

AMCoR

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

Diabetes Journal(糖尿病と代謝) (2007.06) 35巻2号:58～63.

糖尿病性腎症のレミッション、レグレッション

羽田勝計

糖尿病性腎症のレミッション、 レグレッション

羽田 勝計*

糖尿病性腎症の治療目標は、腎症の発症・進展阻止であり、多くのランダム化比較試験もこの目的で行われた。その結果、エビデンスに基づいた腎症の治療を行うことが可能となった。一方で、単独臓移植により10年間血糖を正常化することにより、すでに生じていた糸球体病変が改善する事が報告され、腎症のレミッション(remission: 寛解)、レグレシ

ョン(regression: 退縮)という概念が提唱されるに至った。その後、多くの長期観察研究が行われ、現行の治療法を用いても、血糖・血圧・脂質の厳格な管理、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用、チーム医療などにより、腎症のレミッション、レグレシジョンが生ずることが明らかにされつつある。

Masakazu HANEDA: Remission and regression of diabetic nephropathy. Diabetes Journal 35: 58~63, 2007

はじめに

糖尿病性腎症は、現在、透析療法導入原疾患の第一位であり、その数も年々増加している。一方、腎症を対象とした大規模ランダム化試験が発表され、エビデンスに基づいた腎症の治療を行うことが可能となった。その結果、現在では以前に比べ腎症の発症・進展は明らかに抑制されるようになり、加えて腎症のレミッション(remission: 寛解)、レグレッション(regression: 退縮)が生ずることが明らかにされた。このように、21世紀は腎症の発症・進展阻止のみならずレミッション、レグレッションが治療目標となる時代に入ってきていると考えられる。そこで本稿では、腎症のレミッション、レグレッションに関するこれまでの報告を整理し、今後の腎症の治療方法を議論したい。

1. 糖尿病性腎症のレミッション、 レグレッションとは?

1. 腎症のレミッション(寛解)

以前から、ネフローゼ症候群のレミッションと

呼ばれていたように、レミッションとは尿蛋白あるいは尿アルブミン値が、ある一定値を超えて減少することと定義されることが多い。糖尿病性腎症の場合、レミッションは、1ランク以上の病期の改善(顕性腎症期から早期腎症期あるいは腎症前期への改善、および早期腎症期から腎症前期への改善)を意味している。また、最近では尿蛋白よりも尿アルブミン値が用いられるようになってきており、ネフローゼ症候群は尿アルブミン値2,500mg/日(尿蛋白3.5g/日)以上、そのレミッションは600mg/日(尿蛋白1.0g/日)未満への減少と定義されている。

2. 腎症のレグレッション(退縮)

レグレッションは本来病理学的用語であり、糸球体組織病変の改善がレグレッションに該当すると考えられる。しかし、糖尿病性腎症で腎生検を行うことは稀であり、かつ再生検で改善の有無を判定することは極めて稀である。そこで現在ではレグレッションに関し、2種類の定義が用いられている。その1つが糸球体濾過量(GFR)の年次推移である。50歳を過ぎると加齢によりGFRは約

*旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野・教授 ●〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

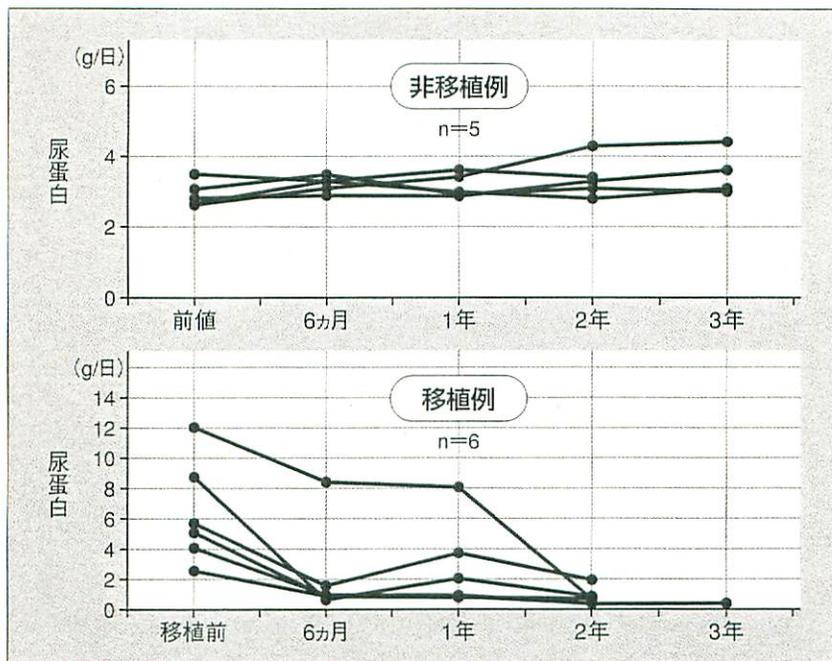


図1 単独膵移植によりネフローゼ症候群のレミッションが生ずる
(非移植例:登録したが移植を受けなかった例)

1ml/分/年の速度で低下するとされている。したがって、GFRの年次低下速度が加齢現象の範囲内であれば、レグレッションと定義しようとの考え方が存在する。他方、尿アルブミン値が前値の50%以上低下した場合をレグレッションと定義しようとの考え方も提唱されている。

II. 1型糖尿病における糖尿病性腎症のレミッション、レグレッション

1. 単独膵移植による腎症のレミッション、レグレッション

糖尿病性腎症のレミッション、レグレッションに関する最初の報告は、1型糖尿病症例に単独膵移植を行い、腎生検組織像を観察した報告である。移植後5年目の腎生検では移植前と変化がないと報告された¹⁾が、10年目の腎生検で、糸球体メサンギウム領域の拡大、基底膜の肥厚が、ともに改善したと報告された²⁾。この中には、移植前に結節性病変を有していた症例も含まれており、10年という長期間であるが、血糖正常化のみで改善することはセンサーショナルインパクトを与えた。ただし、尿アルブミン排泄量でみると、10年

間観察しえた8例中7例が移植前正常もしくは微量アルブミン尿の症例であり、顕性腎症の症例がレミッションを来たすのか否かは不明であった。

2006年に入り、ネフローゼ症候群を呈する1型糖尿病に対する単独膵移植の効果が報告された³⁾。6例の報告であるが、移植後6ヵ月～3年で全例尿蛋白量は著減したと報告された(図1)。実際、移植前の尿蛋白 6.3 ± 3.5 g/日が移植後には 0.50 ± 0.18 g/日に低下し、血清アルブミン値も 3.0 ± 0.5 g/dlから 4.3 ± 0.1 g/dlへと上昇していた。Ccrは変化せず(84 ± 19 ml/分から 78 ± 28 ml/分)、HbA_{1c}値は $9.52 \pm 2.26\%$ から $5.6 \pm 0.41\%$ へと改善している。当然、免疫抑制剤を使用しているためその影響は否定できず、また腎生検も行われていないため組織学的変化も不明ではあるが、糖尿病による代謝異常が正常化すれば、ネフローゼ症候群もレミッションを起こしえることを示唆する貴重な成績であると考えられる。

2. 早期腎症のレミッション、レグレッション

単独膵移植の成績が発表されて以降、種々のステージの腎症に関して、そのレミッション、レグ

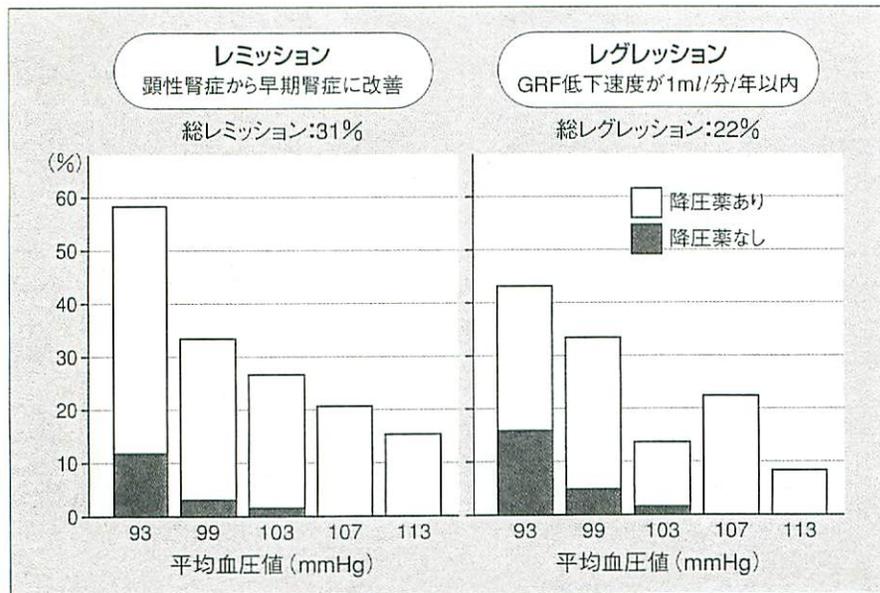


図2 顕性腎症のレミッション、レグレッション (Steno スタディ, 1型糖尿病 321例, 7年間追跡)

レッションが検討された。Joslin糖尿病センターでは、1型糖尿病の早期腎症386例を対象に、6年間の観察研究が開始された。彼らは、微量アルブミン尿の正常化をレミッションと定義し、50%以上の減少をレグレッションと定義している。6年間での累積発生率でみると、レミッションは59%、レグレッションは58%と極めて高率であったことが示された⁴⁾。彼らは、レグレッションを来たす因子を解析しているが、血糖、血圧、脂質のコントロールが重要であり、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用はレグレッションには関与していなかったと報告している。

3. 顕性腎症のレミッション、レグレッション

顕性腎症に関しては、Steno糖尿病センターで、長期間の観察研究が行われた。1型糖尿病321例を7年間追跡した報告であるが、彼らはレミッションを、早期腎症への改善かつ尿アルブミン排泄量の30%以上の低下、レグレッションを、GFRの低下速度が加齢現象の範囲である約1ml/分/年以内、と定義している。7年間の観察で、全体ではレミッションが31%、レグレッションが22%に生じたと報告している⁵⁾。レミッション、レグレッションを惹起しえる因子の解析では、血圧の厳格なコントロールが抽出された。図2に示すように、

平均血圧がたとえば93mmHgにコントロールされると、レミッションが60%、レグレッションも40%に生ずると期待される。現在糖尿病患者における目標血圧値とされている130/80mmHgを達成できると、レミッションが約40%に、レグレッションも約35%に生ずると考えられる。また、この検討でも、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用は、レミッション、レグレッションを来たす因子としては抽出されていない。なお、このスタディの観察期間中にネフローゼ症候群を呈した症例が126例存在したが、それらの症例を平均8.7年観察したところ、28例(22%)がレミッションに至ったことが示されている⁶⁾。ネフローゼ症候群のレミッションを来たす因子としても厳格な血圧コントロールが抽出され、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用は関連要因としては抽出されていない。さらに、血糖コントロールは無関係であると報告されているが、両群(レミッション群、非レミッション群)ともHbA_{1c}値は9%台であり、前述の単独腎移植の結果を考慮すると結論を出すにはより厳格なコントロール下で検討すべきと考えられる。

レニン-アンジオテンシン系阻害薬に関しては、1型糖尿病の顕性腎症例を対象に行われたカプトプリルスタディでネフローゼ症候群のレミッシ

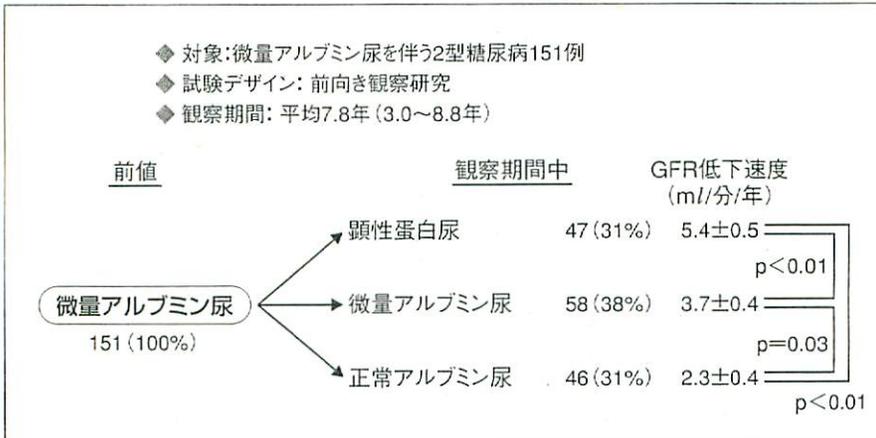


図3 Steno-2 スタディにおける早期腎症のレミッション

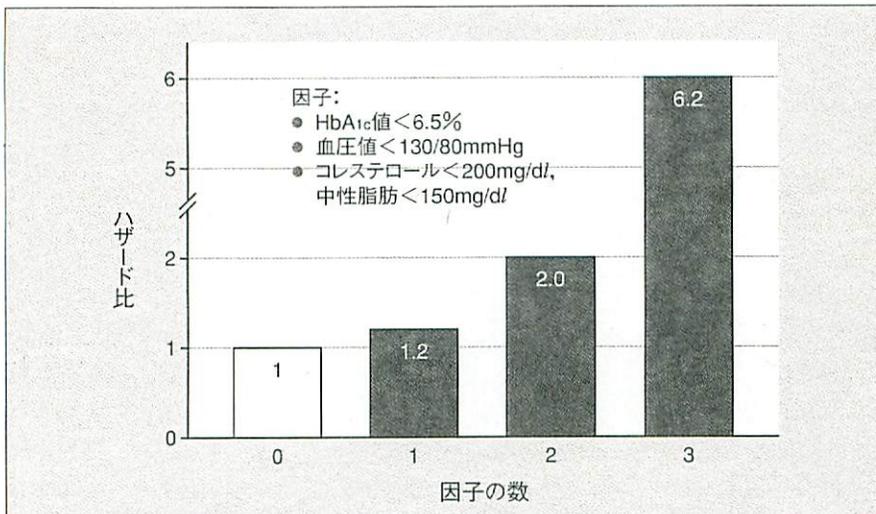


図4 現在の治療目標を達成すれば早期腎症のレミッションは可能なのか?

ョンが検討されている。このスタディは、糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の有効性を示した最初のランダム化比較試験として有名であるが、対象症例にはネフローゼ症候群を呈する症例が108例含まれていた。その中で8例(7.4%)にレミッションが生じたが、全例カプトプリル投与例であったと報告されている⁷⁾。

III. 2型糖尿病における糖尿病性腎症のレミッション、レグレッション

1. 早期腎症のレミッション、レグレッション

2型糖尿病に関しては、Steno糖尿病センターで、

微量アルブミン尿を伴う症例を対象に集約的治療による血管合併症に対する効果を検討するSteno-2スタディが行われた。腎症に対する効果としては、早期腎症から顕性腎症への進行が、集約的治療により61%抑制されたと報告された。このスタディに参加した160例の中で、GFRを評価できた症例151例に関して、早期腎症のレミッションが検討された。集約的治療群および通常治療群をあわせた解析であるが、7.8年間の観察期の間、微量アルブミン尿に留まった症例が38%、顕性蛋白尿へ進行した症例が31%、正常アルブミン尿へレミッションを起こした症例が31%であることが示

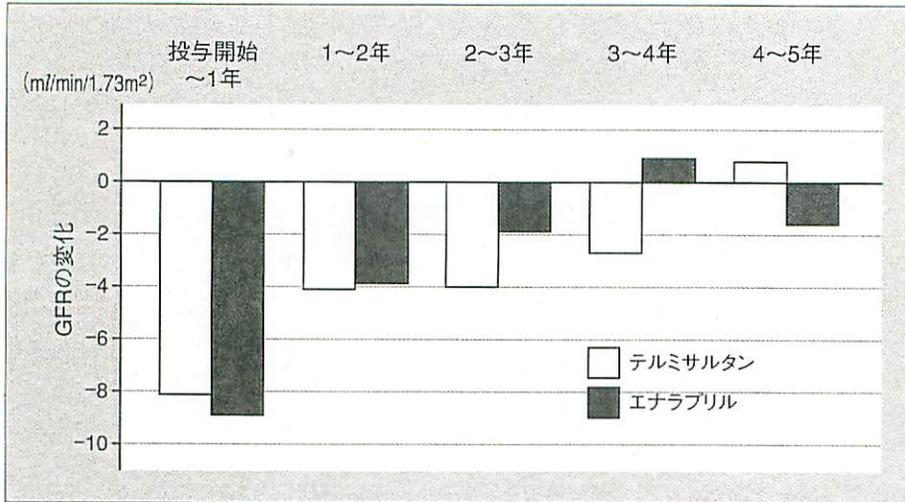


図5 ACE阻害薬, ARBにより2型糖尿病の腎症で, GFR年次低下速度が抑制される

された(図3)⁸⁾。レミッションに関与する因子としては、前値の尿アルブミン排泄量が少ないこと、また、観察期間中の因子としてHbA_{1c}値が低いこと、降圧療法の開始、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の開始、が抽出されている。さらに、レミッションを起こした群では、GFRの年間低下速度が有意に抑制されていたことも示された。

早期腎症に関しては、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を用いたランダム化比較試験が行われている。IRMA2試験は、イルベサルタンの効果をプラセボと比較した2年間の試験であるが、早期腎症のレミッションはプラセボで21%、イルベサルタンで34%と報告されている⁹⁾。一方、MARVAL試験はバルサルタンの効果をアムロジピンと比較した6ヵ月間の試験であるが、早期腎症のレミッションはアムロジピンで15%、バルサルタンで30%と報告されている¹⁰⁾。いずれの試験においてもARBによるレミッションの率は有意に高く、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の有用性が示唆される。

以上はすべて欧米人での成績であるが、著者らは日本人の早期腎症216例を対象とした6年間の観察研究を行った。6年間の累積発生率をみると、顕性腎症への進行が28%であったのに比べ、正常アルブミン尿へのレミッションは51%とはるかに高頻度であった¹¹⁾。種々の解析の結果、レミッ

シオンに関与する因子として、1)微量アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと(早期診断・早期治療が重要)、2)レニン-アンジオテンシン系阻害薬を使用していること、3)血糖コントロールが良好であること、4)収縮期血圧が低いこと、の4因子が抽出された。さらに、現在の血糖、血圧、脂質の目標値の達成度から解析すると、レミシオンの可能性は、2因子以上達成できた場合は2倍、3因子達成できた場合は6.2倍となることが明らかとなった(図4)。すなわち、現行の治療目標を長期間達成することが極めて重要と考えられた。また、追跡期間を2年間延長した検討では、レミッションを来した群で、GFRの低下速度が抑制されているとともに、心血管イベントの発生も有意に抑制されていることが判明した¹²⁾。

2. 顕性腎症のレミッション, レグレーション

2型糖尿病において、集約的治療により顕性腎症のレミッションが生ずることは、最近ときどき経験するようになった。しかし、1型糖尿病のようなシステマティックな臨床研究はあまり行われていない。

2型糖尿病の早期~顕性腎症前期までを対象とし、GFRの年次低下速度に対するテルミサルタンの効果をエナラプリルと比較するDETAIL試験が行われた¹³⁾。GFRの年次低下速度は両薬剤とも、投与開始から3年目までは大きいですが、それ以降は

ほぼ正常の加齢減少の範囲内に抑制されている(図5)。すなわち、レニン-アンジオテンシン系阻害薬を長期間使用し続けることにより、腎症のレグレッションが可能であることを示唆する成績であると考えられる。また、イギリスのグループからは、医師・看護師・栄養士を含めたチーム医療を積極的に行うことにより、腎症のレグレッションが可能であることが示されている¹⁰⁾。

Steno糖尿病センターでは、ネフローゼ症候群を呈する2型糖尿病症例79例を平均6.7年間観察し、ネフローゼ症候群のレミッションが20例(25%)で生ずることを報告した¹⁵⁾。そして、レミッションに関与する因子として、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用と収縮期血圧の管理をあげている。後者に関しては、10mmHgの低下ごとにレミッションの確率が44%増加することを示している。このスタディでも血糖管理は関係しなかったとされているが、経過中のHbA_{1c}値は、レミッション群8.7%、非レミッション群8.4%と高値であり、厳格な血糖コントロールが行われていたわけではない。

終わりに

糖尿病性腎症の治療目標が、「発症・進展阻止」から「レミッション、レグレッション」へと変化してきている。このためには、まず定期的に尿アルブミンを測定して、「微量アルブミン尿」を検出することが重要である。腎症と診断された症例に対しては、HbA_{1c}値6.5%未満を目指した厳格な血糖管理、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の積極的な使用、130/80mmHg未満を目指した厳格な血圧管理、チーム医療を長期間継続することが必要である。これまでの成績を総合すると、6~8年の長期間にわたる治療が必要であるが、早期腎症で約50%、顕性腎症で約30%、ネフローゼ症候群で約25%のレミッションが可能であると考えられる。

〔文献〕

- 1) Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, et al : Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet*, 342 : 1193-1196, 1993
- 2) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE et al : Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*, 339 : 69-75, 1998
- 3) Coppelli A, Giannarelli R, Boggi U, et al : Disappearance of nephrotic syndrome in type 1 diabetic patients following pancreas transplant alone. *Transplantation*, 81 : 1067-1068, 2006
- 4) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al : Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 348 : 2285-2293, 2003
- 5) Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al : Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int*, 60 : 277-283, 2001
- 6) Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al : Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 24 : 1972-1977, 2001
- 7) Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al : Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes : long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis*, 34 : 308-314, 1999
- 8) Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al : Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*, 19 : 2784-2788, 2004
- 9) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 345 : 870-878, 2001
- 10) Viberti G, Wheeldon NM : MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators : Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 106 : 672-678, 2002
- 11) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 54 : 2983-2987, 2005.
- 12) 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 mellitus. *Diabetes*, in press
- 13) Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al : Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 351 : 1952-1961, 2004
- 14) Joss N, Ferguson C, Brown C, et al : Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *QJM*, 97 : 219-227, 2004
- 15) 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