

表2 DNETT-Japan における治療法と目標値

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA _{1c} <6.5%	HbA _{1c} <5.8%
血圧管理	<130/80mmHg	<125/75mmHg ACE 阻害薬, ARB を使用 家庭血圧測定
脂質管理	LDL コレステロール<120mg/dl	LDL コレステロール<100mg/dl スタチン系薬剤を使用
食事：エネルギー	25~30kcal/日	30kcal/日
タンパク質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	6 g/日	5 g/日
その他		服薬指導, 禁煙指導, 生活指導

略語：巻末の「今月の略語」参照

導入または腎移植，死亡を複合エンドポイントとして，集約的治療法における腎症の進行阻止を検討する（図3）。

治療目標値は，従来両方群では糖尿病学会からの治療ガイドに準拠しており，集約的治療法群の場合はより厳しい目標設定をしている（表2）。薬剤としては，従来療法群の場合は登録時の薬物治療を継続して行うが，集約的治療群においては降圧薬として ACE 阻害薬または ARB を，高脂血症薬として HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）を，サプリメントとしてマルチビタミンを用いる。このように DNETT-Japan では，チーム医療によって可能な限り積極的な介入を行うことにより，腎症の進展阻止・寛解が可能か否かを検証することを目指している。

おわりに

我が国における糖尿病性腎症の治療を議論するに当たって，最大の問題は日本人におけるエビデンスの不足である。このため，我が国においても大規模臨床研究を推進する必要がある。DNETT-JAPAN は現在症例登録中であり，多くのご施設からの参加をお待ちしている。

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 (2004年12月31日現在). 日本透析医学会, 東京, 2004.
- 2) 槇野博史 編著: 糖尿病性腎症は軽快するか? わかる糖尿病性腎症, p1-6. 診断と治療社, 東京, 2001.
- 3) Amanda I, et al: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63: 225-232, 2003.
- 4) The EUCLID Study Group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 349: 1787-1792, 1997.
- 5) Ruggenti P, et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004.
- 6) ARB による心血管系および腎保護作用のさらなる可能性を求めて -ROADMAP への期待-. *Medical Tribune*, 2004.
- 7) Gæde P, et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Lancet* 353: 617-622, 1999.
- 8) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2

- diabetes. N Engl J Med 348: 383-393, 2003.
- 9) Gæde P, et al: Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant 19: 2784-2788, 2004.
- 10) 赤井裕輝, 他: 糖尿病性腎症は軽快するか. 腎臓 24: 70-77, 2001.

Intensified Multifactorial Intervention Such as Blood Glycemic, Blood Pressure
and Lipids Control and Diabetic Nephropathy Remission and Regression
Team Trial (DNETT)-Japan

Hirofumi Makino, Kenichi Shikata
Department of Medicine and Clinical Science,
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmacological Science

慢性腎疾患の診断と管理 —腎不全の進展予防と心血管イベントの 発症予防をめざして—



岩本 安彦 東女医大・第3内科=司会

伊藤 貞嘉 東北大・内科病態学

槇野 博史 岡山大・腎・免疫・
内分泌代謝内科学

木村玄次郎 名市大・臨床病態内科

下条 文武 新潟大・腎・膠原病内科

(発言順)

平成17年12月17日(土)収録

岩本(司会) 本日は、腎疾患から腎不全への進展をいかに予防するかということと、もう1つ慢性腎疾患が心血管イベント発症のリスクとして重視されていることを、広く会員の先生方に理解いただくために腎臓の専門家にお集まりいただきました。

■慢性腎疾患とは

●慢性腎疾患の概念

岩本 まず初めに chronic kidney disease (CKD), 以下「慢性腎疾患」という言葉で統一させていただきます^(脚注)が、慢性腎疾患の概念から、伊藤先生、ご説明いただけますか。

伊藤 2000年に、National Kidney Foundation (NKF; 米国腎臓財団)がCKD, 慢性腎疾患という新しい概念を提唱しました。

Framingham 研究のような大規模な疫学調

査によって、中程度の腎機能障害、血清クレアチニンで1.5mg/dl 前後の腎障害がある方の心血管事故の発症率が高いことが明らかになってきました。GFR (糸球体濾過率)では60ml/分ぐらいから心血管事故の率が高くなる、さらにその後の調査で、尿蛋白や微量アルブミン尿を示す患者も、心血管事故を起こしやすいことが分かってきました。

また、以前から腎臓病に関しては、尿蛋白があると末期腎不全に進みやすいことも明らかになっています。尿異常を示す人たちやGFRが60を割る人たちは危険な群であるとして、従来は個別の疾患名を付けていたものを症候群として取り扱おうということから、慢性腎疾患という概念が出てきたのです。

GFR60を区切りとした背景としては、第1に、GFRが60であればまだ十分に介入の余地があること、第2に、GFRがさらに低下するとわれわれが一生懸命介入しても、なかなか腎不全の発症を防げないということが基に

CKD: 日本腎臓学会では「慢性腎臓病」と訳して用いている。



岩本安彦(いわもと・やすひこ)：東京女子医科大学医学部教授
(第3内科学)・同大糖尿病センターセンター長。
昭和46年東京大学医学部卒業。
主研究領域／糖尿病の成因，治療。

あるのだと思います。

さらに、GFRを推定する簡便な計算式を提示することで、血清クレアチニンが少し上がっている程度でも、実はGFRはもっと低下していることがあるということ、分かりやすく示そうとしています。

現在は、国際的にCKDの重要性を広げようという活動が展開されているところです。

●慢性腎疾患のステージ分類

岩本 次に、腎機能検査とも関係すると思いますが、慢性腎疾患のステージ分類について、榎野先生にお聞きしたいと思います。

榎野 先ほど伊藤教授がおっしゃったように、CKDのステージ分類の特徴は1つの疾患に偏ることなく、腎臓病全体を広く集めて、診療の観点から分類しようということです。共通の項目として、腎機能という面からGFRの値を15もしくは30の倍数で分け、5つのステージに分類しています。

のちほど下条先生がGFRの算出方法をお話しになると思いますが、米国では血清クレアチニン等を用いて、MDRD (modification of diet in renal disease)の計算式とか、クレアチンクリアランスを代用するCockcroft-

Gault 計算式に基づいて求めたGFRで5つのステージに分けます(本誌2327ページ表2参照)。

ステージ1は、GFRが正常、もしくは上昇した範囲も入るのですけれども、90で切っています。

ステージ2はGFR60~89で、ごく軽度のGFRの低下になります。

GFRが60以下であれば明らかにGFRの低下を意味しており、尿異常がなくてもCKDになり、ステージ3としています。

ステージ4は、重度のGFRの低下で15~29の範囲です。15未満のステージ5は腎不全、もしくは透析に入ってしまう段階です。

2004年に発表された(*N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305)データでは、46万人に及ぶ多数の対象のなかで、生存率、心血管病の発症および入院というイベント発症をGFRのステージ分類で比べた結果、GFRの低下につれて、心血管疾患の発症、入院、死亡が増えているということでした。

CKDのステージ分類はリーズナブルであるといえるかと思います。

木村 少々追加しますと、今説明いただいたCKDのステージ分類は、それまでの国際的な4期分類に、正常の腎機能であっても腎疾患が確かにあるという、そういう時期を1期として独立させたのです。こういう時期こそ、介入して回復させることが重要であり、しかも、たとえ腎機能が正常であっても腎疾患があるだけで心血管事故が増えることを強調し、一次予防にスタンスをシフトしていると考えられます。

さらに大事なことは、その上に0期というステージが提唱されていることです。これは、腎疾患はいまだ存在しないが腎疾患になりやすいリスクが働いているというステージで

す。たとえば高血圧、糖尿病、高齢、腎疾患の家族歴がある、さらに腎毒性の薬剤を使用しているというような、腎疾患に対して非常にハイリスクな群は0期と認識して、少なくとも6か月に1回、あるいは1年に1回はアルブミン尿や血清クレアチニンをチェックして、腎疾患になっていないかどうかをスクリーニングする。さらに、腎疾患にならないようなリスク軽減療法も徹底しなさいということを提唱しています。

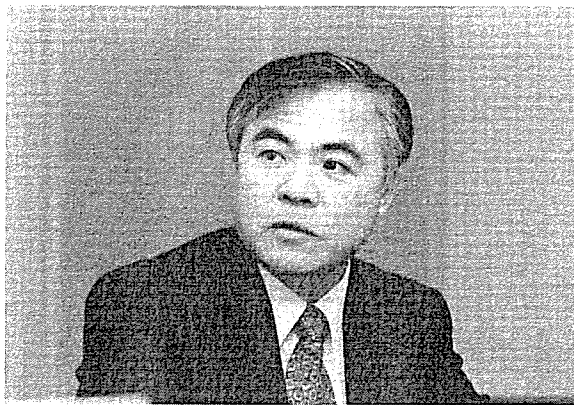
岩本 そうすると、腎機能障害を引き起こすような基礎疾患があるだけで、腎機能が正常であっても、0期という形で注意を喚起しようということですね。

木村 そうですね。これと同じことが米国のAHA (American Heart Association) の心不全の病期分類でも「まだ心不全はないけれども、なりやすい、ハイリスク群をA群と認識しなさい」となっていて、共通する考え方だと思います。

岩本 ここで榎野先生に改めて確認の質問をさせていただきたいのですが、CKDという状態はこのステージ分類で3以上のものと考えてよいのですか。

榎野 先ほど申しましたように、1期は尿異常、たとえば微量アルブミン尿が出る場合、多くの場合GFRは正常ですので、1期、2期に含まれますが、CKDといえます。3期であればGFRは60未満になってしまって、尿異常の有無を問わずにCKDとなるということです。

伊藤 追加しますと、3期であれば、高血圧があろうがなかろうが、尿異常があろうがなかろうが、すべてCKDになるわけです。それより軽いステージの1期、2期に関しては、たとえば尿異常があるとか、CTを撮ってみたら腎臓が片方小さいとか、何かしら腎臓に関



伊藤貞嘉(いとう・さだよし)：東北大学大学院医学系研究科教授(内科病態学)。昭和54年東北大学医学部卒業。主研究領域/腎臓学・高血圧。特に腎血行動態とレニン-アンジオテンシン系。

する異常があるものはCKDとして定義するということです。

下条 1つはGFR60未満、もう1つは、腎機能の異常を示す尿蛋白など何らかの異常がある場合は、GFRの低下に関係なくCKDとする、これら2つのクライテリアのどちらかを満たせばCKDとする。

慢性腎疾患の検査・診断・疫学

●腎機能の簡易評価法

岩本 それでは慢性腎疾患をどのように評価していくか、下条先生、お願いいたします。

下条 CKDの診断に関していちばん重要なのはGFRの評価です。ご存じのようにゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランスを用いてGFRを求めることは臨床の現場では不可能です。Common diseaseといえるCKDをより早期に診断する簡便な方法として、現在では血清クレアチニンを用いて、GFRを推定しようということが国際的にも一般化しつつあります。

特に欧米では、血清クレアチニンと年齢か



横野博史(まきの・ひろふみ)：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授(腎・免疫・内分泌代謝内科学)。昭和50年岡山大学医学部卒業。主研究領域／腎炎・糖尿病・高血圧・膠原病による腎障害。

ら推算するMDRDの式が標準化され、使われています(表1)。

古典的にはCockcroft-Gaultの式がクレアチンクリアランスを推定する目的でかなり一般的に使われてきました。GFRという意味ではMDRDの式が標準化されているのですが、両式ともいくつかの問題点があります。

Cockcroft-Gaultの式では年齢と体重、血清クレアチニン値から求めるわけですが、日本人で検討しますと、成人ではクレアチンクリアランスが比較的良好に反映されるのですが、高齢者では低く評価してしまうという欠点があります。

一方、米国で提唱されたMDRDの式を日本人に当てはめると、非常に高く出てしまう

ということ、すなわち人種差があるということが問題点としてあります。

日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会(委員長：松尾清一名古屋大学教授)で検討したところ、MDRD式を日本人に適用しようとすると0.881を掛けないと合わない。そういった欠点があります。日本人において血清クレアチニン値からより正確な推定GFRを求める式については、MDRD式も含め、学会において検討が始まったところです。

もう1つの問題は、血清クレアチニン値の測定です。欧米ではまだヤッフエ法が一般的で、日本では酵素法が多い状態です。日本でもヤッフエ法で測っているところがありますが、ヤッフエ法、酵素法のいずれにしても、意外と施設間差があり、標準化する必要があります。

岩本 いずれにしても、実地医家の先生方がクレアチニンを外注で測る際には、MDRD-GFRの値もデータとして得ることができるのですか。

下条 このCockcroft-Gault式の変形で、わが国ではHorio式というのがあるのですが(本誌2330~2334ページ参照)、計算式を電卓に入れると、簡単に変換するというシステムが普及しつつあります。たとえば年齢や体重を入れると、すぐGFRが出てくる。腎臓学会でもこれが普及するように今努力しています。

表1 血清クレアチニン値に基づいて糸球体濾過率(GFR)を推定する

Cockcroft-Gaultの式
$C_{cr} \text{ (ml/分)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times S_{cr}} \times (0.85 \text{ if female})$
MDRDの式
$GFR \text{ (ml/分/1.73m}^2) = 186 \times S_{cr}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$

Ccr；クレアチンクリアランス。Scr；血清クレアチニン。年齢は歳、体重はkgで示されている。

(Sarnak MJ, et al: *Circulation* 2003; 108: 2154-2169より引用)

木村 ここで忘れてならないこと、実地医家の先生方にお伝えしたいことは、GFR と血清クレアチニンの関係は双曲線状になっているため、初期にはGFRが大きく低下しないと、血清クレアチニン値が上がり始めないのです。逆に、末期にはGFRが少し下がっただけで、血清クレアチニン値が大きく跳ね上がるという、そういう特徴があるわけです。したがって、初期の段階での血清クレアチニン値からGFRを推定するところには、非常に大きな誤差を伴うということです。

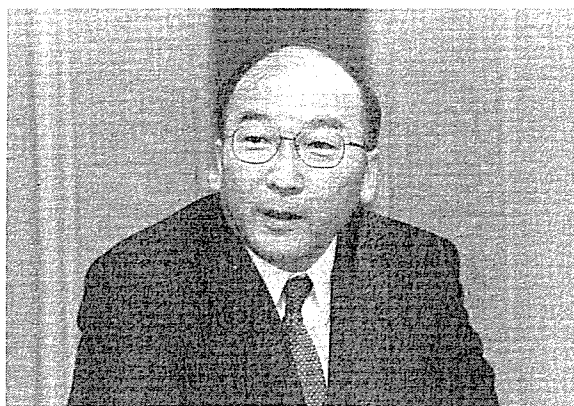
さらに忘れてならないことは、一般に健常人では糸球体濾過面積の半分しか使っていないのです。濾過機能が低下してくると、糸球体濾過面積の残りの部分まで使われるようになってくる。すなわち、健常人では濾過表面積の半分しか使っていないのですが、腎機能が悪くなってくれば全部使うようになる。

ですから、糸球体の濾過能力がかなり落ちても、GFRは落ちてこない。予備能がある。さらに濾過できなくなってくると、今度は糸球体血圧を上げることによって、濾過能は悪いけれども、GFRを正常に維持することができる。さらに全身の血圧を上げさえすれば、たとえ糸球体濾過能が低下していても、GFRを正常に維持することができるという、そういう代償機転が初期の段階では少なからず起きているのです。

したがって、血清クレアチニンだけをマーカーにして腎機能を推定していこうとするには、限界があることを十分認識しておく必要があると思います。

下条 確かに限界はあるのですが、簡便で、日常診療のなかで簡易にGFRを推定するには、血清クレアチニン値は良いマーカーの1つです。

木村 たとえGFRが全く正常であっても、



木村玄次郎(きむら・げんじろう)：名古屋市立大学大学院医学研究科教授(臨床病態内科学)。
昭和48年大阪大学医学部卒業。
主研究領域/腎と高血圧。

腎生検でみると腎臓はかなり破壊されている、そういうステージが少なからずあることは熟知しておく必要があると思います。

伊藤 たぶん次の診断のところでそういう話になると思いますけれども、腎機能が少し悪くなるのが心血管リスクとしては大きいということを見るためには、簡易式を使用し、早めに気付いてほしいということだと思うのですね。

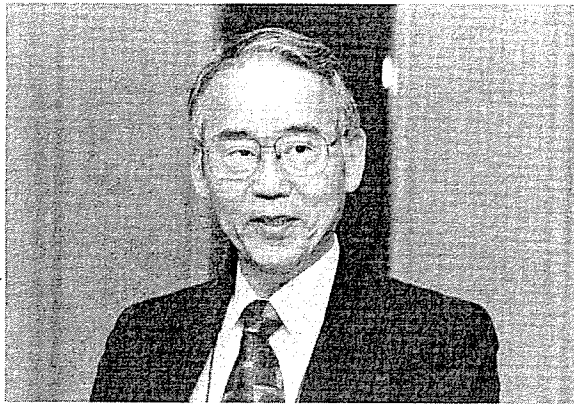
Cockcroft-Gault式でもMDRD式でも、もっと簡単にいうと、体重÷クレアチニンでも、腎機能の低下に気付くための入り口としては良いかなと思います。まずCKDの概念の基本は、とにかく早く気付いてほしいということですから。

●慢性腎疾患の診断

岩本 それでは、今の評価法を踏まえて、伊藤先生、もう少しCKDの診断についてお話しいただけますか。

伊藤 腎疾患は腎機能が正常なうちに診断してほしい、気付いてほしいということがいちばん大きいと思います。

たとえば、クレアチニンが2を超しますとほとんど腎生検をしない。それ以上のステー



下条文武(げじょう・ふみたけ)：新潟大学大学院医歯学総合研究科教授[腎・膠原病内科学(第2内科)]・同大医歯学総合病院病院長。昭和43年新潟大学医学部卒業。主研究領域/腎臓内科学。

ジでやっても、有効な治療法がないということなのです。腎臓機能が全く正常で、ネフロンの数も失われていないときに気付いてもらうのがいちばん良いわけですね。

そうしますと、腎機能よりも、尿のマーカーがいちばん有効ではないかと思うのです。尿蛋白や潜血が続くようであれば、きちんと腎臓の専門の医師のところに行って、腎生検を含めた検討をしていただくことが大切ではないかと思います。

そういう理由で、CKDにおいても、微量アルブミン尿を含めて尿異常に力点を置いているのです。診断のまず第1歩は尿で、私は「尿は語る」という話を時々するのですが、とにかく尿ほど腎臓のことを反映してくれるものはないのです。まず尿の所見をよく診ていただくことが腎疾患の診断のいちばんの手がかりだと思います。

それと同時に先ほど下条教授がお話しなさいましたように、腎機能を評価しておかなければなりません。GFRが少し低下してきているようなときはやはりCockcroft-Gaultなり、MDRDなりの式で計算して、リスクが高い患者には、積極的に介入していくということに

なるのだと思います。

CKDの患者は、腎臓病以外のリスクをもっている可能性があります。GFRが60を割りますと、貧血が出てきたり、コレステロールの質の異常が起こったり、耐糖能異常が起こったり、いくつかのリスクが重なってくる可能性があります。GFRが60を割るようなときには、全身のリスクを一度きちんと評価することが必要になってくると思います。

岩本 腎疾患の早期診断という立場からは、ただクレアチンを測っているだけではむしろ遅く、やはり尿の所見が第1歩であることを強調していただいたと思います。

●慢性腎疾患の疫学

岩本 ではここでCKDのステージ分類に関して、各ステージの比率について、木村先生、いかがでしょうか。

木村 私が知る限りでは日本ではまだ疫学調査がなされていないので分からないのですが、米国ではスペクトラムが発表されていて、各ステージにどれだけの患者数があるかということが詳細に調べられています。

それに対して、日本を11の地区別に調べてみると、人口当たりの末期腎不全の発症率に明らかな地域差があるということが分かってきました(本誌2438~2439ページ参照)。同一民族にもかかわらず地域差があるという事実を、素因ではなかなか説明しにくいのではないかなと思うわけです。そこで、まず原疾患別にみた末期腎不全の地域差を検討したところ、遺伝的な腎疾患である多発性嚢胞腎に基づいた末期腎不全については、全く地域差がないということが分かりました。

興味深いのは慢性糸球体腎炎と、糖尿病性腎症に基づいた末期腎不全の地域差は全く同じだということです。これらの事実を、腎不全の進行を促進させる、あるいは抑制する因

子に地域差が存在して、それらの因子がどの腎疾患にも共通に働いているから、異なる原腎疾患にもかかわらず、同じ地域差が発現していると考えざるをえないと思います。

私が知る限り、日本全体をみて、先ほどのステージ分類ごとにどの程度の患者数が存在しているのかということ、これから明らかにしていこうというところだと思います。

2005年の日本腎臓学会総会で、CKDの小委員会から発表されたデータによれば、推定GFRで検討してみると、米国の分布は大体GFR100ml/分/1.73m²を中心とする正規分布をしているのに対し、わが国では大体70ml/分/1.73m²をピークとした分布をしている。国際的なGFR60ml/分/1.73m²をcutoffとしてみると、何と全国民(成人)の20%がCKDとなる。ステージ分類でいうと、ステージ3以上のCKDが成人の20%を占めることになってしまう。

つまり、米国ではステージ3が4.3%とされているのに比べて、日本ではきわめて多いことになってしまいます。わが国で米国と同様にGFR60未満でCKDと定義すること自体が妥当であるかどうか、今後検討しなければいけない問題だと思います。

岩本 私どもの糖尿病センターで糖尿病患者に限定して各ステージの分布をみたところ、ステージ1よりも2のほうが非常に多いという分布になりました。GFRの分布が米国と日本で違うからでしょうか。これは補正したうえでの計算ですので、今後検討していかなければいけないと思いますが、何かご意見はありますか。

伊藤 日本腎臓学会が出したMDRD式の問題点は、腎機能が良好な例では計算式で得られた値が本来の値より低くなってしまいます。実際は90、100あるのに、80とかの

低い値として算出されてしまいます。

ですから1、2というようなステージを知るためには、このMDRD式は使用できないのです。今回の調査ではGFR60以下をできるだけ正確に判定するために補正式を作ったので、ステージを知るためにはむしろCockcroft-Gault式のほうがよいかもしれません。

先ほど木村教授のお話にありましたように、日本人成人の約20%近くがステージ3以上ということが、本当に正しいのかどうか。さらにもう1つの問題は、年齢別にみまると、70歳代、80歳代の人ほとんどがステージ3以上ということになってしまうことです。高齢社会を調べる場合には非常に大きな影響があると思います。

榎野 私もその小委員会のメンバーに加わっていたのですが、MDRD式は日本人に本当に使えるかどうか。確か中国でも、日本と同様にMDRD式を用いてGFRが低値になっているデータが出てきています。MDRD式は、もともと米国人に当てはめた式で東洋人に合うのかどうか。また、米国ではステージ3以降が心血管系のリスクファクターになるということですが、日本人で60を切っている人にとって、実際に心血管系のリスクファクターになっているか見極めていかなければいけない。今後そのような検討が必要になると思います。

■腎不全の進展予防をめざして

●慢性腎疾患の進展機序

岩本 腎臓に何らかの異常がある患者をフォローしていく場合、何と言っても、いかにして腎不全にならないようにするかという治療を考えるとと思います。このへんで、腎不

全への進展予防に話を移していきたいのですが、伊藤先生、慢性腎疾患が進展する機序について、原疾患によって違うかもしれませんがお願いいたします。

伊藤 原疾患によって違うところはもちろんあります。たとえば糖尿病と腎炎では免疫の機序が関係するかどうかというような、大きな違いがあります。しかし、Brenner(ハーバード大学教授)たちは血行動態が非常に重要であるという説を出していきまして、たぶん正しいということになっています(Kidney Int 1996; 49: 1744—1777)。

先ほど木村教授が言われましたように、糸球体の障害が起こりますと、残っている糸球体がそれを代償するように働くわけですね。今まで100人で働いていたのが50人になる。しかし、同じ分だけ仕事をしなければいけないので、1人が2倍の仕事をするということになるわけです。そうしますと、GFRを保つために濾過面積を増やす、糸球体の血圧を上げる、また肥大するということが起こります。糸球体の血圧が上がると、当然、糸球体内の組織障害が起こってきて、糸球体が損傷を受けていくというようなことになります。これに対して、血圧が高いことも寄与することになります。

もう1つは糸球体の血圧が高くなり尿蛋白が出てきますと、尿蛋白が尿細管を流れていく間に、特に近位尿細管がその蛋白を処理しようと、いろいろなプロセスを起こします。そのときに蛋白の負荷が非常に多くなりますと、炎症反応が起こってきて、尿細管間質がやられてくる、すると循環も障害される、というように悪循環に陥っていくことが分かっています。

その過程におきまして、たとえばアンジオテンシンIIなどは、輸出細動脈を収縮させて

糸球体血圧を上げる、炎症反応を増幅させる、さらに糸球体や血管系、尿細管系でも酸化ストレスをたくさん作るというようなさまざまな悪さをしまして、腎障害が坂を転がるように進行していきます。

このようなことがさまざまに関係して糸球体障害が起こっています。

岩本 先ほど話題になりましたように、糸球体には予備能といいますか、かなりキャパシティがあるということですね。それで何らかの機転があって、腎障害が進んでいく過程では、むしろ代償機転が働くわけですが、それが逆に増悪的に働くといいますか、悪循環になりうると理解してよいですか。

伊藤 今まではそれ相応の仕事をしていたのが、ひとつひとつに対して過剰負荷がかかって、そのために破綻していくということではないかと思います。

岩本 原疾患にかかわらず、基本的なところを糸球体機能、あるいは間質も含めてお話しいただきました。

●慢性糸球体腎炎の治療

岩本 次に原腎疾患別に、特に治療という観点にシフトしてお話をいただきたいと思います。慢性糸球体腎炎、これは病気そのものとしてはいちばん多いと思うのですが、その治療について、下条先生、お話しいただけますでしょうか。

下条 原発性の糸球体腎炎のなかで慢性に経過するものを慢性糸球体腎炎と呼んでいるわけですが、以前は透析を導入する患者の大部分が原発性の慢性糸球体腎炎でした。最近は糖尿病性腎症がいちばん多くなってきたのですが、慢性糸球体腎炎の重要性は現在も依然として変わらないと思います。

診断は、尿蛋白の出現や血尿、あるいはそれらの両者の出現がスタートになるわけです

けれども、1番のポイントは病理形態学的にどういった病変を示すかということです。病理形態学的診断には腎生検はどうしても必要です。

特にIgA腎症が慢性糸球体腎炎の3割ないし4割を占めて、重要な疾患として位置付けられます。

最近が高齢者が増えてきていますので、高齢者特有の糸球体腎炎、たとえば膜性腎症とか急速進行型の腎炎というものを念頭におくことが大切です。それらの確定診断にはやはり腎生検が必須です。

さて、慢性糸球体腎炎の治療には3つの柱があります。1番は生活の規制、2番目は食事療法、3番目が薬物療法です。ここで強調したいのは、食事療法では蛋白と食塩の制限が大切であることです。それ以上に重要なのが血圧のコントロールです。糸球体腎炎のいかなるステージにおいても、血圧コントロールはきわめて重要で、強調しすぎることはないと思います。

腎炎そのものの治療は、現在では副腎皮質ステロイド薬が主流で、早期にしっかり適切な量を使うというのが一般的です。できるだけ長期間使う、副作用をコントロールして治療する、それらに加えて最近では腎保護薬として知られるACEI（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）やARB（アンジオテンシンII受容体拮抗薬）をできるだけ早い時期に適切に使っていくことが、糸球体腎炎における治療の基本です。

岩本 慢性糸球体腎炎の治療について付け加えることはありますか？

伊藤 実地医家の先生方のための情報として、腎炎の診断と治療は専門の医師にまずきちんとやっていただくということが第1だと思います。そのあとのフォローを実地医家

の先生方にやっていただく、そして、どういうポイントでもう一度専門の医師に診てもらえるのかなどをあらかじめ取り決めて、病診連携をきちんと行うということが、腎炎の治療成績と、患者の予後を良くするためには非常に大切なことだと思います。

岩本 多くの実地医家の先生にとって、腎疾患の患者を腎臓の専門家にお診せする時期は相当腎不全が進んでから、さらには透析が近いと思ってからというケースが少なくありません。その段階では、透析専門医に紹介するということになりかねないわけです。そうではなくて、原疾患の診断も含めて、適切な時期に専門家の意見を求めたうえで長期的に管理していくことが大事ではないかと思いません。

下条 早い時期に脱落しないように、長期に管理するということが重要です。

岩本 自覚症状がない病気だけに、放置してしまうことがしばしばあるのですね。

槇野 そうですね。以前は、腎疾患にはあまり良い治療法がなかったというイメージが強いので、蛋白尿、血尿が出ている間はつい経過観察してしまう。やはり蛋白尿、血尿がある時点で専門家に紹介していただいて、必要があれば腎生検をさせていただく、そのあとは実地医家の先生方にフォローしていただく。もう1つは、蛋白尿が多い患者は進行する可能性が高いということを認識していただいて、そういう症例は特に早めに紹介していただくことが必要です。

伊藤 腎疾患の特徴として注意すべきは、軽い尿異常はあるが無自覚である、という長い時期があつて、その後尿蛋白が増加し、急速に腎機能が悪くなり、自覚症状が出てきたときにはもう透析が間近い、というケースが多いことなのですね。

ですから、無自覚のときに適切な診断をし、治療を開始することがとても大切だと思います。一部の腎炎は根治できる可能性もありますので、上手に病診連携をしていただくことがいちばん大切ではないかと思います。

木村 早期であれば回復させることができるという時代になってきているのです。早期を重視するスタンスは、一次予防の戦略として重要と思うのです。

●糖尿病性腎症の早期診断と治療

岩本 同じことは糖尿病性腎症についてもいえると思うのですが、透析に新たに入る患者のなかではいちばん多く、1998年には第1位になりました。槇野先生、診断と治療に重点を置いてお話しください。

槇野 糖尿病性腎症がなぜ増えているかというと、糖尿病は増えているけれども医療機関にかかっていない患者が多いことです。われわれ医師として大事なものは、腎症の早期診断をして、目標の血糖、血圧にきちんと管理することではないかと思います。

実は、2005年の秋に日本腎臓学会と日本糖尿病学会とでつくっている糖尿病性腎症合同委員会から「糖尿病性腎症の新しい早期診断基準」を公表し、それぞれの学会誌に掲載しました(糖尿病 2005;48:757-759, 日腎会誌 2005;47:767-769)。

臨床現場に即して、随時尿、スポット尿で診断することになりました。同時に尿中のクレアチニン濃度も測ってアルブミン・クレアチニン比を測定するものです。その値として30~299mg/gCrを微量アルブミン尿としようということになりました。この検査値は変動しやすいので、3回測って2回陽性であれば間違いはないということにしました。さらに、false positive といいますか、他の病態や条件、たとえば高血圧、肥満、メタボリックシンド

ロームでも、微量アルブミン尿を呈することがあるということも分かりました。

また、過度な運動、過労、感冒、血糖が非常に高い、そういった場合にはアルブミンは高値となり変動しやすいので、再検討する必要があります。

まず尿試験紙で測ってみて、蛋白尿が陰性であっても、次にはアルブミン尿をみて早期診断をする。これがいちばん大切だと思います。

診断で注意すべき場合として、蛋白尿が多い患者が突然来院することがあります。このように今までの経過がよく分からない場合は、眼底等を見て、網膜症や神経障害が進んでいれば、糖尿病性腎症の可能性が高いということになります。とにかく尿検査をすることが大事になってきます。

それから、糖尿病性腎症には先ほどのCKDと同じように病期分類があり、これも1期から5期になっていますが、CKDの分類とは一致しません。

岩本 糖尿病性腎症の病期別の治療方針はどのようになっていますか。

槇野 糖尿病性腎症の場合は早期腎症が第2期ということで、この時期の治療としては厳格な血糖コントロールと降圧治療が大事です。病期が進んできたら蛋白を摂りすぎないようにする、これらが治療の3本柱になると思います。

早期に診断することと、血糖、血圧をコントロールすることが大切です。血糖コントロールの目標としては、熊本スタディの結果からHbA1cを6.5%未満にする。血圧は、糖尿病があれば130/80mmHg未満、蛋白尿が1gを超えれば125/75mmHg未満が目標です。

もう1つは、蛋白尿が多いとそれ自体が腎障害のリスクになりますので、蛋白尿を減ら

すことが大事で、そのためにいちばん効果があるのはACEIとARBです。糖尿病性腎症にはACEIとARBが第一選択薬になると思います。

●慢性腎疾患と高血圧

岩本 さて、先ほど下条先生のお話でも、CKDの治療においては血圧のコントロールが重要であるということでした。次に慢性腎疾患と高血圧という観点から、いかにして血圧をコントロールしていくかということの木村先生にお話しいただきたいと思います。

木村 もうすでに下条教授、伊藤教授、槇野教授に言い尽くされている感があるのですが、腎臓が悪くなってくると、血圧が上昇してくる。血圧が上昇すると、腎臓の障害が加速されるという、互いに非常に密接な関係があることがよく知られています。

Bakrisらが今までの介入試験をまとめたメタ解析によりますと、血圧が低くなればなるほど、このGFRの低下速度が遅くなるという関係が存在しています (*Am J Kidney Dis* 2000; 36:646-661)。加齢に伴う経年的なGFR低下速度は、健常成人では年間2ml/分程度とされていますから、GFRの低下速度がこの最低レベルに抑制されるのは、全身血圧にして130/85mmHgぐらいではないかと考えられてきたわけです。

MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) という33万人強を16年間フォローアップした大規模なcohort studyにおいても、年間10万人当たりの末期腎不全の発症率は、120/80mmHgという至適血圧レベルにおける発症率と比べてみると、ちょうど130/85mmHgを超えたところから明らかに高まっていることが示されています。

以上のエビデンスに基づいて、腎症における降圧目標としては130/85mmHg、あるいは

血圧のカテゴリー分類が変わったため現在では130/80mmHg未満とし、尿蛋白が1g/日以上であれば、もっと低く125/75mmHg未満がよいと考えられるようになっていきます。

それはなぜかということですが、先ほど伊藤教授のディスカッションにもあったように、糸球体血圧をみると、全身血圧に依存して上昇する成分と、糸球体の局所の血行動態によって規定される成分とで三次元的に考えることができます。本態性高血圧とか、多発性嚢胞腎では全身血圧がたとえ上昇しても、糸球体血圧は健常人と同じようにautoregulationが保たれるのです。

ところが、腎炎とか糖尿病性腎症ではそのautoregulationが破綻しているのです。全身血圧が上昇すると、それがまともに糸球体に伝達されてしまう。全身血圧に依存して糸球体血圧も上昇してしまうという状況が存在するわけです。だからこそ、腎炎とか糖尿病性腎症では全身血圧を130/80mmHg、あるいは125/75mmHgまで積極的に下げてこそ、糸球体血圧を正常化するのです。一方、本態性高血圧による腎硬化症とか多発性嚢胞腎では、むしろ糸球体前の血管抵抗が高まっているので、たとえ全身血圧が高くても糸球体血圧は上がらない。したがって、多発性嚢胞腎や腎硬化症ではそれほど積極的に降圧する必要がないのではないかと考えられます。

われわれのデータでも、腎不全の発症の少ないところはACEIの消費量が多くて、腎不全の多いところはACEIの消費量が少ないという逆相関が存在していました。このデータは、RA(レニン-アンジオテンシン)系を積極的に抑制して降圧することが糸球体血圧を正常化させ、腎保護作用を発揮することを、日本全体をマクロレベルから証明したものとわれわれは考えています。

岩本 透析の原腎疾患として重要な糖尿病性腎症と糸球体腎炎では、全身の血圧をコントロールすることによって、糸球体機能低下を抑えることができるのではないかと、分かりやすいお話をいただきました。

●慢性腎疾患の危険因子と集約的治療

岩本 少し血圧にシフトしたお話が続きましたが、ここで改めて慢性腎疾患の危険因子、増悪因子を挙げていただきたいと思います。たとえば糖尿病性腎症ですと、体重、血糖、血圧、脂質などの指標をすべて抑えていこうという考え方でさまざまな大規模スタディの結果が出てきています。そのへんについて、簡単にお話しいただけますでしょうか。

伊藤 糖尿病であれば、血糖はもちろん含まれるのですが、一般的に慢性腎疾患の進行の促進因子として明らかなのは、1つは血圧、もう1つはやはり尿蛋白だと思います。

したがって、治療の基本としては血圧を下げることに、尿蛋白を減らすことに、この2つが非常に大きな臨床的な目標になると思います。それらを達成するためにさまざまなことをやる。たとえば、血圧を下げるには先ほど言われましたようにRA系の抑制薬をしっかり使って、血圧を下げると同時に尿蛋白を減らす。投与量も、単なる普通用量ではなく、尿蛋白が減るように増やしていく、または併用も考えていきます。たとえば利尿薬との併用なども含めて、尿蛋白を1つの臨床的指標として、その減少を目指していただきたいということです。このへんは高血圧診療のガイドライン(『高血圧治療ガイドライン2004』、日本高血圧学会)にも書いてありますので、参考にさせていただきたいと思います。

尿蛋白を減らすためにはほかにも、たとえば蛋白摂取を制限することも有効であるといわれています。なぜならば、蛋白を摂ります

と、糸球体の前の血管が広がり、糸球体の血圧が上昇するということが分かっているからです。

どこまで厳しく制限するかということはまだはっきりと分かっていないと思いますけれども、ある程度の蛋白制限をするということと同時に、今申し上げましたような治療をきちんと行うことが基本ではないかと思うのですね。

岩本 槇野先生が中心となられて、糖尿病性腎症について厳格な治療を行い、腎不全や腎症の進展を抑制しようという研究が始まると聞いているのですけれども。

槇野 われわれの研究の前触れとなりましたのはデンマークのSteno Studyで、早期腎症すなわち微量アルブミン尿を示す患者に対して、チーム医療による集約的治療を行いました。最近、日本で糖尿病療養指導士の制度ができていますけれども、薬物によってただ単に血圧だけを下げ、血糖だけを下げのではなく、積極的・集約的療法として生活習慣を改善する、すなわち食事療法、運動療法によって、降圧や脂質改善をもたらす、腎症の進展を抑制できたのみならず、大血管障害である心血管障害も抑制できました。

今回のDNETT-Japanは、顕性腎症期でチーム医療による集約的治療の効果を検証しようとするものです。これまでは、蛋白尿が1日0.5gとか1gを超えると、腎症はなかなか元に戻らない、進行は止まらないといわれていたのですけれども、今回実際に生活習慣の改善に基づく積極的な治療を行うことによって、腎症の進展を抑えることができないか、場合によっては、良くなるかということで行います(図1)。

従来療法群、集約的治療群の2群がありま

すけれども、集約的治療群では血糖管理を徹

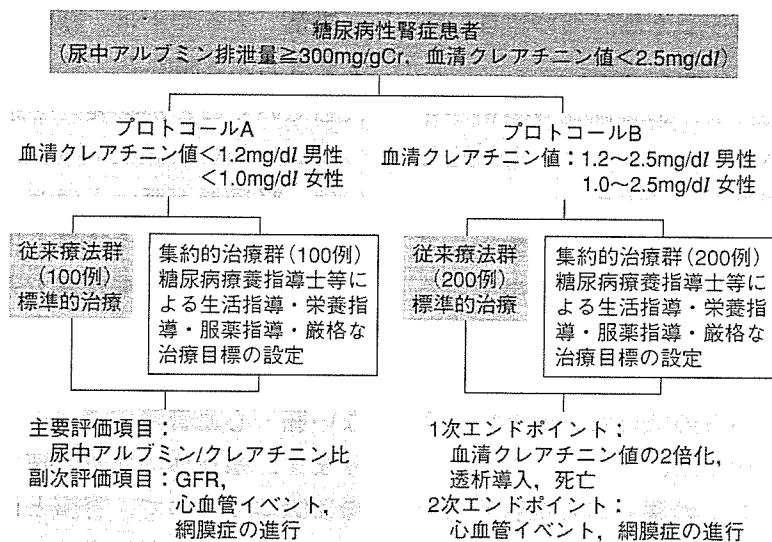


図1 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 DNETT-Japan

(横野博史他:最新医学 2006;61 (1):87より引用)

底的にしようということ、HbA1cは5.8%を目標にします。血圧の場合はACEIとARBを使用し、最近注目されている家庭血圧も参考にしながら、コントロールしていきます。脂質もスタチンを使って積極的に下げます。また、栄養士の指導によって、食事療法、特に蛋白制限と塩分制限をしようということです。

おろそかになっているのが服薬指導です。患者さんは必ずしも薬を全部飲んでいないので、そのへんのところも指導していきます。禁煙を含めた生活指導も進めていくなど、チーム医療によって、何とか糖尿病性腎症患者のライフスタイルを変えて、さらに薬物療法を加えて、糖尿病性腎症の進展抑制を目指すものです。

こういったプロトコールを考えて、現在、厚生労働省の班研究として進めています。

岩本 結果はまだ先になるとは思いますけれども、日本でも前向きの集約的治療が始まるというところでお話をいただきました。

■ 心血管イベントの発症予防をめざして

● 心血管イベントの危険因子としての腎疾患

岩本 CKDそのものが、腎不全の前段階であり、そのリスクが大きいということの認識はもちろんですけれども、それ以上に心血管イベントのリスクが高い群として認識しなければいけないということが、今回の特集の大きなメッセージなのですが、その点に話を移らせていただきます。

伊藤先生は「心腎相関」という言葉を巻頭言のなかで書いていますけれども、そのへんからお話いただけますでしょうか。

伊藤 CKDという概念が出てきたことの背景として、腎障害があると心血管疾患が起こりやすいということが疫学的に明らかになってきています。

以前から透析患者に心血管疾患が起こりやすいことは明らかでしたけれども、比較的軽いと思われる腎疾患においても、心血管疾患

が起りやすいということは、ぜひ注目しなければいけない点だと思います。

さらにその背景には、動脈硬化性疾患が非常に増えてきているということと、高齢化ということがあると思うのですね。

したがって、腎機能がすでに低下しているとき、また、尿にアルブミンが出ているときには、ほかの血管床にも、かなり動脈硬化が進んでいる可能性があるのではないかと、全身的に相関しているのではないかとこのように考えられるわけです。

特に心血管イベントの観点から動脈硬化疾患を考えますと、腎動脈の狭窄が非常に増えてきているのです。腎動脈狭窄の場合には、広げてあげることによって腎機能を保護することもできます。ただし、腎機能がすでに悪くなった人たちにそれをやっても、心血管事故の発症を抑制することができないということも明らかになってきています。特に、腎動脈狭窄をもっている方は心血管事故が起こるリスクが非常に高いということが明らかですので、腎臓の動脈硬化も、他の全身の動脈硬化もきちんと評価することが慢性腎疾患においては重要であると思うのです。

ちなみに腎動脈狭窄に関しては、高齢者である、推定GFRが60以下である、血圧がコントロールしにくい、糖尿病がある、他の血管合併症が起こる、これらの5つのうち3つぐらいが該当すれば、一度はスクリーニングを考えたほうがよいと思います。といいますのは、狭窄が進むと、心不全、腎不全が起こり、きわめて予後が悪いことが分かっているからです。

岩本 腎疾患をもった患者を診ていく場合には、心血管イベントを起こさないように、心機能のほうも注意深く診ていく必要があるわけですね。

伊藤 そうですね。動脈硬化に対するリスクをきちんと検討し、そのひとつひとつに介入していくことが必要だと思います。最近のLescol Intervention Prevention Study (LIPS)では、腎機能が悪い人ほど、スタチンの効果が大きかったという成績も出ています。

榎野 たとえば糖尿病で考えてみると分かりやすいのですが、糖尿病に特異的なmicroangiopathyの腎症や、必ずしも特有ではない脳・心血管障害のmacroangiopathyがあります。糸球体は血管の塊で、腎臓自体も循環器臓器ですので、腎臓と同時に心血管系の障害が進んでいきます。GFRが低下していけば、心血管系のイベントを起こしやすく、特にGFR60未満になると、さらには末期腎不全であれば心血管障害を起こしやすい。同時に進行してくるということです。

それから先ほども言いましたけれども、全身の血管障害を反映しているのは尿であり、早期の場合はアルブミン尿、進行してくれば蛋白尿をチェックする必要があります。たとえば、高血圧患者でも蛋白尿、アルブミン尿のある人は心血管系イベントを起こしやすいので、必ず尿検査をしてリスクを予知する必要があります。

また、ACEIやARBで微量アルブミン尿や蛋白尿を減らすことが、心血管病リスクを減らすことにもつながっていくと思います。

伊藤 榎野先生が最後にお話しされたことは非常に重要で、尿蛋白を減らすことにより心血管事故の発症を抑制することが大規模臨床研究で明らかにされてきています。尿蛋白の定量を、腎疾患だけでなく、全身の心血管リスクを減らすための重要な臨床指標として活用していただくことが有効かと思います。

●腎不全患者の心血管疾患

岩本 心血管イベントの危険因子としての

腎疾患，そのマーカーとして，微量アルブミン尿が重要ではないかというお話をいただきました。逆に今度は腎不全患者，たとえば透析に至る手前，保存期の腎不全患者は，腎不全そのもので亡くなるよりは，心筋梗塞や脳梗塞を起こすことが少なくないわけです。下条先生と木村先生から，簡単にお話したいと思います。

下条 CKD のステージが上がるにしたがって，心血管イベントの頻度，死亡頻度，あるいは入院というイベントの発生率は高くなるというエビデンスが，数年前から欧米で多く出ています。画期的だったのは，2003 年に出た AHA のステートメント (*Circulation* 2003; 108: 2154—2169), NKF と AHA からのステートメント [*Am J Kidney Dis* 2003; 39 (Suppl 2): S17—S31] で，非常に驚かされました。

一方，透析患者では死亡原因の約 50% が心血管系の疾患ということが日本透析学会の統計調査からも指摘されており，腎不全患者の心血管イベント発症率の重要性は広く認識されつつあると思います。

特に保存期に関してはわが国ではほとんど研究がなされておらず，唯一あるのは最近発表された福岡県久山町の結果 (*Kidney Int* 2005; 68: 228—236) だと思います。これをみますと，住民 2,634 人を 12 年間追跡調査して，そのなかで 225 人が CKD でした。その 5 年後のイベントをみると，GFR が 30 以下の方は明らかに心血管イベント発症が有意差をもって高かったのです。わが国でも欧米と同じように，透析以前の患者において，GFR の低下に従って心血管イベント発症率が高くなるということが明らかになりました。

注目すべきことは，2004 年 Keith らが発表 (*Arch Intern Med* 2004; 164: 659—663) したように，CKD の患者が末期腎不全になる前に心血

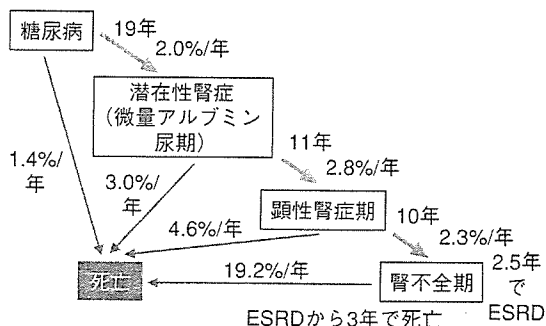


図2 2型糖尿病性腎症の natural history
UKPDS に参加した 5,097 例を平均 10.4 年間 follow-up.
(Adler AI, et al: *Kidney Int* 2003; 63: 225—232 より引用)

管イベントで死亡するという事実が，実際には日本でも多いのではないのでしょうか。

CKD を早く想起して，心血管系イベントの予防を含めた治療介入が必要であろうと思います。

木村 少なくとも糖尿病性腎症については，わが国でも腎機能低下に応じて心血管事故を起こしやすくなるということが臨床経験としても明らかなのではないかと思います。

イギリスの UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) のサマリー (図2) をみると，糖尿病患者は年間 2% ずつ微量アルブミン尿が出てきて，平均 19 年で潜在性腎症に移行します。潜在性腎症になってしまうと，年間 2.8% ずつ顕性蛋白尿が出現し，11 年で顕性腎症期へ移行します。顕性腎症期に移行してしまうと，年間 2.3% ずつ血清クレアチニンが 2mg/dl を超え，平均 10 年で腎不全に陥る。一旦 2 を超えてしまうと，平均 2.5 年で末期腎不全 (ESRD) に陥ってしまう。

腎症の自然歴は今までも知られていたのですけれども，同時に心血管事故で死亡する確率をみてみると，糖尿病患者では腎症がなくても年間 1.4% なのですが，微量アルブミン尿が出てくると 3%，つまり顕性腎症に移行する 2.8% と同等以上の確率で心血管事故を

起こして死亡するのです。

顕性蛋白尿になってくると、今度は2.3%で腎不全に移行する、そのちょうど2倍の4.6%の確率で心血管事故で死亡する。腎不全で血清クレアチニンが2を超えてしまうと、年間19.2%の確率で心血管事故を起こしてしまう。末期腎不全に至ってしまうと、平均3年で全例死亡するというようなことが分かってきています。

つまり、微量アルブミン尿よりも顕性蛋白尿、顕性蛋白尿よりも腎機能障害、腎機能障害よりも末期腎不全というような腎機能低下の関数として、心血管事故が非常に多くなってきており、「CKDが心血管リスク」として重要視される大きなきっかけを作ったのが糖尿病だと思います。

最近、われわれは興味あるデータを発見したのですが、腎生検で確認した腎症の患者では、GFRが低下するほど、日中よりも夜間の血圧が上がってくる、Na排泄が増加してくる。尿蛋白すら、夜間がメインになってくるのです。健常人では、日中に比べると、夜間の腎機能が60~70%まで休めるようになっているわけです。けれども、腎機能が低下してくると、日中だけの腎機能では老廃物、Naを排泄しきれなくなり、夜間も血圧を上げてGFRを増やさないと、老廃物、Naを排泄することができなくなってきていると考えられます。その結果、腎機能低下の関数として、夜間血圧が上昇してくると想定されます。

これまでのところ腎機能低下の関数として心血管事故を起こさせる有力な仮説がなかったわけですが、腎機能が低下するにつれます

ます夜間の血圧が上昇するとの考え方は、心腎相関を説明する有力な仮説になるのではと考えています。

先ほど下条教授がおっしゃったように、透析患者という極端な例では心血管事故が多い、という事実はわが国でも以前から報告されており、剖検例に限っても、透析患者の死因の半分が心血管事故であることが明らかにされています。

もう1つ、先ほど伊藤教授がおっしゃった虚血性腎症でも、明らかに腎機能の関数として心血管事故が高いことがわれわれの検討で分かっています。したがって少なくとも糖尿病性腎症や腎動脈狭窄に基づいた虚血性腎症、それに末期腎不全については、わが国でも腎機能低下の関数として心血管事故が高くなっているのではないかと推測します。

ただし、糸球体腎炎でも腎機能低下の関数として心血管事故が増加するという手ごたえは臨床上ない、というのが私の実感です。今後の詳細な調査が期待されるところです。

伊藤 脳と心臓を守るために腎臓を保護しましょう、ということになりましょう。

岩本 本日は、CKDの定義、診断から始まりましてCKD患者をフォローして腎不全をいかに防ぐかということと、後半ではCKD患者は心血管イベントを発症する集団であるという観点から治療を進めていただきたいということを、腎の専門家の先生方に詳しくお話しいただきました。

お忙しいなかお集まりいただきありがとうございます。ありがとうございました。

糖尿病性腎症の寛解をめざした チーム医療と DNETT-Japan

Diabetic nephropathy remission and regression team trial (DNETT)-Japan



特集

槇野 博史 四方 賢一*
MAKINO Hirofumi SHIKATA Kenichi

慢性腎臓病総合対策

Key words 糖尿病性腎症 チーム医療 集約的治療 糖尿病療養指導士
DNETT-Japan

近年のわが国では、生活習慣の欧米化による糖尿病の増加に伴って糖尿病性腎症患者が増加の一途を辿っている。糖尿病性腎症は慢性的な高血糖によりアルブミン尿、蛋白尿の出現、腎機能低下の過程を経て、最終的には腎不全へと進展し、透析療法や腎移植などの治療を余儀なくされる。日本透析医学会の調査結果によると、1998年以降は糖尿病性腎症が新規透析導入原因疾患の第1位であり、2004年には13,920人と新規透析導入患者の41.3%を占めるに至った¹⁾。わが国は疫学的なエビデンスが不足しており、正確な数は捉えられていないが、微量アルブミン尿を呈する早期腎症、顕性蛋白尿を認める顕性腎症、腎不全期と糖尿病性腎症の2期から5期まで含めると、糖尿病性腎症はCKDの中で最も多い疾患といえる。

2型糖尿病は生活習慣の乱れを基盤にして発症しており、薬物治療のみでは根本的な治療とはいえない。生活習慣の改善のためにはコメディカルも参加したチーム医療が必須となってくる。デンマークのStenoグループが取り組んできた早期腎症と、スコットランドにおける顕性腎症に対する集約的治療の成果を述べ、最後に筆者が厚生労働省の班長としてスタートした顕性腎症に対する寛解をめざしたチーム医療による集約的治療を紹介する。

糖尿病性腎症における組織学的改善

旧来には糖尿病性腎症は組織学的変化がいったん起こってしまうと、非可逆性と考えられていた。Fiorretら²⁾によると1型糖尿病性腎症患者に対して脾単独移植により血糖を正常化すると、

5年後には明らかな腎病変の改善は認めなかったが、10年後には糖尿病性腎症に特徴的とされる結節性病変が消失したり、メサンギウム基質の縮小や、糸球体・尿細管基底膜の肥厚の改善が見られるなど明らかに腎病変は病理学的に軽快した。機能的にも糸球体過剰濾過が是正され、微量アルブミン尿も減少していた。また顕性蛋白尿を示していた1例は微量アルブミン尿へと軽快していた。したがって糖尿病患者の血糖を正常化することに

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 教授 *講師

より、腎症の進展を抑制するのみならず、すでに形成された腎病変を軽快させることが明らかとなった。5年後では組織障害は改善されていなかったことで分かるように、修復には長年の年月を要するものの糖尿病性腎症は発症原因を取り除くと組織学的にも臨床的にも改善しうることが明らかにされた。この研究が糖尿病性腎症の寛解のよりどころとなった。



糖尿病性腎症における寛解と集約的治療

1型糖尿病による早期腎症では Hovind ら³⁾や Perkins ら⁴⁾は血圧、血糖の管理により、高率にアルブミン尿が減少し腎症が寛解することを報告している。

2型糖尿病による早期腎症に対して Araki ら⁵⁾は216例を6年間追跡して51%と約半数が正常アルブミン尿へ移行しており、2型糖尿病においても早期腎症であれば高頻度に寛解することを報告した。微量アルブミン尿の寛解に関する因子の検討では、①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短い、②HbA1cが6.95%未満と血糖コントロールがよい、③RAS系の抑制薬を使用している、④収縮期血圧が129mmHg未満と血圧の低い等の点をあげている。

近年、早期腎症のみならず顕性腎症期における、ACE阻害薬とARBの有効性に関するエビデンスが集積されている。RENAAL試験⁶⁾、IDNT試験⁷⁾等の2型糖尿病に伴う顕性腎症を対象とした大規模臨床試験でも、ARBによる末期腎不全への移行の抑制、血清クレアチニン増加の抑制効果が報告されている。

しかしながら、これらの薬剤を用いても糖尿病性腎症の進展を完全に阻止することは不可能であり、糖尿病血管合併症の予防には血糖・血圧・血清脂質の管理が重要となる。このため、これらの項目に対する治療目標値が日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会などにより示され

ているが、臨床の現場において、この目標値を達成することは必ずしも容易でないのが現状であり、より強力な治療介入が必要である。

2型糖尿病は脂質の過剰摂取や運動不足などの生活習慣の乱れにより発症する。したがって治療にあたっては、血糖、血圧、脂質に対する薬物療法に頼るのみではなく、生活習慣を改善する必要がある。とくに個人のライフスタイルを把握したうえで個別の指導が必要となる。そのためには看護師、栄養師、薬剤師、理学療法士、運動療法師等のコメディカルスタッフとの協力が不可欠となる。

Norrisらは成人2型糖尿病に対する教育効果をメタアナリシスで検討したところ、HbA1c値1%低下させるためには、23.6時間のメディカルスタッフとのcontact timeが必要であった⁸⁾。糖尿病のコントロール改善のためにはこのように長時間を要するので、種々の職種によるチーム医療が有効と思われる。

糖尿病性腎症に対する集約的治療とは、薬物治療のほか、糖尿病療養指導士等による栄養指導、服薬指導、禁煙指導といった生活習慣への介入を並行して実施する治療法であり、従来の治療に比べてより強力な血糖、血圧、血清脂質を厳格にコントロールすることで、糖尿病性腎症の進行を抑制することが期待される。

1. Steno 2 試験

こういった視点に立ち最近Stenoのグループより微量アルブミン尿期の2型糖尿病に対する積極的な治療成績⁹⁾¹⁰⁾が報告された。この研究では血圧を厳格にコントロールするのみならず、血糖と高脂血症に対する治療やアスピリンや抗酸化薬(ビタミンC・E)等を用いて多くの進展因子を同時に治療することにより、従来の標準的な治療に比して腎症の進展をさらに抑制できるとした。この研究では医師のみならず、看護師・栄養士・理学療法士等のコメディカルがプロジェクトチームを作り、禁煙・脂肪30%以下の食事・30分の運動