

AMCoR

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

日本医師会雑誌 (2006.03) 134巻12号:2340～2343.

【慢性腎疾患】
慢性腎疾患の診断と管理
糖尿病性腎症の診断と管理

羽田勝計

[慢性腎疾患の診断と管理]

糖尿病性腎症の診断と管理

羽田勝計*

キーワード 微量アルブミン尿 血糖コントロール 血圧コントロール レニン-アンジオテンシン系阻害薬

はじめに

糖尿病性腎症は、現在、透析療法導入原疾患の第1位であり、その数も年々増加している。この現状を打破するためには、糖尿病性腎症の早期診断と適切な管理が重要である。糖尿病性腎症の診断と管理に当たっては、まず定期的に尿アルブミン排泄量を測定し早期腎症を的確に診断すること、および診断された症例に対しては特に血糖・血圧の目標値を長期間達成する「集約的治療」を行うことがきわめて重要である。これにより、糖尿病性腎症の進展阻止のみならず、remission(寛解)、regression(退縮)が期待される。

I. 糖尿病性腎症の診断

糖尿病症例に「微量アルブミン尿」が出現した時点で糖尿病性腎症と診断する。したがって、微量アルブミン尿の検出が最も重要である。当初、世界的に時間尿(24時間尿、夜間尿など)を採取してアルブミンを測定し、結果をmg/日あ



*はねだ・まさかず：旭川医科大学教授(内科学)。昭和51年大阪大学医学部卒業。主研究領域/糖尿病学、腎臓病学、特に糖尿病性腎症。

表1 糖尿病性腎症早期診断基準

- | | |
|----------|--|
| 1. 測定対象： | 尿蛋白陰性が陽性(+1程度)の糖尿病患者 |
| 2. 必須事項： | 尿中アルブミン値 30～299mg/g Cr
3回測定中2回以上 |
| 3. 参考事項： | 尿中アルブミン排出率 30～299mg/日
または20～199μg/分
尿中IV型コラーゲン値 7～8μg/g Cr以上
腎サイズ 腎肥大 |

[糖尿病性腎症合同委員会(猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美他): 糖尿病 2005; 48: 757-759 より引用]

るいはμg/分で表すことが主流であった。しかし、日常診療上、時間尿を採取することは簡便ではなく、実際にはスポット尿を用いたアルブミンの測定が主流である。

表1に、糖尿病性腎症に関する合同委員会(日本糖尿病学会と日本腎臓学会により1996年に設立)で改訂された、糖尿病性腎症早期診断基準を示す¹⁾。これまでの基準との違いは、対象に尿蛋白陰性者のみならず軽度陽性(+1程度)の症例を加えたこと、および随時尿でのクレアチニン(Cr)補正值を基準にしたことである。なお、随時尿としてはなるべく午前中の来院時尿を用い、日常労作などの影響を少なくすることが望まれる。その意味では早朝尿を用いることが良いと考えられる。従来の時間尿を用いることに差し支えはないが、煩雑であることから参考事項にとどめてある。

表2 糖尿病性腎症病期分類

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：無い～軽度	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第2期 (早期腎症期)	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・蛋白制限食
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 (血清クレアチニン上昇)	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 (透析療法期)	透析療法中			移植

降圧治療については「高血圧治療ガイドライン2004」(日本高血圧学会)を参照のこと。

(糖尿病性腎症に関する合同委員会：糖尿病2001；44：623より引用)

さらに、尿中IV型コラーゲン値の増加や腎肥大も腎症の存在を示唆する所見として重要である。

「微量アルブミン尿」と診断した場合、種々の疾患[糸球体腎炎、高血圧(良性腎硬化症)、高度肥満、メタボリック症候群、尿路系異常・尿路感染症、うっ血性心不全など]を鑑別したうえで、糖尿病性腎症と診断する。なお、鑑別に当たっては、ある程度以上の糖尿病罹病期間(約5年以上)、他の糖尿病性合併症(網膜症、神経障害)の存在、血尿を認めないこと、などが参考となる。

II. 糖尿病性腎症の病期分類

糖尿病性腎症の経過自体は連続性であるが、その病期に応じて重症度・治療法が異なるため、病期分類が厚生労働省研究班から発表され、最近改定された²⁾。この糖尿病性腎症病期分類を表2に示す。

1. 第1期(腎症前期)

尿中アルブミン排泄量が正常で、現在の臨床

検査では糖尿病性腎症の存在を診断できない病期である。しかし、この病期にも糸球体病変が存在する症例が報告されており、「微量アルブミン尿」より早期に糖尿病性腎症を診断できる指標の開発が望まれている。

2. 第2期(早期腎症期)

微量アルブミン尿を呈する病期である。腎機能(GFR)は通常、正常範囲にある。本病期にはすでに糸球体に結節性病変が存在する例も存在し、上記のように「微量アルブミン尿」の早期診断指標としての価値が議論の対象となっている。しかし、現在「微量アルブミン尿」以外に良い臨床指標がないことも事実であり、現時点では尿中アルブミン排泄量を測定することが、糖尿病性腎症の病期分類・病態把握にきわめて重要である。

3. 第3期(顕性腎症期)

持続性蛋白尿(顕性蛋白尿)が出現する病期である。尿蛋白は試験紙法で持続的に陽性となるが、正確には定量して診断を下す。随時尿でアルブミンを測定する場合は300mg/g Cr以上、尿蛋白を定量する場合は500mg/g Cr以上

が顕性蛋白尿に相当すると考えられている。本病期は尿蛋白量と腎機能から前期 (A) と後期 (B) に分けられており、尿蛋白 1.0g/日以上、Ccr (クレアチニンクリアランス) 60ml/分以下が後期に分類される。

4. 第4期 (腎不全期)

診断および病態は、他の腎疾患による慢性腎不全と同様である。ただ、糖尿病性腎症の場合、末期まで大量の蛋白尿が続くことが多く、溢水が透析療法導入の理由となることが多い。

5. 第5期 (透析療法期)

透析療法導入以降がこの病期に相当する。糖尿病性腎症の治療という観点からはこの病期はすでにエンドポイントに達しているが、糖尿病性腎症から透析療法に導入された症例の生命予後がきわめて不良であることから、この病期が設定されたと解される。本病期における生命予後を改善させる治療法の開発が求められている。

Ⅲ. 糖尿病性腎症の治療

糖尿病性腎症の治療に関しては、これまでに多くのランダム化比較試験の成績が発表されており、いわゆるエビデンスに基づく治療が可能となってきたと考えられる。さらに最近、糖尿病性腎症の remission, regression も生じうることが報告されている。

糖尿病性腎症の主病変は糸球体における細胞外基質蛋白の沈着であり、これは糸球体構成細胞の細胞外基質産生が亢進することにより惹起される。その発症因子は第1に高血糖の持続であり、第2に腎臓内血行動態異常に起因する糸球体高血圧であると考えられる。

したがって現時点では、高血糖の是正および糸球体高血圧の是正が糖尿病性腎症の治療で最も重要な方策であり、表3に示す治療戦略が、現時点でのエビデンスに基づく糖尿病性腎症の治療戦略である³⁾。なお、スタチンによる高脂血症の是正の糖尿病性腎症に対する効果に関して

表3 エビデンスに基づいた糖尿病性腎症に対する治療戦略

1. 生活習慣の改善
 - ・減量、運動、蛋白・食塩・アルコール制限、禁煙
2. 高血糖の是正：厳格な血糖コントロール (HbA1c 値 < 6.5%)
3. 糸球体高血圧の是正：
 - ・レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬、ARB) の使用
 - ・全身血圧の管理：目標血圧値 < 130/80mmHg (長時間作用型 Ca 拮抗薬、利尿薬を併用)
4. 血清脂質の管理 (スタチン)
5. 蛋白制限食 (0.8g/kg/日)

(Remuzzi G, et al: *N Engl J Med* 2002; 346: 1145—1151 より引用、改変)

はエビデンスが少ないが、他の血管合併症を考慮すると重要と考えられる。

1. 高血糖の是正

糖尿病性腎症の発症・進展阻止に厳格な血糖コントロールが有効なことは、すでに1990年代に DCCT (diabetes control and complication trial; 糖尿病コントロール・合併症評価試験)、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), Kumamoto Study で示されている。特に、わが国で行われた Kumamoto Study の成績から、腎症の発症・進展阻止の目標血糖管理基準は HbA1c 値 6.5% 未満と考えられている。

さらに、単独膵移植を行った1型糖尿病患者の腎組織を経時的に観察した成績が発表され、血糖値を膵移植により10年間正常化すると、すでに生じていた腎病変 (基底膜の肥厚やメサンギウム領域の拡大) も是正されることが示された⁴⁾。

これらの症例のなかには、顕性腎症・早期腎症の症例も含まれているが、尿アルブミン排泄量は著減し、糖尿病性腎症の remission, regression を迎えたといえる。したがって、remission をめざした糖尿病性腎症の管理法として、血糖コントロールはきわめて重要と考えられる。

2. 糸球体高血圧の是正

糸球体高血圧の是正の目的で現在用いられて

いる治療法は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬 [アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB; angiotensin II type 1 receptor blocker)] による輸出細動脈の拡張と全身血圧の厳格な管理である。多くのランダム化比較試験において、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エンドポイント (血清クレアチニン値の倍化, 透析導入など) 発生を有意に抑制することが示されている^{5,6)}。これらのエビデンスから、糸球体高血圧の是正による糖尿病性腎症の治療にはレニン-アンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬であると考えられている。

糸球体高血圧の是正には、全身血圧の厳格なコントロールも重要である。糖尿病性腎症に対する血圧コントロールの重要性は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の登場前から明らかにされており、現時点でも変化していない。日本高血圧学会を含め多くのガイドラインで、糖尿病合併高血圧症例の降圧目標は 130/80mmHg とされており、前述の ACE 阻害薬, ARB, 長時間作用型 Ca 拮抗薬が第一選択薬とされている。なお、管理不良の場合は利尿薬も併用することが勧められている。

3. 糖尿病性腎症の remission, regression

前述の単独腎移植の報告以降、糖尿病性腎症の remission, regression をめざした治療法が提唱されている。そのためには基本的に表 3 に示した治療を集約的に行い、目標値を長期間にわたって達成することが重要である。

筆者らは、早期腎症例 216 例を 6 年間追跡し、早期腎症の remission (正常アルブミン尿へ改善) が 51% 生じ、かつ顕性腎症への進行 (28%) より高頻度であることを見出した⁷⁾。種々の解析の結果、remission 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、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。

すなわち、尿アルブミンを定期的に測定し、微量アルブミン尿が出現した時点でレニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与、血糖・血圧コントロールを集約的に行うことが重要と考えられる。

おわりに

糖尿病性腎症の治療目標が、「発症・進展阻止」から「remission, regression」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。糖尿病性腎症と診断された症例に対しては、HbA1c 値 6.5% 未満をめざした厳格な血糖コントロール、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の積極的な使用、130/80 mmHg 未満をめざした厳格な血圧コントロールが必要である。

…………… 文 献 ……………

- 1) 糖尿病性腎症合同委員会 (猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美他): 糖尿病性腎症の新しい診断基準. 糖尿病 2005; 48: 757-759.
- 2) 糖尿病性腎症に関する合同委員会: 糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改定について. 糖尿病 2001; 44: 623.
- 3) Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P: Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.
- 4) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
- 5) 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* 1993; 329: 1456-1462.
- 6) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- 7) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983-2987.