

血管炎とは

血管炎とは液性免疫・細胞性免疫の異常などによって血管壁に炎症が生じる病態であり、全身性の炎症性疾患である。

血管炎の分類は、罹患サイズに基づいて大血管炎・中血管炎・小血管炎の3つのカテゴリーに分類するChapel Hill分類¹⁾が有名だが、2011年5月にNorth Carolina大学Chapel Hill校で開かれたConsensus Conferenceにて、新しい分類と定義が討議され「CHCC2012」として2013年1月に発表された(図1)²⁾。

CHCC2012では上記の3つのカテゴリーに加えVariable vessel vasculitis: VVV (Behçet病などのさまざまなタイプの血管を侵す血管炎), Single organ vasculitis: SOV (皮膚白血球破砕性血管炎など単一臓器を侵す血管炎), Vasculitis associated with systemic disease (SLEや関節リウマチなど全身疾患に関連した血管炎), Vasculitis associated with probable etiology (肝炎ウイルスや薬剤など病因が判明している血管炎)の4つのカテゴリーが新たに加えられた。

また小型血管炎についてはANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis: AAV)とImmune complex vasculitis (免疫複合体型血管炎)の2つに細分類された。

AAVには顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)・Wegener肉芽腫症・Churg-Strauss症候群が含まれるが、Wegener肉芽腫症は多発血管炎性肉芽腫症

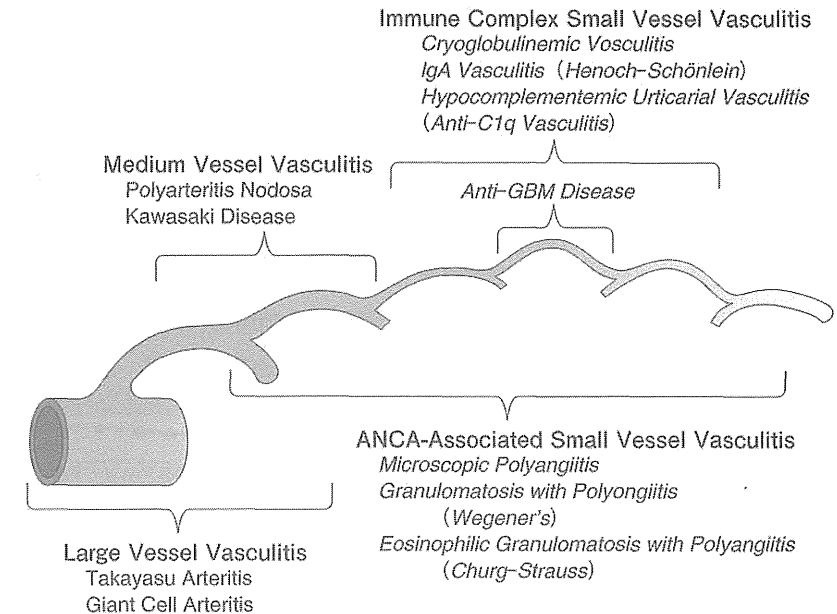


図1 CHCC2012

(Granulomatosis with polyangiitis: GPA)に、Churg-Strauss症候群は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)へと名称変更がなされた。

免疫複合体型血管炎にはHenoch-Schönlein紫斑病(IgA vasculitisに名称変更), 本態性クリオグロブリン血症(cryoglobulinemic vasculitisに名称変更), 低補体性蕁麻疹様血管炎と抗GBM病が含まれる。本邦では抗GBM抗体による急速進行性糸球体腎炎は、免疫複合体によるものと分けて分類されており、治療指針も異なる³⁾。

AAVのうち人名のついた病名が変更された一方で、高安動脈炎や川崎病など、本邦の医学者の名を冠した疾患名はそのまま残された。

わが国で多い血管炎は、MPA、Buerger病、悪性関節リウマチ(ma-

lignant rheumatoid arthritis: MRA)、高安動脈炎である(Buerger病はCHCC2012には含まれていない)。MPA+結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa: PAN)は年々増加の一途をたどり、2010年度にはBuerger病を抜き1位となった(図2)⁴⁾。

血管炎では、炎症に伴う発熱や体重減少などの全身症状とともに、多臓器の虚血や出血による多彩な症状を呈する。検査所見としては、高度の炎症性病変を反映して白血球(好中球・好酸球)やC反応性蛋白が増加し、小血管炎においては抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)などの疾患特異的な免疫異常を認めることがある。大・中型血管炎では血管造影やMR angiography (MRA)の他、18F-FDG-PET/CTなどの画像検査が有用である。病理学的には、血管

壁への炎症細胞浸潤による壊死性変化・肉芽腫性変化が認められる。

腎臓は血管に富み血管炎の好発臓器である。腎臓においては中型血管である腎動脈と葉間動脈・弓状動脈などの小型血管が共存しており、血管炎の種類により多様な臨症所見を呈する。大型血管炎である高安動脈炎では腎動脈狭窄による高血圧に起因する腎障害や虚血による腎機能低下がみられ、血尿は通常陰性である。中型～小型血管炎であるPANでは腎血管狭窄による高血圧性病変や腎梗塞および動脈瘤破綻による出血がみられる。小型血管炎であるAAVでは急速進行性糸球体腎炎を呈し、病理学的には半月体形成性の糸球体腎炎が認められる。その他免疫複合体による血管炎や新分類で加えられたSLEやRAなど全身疾患に関連した血管炎でも腎障害は認められ、その病態は極めて多様である。CHCC2012では含まれる疾患の数が10から26に増えたが、紙面の都合上、本稿ではAAVについて概説する。

ANCA 関連血管炎

1994年にChapel Hillで開かれた国際会議において、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられず、ANCA陽性率が高い、小血管(毛細血管、細小動静脈)を主体とした壊死性血管炎が、ANCA関連血管炎と定義された¹⁾。CHCC2012でもMPA、GPA、EGPAの3疾患が含まれ、MPAのうち腎のみに臓器障害を認める場合には、腎限局型血管炎と呼ばれる(本邦では間質性肺炎など肺のみに障害を認める場合に肺限局型

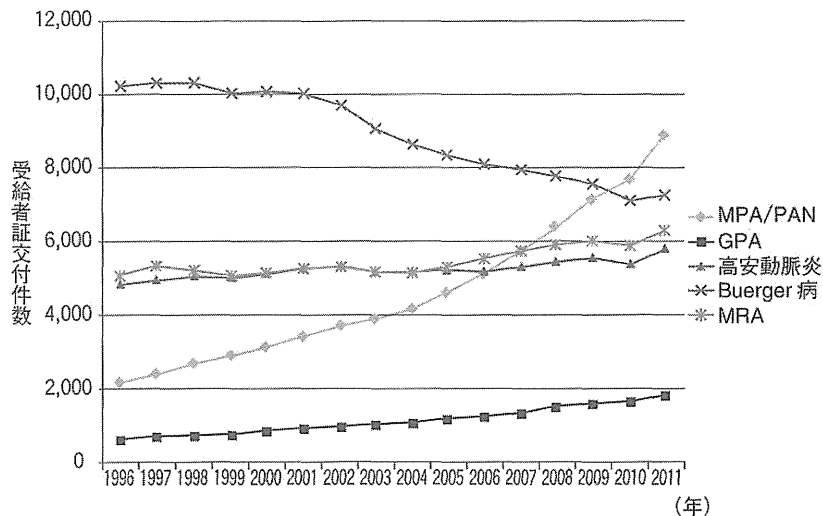


図2 血管炎患者数の推移

(文献4より受給者証交付件数を入手して作成)

血管炎と呼ぶこともある)。

ANCAについては、プロテインアーゼ3を対応抗原とするPR3-ANCAとミエロペルオキシダーゼを対応抗原とするMPO-ANCAが知られており、PR3-ANCAは主にGPAの、MPO-ANCAはその他のAAVの疾患標識抗体となる。

MPAはAAVのうち肉芽腫性病変のみ認められないものと定義される。男女比はほぼ1:1で、高齢者に多い。わが国ではMPAが最も多くGPAがこれに次ぐが、欧米ではGPAが圧倒的に多く、疫学的な相違が存在する。発熱、体重減少、易疲労などの全身症状とともに組織の出血や虚血・梗塞による徴候が出現する。組織学的には壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、急速進行性糸球体腎炎を呈する。その他、皮疹(palpable purpuraなど)、多発性単神経炎、関節痛・筋痛などが高頻度にみられる。肺毛細管炎による間質性肺炎や肺胞出血など肺病変の頻度も高く、

間質性肺炎(UIPなど)・肺線維症が多いのがわが国のMPA患者の特徴である⁵⁾。確定診断には組織の生検、特に腎生検が必要である。半月体形成や糸球体のフィブリノイド壊死を伴う壊死性糸球体腎炎で免疫グロブリンや補体の沈着がないか乏しいことを確認する(pauci-immune)(図3)。腎生検が困難な場合は、病変のある皮膚、腓腹神経などが生検対象となる。

GPAは病理組織学的に全身の壊死性・肉芽腫性血管炎を呈し、上気道と肺を好んで侵す。本邦では欧米と比較して患者数が少なく2011年度の医療受給者証交付件数は1,834件である。発熱、体重減少などの全身症状とともに、①上気道の症状：膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎など、②肺症状：血痰、呼吸困難など、③急速進行性腎炎、④その他：紫斑、多発関節痛、多発神経炎などがあり、通常①→②→③の順序で起こる。元来生命予後の極めて悪い疾患であ

るが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる疾患であることがわかってきた⁴⁾。

EGPAは先行症状として気管支炎喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴う。血管周囲の好中球と著明な好酸球浸潤を認める細小血管の肉芽腫性壊死性血管炎である。男：女＝4：6でやや女性に多い。主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎と、血管炎によるもので、末梢神経炎(多発性単神経炎)が多い。多発性単神経炎は、急性症状が改善してからも遷延することがある⁴⁾。

AAVの分類には米国リウマチ学会分類基準およびChapel Hill分類が適用されてきたが、分類の混乱や分類不能の症例が少なからず存在することが指摘されていた。2007年にWattsらは疫学研究への適用を目的として、新しい分類アルゴリズムを提唱した⁶⁾。米国リウマチ学会分類基準・Chapel Hill分類に加え、臓器障害の臨床指標(代用マーカー)、ANCA所見を用いて単一疾患に分類できる方法である。その後、欧米のリウマチ学会を中心に、国際的に統一された基準が必要であるとの考えの下、2008年から原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための多施設国際共同研究(Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis：DCVAS)が進行中であり、日本からも専門家らが参加し世界統一の診断基準作成が行われている。

AAVの治療については、2000年代に入って欧米でランダム化比較対照試験の成績が相次いで報告された。

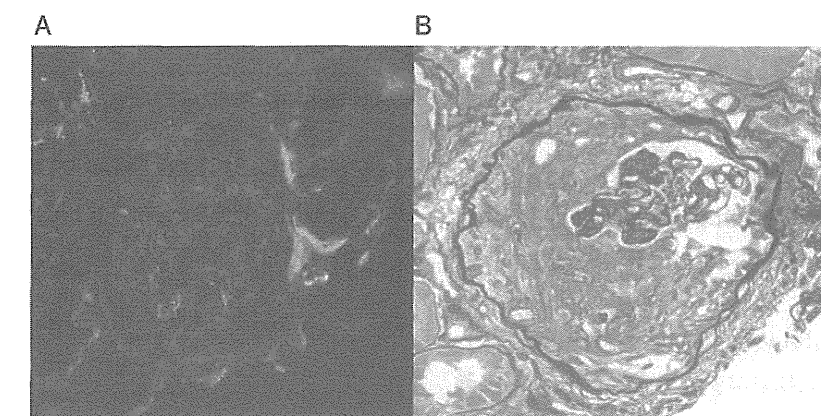


図3 MPA患者の腎組織像

A：蛍光抗体法、B：PAM染色

しかし本邦と欧米には疫学的な相違があり、そのままわが国で適用するには問題があった。そこで2004年、難治性血管炎に関する調査研究班(主任研究者 尾崎承一教授)において、MPO-ANCA関連血管炎に対する標準的治療プロトコルが作成され、その検証のための前向き臨床試験が開始された。この臨床試験は2008年3月に終了し、その研究成果⁷⁾に欧州の2つのガイドライン(BSR and BHRP guidelines⁸⁾とEULAR recommendations⁹⁾)を取り入れて、2010年にANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班(主任研究者 尾崎承一教授)、難治性血管炎に関する調査研究班(主任研究者 横野博史)、進行性腎障害に関する調査研究班(主任研究者 松尾清一教授)の三班合同によるANCA関連血管炎の診療ガイドラインが策定された¹⁰⁾。

全身型の血管炎では、ステロイド(PSL換算で1 mg/kg/日)に加えてシクロフォスファミド(cyclophosphamide：CY)(経口2 mg/kg/日ま

たはintravenous CY (IVCY) 15 mg/kgを2～3週毎)の併用が推奨されている。CYの投与量については、年齢や腎機能による減量が必要である。最近の報告では、IVCYは経口CYと比較して同等の寛解導入率でありながら、感染症や白血球減少の発生が少ないとされている¹¹⁾。

EULAR recommendationsで寛解導入療法としてCYを3～6ヵ月投与後、寛解が得られた場合にはCYを中止し、寛解維持療法に切り替えるとされている。少量ステロイドにAZAやMTXを併用し、12～18ヵ月継続することが推奨されている⁹⁾。

免疫抑制剤併用時のステロイドの減量法として、上記のBSR and BHRP guidelines⁸⁾では、PSL15 mg/日までは1～2週毎に減量するプロトコルを推奨している。一方EULAR recommendations⁹⁾では最初の1ヵ月は初期高用量を維持し、3ヵ月以内に15 mg/日未満にすべきではないとしている。当科でのレトロスペクティブな検討では、毎週PSLを減量した9例とEULAR recom-

mendations に従った 15 例を比較したところ、両者の再燃率に差は認められず、前者で感染症や耐糖能異常の合併が少なかった¹²⁾。

また難治例に対しては免疫グロブリン静注療法やリツキシマブ、インフリキシマブ、MMF が用いられることがある。2010 年 1 月には EGPA の治療抵抗性神経障害に対して免疫グロブリン静注療法の保険適用が、2013 年 1 月には GPA と MPA に対してリツキシマブの公知申請が認められた。

本邦の MPA と GPA の治療の実態としては、2006 年から 2008 年までに厚生省のデータベースに登録された 938 例 (MPA 697 例, GPA 241 例) の解析から、CY の併用率は MPA で 22.2%, GPA で 58.5% であった。腎機能低下例では CY 併用が行われない傾向にあり、血漿交換が行われるケースがあった (MPA の 5.2%, GPA の 4.1% で血漿交換が併用されていた)¹³⁾。

現在、難治性血管炎調査研究班において前向き観察コホート研究「ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」, 「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」, 「顕微鏡的多発血管炎の寛解維持に関する観察研究 (Co-RemIT-JAV)」が行われており、本邦の AAV 患者の特徴や適切な治療の選択、投与量設定やステロイドの減量方法が明らかになることが期待される。

おわりに

血管炎の発症機序については不明な点が多いが、全身の種々の臓器に出血や梗塞を起こしうる疾患であり、診断が遅れば致命的になる場合がある。血管炎の中でも ANCA 関連血管炎は本邦で急増しているが、高齢者に発症することが多く、その大半が腎症候を有し、腎病変の程度は腎予後だけでなく、生命予後にも大きく影響することが知られている。原因不明の発熱患者をみた場合、紫斑・血尿・腎機能低下・間質性肺炎など一見脈絡のない多彩な全身症状を認めれば、血管炎を疑い、組織診断を含めた適切な検査で、早期治療につなげる必要がある。

References

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al : Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International consensus conference. *Arthritis Rheum* 37 : 187-192, 1994
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al : 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013
- 3) 進行性腎障害に関する調査研究班 急速進行性腎炎症候群分科会 : 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. *日腎会誌* 53 : 509-555, 2011
- 4) 難病情報センターホームページ. <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 5) 佐田憲映 : わが国の ANCA 関連血管炎における臓器障害の頻度. *医学の歩み* 236 : 761-764, 2011
- 6) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al : Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associ-

ated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 66 : 222-227, 2007

- 7) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, et al : Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis : the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 22 : 394-404, 2012
- 8) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al : BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 46 : 1615-1616, 2007
- 9) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al : EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68 : 310-317, 2009
- 10) 尾崎承一, 横野博史, 松尾清一 (編) : ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2011 日本リウマチ学会生涯教育委員会, 日本リウマチ財団教育研修委員会 (編) : リウマチ病学テキスト. 診断と治療社, 269-273, 2010
- 11) de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al : Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 150 : 670-680, 2009
- 12) Matsumoto Y, Sada KE, Otsuka F, et al : Evaluation of weekly-reduction regimen of glucocorticoids in combination with cyclophosphamide for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis in Japanese patients. *Rheumatol Int* 32 : 2999-3005, 2012
- 13) Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, et al : Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 17 : 51-58, 2013



慢性腎臓病(CKD) 新たな疾患概念の歴史とその意義

前島 洋平¹⁾ 榎野 博史²⁾

はじめに

慢性腎臓病(以下、CKD)は、2002年米国腎臓財団(NKF)によって、多くの腎疾患を包含する疾患概念として提唱され、蛋白尿など腎障害を示唆する所見あるいは腎機能の低下が、3か月以上持続する状態と定義されている¹⁾(表)。わが国でも日本腎臓学会を中心にCKD対策・CKD啓発活動が盛んに行われ、近年その重要性が広く認識されるようになった。CKDは、急増する末期腎不全(以下、ESKD)患者の予備軍であること、心血管疾患(以下、CVD)を併発し国民の健康に重大な影響を及ぼすこと、そしてその頻度が予想以上に高いことから、現在CKDへの対策が緊急の課題となっている。

CKDは早期に発見し適切な治療介入を行うこ

表 CKDの定義(日本腎臓学会編:CKD診療ガイド2012より引用, 改変)

1. 尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか, 特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿(30 mg/gCr以上のアルブミン尿)の存在が重要
 2. GFR(糸球体濾過量) < 60 ml/min/1.73 m²
- 1, 2のいずれか, または両方が3か月以上持続する

[日本人のGFR推算式] (eGFR: 推算GER)
eGFR(ml/min/1.73 m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}
(女性は×0.739)

とで、ESKDへの移行を阻止し、CVDの発症を予防することが可能である。CKDの概念の導入により、腎臓病に対する認識が非腎臓専門医/かかりつけ医、保健師、栄養士、看護師、薬剤師等の医療従事者、さらには一般住民の間でも深まり、新たな国民病として社会をあげてその対策に取り組むことが、CKD患者の予後改善のために重要である。

CKDの疾患概念提唱の背景

1. 世界と日本の透析患者数

ESKDにより透析導入・腎移植が必要となる患者数は、世界中で年々増加している。1990～2000年までの10年間で、世界中のESKD患者は43万人から106.5万人に増加した。2008年には、少なくとも165万人程度に増加している。一方、日本透析医学会の統計によると、2011年末の本邦の透析患者数は304,592人となっている(図1)²⁾。国民の420人に1人が透析療法を受けている計算になり、わが国は世界で有数の透析大国となっている。人口100万人あたりの透析患者数は2,126名であり、台湾に次いで世界第2位である。透析導入に至る原疾患としては、慢性糸球体腎炎から、糖尿病性腎症や高血圧、動脈硬化を原因とする腎硬化症へとシフトしつつあり、

1) まえしま ようへい: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科CKD(慢性腎臓病)・CVD地域連携・心腎血管病態解析学教授 連絡先: ☎ 700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1
 2) まきの ひろふみ: 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, 岡山大学病院長, 新医療研究開発センター長, 糖尿病センター長

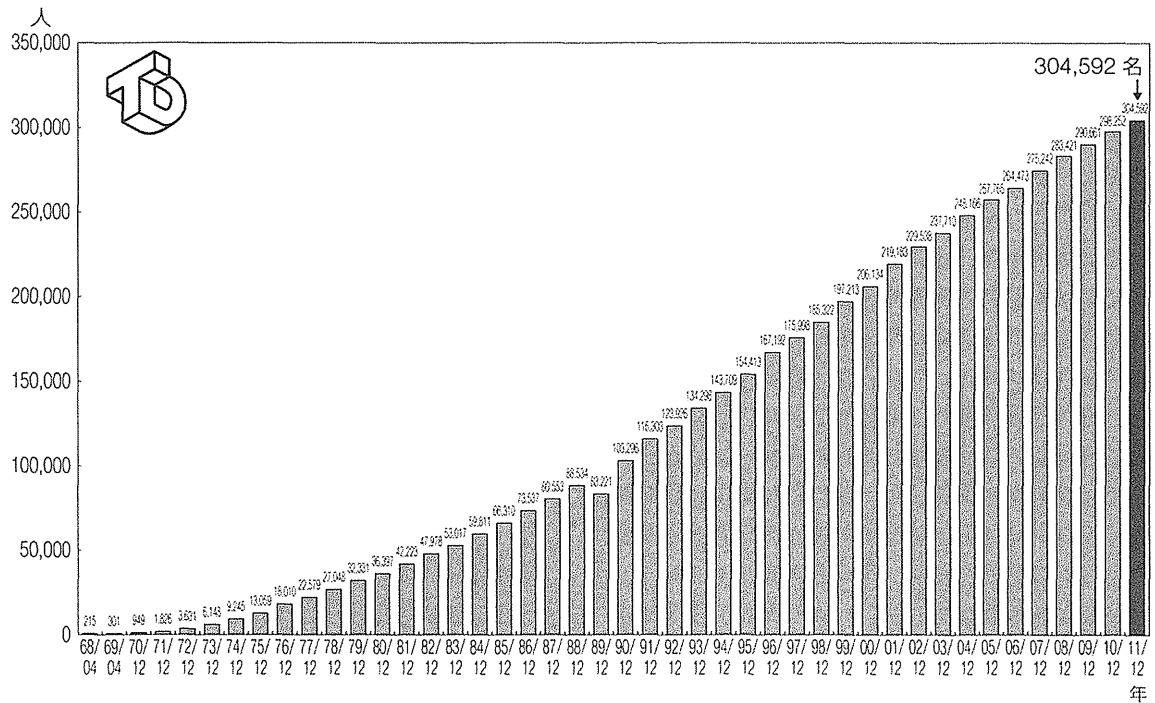


図1 わが国の慢性透析患者数の推移(日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 [2011年12月31日現在] を一部改変)

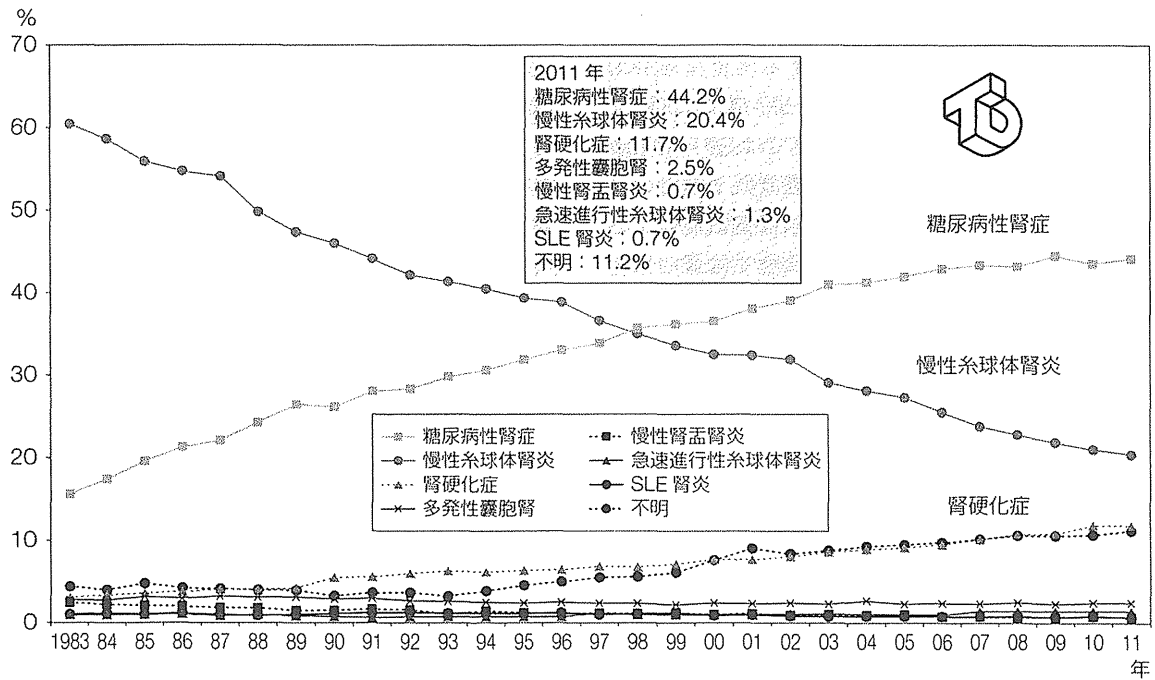


図2 年別透析導入患者の主要原疾患の推移(日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 [2011年12月31日現在] を一部改変)



2011年では新規透析導入38,893人のうち、糖尿病性腎症が44.2%、腎硬化症が11.7%と、両者で約56%を占めている(図2)²⁾。これらの患者では透析導入後も生命予後が不良であり、今後生活習慣病対策がCKDの観点からも重要と考えられる。

2. わが国のCKD患者数

CKDは世界中で増加し続けるESKDの予備軍である。米国の2000年のCKD患者数は成人人口の約13%に該当する2,561万人と推計されている。日本腎臓学会は2005年に全国11か所で行われた約57万人の健診データを用い、わが国のCKD患者数を推定した。この際腎機能の評価には、日本人のGFR(糸球体濾過量)推算式が用いられている。その結果、わが国の成人人口におけるCKD患者数は約1,330万人(12.9%)、実に成人の8人に1人がCKDと推計された³⁾。以上より、CKDはcommon diseaseであることが明らかとなった。

3. ESKDへの進展リスクとしてのCKD

進行した腎機能低下はESKDのリスク因子である。GFR 60~69 ml/min/1.73 m² 群を基準とし2倍以上の速度でGFRが低下する場合をESKDの危険因子と定義すると、40~69歳でGFR 50 ml/min/1.73 m² 以下、70~79歳ではGFR 40 ml/min/1.73 m² 以下の場合に、腎機能低下進行のリスクが高かった⁴⁾。一方、蛋白尿は腎機能低下の進行と強い相関があり、CKD診療では蛋白尿の抑制も重要である。わが国のCKD患者のうち、これらESKDへの進展が危惧されるハイリスク患者[eGFR(推算GFR)50 ml/min/1.73 m²未滿または蛋白尿陽性のいずれかまたは両方を満たす患者]は、約591万人(成人人口の5.7%)と推計されている。

4. CVDのリスクとしてのCKD

透析患者においては心不全や冠動脈疾患、脳卒中中等の発症が多いことが知られていたが、軽度の腎機能低下や蛋白尿もCVDの危険因子であることが明らかとなり、心腎連関・脳腎連関という概念が提唱されている。欧米のCKD患者では、透

析導入される患者数よりもCVDにより死亡する患者数の方が多い。わが国でもCVDに関するいくつかの疫学研究結果が報告され、CKDは今や糖尿病と同等のリスク因子と認識されるようになった。

2002年のK/DOQI(Kidney Disease Outcome Quality Initiative)によるCKDの定義では、重症度に関してはGFRのみで区分されていた。2009年のCKDの定義と重症度分類に関するKDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcome)のコントラバシー会議にて、世界中の約156万人のコホートの解析が行われ、eGFRに加えてアルブミン尿が独立した全死亡、心血管死亡の危険因子となることが確認された⁵⁾。その結果、①CKDの原疾患の記載、②ステージ3をeGFR 45 ml/分/1.73 m²にて細分化、③すべてのCKDステージにて尿蛋白の程度を参考とする、というコンセンサスが得られ、新たなCKD重症度分類(KDIGO2009)が提唱された。『CKD診療ガイド2012』⁶⁾においても、上記分類に基づいたCKD重症度分類が新たに示されている。

5. CKDの普及啓発と戦略研究「FROM-J」

CKDは無症状のうちに徐々に進展するため、一般住民における認知度は未だに低いのが現状である。CKD普及啓発の目的で、毎年3月の第二木曜日を世界腎臓デー(World Kidney Day)と制定し、CKD対策のキャンペーンが世界各国で実施されている。

日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKDI)はCKD対策の重要性を広く啓発し、その対策を推進する目的で2006年6月に設立された。J-CKDIではCKD啓発イベント講演会を2007年から世界腎臓デーに合わせて開催し、全国各地での世界腎臓デー啓発キャンペーンをサポートしている。2012年には、23都道府県にて世界腎臓デー啓発イベントが開催された。厚生労働省も慢性腎臓病特別対策事業として都道府県単位での地域のCKD対策を支援している。また、厚生労働省科学研究「CKDの普及啓発のあり方に関する研究(秋澤班)」にて、CKD啓発ツール、CKD病診連携マ



マニュアルが作成され、J-CKDI ホームページ上に掲載され、活用されている。

日本腎臓学会は、2007年および2009年に非腎臓専門医/かかりつけ医でのCKD診療レベルの向上を目的に『CKD診療ガイド』を刊行した。CKD診療ガイドにはCKDの定義、病期分類、診断、治療、フォローアップ等に関して記述されている。2012年6月に改訂版の『CKD診療ガイド2012』⁶⁾が刊行されたが、CKD重症度分類の追加などが行われている。

厚生労働省は戦略研究のテーマとしてCKDを採択し、2007年度より「腎臓病重症化予防のための戦略研究 (Frontier of Renal Outcome Modification in Japan: FROM-J)」が開始された。本研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められている。また、成果目標は「慢性腎臓病診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者数を5年後に予測される導入数の15%減少した値とする」と定められている。筑波大学の山縣邦弘教授を研究リーダーとし、研究が進行している。FROM-J研究は、2012年4月からは、厚生労働科学研究、そして日本腎臓学会のコホート研究として現在も継続されている。本研究結果に基づくCKD重症化予防に有用な診療連携システムの構築が期待される。

6. CKDの予防と治療戦略

CKDは、ESKD、CVD合併ならびに全死亡のリスクを増加させ、医療経済的にも大きな社会的負担となる。一般住民において検診にてCKDハイリスク群を早期からスクリーニングし、CKDの初期段階でリスク因子に対する適切な治療介入を行うことで、腎機能低下の進行を抑制し、腎不全を予防することが可能になるものと考えられる。また、CKD診療では心血管イベント発症予防についても留意して管理することが必要である。

岡山市では、国民健康保険(岡山市国保)加入者

における透析医療費・透析患者数の増加の背景から、「腎機能低下の予防」を新たな視点に盛り込んだ健診フォローアップ事業「岡山市国保特定健診フォローアップ(CKD対策)事業」を平成23(2011)年度より開始している。同事業では、血清Crならびに尿酸値が必須検査項目に追加され、メタボリック症候群非該当のCKDハイリスク者を含む生活習慣を改善する必要性の高い健診受診者に対し、保健師による保健指導または医療機関の受診勧奨を実施している。

わが国のCKD患者数は1,330万人に上ると推計されるが、腎専門医数は全国で約3,600名に留まり、CKD診療において腎専門医とかかりつけ医との病診連携が必要不可欠と考えられる。上述の、CKD病診連携マニュアルや、CKD診療ガイドに基づく、かかりつけ医におけるCKD診療水準の向上、腎臓専門医への紹介基準に達した患者さんの紹介システムの普及、病診連携の推進が必要である。岡山市においても、CKD病診連携の推進と重症化予防を目的に、2007年に岡山市CKD病診連携ネットワーク(OCKD-NET)が設立された。現在岡山大学、岡山市内腎専門医施設、120以上のかかりつけ医施設が参加している。

CKDの多くは加齢による動脈硬化や高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病と密接に関連する。このため、まずは食事療法や運動療法を中心とした生活習慣の改善に取り組み、降圧治療、糖尿病や脂質異常症を治療することにより、予後を改善することが重要である。

おわりに

わが国のCKD対策は日本腎臓学会が中心となり、疫学調査研究、診療システムの構築、社会への働きかけ、国際協調・貢献を4つの柱に、総合的に行われてきた。その成果として、日本人に適したGFR推算式が作成され、膨大な数のCKD患者の存在が明らかとなった。また、『CKD診療ガイド』の刊行により、腎専門医・かかりつけ医との病診連携が可能となった。

腎臓病は自覚症状が乏しいため、尿異常や軽度



の腎機能低下があっても放置されやすいが、治療法の進歩により早期に治療介入を行うことで、腎臓病の治療が可能となっている。今後CKDの概念の普及・啓発により、潜在する多くのCKD患者の早期発見、早期治療が可能となり、ひいては透析患者数の減少、CVDの発症抑制に繋がる有用なCKD診療システムの構築と実践が期待される。

文 献

- 1) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39** (Suppl 1): S1, 2002
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2011年12月31日現在)
- 3) Imai E, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* **13**: 621, 2009
- 4) Imai E, et al.: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* **31**: 433, 2008
- 5) Matsushita K, et al.: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* **375**: 2073-2081, 2010
- 6) 日本腎臓学会(編): CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 2012

慢性腎臓病この10年と今後の展望

槇野 博史

〔日内会誌 101：1233～1235, 2012〕

Key words 慢性腎臓病, eGFR (推算GFR), アルブミン尿, 慢性腎臓病対策協議会

2002年に米国の腎臓財団から慢性腎臓病 (CKD) の概念が提唱され丁度10年が過ぎた。まず、この10年を振り返り、今後のCKD診療について展望を述べてみたいと思う。

慢性に進行する腎臓の疾患は数多くあり、腎臓の疾患名は解り難いという批判があった。さらに、透析患者は我が国のみならず、世界各地で増加しており、経済的にも問題になっていた。そこでありとあらゆる腎障害 (特に蛋白尿が重要)、又は血清クレアチニン値から計算した推算GFR (glomerular filtration rate) が $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満である状態が3カ月以上続く場合をCKDと定義された¹⁾。このCKDという新たな概念は腎臓専門医のための病名ではなくて一般かかりつけ医、コメディカル、国民のための病名である。CKDを人類の健康を脅かす新しい疾病と位置付け、増大する透析患者を抑制することと、CKD患者に高率に合併するCVD (心血管疾患) の予防を目指そうとするものである。

私にとってこれまでの中で最も衝撃的な論文はGoらの、推算GFRが $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を切ってくると加速度的にCVDにより生命予後が不良となるものであった²⁾。私はそれまでは腎臓内科の最大の治療目標はCKD患者を透析に移行しな

いようにすることと理解していた。しかし、この論文によりCKDの治療目標はCVDの発症も予防しながら少しでも腎機能を悪化させないという、よりハードルの高いものとなった。従って腎臓専門医にとって、当然ではあるが腎のみならず心・血管病をはじめとする全身の病態の把握が必要になった。また、なぜ腎臓が障害されると動脈硬化が進展してCVDを発症するのか、改めて心腎連関の病態解明が必要となり、その研究が進んできた。

日本腎臓学会では2006年に慢性腎臓病対策委員会を設置して、疫学調査研究、診療システム構築、社会への働きかけ、国際協調・貢献を4つの柱として、総合的にCKD対策を行ってきた³⁾。かかりつけ医と腎臓専門医の連携を深めて病診連携を推進するためのツールとして2007年9月に「CKD診療ガイド」を発行した⁴⁾。その後イヌリンクリアランスによりGFRを実測して日本人のGFR推算式が完成し⁵⁾、2009年に改定版を出した⁶⁾。

CKD対策は腎臓専門医のみではとても実践できないので、学際的な協力を得て、行政や社会の協力を得ながら進めて行く必要がある。その為に2006年にまず日本腎臓学会、日本透析医学

岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学

Chronic Kidney Disease (CKD)—Recent Progress. Editorial: CKD initiative in these 10 years and perspective.

Hirofumi Makino: Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan.

会と日本小児腎臓病学会が中心となってCKD対策のヘッドクォーターとして日本CKD対策協議会を立ち上げた。その後日本医師会が正式に参加することとなり、また30を超える学会や団体の協力を得て世界腎臓デー（3月第二木曜日）のイベントをはじめとして医療界や社会への啓発活動を進めている⁷⁾。

また、行政もCKDの重要性を認識し、厚生労働省の戦略研究のテーマとしてCKDが取り上げられた。これは、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討する研究（FROM-J）で全国49の医師会で開始されている⁸⁾。成果目標はCKD診療ガイドに沿った治療と病診連携により5年後の透析導入患者数を予測数より15%減少させることであり、その成果が期待されている。

CKDと言う概念はまず一般化することから始まったが、その後、詳細な検証が進んでいる。長崎CKD研究では原疾患により大きく予後が異なることが明らかになった⁹⁾。即ち原発性腎疾患に比較して高血圧性腎症群、糖尿病性腎症群ではCVDと死亡リスクは有意に高値であった。現在KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）によるCKD定義の再検討が進んでいる¹⁰⁾。それによるとまず原疾患を記載することとなっている。今後は原疾患に応じたよりきめ細かいCKD対策が必要になってくる。

アルブミン尿・蛋白尿はeGFRとは独立したCKDの進行因子であることが次々に明らかにされて、CKDの重症度分類としてeGFRとアルブミン尿（蛋白尿）の程度を併記することが決まった。我が国においてアルブミン尿の測定は早期糖尿病性腎症の疑いでしか保険診療上認められておらず、顕性腎症期や他の腎疾患では認められていない。世界のスタンダードであるアルブミン尿をCKD患者に測定可能となるように、行政への働きかけを継続して行く必要がある。

フランスで行われたAVENIRstudy¹¹⁾では腎臓内科に紹介されてから透析導入までの治療内容が検討された。その結果RAS抑制薬、重曹補充療法、活性型ビタミンD、スタチンなどのCKDに対する十分な治療が行われていないことが明らかになった。我が国においてもCKDの標準療法を検証し、さらに普及させていく必要がある。現在CKD患者の透析導入基準が再検討されているが、IDEALstudyでは、ガイドラインに従って治療された患者ではeGFRが $10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ で透析導入しても $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ で導入してもその後の生命予後には有意差が無いことが明らかにされた¹²⁾。すなわち、保存期の治療の重要性が再認識されたわけである。

日本透析医学会の年末調査では透析導入患者数は2009年から減少に転じており、糖尿病性腎症では統計調査を開始して初めて導入患者数が前年に比べて低下した¹³⁾。様々な要因が関与していると考えられるが、その一つの要因としてCKDという概念が定着して、かかりつけ医によるCKD治療の標準化が浸透しつつあるためではないかと考えられる。5年後の透析導入患者数がFROM-Jの目標通りの15%を切れるようにさらにCKD対策を浸透させていく必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：横野博史：寄付金（第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム）

文 献

- 1) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 suppl 1): S1-S266, 2002.
- 2) Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 351 (13): 1296-1305, 2004.
- 3) 横野博史, 他: 日本における慢性腎臓病 (CKD) 対策の課題. *日腎会誌* 48: 711-713, 2006.
- 4) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド. 東京医学社, 東京, 2007.
- 5) Matsuo S, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53(6):

- 982-992, 2009.
- 6) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド。東京医学社，東京，2009.
 - 7) 安田宜成，他：日本慢性腎臓病対策協議会における取組み。腎と透析（臨時増刊号）：33-40, 2009.
 - 8) Yamagata K, et al; Advisory Committee for FROM-J: Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan. Clin Exp Nephrol 14(2) : 144-151, 2010.
 - 9) Nakayama M, et al : Different clinical outcomes for cardiovascular and mortality in chronic kidney disease according to unerlying renal disease the Gonryo study. Clin Exp Nephrol 14 : 333-339, 2010.
 - 10) Levey AS, et al : Chronic kidney disease—Definition, classification and prognosis: A KDIGO controversies conference reaches a consensus. Kidney Int 80 : 17-28, 2011.
 - 11) Thilly N, et al : Chronic kidney disease : appropriateness of therapeutic management and associated factors in the AVENIR study. J Eval Clin Pract 15 : 121-128, 2009.
 - 12) Cooper BA, et al : A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Eng J Med 363 : 609-619, 2010.
 - 13) 日本透析医学会統計調査委員会：図説 わが国の慢性透析療法の現況（2010年12月31日現在）。
-

招請講演

4. 糖尿病性腎症の病態に立脚した治療

槇野 博史

Key words : 糖尿病性腎症, 糸球体過剰濾過, 細胞周期, 血管新生, 炎症

はじめに

正常耐糖能, 耐糖能異常, 2型糖尿病へと進展する過程で, 膵Langerhans島(ラ氏島)の肥大と細胞増殖と高インスリン血症が初期にもたらされ, その後ラ氏島炎症やアポトーシスによって細胞の減少が進行し最終的にはラ氏島の線維化によってインスリン分泌能の廃絶がもたらされる。その過程はまさしく糖尿病性腎症の進展過程に類似性がある。腎症の初期においては糸球体過剰濾過や糸球体肥大がもたらされ, その後炎症とアポトーシスによって細胞数は減少し, 最終的には糸球体硬化と間質の線維化によって末期腎不全に至る(図1)。腎症の研究においてこれらのステージにおける病態を検討し, さらに臨床研究を行ってきた。その結果糸球体過剰濾過と血管新生, 細胞肥大と細胞周期, microinflammationの関与を明らかにした(図2)。さらにこれらの複数の病態に対して治療介入を行うにはチーム医療を基盤にした集約的治療が重要

であると考え臨床研究を推進している。本講演ではこれら当科のデータを中心に概説した。

1. 糸球体の過剰濾過と血管新生

糖尿病性腎症の進行には糸球体過剰濾過が関与しており, その成因として輸入細動脈の拡張が指摘されている。我々は糸球体肥大を血行動態と血管新生の側面から検討してきた。糸球体過剰濾過は糖尿病性腎症の最も早期の変化であるが, 輸入細動脈と糸球体毛細血管の拡張には, 輸入細動脈内皮細胞や糸球体内皮細胞の, ecNOS (endothelial cell nitric oxide synthase)の発現が上昇して, nitric oxideの産生を増加させることによって血管拡張が引き起こされていることを報告した¹⁾。さらにadrenomedullinとその受容体の輸入細動脈における発現上昇が血管拡張と糸球体過剰濾過に関与していることを報告した²⁾。

血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)は代表的な血管新生促進因子である。VEGFは腎糸球体足細胞より主とし

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

109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Invited lecture: 4. Development of new therapeutics based on the progression mechanisms of diabetic nephropathy.

Hirofumi Makino: Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan.

本講演は, 平成24年4月15日(日)京都市・みやこめっせにて行われた。

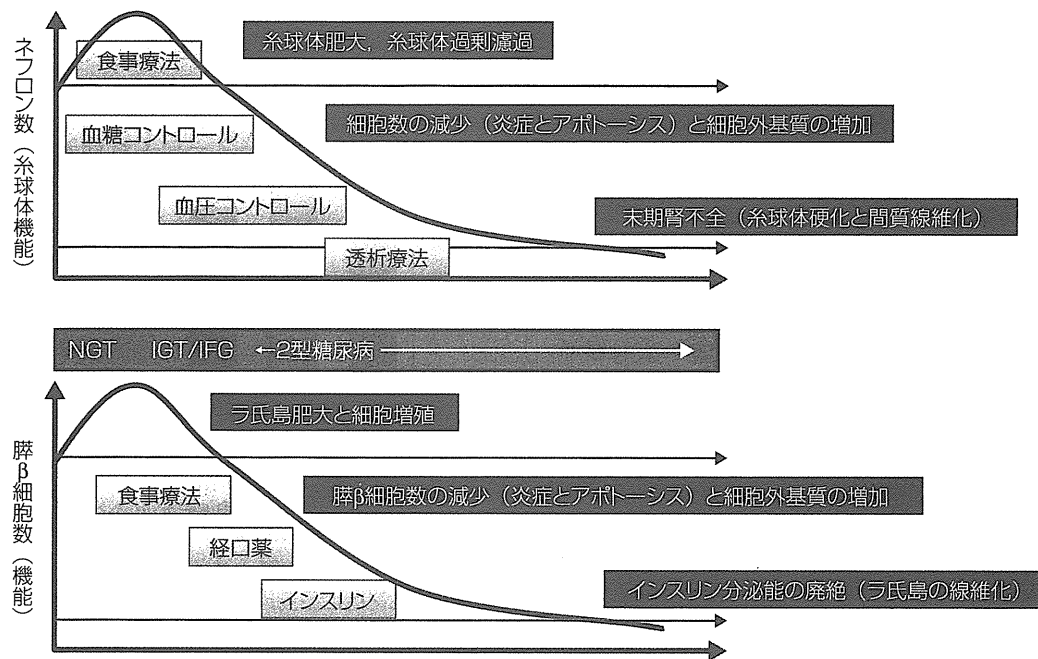


図 1. 2 型糖尿病と糖尿病性腎症進展の類似性
 NGT : normal glucose tolerance
 IGT : impaired glucose tolerance
 IFG : impaired fasting glucose

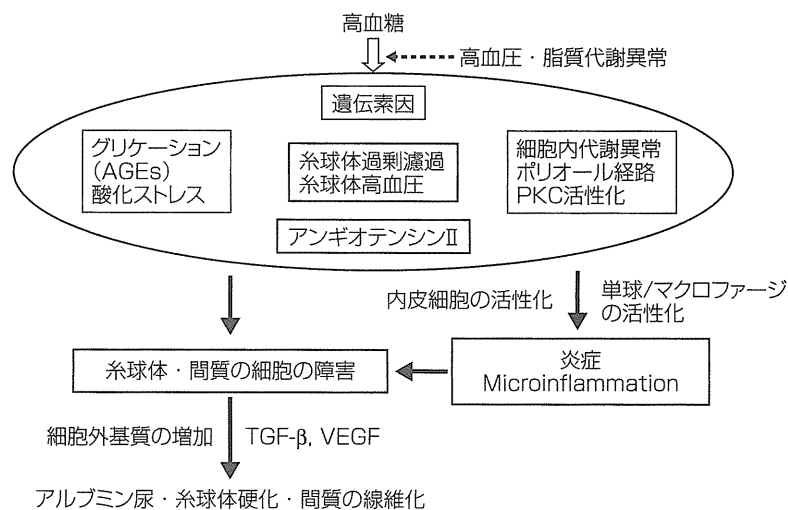


図 2. 糖尿病性腎症の成因と治療標的

て産生され、内皮細胞上の受容体 VEGFR-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1), VEGFR-2 に作用する。糖尿病性腎症モデルにお

ける抗 VEGF 療法による糖尿病性腎症の治療効果が示されているが、直接的 VEGF 阻害薬以外にも、種々の血管新生抑制因子による腎症治療効果を

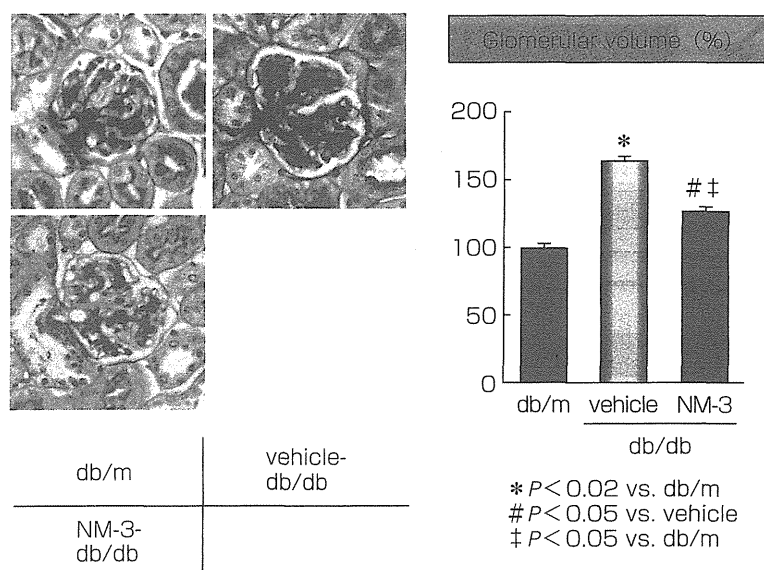


図 3. 血管新生抑制因子による糖尿病性腎症治療効果

報告してきた。当科の前島らは血管新生抑制因子であるtumstatin³⁾, endostatin⁴⁾, NM-3⁵⁾の投与によって、糸球体肥大とアルブミン尿が抑制され、血管新生が糖尿病性腎症の発症初期のメカニズムとして重要であることを明らかにした(図3)。血管内皮細胞をVEGF刺激した際に発現増加する遺伝子の中から血管新生抑制作用を示すvasohibin-1 (VASH-1)が東北大学の佐藤らによって新たに同定されたが、VASH-1はsprouting(発芽)等の活発な血管新生部位では発現が低下し、血管新生終息部位にて発現増加し、血管新生の終息/血管の成熟に関与すると考えられる。当科の前島らは、VASH-1発現アデノウイルスベクター(AdVASH-1)をSTZ(streptozotocin)誘発1型糖尿病モデルマウス並びに2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスに静脈内投与し、腎症変化の有意な抑制効果を観察した^{6,7)}。STZ群における腎皮質でのTGF- β (transforming growth factor- β), macrophage chemoattractant-1(MCP-1), receptor for AGE(advanced glycation endproduct)(RAGE), VEGFR-2発現増加ならびにリン酸化がAd-hVASH-1投与群で有意

に抑制された。内在性血管新生制御因子VASH-1を外因性に投与することにより、内皮細胞のみならずメサンギウム細胞への直接作用をも介して血管新生制御・抗線維化・抗炎症・AGE作用抑制等の機序から糖尿病性腎症の進展を制御する可能性が示唆された。

2. 糖尿病性腎症と細胞周期異常

糖尿病性腎症に認められる細胞肥大は、蛋白合成の亢進とG1期細胞周期停止が関与しており、サイクリンインヒビターであるp21^{Cip1}, p27^{Kip1}の活性化が関与していると指摘されてきている。我々はpioglitazoneをOLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty)ラットに投与したところ、糸球体上皮細胞において増加したp21^{Cip1}, p27^{Kip1}陽性細胞を減少させ、IV型コラーゲンやTGF- β の発現が減少して、細胞外基質の蓄積やマクロファージの浸潤、そしてアルブミン尿や糸球体肥大が抑制されることを報告した。peroxisome proliferator activated receptor (PPAR γ)はメサンギウム細胞さらには糸球体上皮細胞に

発現しており、これらの細胞が作用ターゲットとなっていると考えられる⁸⁾。さらにgalectin-9は、活性化T細胞や胸腺細胞などの細胞にアポトーシスを誘導することが知られており細胞周期制御の調節因子である。そこでdb/dbマウスにgalectin-9リコンビナント蛋白を投与したところ、galectin-9が糖尿病性腎症のG1期における細胞周期停止を正常化して、腎症への治療効果を発揮することを報告した⁹⁾。

3. microinflammationの関与

典型的な炎症性疾患の病態は、発赤・腫脹・疼痛・変形・機能障害を主徴とするものであり、血清学的にはCRP (C-reactive protein) の上昇や赤沈の亢進を伴い、関節リウマチや血管炎などが代表的な炎症性疾患である。これに対して、動脈硬化や糖尿病性腎症に見られる「炎症」は、従来の炎症の概念とは異なり、血管壁を主座とする軽度の慢性炎症であり、CRPの上昇も高感度測定キットで検出されるレベルであることから(高感度CRP)、我々は両者を区別するためにmicroinflammationと呼んでいる。microinflammationの基本的病態の一つは内皮細胞障害(内皮細胞の活性化)であり、他の炎症性疾患と同様に血管壁に細胞接着分子、ケモカインの発現亢進とマクロファージの浸潤を認める。

糖尿病性腎症の成因に炎症が関与するという仮説を提示して、一連の研究でこれを検証した。1993年に古田らによって糖尿病性腎症の腎組織に炎症細胞が浸潤することが報告されたが、当科の四方らは糖尿病性腎症患者と糖尿病動物の腎組織にマクロファージの浸潤とICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)などの接着分子の発現亢進が起こることを明らかにし、糖尿病性腎症の発症進展に炎症が関与している可能性を示した¹⁰⁾。さらに我々は、ICAM-1ノックアウトマウス¹¹⁾、macrophage scavenger receptor-Aノックアウトマウス¹²⁾では、ストレプトゾトシン

誘導糖尿病において糸球体内へのマクロファージの浸潤が抑制されることによって、アルブミン尿や糸球体の細胞外基質の増加が抑制されることを示し、これらの接着分子を阻害することが、炎症の抑制と腎症の治療に有用であることを示した(図4)。hydroxymethylglutaryl-CoA reductase還元酵素阻害薬(以下スタチンと略す)はコレステロール低下作用のみならず、多面的作用により動脈硬化領域で欠かすことのできない薬剤である。スタチンの多面的作用の一つは抗炎症作用である。メバロン酸経路の下流の低分子G蛋白、nuclear factor-kappa B(以下NF- κ Bと略す)などの転写因子の発現が抑制され、酸化ストレスの低下が惹起されることが知られている。スタチンの抗炎症作用が腎症の発症進展を抑制するという仮説を立て、糖尿病ラットにスタチンを投与したところ、血糖やコレステロール値の変化なくアルブミン尿が低下した(げっ歯類では酵素の誘導が起こるためスタチンによる長期的なコレステロール低下作用は認められない)。当科の片岡らはスタチン投与群が腎臓におけるICAM-1の発現低下、マクロファージの浸潤抑制、DNA(deoxyribonucleic acid)の酸化マーカーである8-hydroxydeoxyguanosine(以下8-OHdGと略す)の発現を抑制し、NF- κ Bの活性化を抑制することを報告した¹³⁾。その後当科において炎症を制御する可能性を持つ薬剤を用いて動物モデルで検討したところ、チアゾリジン系薬¹⁴⁾、免疫抑制薬¹⁵⁾などでも同様のメカニズムで腎症の発症進展を抑制することが示された。

また最近糖尿病の治療において重要な位置を占めているglucagon-like peptide-1 (GLP-1)受容体アゴニストは、当科の小寺らの検討により腎症においても血糖に影響されない腎症抑制効果を有し、そのメカニズムの一つとしてマクロファージの腎組織への浸潤抑制、NF- κ Bの発現抑制、酸化ストレスの抑制などを含む炎症の抑制が示された¹⁶⁾。GLP-1受容体は膵臓のみならずマクロファージ、腎内皮細胞にも発現しており、

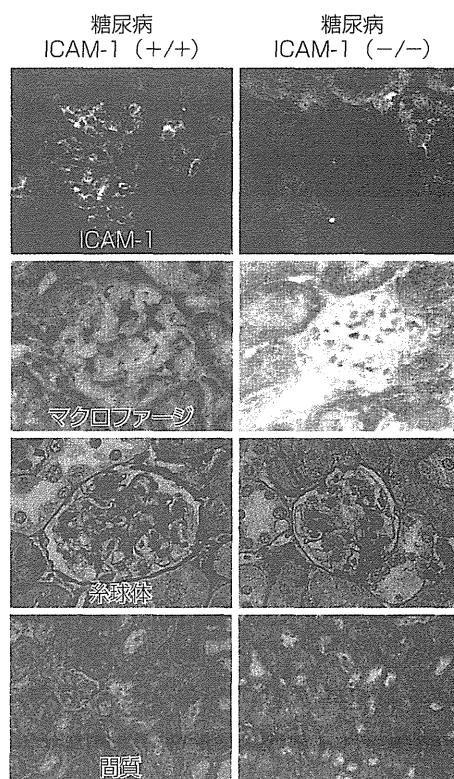
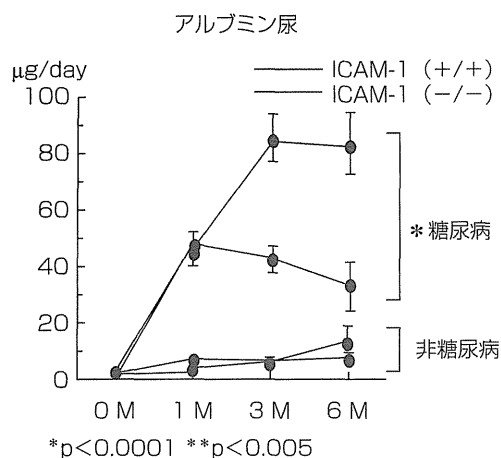


図4. ストレプトゾチン誘発糖尿病ICAM-1 ノックアウトマウスにおける糖尿病性腎症進展抑制効果

抗炎症作用にはマクロファージや内皮細胞への直接作用も関与していると考えられる。インクレチン製剤の血糖降下薬としての有用性に留まらない多面的効果についての更なる可能性と知見の集積が示唆される。さらに、当科ではインスリン抵抗性や肥満の改善に効果を期待される peroxisome proliferator-activated receptor- δ (PPAR δ) アゴニストに抗炎症作用を介した腎症抑制作用が認められると報告し¹⁷⁾、今後抗炎症作用を軸とした新たな腎症治療薬についても研究が進んでいくことを期待するものである。

炎症の制御は、血糖・血圧コントロール、レニン-アンジオテンシン系の制御とともに腎症の発症進展抑制の一角を担う治療法となる可能性がある。特にDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬やGLP-1 受容体アゴニスト、PPARファミリーのアゴニストなどの新規薬剤については、

血糖コントロールを越えた血管合併症の制御の可能性も有しており、今後更なる知見の集積が待たれる。

4. 糖尿病性腎症のバイオマーカー

早期糖尿病性腎症のgold standardは微量アルブミン尿である。しかし、アルブミン尿は高血圧(良性腎硬化症)、高度肥満、メタボリック・シンドロームでも陽性になるので注意が必要である。IV型コラーゲン定量が糖尿病性腎症の早期診断の指標としての意義を初めて報告した¹⁸⁾。IV型コラーゲンは生体の細胞外マトリックスの構成成分であり、腎では主として糸球体基底膜に分布している。糖尿病性腎症では、糸球体の基底膜肥厚とメサンギウム領域の拡大が特徴的な変化であり、これはIV型コラーゲンを主体と

する細胞外マトリックスの増加に起因する。このため尿中アルブミンなどの血中由来蛋白が、糸球体の透過性異常を反映するのに対し、尿中IV型コラーゲンは、糸球体組織由来であるため糸球体の傷害自体を反映する指標と考えることができる。糖尿病性腎症において尿中IV型コラーゲンは、尿中アルブミン値が正常域を示す腎症前期（第一期）においても上昇し、本法は早期の診断並びに病態の進展予知に有用である。また、血清中の高感度CRPや種々の炎症関連サイトカインは糖尿病患者で上昇することが報告されてきた。活性化マクロファージから分泌されるinterleukin-18 (IL-18) は冠動脈疾患患者の予後予測因子として有用であることが知られているが、当科の中村らは糖尿病患者の血清中IL-18が頸動脈の内膜中膜複合体、脈波伝播速度とともに尿中アルブミン排泄量と相関することを報告した¹⁹⁾。同様に、当科の梶谷らはtumor necrosis factor (TNF- α) が尿中アルブミン排泄量や動脈硬化マーカーと相関することを示した²⁰⁾。これらは他の炎症関連サイトカインやICAM-1発現を促進させることが知られており、動脈硬化と腎症に共通する炎症メカニズムの一端を担う重要な因子と考えられる。また我々は2型糖尿病患者において尿中のprostaglandin D synthase (PGDS) 排泄量が、心血管イベントの発生と関連があり、新たな心血管リスクマーカーとして報告した²¹⁾。

5. 糖尿病性腎症の治療とエビデンスの発信

わが国から発信されたエビデンスとして最も重要なものは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果を世界に先駆けて報告した田熊らの研究である。田熊らの報告がその後のACE阻害薬やARB (angiotensin receptor blocker) のエビデンスの構築を導く先端的な研究であると考えられる。また熊本スタディーでは2型糖尿病にお

いて、厳格な血糖コントロールが腎症の一次予防、二次予防いずれにおいても効果が認められ、2型糖尿病においても腎症の発症・進展の抑制に血糖管理が重要であることを実証した研究として高く評価されている。このように質の高い研究がわが国から発信されているものの、その数は欧米と比較して極端に少ないと思われる。筆者らは514人の2型糖尿病患者を対象とした我が国最初の大規模臨床試験であるINNOVATION studyでは、telmisartanが、微量アルブミン尿を呈する日本人2型糖尿病患者において、プラセボに比し有意に顕性腎症への移行を抑制し、この効果は、治療開始時の高血圧の有無に関係なく認められた²²⁾。近年、強力な治療介入によりネフローゼ症候群が寛解した複数の糖尿病性腎症の症例が報告されている。これらの知見から、集約的な治療を行うことにより、顕性腎症期の症例でも寛解が可能であると期待されるが、大規模臨床試験によるエビデンスは存在しない。

さらに著者らは顕性蛋白尿を呈する2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症患者におけるolmesartanの腎症進展抑制作用を検討した(ORIENT試験)。血清クレアチニンの2倍化、末期腎不全、死亡のいずれか最も早く出現した事象を主要評価項目とした。その結果、尿蛋白を有意に減少させたものの、腎複合エンドポイントにおいてはACE阻害薬投与下においては更なる併用効果を認めなかった。特にrapid GFR (glomerular filtration rate) declinerと考えられる比較的急速に腎機能が低下した群では併用効果がなかった。一方心血管系複合エンドポイントでは、プラセボ群と比較して36%有意に抑制した^{23, 24)}。

我々は、2005年より厚生労働省研究事業として、Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial (DNETT-Japan)を開始した²⁵⁾。本研究は、顕性腎症(3期~4期)を伴う2型糖尿病患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士(CDEJ)を中心としたコメディカルスタッフが参加するチーム医療によって強力な治療介入

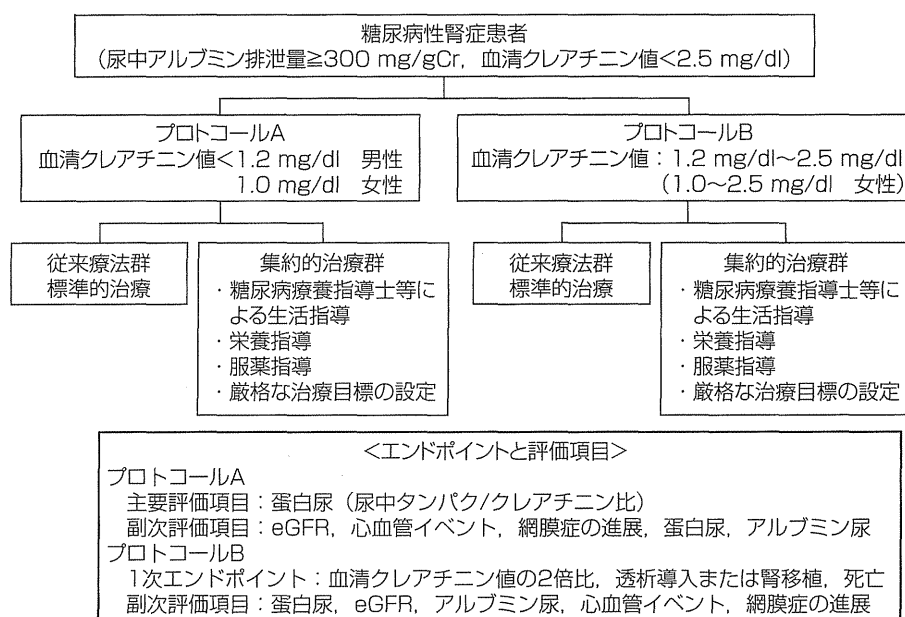


図 5. DNETT-Japanの研究プロトコール

表. DNETT-Japanの治療法と目標値

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理 (JDS値)	HbA1c $< 6.5\%$	HbA1c $< 5.8\%$
血圧管理	$< 130/80$ mmHg	$< 125/75$ mmHg ACE阻害薬, ARBを併用 家庭血圧測定
脂質管理	LDL.cho < 120 mg/dl	LDL.cho < 100 mg/dl スタチン系薬剤を使用
食事: エネルギー	25 ~ 30 kcal/kg/日	30 kcal/kg/日
蛋白質	1.0 g/kg/日	0.8 g/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

を行う (集約的治療) ことにより, 腎症の進展を抑制できるか否か, 更には寛解させることが可能であるかを検証する多施設共同無作為化臨床試験である. 対象は顕性腎症であり, プロトコールAでは腎機能が比較的保たれている群 (第3期) を対象として蛋白尿の減少効果を主要評価項目としている (図5). プロトコールBでは血清クレアチニン値の上昇が見られる症例 (第4期) を対象に血清クレアチニン値の2倍化, 透析療法への導入または腎移植, 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抑制効果を検討する (図5). 両プロトコールとも, 強力な治療介入を行う集約的治療群と, 従来の治療を継続する従来療法群の2群に無作為に割付けて5年間観察する. 治療目標値は, 従来療法群では日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本動脈硬化学会が提唱している治療ガイドラインに準拠しており, 集約的治療法群の場合は, これよりも更に厳しい治療目標を設定した (表). 薬物療法は, 従来療法群の場合は現在

の標準的な治療を継続し、集約的治療群では降圧薬としてACE阻害薬とARB、高脂血症治療薬として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必ず使用する。食事療法は、デジタルカメラを用いた食事記録などを参考に、管理栄養士が栄養指導を行う。また、集約的治療群では、家庭血圧計による早朝血圧の測定、禁煙指導、服薬状況の厳密なチェックを行い、治療効果の向上を図る。本研究では、2006年末までに全国の約130施設のご参加を得て、310症例が観察期間に入り、200症例が登録されており、現在1回目の中間解析を行っているところである。上記のように、DNETT-Japanではチーム医療によって可能な限り積極的な治療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とともに、腎症の治療法を確立することを目指している。

おわりに

糖尿病性腎症の発症・進展には種々のメカニズムが関与していることを示してきたが、それらの種々病態に介入するためには、チーム医療による集約的治療が重要であると考えている。今後も基礎研究と臨床研究を両輪として、糖尿病性腎症による腎不全や心血管病を抑制したいと考えている。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：横野博史：講演料(第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム)、寄付金(第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム)

文 献

- 1) Sugimoto H, et al: Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in glomerular hyperfiltration of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 41: 1426-1434, 1998.
- 2) Hiragushi K, et al: The role of adrenomedullin and receptors in glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* 65: 540-550, 2004.
- 3) Yamamoto Y, et al: Tumstatin peptide, an inhibitor of angiogenesis, prevents glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy. *Diabetes* 53: 1831-1840, 2004.
- 4) Ichinose K, et al: Antiangiogenic endostatin peptide ameliorates renal alterations in the early stage of a type 1 diabetic nephropathy model. *Diabetes* 54: 2891-2903, 2005.
- 5) Ichinose K, et al: 2-(8-hydroxy-6-methoxy-1-oxo-1h-2-benzopyran-3-yl) propionic acid, an inhibitor of angiogenesis, ameliorates renal alterations in obese type 2 diabetic mice. *Diabetes* 55: 1232-1242, 2006.
- 6) Nasu T, et al: Vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis, ameliorates renal alterations in a mouse model of diabetic nephropathy. *Diabetes* 58: 2365-2375, 2009.
- 7) Saito D, et al: Amelioration of renal alterations in obese type 2 diabetic mice by vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 300: F873-886, 2011.
- 8) Okada T, et al: Thiazolidinediones ameliorate diabetic nephropathy via cell cycle-dependent mechanisms. *Diabetes* 55: 1666-1677, 2006.
- 9) Baba M, et al: Galectin-9 inhibits glomerular hypertrophy in db/db diabetic mice via cell-cycle-dependent mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 16: 3222-3234, 2005.
- 10) Sugimoto H, et al: Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. *Diabetes* 46: 2075-2081, 1997.
- 11) Okada S, et al: Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes* 52: 2586-2593, 2003.
- 12) Usui HK, et al: Macrophage scavenger receptor-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation. *Diabetes* 56: 363-372, 2007.
- 13) Usui H, et al: HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* 18: 265-272, 2003.
- 14) Ohga S, et al: Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF- κ B activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006.
- 15) Yozai K, et al: Methotrexate prevents renal injury in experimental diabetic rats via anti-inflammatory actions. *J Am Soc Nephrol* 16: 3326-3338, 2005.
- 16) Kodera R, et al: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 54: 965-978, 2011.
- 17) Matsushita Y, et al: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice. *Diabetes* 60: 960-968, 2011.