

<特集「糖尿病診療 他科との連携 診断と治療 Update」>

## 糖尿病性腎症

渡邊乃梨子, 草場 哲郎\*

京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

### Diabetic Nephropathy

Noriko Watanabe and Tetsuro Kusaba

*Department of Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

*Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

糖尿病性腎症は糖尿病の3大合併症の一つであり、またわが国での末期腎不全に対する透析導入原疾患の第一位でもある。糖尿病性腎症では腎不全の進展だけでなく心血管疾患の発症頻度も高く、かかりつけ医、糖尿病専門医、腎臓専門医、循環器専門医を中心としたより緊密な連携が不可欠と考えられている。それを踏まえ、2016年に我が国では、厚生労働省、日本医師会の主導のもと、地域行政機関と医療機関が連携して、糖尿病による腎不全、透析への移行を予防する取り組みである『糖尿病性腎症重症予防化プログラム』が策定された。糖尿病性腎症の治療は腎疾患の進展予防と心血管疾患の発症予防の双方が重要で、そのためには血糖コントロールと血圧コントロールを中心とした包括的な介入が必要である。近年は、複数の新しい経口血糖降下薬が登場し、大規模臨床試験ではSGLT2阻害剤を中心として糖尿病性腎症の進展予防効果が示されている。

キーワード：糖尿病性腎症, 血糖管理, 降圧療法, 末期腎不全。

### Abstract

Diabetic nephropathy is one of the major complications of diabetes, and is the most common cause of end-stage kidney disease in Japan. In addition, the patients with diabetic nephropathy frequently develop the cardio-vascular diseases. Given its critical impact on systemic diseases, the multifactorial interventions by endocrinologists, cardiologists and nephrologists are required for treating diabetic nephropathy, especially blood pressure and blood glucose control are essential for preventing the kidney disease progression as well as cardio-vascular complications. Recently several classes of antihyperglycemic drugs have been introduced into the clinical practice. Large scale clinical trial using these drugs, especially sodium-glucose transporter 2 inhibitor, exhibited the significant clinical benefit for preventing the progression of diabetic kidney disease and cardiovascular diseases.

**Key Words:** Diabetic nephropathy, Glycemic control, Blood pressure control, End stage kidney disease.

---

平成29年 8月31日受付

\*連絡先 草場哲郎 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
kusaba@koto.kpu-m.ac.jp

## はじめに

代表的な生活習慣病の一つである糖尿病は、高齢化や生活習慣の変化に伴い患者数が増加している<sup>1)</sup>。糖尿病は細小血管障害（腎症、網膜症、神経症）および大血管障害（虚血性心疾患や脳血管障害）を引き起こすことから、患者個人への影響のみならず、医療経済への影響も大きい<sup>1)</sup>。糖尿病患者の増加に伴い糖尿病性腎症の患者数は増加し、1998年からわが国の慢性透析療法導入原疾患の第一位となり2015年末の統計調査では43.7%を占めている<sup>2)</sup>。これらのことから糖尿病性腎症の診療においては、行政、かかりつけ医、糖尿病専門医、腎臓専門医、循環器専門医を中心としたより緊密な連携が不可欠と考えられている。それを踏まえ、2016年に我が国では、厚生労働省、日本医師会の主導のもと、『糖尿病性腎症重症予防化プログラム』が策定された<sup>3)</sup>。これは地域行政機関と医

療機関が連携して、糖尿病による腎不全、透析への移行を予防する取り組みである。一方で、近年新たな血糖降下薬が登場し、それらを用いた大規模臨床試験において糖尿病性腎症の進展予防効果が示されている。本稿では糖尿病性腎症の自然史、病態などを踏まえ、どのようなエビデンスを基に現在の標準的治療が行われているか概説する。

## 糖尿病性腎症の病態

### 1. 糖尿病性腎症の自然史

糖尿病性腎症の典型的な経過としては、糖尿病発症数年後に次第にアルブミン尿を認めるようになり、徐々にその量が増加した結果、30mg/gCrを超えれば早期腎症と定義される。更に進行し、300mg/gCrを超えると顕性蛋白尿期となり、典型例では多量の蛋白尿を認めネフローゼ症候群を呈する。この頃から腎機能が低下しはじめるが、糖尿病性腎症では他の腎硬化症や慢

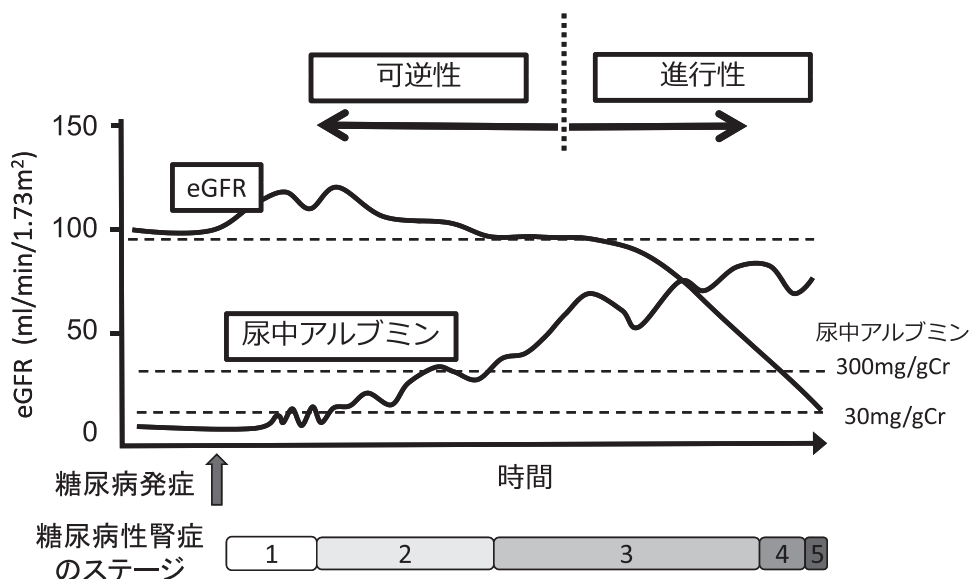


図1 典型的な糖尿病性腎症の臨床経過

糖尿病発症後早期より糸球体過剰濾過を反映し、eGFRは上昇する（第1期：腎症早期）。その後尿中アルブミン排泄の増加を認めるようになり、その量は徐々に増加する（第2～3期：早期腎症期-顕性腎症期）。その後eGFRは急速に低下し（第4期：腎不全期）、末期腎不全に至る（第5期：透析療法期）。一般的に腎機能低下を来すまでは、糖尿病性腎症は治療介入により可逆的と考えられるが、腎機能障害を認めた後は不可逆的に進行すると考えられている。

性糸球体腎炎に比しその低下速度は速いことが知られ<sup>4)</sup>,最終的には末期腎不全へ進行する(図1)。

一方で糖尿病を有する腎不全患者で、蛋白尿が乏しい症例が存在する。これは他の腎疾患、特に高血圧性腎硬化症を糖尿病に合併していると考えられるが、前述のような狭義の糖尿病性腎症との鑑別は時に困難である。そこで2007年には米国腎臓財団のKidney Disease Outcomes Quality Initiativeが、病理所見を診断の必要条件とせず、臨床的に糖尿病がその発症や伸展に関与していると考えられる慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)を糖尿病性腎臓病(Diabetic Kidney Disease: DKD)と定義した<sup>5)</sup>。

このような概念の変化を反映して、日本糖尿病学会、日本腎臓学会を中心とした糖尿病性腎症合同委員会は糖尿病性腎症の病期分類を2014年に改変している<sup>6)</sup>。過去の病期分類では、糖尿病性腎症の進行には尿蛋白を伴うことが前提であったが、現在は糖尿病に腎機能障害が合併する場合に尿蛋白の有無は問われない(表1)。

## 2. 糖尿病性腎症発症のメカニズム

糖尿病性腎症の発症には多岐にわたる因子が関与しているが、高血糖に伴う代謝異常と腎内血行動態異常に分けられる<sup>7)</sup>。高血糖に伴う細胞内代謝異常として、ポリオール代謝経路の活性化、Protein Kinase C (PKC)の活性化、糖化最終産物(Advanced glycation endproducts: AGEs)の蓄積などが、腎臓を構成する多くの細胞群(血管内皮細胞、メサングウム細胞、糸球体上皮細胞、尿細管上皮細胞、間質線維芽細胞など)に働きかけ、炎症性サイトカインの産生亢進、アポトーシスの誘導、酸化ストレスの増大を来す。結果として生じた腎臓内でのMicroinflammationから細胞外基質の産生亢進に伴う腎線維化、糸球体硬化が進展する。加えて、高血糖とそれに引き続く糸球体過剰濾過や糖尿病に高頻度に合併する高血圧などの血行動態異常が、最終的にネフロン数の減少、腎間質の線維化などの組織学的変化を加速させ、腎不全が進行する。糖尿病性腎症の分子メカニズムの解明のため多くの

表1 現在の糖尿病性腎症の病期分類 文献<sup>6)</sup>より引用、一部改変

病期	尿アルブミン値(mg/gCr) あるいは 尿蛋白値(g/gCr)	GFR(eGFR) (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿(30未満)	30以上 注2
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿(30~299) 注3	30以上
第3期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿(300以上) あるいは 持続性蛋白尿(0.5以上)	30以上 注4
第4期 (腎不全期)	問わない注5	30未満
第5期 (透析療法期)	透析療法中	

- 注1: 糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後(腎、心血管、総死亡)を勘案した分類である
- 注2: GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。
- 注3: 微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。
- 注4: 顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満からGFRの低下に伴い腎イベント(eGFRの半減、透析導入)が増加するため注意が必要である。
- 注5: GFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

基礎，臨床研究が行われ，知見が集まっているものの，その発症機転の多様性および，ヒトでの糖尿病性腎症を反映した適切な動物モデルがない<sup>8)</sup>ことから，未だに治療法の開発も含め，検討すべき課題は山積している。

### 3. 糖尿病性腎症の組織所見

その発症機序の多様性を反映して，糖尿病性腎症では多彩な組織所見を認める．糸球体の組織所見として，びまん性病変，結節性病変，滲出性病変が特徴的で，いずれの病変も高血糖に伴う血管内皮細胞障害と関連している(図2a～2c)．びまん性病変は糸球体全体に細胞外基質の増加を認め，電子顕微鏡では糸球体基底膜は肥厚している(図2a)．結節性病変は，細胞外基質の著しい蓄積によりメサンギウム領域が類円形に拡大しており，糖尿病性腎症に最も特徴的な所見である(図2b)．滲出性病変は，糸球体内皮細胞と糸球体基底膜の間(内皮下腔)に血漿成分が滲みだすことで形成される(図2c)．血管病変として，高血圧による変化では血管壁の硝子化は輸入細動脈にしか認めないが，高血糖による影響で輸出細動脈にもみられるのが特徴的である．このような糸球体病変の進展，および小動脈硬化による虚血性変化が加わり，糸球体硬化による機能喪失，間質の炎症，線維化などが加わり，最終的に腎機能障害を来すと考えら

れる．

糖尿病性腎症の診断は多くの場合臨床所見により行われ，腎生検を行うことは稀である．しかし，①糖尿病性網膜症を認めない場合や，②血尿や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める場合，③急激な蛋白尿の増加や腎不全の進行を認める場合，④糖尿病罹患歴に比し腎機能が悪い，尿蛋白が多い場合，などは糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるため腎生検を行う場合がある．

### 糖尿病性腎症の治療 総論

わが国で行われた厚生労働省科学研究費腎疾患対策事業「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」における4355例の日本人2型糖尿病患者の「事前登録前向き試験」において平均観察期間7年で腎イベント(eGFRの半減，もしくは透析導入)発症例は，正常アルブミン尿では2.4%であったのに対し，微量アルブミン尿で8.8%，顕性アルブミン尿では47.8%と病期進行に伴い増加した．特にeGFR30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例ではアルブミン尿量にかかわらず腎イベント，総死亡が増加することが示されており，糖尿病性腎症の進展抑制が重要である．また心血管イベントの発症率が，正常アルブミン尿では10.6%であったの

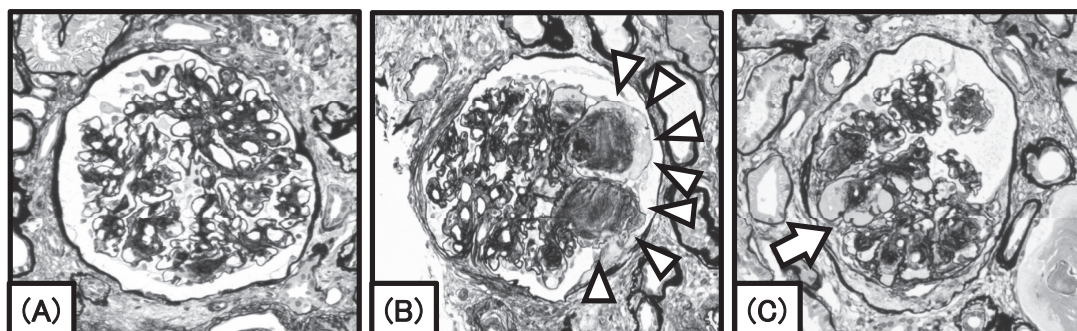


図2 糖尿病性腎症で見られる特徴的な糸球体所見

- (a) びまん性病変 メサンギウム領域が糸球体全体にわたり拡大している。
- (b) 結節性病変 細胞外基質が増加しメサンギウム領域が類円形に拡大している(矢頭)。
- (c) 滲出性病変 血漿成分の滲み込みと考えられている無構造物質が糸球体内皮下腔(fibrin cap)(矢印)に貯留している。(全てPAM染色 x200)

に対し、微量アルブミン尿では17.0%、顕性アルブミン尿では24.7%と進行するに従い有意に増加した<sup>9)</sup>。以上より、糖尿病性腎症の診療では腎症の進展予防だけでなく、心血管イベント発症予防も重要である。

## 糖尿病性腎症の治療 血糖コントロール

### 1. 総論

血糖管理の臓器保護効果を評価する際には、主として1. 血糖値をどれくらいまで下げるのか、2. 薬剤の投与を中心にどのような方法を用いるのか、を考える必要がある。厳格な血糖コントロールが腎機能障害の進展を予防するであろうことは想像に難くないが、それを明らかに証明した研究は多くない。その一因として、腎機能障害を合併する糖尿病診療において、血糖管理状況を正確に評価するのはしばしば困難であることが挙げられる<sup>10)</sup>。即ち、腎機能障害が進行すると、尿毒素の蓄積による赤血球寿命の短縮や腎性貧血、それらに対するエリスロポエチンの投与により、同じ血糖値であってもHbA1cが低くなる。結果としてHbA1cは糖尿病の病状を過小評価することが多く、腎障害を有する糖尿病患者の簡便な血糖管理の指標として用いることには限界がある。

加えて、腎機能障害が治療に及ぼす影響として、腎機能の低下に伴い尿中へのインスリン排泄が遅延することや、腎機能障害が進行すると栄養障害を来す患者も多く、結果として体重が減少し、肥満に伴うインスリン抵抗性が改善する。したがって、病期が進行するにつれて投与すべきインスリン必要量の減少や、同じインスリン量でも血糖コントロールが改善することが多い。これらのことが、血糖管理による糖尿病性腎症進行抑制効果を検討する介入試験を行うことを困難にしている。

腎症早期の患者では厳格な血糖コントロールが腎症の発症・進展を抑制することが1990年代より示されている。1型糖尿病患者を対象とした介入試験であるDCCTではHbA1c 7.0前後の強化インスリン療法群でHbA1c 9.0前後の通常

療法群と比べて新規アルブミン尿出現率が有意に少なく<sup>11)</sup>、DCCT/EPIC試験では、DCCT試験終了後7~8年後もなお腎症抑制効果と顕性アルブミン尿への進展抑制が持続していた<sup>12)</sup>。さらにDCCT開始後22年間という長期間の追跡研究でも、強化インスリン療法は従来療法に比べてGFR低下率を50%減少させ、GFR低下速度も有意に抑制されていた<sup>13)</sup>。わが国でも2型糖尿病患者を対象としたKumamoto研究では血糖コントロール強化療法群で微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行が28.0%から7.7%と有意に抑制された<sup>14)</sup>。これらより「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」では早期腎症でHbA1c目標値を7.0%未満としている<sup>15)</sup>。2型糖尿病における更なる厳格な血糖コントロールを行ったACCORD, ADVANCE, VADTといったRCTを含めたメタ解析では、微量アルブミン尿の発症と顕性アルブミン尿への進行は阻止されるが、血清クレアチニン値の倍化や末期腎不全、腎不全による死亡は抑制されず、厳格な血糖コントロールの限界も示されている<sup>16)</sup>。腎機能低下例での厳格な血糖コントロールの有効性については十分なエビデンスがないがeGFR 15~60ml/分/1.73m<sup>2</sup>の糖尿病患者を対象とした観察研究ではHbA1c 7.0%未満よりHbA1c 9.0以上で有意に末期腎不全のリスクが増加していたが、血糖コントロールの影響はeGFRが低下するにつれて弱くなり、HbA1c 6.5%以下、8.0%以上の群で死亡率が上昇していた<sup>17)</sup>。このことから腎症ではある時期をすぎると血糖コントロールの効果が弱まる可能性があり、糖尿病発症早期に厳格な血糖コントロールを行うことが重要である。一方で顕性腎症期以降では、低血糖のリスクが高まることも踏まえ、低血糖を生じないように適切な血糖コントロールを行う必要がある。

### 2. 薬物療法

現在、注射、内服を含め多くの血糖降下薬が臨床現場で用いられている。特にここ10年の間でDipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害剤、Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害剤、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作

動薬が新しく臨床応用されている。2008年に米国FDAは、新規糖尿病治療薬の第Ⅱ相、第Ⅲ相試験において心血管イベントの発生を評価し、そのリスクが増大しないことを証明することを義務付けた。それに伴い、多くの新規糖尿病薬において、心血管疾患の発症とともに腎症の進展抑制効果も評価に関する報告が相次いでいる。しかしながら糖尿病治療薬間で腎症の発症・進展に対する抑制効果について優劣を直接比較した試験はほとんどない。

### 3. DPP4 阻害剤

経口摂取後に消化管細胞から分泌されインスリン分泌を促進する消化管ホルモンをインクレチンとよび、glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) と GLP-1 が知られている。インクレチンは DPP4 によって分解・不活化されるため、その阻害薬は活性型 GLP-1 と活性型 GIP の濃度を高め、インスリン分泌作用や膵β細胞数の増加作用によって血糖降下作用を発揮する。GLP-1 が食欲抑制作用を有することから体重増加を来しにくく、低血糖時にインクレチン作用を増強してもインスリン分泌が刺激されないため、単独で低血糖の可能性が少ないことから現在日本の2型糖尿病患者の70%で使用されている。

DPP4 阻害剤の腎保護効果についてのエビデンスは蓄積されつつあり<sup>18)</sup>、DPP4 阻害剤が2型糖尿病患者のアルブミン尿を有意に減少させる報告は相次いでいるが、最近の研究ではリナグリプチンが HbA1c や収縮期血圧の変化とは独立してアルブミン尿を減少させることが示された<sup>19)</sup>。DPP4 阻害剤の腎症発症や進展抑制効果が血糖や血圧低下作用と独立した効果かどうかに関してはより長期間の観察が必要である。

### 4. GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は GLP-1 のアミノ酸を置換し脂肪酸を付加することで DPP-4 による分解を受けないようにした注射薬である。同じインクレチン関連薬である DPP4 阻害剤と異なり、中枢神経系に作用し食欲抑制、消化器系に作用し胃内容物排出遅延作用などの膵外作用も有し、それに伴い体重減少効果も発揮する。

臨床試験における GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果に関する検討では、腎症の発症・進展を抑制する効果が示されているが<sup>20-22)</sup>、DPP4 阻害剤と比べると臨床データの報告は少なく、腎機能低下症例で有効性や安全性が確立されるのか、血糖改善作用以外の腎保護効果があるのかどうかなどさらなるデータの蓄積が必要である。

### 5. SGLT2 阻害剤

SGLT は細胞膜上に発現しているナトリウム／グルコース共輸送体であり、糸球体で濾過された原尿中のグルコースは近位尿細管 S1, S2 セグメントに存在する SGLT2 により 90% 再吸収され、残りの 10% を S3 セグメントに存在する SGLT1 により再吸収される。2 型糖尿病患者では、糸球体で濾過されるグルコースに対する代償機構として SGLT2 の発現と活性が増加し<sup>23)</sup>、結果として尿細管でのグルコースとともにナトリウムの再吸収が亢進するため、糖尿病患者で浮腫を来しやすい原因と考えられている。またこのナトリウムの再吸収の亢進は、eGFR を一定の値に維持するための尿細管糸球体フィードバック機構に影響し、糸球体過剰濾過を助長すると考えられる。

近年わが国でも臨床使用可能となった SGLT2 阻害剤は、近位尿細管の SGLT2 を阻害することで原尿中のブドウ糖再吸収を阻害し、尿糖排泄を増やして血糖低下作用を発揮する。血糖是正による腎症進展抑制効果とは別に、遠位尿細管へ到達する Na 量を増加させ、緻密斑を介した尿細管糸球体フィードバック機構を改善し、糸球体輸入細動脈を収縮させて糸球体内圧を低下させ、糸球体過剰濾過を正常化させる作用があることが示されている<sup>24)</sup>。EMPAREG-OUTCOME 試験では心血管イベント高リスクの2型糖尿病患者で通常治療に Empagliflozin を追加すると腎症の発症・進展を 39%、顕性アルブミン尿への進行を 38%、血清クレアチニン値の倍化を 44%、腎代替療法の導入を 55% 減少させたことが示された<sup>25)</sup>。この Empagliflozin による eGFR 低下抑制作用は、尿蛋白が多いほど効果が強いことが示されている<sup>26)</sup>。さらに EMPAREG-BP 試験ではエンパグリフロジン投与群で血糖降下作

用だけでなく血圧降下作用も認めた<sup>27)</sup>。CANVAS Program では、心血管疾患の既往もしくは心血管疾患リスクが高い2型糖尿病患者を対象とし、Canagliflozin はプラセボよりアルブミン尿進展を27%減少させ、アルブミン尿消退の発生率を70%増加させ、eGFR40%低下・腎代替療法導入・腎疾患による死亡の複合評価項目を40%減少させた<sup>28)</sup>。このSGLT2阻害薬の腎保護効果は、血糖降下作用だけでなく、尿細管糸球体フィードバック機構の改善、血圧の低下作用など、複合的な機序により、発揮されると考えられている<sup>24)</sup>。

## 糖尿病性腎症の治療 血圧コントロール

### 1. 総論

慢性腎臓病の患者では高率に高血圧を合併し、また高血圧自体が腎疾患進行の強力な危険因子である<sup>29)</sup>。糖尿病性腎症では、前述のように原尿中に過剰に排泄された糖を再吸収するためにナトリウムの再吸収も亢進しており、結果として体液量依存性の高血圧を呈する。糖尿病性腎症の進行に伴い機能糸球体数が減少すると、全体の糸球体濾過量を維持するために、単一糸球体における濾過量は増加する(糸球体過剰濾過)<sup>30)</sup>。過剰濾過を維持するためには、糸球体内圧を高く維持する必要があるため(糸球体高血圧)、輸入細動脈は拡張し、輸出細動脈は収縮している。この状況に至って、糸球体内圧はその自動調節能を失い、全身血圧依存性となる。糸球体内圧の上昇は糸球体内細胞外基質の増加、硬化病変への進展を引き起こし、残存糸球体に対する障害を助長し、更に腎機能が悪化するという悪循環が形成される。この悪循環を断ち切るために、糖尿病性腎症ではより積極的な血圧の管理が重要であると考えられている。

腎障害の進展を予防するための至適目標血圧に関しては、海外のADVANCE研究において目標血圧130/80 mmHg未滿への降圧がCKD進行抑制に有効であり<sup>31)</sup>、わが国の報告でも収縮期血圧130 mmHg未滿への降圧群ではCKD進行抑制が見られた<sup>32)</sup>。より強力な降圧療法が腎保

護効果を示すかを検討したACCORD研究では、厳格降圧療法群(平均120 mmHg以下)では通常降圧療法群(140 mmHg以下)に比し、有意な尿蛋白増加抑制効果を認めたにもかかわらず、eGFRの低下は厳格降圧療法群で顕著であった<sup>33)</sup>。これらのことから、厳格な降圧療法は尿蛋白が少ない症例では必ずしも腎保護効果を発揮しない可能性が高く、尿蛋白の多い症例でも厳格な観察が必要であることを示唆している。

### 2. 降圧療法の実際

前述のように腎疾患、特に糖尿病性腎症の患者では、そのナトリウム排泄能の低下から、体液量依存性の高血圧と考えられている。したがって適正な血圧管理のためには塩分制限を行うことが重要である。食塩制限は単独でも降圧効果に加えてアルブミン尿減少効果があることが示されている<sup>34)</sup>。RAS阻害剤による血圧管理と蛋白尿減少効果は塩分摂取量9g/日よりも6g/日の方が大きい報告があるが<sup>35)</sup>、過度の食塩制限で末期腎不全発症率・死亡率が上がることを報告されていることより<sup>36)</sup>、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」では3~6g/日の食塩摂取制限が推奨されている<sup>15)</sup>。

薬物療法として、RAS阻害薬(ACE阻害剤、ARB)の腎保護効果は多くの臨床試験より明らかである。同薬は糸球体において輸入細動脈だけでなく輸出細動脈を拡張し、糸球体内圧を低下させることで、腎保護効果を発揮する<sup>37)</sup>。多くのランダム化比較試験でACE阻害薬、ARBが早期腎症から顕性腎症への進展および顕性腎症における血清クレアチニンの倍化・透析導入を有意に抑制することが示されている<sup>38)39)</sup>。しかしながらRAS阻害剤による腎保護効果は尿蛋白の減少の程度に依存的であることが示されており、尿蛋白が少ない糖尿病合併腎硬化症患者では必ずしもその腎保護効果は明らかではない<sup>40)</sup>。また、より強いRAS抑制効果を期待してACE阻害剤とARB併用試験が行われたが、急性腎不全と高カリウム血症のため観察期間途中で中止されていることから<sup>41)</sup>、単剤で降圧不十分な場合はCa拮抗薬や利尿薬を併用すること

が推奨されている。なお、RAS 阻害剤を開始するときは eGFR が投与開始3か月後までに30%以上低下する場合や血清カリウム値が5.5 mEq/l以上になる場合は減量や変更を考慮する<sup>42)</sup>。

### 糖尿病性腎症の治療 多角的アプローチによる進展予防

前述のように、糖尿病患者に対する血糖管理、血圧管理による腎保護効果が示されているが、各々単独では腎症の進展抑制効果は不十分である。一方で、血圧、糖、脂質代謝などをコントロールする多角的強化療法を行うことで、糖尿病性腎症の進行だけでなく、心血管疾患の発症を抑制する試みがなされている。デンマークで行われた Steno-2 study では微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に対し医師・看護師・栄養士からなるチームによって厳格な血糖 (HbA1c 6.5%以下)、血圧 (130/80 mmHg以下)、脂質異常症 (総コレステロール 175 mg/dl 以下、トリグリセライド 150 mg/dl 以下) のコントロールに加え、RAS 阻害剤投与、ビタミン・ミネラル投与、アスピリン投与、食事・運動指導を行った包括的治療群で、通常治療群よりも早期腎症から顕性腎症への進展を61%減少させ、30%の

患者で微量アルブミン尿の正常化を認めた<sup>43)</sup>。さらに介入開始後21.2年の追跡観察では包括的治療群で有意に生存が長く、心血管イベント発症までの期間を延長させ、末梢神経障害を除く全ての最小血管合併症の発症・進展を低下させた<sup>44)45)</sup>。2型糖尿病において標的臓器障害が顕在化するまでの早期から多角的強化療法を行うことで心血管疾患の発症、腎症を含む最小血管合併症の進展を抑制し長期生存を達成する可能性を示唆している。

### 最 後 に

糖尿病性腎症の現在の知見を概説した。糖尿病性腎症に対する治療介入として、新規の薬物療法で一定の臨床的有用性を認めるものの、過去に行われた多職種による多角的な介入を行うことに優ることは難しいようである。糖尿病性腎症重症化予防プログラムが策定された背景にあるように、今後はより一層多職種による連携を図ることが糖尿病性腎症の進展予防、末期腎不全の抑制のためには重要と考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) Collaboration NCDRF. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513-1530.
- 2) 政金生人, 谷口正智, 中井 滋, ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2015年12月31日現在). *日透析医会誌* 2017; 50: 1-62.
- 3) 厚生労働省, 日本医師会, 日本糖尿病対策推進会議. 糖尿病重症化予防プログラム 2016.
- 4) Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *Clin Invest* 2006; 116: 288-296.
- 5) Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S12-154.
- 6) 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.
- 7) 中司敦子, 和田 淳. 糖尿病性腎症の基礎研究. *日腎会誌* 2017; 59: 58-64.
- 8) Kitada M, Ogura Y, Koya D. Rodent models of diabetic nephropathy: their utility and limitations. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 279-290.
- 9) Wada T, Haneda M, Furuichi K, et al. 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.
- 10) 草場哲郎. 糖尿病性腎症における介入研究. *Mebio* 2010; 27: 42-49.
- 11) Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al. 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.
- 12) Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. 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* 2003; 290: 2159-2167.
  - 13) Group DER, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366-2376.
  - 14) 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.
  - 15) 木村健二郎, 岡田浩一, 今井裕一, ほか. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. *日本腎臓学会誌* 2013; 55: 585-860.
  - 16) 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.
  - 17) Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1920-1927.
  - 18) Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 361-373.
  - 19) Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36: 3460-3468.
  - 20) Maas RJ, Wetzels JF. Glomerular disease in 2016: New advances in the treatment of glomerular disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 65-66.
  - 21) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
  - 22) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844.
  - 23) Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427-3434.
  - 24) van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN* 2017; 12: 700-710.
  - 25) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334.
  - 26) Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 610-621.
  - 27) Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420-428.
  - 28) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
  - 29) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney international* 2007; 71: 159-166.
  - 30) Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol: JASN* 2017.
  - 31) de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *Am Soc Nephrol: JASN* 2009; 20: 883-892.
  - 32) Uzu T, Kida Y, Yamauchi A, et al. The effects of blood pressure control levels on the renoprotection of type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 124-131.
  - 33) Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes

- mellitus. *Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
- 34) Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-337.
- 35) Boero R, Pignataro A, Quarello F. Salt intake and kidney disease. *J Nephrol* 2002; 15: 225-229.
- 36) Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 861-866.
- 37) Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2096-2098.
- 38) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
- 39) Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 2047-2056.
- 40) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-2320.
- 41) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1892-1903.
- 42) 今井 圓, 井関 邦, 新田 孝, ほか. CKD診療ガイド 2012. *日本腎臓学会誌* 2012; 54: 1031-1191.
- 43) 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.
- 44) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
- 45) Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298-2307.

## 著者プロフィール



## 渡邊 乃梨子 Noriko Watanabe

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学・大学院生

略歴：平成24年3月 高知大学医学部医学科卒業  
 平成24年4月 京都第一赤十字病院1年目研修医  
 平成25年4月 京都府立医科大学附属病院2年目研修医  
 平成26年4月 京都府立医科大学附属病院腎臓内科前期専攻医  
 平成27年4月 JCHO 神戸中央病院内科（腎臓・透析）専攻医  
 平成28年4月 明石市立市民病院腎臓内科専修医  
 平成29年4月 京都府立医科大学腎臓内科大学院生

専門分野：腎臓病全般・透析医療

主な業績：1. 渡邊乃梨子, 太田矩義, 足立陽子, 西尾 晃：卵管采巻絡による腹膜透析カテーテル閉塞を発症5か月後に腹腔鏡下整復固定術で解除しえた一例. 腎と透析 81 巻別冊 腹膜透析 2016 2016; 81: 202-203.

## 著者プロフィール



## 草場 哲郎 Tetsuro Kusaba

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学・学内講師

略歴：1999年3月 京都府立医科大学医学部 卒業  
 1999年4月 京都府立医科大学 第二内科  
 2003年4月 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科 助教  
 2004年4月 京都府立医科大学大学院（腎臓病態制御学）  
 2007年4月 公立南丹病院 腎臓内科医長  
 2009年4月 京都第一赤十字病院 腎臓内科腎不全科医長  
 2011年8月～2014年8月 Renal Division, Brigham and Women's Hospital/  
 Harvard Medical School, 博士研究員  
 2014年9月 京都府立医科大学 腎臓内科 病院助教  
 2015年11月 京都府立医科大学腎臓内科 助教  
 2016年4月から現職

専門分野：腎臓病学, 急性腎障害, 腎線維化に関する基礎的研究

主な業績：1. Kusaba T, Lalli M, Kramann R, Kobayashi A, Humphreys BD. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 1527-1532.  
 2. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, Murakami M, Ishikawa K, Kimura T, Sonomura K, Adachi Y, Shibuya M, Shirayama T, Tanda S, Hatta T, Sasaki S, Mori Y, Matsubara H. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca<sup>2+</sup> channel to maintain endothelial integrity. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 19308-19313.  
 3. Kusaba T, Ishida R, Nakayama M, Kato H, Uchiyama H, Sato K, Mori Y, Matsubara H, Kajita Y. Effect of Darbepoetin Alfa on Renal Anemia in Japanese Hemodialysis Patients Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2009; 9: 435-439.  
 4. Kusaba T, Mori Y, Masami O, Hiroko N, Adachi T, Sugushita C, Sonomura K, Kimura T, Kishimoto N, Nakagawa H, Okigaki M, Hatta T, Matsubara H. Sodium Restriction improves the gustatory threshold for salty taste in patients with chronic kidney disease Kidney Int 2009; 76: 638-643.  
 5. Kusaba T, Mori Y, Matsuoka E, Shiotsu Y, Adachi T, Okazaki A, Matsubara H. Nocturnal Urinary Sodium Excretion Reflects Nocturnal High Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Patients Jpn. J. Clin. Physiol 2008; 38: 251-258.  
 6. Kusaba T, Konno Y, Hatta S, Fujino T, Yasuda T, Miura H, Sasaki H, Okabayashi J, Murao M, Sakurada T, Imai G, Shirai S, Kuboshima S, Shima Y, Ogimoto G, Sato T, Masuhara K, Kimura K. More Stable and Reliable Pharmacokinetics with Preprandial Administration of Cyclosporine Compared with Postprandial Administration in Patients with Refractory Nephrotic Syndrome Pharmacotherapy 2005; 25: 52-58.