

	1 2 3 4 5 6 7 8 9	case	control	$\chi^2$	<i>P</i>	odds ratio (95% CI)
Haplotype 1	T C C T A G A T G	0.297	0.322	1.4	0.24	
Haplotype 2	C C C C G A G T A	0.296	0.256	3.8	0.05	1.22 (1.00~1.49)
Haplotype 3	C T A C A G A C A	0.217	0.240	1.4	0.23	
Haplotype 4	C C C C G A A T A	0.060	0.051	0.7	0.40	
Haplotype 5	C C C C A G A T A	0.056	0.072	2.2	0.14	
Haplotype 6	C C C C G A A C A	0.019	0.006	5.9	0.015	3.14 (1.19~8.29)
Haplotype 7	C C A C A G A C A	0.011	0.009	0.2	0.63	
Haplotype 8	C T A C A G A C G	0.005	0.013	2.46	0.12	

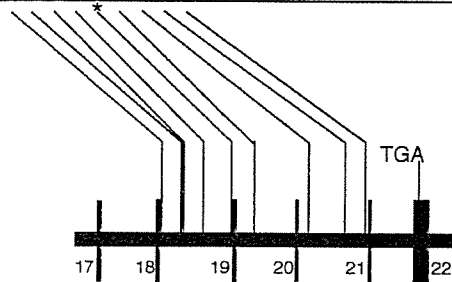


FIG. 2. Analysis of haplotype structure and estimated haplotype frequencies within *ELMO1*. Nine variations including landmark SNP constituted one haplotype block. An asterisk highlights the landmark SNP at intron 18+9170 (A/G). 1: intron18+324 (C/T); 2: intron18+2583 (C/T); 3: intron 18+2634 (C/A); 4: intron 18+5417 (C/T); 5: intron 18+9170 (A/G); 6: intron 19+2430 (G/A); 7: intron 20+1239 (A/G); 8: intron 20+5475 (T/C); 9: intron 20+8419 (A/G). *P* values for comparing haplotype frequencies between case and control groups were generated by  $\chi^2$  test using a  $2 \times 2$  contingency table composed of the number of one haplotype and the sum of other haplotypes (e.g., haplotype 2/other haplotypes).

type identified a significant association of haplotypes 2 and 6 with DN. However, the association of these haplotypes was not stronger than that found at the +9,170 A/G locus. **ISH.** To identify a possible role of *ELMO1* in the pathogenesis of DN, we examined the expression pattern of this gene in normal (*db/+m*) and diabetic (*db/db*) mouse kidney by ISH and identified that the expression of *ELMO1* could be observed mainly in glomerular epithelial cells and tubular epithelial cells (Fig. 3). The signal of *ELMO1* mRNA was remarkably increased in the kidney of diabetic mice (*db/db* 30 weeks old) (Fig. 3E and F) compared with that of controls (*db/+m* 30 weeks, Fig. 3B and C), whereas the expression of *ELMO2* was not different between these mice (Fig. 3H, I, K, and L). We also examined *ELMO1* expression by RT-PCR in various kinds of cultured cells, including glomerular mesangial cells, proximal tubular epithelial cells, COS cells, and retinal pigment epithelial cells, and could only detect definite expression in COS cells.

**Real-time quantitative RT-PCR for *ELMO1*.** We next examined the effects of glucose on the expression of *ELMO1* in COS cells cultured under either normal (5.5 mmol/l) or high (25 mmol/l) concentrations of glucose. As shown in Fig. 4, the expressions of *ELMO1* were significantly increased in the cells cultured under high glucose conditions compared with those in the cells under normal conditions or conditions in which osmolarity had been adjusted with mannitol (+19.5 mmol/l). These results suggested that the increase in *ELMO1* expression under high glucose conditions might contribute to the development and progression of DN.

**Expression of extracellular matrix genes in *ELMO1*-overexpressing cells.** From the results described above, it was suggested that the excess expression of *ELMO1* under high glucose conditions might contribute to the development and progression of DN. Although the precise mechanism of the development and progression of DN is still unknown, it has been suggested that TGF- $\beta$ 1-induced overaccumulation of extracellular matrix proteins is, at least in part, involved in the pathogenesis of DN (17).

Therefore, we investigated the effects of excess expression of *ELMO1* on the expression of extracellular matrix protein genes, as well as on that of the TGF- $\beta$ 1 gene, using cells that overexpressed *ELMO1*. As shown in Fig. 5, the expression of these genes in cells stably transfected with pcDNA3.1-*ELMO1* were remarkably increased compared with those in the cells transfected with pcDNA3.1-LacZ (TGF- $\beta$ 1 1.36-fold vs. 1.5-fold; collagen type 1 [ $\alpha$ 1] 5.5-fold vs. 5.8-fold; fibronectin 11.1-fold vs. 12.1-fold; *ELMO1*-line 1 and *ELMO1*-line 2 vs. LacZ, respectively) (Fig. 5B–D), whereas the expression of MMPs were reduced (MMP2 0.66 vs. 0.27 and MMP3 0.54 vs. 0.57; *ELMO1*-line 1 and *ELMO1*-line 2 vs. LacZ, respectively) (Fig. 5E and F).

## DISCUSSION

In a genome-wide case-control association study using SNPs as genetic markers, we identified *ELMO1* as a candidate gene conferring susceptibility to DN. Our data also suggest that one intronic SNP (intron 18+9170) might affect susceptibility to DN.

The results presented here, as well as in recent publications (10,18,19), provide evidence that a genome-wide case-control association study using gene-based SNPs as genetic markers is a powerful strategy for identifying genes associated with susceptibility to common diseases. Epidemiological findings had strongly suggested a contribution of genetic factors to the development and progression of DN (3,4), but worldwide efforts have so far failed to identify any solid evidence to indicate a genetic susceptibility to the disease. In many cases, the results were conflicting, probably because sample sizes were often inappropriate. However, the major cause of failures to obtain solid conclusions is possibly that multiple genetic factors are involved in DN in a complex manner and the influence of each individual factor is too weak to be identified. Therefore, approaches other than standard candidate-gene analysis or family-based linkage analysis are required to identify genes that are involved in susceptibility to common diseases such as DN. As we began this

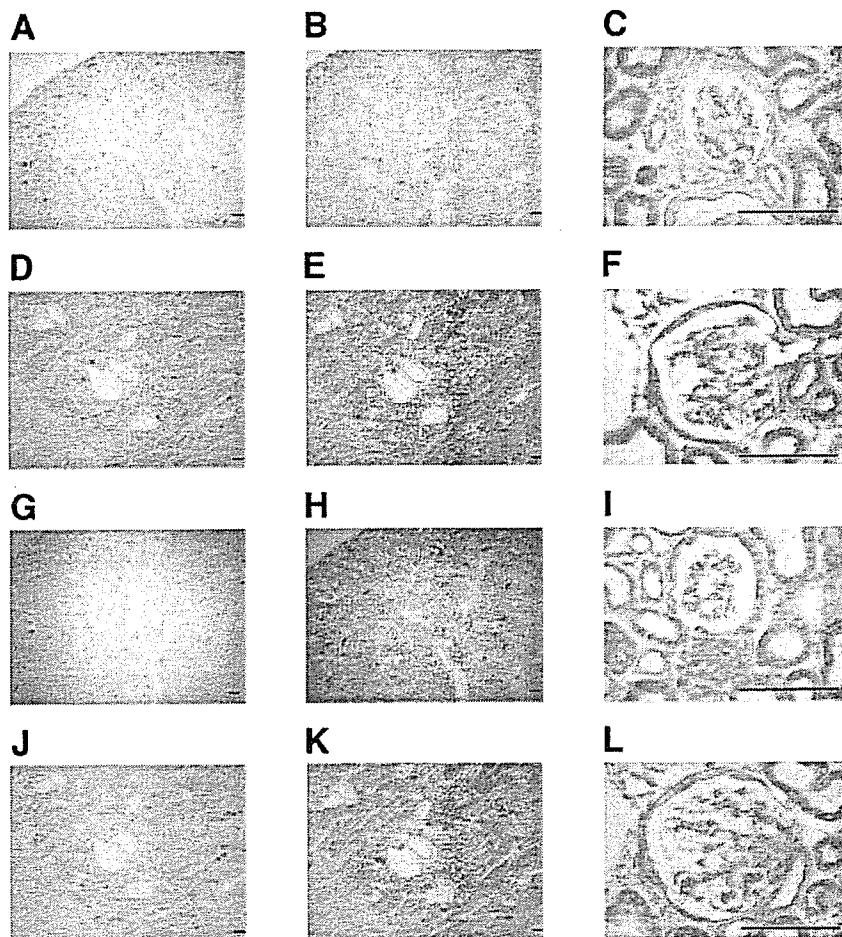


FIG. 3. Results of ISH using the kidney of 30-week-old nondiabetic (*db/+m*) and diabetic (*db/db*) mice. A: Sense probe for *ELMO1* (*db/+m*). B: Antisense probe for *ELMO1* (*db/+m*). C: Antisense probe for *ELMO1* (*db/+m*). D: Sense probe for *ELMO1* (*db/db*). E: Antisense probe for *ELMO1* (*db/db*). F: Antisense probe for *ELMO1* (*db/db*). G: Sense probe for *ELMO2* (*db/+m*). H: Antisense probe for *ELMO2* (*db/+m*). I: Antisense probe for *ELMO2* (*db/+m*). J: Sense probe for *ELMO2* (*db/db*). K: Antisense probe for *ELMO2* (*db/db*). L: Antisense probe for *ELMO2* (*db/db*). Scale bar = 100  $\mu$ m.

study by analyzing a huge number of loci (81,315 SNPs) on a genome-wide basis, using a high-throughput genotyping system developed in our institute, and because all of the SNPs contributing to this report are the gene-based SNPs from the Japanese population (8,9), we were able to screen for candidate genes for disease susceptibility more efficiently than would be possible using other SNP databases.

The *ELMO1* gene, on chromosome 7p14, is a known mammalian homologue of the *C. elegans* gene, *ced-12*, which is required for engulfment of dying cells and for cell migration (20). *ELMO1* has also been reported to cooperate with CrkII and Dock180, which are homologues of *C. elegans* *ced-2* and *ced-5*, respectively, to promote phagocytosis and cell shape changes (20,21). However, until now no evidence has been reported to suggest a role for this gene in the pathogenesis of DN.

In this study, we showed that the expression of *ELMO1* was increased in the kidney of diabetic mice compared with that of control mice, whereas the expression of *ELMO2* was not different between diabetic and nondiabetic mice. We also identified that the increased expression of *ELMO1* could be observed in the glomeruli isolated from diabetic mice by real-time quantitative PCR (data not shown). These results suggested some role of *ELMO1* in the pathogenesis of DN.

We next examined the effects of glucose concentrations on the expression of this gene in COS cells, and we found

that the expression of *ELMO1* was significantly elevated in cells under high glucose conditions compared with cells under normal glucose conditions. The effect of glucose on the expression of *ELMO1* was not due to increased osmolality, because the expression was not elevated in cells under normal glucose conditions with 19.5 mmol/l mannitol. From these observations, we speculated that increases in the expression of *ELMO1* under high glucose

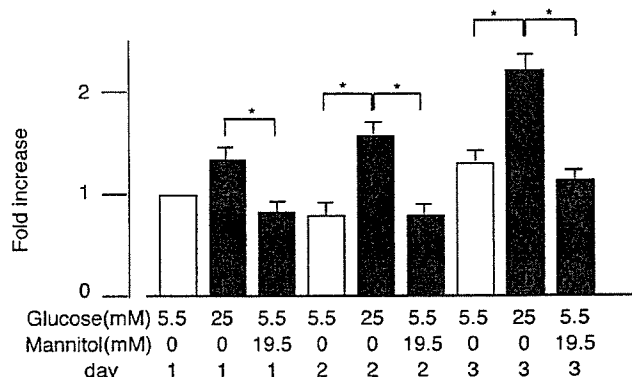


FIG. 4. Effects of glucose on the expression of *ELMO1* in COS cells. Data are presented as fold increase compared with the cells cultured under normal glucose conditions for 1 day. Results were obtained from three independent experiments. Data are means  $\pm$  SD. \* $P < 0.0001$ .

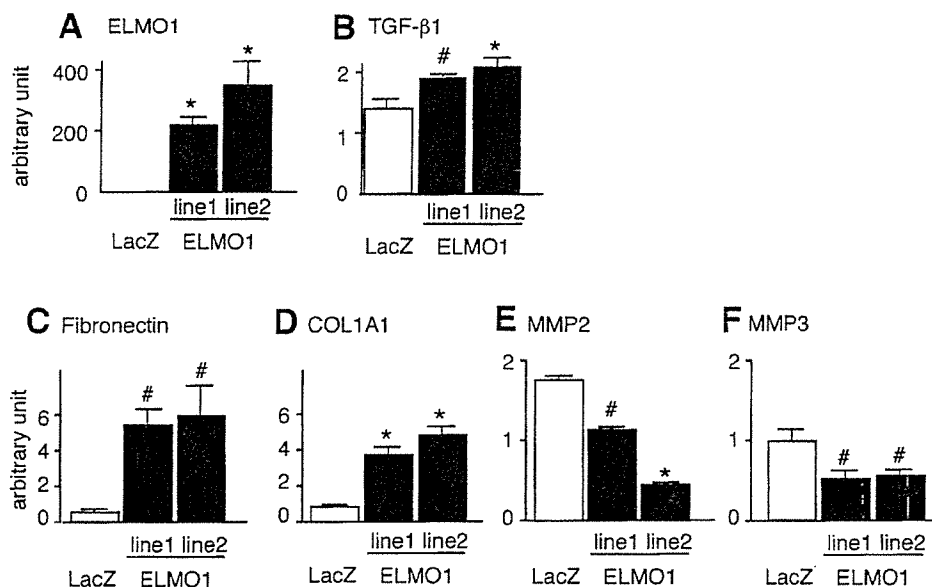


FIG. 5. The effects of *ELMO1* overexpression in COS cells. The expression of each gene was analyzed by real-time quantitative RT-PCR. A: *ELMO1*. B: TGF- $\beta$ 1. C: Fibronectin. D: Collagen type 1 ( $\alpha$ 1). E: MMP-2. F: MMP-3.  $\square$ , cells transfected with pcDNA-LacZ;  $\blacksquare$ , cells transfected with *ELMO1*. \* $P < 0.0001$  vs. LacZ; # $P < 0.005$  vs. LacZ.

conditions might contribute to the development and progression of DN. Interestingly, the excess expression of *ELMO1* resulted in increased expression of extracellular matrix genes and in the decreased expression of MMP genes. Therefore, it is suggested that persistent excess of *ELMO1* leads to the overaccumulation of extracellular matrix proteins and to the development and progression of diabetic glomerulosclerosis. Because the increase in the expression of extracellular matrix genes is much greater than that of TGF- $\beta$ 1, a TGF- $\beta$ 1-independent mechanism was thought to exist.

The precise mechanism of *ELMO1* influence on the expression of these genes is still unknown. Previous reports suggested that *ELMO1* cooperates with Dock180 to function as an activator for Rac-1 (21). Accordingly, we next examined the effects of Rac-1 and coexpression of Dock180 with *ELMO1* on the expression of both extracellular matrix genes and MMPs. However, no significant additional effect of these factors on the expression of these genes was detected (data not shown), suggesting that the effects of *ELMO1* on the regulation of expression of these genes were independent of Rac-1.

The mechanism whereby *ELMO1* polymorphisms affect the susceptibility to DN also requires further examination. *ELMO1* is >500 kb, and the polymorphisms associated with DN are located far from the transcription start site. Because we could not identify any variations within the coding region or splicing area, we thought that the identified variations might in fact affect *ELMO1* gene expression under a high glucose milieu. Indeed, several modulators for transcriptional activity were reported to be located as far as hundreds of kilobasepairs from the transcription initiation site. We then searched for specific protein binding to the DNA corresponding to several candidate regions within *ELMO1* and identified high glucose-induced specific protein binding at the landmark SNP site (data not shown). Because the sequence including this landmark

SNP site (intron 18+1970) was compatible with the binding site for GCR-1 (see supplementary Table 2 in the online appendix), which could control the transcriptional activity of glycolytic enzyme genes in response to the alteration of extracellular concentrations of glucose in *Saccharomyces cerevisiae* (22), this region might be directly involved in conferring susceptibility to DN. However, the elucidation of the precise mechanism requires further study.

In summary, we identified *ELMO1* as a candidate gene for conferring susceptibility to DN based on results from a genome-wide case-control association study using gene-based SNPs. The evidence presented here suggests that *ELMO1* could be a useful target for new drugs to aid in the prevention and treatment of DN.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a grant from the Japanese Millennium Project.

The authors would like to thank Shuichi Tsukada, Kana Ohashi, and the technical staff at the SNP Research Center and the Institute of Physical and Chemical Research.

#### REFERENCES

- Excerpts from the United States Renal Data System (USRDS): 2001 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 38 (Suppl. 3):S1-S176, 2001
- Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy: The current state of chronic dialysis treatment in Japan. *J Jpn Soc Dial Ther* 35:1155-1184, 2002
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR: Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 317:1390-1398, 1987
- Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 39:940-945, 1996
- Moczulski DK, Rogus JJ, Antonellis A, Warram JH, Krolewski AS: Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q. *Diabetes* 47:1164-1169, 1998
- Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC,

- the Pima Diabetes Genes Group: Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 47:821–830, 1998
7. Ohnishi Y, Tanaka T, Ozaki K, Yamada R, Suzuki H, Nakamura Y: A high-throughput SNP typing system for genome-wide association studies. *J Hum Genet* 46:471–477, 2001
  8. Hirakawa M, Tanaka T, Hashimoto Y, Kuroda M, Takagi T, Nakamura Y: JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population. *Nucleic Acid Res* 30:158–162, 2002
  9. Haga H, Yamada R, Ohnishi Y, Nakamura Y, Tanaka T: Gene-based SNP discovery as part of the Japanese Millennium Genome Project: identification of 190,562 genetic variations in the human genome. *J Hum Genet* 47:605–610, 2002
  10. Tanaka N, Babazono T, Saito S, Sekine A, Tsunoda T, Haneda M, Tanaka Y, Fujioka T, Kaku K, Kawamori R, Kikkawa R, Iwamoto Y, Nakamura Y, Maeda S: Association of solute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3 with diabetic nephropathy, identified by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 52:2848–2853, 2003
  11. Bedell JA, Korf I, Gish W: MaskerAid: a performance enhancement to RepeatMasker. *Bioinformatics* 16:1040–1041, 2000
  12. Saito S, Iida A, Sekine A, Miura Y, Sakamoto T, Ogawa C, Kawauchi S, Higuchi S, Nakamura Y: Identification of 197 genetic variations in six human methyltransferase genes in the Japanese population. *J Hum Genet* 46:529–537, 2001
  13. Lan HY, Mu W, NG YY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC: A simple, reliable, and sensitive method for nonradioactive in situ hybridization: use of microwave heating to improve hybridization efficiency and preserve tissue morphology. *J Histochem Cytochem* 44:281–287, 1996
  14. Yamada R, Tanaka T, Unoki M, Nagai T, Sawada T, Ohnishi Y, Tsunoda T, Yukioka M, Maeda A, Suzuki K, Tateishi H, Ochi T, Nakamura Y, Yamamoto K: Association between a single-nucleotide polymorphism in the promoter of the human interleukin-3 gene and rheumatoid arthritis in Japanese patients, and maximum-likelihood estimation of combinational effect that two genetic loci have on susceptibility to the disease. *Am J Hum Genet* 68:674–685, 2001
  15. Excoffier L, Slatkin M: Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol Biol Evol* 12:921–927, 1995
  16. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, Higgins J, DeFelice M, Lochner A, Faggart M, Liu-Cordero SN, Rotimi C, Adeyemo A, Cooper R, Ward R, Lander ES, Daly MJ, Altshuler D: The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296:2225–2229, 2002
  17. Sharma K, Ziyadeh FN: Hyperglycemia and diabetic kidney disease: the case for transforming growth factor-beta as a key mediator. *Diabetes* 44:1139–1146, 1995
  18. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional SNPs in the lymphotoxin- $\alpha$  gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 32:650–654, 2002
  19. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiro S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K: Functional haplotypes of *PADI4*, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 34:395–402, 2003
  20. Gumienny TL, Brugnera E, Tosello-Trampont AC, Kinchen JM, Haney LB, Nishiwaki K, Walk SF, Nemergut ME, Macara IG, Francis R, Schedl T, Qin Y, Van Aelst L, Hengartner MO, Ravichandran KS: CED-12/ELMO, a novel member of the CrkII/Dock180/Rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration. *Cell* 107:27–41, 2001
  21. Brugnera E, Haney L, Grimsley C, Lu M, Walk SF, Tosello-Trampont AC, Macara IG, Madhani H, Fink GR, Ravichandran KS: Unconventional Rac-GEF activity is mediated through the Dock180-ELMO complex. *Nat Cell Biol* 4:574–582, 2002
  22. Herrero P, Flores L, de la Cera T, Moreno F: Functional characterization of transcriptional regulatory elements in the upstream region of the yeast *GLK1* gene. *Biochem J* 343:319–325, 1999

## ● 治療

# 厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる 集約的治療と DNETT-Japan

横野博史\*\* 四方賢一\*

## 要 旨

糖尿病患者の生命予後改善のためには、糖尿病性腎症の発症予防が重要である。BENEDICT 試験によると、高血圧を伴う 2 型糖尿病に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬はアルブミン尿の発現を抑制し、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の腎症発症による予防効果が期待される。早期腎症を伴う 2 型糖尿病患者を対象にした Steno-2 試験によると、生活習慣の改善と集約的治療により、腎症の進展のみならず心血管系のイベントも抑制された。現在のところ顕性腎症に対する集約的治療のエビデンスがないが、最近「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)」が開始されており、その成果が期待される。

## はじめに

糖尿病性腎症は糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害とともに糖尿病三大合併症の 1 つである。慢性的な高血糖によりアルブミン尿、タンパク尿の出現、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。

近年の我が国では、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たどっている。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 年には新規透析導入患者の 41.3% を占めるに至った<sup>1)</sup>。

糖尿病性腎症の治療は、血糖管理、血圧管理、タンパク質摂取制限が 3 本柱であり、顕性期には厳格な血糖管理、血圧管理、タンパク質摂取制限が必要となる<sup>2)</sup>。

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) によると、腎症の病期が進むにつれて病期の進行よりも心血管障害による死亡のリスクのほうが高くなる。したがって、まず糖尿病性腎症の腎不全への進展阻止と生命予後の改善のためには、1 次予防が最重要課題である<sup>3)</sup>。そこで本稿では、最初に糖尿病性腎症の 1 次予防に関して述べる。また、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言えない。次にデンマークの Steno

\* 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 講師 \*\* 同 教授

キーワード：糖尿病性腎症、チーム医療、  
集約的治療、  
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、  
DNETT-Japan

グループが取り組んできた早期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目指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 1 次予防を目指した レニン・アンジオテンシン系の抑制

##### 1. BENEDICT 試験

以前 EUCLID Study グループによって正常アルブミン尿の 1 型糖尿病患者も含めたアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の効果が報告<sup>4)</sup>されたが、2 型糖尿病患者に対する ACE 阻害薬の有効性を大規模臨床試験で初めて証明したのが BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) である<sup>5)</sup>。

これは、近年イタリアのグループから報告された高血圧を伴う糖尿病患者に対して ACE 阻害薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の単独または併用投与により微量アルブミン尿を予防できるかどうかの検討である。カルシウム拮抗薬単独では腎症の出現を予防できなかったが、ACE 阻害薬単独または両者の併用によりアルブミン尿出現を抑制した (図 1)。この研究は、高血圧を伴いまだアルブミン尿を認めない 2 型糖尿病においては ACE 阻害薬が優れた降圧薬であり、第 1 選択薬であることを裏づけるものである。

##### 2. ROADMAP 試験

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の 2 型糖尿病患者における微量アルブミン尿の発症抑制を見る研究として、ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) 試験が進行中である<sup>6)</sup>。本研究では、心血管系危険因子を少なくとも 1 つ以上有する正常アルブミン尿患者を対象としており、同時に心血管系疾患

死および発症、腎機能なども検討する。微量アルブミン尿は心血管系イベントの強力な危険因子とされているが、ARB によって微量アルブミン尿を制することにより心血管系のイベントを抑制できるかという命題にチャレンジした試験であり、その結果が注目されている。

このように、糖尿病性腎症発症、微量アルブミン尿の出現阻止が糖尿病合併症予防の重要な点であり、レニン・アンジオテンシン系抑制薬は重要な位置を占める。

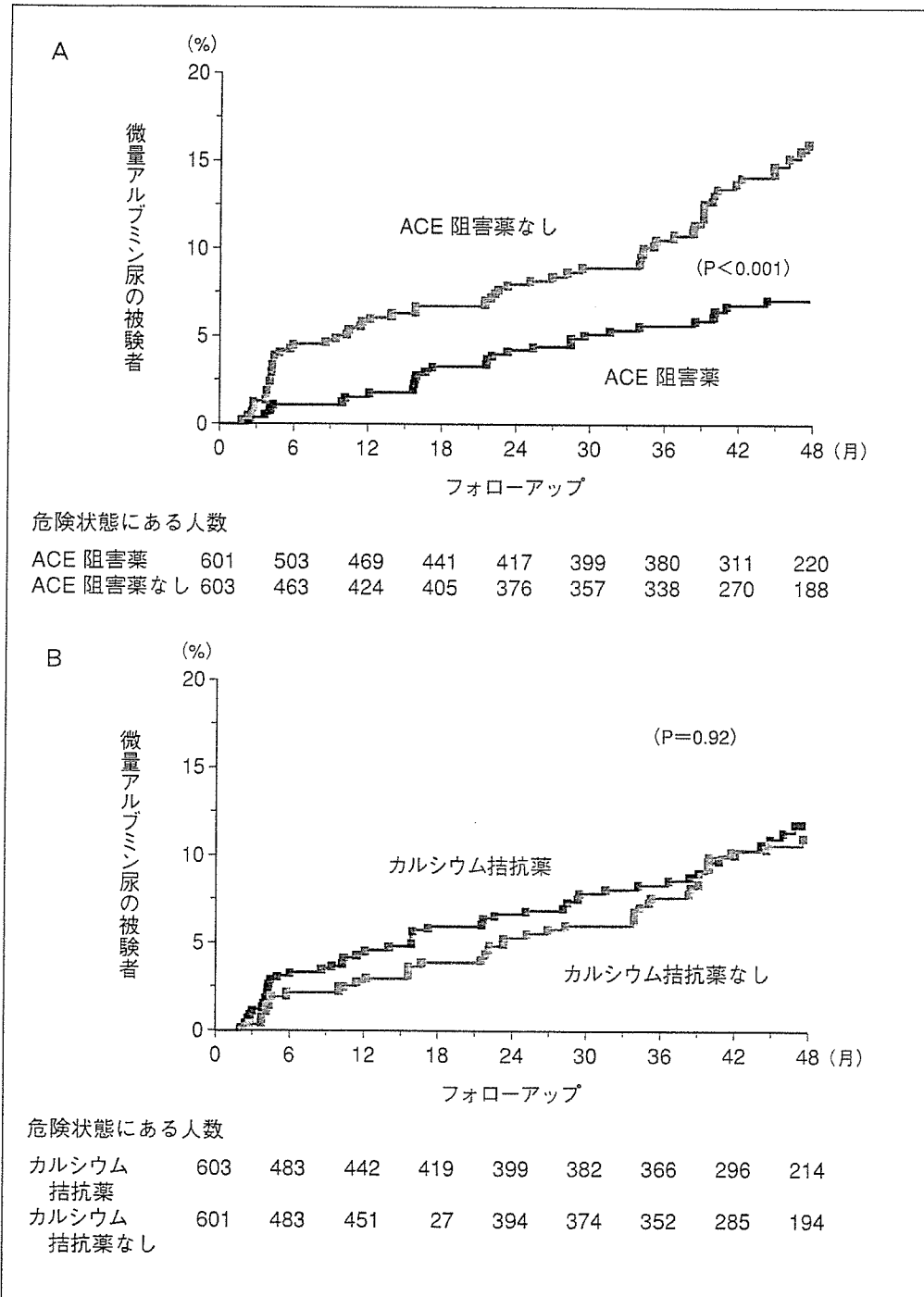
#### 糖尿病性腎症に対する集約的治療

糖尿病性腎症に対する薬物治療に関しては、近年 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。1 型糖尿病に伴う腎症を対象とした臨床試験 (Captopril Trial など) において、ACE 阻害薬による進展抑制効果が報告されている。また、最近の 2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症を対象とした大規模臨床試験 (RENAAL 試験, IDNT 試験) では、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。したがって治療に当たっては、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。特に個人のライ

図1 ACE阻害薬の有無による治療中（A）および非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の有無による治療中（B）に微量アルブミン尿があった被験者の割合に対するKaplan-Meier曲線（文献<sup>5)</sup>より改変引用）



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，管理栄養師，薬剤師，理学療法士，運動療法士などのメディカルスタッフとの協力が不可欠となる。

糖尿病性腎症に対する集約的治療とは，薬物治療のほか，糖尿病療養指導士などによる栄養指導，服薬指導，禁煙指導といった生活習慣への介入を併行して実施する治療法であ

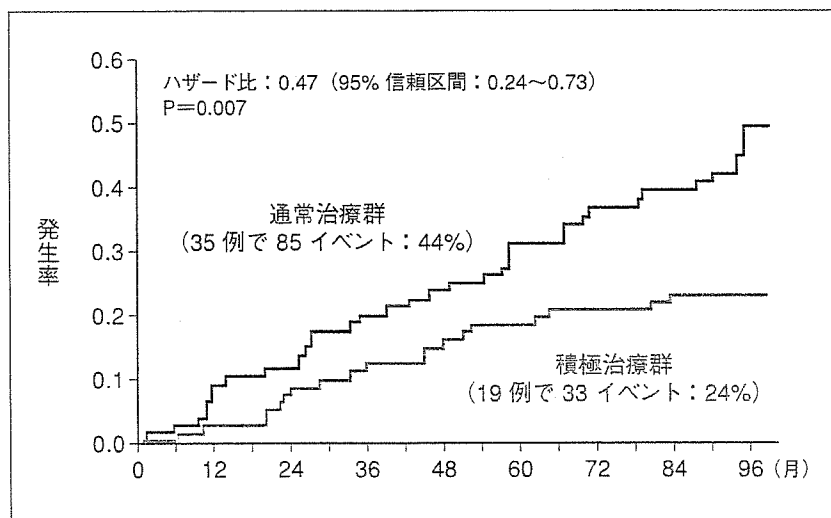
表1 Steno-2 試験の早期腎症における集約的治療による微量アルブミン尿減少効果 (文献<sup>7)</sup>より改変引用)

	標準 76 人	積極的 73 人	
収縮期血圧 (mmHg)	-4	-8	0.01
拡張期血圧 (mmHg)	-5	-7	0.21
HbA <sub>1c</sub> (%)	+0.2	-0.8	<0.0001
総コレステロール (mg/dl)	-7.7	-23.2	<0.0001
尿中 AER (mg/日)	+10	-22	0.002
GFR (ml/分)	-13	-11	0.81

積極的な治療により腎症の進行を阻止した。

略語：巻末の「今月の略語」参照

図2 Steno-2 試験の早期腎症における集約的治療による心血管系イベント抑制効果 (文献<sup>8)</sup>より改変引用)



り、従来の治療に比べてより強力に血糖、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

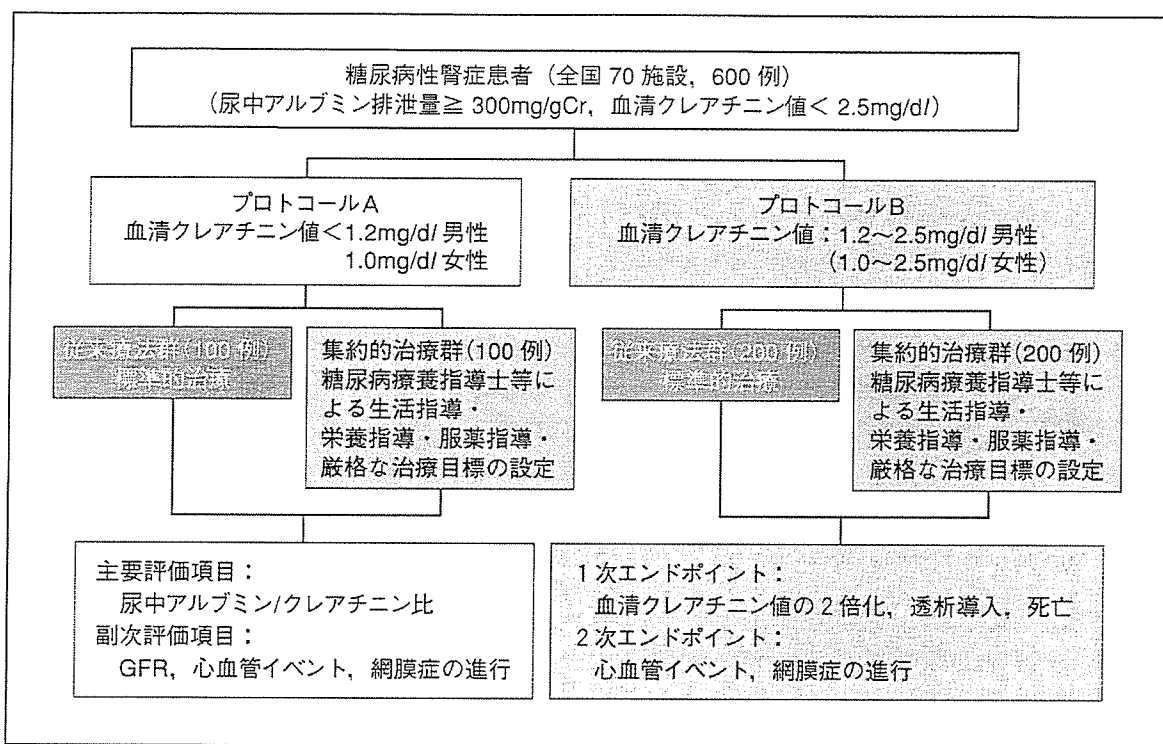
最近、Steno Diabetes Center の研究グループが中心となって行った Steno-2 試験では、2型糖尿病の早期腎症患者に対して、血糖、血圧、血清脂質のより厳格なコントロール、生活習慣への介入、抗酸化薬や抗血小板薬の投与などの集約的治療を行うことにより、

従来の治療に比べて腎症の進展を有意に抑制できることが明らかになった (表1)<sup>7)</sup>。積極的治療群では、プロジェクトチームにより食事の脂質のコントロール、週に3~5日の30分間の運動、禁煙指導を行い、その後の8年に及ぶ経過観察により、集約的治療によって心血管系のイベントを有意に抑えることを証明した (図2)<sup>8)</sup>。

また8年間の長期の観察によると、正常アルブミン尿への寛解群ではGFRの減少が軽く、降圧療法と良好な血糖コントロールは寛解の独立した予測因子であった<sup>9)</sup>。



図3 DNETT-Japan 研究プロトコール



略語：巻末の「今月の略語」参照

以上のように早期腎症に対して、集約的治療は腎症のみならず心血管合併症を抑制することができ、有用であった。

## 2. DNETT-Japan

しかしながら、より進行した顕性腎症期では血糖や血圧のコントロールを行っても不可逆的に進行する例が多く見られることから、腎症の経過の中で進行が不可逆性となる時期 (point of no return) が存在するとする見解もある。したがって、顕性腎症期においてこのような強力な治療介入によって腎症の進展を抑制できるか否かは不明である。

しかし赤井らは、ネフローゼ症候群を呈する顕性腎症において集約的治療の有効例を報告している<sup>10)</sup>。我が国では、糖尿病に対するチーム医療の必要性が認識され、糖尿病療養指導士認定機構による糖尿病療養指導士の認定が行われ、糖尿病に対する専門的な知識を

持つ管理栄養士、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師などのコメディカルスタッフの育成が行われている。

そこで筆者らは、厚生労働省の科学研究により DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial - Japan) を開始した。本研究は、顕性期糖尿病性腎症の患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士などのコメディカルスタッフが参加するチーム医療によってより強力な治療介入を行うことにより、腎症の進展を抑制できるか否かを検証することを目的として、無作為化群間比較試験を行うものである。対象は顕性腎症で、プロトコールAでは病期分類第3期-Aの腎機能が比較的保たれている群を対象として、タンパク尿の減少効果を主要評価項目としている。プロトコールBではほぼ第3期-Bから第4期の初期に相当する症例を対象に、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への

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 <sub>1c</sub> <6.5%	HbA <sub>1c</sub> <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

座談会

## 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<sup>脚注</sup>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リスク軽減療法も徹底しなさいということ提唱しています。

**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いて、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

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式を日本人に適應しようとすると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ェ法が一般的で、日本では酵素法が多い状態です。日本でもヤッフェ法で測っているところがありますが、ヤッフェ法、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
$GFR \text{ (ml/分/1.73m}^2) = 186 \times S_{cr}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$

C<sub>cr</sub>；クレアチンクリアランス、S<sub>cr</sub>；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。

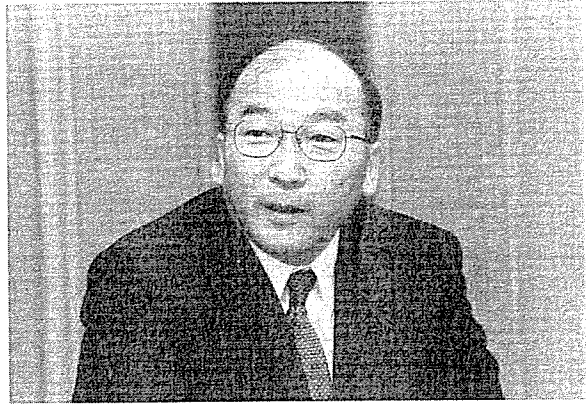
さらに忘れてならないことは、一般に健康人では糸球体濾過面積の半分しか使っていないのです。濾過機能が低下してくると、糸球体濾過面積の残りの部分まで使われるようになってくる。すなわち、健康人では濾過表面積の半分しか使っていないのですが、腎機能が悪くなってくれば全部使うようになる。

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こっているのです。

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っておりますね。

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。

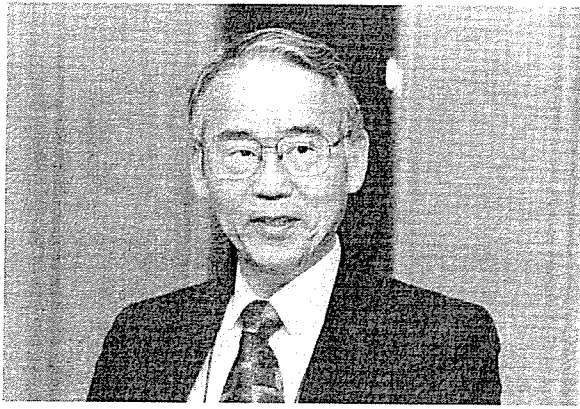
#### ●慢性腎疾患の診断

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。これらの事実は、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。

私を知る限り、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は、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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>をピークとした分布をしている。国際的なGFR60ml/分/1.73m<sup>2</sup>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、年齢別にみますと、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をお願いいたします。

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しまっていて、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つて、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えますか、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えます。

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えます。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えます。

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。

最近では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番目は生活の規制、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えます。

**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。

**榎野** 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ずいぶん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き、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って、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。