

表 1 Frequency of several forms of primary glomerular diseases in different countries

	Japan ^{8,9)}		China ¹⁰⁾	Italy ¹¹⁾	Czech ¹²⁾	Romania ¹³⁾	Brazil ^{14,15)}	
Reported year	2011	1999	2004	2004	2004	2006	2006	2010
Total cases	n : 1,223	n : 1,850	n : 9,278	n : 6,990	n : 2,333	n : 401	n : 1,131	n : 4,619
IgAN (%)	54.2	47.4 (495/1,045)	45.3	43.5	34.5	28.9	17.8	20.1
MN (%)	12.7	10.6	9.9	23.4	9.3	11.2	20.7	20.7
MCD (%)	10.5	17.5	0.9	9.2	12.5	8.5	9.1	15.5
FSGS (%)	6.3	4.6	6.0	13.1	10.8	11.5	29.7	24.6
MPGN (%)	2.5	7.5	3.4	6.6	4.6	29.4	7.0	4.2
Crescentic GN (%)	0.9	0.9	1.9	2.3	3.2	7.9	4.1	1.7
Non-IgAN mesangial PGN (%)	10.4	—	25.6	—	11.3	—	3.8	9.9
Other/unclassifiable (%)	2.5	—	7.0	1.9	13.8	2.5	7.8	3.3
Total (%)	100	—	100	100	100	99.9	100	100

MN : membranous nephropathy, MCD : minor glomerular abnormality, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, GN : glomerulonephritis, IgAN : IgA nephropathy

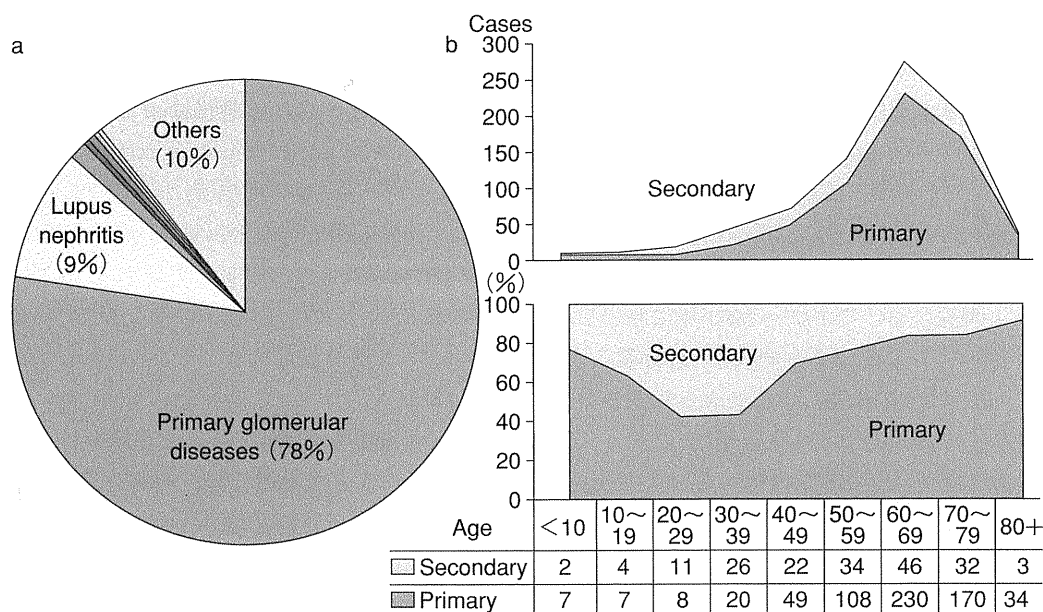


図 1 Basic diseases (a) and age (b) of membranous nephropathy in Japan

J-RBR 2007~2010 registry : 813 cases in total, 633 cases in primary disease (77.9 % in total cases)

研究班報告(1997~2001年)1,008例の成績(1.6:1)を含む北米、オーストラリア、アジア諸国からの報告においては、より男性の比率(男女比2:1;男性1,190例、女性598例)が高いことが報告されている^{5~7)}。また、発症は各年齢層に認められ、その平均年齢は62.2歳と先の進行性腎障害調査研究班報告の50.7歳よりさらに高齢化している⁷⁾。また、

推算糸球体濾過率は76.7(7.6~154.6)mL/min 1.73m²であり、年齢層が進むにつれて慢性腎臓病ステージ(chronic kidney disease:CKD)3a, 3b, 4での腎生検例が増加し、60歳以後では20%以上を占めている(図2b)。この高齢化と女性比率の増加の要因に関しては、本症を自己免疫疾患として捉え直す意義のある抗PLA2R抗体の検討により今後明

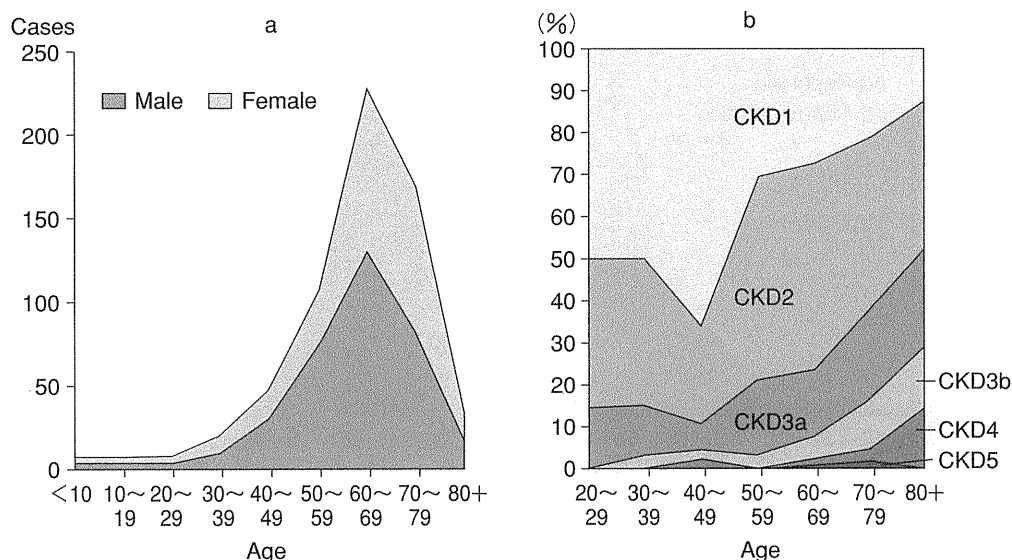


図 2 Age, gender (a) and CKD stages (b) of idiopathic membranous nephropathy in Japan
 J-RBR 2007~2010 registry : 633 cases in total ; male 358 cases (56.6 %), female 275 cases (43.4 %)

表 2 Patient demographics of idiopathic membranous nephropathy in Japan (J-RBR 2007~2010)

	n	Min	Max	mean	SD
Age (years)	633	2	88	62.2	14.3
Male	358	3	86	61.3	13.9
Female	275	2	88	63.5	14.6
Height (cm)	607	82	184	158.7	10.8
Weight (kg)	607	11.9	112.0	59.9	12.4
BMI	607	13.7	41.1	23.6	3.7
Proteinuria (g/day)	501	0.00	26.9	3.99	3.3
Urinary protein/creatinine ratio (g/gCr)	429	0.00	26.8	5.57	4.36
Serum creatinine (mg/dL)	632	0.17	6.6	0.88	0.49
eGFR (more than 20 y. o.) (mL/min/1.73 m ²)	592	7.6	154.6	76.7	26.0
Serum total protein (g/dL)	632	3.20	8.4	5.49	0.96
Serum albumin (g/dL)	627	0.70	4.99	2.64	0.83
Serum total cholesterol (mg/dL)	619	125	838	295.4	102.2
Systolic blood pressure (mmHg)	490	77	194	130.8	19.2
Diastolic blood pressure (mmHg)	490	48	156	76.9	12.5
Mean blood pressure (mmHg)	490	64	180	94.9	13.4
HbA _{1c} (%)	298	4.4	8.6	5.5	0.7

らかになると考えられる。尿蛋白量は、平均 3.99 g/日 (尿蛋白・クレアチニン比 5.57 g/gCr) と高く、「新たなネフローゼ症候群診断基準：尿蛋白排泄量が 3.5 g/日以上 (未測定の場合は、尿蛋白・クレアチニン比 3.5 g/gCr 以上) かつ血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下もしくは血清総蛋白 6.0 g/dL 以下」により 444 例 (70.0%) がネフローゼ状態にあった (図 3a)。一方、1 日尿蛋白定量が実施されていた 501 例

中 70 例 (14%) が 1.0 g/日未満の軽症例であった。さらに、腎生検の適応の影響も考えられるが、ネフローゼ症候群の占める割合は年齢層が進むにつれて増加した (図 3b)。

なお、1 日尿蛋白定量によるハイリスク群 (8.0 g/日以上) は、501 例中 53 例 (10.6% ; 男性 12.2%, 女性 8.6%) であった (表 3)。

血圧に関してみると、血圧と降圧薬服用が判明している

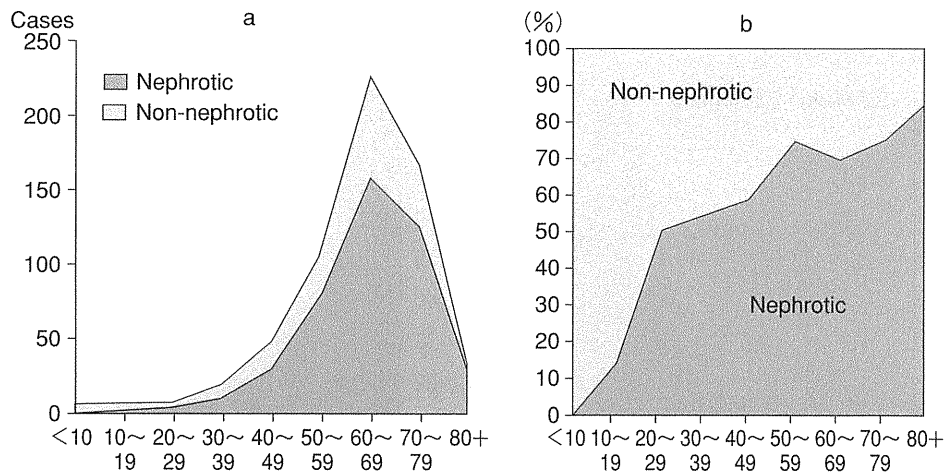


図 3 Nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy and age-related population

J-RBR 2007~2010 registry : nephrotic cases in 444 out of 633 cases (70.0 %)

表 3 Proteinuria of idiopathic membranous nephropathy in Japan (J-RBR 2007~2010)

Proteinuria (g/day)	Total n : 501	(%)	Male n : 279	(%)	Female n : 222	(%)
<0.30	15	3.0	11	3.9	4	1.8
0.30~0.49	18	3.6	10	3.6	8	3.6
0.50~0.99	37	7.4	16	5.7	21	9.5
1.00~3.49	185	36.9	98	35.1	87	39.2
3.50+	246	49.1	144	51.6	102	45.9
High-risk group (≥ 8.0 g/day)	53	10.6	34	12.2	19	8.6

455 例中で、高血圧(収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上)あるいは降圧薬服用は 308 例 (67.7%) に認められた。さらに、降圧薬の有無を問わず CKD 診療ガイドラインにおける 1 日尿蛋白定量 1.0 g/日以上もしくは尿蛋白・クレアチニン比 1.0 g/gCr 以上で収縮期血圧 125 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 75 mmHg 以上と、1 日尿蛋白定量 1.0 g/日未満もしくは尿蛋白・クレアチニン比 1.0 g/gCr 未満で収縮期血圧 130 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 80 mmHg 以上の降圧コントロールが不十分な症例は、抽出された 482 例中 329 例 (68.3%) であった。一次性膜性腎症例では高率に高血圧を伴い、腎生検の時点ではそのコントロールが十分でない面が明らかとなった。

ネフローゼ症候群における膜性腎症

1. 日本におけるネフローゼ症候群の病因解析

臨床分類登録上のネフローゼ症候群およびその他の臨床診断において「新しいネフローゼ症候群の診断基準」を満たした 2,322 例(うち J-RBR 2,066 例, J-KDR 216 例, その他 40 例; 男 1,326 例, 女 966 例; 年齢 1~94 歳, 平均 51.5 歳)が抽出され、一次性糸球体疾患が J-RBR 2,066 例中 1,203 例 58.2% (IgA 腎症 5.0% を含めると 63.2%) と最も多く、次いで二次性疾患として糖尿病性腎症 9.9%, ループス腎炎 6.1%, アミロイド腎 4.2% であった(図 4a)。一次性・二次性を合わせた病型分類では、微小糸球体変化 31%, 膜性腎症が 30%, メサンギウム増殖性 11%, 巣状分節性硬化症 9%, 膜性増殖性 (I 型, III 型) 6%, 半月体形成性壊死性 2.3% であった。ネフローゼ症候群に占める膜性腎症の頻度は、金沢大学で観察された過去 40 年間の比

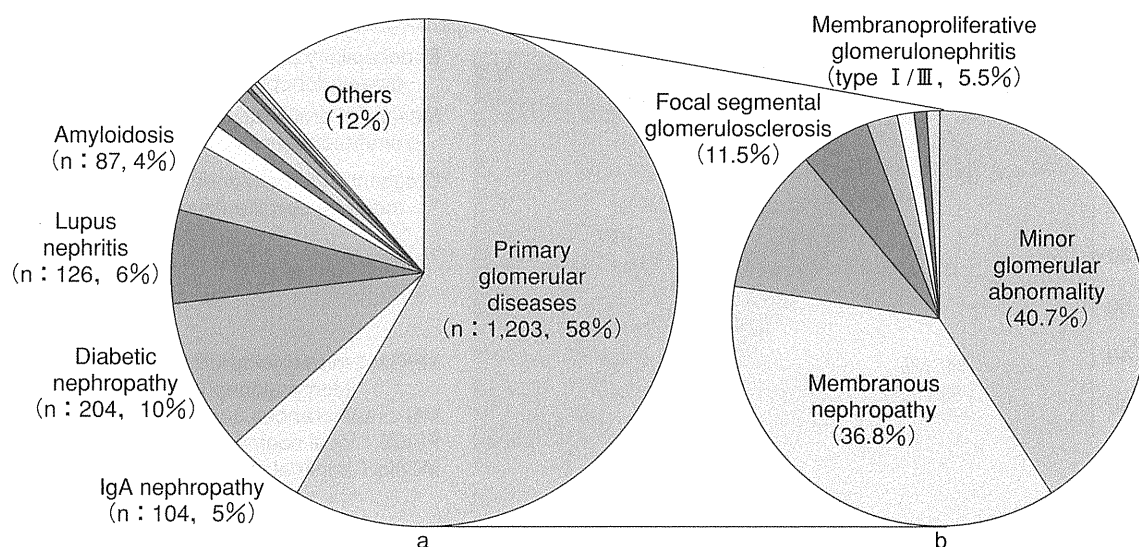


図 4 Glomerular lesions of nephrotic syndrome in Japan

J-RBR 2007~2010 registry : 2,066 cases in total, 1,203 cases in primary glomerular diseases
 Membranous nephropathy shared in 37 % of idiopathic nephrotic syndrome in Japan.

表 4 Pathology in primary nephrotic syndrome including IgA nephropathy

	Japan	Korea ¹⁶⁾		Brazil ¹⁵⁾		USA ¹⁷⁾			
Reported year	2011	2009		2010		1966			
Observed period	2007~2010	1987~2006		1993~2007		1975~1994			
Biopsied cases	8,670	1,818		9,617		1,056			
Nephrotic cases	n : 1,307 (%)	n : 611 (%)		n : 2,754 (%)		Total n : 340 (%)	Black n : 121 (%)	White n : 170 (%)	
MCNS	490	37.5	235	38.5	776	28.2	16	14	20
MN	443	33.9	157	25.7	698	25.3	33	24	36
FSGS	138	10.6	58	9.5	1,013	36.8	34	57	23
IgAN	104	8.0	68	11.1	158	5.7	7	2	8
MPGN (type I / III)	66	5.0	51	8.3	71	2.6	6	2	6
Mes PGN	30	2.3	—	—	38	1.4	—	—	—
Crescentic GN	13	1.0	—	—	—	—	—	—	—
Endocapillary PGN	12	0.9	—	—	—	—	—	—	—
Sclerotic GN	2	0.2	—	—	—	—	—	—	—
Others	9	0.7	42	6.9	—	—	4	1	6
	100.0		100.0		100.0	100	100	100	100

MCNS : minimal change nephrotic syndrome, PGN : proliferative glomerulonephritis

較においても約 25 % と大きな変化を認めない。

2. 一次性ネフローゼ症候群の病型と年齢層別分布：膜性腎症の臨床疫学

IgA 腎症を含まない一次性糸球体疾患 1,203 例の病型分類(図 4b)では、微小糸球体変化(微小変化型ネフローゼ症候群)が 40.7 %, 膜性腎症 36.8 %, 巣状分節性糸球体硬化

症 11.5 %, 膜性増殖性糸球体腎炎 (I 型, III 型) 5.5 % であった。これを IgA 腎症を含むネフローゼ症候群において、韓国, ブラジルおよび米国(人種別)と比較すると, アジア人(日本, 韓国)では巣状分節性糸球体硬化症の頻度が低く, 微小変化型の頻度が高いことが示される。また, IgA 腎症を含むネフローゼ症候群における膜性腎症の頻度は, わが

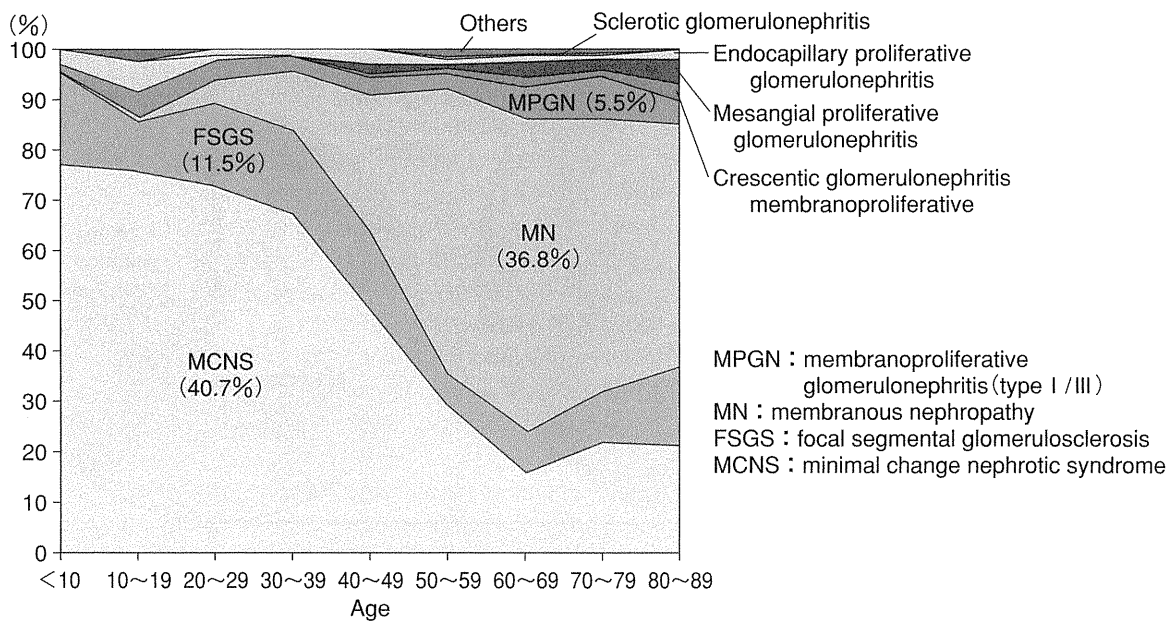


図 5 Age related glomerular lesions of idiopathic nephrotic syndrome in Japan
J-RBR 2007~2010 registry : 1,203 cases in primary glomerular diseases except for IgA nephropathy

国において最も高かった(表 4)。これは腎生検対象, 特に後述する年齢(高齢化)を反映していると推測される。

年齢層別として 10 歳未満から 90 歳までの 10 歳毎に区別して登録された病因分類(図 5)をみると, 40 歳未満では微小糸球体変化が 77.0~67.4%を占めていた。一方, 膜性腎症は主に 20 歳以後に登録され, 50 歳以後では 48.3~61.9%の頻度であり, 60 歳以上の高齢者ネフローゼ症候群 550 例中 317 例(57.6%)と高かった。さらに, ネフローゼ症候群を伴う一次性膜性腎症 443 例における 60 歳以上の占める割合は 317 例(71.6%)であった。先の厚生労働省進行性腎障害調査研究班報告(1997~2001 年, 1,008 例)において, 60 歳以上(相対危険度 1.98, 95%信頼区間 1.20~3.28, $p=0.008$)が有意な腎不全危険因子であると指摘されており, 本症の治療において高齢者の取り扱いが重要である⁷⁾。同じく, 欧米でも予後危険因子として 50 歳以上, 男性, ネフローゼ症候群, 特に尿蛋白 8~10 g/日以上, 血清クレアチニン値上昇が報告されており, 予後因子としての年齢要素が確認されている¹⁾。

以上より, 日本人の膜性腎症, 特に一次性膜性腎症は, その疫学的・臨床的背景から約半数が腎不全危険因子を持ち, さらに約 10%が高リスク群であると考えられる。今後, 高齢者を主体とする膜性腎症の治療を行うにあたって, これらの点を十分に考慮する必要がある。

謝 辞

腎臓病総合レジストリーの構築と登録にご協力いただきました施設と先生方に厚く御礼申し上げます。また, 本研究は日本腎臓学会腎病理診断標準化委員会・腎臓病総合レジストリー小委員会および厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」の支援を受けたことを付記して深謝いたします。

利益相反自己申告: 著者 佐藤 博: 講演料(第一三共株式会社)

文 献

1. Cattran D. Management of membranous nephropathy: When and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188-1194.
2. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 64-71.
3. Ronco P, Debiec H. Podocyte antigens and glomerular disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 107: e41-e46.
4. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
5. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 697-704.
6. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-1407.
7. 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症

- 候群(成人例)の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 751-761.
8. Sugiyama H, Yokoyama H, Hiroshi Sato H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : The first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* (in press)
 9. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. *Nephron* 1999 ; 82 : 205-213.
 10. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China : analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 920-923.
 11. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli G, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 890-894.
 12. Rychlik I, Jancova E, Tesar V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3040-3049.
 13. Covic A, Schiller A, Volovat C, et al. Epidemiology of renal disease in Romania : a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 419-424.
 14. Malafraite P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, et al. Paulista registry of glomerulonephritis : 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3098-3105.
 15. Polito MG, Moura LA, et al. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil : clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 490-496.
 16. Chang JH, Kim DK, Kim HW, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults : a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2406-2410.
 17. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephritic adults. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 647-651.

糖尿病腎症

—診断と治療に対する最近の考えかたとその実際—

羽田勝計

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野／はねだ・まさかず

はじめに●

糖尿病腎症は、1998年から、わが国の透析療法導入原疾患の第1位となり、2009年には全透析療法導入者数の中で44.5%を占めるに至っている。一方で、腎症の治療法は進歩しており、医療機関継続受診例では腎症の発症・進展ともに抑制されていることも事実である。そして最近では、腎症のremission(寛解)が生じえることも報告されている。そこで本稿では、これら腎症の診断と治療に関する最近の考えかたを議論したい。

糖尿病腎症の診断：

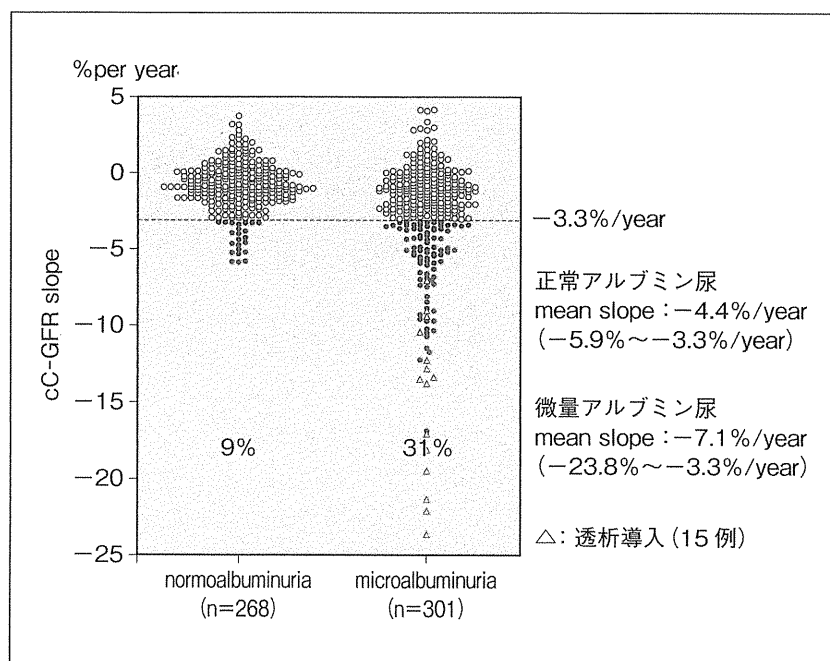
「微量アルブミン尿」か「eGFR」か？ ●

1. 「微量アルブミン尿」は現在も重要である

糖尿病症例に、「微量アルブミン尿」が出現した時点で他疾患を鑑別した上で早期腎症と診断することはすでに確立している。来院時尿でアルブミンとクレアチニンを同時に測定し、30～299 mg/

gCrの範囲を「微量アルブミン尿」と定義し、「微量アルブミン尿」を呈する時期を早期腎症と分類している。しかし、「微量アルブミン尿」を呈する症例が、透析療法導入にまで至るのか否かは不明であった。2007年に1型糖尿病の長期follow-up studyの結果がJoslin糖尿病センターから報告された¹⁾。彼らは、シスタチンCを用いて、GFR(糸球体濾過量)を測定し、GFRが正常範囲から、直線的に低下する症例(GFR decliner)が存在することを示した。健常者でもGFRは低下するが、それを超えるスピード(前値に比べ3.3%/年の低下速度以上)で低下する症例をGFR declinerと定義した。図1に示すように、GFR declinerの頻度は、正常アルブミン尿症例(9%)に比べ、微量アルブミン尿症例で高率であり(31%)、その低下速度も速いこと、および観察期間中に15例が透析療法に導入されたことを示した¹⁾。ちなみに、正常アルブミン尿症例からは、透析療法に導入さ

図1 微量アルブミン尿を呈する症例で、GFR declinerが多い
(文献1)より引用)



- 糖尿病腎症の病期は、アルブミン尿の程度と GFR で分類される。
- CKD のステージは eGFR のみにより分類される。
- 現時点では、両分類が一致しない症例が存在する。

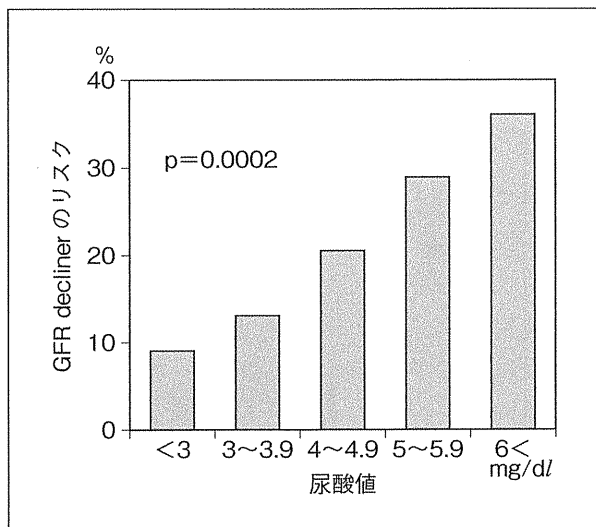


図2 尿酸値(前値)が高いほど GFR decliner のリスクが上昇する

(文献3)より引用)

れた症例は存在しなかった。すなわち、長期間観察すると、「微量アルブミン尿」症例から透析療法導入に至る症例が存在することが明らかとなった訳である。

2. 「eGFR」とCKD ステージ分類の登場

糖尿病腎症の病期は、尿蛋白(尿アルブミン)と GFR (Ccr)で分類されているが、実際には、主に尿蛋白(尿アルブミン)で分類されているのが一般的である。そして、GFR が 60 ml/min 未満となるのは、第3期 B (顕性腎症後期)になってからと記載されている。しかし、血清クレアチニン値から算出する eGFR を用いたステージ分類が普及すると、現行の糖尿病腎症病期分類には該当しない症例が存在することも明らかとなってきた。

すなわち、正常アルブミン尿で eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 未満の症例は、腎症病期分類では第1期(腎症前期)に分類されるが、CKD の考えかたではステージ3に分類される。一方、顕性蛋白

尿を有する症例にも eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 以上の症例が存在するが、この症例は腎症病期分類では第3期(顕性腎症期)、CKD ではステージ1あるいは2に分類される。問題点は、前者は糖尿病腎症と診断して良いのかという点と、前者は後者より予後(末期腎不全に至る、あるいは心血管イベントを生ずる)が悪いのかという点にある。これらを明らかにするためには、前者における腎組織診断と、両者の予後調査が必要と考えられる。

これまで報告された成績の中では、ADVANCE trial が最も症例数が多くかつ長期間にわたっている。その再解析で、「アルブミン尿」と「eGFR」は、心血管イベント・腎イベントの独立した危険因子であることが示されている²⁾。したがって、現時点では「アルブミン尿」と「eGFR」の両者を評価することが重要と考えられる。

糖尿病腎症管理上の指標：

尿アルブミン値の増減と GFR の低下●

糖尿病腎症管理上の指標としては、従来尿アルブミン値あるいは尿蛋白量の増減が用いられてきた。実際、RENAAL の再解析でも、試験開始後6ヵ月以内に尿アルブミン値が30%以上低下した症例では、腎イベントおよび心血管イベントの両者のリスクが有意に低下することが示されている。

一方で、GFR の低下もきわめて重要な指標である。しかし、前述の GFR decliner を同定するためには、数年間観察して GFR の年次推移を評価することが必要となる。そこで、GFR decliner を予測できないか否かの検討が行われてきた。GFR decliner を最初に示した Joslin 糖尿病センターでは、1型糖尿病症例の follow-up study を行い、観察開始時の尿酸値が正常高値の症例に GFR decliner が多いことを報告している³⁾(図2)。著者らは、尿IV型コラーゲンを測定した2型糖尿

- GFR が正常の加齢現象を超えて低下する症例(GFR decliner)が存在する。
- GFR decliner は正常アルブミン尿に比べ微量アルブミン尿症例に多い。
- アルブミン尿と eGFR の両者を評価することが重要である。

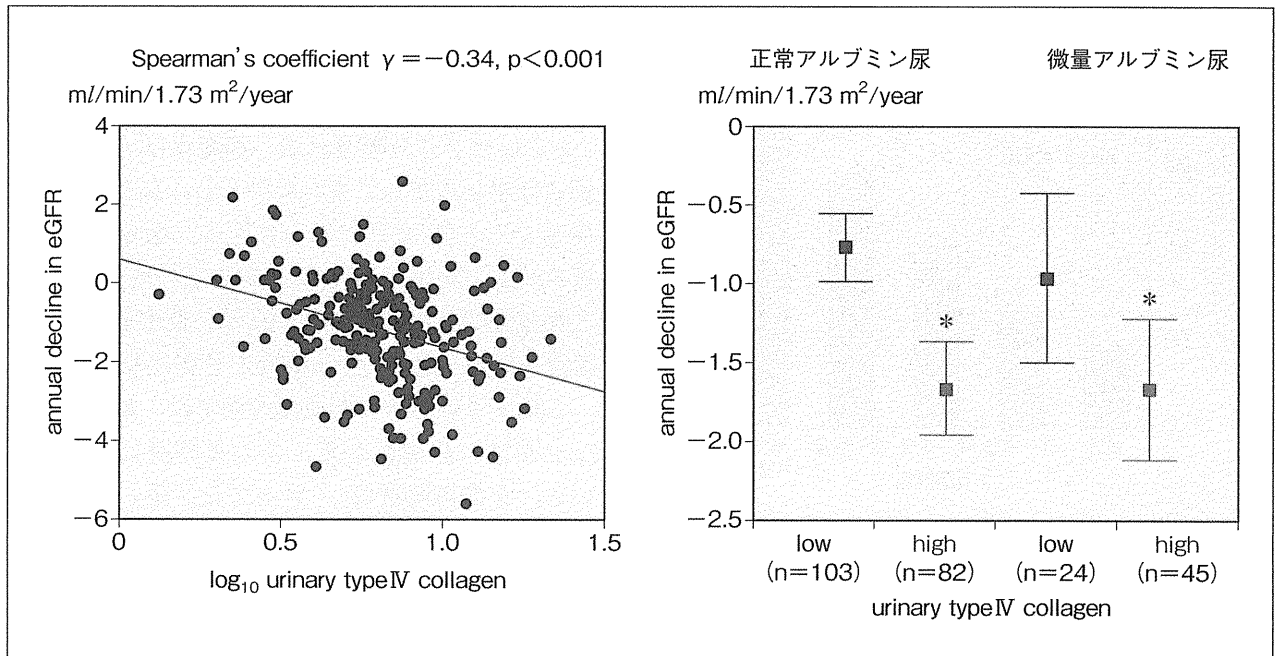


図3 尿IV型コラーゲン排泄(前値)が多いほど、GFRの年次低下速度が速くなる
 正常アルブミン尿 185例、微量アルブミン尿 69例、計 254例を平均8年間追跡。
 (文献4)より引用)

病症例の長期観察研究を行い、尿IV型コラーゲン値が高値である症例ほどその後のGFR低下速度が速いことを見出した⁴⁾(図3)。未だ確定的ではないが、GFR declinerの予測に近い将来可能になると考えられる。

糖尿病腎症の治療：

remission(寛解)が可能な時代に●

これまでに、腎症を対象とした多くの大規模ランダム化試験が発表され、現在エビデンスに基づいた腎症の治療を行うことが可能となった。治療の基本は、① 厳格な血糖コントロール、② 糸球体高血圧の是正(レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用および厳格な全身血圧の管理)、である。ただし、糖尿病は全身の血管障害を惹起する疾患

であるため、併発する脂質異常症に対する治療も必要であり、また、顕性腎症以降ではマイルドな蛋白制限食が推奨されている。

1. 集約的治療の重要性

血糖・血圧・血中脂質の目標値を定め、種々の因子を積極的に管理する「集約的治療」の有効性は、「微量アルブミン尿」を呈する2型糖尿病症例を対象としたSteno-2 studyで示されている。すなわち、集約的治療を行うと、4年で細小血管症の発症・進行が、8年で心血管イベントの発生が、有意に抑制されることが示された。Steno-2 studyは8年で終了したが、彼らはその後全症例を集約的に管理し、5年間の観察研究(post-trial)を行った。その結果、5年後(計13年後)には、心血管イベントのみならず(図4)、死亡率・透析

- 糖尿病腎症の remission (寛解) が期待できる。
- remission を目指すには、血糖・血圧・血清脂質の集約的管理が必要である。
- 長期間集約的治療を行うと、その後の心血管イベントの発生も抑制される (Steno-2 post trial)。

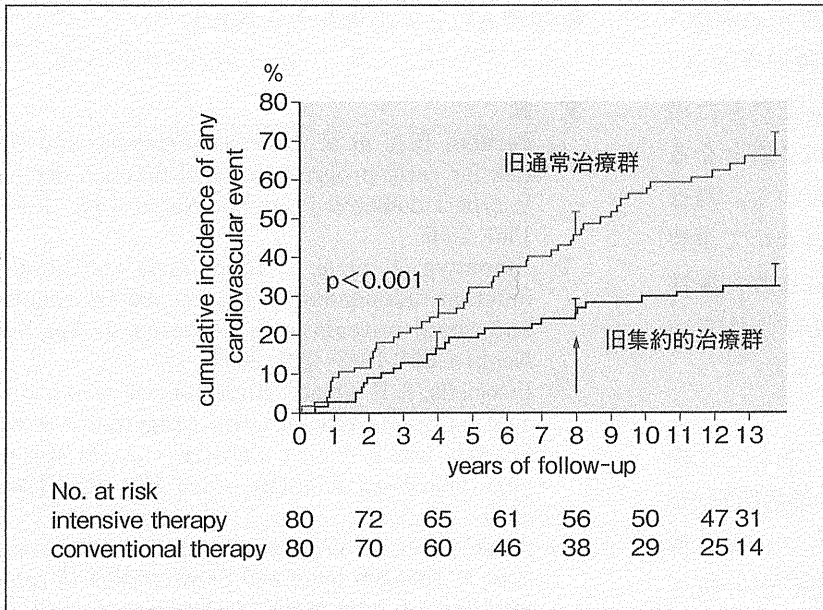


図4 集約的治療を行っておくと、心血管イベントの発生が、その後も低下する (Steno-2 post-trial, 矢印: Steno-2 study の終了) (文献5)より引用)

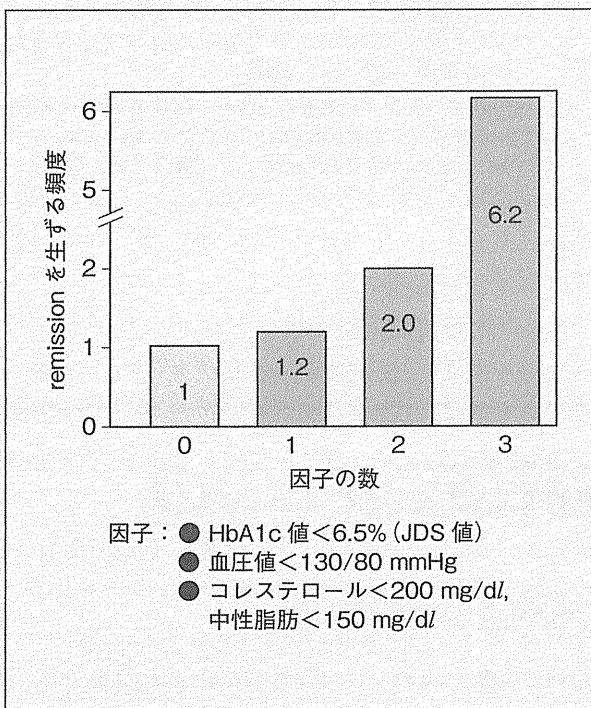


図5 現在の治療目標値を達成できれば、微量アルブミン尿の remission が生ずる (文献6)より改変引用)

療法導入数も、最初8年間集約的治療を行っていた群で有意に低下することが報告された⁵⁾。

2. 腎症の remission (寛解) が生ずる

最近、腎症の remission (寛解) が生ずることが明らかにされた。まず、1型糖尿病症例に単独臓移植を行い、10年間にわたって血糖値を正常化することにより、すでに生じていた糸球体病変が改善することが示された。その後、通常の治療法を用いても、腎症の remission が生ずることが示されている。著者らは日本人の早期腎症 216 例を対象とした6年間の follow-up study を行った。6年間の累積発生率でみると、顕性腎症への進行が 28% であったのに比べ、正常アルブミン尿への remission は 51% とはるかに高頻度であった⁶⁾。種々の解析の結果、remission に関与する因子として、① 微量アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと、② レニン-アンジオテンシン系阻害薬を使用していること、③ 血糖コントロールが良好であること、④ 収縮期血圧が低いこと、

の4因子が抽出された⁶⁾。さらに、現在の血糖・血圧・脂質の目標値の達成度から解析すると、remissionの可能性は、2因子以上達成できた場合は2倍、3因子達成できた場合は6.2倍となることが明らかとなった(図5)⁶⁾。すなわち、現行の治療目標を長期間達成することがきわめて重要と考えられた。同様に、集約的治療により、顕性腎症のremissionが生ずることも報告されている。

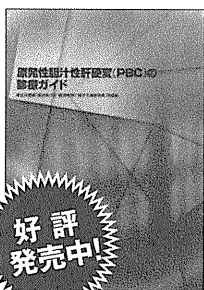
おわりに●

糖尿病腎症の治療目標が、「発症・進展阻止」から「remission(寛解)」へと変化してきている。特に早期腎症では、約50%のremissionが可能であると考えられる。このためにはまず定期的に尿アルブミンを測定して、「微量アルブミン尿」を検出することが重要である。早期腎症と診断された症例に対しては、HbA1c(JDS)値6.5%未満をめざした厳格な血糖管理、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の積極的な使用、130/80 mmHg未満をめざした厳格な血圧管理、チーム医療を長期間

継続することが必要と考えられる。

文 献

- 1) Perkins, B.A. et al. : Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 18 : 1353-1361, 2007
- 2) Ninomiya, T. et al. : Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 20 : 1813-1821, 2009
- 3) Ficociello, L.H. et al. : High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes : results of a 6-year follow-up. Diabetes Care 33 : 1337-1343, 2010
- 4) Araki, S. et al. : Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. Diabetes Care 33 : 1805-1810, 2010
- 5) Gaede, P. et al. : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 358 : 580-591, 2008
- 6) Araki, S. et al. : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes 54 : 2983-2987, 2005



原発性胆汁性肝硬変(PBC)の 診療ガイド

編集●厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

❖原発性胆汁性肝硬変(PBC)診療に必要なエッセンスを、研究成果に基づいた簡潔な記述、負担を強いることのない程度の頁数で提供し、PBC診療のスタンダードを広く実地医家に供する1冊。

●B5判・64頁・4色刷/定価1,890円(本体1,800円+税5%) ISBN978-4-8306-1876-5

文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

CKDと相互に関連する疾病・病態—実地医家はどのように着目し対処するのか—

糖尿病とCKD

羽田勝計

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野／はねだ・まさかず

はじめに●

糖尿病性腎症は、1998年から、わが国の透析療法導入原疾患の第1位となり、2009年には全透析療法導入者数の中で44.5%を占めるに至っている。その意味で、糖尿病性腎症はCKDの最も重要な疾患の一つであるといえる。一方で、腎症の治療法は進歩しており、医療機関継続受診例では腎症の発症・進展ともに抑制されていることも事実である。そして最近では、腎症のremission(寛解)が生じえることも報告されている。そこで本稿では、CKDの一疾患としての腎症に関する最近の考えかたを議論したい。

糖尿病性腎症の評価：

「微量アルブミン尿」と「GFR」、どちらが重要か？●

1. 「微量アルブミン尿」は腎症のマーカーであるとともに、心血管イベントのリスクでもある

糖尿病症例に、「微量アルブミン尿」が出現した時点で他疾患を鑑別した上で早期腎症と診断することはすでに確立している。来院時尿でアルブミンとクレアチニンを同時に測定し、30～299 mg/gCrの範囲を「微量アルブミン尿」と定義し、「微量アルブミン尿」を呈する時期を早期腎症と分類している。このように、「微量アルブミン尿」は腎症のマーカーとして必須であるが、同時に心血管イベントのリスクでもあることがすでに示されている。すなわち、UKPDSの再解析で、図1に示すように、「微量アルブミン尿」を呈する症例は、顕性蛋白尿へと進行するのと同じ確率で、死亡する危険が高いこと、およびその死因の2/3が心血管死であることが報告されている¹⁾。CKDを、末期腎不全のみならず心血管イベントのリスクであると位置づけると、糖尿病性腎症の評価における「微量アルブミン尿」意義は、決して低下していないと考えられる。

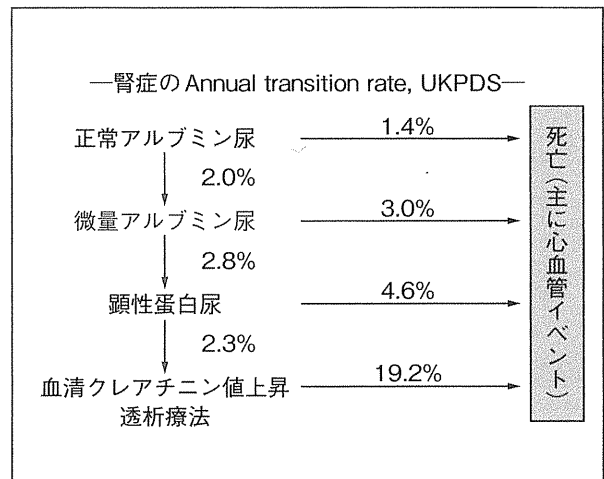


図1 「微量アルブミン尿」は、腎症進行のリスクであるとともに、心血管イベントのリスクでもある

(文献1)より引用)

2. 「eGFR」とCKDステージ分類の登場

糖尿病性腎症の病期は、尿蛋白(尿アルブミン)とGFR(Ccr)で分類されているが、実際には、主に尿蛋白(尿アルブミン)で分類されているのが一般的である。そして、GFRが60 ml/min未満となるのは、第3期B(顕性腎症後期)になってからと記載されている。しかし、血清クレアチニン値から算出するeGFRを用いたステージ分類が普及すると、現行の糖尿病性腎症病期分類には該当しない症例が存在することも明らかとなってきた。

すなわち、正常アルブミン尿でeGFRが60 ml/min/1.73 m²未満の症例は、腎症病期分類では第1期(腎症前期)に分類されるが、CKDの考えかたではステージ3に分類される。一方、顕性蛋白尿を有する症例にもeGFRが60 ml/min/1.73 m²以上の症例が存在するが、この症例は腎症病期分類では第3期(顕性腎症期)、CKDではステージ1あるいは2に分類される。問題点は、前者は糖尿病性腎症と診断してよいのかという点と、前者

- 糖尿病性腎症の病期は、アルブミン尿の程度と GFR で分類される。
- CKD のステージは eGFR のみにより分類される。
- 「微量アルブミン尿」は、腎症進行と心血管イベントの両者のリスクである。

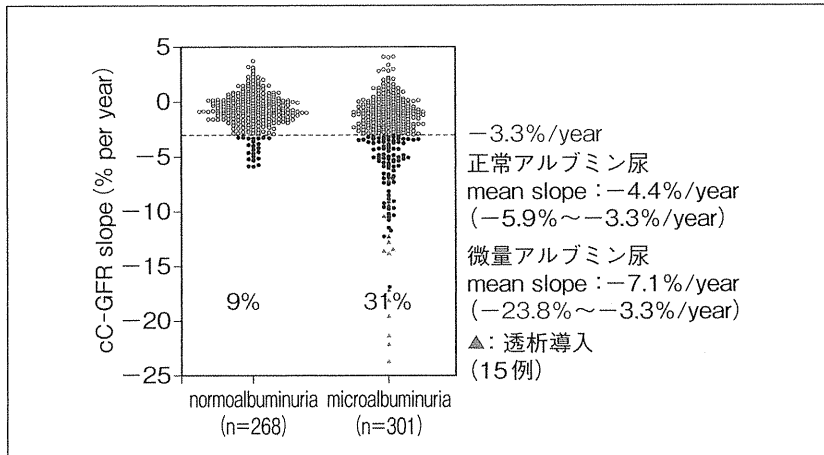


図2 微量アルブミン尿を呈する症例で、GFR decliner が多い (文献3)より引用)

は後者より予後(末期腎不全に至る、あるいは心血管イベントを生ずる)が悪いのかという点にある。これらを明らかにするためには、前者における腎組織診断と、両者の予後調査が必要と考えられる。

これまで報告された成績の中では、ADVANCE trial が最も症例数が多くかつ長期間にわたっている。その再解析で、「アルブミン尿」と「eGFR」は、心血管イベント・腎イベントの独立した危険因子であることが示されている²⁾。したがって、現時点では「アルブミン尿」と「eGFR」の両者を評価することが重要と考えられる。

糖尿病性腎症管理上の指標：

尿アルブミン値の増減と GFR decline ●

糖尿病性腎症管理上の指標としては、従来尿アルブミン値あるいは尿蛋白量の増減が用いられてきた。実際、RENAAL の再解析でも、試験開始後6ヵ月以内に尿アルブミン値が30%以上低下した症例では、腎イベントおよび心血管イベントの両者のリスクが有意に低下することが示されている。

一方で、GFR の低下もきわめて重要な指標で

ある。Joslin 糖尿病センターにおける、1型糖尿病症例の長期前向き観察研究結果では、GFR が正常範囲から、直線的に低下する症例(GFR decliner)が存在することが示されている。健常者でも GFR は低下するが、彼らは、それを越えるスピード(前値に比べ3.3%/年の低下速度以上)で低下する症例を GFR decliner と定義した。図2に示すように、GFR decliner の頻度は、正常アルブミン尿症例(9%)に比べ、微量アルブミン尿症例で高率であり(31%)、その低下速度も速いこと、および観察期間中に15例が透析療法に導入されたことが報告された³⁾。ちなみに、正常アルブミン尿症例からは、透析療法に導入された症例は存在しなかった。すなわち、その時点の GFR のみならず、GFR の低下速度の評価も重要であると考えられる。ただ、GFR decliner を同定するためには、数年間観察して GFR の年次推移を評価することが必要となる。そこで、GFR decliner を予測できないか否かの検討が行われてきた。GFR decliner を最初に示した Joslin 糖尿病センターでは、1型糖尿病症例の follow-up study を行い、観察開始時の尿酸値が正常高値の症例に GFR decliner が多いことを報告している⁴⁾。一方筆者

- GFR が正常の加齢現象を超えて低下する症例 (GFR decliner) が存在する。
- GFR decliner は正常アルブミン尿に比べ微量アルブミン尿症例に多い。
- アルブミン尿と eGFR の両者を評価することが重要である。

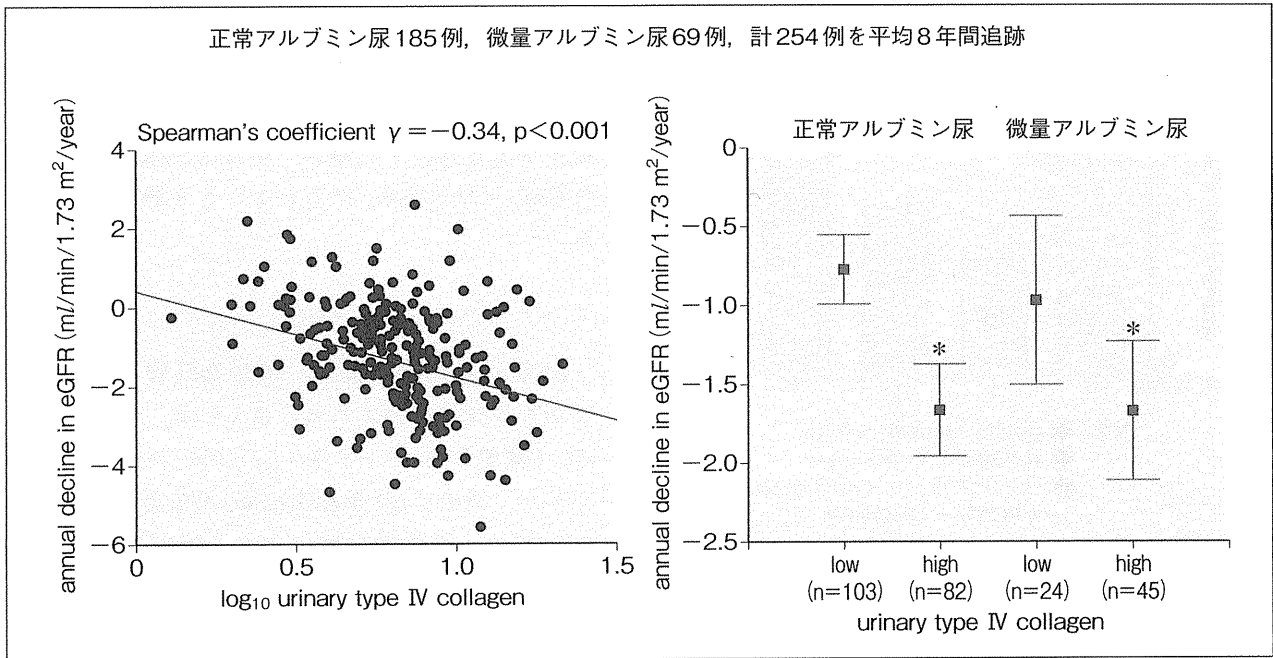


図3 尿IV型コラーゲン排泄(前値)が多いほど, GFRの年次低下速度が速くなる (文献5)より引用)

らは, 尿IV型コラーゲンを測定した2型糖尿病症例の長期観察研究を行い, 尿IV型コラーゲン値が高値である症例ほどその後のGFR低下速度が速いことを見出した⁵⁾(図3). まだ確定的ではないが, GFR declinerの予測に近い将来可能になると考えられる.

糖尿病性腎症の治療:

remission(寛解)が可能な時代に●

これまでに, 腎症を対象とした多くの大規模ランダム化試験が発表され, 現在エビデンスに基づいた腎症の治療を行うことが可能となった. 治療の基本は, ①厳格な血糖コントロール, ②糸球体高血圧の是正(レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用および厳格な全身血圧の管理), である. ただし, 糖尿病は全身の血管障害を惹起する疾患であるため, 併発する脂質異常症に対する治療も

必要であり, また, 顕性腎症以降ではマイルドな蛋白制限食が推奨されている.

1. 集約的治療の重要性

血糖・血圧・血中脂質の目標値を定め, 種々の因子を積極的に管理する「集約的治療」の有効性は, 「微量アルブミン尿」を呈する2型糖尿病症例を対象としたSteno-2 studyで示されている. すなわち, 集約的治療を行うと, 4年で細小血管症の発症・進行が, 8年で心血管イベントの発生が, 有意に抑制されることが示された. 彼らはその後全症例を集約的に管理し, 5年間の観察研究(post-trial)を行った. その結果, 5年後(計13年後)には, 心血管イベントのみならず, 死亡率・透析療法導入数も, 最初8年間集約的治療を行っていた群で有意に低下することが報告された.

2. 腎症のremission(寛解)が生ずる

最近, 腎症のremission(寛解)が生ずることが

- 糖尿病性腎症の remission (寛解) が期待できる。
- remission を目指すには、血糖・血圧・血清脂質の集約的管理が必要である。
- 長期間集約的治療を行うと、その後の心血管イベントの発生も抑制される (Steno-2 post trial)。

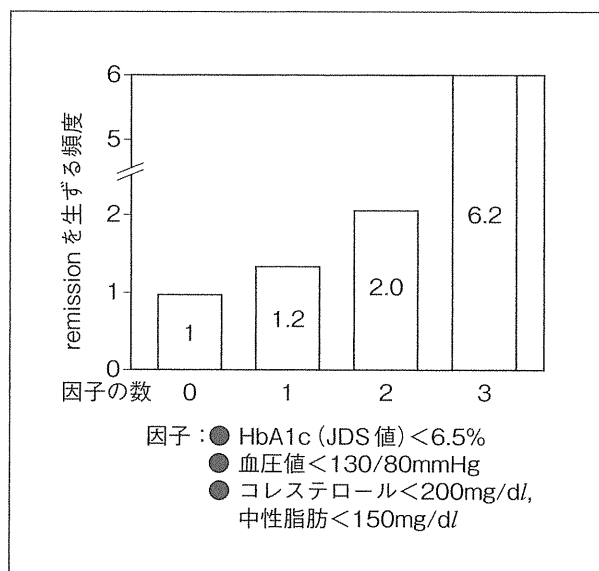


図4 現在の治療目標値を達成できれば、微量アルブミン尿の remission が生ずる
(文献6)より引用)

明らかにされた。まず、1型糖尿病症例に単独臓器移植を行い、10年間にわたって血糖値を正常化することにより、すでに生じていた糸球体病変が改善することが示された。その後、通常の治療法を用いても、腎症の remission が生ずることが示されている。筆者らは日本人の早期腎症 216 例を対象とした6年間の follow-up study を行った。6年間の累積発生率で見ると、顕性腎症への進行が28%であったのに比べ、正常アルブミン尿への remission は51% とはるかに高頻度であった⁶⁾。種々の解析の結果、remission に関与する因子として、①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと、②レニン-アンジオテンシン系阻害薬を使用していること、③血糖コントロールが良好であること、④収縮期血圧が低いこと、の4因子が抽出された⁶⁾。さらに、現在の血糖・血圧・脂質の目標値の達成度から解析すると、remission の可能性は、図4に示すように、2因子以上達成

できた場合は2倍、3因子達成できた場合は6.2倍となることが明らかとなった⁶⁾。すなわち、現行の治療目標を長期間達成することがきわめて重要と考えられた。同様に、集約的治療により、顕性腎症の remission が生ずることも報告されている。

おわりに●

CKDの原疾患として、糖尿病性腎症はますます重要な疾患と捉えられてきている。この評価には、「微量アルブミン尿」と「GFR」の両者が必須であり、治療には「集約的治療」が重要であると考えられる。集約的治療により、糖尿病性腎症の remission が生ずることも報告されている。

文 献

- 1) Adler, A.I. et al. : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* **63** : 225-231, 2003
- 2) Ninomiya, T. et al. : Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* **20** : 1813-1821, 2009
- 3) Perkins, B.A. et al. : Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* **18** : 1353-1361, 2007
- 4) Ficociello, L.H. et al. : High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes : results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* **33** : 1337-1343, 2010
- 5) Araki, S. et al. : Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* **33** : 1805-1810, 2010
- 6) Araki, S. et al. : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **54** : 2983-2987, 2005

糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類

Staging of diabetic nephropathy : albuminuria or eGFR



羽田 勝計

Masakazu HANEDA

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

◎現在用いられている糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類の間には、若干乖離が存在する。その理由は、前者が主にアルブミン尿、後者がeGFRのみにより分類されていることに起因する。今後、CKDステージ分類が改訂されこの乖離はある程度解消されると期待されるが、腎症病期分類で第1期、CKDステージ3以降の症例に関しては、その疾患概念(糖尿病性腎症か否か)を含め、解決しないと見えない問題点が存在することも事実である。

Key word : 微量アルブミン尿, eGFR, 糖尿病性腎症病期分類, CKDステージ分類

糖尿病性腎症は旧厚生省班会議で病期分類が作成され、糖尿病性腎症合同委員会で2000年に改定された(表1)¹⁾。この病期分類がわが国でもっともよく使用されており、臨床上現時点でもとくに支障はないが、eGFRを用いたCKDステージ分類(表2)²⁾の登場により若干混乱が生じていることも事実である。そこで、本稿では両者の問題点と考え方を論じたい。

糖尿病性腎症の診断と病期分類：

“微量アルブミン尿”はいまも重要か？

糖尿病症例に、“微量アルブミン尿”が出現した時点で他疾患を鑑別したうえで早期腎症と診断することはすでに確立している。来院時尿でアルブミンとクレアチニンを同時に測定し、30~299 mg/gCrの範囲を“微量アルブミン尿”と定義している。逆に、糖尿病症例で血清クレアチニン値からeGFRを算出し、その低下(60 ml/min/1.73 m²未満)をもって糖尿病性腎症を診断することはわが国のみならず世界的に行われていない。ただ、“微量アルブミン尿”の概念は1980年代から示されて

きており、とくに新しい診断法というわけではない。“微量アルブミン尿”はいまも重要なのであろうか？

1. 長期間観察すると、“微量アルブミン尿”

から末期腎不全へ進行する症例が存在する

“微量アルブミン尿”を呈する糖尿病症例は、当初、5~10年のfollow-up studyで、高率に顕性腎症に進行する高リスク群であることが示され、“微量アルブミン尿”を呈する時期が早期腎症と定義された。しかし、この時代には“微量アルブミン尿”を呈する症例が透析療法導入にまで至るのかわどうかは不明であった。これを証明するためには長期間のfollow-up studyが必要であったからである。2007年に1型糖尿病の長期follow-up studyの結果がJoslin糖尿病センターから報告された³⁾。彼らはシスタチンCを用いてGFRを測定し、GFRが正常範囲から直線的に低下する症例(GFR decliner)が存在することを示した。健常人でもGFRは低下するが、それを超えるスピード(前値に比べ3.3%/年の低下速度以上)で低下する症例をGFR declinerと定義した。GFR declinerの

表 1 糖尿病性腎症病期分類¹⁾

病期	臨床的特徴	
	尿蛋白(尿アルブミン)	GFR(Ccr)
第 1 期(腎症前期)	正常	正常, ときに高値
第 2 期(早期腎症)	微量アルブミン尿	正常, ときに高値
第 3 期-A(顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常
第 3 期-B(顕性腎症後期)	持続性蛋白尿(1 g/day 以上)	低下(60 ml/min 以下)
第 4 期(腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下(sCr 上昇)
第 5 期(透析療法)	透析療法中	

表 2 慢性腎臓病(CKD)のステージ分類²⁾

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR(ml/min/1.73 m ²)
	ハイリスク群	≥90(CKD の リスクファクターを 有する状態で)
1	腎障害は存在するが, GFR は正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し, GFR 軽度低下	60~89
3	GFR 中等度低下	30~59
4	GFR 高度低下	15~29
5	腎不全	<15

透析患者(血液透析, 腹膜透析)の場合には D, 移植患者の場合には T をつける。

頻度は正常アルブミン尿症例(9%)に比べ, 微量アルブミン尿症例で高率であり(31%), その低下速度も速いこと, および観察期間中に 15 例に透析療法が導入されたことが示された³⁾。ちなみに, 正常アルブミン尿症例からは透析療法に導入された症例は存在しなかった。すなわち, 長期間観察すると“微量アルブミン尿”症例から透析療法導入に至る症例が存在することが明らかとなったわけである。

2. “微量アルブミン尿”は, 心血管イベントのリスクでもある

尿アルブミン値の測定が開始されると同時に, 種々の疾患で測定され, その意義が検討された。もちろん, 糖尿病症例での検討がもっとも多く, UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)の再解析でも“微量アルブミン尿”が腎症進行のリスクであるとともに, 同様の確率で死亡, とくに心血管死のリスクとなっていることが示された⁴⁾。すなわち, “微量アルブミン尿”は腎症進

行のリスクであるとともに, 心血管イベントのリスクでもありと考えられる。

3. “微量アルブミン尿”を呈する症例を積極的に治療すると, 透析療法導入, 死亡は低下するのか?

すでに, Steno-2 study において“微量アルブミン尿”を呈する 2 型糖尿病症例を約 8 年間集約的に治療すると, 心血管イベントの発生が低下することが示されているが⁵⁾, 彼らはその後 5 年間, 両群を集約的に治療する post-trial を行った⁶⁾。死亡の累積発生率は 8 年間集約的治療を行っていた群で有意に低く, “微量アルブミン尿”を呈する 2 型糖尿病症例を積極的に治療すると死亡も減少することが確認された⁶⁾。さらに, この Steno-2 post trial では透析療法に導入された症例数は従来治療群で 6 名, 集約的治療群で 1 名と報告されており“微量アルブミン尿”の時期から積極的に治療を行うと透析療法導入数も減少することが示されている。

以上から“微量アルブミン尿”は現時点においても糖尿病性腎症のきわめて重要な指標であると考えられる。

糖尿病性腎症の指標：“eGFR”の登場

1. 糖尿病性腎症の病期分類における GFR

表 1 に示した“糖尿病性腎症の病期分類”においては病期は病蛋白(尿アルブミン)と GFR(Ccr)によって分類することになっている。しかし, この病期分類が策定された時点ではいまだ eGFR の概念およびその計算式はなく, GFR は Ccr で評価することになっていた。Ccr を概算する日本人用の式も作成されておらず, Ccr の測定には 24 時間尿を含む時間尿を採取することが必要であった。

表 3 2型糖尿病とCKD(JDDM15)⁷⁾

GFR	正常アルブミン尿 (2,298)	微量アルブミン尿 (705)	顕性蛋白尿 (294)
60<	2,036(88.6%)	600(85.1%)	155(52.7%)
	CKD stage 1, 2		
<60	262(11.4%)	105(14.9%)	139(42.3%)
	CKD stage 3		

このため、とくに糖尿病外来では Ccr をルーチン検査として測定することはまれであり、おもに尿蛋白(尿アルブミン)で病期が分類されてきたことも事実である。また、実際に GFR を測定した正常アルブミン尿や微量アルブミン尿症例では GFR が低下している症例はなく、むしろ GFR が亢進している(糸球体賀状濾過, glomerular hyperfiltration)症例が存在し、それらの症例が後に持続性蛋白尿に進行するリスクが高いことが指摘されていた。

2. eGFRとCKDの概念・ステージ分類

アメリカから慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念が提唱され、わが国においても日本人の糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)を概算する式が作成されるとともに、2007年に日本腎臓学会から“CKD 診療ガイド”が発行された。糖尿病性腎症は代表的な糖尿病合併症のひとつであるが、CKD のなかでももっとも重要な疾患のひとつにも位置づけられるようになった。

CKD のステージは表 2 に示すように eGFR のみにより分類されている。“微量アルブミン尿”や“蛋白尿”の存在は CKD の診断基準のひとつであるが、その量はステージ分類には用いられていない。この点は糖尿病症例のみならず、多くのコホート研究でも問題点として指摘されており、今後行われる CKD 分類の改定ではアルブミン尿の程度も取り入れられる見通しである。

糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類の間の問題点

糖尿病専門医の集団である JDDM の解析では⁷⁾、表 3 に示すように糖尿病性腎症病期分類では第 1 期(腎症前期: 正常アルブミン尿)の症例にも CKD ステージ 3 以降の症例が約 11% 存在する。CKD ステージ 3 以降の症例は腎症の病期が進

むほど増加するが、逆に第 2 期(早期腎症期: 微量アルブミン尿)や第 3 期(顕性腎症期: 持続性蛋白尿)の症例にも、CKD ステージ 1 あるいは 2 の症例が少なからず存在する。このことが、若干の混乱を招いていることも事実であり、その問題点を以下に整理したい。

① 正常アルブミン尿で eGFR が 60 ml/min/1.73 m²未満の糖尿病症例は腎症病期分類では第 1 期(腎症前期)に分類されるが、CKD の考え方はステージ 3 以降に分類される。第 1 の問題点は、このような症例は糖尿病性腎症と診断してよいのか、という点である。1 型糖尿病で腎生検を行った study では正常アルブミン尿でも GFR が低下した症例では特徴的な糖尿病性腎症の組織所見が GFR 正常例より進行していたと報告されているが⁸⁾、2 型糖尿病ではいまだ不明である。疾患概念そのものにかかわる問題点であり、今後解決しないといけない重要な課題であると考えられる。

② 顕性蛋白尿を有する症例にも eGFR が 60 ml/min/1.73 m²以上の症例が存在するが、この症例は腎症病期分類では第 3 期(顕性腎症期)、CKD ではステージ 1 あるいは 2 に分類される。問題点はこのような症例の予後(末期腎不全に至る、あるいは心血管イベントを生じる)が、正常アルブミン尿で CKD ステージ 3 以降の症例に比べ、よいのか悪いのか、という点に存在する。従来、糖尿病性腎症では蛋白尿が増加するほど予後不良であると考えられており、実際 RENAAL の再解析でも尿蛋白量が減少した症例では予後がよいと報告されている。ただ、ADVANCE trial の再解析ではアルブミン尿と GFR 低下は腎・心血管イベントの独立した危険因子であると報告されており⁹⁾、この点も今後検討すべき重要な課題であると考えられる。

以上のように、“糖尿病性腎症病期分類”と

“CKD ステージ分類”には合致しない症例が存在することは事実であるが、それは前者がおもに“アルブミン尿の程度”で分類され、後者は“eGFRのみ”で分類されていることに起因している。まもなく、“アルブミン尿の程度”も加味した新しい“CKD ステージ分類”が提唱される見通しであり、その時点で両者の融合も可能であると考えられるが、現時点では現行の糖尿病性腎症病期分類を用いて糖尿病性腎症の評価・治療を行ってさしつかえないと考えられる。なお、たとえ“アルブミン尿の程度”も加味した新しい“CKD ステージ分類”が提唱されたとしても、正常アルブミン尿でCKD ステージ3以降の症例の疾患概念の明確化は、いぜん問題点として残ると推察される。

文献

- 1) 糖尿病性腎症に関する合同委員会：糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改定について。糖尿病, 44 : 623, 2001.
- 2) 日本腎臓学会(編)：CKD 診療ガイド。日本腎臓学会誌, 49 : 755-870, 2007.
- 3) Perkins, B. A. et al. : Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 18 : 1353-1361, 2007.
- 4) Adler, A. I. et al. : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.*, 63 : 225-231, 2003.
- 5) Gaede, P. et al. : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 348 : 383-393, 2003.
- 6) Gaede, P. et al. : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 358 : 580-591, 2008.
- 7) Yokoyama, H. et al. : 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.*, 24 : 1212-1219, 2009.
- 8) Caramori, M. L. et al. : Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients : an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*, 52 : 1036-1040, 2003.
- 9) Ninomiya, T. et al. : Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20 : 1813-1821, 2009.

* * *

Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats

Shintaro Nakamaki, Hiroaki Satoh, Akihiro Kudoh, Yoshimitsu Hayashi, Hiroyuki Hirai and Tsuyoshi Watanabe

Department of Nephrology, Hypertension, Diabetology, Endocrinology, and Metabolism, Fukushima Medical University, 1 Hikarigaoka, Fukushima-City, Fukushima 960-1295, Japan

Corresponding author: Hiroaki Satoh. Email: hiroakis-ky@umin.ac.jp

Abstract

The aim of the paper is to investigate the effects of adiponectin in diabetic nephropathy; we used an adenovirus to over-express adiponectin (Ad-Adipo) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Animals were injected with either Ad-Adipo or control Ad-lacZ at 10 weeks after STZ treatment, and at two weeks postadenovirus injection, renal function was assessed. The degree of proteinuria was significantly reduced in Ad-Adipo rats compared with Ad-lacZ rats. Consistent with this, the mRNA expression levels of nephrin and transforming growth factor β (TGF- β) were significantly increased and decreased in the renal cortex of Ad-Adipo rats, respectively. Moreover, adiponectin over-expression in STZ rats decreased markers of endothelial dysfunction, a feature of diabetic nephropathy disease progression. Endothelin 1 (ET-1), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA expression levels were significantly reduced in the renal cortex of Ad-Adipo rats, respectively. Concurrently, mRNA expression levels of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), a positive regulator of endothelial function, were significantly increased in the renal cortex of Ad-Adipo rats. We have shown that chronic hyperadiponectinemia significantly alleviated the progression of proteinuria in early stage diabetic nephropathy. The mechanism whereby adiponectin decreases proteinuria involves an increase in nephrin expression, and an improvement of the endothelial dysfunction due to decreases in ET-1 and PAI-1, and an increase in eNOS expression in the renal cortex. Thus, over-expression of adiponectin has beneficial effects on early stage diabetic nephropathy.

Keywords: adiponectin, diabetic nephropathy, endothelial dysfunction

Experimental Biology and Medicine 2011; **236**: 614–620. DOI: 10.1258/ebm.2011.010218

Introduction

Diabetic nephropathy is one of the most common and severe microvascular complications of diabetes, and is the leading cause of chronic and end-stage kidney disease worldwide.¹ Multiple mechanisms are known to contribute to the development and outcomes of diabetic nephropathy, such as an interaction between hyperglycemia-induced metabolic and hemodynamic changes and genetic predisposition, which sets the stage for kidney injury.² With the activation of these systems, secretion of profibrotic cytokines, such as transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), is increased and further hemodynamic changes occur, such as increased systemic intraglomerular pressure. In glomeruli, podocytes, which are glomerular visceral epithelial cells, play an important role in the maintenance of glomerular function,³ and nephrin, a protein found in these cells, is crucial for maintaining the integrity of the filtration barrier. Streptozotocin (STZ)-induced-experimental diabetes has been reported to

result in a rapid decline in apparent podocyte number and podocyte density⁴ and renal expression of nephrin might be impaired in diabetic nephropathy.⁵

Adiponectin, a 30-kDa circulating plasma protein primarily secreted by adipocytes,^{6–9} has been shown to exert largely beneficial effects to improve insulin sensitivity¹⁰ and decrease the adverse effects of inflammatory mediators in vascular cells.¹¹ Moreover, adiponectin has been recently recognized to be a key predictive factor for cardiovascular mortality in patients with renal dysfunction.¹² Recently, it has been reported that plasma adiponectin concentrations are inversely correlated with the degree of albuminuria in obese patients, and that adiponectin-deficient mice exhibit albuminuria and podocyte dysfunction.¹³ This suggests that adiponectin may play a protective role in improving kidney disease. However, the chronic effects of adiponectin in diabetic nephropathy remain to be fully elucidated.