

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

カレントセラピー (2008.07) 26巻7号:590～594.

【糖尿病と血管病変 エビデンスに基づいた診療ガイドライン】  
糖尿病性腎症の病期と治療戦略  
—寛解と退縮を目指して—

安孫子亜津子, 羽田勝計

# 糖尿病性腎症の病期と治療戦略

## —寛解と退縮を目指して—

安孫子 亜津子<sup>\*1</sup>・羽田勝計<sup>\*2</sup>

### abstract

糖尿病性腎症は尿中アルブミン排泄量と糸球体濾過値 (glomerular filtration rate : GFR) によって第1期から第5期までに分類される。糖尿病性腎症の治療はこの病期によってポイントが示されている。尿中アルブミン排泄量が30~299mg/gCrを微量アルブミン尿と定義し、早期腎症の診断に必須である。第1~第3期Aまでは厳格な血糖コントロールが重要とされ、第2期以降は厳格な降圧治療も必要とされている。第3~4期には蛋白制限食が推奨されている。また降圧治療においてはレニン・アンジオテンシン系 (renin angiotensin system : RAS) 阻害薬による糖尿病性腎症の進展阻止や寛解のエビデンスが多く発表されている。さらに血糖、血圧、脂質、生活習慣の改善を含めた集学的治療は腎症の寛解や退縮をもたらす可能性が示唆されている。糖尿病性腎症の早期診断と病期に応じた適切な治療が、増え続ける透析導入を抑制するために今後ますます必要とされる。

### I はじめに

1998年に糖尿病性腎症が慢性糸球体腎炎を抜いて新規透析導入原因疾患の第1位となり、その後も透析導入となる患者数は増加し続けている。2006年の年間透析導入患者数は3万6,373人で、糖尿病性腎症はその42.9%を占めていた<sup>1)</sup>。この数字に直面して糖尿病患者では、糖尿病性腎症の発症、進展を阻止することが望まれ、より早期から糖尿病性腎症の治療を開始することが必要とされている。一方で以前に比べ、糖尿病性腎症の診断レベルも治療レベルも格段に向上しており、実際には糖尿病性腎症そのものが増加しているかどうかは明確ではない。問題は2型糖尿病患者数自体の増加と糖尿病患者の医療機関受診率が約50%にすぎないことであるともいわれている。

### II 糖尿病性腎症の病期と診断

腎症の病期と、主な治療法を示す (表)<sup>2)</sup>。糖尿病性腎症は、糖尿病症例に「微量アルブミン尿」が出現した時点で診断される。尿中アルブミン排泄量が随時尿で30~299mg/gCrを微量アルブミン尿と定義し、3回測定中2回以上微量アルブミン尿であると早期腎症と診断される。なお、随時尿としてはなるべく早朝尿を用い、日常労作などの影響を少なくすることが望まれる。

GFRを評価するためにクレアチニンクリアランス (Ccr) が有用とされている。クレアチニン (Cr) は健康人でも尿細管から分泌され、腎機能が低下するとさらに分泌が増加する。Ccrは腎機能正常域ではイヌリンクリアランスの1.2倍、GFRが40mL/分以下に低下すると約2倍に上昇するため、正確なGFRを反映しているとはいいきれない。

\*1 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

\*2 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野教授

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
	尿蛋白(アルブミン)	GFR(Ccr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常時に高値	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	正常時に高値	びまん性病変： 軽度～中程度 結節性病変： 時に存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第3期A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変： 中程度 結節性病変： 多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療・蛋白制限食
第3期B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	びまん性病変： 高度 結節性病変： 多くは存在	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清Cr上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療 低蛋白食・透析療法導入
第5期 (透析療法)	透析療法中			移植

表  
糖尿病性腎症病期分類と主な治療法  
降圧療法については、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編)：高血圧治療ガイドライン2004を参照。  
〔参考文献2〕より引用〕

$$eGFR \text{ (mL/分/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

女性はこれに×0.739

Cr：酸素法で測定した血清クレアチン

図1 日本人のGFR推算式

2007年に血清Crから算出するGFRの推算式がCHDガイドで発表された<sup>3)</sup>。次いで2008年にGFRを最も正確に示すイヌリンクリアランスと血清Crの測定から、新たな日本人のGFR推算式が作成された。推算式を示す(図1)。ただし女性や高齢者など筋肉量が少ない患者では、Cr生産量が少ないために血清Cr値が低めとなる。

最近ではシスタチンCが感度のよい腎機能の指標になるといわれており、今後日本人に対する新たなGFRの推算式が決定される可能性がある。

## II 糖尿病性腎症の病期に応じた治療

### 1 第1期(腎症前期)の治療

腎症前期は尿中アルブミン排泄量が30mg/gCr未満の時期である。

この時期には厳格な血糖コントロールが腎症発症の予防に有効である。1型糖尿病患者を対象とした米国のDCCT<sup>4)</sup>では、一次予防群の患者を従来インスリン療法と強化インスリン療法に分け、平均6.5年の追跡調査をしたところ、微量アルブミン尿の累

積発症率は、従来療法群に比べ強化療法群で34%低くなっていた。その後、DCCTの対象患者の治療法を主治医に一任し追跡したEDIC<sup>5)</sup>では、7～8年後に微量アルブミン尿を呈した患者は強化療法群で59%減少していた。つまり1型糖尿病患者に対して平均6.5年間の強化療法で血糖を厳格にコントロールすると、その後少なくとも7～8年間は腎症の発症を抑制できることが示されたわけである。

わが国の2型糖尿病患者を対象としたKumamoto Study<sup>6)</sup>の一次予防群では、DCCTと同様に従来療法群に比較して強化療法群では微量アルブミン尿の発症が62%抑制された。英国の大規模臨床試験UKPDS<sup>7)</sup>でも2型糖尿病患者に対する血糖の強化療法が微量アルブミン尿のリスクを減少させると報告している。

この時期の血圧コントロールについても注目されている。BENEDICT<sup>8)</sup>では正常アルブミン尿の高血圧合併2型糖尿病患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)単独、およびACEIとカルシウム拮抗薬(CCB)の併用群では、プラセボおよびCCB単独群に比較して微量アルブミン尿の発症を抑制した。またUKPDS<sup>9)</sup>では微量アルブミン尿の発症をACEIとβ遮断薬が同等に抑制すると報告している。

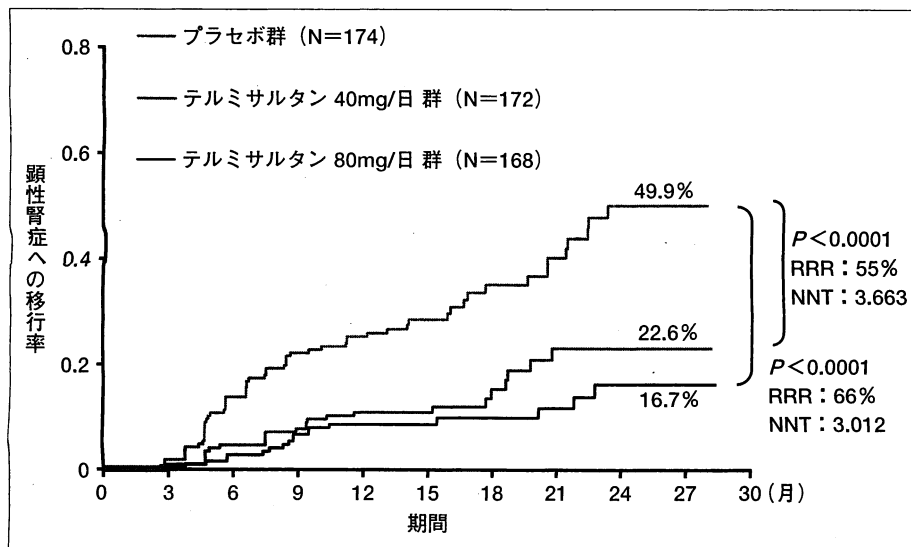


図2 INNOVATION早期腎症から顕性腎症への移行率  
[参考文献14)より一部改変]

## 2 第2期 (早期腎症) の治療

微量アルブミン尿の時期を早期腎症という。この時期も腎症前期同様に厳格な血糖コントロールが必要である。DCCT, UKPDS, Kumamoto Studyなどの二次介入群の結果では、一次予防同様に従来療法群に比較して強化療法群で腎症の進展が有意に抑制されていた。

また第2期からは血圧のコントロールが非常に重要となる。2004年の高血圧治療ガイドラインでは糖尿病を合併する高血圧の降圧目標は130/80mmHg未満である。早期腎症を合併した糖尿病患者ではRASを阻害する薬剤が降圧効果とは独立した腎保護効果を有していることが多数の大規模臨床試験から示されている。

ACEIの早期腎症に対する効果については、Microalbuminuria Captopril Study<sup>10)</sup>によるとカプトプリルが1型糖尿病患者の顕性腎症への進行を69%抑制し、わが国でもJAPAN-IDDM<sup>11)</sup>においてイミダプリルとカプトプリルがプラセボに比較してアルブミン排泄量を低下させている。HOPE<sup>12)</sup>ではラミプリルが2型糖尿病患者の顕性腎症の発症リスクを24%低下させている。

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に対する効果も数多く報告されている。IRMA2<sup>13)</sup>ではプラセボに対してイルベサルタン内服群で顕性腎症への進行が減少していたと報告している。最近、わが国で

527例を対象とした臨床試験であるINNOVATION<sup>14)</sup>では、テルミサルタンがプラセボに対して顕性腎症への移行を抑制し、この効果は治療開始時の高血圧の有無に関係なく認められた (図2)。またSMART<sup>15)</sup>においてもバルサルタンがアムロジピンに比較して有意に尿中アルブミン排泄量を抑制していることが認められた。

このような結果から早期腎症に対してはRAS阻害薬が非常に有効と考えられているが、他の降圧薬に比べて有効か否かはいまだ明らかではない。

## 3 第3期 (顕性腎症) の治療

持続性の蛋白尿が出現すると第3期となり、GFRがほぼ正常な時期を第3期A、GFRが低下すると第3期Bとしている。GFRが低下してくると、血糖コントロールが腎症進行を抑制するとはっきりしたエビデンスはない。しかし血糖コントロール不良の場合、動脈硬化性病変の進行をまねき、大血管障害を合併してくる例が多いため、血糖コントロールは継続すべきである。

顕性腎症期では血圧コントロールが非常に重要である。RASの阻害薬はこの時期でも有効とされている。Lewisらが腎症を合併した1型糖尿病患者に対するACEIの腎機能悪化抑制効果を報告し<sup>16)</sup>、RENAAL<sup>17)</sup>、IDNT<sup>18)</sup>といったARBによる大規模臨床試験から顕性蛋白尿の2型糖尿病患者に対するARBの腎保護効果が発表された。RENAALの日本人症例96例に対してのサブ解析でも、ロサルタンの

優れた腎保護効果が示されている<sup>19)</sup>。しかしRAS抑制薬の投与で急激な腎機能低下や高カリウム血症をきたす場合があり、Cr値1.5mg/dL以上の症例では、ACEIやARBを使用開始後、血液生化学検査を頻回に行い、血清Cr値が前値の30%以上に増加したり、カリウムが5.6mEq/L以上になる場合には、投与量の半減もしくは中止することが好ましい。実際には顕性腎症の時期には130/80mmHg未満の管理目標血圧を達成するために、降圧薬の多剤併用が必要な症例が多い。尿蛋白が1g/日以上以上の腎症では125/75mmHg未満を目標とする。6g/日以下の塩分制限も血圧コントロールのために必要である。

顕性腎症の時期には0.8~1.0g/kg/日の蛋白制限食が勧められている。栄養士のきめ細かい指導の下に、「糖尿病性腎症の食品交換表」などを利用して、低蛋白ごはんやでんぷん食品などの治療用特殊食品や、エネルギー調整食品なども利用することで蛋白摂取量を減量することが好ましい。ただし蛋白制限食の有効性についてはいまだエビデンスが乏しい。

#### 4 第4期(腎不全)の治療

腎不全期になると降圧療法と蛋白制限食を継続し、浮腫がある場合には利尿薬の投与、さらに高カリウム血症や腎性貧血の治療などが必要となってくる。球形吸着炭には尿毒症症状の改善や透析導入の遅延をもたらす効果があり、小規模ではあるが、糖尿病性腎症の腎不全期の血清Cr上昇を遅らせたとする臨床試験が報告されている<sup>20)</sup>。蛋白制限食は0.6~0.8g/kg/日の厳格な制限が必要とされている。糖尿病性腎症では、その他の慢性腎炎などよりCr値が比較的低値でも透析導入が必要となる場合が多いのが現状である。また透析導入後の予後もその他の腎疾患に比較して不良であり、透析導入後も血糖や血圧、脂質などの管理を続けていく。

である。その結果、糖尿病性腎症の寛解 (remission) や退縮 (regression) も可能な時代となってきている。糖尿病性腎症の寛解とは1ランク以上の病期の改善を意味している。退縮は本来病理学的用語で糸球体組織病変の改善のことをいうが、実際には腎生検を行うことはまれである。そこで現在では、GFRの年次低下速度が加齢による約1mL/分/年の範囲内であること、または尿アルブミン値が前値の50%以上低下した場合を退縮と定義することが提唱されている。

早期腎症合併の2型糖尿病患者について滋賀医科大学のArakiらは216例を6年間追跡して、51%が正常アルブミン尿へと寛解していることを示した<sup>21)</sup>。この寛解に関与する因子としては、①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短い、②HbA<sub>1c</sub>が6.95%未満、③RASの抑制薬の使用、④収縮期血圧が129mmHg未満などを挙げている。

ステノ糖尿病センターからはアルブミン尿2,500mg/日以上いわゆるネフローゼ型の糖尿病性腎症の患者において、1型糖尿病では26、2型糖尿病では25%で、アルブミン尿600mg/日以下に寛解することが報告されている<sup>22), 23)</sup>。ここでは寛解群と非寛解群で血圧およびコレステロール値に有意差がみられ、HbA<sub>1c</sub>には差がみられなかった。また寛解例はほとんどでRAS抑制薬を使用していた。つまり血糖のみならず、血圧や脂質のコントロールを強化することによって、アルブミン尿が多い症例でも腎症の寛解がみられる。

このような糖尿病性腎症の寛解、退縮を目指して、糖尿病性腎症の早期診断と病期に応じた適切な治療をすることが、増加し続ける透析導入患者を減少させるために今後もますます必要とされる。また、さらなる病態の解明と、新たな治療法の開発も望まれる。

#### IV 集学的治療と腎症の寛解・退縮

糖尿病性腎症の治療は、血糖、血圧のコントロール以外に、脂質コントロールや生活習慣の改善を組み合わせた集学的治療が好ましい。生活習慣としては、禁煙や、体重減量、運動、アルコール摂取の減量などが挙げられ、チーム医療による指導が効果的

#### 参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実況(2006年12月31日現在)。日透析医学会誌 41 : 1-28, 2008
- 2) 糖尿病性腎症に関する合同委員会報告。日腎会誌 44 : i, 2002
- 3) 日本腎臓学会(編)：CKD診療ガイド。日腎会誌 49 : 755-870, 2007
- 4) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control

- and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* **329** : 977-986, 1993
- 5) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group : Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* **290** : 2159-2167, 2003
  - 6) 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
  - 7) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352** : 837-853, 1998
  - 8) Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al ; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators : Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **351** : 1941-1951, 2004
  - 9) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* **317** : 713-720, 1998
  - 10) Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* **39** : 587-593, 1996
  - 11) Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, et al : 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* **55** : 113-121, 2002
  - 12) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* **355** : 253-259, 2000
  - 13) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al ; 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* **345** : 870-878, 2001
  - 14) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al ; INNOVATION Study Group : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30** : 1577-1578, 2007
  - 15) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, et al : Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes : the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* **30** : 1581-1583, 2007
  - 16) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* **329** : 1456-1462, 1993
  - 17) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al ; RENAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345** : 861-869, 2001
  - 18) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al ; Collaborative Study Group : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345** : 851-860, 2001
  - 19) Kurokawa K, Chan JC, Cooper ME, et al : 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* **10** : 193-200, 2006
  - 20) Shimizu H, Okada S, Shinsuke OI, et al : Kremezin (AST-120) delays the progression of diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **28** : 2590, 2005
  - 21) Araki S, Haneda M, Koya D, et al : Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **56** : 1727-1730, 2007
  - 22) Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al : Remission of nephritic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* **24** : 1972-1977, 2001
  - 23) Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al : Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* **48** : 2241-2247, 2005