

AMCoR

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

動脈硬化予防 (2011.04) 10巻1号:37~41.

【糖尿病ガイドラインUpdate】
糖尿病腎症

安孫子亜津子, 羽田勝計

「糖尿病ガイドライン Update」

5. 糖尿病腎症

安孫子亜津子・羽田勝計

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野

6000 字 図表 1 点=400 字

キーワード： 尿中アルブミン、eGFR、CKD、透析

要約 (300 字)： 糖尿病腎症は透析導入原因疾患として主たるものである。糖尿病患者数の増加に伴い、透析導入患者数も年々増加しており、糖尿病腎症の早期診断、治療介入が必要である。早期腎症の診断には、尿中アルブミンの測定が必要であり、腎機能の評価には CKD (慢性腎臓病) の診断にも使用されている推算糸球体濾過量 (eGFR) を用いる。血糖コントロールや血圧コントロールは腎症の進展を抑制するために有効であることが、数々の臨床試験から報告されている。ガイドラインでは、腎症各病期に応じた推奨される治療法が示されており、特に降圧薬では ACE 阻害薬や ARB の使用が推奨されている。糖尿病腎症による慢性腎不全では、その他の腎疾患よりも早期透析導入が必要な場合がある。

I はじめに

糖尿病腎症に関連するガイドラインとしては、日本糖尿病学会編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」が最新のものとして使用されている。「糖尿病治療ガイド 2010」にも各合併症のポイントが記されており、日常診療の現場で活用されている。また日本腎臓学会編の「CKD 診療ガイド 2009」、および「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」が発行されており、CKD の概念からみつめた場合の糖尿病腎症の診療・治療に関して示されている。また、糖尿病腎症の治療において、降圧療法は重要な位置を占め、「高血圧治療ガイドライン 2009」や「CKD 診療ガイド 高血圧編」も参考となる。糖尿病腎症はアルブミン尿の増加として捉えられているが、一方で推算糸球体濾過量 (eGFR) も腎機能の大切な指標である。

II 糖尿病腎症の診断

糖尿病腎症の早期診断は、適切な治療介入を早期に開始するために非常に重要である。そのために尿中アルブミンの測定は必須であり、表 1 に示すような早期腎症の診断基準が使用されている¹⁾。特に 2 型糖尿病患者では、糖尿病診断時にすでに微量アルブミン尿や蛋白尿を呈していることもある。尿中アルブミンは、外来では、午前中の随時尿を用いて、アルブミン (mg) /クレアチニン (g) の測定で診断する。3 回以上の測定で 2 回以上 30~299mg/gCrであった場合に、微量アルブミン尿、すなわち早期腎症と診断できる。一般に、正常アルブミン尿であれば少なくとも年に 1 回の測定を、微量アルブミン尿であれば 3~6 ヶ月に 1 回の測定が望ましい。

顕性蛋白尿の定義は、随時尿の尿中アルブミンが 300mg/gCr 以上、1 日尿蛋白排泄量が 0.5g 以上である。

III 糖尿病腎症の病期

2002年の糖尿病性腎症に関する合同委員会が発表した糖尿病腎症病期分類は、現在のガイドラインでも使用されている(表2)。正常アルブミン尿を第1期(腎症前期)、微量アルブミン尿を第2期(早期腎症)、持続性蛋白尿(顕性蛋白尿)になると第3期(顕性腎症)、そして腎不全で第4期、透析療法では第5期と分類される。さらに第3期は、GFRがほぼ正常な時期を第3期A(顕性腎症前期)、GFRが低下してくると第3期B(顕性腎症後期)となり、この時期には蛋白尿は1g/日以上となっている。かつては、第3期Bになると腎症の「point of no return」と考えられていたが、最近の集約的治療により、顕性蛋白尿やネフローゼからでも腎症が寛解する例も報告されている²⁾。

アルブミン尿や蛋白尿を呈する患者は、眼科的検査を行い、糖尿病網膜症の有無を確認する必要がある。もしも網膜症が存在しなければ、蛋白尿を呈する糖尿病以外の疾患も考慮しなければいけない。また、急な蛋白尿の増加や、急なGFRの低下が生じた場合、血尿や円柱などが認められれば、糖尿病腎症以外の糸球体性疾患の存在を疑い、腎生検などを行い診断する。

IV CKDの病期

わが国では、GFRが60未満の人口は約13.3万人で、成人人口の約13%であると予想されている³⁾。また、新規透析導入患者の原因疾患として糖尿病腎症は大きな割合を占めており、2009年には44.5%であった⁴⁾。CKDは末期腎不全の予備軍であり、そして心血管疾患(CVD)の危険因子として重要視され、CKD診療ガイドの発表以降、注目されるようになった。CKDの診断には、わが国独自の $eGFR = 194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094}$ (女性はこれに $\times 0.739$)が使用されている。CKD病期はこのeGFRによって表3のように分類される。CKD病期は、前述の糖尿病腎症の病期分類とは一致していない。正常アルブミン尿であってもGFRが低下してくる症例がみられ、逆に顕性蛋白尿でもGFRが保たれている症例もみられるため、腎症の評価に混乱をきたす場合がある。糖尿病患者では、GFR120以上のいわゆる糸球体過剰濾過の頻度も高く、50~60歳代でGFR60未満の率は糖尿病で非糖尿病よりも実は少ない。しかし逆にGFR40未満になると、糖尿病で頻度が増加している³⁾(図1)。GFR低下も糖尿病腎症の進行のマーカーとして重要である。

V 糖尿病腎症に対する血糖コントロールのエビデンス

1993年に1型糖尿病を対象とした、DCCT(Diabetes Control and Complications Trial)の結果は、細小血管障害の発症と進展抑制への血糖コントロールの意義を最初に証明した臨床試験である。この試験は、インスリンの強化療法(HbA1c(NGSP値)7.2%)と、従来療法(HbA1c 9.1%)の比較であり、6.5年の観察期間で、強化療法群では微量アルブミン尿の出現が39%減少し、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行も54%減少した⁵⁾。DCCTは試験終了後に7~8年の経過観察を行ったEDIC(Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications)の結果では、過去に強化療法を行っていた群で、微量アルブミン尿の出現は49%減少していた⁶⁾。

2型糖尿病を対象としたUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)でも同様の結果が報告され、強化療法群は通常療法群よりも細小血管障害の発症を25%減少させた⁷⁾。その後10年間の観察で、両群の血糖コントロール状態は同等になってからも、旧強化療法群で細小血管障害の発症は24%減少していた⁸⁾。

このように、厳格な血糖コントロールが腎症を中心とした細小血管障害の発症、進展を抑制することがエビデンスとして確固たるものとなり、特に糖尿病と診断後、早

期からの良好な血糖コントロールが大切であると考えられている。ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation) では、新規腎症の発症や、腎症の悪化が、血糖の強化療法で 21%減少できたと報告している⁹⁾。今後は、どのような治療方法で、どのくらいのスピードで、どの程度まで血糖を下げるべきかが、新たな着眼点となってきている。

VI 糖尿病腎症に対する降圧療法のエビデンス

糖尿病腎症患者では、良好な血圧コントロールによって、腎症の進展を抑制したり、アルブミン尿を減少させることが、数多く報告されている。「高血圧治療ガイドライン 2009」より、糖尿病合併高血圧患者では、降圧薬の糖代謝や脂質代謝に対する影響と、合併症予防効果の観点から、第一選択薬としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) またはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が推奨されている。「CKD 診療ガイド高血圧編」でも、CKD の患者では ARB や ACE 阻害薬を用いた降圧療法が推奨されている。糖尿病患者の血圧管理目標は 130/80mmHg 未満であり、尿蛋白 1g/日以上の場合では 125/75mmHg 未満である。

特に 2 型糖尿病では、ARB の糖尿病腎症に関する有効性が世界中で示されている。わが国においても、SMART¹⁰⁾ や INNOVATION¹¹⁾ は ARB の早期腎症に対する効果を証明した試験として有名である。

最近では直接レニン阻害薬 (DRI) も登場し、今後、DRI がガイドライン上、どういった位置づけとなるか検討中である。

VII 腎不全期以降の治療

腎不全にも、厳格な降圧療法は継続する必要があると、さらに浮腫に対する利尿薬や水分制限なども必要となってくる。

蛋白制限食については、まだエビデンスが少なく、腎機能悪化を抑制できるといった結論には至っていない。1 型糖尿病患者や、少数例の検討でその有効性も報告されており、また、高蛋白食は高リン血症や高カリウム血症を引き起こすため、顕性腎症では蛋白制限が勧められている。

末期腎不全になると、厚生省の長期透析導入基準を参考に、透析導入時期を検討する。合計で 60 点以上が透析導入基準であるが、糖尿病患者では、体液貯留きたしやしかったり、全身の血管合併症を併発している例が多く、早期導入が必要な場合もある。

透析患者に対しての腎移植の数は、年々増加しているとは言え、まだ諸外国に比して少ない。2006 年の報告によると、レシピエントの原疾患で糖尿病は約 1 割であり、糖尿病腎症の治療としての腎移植は、まだ主たる治療法とはいえない。臓器移植法の一部が改正され、臍腎同時移植例が増加する可能性もあり、今後糖尿病腎症患者に対する移植医療も変化してくることが予想される。

【参考ガイドライン】

1. 日本糖尿病学会 (編). 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010
2. 日本糖尿病学会 (編). 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010
3. 日本腎臓学会 (編). CKD 診療ガイド 2009. 東京: 東京医学社; 2009

4. 日本腎臓学会（編）. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京：東京医学社；2009
5. 日本高血圧学会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 2009. 東京：日本高血圧学会；2009
6. 日本腎臓学会・日本高血圧学会（編）. CKD（慢性腎臓病）診療ガイド 高血圧編. 東京：東京医学社；2008

【参考文献】

1. 猪俣茂樹, 羽田勝計, 守屋達美, 片山茂裕, 岩本安彦, 堺秀人, ほか. 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. 糖尿病 2005; 48 : 757-9
2. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH : Remission of nephritic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival type 2 diabetic patients. Diabetologia 2005 ; 48: 2241-7
3. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009; 13: 621-30
4. 日本透析医学会 統計調査委員会「図説 わが国の慢性透析療法の現況」（2009年12月31日現在）東京：日本透析医学会；2009
5. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329 : 977-86
6. The 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 2003; 290: 2159-67
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . Lancet 1998; 352 : 837-53
8. Holman RP, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-89
9. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72
10. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A: Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). Diabetes Care, 2007; 30: 1581-3
11. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al.: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 30: 1577-8, 2007

表1 糖尿病性腎症早期診断の診断基準

1. 測定対象 尿蛋白陰性か陽性(+1程度)の糖尿病患者

2. 必須事項

尿中アルブミン値: 30~299mg/gCr(随時尿)
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/24hr(一日蓄尿)
または 20~199 μ g/min(時間尿)

尿中IV型コラーゲン値 : 7~8 μ g/gCr以上

腎サイズ: 腎肥大

表2 糖尿病腎症 病期分類

病期	臨床的特徴		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 ときに高値	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 ときに高値	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	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	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)	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		腎移植

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010より引用

表3 CKDの病期分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR (mL/min/1.73m ²)
	ハイリスク群	≥90 (CKDのリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが GFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し、 GFR軽度低下	60～89
3	GFR中等度低下	30～59
4	GFR高度低下	15～29
5	腎不全	<15