

AMCoR

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

日本医師会雑誌（2003.10）130巻8号:S260～263.

【糖尿病診療マニュアル】
糖尿病の慢性合併症
糖尿病腎症

羽田勝計

近年，糖尿病腎症（以下腎症）に起因する慢性腎不全のために透析療法に導入される症例が急増しており，日本透析医学会の集計では，1998年に慢性糸球体腎炎を抜いて新規導入症例の原疾患の第1位となった。この傾向は継続しており，2001年には全導入症例（32,017例）中38.1%（12,186例）を占めるに至っている。この現状を打破するためには，腎症を早期に診断し，いまだ可逆性の時期に治療を開始することが重要であると考えられる。また最近，多くの大規模ランダム化比較試験の成績が発表され，腎症に対していわゆるエビデンスに基づく治療を行うことが可能となっている。そこで本稿では，これらのエビデンスを基に腎症の治療法を解説したい。

1 腎症の機序・病態

腎症の発症要因が第一に高血糖の持続であることは，DCCT（Diabetes Control and Complications Trial），UKPDS（UK Prospective diabetes Study）などのランダム化比較試験からも明らかである。図1に示すように，高血糖により糸球体メサンギウム細胞の細胞外基質産生は亢進し，腎症に特徴的なメサンギウム領域の拡大を惹起し得ると考えられている。糖尿病状態ではさらに腎臓内血行動態異常が生じ，特に輸入細動脈系の拡張のため糸球体内静水圧が上昇する（糸球体高血圧）。糸球体高血圧はメサンギウム細胞に圧負荷をかけ，同細胞の細胞外基質産生がより亢進すると考えられる。ここに高血圧が合併すると糸球体高血圧はより助長される。現在の腎症の

治療は，この発症機序に基づいて，(1)高血糖の是正，(2)糸球体高血圧の是正を目指した高血圧治療，が主体である。これらの環境因子に加えて，何らかの遺伝因子が腎症の発症に関係していると考えられている。現在，全世界で解析が進められており，その成果が期待されている。

腎症は，ある程度の糖尿病罹病期間の後に，尿中アルブミン排泄量の増加（微量アルブミン尿）にて発症し，持続性蛋白尿・慢性腎不全へと至る経過をたどる。経過自体は連続性であるが，その病期に応じ重症度・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。この糖尿病腎症病期分類を表1に示す。

2 診断のポイント

表1に示した腎症の各病期を診断しなければならないが，基本的に尿中アルブミン排泄量，尿蛋白排泄量および腎機能（クレアチンクリアランス；Ccr）を測定して各病期を診断する（表2）。

1. 早期腎症の診断

微量アルブミン尿により診断する。24

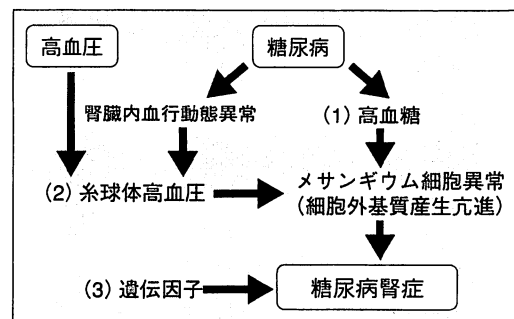


図 糖尿病腎症の成因

表 1 糖尿病腎症病期分類

病 期	臨床的特徴		病理学的特徴		備 考 (主な治療法)
	尿蛋白 (アルブミン)	GFR (Ccr)	(糸球体病変)		
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		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 (血清クレアチニン上昇)	著明低下	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	

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

表 2 糖尿病腎症の診断

●微量アルブミン尿 時間尿：20～200 μg/分 (30～300 mg/日) 随時尿：30～300 mg/gCr
●顕性蛋白尿 アルブミン尿 時間尿：200 μg/分以上 (300 mg/日以上) 随時尿：300 mg/gCr 以上 蛋白尿 24 時間尿：500 mg/日以上 随時尿：試験紙法で持続的に陽性，500 mg/gCr 以上
●慢性腎不全 血清クレアチニン値 > 2.0 mg/dl, Ccr < 30 ml/分

時間尿を含め時間尿を用いる場合は，20～200 μg/分 (30～300 mg/日)，来院時尿を含む随時尿を用いる場合は尿クレアチニン濃度を同時に測定し，30～300 mg/gCr を微量アルブミン尿とすることが一般的である。腎機能 (Ccr) は通常正常範囲にある。微量アルブミン尿を呈する症例では，

ほかの腎疾患を鑑別した上で，早期腎症の診断を下す。この際，一定期間 (約 5 年) 以上の糖尿病罹病期間を有すること，網膜症や神経障害などのほかの糖尿病性合併症が存在すること，高度の血尿を合併しないことなどは診断の参考になる。

2. 顕性腎症の診断

持続性蛋白尿 (顕性蛋白尿) の出現で診断する。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。尿アルブミンを定量する場合は，時間尿で 200 μg/分 (300 mg/日) 以上，随時尿で 300 mg/gCr 以上，尿蛋白を定量する場合は 24 時間尿で 500 mg/日以上，随時尿で 500 mg/gCr 以上が顕性蛋白尿に相当すると考えられている。

3. 腎不全の診断

他の腎疾患による慢性腎不全と同様であり，血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上で

Ccr 30 ml/分以下が腎不全に相当すると考えられる。

3 外来での治療と管理

腎症の治療法に関しては、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、いわゆる科学的根拠（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。

1. 血糖コントロール

血糖コントロールが腎症の発症・進展をある程度まで阻止し得ることは、北アメリカで行われたDCCT、イギリスのUKPDS、わが国の2型糖尿病を対象としたKumamoto Studyから明らかである。Kumamoto Studyでは、空腹時血糖値110 mg/dl未満、食後血糖値180 mg/dl未満、HbA_{1c}値6.5%未満にコントロールすることにより、観察期間中腎症の発症・進展を認めなかったと報告されている。さらに、単独臓移植を行った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、血糖値を臓移植により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。したがって、すでに生じている糸球体病変の改善という目的では、長期間にわたる血糖値の正常化を目指す糖尿病治療が必要であるが、現時点での腎症の発症・進展阻止を目指した治療としては、Kumamoto Studyより得られたHbA_{1c}値6.5%以下を目標とする血糖制御が重要と考えられる。

2. 血圧コントロール

腎症が発症すると血圧値が上昇し、かつ高血圧が腎症をさらに進行させることは古くから知られており、この悪循環を断つために血圧コントロールはきわめて重要である。また、前述の「糸球体高血圧」の是正

にも血圧コントロールが有意義である。2000年に発表された日本高血圧学会のガイドラインでは、糖尿病患者の降圧目標は130/85 mmHgとされており、1 g/日以上以上の蛋白尿を伴う腎疾患（腎症では顕性腎症後期に相当する）の場合125/75 mmHgを降圧目標とする基準が提唱されている。一方、2002年に提唱されたアメリカ糖尿病学会（ADA）の勧告では、糖尿病患者の降圧目標値が130/80 mmHgとされており、降圧目標値は勧告が出るたびに低下する傾向にある。第一選択薬は下記のレニン-アンジオテンシン系阻害薬と考えられるが、多剤併用で目標血圧値を達成することがきわめて重要である。

3. レニン-アンジオテンシン系阻害薬

アンジオテンシンIIが主に輸出細動脈を収縮させることから、レニン-アンジオテンシン系を抑制する薬剤〔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）〕が「糸球体高血圧」を是正し得ると考えられ、ランダム化比較試験が行われた。まず1型糖尿病症例を対象としたランダム化比較試験で、ACE阻害薬が早期腎症から顕性腎症への進展を抑制するとともに、顕性腎症期においても血清クレアチニン値の倍化および末期腎不全への進行を抑制することが確認された。さらに2型糖尿病症例を対象としたランダム化比較試験で、ARBがACE阻害薬と同様の効果を有することが立証され、レニン-アンジオテンシン系阻害薬が少なくとも高血圧を有する腎症例において現時点で第一選択薬の地位を確立したと考えられる。

顕性腎症におけるランダム化比較試験では、血清クレアチニン値が少し上昇した例を対象とし、レニン-アンジオテンシン阻害薬の有効性が立証されている。ただ、血

清クレアチニン値が上昇した症例に投与を開始する際には若干注意が必要である。Bakrisらは、血清クレアチニン値1.4 mg/dl以上の症例にACE阻害薬の投与を開始する際には、投与開始2カ月間は頻回に採血し、血清クレアチニン値が前値の30%以上上昇した場合あるいは5.6 mEq/l以上の高K血症が出現した場合は、減量あるいはほかの降圧薬への変更を勧めている。ARBに関しても同様と考えられる。

4. 集約的治療

Steno Diabetes Centerでは、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病症例に、血糖・血圧・血清脂質の目標値を定めた「集約的治療」(intensified, targeted, multifactorial intervention)を行っている。腎症を含む細小血管障害の進行を一次エンドポイントとした4年間の研究はすでに報告されているが、今回、大血管障害の進展を一次エンドポイントとし、細小血管障害の進展を二次エンドポイントとした約8年の検討が発表された(Steno-2 study)。彼らの治療目標値は、HbA_{1c}値<6.5%、血圧値<130/80 mmHg、血清コレステロール<175 mg/dl、血清中性脂肪<150 mmHg、であり、「集約的治療」群では全例にACE阻害薬とアスピリンを投与している。その結果、大血管障害の進展のみならず腎症の進展も有意に抑制されていた(リスク低下61%)。

5. 治療のまとめ

糖尿病性腎症に対する現在のエビデンスに基づく治療方針を表3にまとめる。腎症からの透析療法導入数を減少させるためには、前述の治療法を駆使した「集約的治療」により、種々の目標値を長期間にわたって

表3 エビデンスに基づく糖尿病腎症の治療方針

- 生活習慣の改善
 - 減量、運動、蛋白・食塩・アルコール制限、禁煙
- 厳格な血糖コントロール：HbA_{1c}値6.5%以下を目標
- レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用
 - 血圧値130/80 mmHg以下を目標に増量する
- 目標血圧値が達成できない場合
 - Ca拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、α遮断薬を併用し、目標値達成を図る
- 蛋白制限食(0.8g/kg/日、総エネルギーの10%)、スタチン系薬剤による高脂血症の管理

(Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151, を改変)

達成することが必要と考えられる。また、特に顕性腎症例においては、24時間尿を用いた評価が重要と考えられる。これは、1)尿蛋白排泄量、クレアチニクリアランスを計算できること、2)食塩摂取量を算出できること、 Na 摂取量(g/日) = Na 排泄量(mEq/日) ÷ 17、3)蛋白摂取量を算出できること、 $\text{蛋白摂取量(g/日)} = [\text{尿素窒素排泄量(g/日)} + 0.031 \times \text{体重(kg)}] \times 6.25$ 、などの理由による。

4 専門医への紹介

血糖コントロールが困難な症例は糖尿病専門医に紹介し、意見を仰ぐ。腎臓専門医にいつ紹介するかに関しては一致した見解はないが、『糖尿病治療ガイド』(日本糖尿病学会編)には「尿中アルブミン排泄量が100 mg/gCrを超えたときに腎臓専門の医師を紹介し、以後腎症の進展を防ぐために定期的に受診させ、助言を仰ぐ」と記載されている。