TNF (tumor necrosis factor) 受容体濃度などのバイオマーカーが有用である可能性が報告されている<sup>18)</sup>。

表 JDNCs における「糖尿病性腎症病期分類 2014」の病期に基づく登録時データ

	第 1 期 (n=207)	第 2 期 (n=110)	第 3 期 (n=89)	第 4 期 (n=135)	p
<b>臨床所見</b>					
年齢(歳)	63.6±11.4	66.1±11.5	63.2±11.5	66.0±11.3	0.06
男性	116(56.0%)	74(67.3%)	64(71.9%)	102(75.6%)	<0.01
血清クレアチニン(mg/dL)	0.8±0.2	0.9±0.3	1.1±0.4	4.1±2.2	<0.01
推算 GFR(mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	73.6±20.9	70.0±24.9	53.6±20.8	15.0±7.2	<0.01
血清総蛋白(g/dL)	7.0±0.5	7.2±0.6	6.5±0.9	6.2±7.2	<0.01
血清アルブミン(g/dL)	4.2±0.5	4.1±0.4	3.6±0.7	3.3±0.7	<0.01
糖尿病罹病期間(年)	11.9±9.0	13.9±8.7	13.2±9.9	18.2±11.5	<0.01
糖尿病網膜症(+)	54(29.0%)	40(40.0%)	53(60.9%)	105(80.2%)	<0.01
ヘモグロビン A1c(%)	7.4±1.2	7.7±1.5	7.3±1.7	6.6±1.2	<0.01
収縮期血圧(mmHg)	126.1±15.7	127.1±18.3	132.8±19.8	139.9±21.4	<0.01
拡張期血圧(mmHg)	73.4±12.1	71.2±11.1	74.0±11.7	72.6±13.7	0.31
総コレステロール(mg/dL)	184.8±36.5	174.3±39.0	191.0±41.9	176.8±55.1	<0.01
LDL コレステロール(mg/dL)	104.3±28.2	102.6±28.4	108.5±33.1	95.4±32.3	<0.05
HDL コレステロール(mg/dL)	52.6±15.2	46.6±12.9	48.1±13.9	45.7±16.8	<0.01
中性脂肪(mg/dL)	137.8±141.1	143.8±77.9	152.4±85.7	148.6±94.0	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.2±4.8	25.4±4.7	25.7±5.7	24.2±4.7	0.09
ヘモグロビン(g/dL)	13.3±1.8	13.3±1.7	12.6±2.1	10.2±1.9	<0.01
<b>糖尿病治療薬</b>					
α グルコシダーゼ阻害薬	68(33.7%)	28(26.2%)	31(35.2%)	42(31.1%)	0.49
インスリン抵抗性改善系	93(46.0%)	44(41.1%)	28(32.3%)	11(8.1%)	<0.01
インスリン分泌促進系	92(45.5%)	51(47.7%)	37(42.5%)	41(30.4%)	<0.05
インスリン製剤	79(38.9%)	51(48.1%)	33(37.5%)	69(51.1%)	0.07
<b>降圧薬</b>					
レニン・アンジオテンシン系阻害薬	96(47.3%)	66(61.7%)	76(85.4%)	112(83.0%)	<0.01
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	12(5.9%)	10(9.4%)	14(15.7%)	20(14.8%)	<0.05
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	86(42.4%)	61(57.5%)	74(83.1%)	108(80.0%)	<0.01
カルシウム拮抗薬	71(35.0%)	57(53.3%)	61(68.5%)	118(87.4%)	<0.01
<b>脂質異常症治療薬</b>					
スタチン系薬	89(43.8%)	52(48.6%)	39(43.8%)	67(49.6%)	0.67
非スタチン系薬	29(14.3%)	16(15.0%)	10(11.2%)	17(12.6%)	0.85

### 糖尿病性腎症の寛解

近年の研究では、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への寛解率が21~64%に達し、顕性アルブミン尿への進展率よりも高頻度であることが示されている<sup>20)</sup>。微量アルブミン尿の寛解の予後の意義について、厳格な血糖管理が糖尿病合併症の発症・経過に及ぼす影響を検討した The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) とその後の追跡観察研究である The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 研究における1型糖尿病1,441例を対象とした検討では、微量アルブミン尿の寛解による腎機能低下やCVDの予後改善を認めなかったことが示されている<sup>21)</sup>。一方、本邦の2型糖尿病216例を対象

とした検討では、微量アルブミン尿の寛解が血糖・血圧・脂質管理と関連しており、腎機能低下やCVDの予後改善に寄与したことが報告されている<sup>22,23)</sup>。さらに最近の研究では、顕性アルブミン尿の寛解についての知見も示されている。DCCT/EDIC 研究における最長25年の追跡では、顕性アルブミン尿が出現した1型糖尿病159例について、微量アルブミン尿への10年寛解率が52%、正常アルブミン尿への10年寛解率が13%であり、顕性アルブミン尿の寛解により推算GFRが60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満へと低下するリスクが89%減少したことが示されている<sup>24)</sup>。また、本邦の2型糖尿病211例を対象とした検討では、顕性アルブミン尿の寛解率が平均4.5年の観察で58.3%であり、血糖・血圧管理目標の達成に伴い寛解率の増加を認め、ならびに尿

アルブミン量の 50% 以上の減少がその後の腎機能低下速度を抑制したことが示されている<sup>25)</sup>。また、本邦の 2 型糖尿病 2,954 例を対象として、CKD 重症度分類の蛋白尿区分と GFR 区分に基づき、両区分の推移を解析した JDDM の検討においても、4 年の観察期間で蛋白尿区分の進展率と寛解率に GFR 区分による差を認めず、いずれの GFR 区分でも寛解が進展より高率であったこと、GFR 区分の進展は G1 区分で高率であり、蛋白尿区分の進展に伴い GFR 区分の進展率が増加し、寛解率が減少していたことが示されている<sup>26)</sup>。

### 糖尿病性腎症の臨床試験における代替エンドポイント

近年、腎臓病の新薬開発を促進するため、代替エンドポイントの活用を目指した研究が行われている。2014 年に全世界の CKD 患者 170 万人のデータをメタ解析した大規模研究では、「血清クレアチニンの 2 倍化(推算 GFR の 57% 低下に相当)に至らない、2 年間で 30~40% の推算 GFR 低下と末期腎不全発症、ならびに生命予後との間に疫学的な関係性が認められ、予後予測に有益である」ことが示された<sup>27,28)</sup>。本邦の Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) 研究のデータを用いた解析により、糖尿病合併 CKD 例についても、かかる代替エンドポイントが末期腎不全発症の予測に有用であったことが示されている<sup>29)</sup>。

CKD の臨床試験における腎転帰の代替エンドポイントとして、アルブミン尿の変化が有用であるかどうかについても議論が続いている<sup>20)</sup>。糖尿病性腎症を対象とした観察研究では、アルブミン尿の変化と腎転帰が関連している可能性が示されているが、アルブミン尿と GFR が乖離した病態も認められることから、アルブミン尿のみで腎転帰を予測することの限界も考慮される。一方、CKD を対象としたさまざまな治療介入によるランダム化比較試験のメタ解析では、薬物療法によるアルブミン尿の減少が腎保護効果と関連し、この関連性は糖尿病性腎症患者の比率による違いを認めなかったことが示されている<sup>30)</sup>。今後、腎保護効果を予測するうえで適切なアルブミン尿の評価方法についても検証が必要と考えられる<sup>31)</sup>。

### おわりに

糖尿病性腎症の疫学・病態について、本邦の臨床・病理学的知見を中心に概説した。日本腎臓学会・腎臓病総合レジストリー(J-RBR/Japan Kidney Disease Registry(J-KDR))

ならびにその二次研究である JDNCS に加えて、慢性腎臓病統合データベース事業(The Japan Chronic Kidney Disease Database : J-CKD-DB)の整備も進められている。糖尿病性腎症の診療実態調査に基づいた更なるエビデンスの蓄積が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. 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* 2009 ; 24 : 1212-1219.
2. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H. Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis : Committee for Kidney Disease Registry : Japanese Society of Nephrology. Japan renal biopsy registry and Japan kidney disease registry : committee report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 155-173.
3. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. *日腎会誌* 2013 ; 55 : 599.
4. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study Group. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 2011 ; 54 : 1025-1031.
5. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 ; 20 : 246-257.
6. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016 ; 316 : 602-610.
7. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients : an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1036-1040.
8. 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.
9. 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* 2014 ; 18 : 305-312.
10. 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.
  11. 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* 2014 ; 18 : 613-620.
  12. 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* 2014 ; 56 : 547-552.
  13. Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T. Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study : study design, methods, and implementation. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 819-826.
  14. 厚生労働科学研究費補助金[難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))]糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 研究班. 糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き. *日腎会誌* 2015 ; 57 : 649-725.
  15. Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Mise K, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Kohagura K, Ogawa D, Shibagaki Y, Kimura K, Haneda M, Makino H, Matsuo S, Wada T. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2017 (in press).
  16. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, Krolewski AS. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1353-1361.
  17. Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Niewczas MA, Gohda T, Pezolesi MG, Cantarovich D, Stanton R, Krolewski AS. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 589-597.
  18. Krolewski AS. Progressive renal decline : the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; 38 : 954-962.
  19. Pavkov ME, Knowler WC, Lemley KV, Mason CC, Myers BD, Nelson RG. Early renal function decline in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 78-84.
  20. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria? : contra. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 50-57.
  21. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes : The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 1969-1977.
  22. 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.
  23. 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.
  24. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 2342-2350.
  25. 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.
  26. Yokoyama H, Araki S, Haneda M, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto K, Sone H, Maegawa H, Kashiwagi A. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Chronic kidney disease categories and renal-cardiovascular outcomes in type 2 diabetes without prevalent cardiovascular disease : a prospective cohort study (JDDM25). *Diabetologia* 2012 ; 55 : 1911-1918.
  27. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. CKD Prognosis Consortium. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518-2531.
  28. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD : a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 821-835.

29. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 1109-1114.
30. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2055-2064.
31. Kröpelin TF, de Zeeuw D, Remuzzi G, Bilous R, Parving HH, Heerspink HJ. Determining the optimal protocol for measuring an albuminuria class transition in clinical trials in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 3405-3412.