

糖尿病性腎症治療の新展開

稲熊大城*

内容紹介

本邦の慢性腎臓病患者数は約1,300万人と推定されており、末期腎不全（透析・腎移植）ならびに心血管病の強力なリスク因子である。原疾患として、糖尿病性腎症は最も多く、今後増え続けることが予想される。高度のタンパク尿とそれによる全身浮腫を呈する典型的な糖尿病性腎症に加え、最近では尿所見に乏しいにもかかわらず腎機能の増悪が顕著な症例も多くなった。この非典型的な糖尿病性腎症は、糖尿病を基盤とした大血管障害の病態であるため、典型例と合わせて「糖尿病性腎臓病 Diabetic Kidney Disease: DKD」との概念が確立しつつある。治療に関して、食事療法、運動療法ならびに薬物療法による集約的治療が実施されるが、慢性腎臓病にも使用できる薬剤が増えてきた。

はじめに

全世界で糖尿病は増え続けており、特に日本が含まれる「西太平洋地域」は、世界で最も糖尿病人口が多い地域である。糖尿病性腎症による透析導入も依然増加しており、糖尿病性腎症進展予防に向けた取り組みがますます重要となってきている。

I. 糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病

糖尿病性腎症の臨床経過は、微量アルブミン尿、顕性タンパク尿（時にネフローゼ症候群）、腎機能低下、

そして末期腎不全となり、透析あるいは腎移植に至るのが典型的である。また、糖尿病性腎症の進行とともに網膜症あるいは神経症が進行する。腎不全まで進行した際の腎臓の画像所見としては、他の腎疾患では萎縮するのに対し、糖尿病性腎症では萎縮がなく、むしろ腫大気味のことがある。しかしながら、時代の変遷により、糖尿病性腎症の臨床像も変化を見せている。上記した典型的な臨床経過ならびに所見を示す症例以外に、顕性タンパク尿を伴わないままに腎機能が低下していく非典型例が増加してきていることが知られてきた¹⁾。これは、高齢者の増加に伴う動脈硬化疾患の増加によることが、大きな原因の一つであると考えられている。したがって、糖尿病性腎症に高血圧性腎硬化症が併存した形のCKDが多くなっている。以上の背景から、最近では「糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease: DKD)」という概念が生まれ、今後は定着していくものと思われる。ここで注意が必要なことは、糖尿病を併存している腎疾患がすべてDKDではないと認識すべきということである。たとえば、多発性嚢胞腎によるCKD患者に糖尿病が併存した場合、糖尿病合併CKDとなる。つまり、DKDは、糖尿病による微小血管症の典型である糖尿病性腎症と、大血管症である腎硬化症を包括する概念であることをイメージする必要がある²⁾ (図1)。

II. 糖尿病性腎症の早期診断とバイオマーカー

1. バイオマーカー

糖尿病患者において、良好な血糖管理が腎症発症の抑制になることは、Kumamoto研究³⁾をはじめ、いくつかのランダム化比較試験で明らかとなっている。さらに早期腎症に対する厳格な血糖管理は顕性腎症以降

—Key words—

糖尿病性腎症, 慢性腎臓病, 糖尿病性腎臓病

*Daijo Inaguma : 藤田医科大学 腎臓内科学

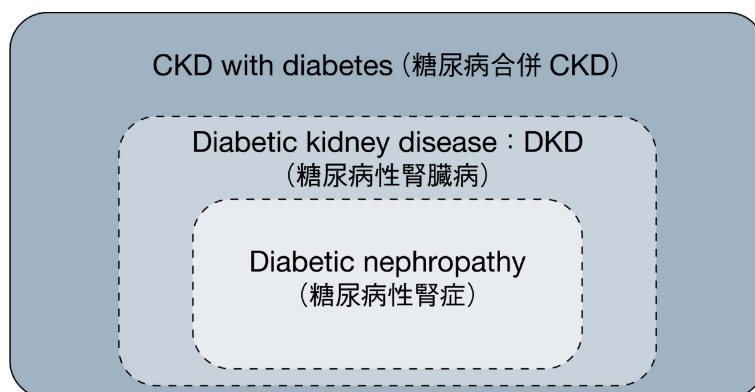


図1 糖尿病性腎臓病の概念図

(エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン2018より抜粋)

糖尿病による病態が腎機能の原因ではあるが、尿タンパクを認めないような非典型例を含めた概念である。明らかな他の腎疾患が存在する場合とは分けて考える。

への進行を抑制することも示されている。2014年糖尿病性腎症病期分類と CKD 重症度分類との関係を表1に示す^{3,4)}。いずれの分類においても、微量アルブミン尿の重要性が伺える。微量アルブミン尿は早期腎症の臨床的に優れたバイオマーカーとの位置づけで、頻用されている。バイオマーカーとは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」と定義されており、広義には日常診療で用いられるバイタルサインや、生化学検査、血液検査、尿検査、腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値や画像診断データなどが含まれる。またゲノム解析やプロテオーム解析が進んできたことによって、DNA や RNA、生体蛋白等に関連したさまざまなバイオマーカーが見出されている。バイオマーカーの役割は①疾患の危険度の評価②早期の非侵襲的なスクリーニングと診断③疾患の層別④予後予測および治療介入に対する反応性評価とされている。糖尿病性腎症を含む CKD は、①末期腎不全の予備軍②心血管病のリスクの問題点がある。したがって、CKD の治療および管理目的は上記2つのエンドポイントに達しないということである。しかしながら、ある程度進行した CKD に関しては、大きく経過を変えることは不可能である。そのため、治療介入によって可逆性である早期の段階での見極めが重要である。早期の段階で予後を見極め、適切な介入によって、疾患を進行させないようにするのが理想的であり、その見極めに有用なバイオマーカーが発見できれば、患者にとって福音となる。

2. 理想的なバイオマーカー

腎疾患の診断は、血清クレアチニン、尿素窒素、一般的な尿検査ならびに画像による形態評価などから、日常診療上は行われているが、正確性の観点からは不十分である。一方、腎生検は、診断に関してはゴールドスタンダードではあるが、侵襲的であり施行可能な症例は限定的である。糖尿病性腎症における理想的なバイオマーカーとは、腎障害が不可逆的な状況に陥る前に、さらにはアルブミン尿が検出される前に、簡便かつ廉価で検出されるものであるが、現時点でこれを完全に満たすものはない。さらに糖尿病は古典的にも心血管病の強い危険因子であり、腎予後のみならず心血管病についてのバイオマーカーとしても利用可能であればより理想的となる。これまでも糖尿病性腎症としてのバイオマーカーは、尿中あるいは血清を含めて、いくつか報告され検証されてきたので、以下に詳細を記す(表2)⁵⁾。示したバイオマーカーの多くは、正常アルブミン尿の病期から出現し、以後のタンパク尿や腎機能低下を予測することに役立つ。しかしながら、現時点でリアルワールドにおける臨床において、活用できるものは極めて少なく、まだまだ研究の段階であることは否めない。今後は、バイオマーカーとして優れたものであることに加え、通常の臨床に浸透しうるマーカーの登場に期待したい。

Ⅲ. 糖尿病性腎症の治療

1. 治療目標

糖尿病性腎症の治療目的は、①心血管系合併症発症伸展の予防ならびに生命予後の改善②腎機能低下の抑

表1 糖尿病性腎症病期分類（改訂）とCKD重症度分類との関係

	A1	A2	A3
	正常アルブミン尿 30未満	微量アルブミン尿 30-299	顕性アルブミン尿 300以上
G1 (≥90)	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
G2 (60-89)			
G3a (45-59)			
G3b (30-44)			
G4 (15-29)	第4期(腎不全期)		
G5 (<15)	透析		
	第5期(透析療法期)		

表2 糖尿病性腎症の発症と進行に関するさまざまなマーカーの特徴の要約（稲熊ら，日腎会誌59，2017改変）

表マーカー	サンプル	特徴	
糸球体障害マーカー			
アルブミン	尿	微量アルブミン尿の病期内の尿中アルブミン値は、末期腎不全の予測になる。ばらつきが大きく糖尿病性腎症の特異度が低い。自然退縮、微量アルブミン尿期内の $\Delta AER \neq \Delta GFR$	
IV型コラーゲン	尿	糖尿病性腎症早期からみられる。組織変化に一致する	
セルロプラスミン	尿	アルブミン尿出現前から尿中排泄が増える	
GFR		腎機能の最良の指標。正常高値内の GFR を推測する正確な方法はまだない。	
尿管障害マーカー			
NGAL	尿	尿中アルブミン排泄が出現する以前から尿中への排泄が増加する。	
$\alpha 1$ -MG	尿	比較的廉価で測定可能。	
KIM-1	尿	糖尿病性腎症早期の病態である糸球体過剰濾過においても尿中排泄が増加する。	
L-FABP	尿	測定が保険収載されており、一般臨床現場でも評価可能。正常アルブミン尿の糖尿病患者で尿中排泄量が増える。	
アンジオテンシノーゲン	尿	正常アルブミン尿の糖尿病患者で尿中排泄量が増える。	
シスタチン C	尿	筋肉量、年齢ならびに性別の影響を受けず、早期腎機能障害のマーカーとして、実臨床で利用される。	
NAG	尿	腎疾患の鑑別に日常臨床においても頻用される。	
炎症性マーカー			
炎症性サイトカイン	IL-6	血液・尿	糖尿病性腎症発症前あるいは早期から、血清レベルならびに尿中排泄が増加する。
	IL-8	血液・尿	
	IL-18	血液・尿	
	IP-10	血液・尿	
	TNF- α	血液・尿	
	TNF- α 受容体	血液	
成長因子	TGF- β	尿	治療により尿中排泄が減少する。
	CTGF	血液・尿	尿中アルブミン排泄ならびに GFR と関連がある。末期腎不全あるいは死亡との関連。
接着分子	ICAM-1	血液	尿中アルブミン排泄あるいは微量アルブミン尿発生と関連している。
	VCAM-1	血液	
Fetuin-A	血液・尿	アルブミン尿と GFR 低下に関連。	
可溶性 CD40 リガンド	血液・尿	糖尿病性腎症発症前に上昇する。	
ヒト $\alpha 1$ 酸性糖蛋白質	尿	糖尿病患者の正常アルブミン尿期から尿中排泄量が増加する。	
酸化ストレスマーカー			
8-OHdG	尿	糖尿病性腎症の進行と関連。	
ペントシジン	血液	微小血管病変と関連。	
尿酸	血液	治療ターゲットになり得る。尿酸値を対象とした腎疾患転帰介入試験が依然必要。	

制（末期腎不全への進行速度抑制）の2点が挙げられ、これはまさにCKDの治療目的とも一致する。糖尿病性腎症に対する集約的治療に関しては、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」に記載されている²⁾。これによると、生活習慣の修正（適切な体重管理、運動、禁煙、塩分制限食など）、血糖管理（HbA1c 7.0%未満）、血圧管理（130～80mmHg未満）、脂質管理（LDLコレステロール120mg/dL未満，HDLコレ

ステロール40mg/dL以上，中性脂肪150mg/dL未満）を推奨するとされている。塩分制限に関しては、従来のように1日6g未満が推奨され、それでも血圧が目標値に達しない場合、降圧剤を使用する。降圧剤の選択に関しては、「高血圧治療ガイドライン2014」などのガイドラインに記載されているように、糖尿病性腎症に関しては、数々のエビデンスのあるレニン・アンジオテンシン（RA）系抑制薬を第一選択に使用する⁶⁾。

糸球体におけるアンジオテンシンⅡ受容体は、主に輸出細動脈に存在する。糖尿病性腎症をはじめとするCKDでは、RA系が全身あるいは腎局所で亢進し、輸出細動脈を収縮させることで、糸球体血圧を上昇させ過剰濾過をまねき、最終的には糸球体硬化を引き起こす。したがって、RA系抑制薬を使用し、糸球体血圧を低下させることで腎保護につながる。RA系抑制薬のみで十分な降圧が得られないこともあり、その場合にはカルシウム拮抗薬あるいは利尿薬を併用する。

2. CKDを有する糖尿病性腎症の血糖管理

先述したように糖尿病性腎症患者における血糖管理はHbA1c 7.0%未満を目標にするが、いくつかの問題点がある。本目標値は早期腎症から顕性腎症への進行を抑制するエビデンスはあるが、低血糖が起りやすく、はたしてイベント抑制につながるのか、逆に生命予後を悪化させているのかについて不明な点が多い。また、CKDに合併する腎性貧血は、腎から分泌されるエリスロポエチンの相対的な不足により発症するが、尿毒症環境下における赤血球寿命の短縮も一因であり、そのためにHbA1cは過小評価されやすくなり、真の管理を反映しない可能性もある。そのためにグリコヘモグロビンを評価に使用することもある。

3. 薬物治療

経口糖尿病薬には腎障害時に使用できない、あるいは用量調整が必要な薬剤が少なくないので、処方の際には慎重を期する⁷⁾(表3)。DPP4阻害薬は、最も使用頻度の高い薬剤であり、低血糖が少なく安全性の高いことが特徴であるが、腎機能低下時の薬物代謝に関しては、薬剤の種類によって異なるので注意を要する。また最近、使用頻度の高くなった薬剤にSGLT2阻害薬がある。本薬剤は、糸球体で濾過されたグルコースの尿細管での再吸収を阻害することで血糖降下作用を

発揮する。現時点では腎機能の中等度以上低下したCKD患者に対しては使用されないが、いくつかの臨床研究において、糸球体輸入細動脈拡張を抑制し糸球体血圧を低下させることによる腎保護作用が想定されており、今後の研究結果に期待したい。

おわりに

糖尿病性腎臓病という新たな概念が登場し、ますます包括的な管理の重要性が認識されつつある。糖尿病に対し以前と比較して、腎機能障害時でも使用できる薬剤が増え、管理は良くなっているように思われるが、未だに透析導入の第一原因であることに変わりなく、今後も腎領域における最重要病態の一つである。

文 献

- 1) Yokoyama H, et al : Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes : the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1212-1219.
- 2) 東京医学社 : エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 日本腎臓学会, 2018 ; 104-110.
- 3) 糖尿病性腎症合同委員会 : 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訂)について, 日腎会誌, 2014 ; 56 : 547-552.
- 4) 東京医学社 : CKD診療ガイド, 日本腎臓学会, 2012 ; 1-4.
- 5) 稲熊大城, 他 : 特集・糖尿病性腎症 バイオマーカーの進歩, 日腎会誌, 2017 ; 59 : 65-73.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2014, 67-72.
- 7) 和田隆志 : 糖尿病性腎臓病の診かた, 考えかた, 中外医学社, 2018 ; 166-167.

表3 経口血糖降下薬と腎機能障害（和田隆志編集 糖尿病性腎臓病の診かた、考えかた・CKD診療ガイド2012・各社添付文書およびインタビューフォームより）

	薬剤名		Ccr (mL/分)			透析
	一般名	製品名	>50	10~50	<10	
スルホニル尿素 (SU) 薬	グリベンクラミド	オイグルコン, ダオニール	1.25~10mg 分1~2	重篤な腎機能障害患者は禁忌 (腎機能が低下すると一定の臨床効果が得られない上, 低血糖等の副作用を起こしやすいため)		
	グリクラジド	グリミクロン	20~160mg 分1~2			
	グリメピリド	アマリアル	維持量 1~4 mg 最大投与量 6 mg 分1~2			
速効型インスリン 分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス	270~360mg 分3 食直前	減量の必要ないが 慎重投与	禁忌	
	ミチグリニド	グルファスト	15~30mg 分3 食直前	慎重投与であるが, 血糖値を モニターしながら投与可能		
	レバグリニド	シュアポスト	0.75~3 mg 分3 食直前	腎機能正常者と同じだが, 重度の腎障害では慎重投与		
α グルコシターゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ	150~300mg 分3	腎機能正常者と同量を慎重投与		
	ボグリボース	ベイスン	0.6~0.9mg 分3			
	ミグリトール	セイブル	150~225mg 分3			
ビグアナイド系薬	メトホルミン	メトグルコ	500~2,250mg 分2~3	Ccr<45mL/分: 慎重投与 Ccr<30mL/分: 禁忌		
	プロホルミン	ジベトス	100~150mg 分2~3	Ccr70mL/分未満は, 血糖値のみならず 乳酸アシドーシスの危険があるため禁忌		
チアゾリジン薬	ビオグリタゾン	アクトス	15~45mg 分1	慎重投与	我が国では禁忌 (海外 では常用量で使用可能)	
DPP-4 阻害薬	シタグリブチン	グラクティブ, ジャヌビア	50~100mg 分1	30≤Ccr<50: 25~50mg 分1 Ccr<30: 12.5~25mg 分1		
	ビルダグリブチン	エクア	50~100mg 分1~2	腎機能正常者と同じか50mg 分1を慎重投与		
	アログリブチン	ネシーナ	25mg 分1	Ccr≥30: 12.5mg 分1 Ccr<30: 6.25mg 分1	6.25mg 分1	
	リナグリブチン	トラゼンタ	5 mg 分1	腎機能正常者と同じ		
	テネグリブチン	テネリア	20~40mg 分1	腎機能正常者と同じ		
	アナグリブチン	スイニー	200~400mg 分2	Ccr<30mL/分: 100mg 分1		
	サキサグリブチン	オングリザ	2.5~5 mg 分1	Ccr<50mL/分: 2.5mg 分1		
	トレラグリブチン	ザファテック	100mg 1週間に1回	30≤Ccr<50: 50mg 1週間に1回 Ccr<30: 禁忌		
	オマリグリブチン	マリゼブ	25mg 1週間に1回	重度腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m ² 相当) では 12.5mg 1週間に1回		
SGLT2 阻害薬	イブラグリフロジン	スーグラ	50~100mg 分1	中等度腎機能障害: 投与の必要性を慎重に判断 (効果が十分に得られない可能性あり) 高度腎機能障害: 使用しない (効果が期待できない)		
	ダバグリフロジン	フォシーガ	5~10mg 分1			
	ルセオグリフロジン	ルセフィ	2.5~5 mg 分1			
	トホグリフロジン	アブルウェイ, デベルザ	20mg 分1			
	カナグリフロジン	カナグル	100mg 分1			
	エンバグルフロジン	ジャティアンス	10~25mg 分1			

