

特別寄稿 特集「糖尿病」

糖尿病性腎症における早期治療について

伊藤 亘

静岡赤十字病院 総合内科

I. はじめに

1998年以降、我が国における新規透析導入の原因として糖尿病性腎症は第1位となっており、その割合は実に40%以上を占めている¹⁾。健康寿命の延長、医療経済、社会的な観点からもその重症化を予防する事は最重要課題の1つであろう。このような背景の中で、2016年には日本医師会、厚生労働省、日本糖尿病推進会議において連携協定が締結され²⁾、プログラムの推進が行われている。

糖尿病性腎症重症化予防において早期診断、早期介入とその継続が占める役割は大きく、糖尿病、腎臓病専門医でなくとも特に初期段階においてその診療に携わる機会は少なくないと思われる。本稿では糖尿病性腎症の早期治療介入について解説する。

II. 検査と診断

典型的な糖尿病性腎症は、糖尿病の罹病が一定期間存在する事、尿潜血を伴わないアルブミン尿・蛋白尿が存在する事、網膜症などの糖尿病合併症が存在する事などを参考に臨床的に判断を行う。特に糸球体基底膜の透過性亢進と再吸収障害により生じる微量アルブミン尿が腎症の早期診断に広く用いられている。他、代替としてL-FABP、可溶性TNF受容体などのバイオマーカーについても研究が進んでいる。

腎症の確定診断には腎生検が考慮される。典型的な糖尿病性腎症の病理像では、びまん性の糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム領域の拡大等を認める他、細胞外基質の蓄積によるKimmelstiel-Wilson結節は本症において特異度の高い病変である³⁾。しかしながら、実臨床において全ての糖尿

病患者に腎生検を実施する事は非現実的であり、実際には上述した臨床診断に拠るところが大きい

III. 腎症の進行と早期介入

糖尿病性腎症は尿中アルブミン排泄量、もしくは蛋白量とGFRによって、第1期から第5期までに分類される⁴⁾。

第1期（腎症前期）ではGFR低下はなく、随時尿において尿中アルブミン30mg/gCre未満の時期とされる。糸球体過剰濾過により代償性に腎肥大を呈する事がある。

第2期（早期腎症期）においては上述のアルブミン排泄量が増加し、30~299mg/gCreの時期とされる。

第3期（顕性腎症期）ではさらに尿中アルブミンは増加し、300mg/gCreを上回るか、持続性の蛋白尿を認めるようになる。

第4期（腎不全期）以降はGFRの低下が顕著になり、透析開始以降が第5期（透析療法期）と定義される。

これまでに、Steno-2 studyやJ-DOIT3試験など、血圧、血糖、脂質などの多因子における早期介入による腎症の進行予防が示されてきた^{5,6)}。また、1型糖尿病患者を対象としたDCCT、2型糖尿病患者を対象としたKumamoto Study、UKPDS33の追跡調査として行われたUKPDS80に代表される様々な研究においても同様に血糖管理と細血管合併症の進行抑制の関連が提唱された^{7,9)}。ADVANCE試験¹⁰⁾のサブ解析においても血糖、血圧の管理による腎症進行の抑制効果が示唆されている。

これら多数行われている臨床試験の結果から

は、特に糖尿病の初期段階における管理状況が記憶され、後年に亘り細血管・大血管合併症の発症に関与している事も示唆されている。この効果は特に“Metabolic memory”と呼称され、早期における治療介入の重要性を示している。同時に、顕性腎症期以降においては血糖管理の腎症進行抑制に対する効果が明らかでない事も注目に値する。

IV. 治療方針

適正な体重の維持、運動、禁煙などの生活指導や口腔ケア、適正エネルギーの摂取や蛋白、食塩制限などの食事指導の重要性に関しては疑いがない。ここでは薬物治療、特に経口血糖降下薬と降圧薬について述べる。

1. 経口血糖降下薬

近年、この領域においてはGLP-1作動薬とSGLT2阻害薬が注目を浴びている。

GLP-1作動薬の1つであるリラグリチドは、標準的な糖尿病治療に上乘せして使用することにより顕性アルブミン尿の新規発症を抑制する効果が示されている¹¹⁾。しかしながら、既に進行した腎症に対する末期腎不全を抑制する効果は確認されていない。

SGLT2阻害薬は各種薬剤に関して報告がある。エンパグリフロジンを対象としたEMPA-REG OUTCOMEに始まり、カナグリフロジンにおけるCANVAS, CREDENCE, ダパグリフロジンにおいてはDECLARE-TIMI58, DAPA-CKDにおいて、腎保護作用が示されている¹²⁻¹⁶⁾。その他、SGLT2阻害薬には心血管イベント抑制効果、脂肪肝の改善効果に関する報告があり、その臓器保護効果について今後の更なる解析が待たれる。

2. 血圧管理

RENAAL, INNOVATION, IRMA-2などによってアンジオテンシンII受容体拮抗薬の臓器保護効果が示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。レニン・アンジオテンシン系(Renin-angiotensin system: RAS)阻害薬はアンジオテンシンIIによる交感

神経亢進、血管収縮を抑制する他、インスリン感受性改善効果や糸球体内圧の低下に伴う腎保護作用を有するとされる。一方で糸球体血圧の低下は時に急性腎不全を惹起する事が知られており、注意を要する。

V. おわりに

ここまで糖尿病性腎症に対する治療介入について述べた。早期からの血糖管理のみならず、食事、運動療法、血圧等の多因子への介入による腎症の進展抑制が大きく予後に関わる事を念頭に置いて診療にあたる必要がある。このような取り組みによって、腎症のみならず他合併症の予防、ひいては糖尿病患者における健康寿命の延伸が期待される。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). 日透析医学会誌 2020; 53: 579-632.
- 2) 厚生労働省. 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの改定について [internet]. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000121935_00001.html [accessed. 2021-9-30]
- 3) 和田隆志, 湯沢由紀夫. 糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き. 東京: 東京医学社; 2015. P.15-7.
- 4) 糖尿病成人症合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類2014の策定 (糖尿病性腎症病期分類改定) について. 日腎会誌 2014; 56: 547-52.
- 5) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580-91.
- 6) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. J-DOIT3 Study Group: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol

- 2017 ; 5 : 951-64.
- 7) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Geenuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86.
- 8) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 ; 23 (S2) : B21-9.
- 9) Holman RR, 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.
- 10) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 829-40.
- 11) Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018 ; 138 : 2908-18.
- 12) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117-28.
- 13) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644-57.
- 14) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2295-306.
- 15) Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes : an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 ; 7 : 606-17.
- 16) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators : Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436-46.
- 17) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 861-9.
- 18) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes : a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 657-64.
- 19) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-8.