

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果

並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究

(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成25年度 分担研究報告書

日本人2型糖尿病における顕性アルブミン尿発症と腎機能低下に対する糖尿病網膜症および微量アルブミン尿の影響 JDCS 腎症解析から

守屋達美(北里大学健康管理センター)

はじめに

糖尿病性腎症(腎症)に関して JDCS が過去に明らかにしてきたものとして、顕性アルブミン尿の発症には血糖コントロール、収縮期血圧および喫煙が関連したという報告をした¹⁾。一方、腎症の臨床的診断には、糖尿病網膜症(diabetic retinopathy: DR)の存在が有用とされるが、その相互関連や進行過程の詳細はいまだ不明である。この2年間は、慢性血管合併症間の相互関連(特にDRと顕性アルブミン尿、さらに腎機能低下の関連)を解明すべく、JDCS登録患者において顕性アルブミン尿の発症および腎機能低下を追

跡し、微量アルブミン尿(MA)およびDRの関与を明らかにすることを目的とし、検討を行った。

JDCS 総登録患者のうち、尿アルブミン排泄量が150mg/gCr以下で、かつDRが評価できた2型糖尿病患者1,475人を解析対象とし、観察開始時のMAおよびDRの有無により対象を4群に分け、8年間経過観察した[正常アルブミン尿(NA)(DR無)773例, NA(DR有)279例, MA(DR無)277例, MA(DR有)146例]。その結果、尿アルブミン排泄量は、4群全てで増加傾向にあったが、NA(DR無)に比較して、他3群は有意に尿アルブミン排泄量の

増加が早かった。一方、eGFR は 4 群とも下降傾向にあったが、MA(DR 有)の年次 eGFR 低下率は、 $1.92 \text{ ml/分}/1.73\text{m}^2$ で、他 3 群に比し、有意に大であった²⁾。

検討結果の解釈

1) 顕性アルブミン尿の発症には、MA の存在が大きく関与する。2) 腎機能低下は MA および DR が併存したときに顕著である。3) それゆえ、比較的軽症の DR であっても、腎症の予後の推定に重要な情報となり、積極的な眼科診察にもとづいた内科・眼科間の情報共有が望まれる。

JDCS 結果を支持する組織学的検討

ところで、欧米人 1 型糖尿病の正常アルブミン尿期に腎生検を行った報告では、DR の合併がある患者ではそうでない患者に比べ、糖尿病性糸球体硬化症としての腎組織変化が進行していることが示されている³⁾。筆者は、同様の検討を日本人 2 型糖尿病患者の腎生検組織を使用して行い、DR の存在が腎組織変化の進行度およびその後の腎機能低下に関係することを指

摘した(第 71 回 ADA 発表、現在 Diabetes Care 投稿中)。その内容を下記に示す(抜粋)。

経皮的腎生検を施行した 65 歳未満の NA-MA の 2 型糖尿病 32 例(DM 群、男性 23 例、 49 ± 10 歳、病悩期間 13 ± 8 年、DR あり 20 例、NA17 例、MA15 例)を、腎生検時の尿中アルブミンおよび DR の有無から 4 群に分類し [NA(R-), NA(R+), MA(R-), MA(R+)]、 6.2 ± 3.5 年経過観察した。また、光学顕微鏡 PAS 染色標本の腎組織障害パターンを既報の報告⁴⁾に従い正常、典型、非典型に分類した。生検時および観察終了時(期間)の尿中アルブミン、血圧、GFR を、4 群間で比較検討した。

【結果】1) MA(R+)群の腎組織は典型例のみを呈したが、NA(R-)群には典型例を認めず、4 群で組織障害パターンは有意に異なった。2) MA(R+)群の GFR は、腎生検時 ($130.6\pm 54.7 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$) に比し、観察終了時 (80.9 ± 12.1) で有意に低下した。他 3 群は低下を認めなかった。3) MA(R+)群の年次 GFR 低下は、NA(R-), NA(R+) に比し、有意に速かった。【結論】腎生検で腎症が確認された 2 型糖尿病の 6

年の観察では，DR を伴う MA 期は典型的腎組織所見を示し，その群で GFR が低下する．したがって，DR とアルブミン尿双方を考慮した経過観察が重要である．

おわりに～今後の展望

この 2 年間の JDCS 腎症班の検討としては，尿アルブミン排泄量が同等でも DR が存在すると腎組織のダメージが大きいという腎生検の結果が 2 型糖尿病の大規模コホートを対象として裏付けられた，と言えるかもしれない．

糖尿病診療の目標の 1 つは様々な慢性血管合併症の発症阻止・進展緩解にあるが，実はそれらの詳細な相互関連は分かっていない．近年，糖尿病患者における心・腎連関，心・網膜症連関などが指摘されているが，慢性合併症同士の相互関連のメカニズムの解明とそれにもとづいた診療体制の構築につながる発信が JDCS を始めとする臨床研究に求められる点だと考える．

文献

- 1) Katayama S, et al : Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) . *Diabetologia* **54** : 1025-1031, 2011.
- 2) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36(9):2803-9.
- 3) Klein R, et al : The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients : the Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes* **54** : 527-533, 2005.
- 4) Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39(12):1569-76.

