

Visual

ヴァジュアル

● 糖尿病臨床のすべて ●

糖尿病腎症の すべて

編集主幹 ● 荒木栄一 熊本大学

専門編集 ● 古家大祐 金沢医科大学

中山書店

序

糖尿病腎症の罹患患者数は、早期腎症から末期腎不全まで含めると全糖尿病の約四十数パーセントであると推定される。この20年間にわたる糖尿病治療薬、高血圧の治療薬の目覚ましい進歩にもかかわらず、末期腎不全へと進展して慢性透析療法に導入される患者数は増加の一途をたどっている。ようやく、この数年間は糖尿病腎症からの新規透析導入患者の割合が四十数パーセントと横ばいであるが、その割合は非糖尿病腎疾患と比較すると突出していることは言うまでもない。さらに、わが国の臨床データはいまだ明らかにされていないが、海外のデータでは糖尿病腎症の病期進展に伴い心血管イベントの発症が増加することが示されている。したがって、健常人と変わらない糖尿病患者における健康寿命の確保には、糖尿病腎症の成因の解明と新たな対策を講じること、そして、現状における最善の治療を実践することが必須である。実際、平成24年度診療報酬改定では、「糖尿病透析予防指導管理料」が新設され、チーム医療の推進による透析予防が国策として展開され始めた。

そこで、本書では、それぞれの分野で活躍されている先生方に、まず糖尿病腎症の成因と病態生理を概説していただき、ついで、一般臨床において糖尿病腎症の発症、進展阻止には欠かせない、アップデートされた診断と評価を、腎組織病変も含め説明していただいた。明日からでも応用できるエビデンスに基づいた糖尿病腎症の治療と管理については、患者を日々診療されている読者の一助となる内容にしたつもりである。特に、いかに治療すべきか悩みがちなケースに対する治療のポイントも含めている。また、慢性透析療法をすでに受けている症例への対応、腎移植と臍腎移植の現況と成績などの解説のほか、今後の展開が期待されている治療法について、開発につながる研究成果をあげられた先生方にトピックとして最後にまとめていただいた。なかでも、バルドキソロンメチルは *New Engl J Med* 誌に糖尿病腎症の腎機能保護効果がすでに報告され、わが国でも臨床治験が開始されている。

本書が、糖尿病患者あるいは糖尿病腎症を診療されている糖尿病専門医、腎臓専門医だけでなく、かかりつけ医や看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師などの医療従事者の役に立ち、糖尿病腎症の克服につながればこの上ない喜びである。

2012年9月

金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科
古家 大祐

CONTENTS

1 章 腎症の総論

定義・概念・自然経過	羽田勝計	2
疫学	二宮利治	7

2 章 腎症の成因と病態生理

高血糖による細胞内代謝異常	北田宗弘	14
■ COLUMN 高血糖による細胞内代謝異常のエビデンス—— 15		
RAGE, AGEs	山本靖彦, 山本 博	21
■ COLUMN グリケーションの歴史的背景—— 22		
酸化ストレス	前田泰孝, 井口登與志	26
■ COLUMN NAD(P)H オキシダーゼ—— 28		
微小炎症	宮本 聡, 四方賢一	32
■ COLUMN GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果—— 36		
血行動態的变化	大場郁子, 森 建文, 伊藤貞嘉	39
■ COLUMN カルボニルストレスと AGEs —— 44		
細胞外基質蓄積と血管新生異常をもたらす分子異常	金崎啓造	46
遺伝的要素, 感受性遺伝子	前田士郎	54
■ COLUMN ゲノムワイド関連解析 (GWAS) とは—— 55		
ポドサイト障害	浅沼克彦, 富野康日己	59

3 章 腎症の病理

腎症の病理	守屋達美	66
■ COLUMN 近年注目されている組織病変—— 69		
■ COLUMN 1 型糖尿病と 2 型糖尿病の腎組織と機能の関連の差異—— 71		

4 章 腎症の診断と病期分類

腎症の症状と診断	小川大輔	78
腎症の診断と評価（尿検査）	横山宏樹	84
腎症の診断と評価（腎機能評価）	荒木信一	89
■ COLUMN GFR decliner 早期同定の臨床的意義—— 92		
腎症の病期分類	清水美保, 和田隆志	94

5 章 腎症の治療・管理・対策とそのエビデンス

糖尿病腎症治療概論—多数の remission 例からみた治療・管理目標	猪股茂樹	100
■ エビデンスの扉 糖尿病腎症の病期に応じた血糖管理	豊田雅夫, 鈴木大輔	107
血圧管理（1）	此下忠志, 佐藤さつき	113
■ エビデンスの扉 糖尿病合併高血圧はなぜ RAS 阻害薬が第一選択か？	此下忠志, 藤井美紀	117
血圧管理（2）	宇津 貴	121
■ COLUMN 利尿薬の使い方——	124	
■ COLUMN 仮面高血圧と糖尿病腎症——	127	
脂質管理	的場圭一郎, 宇都宮一典	128
■ COLUMN スタチンの腎保護効果と Rho/Rho キナーゼ経路——	132	
食事療法	杉本俊郎	134
■ COLUMN 腎症とたんぱく質制限食—エビデンスを重視するのか、自分の経験を重視するのか？——	137	
■ 注目の症例 集約的治療—腎組織像も改善した顕性腎症期からの寛解 2 症例	赤井裕輝	139
腎不全の合併症を伴う腎症の管理(1)—心腎連関の病態と治療のポイント	吉田英昭, 三浦哲嗣	146
■ COLUMN 糖尿病性心筋症（diabetic cardiomyopathy）——	147	
■ COLUMN 糖尿病心における虚血耐性の低下——	148	
腎不全の合併症を伴う腎症の管理(2)—骨ミネラル代謝異常の病態と治療のポイント	一居 充, 稲葉雅章	154

腎不全の合併症を伴う腎症の管理(3)—腎性貧血の病態と治療のポイント	中井健太郎, 藤井秀毅, 西 慎一	162
COLUMN Hb の目標値—ESA 投与で Hb を正常化させると予後が改善するのか	——	165
晩期腎症と透析療法の問題点—晩期の薬物療法と導入時期, 血液か腹膜透析か?	深水 圭, 奥田誠也	168
注目の症例 ネフローゼ症候群を呈した糖尿病腎症	深水 圭, 奥田誠也	172
腎移植・膵腎移植	馬場園哲也, 入村 泉	176
COLUMN 当院における糖尿病腎症に対する腎移植成績	——	177
薬物使用の注意点	磯野元秀	182
COLUMN 腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis : NSF)	——	186
腎症の対策・病診連携	細島康宏, 本間則行, 鈴木芳樹	188
COLUMN FROM-J と J-DOIT2	——	189

6章 腎症のトピックス

(プロ) レニン受容体	市原淳弘	196
COLUMN vacuolar H ⁺ -ATPase とは	——	200
Nrf2 活性化薬	楊 景堯	203
COLUMN バルドキソロンメチルの開発	——	207
インクレチン関連薬への期待	矢部大介, 清野 裕	209
尿酸	仲川孝彦	215
SIRT1	田中 敬, 久米真司	219
HIF-1	牧野雄一, 羽田勝計	225
COLUMN 腎臓における HIF-1 シグナルの修飾機構—細胞種による違い—	——	229
mTOR	吉田 整, 猪木 健	231
COLUMN mTOR 研究の歴史的背景	——	232

付録 尿検査機器一覧		236
索引		239

●執筆者一覧(執筆順)

羽田 勝計	旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野	清水 美保	金沢大学保健管理センター／ 金沢大学附属病院腎臓内科
二宮 利治	九州大病院腎・高血圧・脳血管内科	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御 学／金沢大学附属病院腎臓内科
北田 宗弘	金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学	猪股 茂樹	秋田県成人病医療センター
山本 靖彦	金沢大学医薬保健研究域医学系 血管分子生物学	豊田 雅夫	東海大学医学部腎内分泌代謝内科
山本 博	金沢大学医薬保健研究域医学系 血管分子生物学	鈴木 大輔	東海大学医学部腎内分泌代謝内科
前田 泰孝	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	此下 忠志	福井大学医学部病態制御医学・内科学 (3)
井口登與志	九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点／ 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	佐藤さつき	福井大学医学部病態制御医学・内科学 (3)
宮本 聡	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学	藤井 美紀	福井大学医学部病態制御医学・内科学 (3)
四方 賢一	岡山大学病院新医療研究開発センター	宇津 貴	滋賀医科大学内科学講座 (糖尿病内分泌・腎臓・神経)
大場 郁子	東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野	的場圭一郎	東京慈恵会医科大学内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
森 建文	東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野	宇都宮一典	東京慈恵会医科大学内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野	杉本 俊郎	滋賀医科大学総合内科学講座 (地域医療支援)
金崎 啓造	金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学	赤井 裕輝	東北労災病院糖尿病代謝センター
前田 士郎	理化学研究所ゲノム医科学研究センター 内分泌・代謝疾患研究チーム	吉田 英昭	札幌医科大学医学部内科学第二講座
浅沼 克彦	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学	三浦 哲嗣	札幌医科大学医学部内科学第二講座
富野康日己	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学	一居 充	大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学腎臓病態内科学
守屋 達美	北里大学医学部内分泌代謝内科学	稲葉 雅章	大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学腎臓病態内科学
小川 大輔	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 糖尿病性腎症治療学	中井健太郎	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科
横山 宏樹	自由が丘横山内科クリニック	藤井 秀毅	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科
荒木 信一	滋賀医科大学内科学講座 (糖尿病内分泌・腎臓・神経)	西 慎一	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科

深水 圭	久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門	矢部 大介	関西電力病院糖尿病・栄養・内分泌内科／ 関西電力病院疾病栄養治療部
奥田 誠也	久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門	清野 裕	関西電力病院
馬場園哲也	東京女子医科大学病院糖尿病センター内科	仲川 孝彦	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター慢性腎臓病研究ラボ（TMKプロジェクト）
入村 泉	東京女子医科大学病院糖尿病センター内科	田中 敬	滋賀医科大学内科学講座 （糖尿病内分泌・腎臓・神経）
磯野 元秀	大津市民病院内科	久米 真司	滋賀医科大学内科学講座 （糖尿病内分泌・腎臓・神経）
細島 康宏	新潟大学医歯学総合病院第二内科	牧野 雄一	旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
本間 則行	県立新発田病院内科	吉田 整	Life Sciences Institute, University of Michigan
鈴木 芳樹	新潟大学保健管理センター	猪木 健	Department of Molecular and Integrative Physiology, and the Division of Nephrology in the Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School／Life Sciences Institute, University of Michigan
市原 淳弘	東京女子医科大学高血圧・内分泌内科		
楊 景堯	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学		

読者への注意

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に应用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

総論・診断

- 概念 (▶ p.2)
- 疫学 (▶ p.7)
- 症状 (▶ p.78)
- 評価：尿検査 (▶ p.84), 腎機能 (▶ p.89)
- 病期分類 (▶ p.94)
- 病理 (▶ p.66)
 - 病理組織像から機能変化の推察はできるか？

腎症前期

早期腎症期

顕性腎症期

腎不全期

透析療法期

治療・管理目標

- 概論 (▶ p.100)
 - 糖尿病合併高血圧の第一選択薬は何？
- 血糖 (▶ p.107), 血圧 (▶ p.115, 117, 121), 脂質 (▶ p.128)
- 食事療法 (▶ p.134)
 - 減塩は？
 - たんぱく質制限食は？
- 薬物療法 (▶ p.187)
 - 糖尿病治療薬の飲み合わせ, 造影剤などとの関係は？
 - 顕性腎症期からでも尿蛋白が寛解する例あり
- 集約的治療 (▶ p.139)
 - 心・腎に保護作用のある薬剤はどれか
- 心腎連関の病態 (▶ p.146)
- 骨ミネラル代謝異常 (▶ p.154)
- 腎性貧血 (▶ p.162)
 - 血液透析か腹膜透析か？
- 赤血球造血刺激因子製剤の投与の仕方は？
- 晚期腎症と透析療法 (▶ p.168)
- ネフローゼ症候群 (▶ p.172)
- 移植 (▶ p.176)
- どの状態の時に, どのタイミングで？
- 病診連携 (▶ p.188)

名称	対象	目的	参照頁
ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension) trial	(腎サブ解析) 心血管イベントに対し高リスクの高血圧患者 11,506 人	ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) + Ca 拮抗薬 (アムロジピン) 併用群, ベナゼプリル + 利尿薬 (ヒドロクロロチアジド) 併用群で, どちらが腎保護に対し効果的かを検討	125, 152
ACCORD Lipid (Action to control cardiovascular risk in diabetes lipid trial) 試験	心血管イベントの危険因子を有する 2 型糖尿病患者 5,518 人	フェノフィブラートとシンバスタチン併用による心血管イベントや腎症進展に対する効果を検討	131
ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes) 試験	心血管病既往など高リスクの 2 型糖尿病患者 10,251 人	厳格な血糖管理が糖尿病関連合併症発症に及ぼす影響を検討	100, 109, 121
ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicon modified-release controlled evaluation) 試験	世界 20 か国 215 施設の 55 歳以上の高リスク 2 型糖尿病患者 11,140 人	厳格な血糖管理が糖尿病関連合併症発症に及ぼす影響を検討	9, 14, 96, 109
ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial)	冠動脈疾患のリスクを一つ以上有する高血圧例 33,357 人	利尿薬 (クロルタリドン), Ca 拮抗薬 (アムロジピン), ACE 阻害薬 (リシノプリル) をどのように使う治療が心血管病をおさえるか検討	120, 125
ALTITUDE (Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints)	ACE 阻害薬か ARB を内服している高リスクの 2 型糖尿病患者 8,600 人	ACE 阻害薬か ARB のうえに直接レニン阻害薬 (アリレスキン) を併用し, 腎症や心血管疾患の発症や進展防止に有用かどうかを検討	100, 125
ASUCA (Assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin) 試験	CKD を合併した脂質異常症患者	アトルバスタチンの腎機能に及ぼす影響を eGFR (推定糸球体濾過量) を指標に検討	131
AURORA (A study to evaluate the use of rosuvastatin in subjects on regular hemodialysis: an assessment of survival and cardiovascular events)	維持透析期にある 50~80 歳の 2,776 人	ロスバスタチンの心血管イベントに対する効果を検討	131
BENEDICT (Bergamo nephrologic diabetes complications trial)	高血圧の 2 型糖尿病患者 1,209 人	Ca 拮抗薬 (ベラパミル) と ACE 阻害薬 (トランドラプリル) を用いて腎症抑制効果を検討	117
CARE (Cholesterol and recurrent events) trial	脂質異常症をもつ 4,159 人	プラバスタチンの心血管イベントに対する効果を検討	129
CASE-J (Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan) trial	心血管イベントの危険因子を 1 つ以上有する高リスク高血圧患者 4,728 人	ARB (プロプレス) と Ca 拮抗薬 (アムロジピン) の心血管イベント抑制効果を比較	120
CHOIR (Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency) trial	CKD 患者 1,432 人	エポエチンアルファでヘモグロビン濃度を 13.5g/dL と 11.3g/dL にコントロールした 2 群間の心血管イベントの発症を比較	165
Chronic kidney disease Japan cohort study	CKD 患者, 約 3,000 人	日本人の CKD 患者の病態や治療の実態と予後を調査	162
CORE (Collaborative organization of rheothrx evaluation) 試験	急性心筋梗塞患者 2,948 人	再灌流療法を施された糖尿病, 非糖尿病患者間での死亡率と梗塞サイズなどとの関係を検討	148

名称	対象	目的	参照頁
CREATE (The cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta) 試験	CKD 患者で軽度から中等度の貧血を伴う約 600 人	ステージ 3~4 の CKD 患者の貧血を、エポエチンベータを用いて是正することによる心血管イベントの発症率の変動を検討	165
DAIS (Diabetes atherosclerosis intervention study)	動脈硬化を有する 2 型糖尿病患者 418 人	フェノフィブラートの冠動脈アテローム性硬化への影響を検討	131
DCCT (Diabetes control and complications trial)	イギリスで行われた 1 型糖尿病患者 1,441 人	インスリンの従来療法、強化療法に割り付け、合併症の出現率を比較	15, 107
DNETT-Japan (Diabetic nephropathy remission and regression team trial in Japan)	顕性腎症期にある 2 型糖尿病患者 600 人	チーム医療による集約的治療の効果を検討	188
EDIC (Epidemiology of diabetes intervention and complications)	DCCT に登録したうちの 1,302 人	DCCT 終了後、さらに合併症の状況を追跡	107
EMERALD (Enhanced myocardial efficacy and recovery by aspiration of liberated debris) 試験	急性心筋梗塞を起こした 18 歳以上の患者 501 人	PCI による再灌流で減少した梗塞面積と予後との関係を検討	148
EUCLID (EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus)	1 型糖尿病患者 530 人	ACE 阻害薬 (リシノプリル) による降圧療法と網膜症の発症・進展の関係を検討	117
FIELD (Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes) 試験	2 型糖尿病患者 9,795 人	フェノフィブラートによる心血管イベントや網膜症・腎症の抑制効果を検討	131
4D (German diabetes and dialysis study: Die deutsche diabetes dialyse)	維持透析期にある 2 型糖尿病患者 1,255 人	ブラバスタチンの心血管イベントに対する効果を検討	131
FROM-J (The frontier of renal outcome modifications in Japan)	かかりつけ医が診ている 40~74 歳の患者で、糖尿病あるいは高血圧があり蛋白尿を伴う CKD ステージ 3 の患者	かかりつけ医・非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する診療システムの有用性を検討	188
GUARD (Gauging albuminuria reduction with lotrel in diabetic patients with hypertension) 試験	高血圧と顕性腎症を有する 2 型糖尿病患者 332 人	ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) + 利尿薬 (ヒドロクロロチアジド) 併用群とベナゼプリル + Ca 拮抗薬 (アムロジピン) 併用群で、どちらが腎保護に効果的かを検討	125
HOPE 試験 (Heart outcomes prevention evaluation study)	55 歳以上で過去に心血管イベントを経験し、ACE 阻害薬の服用をしたことのない 3,577 人 (糖尿病患者を含む)	ACE 阻害薬 (ラミプリル) の特に糖尿病患者に対する心血管合併症への効果を検討	151
HOT (Hypertension optimal treatment) study	50~80 歳で、高血圧または拡張期血圧 100~150mmHg である 18,790 人	心血管イベントを起こさない最適な目標血圧を検討	114
IDEAL (Initiating dialysis early and late) 試験	18 歳以上の CKD 患者 828 人	CKD 患者に対する透析導入時期の早い遅いがアウトカムにどのような影響を及ぼすかを検討	169

高血糖

細胞代謝異常 (▶p.14)

ポリオール経路↑

- ソルビトール蓄積による浸透圧↑: 細胞障害
- 還元型グルタチオン↓, NO合成酵素活性↓: 酸化ストレス↑
- NADH↑: DAG↑

DAG-PKC経路↑

- DAG↑によるPKC活性化
- PKC活性化により
eNOS↓・ET-1↑: 血流異常
VEGF↑: 血管新生
TGFβ↑: 形態異常
NF-κB↑: 微小炎症
NADPHオキシダーゼ↑: 酸化ストレス↑

AGEs形成経路↑ (▶p.21)

- AGEs↑: 血管障害
- RAGE↑: AGEsとの結合で酸化ストレス↑, NF-κB↑

酸化ストレス↑ (▶p.26)

- 生体内蛋白変化, DNA傷害
- Ang IIの関与もある

ヘキサミン経路↑

- TGFβ↑, PAI-1↑
- eNOS↓: 酸化ストレス↑

微小炎症 (▶p.32)

- マクロファージの関与
- ICAM-1↑

遺伝子の関与 (▶p.54)

(SLC12A3, ELMO1, NCALD, ACACB)

ポドサイト障害とアポトーシス (▶p.59)

- PKC↑, NF-κB↑
- RAGE↑
- Ang II↑によるTGFβ1↑
- ROS

(プロ)レニン阻害薬 (▶p.196),
Nrf-2活性化薬 (▶p.203), イン
クレチン関連薬 (▶p.209), 尿酸
(▶p.215), Sirt1 (▶p.219), HIF-1
(▶p.225), mTOR (▶p.231)

形態異常 (▶p.46)

(細胞外基質蓄積・血管新生異常)

- TGFβ↑
- VEGF↑

血行動態異常 (▶p.39)

- 高血糖でGFR↑
- 糸球体肥大, hyperfiltration (輸入細動脈拡張) が生じる

腎機能低下
病変の首座は
糸球体

高血圧

疫学

POINT

- ▶ わが国の糖尿病患者において、顕性アルブミン尿の有病率は 10～15 % 程度である。
- ▶ 2 型糖尿病患者における糖尿病腎症進行を予防することは、糖尿病患者の予後や生活の質を改善させるうえで、重要である。
- ▶ 顕性アルブミン尿発症の危険因子として男性、高血圧、高血糖、脂質異常症があげられる。

- わが国では、生活習慣と社会環境の変化によって糖尿病の患者数は著しく増加している。厚生労働省における 2007 年国民健康・栄養調査によると、糖尿病が「強く疑われる人」は約 890 万人であり、「糖尿病の可能性が否定できない人」を含めると約 1,320 万人になると推計されている。
- 糖尿病が大小血管合併症を引き起こすことは知られているが、なかでも糖尿病腎症は、慢性腎臓病の原因疾患の一つであり、大きな医療・社会問題となっている。
- 日本透析医学会統計調査委員会の報告¹⁾によると、糖尿病腎症は 1998 年から慢性糸球体腎炎を抜いて、透析導入原因疾患の第 1 位となったが、その後も増加し続け、2010 年には、全導入患者の 43.5 % を占めている (①)。
- 糖尿病腎症による透析患者は、網膜症や起立性低血圧、四肢の潰瘍・壊疽、心血管病などのさまざまな合併症を併発しやすい。
- このように、糖尿病腎症は患者の予後や生活の質を低下させるのみならず、医療経済的な負担を増やすため、その予防や治療法の確立が急務である。そのためには、基礎的研究によって本疾患の成因を解明するとともに、疫学研究によって地域住民における実態を把握し、その危険因子を明らかにすることが必要不可欠である。
- 本項では、これまでの国内外の疫学調査の成績を中心に、糖尿病腎症の実態についてまとめた。

● わが国における糖尿病腎症の有病率・罹患率

有病率

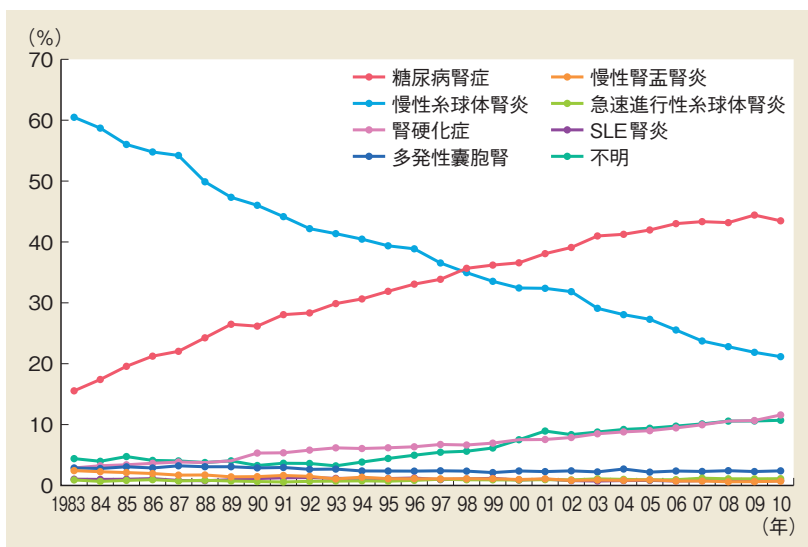
- まず、わが国の糖尿病腎症の有病率を検討した疫学調査の成績を紹介する。

Key words

有病率 ▶ ある時点において、病気にかかっている人の割合であり、新規発症例も既発症例も区別なく計算に含まれる。

① 透析導入患者の原疾患の推移

(日本透析医学会編、わが国の慢性透析療法の実況、2010年12月31日現在)



Key words

アルブミン尿 ▶ 糖尿病腎症の早期では、糸球体上皮が障害され、尿中アルブミン排泄量が増加する。腎不全への進行を予防するうえで、早期に腎症を治療することが重要であるため、アルブミン尿は腎症の早期発見マーカーとして頻用されている。

Key words

罹患率 ▶ 観察集団における単位観察期間内に新たに病気を発症した割合である。

- 1997年に全国の1,232医療機関で実施された糖尿病患者12,860人の断面調査²⁾によると、持続性蛋白尿陽性または透析中で定義された糖尿病腎症の有病率は、1型糖尿病患者で17.3%，2型糖尿病患者で14.0%であった。
- 全国29か所の一次医療施設で2004～2005年にかけて登録された2型糖尿病患者8,897人を対象とした日本糖尿病データマネジメント研究会（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group；JDDM10）の成績³⁾では、糖尿病患者の31.6%に微量アルブミン尿（尿中アルブミン・クレアチニン比〔UACR〕30.0～299.9 mg/gCr）、10.5%に顕性アルブミン尿（UACR≥300.0 mg/gCr）を認めた。
- 2004年の東京女子医大の糖尿病センターを受診した20歳以上の糖尿病患者3,575人（1型糖尿病504人、2型糖尿病3,071人）⁴⁾において、微量アルブミン尿と顕性アルブミン尿の有病率は、1型糖尿病患者ではそれぞれ10.3%，5.6%，2型糖尿病患者では23.4%，12.7%であった。
- 以上の報告から、わが国の糖尿病患者において約2～3人に1人は微量アルブミン尿が陽性であり、約7～10人に1人は顕性アルブミン尿を有していると思われる。

罹患率

- 次に、わが国における糖尿病腎症の罹患率についてみてみよう。
- JDCS（Japan diabetes complications study）⁵⁾は、全国59か所の糖尿病専門施設の40～70歳の2型糖尿病患者2,205人を対象に1996年に開始された多施設大規模介入研究である。この研究の対象者のうち、追跡開始時のUACR<150.0 mg/gCrの患者1,558人を8年間前向きに追跡した結果、UACR≥300.0 mg/gCrの顕性アルブミン尿の年間罹患率は

0.67 %であった。さらに、追跡開始時のアルブミン尿のレベル別にみると、UACR<30.0 mg/gCr と 30.0~149.9 mg/gCr の群における顕性アルブミン尿の年間罹患率は、それぞれ 0.23 %，1.85 %であった。

- わが国の地域住民における糖尿病患者を対象とした糖尿病腎症の大規模な断面調査や前向き追跡研究は行われていないため、地域住民における糖尿病腎症の正確な有病率や罹患率は明らかになっていない。この問題については今後さらなる検討が必要である。

MEMO

hospital-based study とは病院受診者を対象とした研究である。研究が病院を中心に行われると、より重症の患者が集まるため、選択バイアスが生じる。有病率や罹患率などの病気の実態を論じる記述疫学研究の場合、地域住民を対象とした population-based study が望ましい。

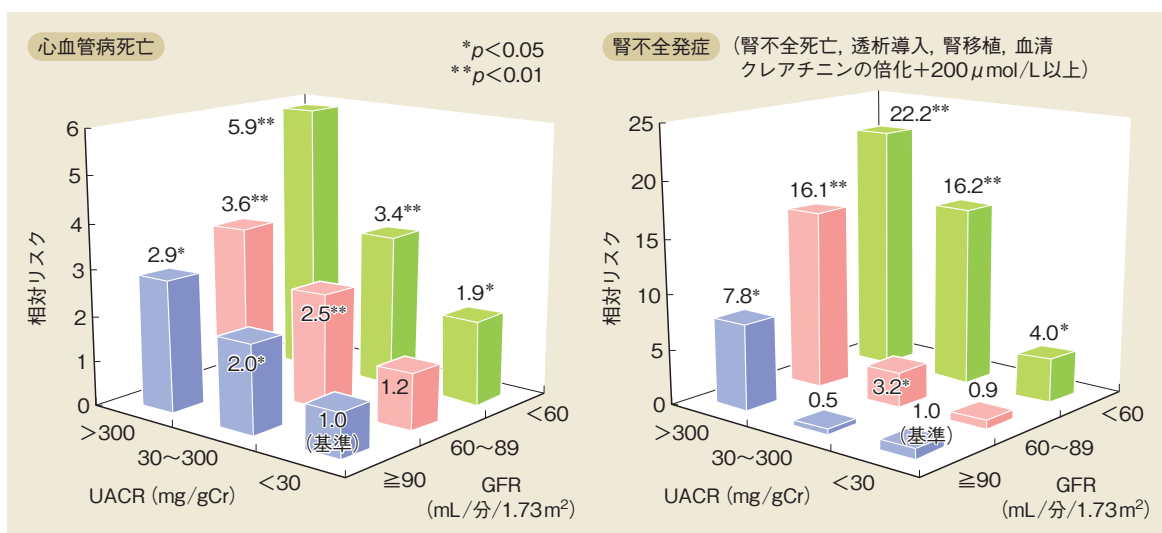
● 糖尿病腎症と心血管病・腎不全の関係

- 糖尿病腎症が心血管病や末期腎不全の発症に及ぼす影響について検討してみよう。
- ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease : preterax and diamicon modified release controlled evaluation) 試験は、世界 20 か国 215 施設の 55 歳以上の高リスク 2 型糖尿病患者 11,140 人において、降圧療法と厳格な血糖管理が糖尿病関連合併症発症に及ぼす影響を検討した多施設大規模介入試験である。この試験では、本試験とは別に、追跡開始時の UACR や推算糸球体濾過率 (eGFR) の測定がなされた 10,640 人を 2003 年から平均 4.3 年追跡して、追跡開始時のアルブミン尿と腎機能が心血管死亡や腎不全発症に及ぼす影響を検討している⁶⁾。
- その結果、UACR 値の増加や eGFR 値の低下に伴い、心血管病死亡や腎不全発症のリスクは上昇し、 $eGFR \geq 90 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ であっても、顕性アルブミン尿 (UACR>300.0 mg/gCr) を有する者は、正常アルブミン尿 (UACR<30.0 mg/gCr) に比べ、2.9 倍心血管死亡、約 7.8 倍腎不全発症のリスクが有意に高かった。さらに、興味深いことにアルブミン尿の増加と GFR の低下は互いに独立した心血管病死亡や腎不全進行の有意な危険因子であった。わが国の UACR>300.0 mg/gCr かつ $eGFR < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ の者は、正常アルブミン尿および正常腎機能を有する者に比べ、5.9 倍心血管死亡、22.2 倍腎不全発症のリスクが高かった (2)。
- 以上のことから、2 型糖尿病患者における糖尿病腎症進行を予防することは、糖尿病患者の予後を改善させるうえで、重要な課題であるといえよう。

● 糖尿病腎症の危険因子

環境因子

- 糖尿病腎症の危険因子に関する国内外の疫学研究の成績をまとめた。
- 東京女子医大における糖尿病患者 1,558 人の断面調査の成績⁴⁾では、アルブミン尿を有するリスクは、2 型糖尿病 (オッズ比〈OR〉1.48)、男



② アルブミン尿とGFR低下の2因子が心血管病死亡や腎不全発症に及ぼす影響

ADVANCE 試験 10,640 人, 55 歳以上, 平均 4.3 年追跡 (多変量調整)

調整変数: 年齢, 性, 糖尿病罹患期間, 収縮期血圧, 高血圧治療, 心血管病既往歴, HbA1c, LDL コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, BMI, 心電図異常, 喫煙, 飲酒

MEMO

非 HDL コレステロール値は「総コレステロール値 - HDL コレステロール値」で求められる。

性 (OR 1.95), 収縮期血圧値 (OR 1.02 <1 mmHg 上昇ごと>), HbA1c 値 (OR 1.21 <1 % 上昇ごと>), 血清非 HDL コレステロール値 (OR 1.15 <1 mmol/L 上昇ごと>), 血清 HDL コレステロール値 (OR 0.75 <1 mmol/L 上昇ごと>), BMI (OR 1.07 <1 kg/m² 上昇ごと>), ヘモグロビン値 (OR 0.97 <1 g/L 上昇ごと>), 糖尿病網膜症 (OR 3.58) と有意な関連を認めた。

- JDCS における, 2 型糖尿病患者 1,558 人を 8 年間追跡した前向き研究の成績⁵⁾によると, 追跡開始時における HbA1c 高値, 喫煙習慣, UACR 高値は顕性アルブミン尿発症の有意な危険因子であった。HbA1c (NGSP) 9.4 % 以上の者は 7.4 % 未満の者に比べ 4.16 倍, 喫煙者は非喫煙者に比べ 1.90 倍, 微量アルブミン尿陽性者は非陽性者に比べ 6.98 倍 顕性アルブミン尿を発症するリスクが有意に高かった。また, 収縮期血圧値 140 mmHg 以上の者は, 120 mmHg 未満の者に比べ発症リスクが 2.55 倍高い傾向があった。
- UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) は, 1977~1991 年の間にイギリスの 23 施設で新規に糖尿病と診断された 25~65 歳の患者 5,102 人において厳格な血糖管理が糖尿病関連合併症発症に及ぼす影響を検討した大規模介入試験である。この試験では, 本試験以外に追跡開始時にアルブミン尿を有しない新規 2 型糖尿病患者 4,031 人を 10 年間追跡して, 顕性アルブミン尿発症の危険因子を検討している⁷⁾。その結果, 男性, 人種 (アジア人), 尿中アルブミン濃度, 血清クレア



集約的治療—腎組織像も改善した 顕性腎症期からの寛解2症例

糖尿病腎症は多量の尿蛋白が持続して排泄される顕性腎症期になると、かつては改善の可能性のものは考えられない段階に入ったとされていた。現在では顕性腎症期からも尿蛋白が消失し寛解することはよく知られるようになったが、いまだ困難なこと、まれなことと考えられている。しかし、実際にはまれではなくそれほど困難でもない。早期腎症については血糖、血圧をしっかりと治療すれば寛解は難しくはないので、本項では顕性糖尿病腎症（以下、顕性腎症）の寛解を目指した多角的強化療法について、主に腎症3期の患者を念頭に述べるが、腎症4期にも当然効果は期待できる。

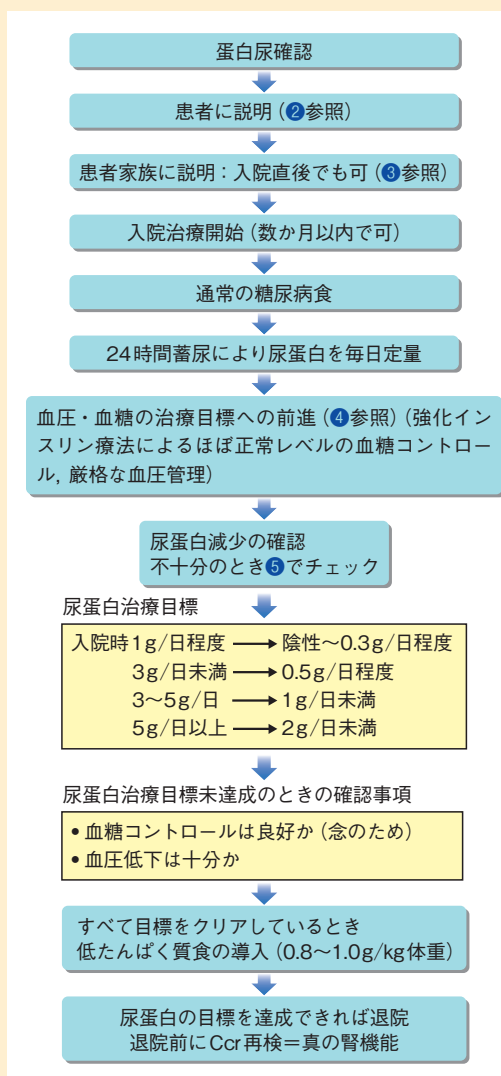
顕性腎症の診断

糖尿病患者では定期的に尿中アルブミンを定量する。尿中アルブミンが300 mg/gCr以上であれば顕性腎症と診断される。尿蛋白の定性試験が持続的に（++）以上であれば顕性腎症と考えて間違いはない。尿蛋白の定性試験が（+）のときにも顕性腎症が多いが早期腎症も含まれる。尿蛋白量はその日の血圧や食事内容によって日々変動するので、尿蛋白（+）の場合も顕性腎症と考えて十分な対応をとることが望まれる。

顕性腎症の治療のすすめ方 ①

外来で患者に持続性蛋白尿を認めた場合には、まずその場で患者に説明の時間をつくり、なるべく次回に延ばさないことである。②を参考に要点を説明したうえで、家族への説明が必要なることを付け加える。

糖尿病腎症の治療は、血糖・血圧で治療目標を達成し、かつたんぱく質過剰摂取を避けた食



① 顕性腎症の入院治療手順

事療法の実践にも努めなければならないが、この三要素の達成はいずれも簡単ではない。外来治療ではしばしば目標達成よりも病状の悪化速度のほうが速い。したがって、是非とも早期に入院して治療を開始すべきである。入院に同意しないということは深刻な病状を理解していな

2 顕性腎症患者に説明すべきこと

1. 蛋白尿の意味

- ① 腎臓は通常、尿に蛋白を漏らすことはない
- ② 微量のアルブミンが尿に出るようになるまでには、コントロール不良のまま7～10年が経過していると推定できる
- ③ 多量の蛋白が尿に出る顕性腎症は、その後さらに何年もの間治療が不十分であった結果として起きている
- ④ 今後も不十分な治療が続けば、年々腎機能（腎臓の血液浄化機能）は低下し、透析療法の必要な末期腎不全患者になっていく
- ⑤ 透析療法が必要となるのみならず、心筋梗塞、脳梗塞の発症が急激に多くなり、不自由な体＝身体障害者となってしまう

2. 顕性腎症期からの治療

- ① かつてこのステージは治療効果の期待できない手遅れの段階とみなされていた
- ② 近年の糖尿病の治療技術の進歩、高血圧治療薬の進歩などにより、血糖・血圧が健常者に近いレベルに治療・維持されるようになるにつれて、多量の尿蛋白が減少し、ほぼ消失するまでに至る症例がみられるようになっている
- ③ あなたも粘り強く治療すれば、同じように改善できる可能性がある（大きい）
- ④ このステージになると進行速度が速く、残された時間は長くないので、入院のうえ治療を開始し、早く軌道に乗せる必要がある

3. ④の治療内容を説明する

4. 家族と一緒に取り組むと成功率が高くなるので、家族にも来てくださるよう伝えてください、と依頼する

いということであるから、不足している情報の提供に努める。この場合には家族を呼ぶことも必要である。家族には③に沿って説明する。

同意しない患者は、「自分はまったく無症状であり、今の説明は自分に該当しない」と考えていたり、あるいは「いつかそうなることはわかった。少しでもその徴候が現れたらすぐに治療を始めるからそれまで注意深く生活しよう」と考えている。深刻な症状が現れればもう腎不全末期（尿毒症）であり間に合わないこと、下

3 顕性腎症患者家族への説明

1. 必ず患者本人と家族が同席したうえで病状を説明する

2. 家族への説明の必要性

- ① 合併症が悪化しこじれても患者家族はしばしば本人の自業自得と距離をおいていることが多い
- ② 現在元気に自力で通院している、あるいは自分のことが自分でできている患者であっても、糖尿病腎症の進行につれて脳梗塞を発症したり、視力の低下があったりと、急激に自立度が低下していくことが多い
- ③ 視力障害や半身麻痺などのハンディキャップを負った患者が透析となった場合、自力での透析病院への通院が困難となり、必然的に患者家族の誰かが週3回の通院介助を行わなければならない
- ④ このままの状態が続けば身体障害者となる日が間違いなく来るが、そうってから介助は家族の負担がきわめて大きい。元気である今のうちにサポートを開始するのは家族の負担も小さいし、かつ本人も身体障害者にならずにすむのでメリットの大きいことは明らかである

3. 患者の治療の成功は家族全体の幸福であるとの認識をもっていたいたうえで、患者にとっても容易ではない糖尿病腎症の治療に家族の協力を求め、患者、家族、医療スタッフの三者から成る治療チームを結成する

4. ④の内容を説明する

肢の浮腫が現れたときにはすでに尿蛋白は多量であり容易には改善できないこと、開始するならなるべく早くすべきことを伝える。情報をもっている医療者が先にギブアップしては治療は始まらない。

●患者および家族への十分な情報提供

顕性腎症期に至った患者は、ネフローゼ症候群を呈しない限りほとんど自覚症状がないので、病状についての認識は軽度であり、その後の深刻な予後についての情報をほとんど持ち合わせていない。その状態で医療スタッフが血糖コントロールの改善を図ろうとインスリン治療を勧めても、また降圧目標を達成しようと降圧薬の



医師▶「患者がなかなか指示に従ってくれません。どう対応したらよいですか？」

アドバイス▶患者が医師の指示どおりにしないとき、突き放してはいけません。判断の違いは情報の違いによります。①患者は自分の人生の範囲で経験した情報に基づき判断している。②患者と医療者でなぜ判断に差ができるのかも説明する必要あり、と心得、対応してください。

④ 顕性腎症への多角的強化療法

- 患者および家族への十分な説明
理解が深まるほど治療意欲が高まる（患者は情報不足）
- インスリン治療による確実な血糖コントロール
HbA1c (NGSP) < 6.9 %, 可能なら < 6.4 % を目指す
- 厳格な血圧コントロール
125/75 mmHg 未満（減塩と降圧薬：何剤でも使用…で目標達成）
- 緩やかな低たんぱく質食の完全遵守
0.8~1.0 g/kg 体重（繰り返しの再評価と再指導）
- 禁煙指導
- スタチン系薬：脂質異常症（軽症でも）プラバスタチンなど
抗血小板薬：ジピリダモールなど
腎不全対策：活性炭（クレメジン）、ワルファリン
腎性貧血対策：エリスロポエチンで Hb10 g/dL 以上

⑤ 降圧のすすめ方および血圧の下がらないときのチェックポイント

1. 入院期間中に降圧目標を達成する
2. 降圧薬の使用順序
 - ① アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）
 - ② カルシウムチャネル拮抗薬（CCB）
 - ③ 利尿薬
 - ④ アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）
 - ⑤ α 遮断薬
 - ⑥ その他の降圧薬
 - ⑦ 2 剤目の CCB
 - ⑧ 2 剤目の ARB
3. 血圧は臥位と座位で測定し、座位での血圧低下がないか確認
4. 座位での血圧低下を認める場合には、臥位での血圧により降圧薬を調節する（差がないときには座位でよい）
5. 立ちくらみを訴えるときは貧血がないかチェック。
腎性貧血にはエリスロポエチン製剤および鉄剤投与で Hb10 g/dL 以上を維持する
6. 高カリウム血症を生じた場合
 - ① 野菜と果物をゆでるなど低カリウム食の指導
 - ② カリウムキレート薬の投与（ARB, ACEI は減量しない！）
7. 退院後、血圧が目標に達しない（入院中よりも上昇）ときには、塩分過剰のチェック

追加を勧めても、ほとんど同意は得られないであろう。糖尿病腎症の治療は、患者本人とそれを支える家族への説明から始まるのである。十分な説明から患者本人と家族が患者のおかれた

⑥ 退院後のフォローアップのポイント

1. HbA1c, 血糖値のみならず、尿蛋白定性試験、尿蛋白定量 (g/gCr) を毎回実施
2. HbA1c は目標値を達成できているか？
 - ① 低血糖を起こしていないか？
 - ② 在宅での血糖自己測定による血糖日内変動を参考に（1~2 回/月）
 - ③ 医師がインスリンを調節し補食を指示する。この時期にはインスリンの調整を患者任せにしない
3. 血圧は目標をクリアできているか？
 - ① 服薬忘れはないか？ 忘れやすいような面倒な組み合わせになっていないか？
 - ② 塩分過剰摂取はないか？ みそ汁の確認
 - ③ 24 時間蓄尿による食塩摂取量の推算
食塩摂取量 (g/日) = 尿中 Na (mEq/L) × 尿量 (L) ÷ 17
4. 血糖・血圧が目標達成しているのに尿蛋白が減少しないとき、たんぱく質過剰摂取の検討（1 年に 2~3 回）と再指導
 - ① 1 日 3 食の食事写真を撮ってきて、担当医、栄養士とともに分析
 - ② 24 時間蓄尿し、以下の Maroni の式によるたんぱく質摂取量の推算
たんぱく質摂取量 (g/日) = $6.25 \times [\{ \text{尿中尿素窒素 (mg/dL)} \times \text{尿量 (dL/日)} \} + \{ 31 (\text{mg/kg}) \times \text{体重 (kg)} \}] \times 10^{-3}$
 - ③ 低たんぱく質食の再指導
- ① 顕性糖尿病腎症の寛解には血圧のみならず血糖も十分に改善していることが必要
- ② 尿蛋白の消失しない非改善症例は、血圧、血糖、低たんぱく質食がいまだに十分改善していない改善途上の症例と考える
- ③ 血糖と血圧で目標達成してもなお蛋白尿が軽減しないときには、低たんぱく質食の実践具合の再評価と再指導が必要

状況についての正しい認識をもち、このままでは大変なことになるということを実感したときに治療はうまく動き出す。

●入院後の治療のすすめ方

④ に入院後の治療内容とその目標を示す。降圧が最も重要であり降圧手順を ⑤ に示す。尿蛋白 1 g/日程度のときにはできれば陰性化ないし少なくとも 0.3 g/日、尿蛋白 3 g/日程度では 0.5 g/日未満、5 g/日以上ときには何とか 2 g/日未満にして退院としている¹⁾。

●退院後の治療のすすめ方（⑥）

退院後には入院中にマスターした治療を継続

できているかどうかの確認が中心になる。顕性腎症では少なくとも4～6週ごとの通院が望ましい。毎回、体重、血圧、血糖値、HbA1c、尿糖定性、尿ケトン定性、尿蛋白定性に加え尿蛋白定量(g/gCr)も必要である。HbA1c、血圧が治療目標を達成できていれば尿蛋白定性試験は少しずつ減少していくはずである。

血糖・血圧が目標をクリアできているのに改

善の気配がなかったり、尿蛋白がむしろ増加するときにはたんぱく質過剰摂取があるとみて再指導する。また、血圧が上がるときには塩分の過剰摂取があるとみて再指導する。24時間蓄尿のうえ、たんぱく質摂取量、塩分摂取量を算出し指導に役立てる。1日3食の写真を持参させ、栄養士とともに分析することも原因解明の大きな手立てとなる。

◎症例提示

筆者らは1994年から、顕性腎症に対して、血糖コントロールを重視し、ACE阻害薬を中心に厳格な血圧管理、さらに低たんぱく質食の併用により尿蛋白の軽減を図る取り組みを開始した²⁾。ネフローゼ症候群を呈した2型糖尿病では4年を要したが、尿蛋白1g/日の緩徐進行1型糖尿病では約1年で尿蛋白が消失した。

症例1:2型糖尿病、女性、初回入院時63歳。

治療歴12年間の糖尿病で、両下肢の著明な浮腫のため当科を紹介され1995年1月入院。三大合併症はいずれも重症の2型糖尿病で、光凝固後であるが硝子体出血を認めた。

入院時所見:身長150cm、体重47kg。血圧164/78mmHg。HbA1c(NGSP)9.5%、尿蛋白4～6g/日、血清アルブミン2.6g/dLのネフローゼ症候群。クレアチニンクリアランス(Ccr)68mL/分。

治療経過:入院後、インスリン治療に変更し血糖コントロールは良好となった。血圧コントロールは難渋したがACE阻害薬にCa拮抗薬、さらに α 遮断薬を追加後、入院約30日で血圧は低下。以後尿蛋白が著明に減少し、血清アルブミンも上昇、やが

て降圧薬は減量が必要となった。この間も糖尿病性下痢や食欲不振などがあり入院は4か月に及んだが、尿蛋白は0.1～0.5g/日まで減少し退院。退院時ACE阻害薬使用後のCcrは43mL/分。血糖コントロールは退院後の1年間はHbA1c(NGSP)6.4～6.9%、2年目は6.4%前後、その後は5%台後半を維持。低血糖は無自覚性も含めほとんどなかった。定性でみた尿蛋白は、退院後2年は(++)～(+++)が続いたが3年目には(+)に減少し、4年目には(－)～(±)～(+),1998年12月から現在まで(－)を継続し、尿中アルブミンも正常値を維持している。病歴および他の糖尿病合併症より腎障害も糖尿病腎症である可能性がきわめて高いと考えられた。しかし、消失しないとされている尿蛋白が消失したことから他の腎疾患の可能性が指摘され、2000年1月腎生検施行(1回目)。半数の糸球体は硝子化、残存糸球体は結節状硬化を伴う糖尿病性糸球体硬化症と診断された。免疫染色により各種腎炎は否定された。Ccrは1996、1997年には30mL/分台、その後40～50mL/分を維持し腎機能の悪化はみられない。

とう によ う び ょ う り ん し ょ う
ヴィジュアル 糖尿病臨床のすべて

とう によ う び ょ う し ょ う
糖尿病腎症のすべて

2012 年 10 月 25 日 初版第 1 刷発行 © 〔検印省略〕

あら き えい い ち
編集主幹 荒木栄一

こ や だい す け
専門編集 古家大祐

発 行 者 平 田 直

発 行 所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

装丁・本文デザイン・DTP 白井弘志 + 藤塚尚子 (公和図書デザイン室)

印刷・製本 三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73382-1

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

- 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

- **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

- 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。