



糖尿病性腎臓病（DKD）と 糖尿病性腎症の概念

はじめに

米国腎臓財団 KDOQI（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative）では、病理診断を必要とせず、糖尿病がその発症・進展に関与する慢性腎臓病（CKD）を糖尿病性腎臓病（DKD）と定義している。また、病理診断が確定している場合に限り、diabetic glomerulopathy と診断する¹⁾。2018年に発表されたわが国の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」²⁾では、DKD は典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないまま糸球体濾過量（GFR）が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念としている **図 1**。この背景には、従来の糖尿病性腎症の典型的な臨床経過を辿らない患者の増加がある。本稿では、DKD と糖尿病性腎症の概念と両者の違いについて概説する。

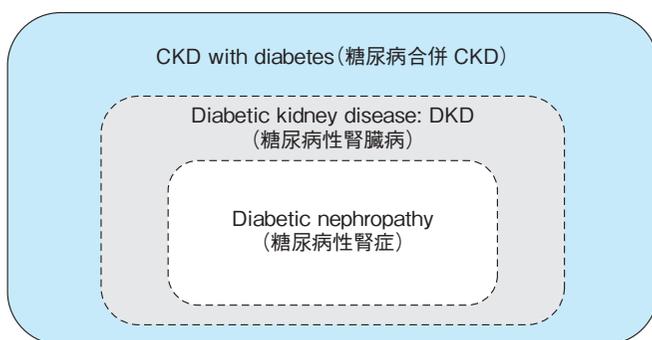


図 1 糖尿病性腎臓病（DKD）の概念図

DKD は典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないまま GFR が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念である。さらに糖尿病合併 CKD は、糖尿病と直接関連しない腎疾患（IgA 腎症、PKD など）患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念である（糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併 CKD は現時点で厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく、境界は破線で示した）。

（岡田浩一，他，日腎会誌，2018；60：1037-193）²⁾

A 古典的糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病の臨床経過

典型的（古典的）な糖尿病性腎症の臨床経過では、糖尿病発症後比較的早期から糸球体過剰濾過が生じ、5～10年の経過で微量アルブミン尿が出現する。その後、顕性アルブミン尿レベル（一部はネフローゼレベルの蛋白尿を呈する）までアルブミン尿が増加すると、急速に GFR が低下

して最終的に末期腎不全期に至る³⁾。これまで、糖尿病性腎症の病期を診断するうえで中心となる所見はアルブミン尿であり、微量アルブミン尿の発症をいかに予防するか？ また、微量アルブミン尿をいかに減少させ、正常化させることができるか？ など糖尿病性腎症の早期診断・治療に注力されてきた。何故なら 1980 年代の治療では、微量アルブミン尿を呈する患者の多くが 10 年後には、かなりの比率で顕性アルブミン尿に進展し、その後一方向性の GFR 低下に向かう臨床経過を呈するためである。このため当時は顕性アルブミン尿期が糖尿病性腎症の point of no return と考えられていた。

しかし、2000 年頃になると正常～顕性アルブミン尿の 1 型糖尿病患者に脾単独移植を施行すると、5 年後には変化しなかった腎組織所見が 10 年後には改善すると報告されている⁴⁾。また、顕性アルブミン尿の 2 型糖尿病患者においてレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬による治療が末期腎不全進展予防に有用である報告がされ、糖尿病患者に対する RAS 阻害薬の有用性が確立されている。さらに、血糖、血圧、脂質など包括的管理を行うことにより、アルブミン尿を微量から正常のみならず、顕性から正常へと寛解・退縮させることもまれではなくなっている。最近では、糖尿病の病型や治療の有無にかかわらず、早期腎症期から顕性腎症期に進行するよりも、腎症前期に寛解する患者のほうが多いことが示されている。このように糖尿病、また糖尿病に付随する合併症治療の進歩や糖尿病患者全般の高齢化もあり、典型的な臨床経過を辿らない糖尿病患者が増加している。すなわち、顕性アルブミン尿を呈する以前から GFR が低下する臨床経過、顕性アルブミン尿を呈しても GFR がさほど低下しない臨床経過、正常アルブミン尿のまま GFR が低下する臨床経過など糖尿病患者の臨床経過は非常に多様化してきている

図 2⁵⁾。

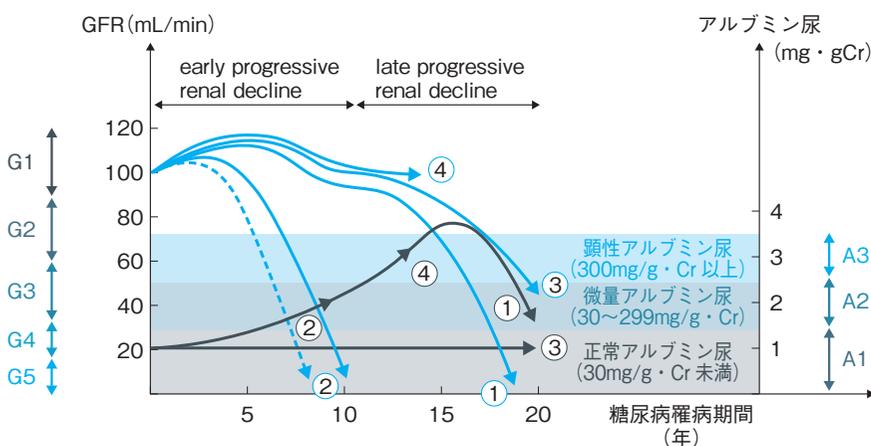


図 2 多様化する糖尿病性腎臓病の臨床経過

- ①典型的 (古典的) な糖尿病性腎症の臨床経過
- ②顕性アルブミン尿を呈する以前から GFR が低下する臨床経過 (early decliner) early decliner のなかでも GFR 低下速度の個体差は大きい。
- ③正常アルブミン尿のまま GFR が低下する臨床経過 (NADKD)
- ④顕性アルブミン尿を呈しても GFR がさほど低下しない臨床経過 (合田朋仁, Pharma Medica, 2016; 34: 15-20)⁵⁾

B 疫学調査からみた DKD の臨床的特徴

わが国の糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) に登録されている糖尿病患者を対象としたコホート研究では⁶⁾, 2014 年の細小血管障害 (網膜症, 腎症, 神経障害) や脳卒中の有病率は 2004 年と比較して顕著に低下しており, 良好な血糖管理 (HbA1c) がその一因と考えられている. GFR 低下 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²) 患者の割合は, 10 年間での変化はあまり認めないが, 正常アルブミン尿でかつ GFR 低下を認める患者は明らかに増加している. 米国の疫学調査である NHANES (米国国民栄養調査) でも, 年々血糖管理は改善しており, 1988~1994 年と比較して, 2009~2014 年では 2 型糖尿病患者で微量アルブミン尿を呈する患者は減少しているが, GFR 低下患者割合は増加している⁷⁾.

微量・顕性アルブミン尿を呈する患者が減少しているにもかかわらず, GFR 低下に関しては改善していないという両国共通の変化は, 患者の高齢化, RAS 阻害薬の普及, 糖尿病治療向上などに伴い, 正常アルブミン尿のまま腎機能が低下する場合や微量・顕性アルブミン尿は退縮しても GFR 低下は徐々に進行する場合などの可能性が考えられるが, いずれにしても腎硬化症の要素が強い DKD の増加が考えられる.

C Normoalbuminuric DKD (NADKD) の臨床的特徴

正常アルブミンかつ GFR 低下 (NADKD) 患者の有病率は⁸⁾, 女性, 白人に多く, オーストラリア先住民やポリネシアンでは少ないと報告されている⁸⁻¹⁰⁾. 民族によって有病率に差があることは, 遺伝的感受性の関与が示唆されるが, 特定はされていない⁹⁾. また, アルブミン尿を呈する DKD 患者でしばしば観察される細小血管障害は NADKD 患者では必ずしも一般的ではない. Kramer ら¹⁰⁾ は NADKD 患者では網膜症の有病率が 28% であるのに対し, 微量アルブミン尿を呈する DKD 患者では 45% と多いことを報告している. 大血管障害のリスクは, アルブミン尿を伴う GFR の低下した DKD 患者より NADKD 患者では低いが, GFR 正常のアルブミン尿患者よりは高いことが示されている¹¹⁾. また, GFR 正常の糖尿病患者では正常アルブミン尿の範囲内であっても, 正常アルブミン尿 (10 mg/日未満) と比較して正常高値アルブミン尿 (10~29 mg/日) ではすでに冠動脈イベントの発症リスクは高いことが示されている¹²⁾.

アルブミン尿が GFR の低下速度に寄与する報告は多数存在する. わが国の糖尿病患者 2,385 人を対象とした研究では¹³⁾, NADKD 患者は GFR 正常のアルブミン尿患者と比較すると, 血糖・血圧のコントロールは良好で, 糖尿病網膜症などの細小血管障害は少なく, GFR 低下速度が緩やかであることが示されている (-0.22 vs -2.68 mL/分/1.73 m²/年). このことから, 血糖・血圧の良好な管理は, アルブミン尿や細小血管障害の抑制に効果があり, GFR 低下速度を緩やかにすることが期待される. Joslin 糖尿病センターからの報告¹⁴⁾でも, GFR 正常の患者のなかで, 正常アルブミン尿の群と比べると, アルブミン尿を認める群の方が, GFR 低下速度の速い患者割合が多いことから, アルブミン尿の多寡が GFR 低下速度に関与することを示している. さらに, アルブミン尿が多いことが生存率の低下につながることも報告されており^{15,16)}, GFR が低下している患者のうち, アルブミン尿が多いほど GFR 低下速度が速く, 生存率も低いとされており, アルブミン尿は GFR の低下のみならず生存率とも関与している. その一方で, アルブミン尿の有無にかかわらず, GFR の低下は死亡のリスクとなることも示されており¹⁷⁾, NADKD 患

者の腎機能をフォローすることは、患者の生命予後を予測する上でも重要であると考えられる。

D 糖尿病患者の腎病理所見の多様性

DKD の病理組織像の詳細は他項に譲るが、糖尿病患者、特に2型糖尿病患者では、高血圧、脂質異常症、肥満、高尿酸血症を高率に合併しているため、DKD に高血圧性腎硬化症や肥満関連腎症の病変が様々な割合で存在する。糖尿病患者の剖検例の腎組織所見を検証すると¹⁸⁾、約60%程度に糖尿病性腎症の組織所見が確認されたが、そのうち約20%ではアルブミン尿は認められず、組織学的に診断される糖尿病性腎症は想定より多いと考えられる。すなわち、正常アルブミン尿であっても、すでに糖尿病性腎症の糸球体変化が起こっている症例が存在することを示している。Moriya らは¹⁹⁾腎生検を施行した111人の2型糖尿病患者の腎組織障害をFioretto らの報告²⁰⁾と同様に、C1: ほぼ正常の組織、C2: 典型的な diabetic glomerulopathy、C3: 非典型的な組織所見、の3つのカテゴリーに分類し、アルブミン尿やGFR 低下速度との関連を報告している。C2のカテゴリーでGFR 低下速度が速い一方で、それぞれのカテゴリーには正常、微量アルブミン尿のどちらの患者も均一に分布しており、アルブミン尿の有無による分類からは組織所見が推察できないことを示している。つまり、組織所見のパターンによって腎予後が異なるにもかかわらず、アルブミン尿の多寡では組織所見を予測は困難である。

E アルブミン尿とは独立して腎予後を予測するバイオマーカー: 可溶性 TNF 受容体

アルブミン尿はCKDの重症度を示す指標のみならず、GFR 低下および予後予測においても重要である。しかし、1型糖尿病正常アルブミン尿患者の約10%、微量アルブミン尿患者の約30%において、GFR 3.3%/年以上の持続的な低下をきたす early decliner が存在することが報告されており²¹⁾、尿アルブミンの測定だけでは、腎予後を予測することは困難である。このため、アルブミン尿の情報を補う新たなバイオマーカーが必要とされている。Krolewski らは、1型および2型糖尿病において血中TNF 受容体 (TNFR) の測定がアルブミン尿とは独立して将来のDKDの進行や末期腎不全への移行を予見するマーカーになることを報告している^{22,23)}。この報告以降、世界各国の施設から同様の結果が報告されており、現段階では有用性が非常に高いバイオマーカーの1つと考えられている。

おわりに

DKD は、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下している糖尿病に関連した病態（高血圧、肥満など）による非典型的な腎障害も加えた概念である。DKDの診療におけるアルブミン尿測定的重要性に変わりないが、NADKDであっても腎予後や生命予後に影響を及ぼすため、GFR 低下にも留意して診療にあたる必要がある。

■文献

- 1) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: S12-154.
- 2) 岡田浩一, 安田宜成, 旭 浩一, 他. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. *日腎会誌.* 2018; 60: 1037-193.
- 3) 榎野博史. 糖尿病性腎症の発症・進展機序からみた治療. *Diabetes Frontier.* 1997; 8: 553-63.
- 4) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998; 339: 69-75.
- 5) 合田朋仁. 【糖尿病性腎症の克服を目指して～up to date～】糖尿病性腎症の進展予測マーカー アルブミン尿とeGFRのどちらが有用か, それらに代わるマーカーはないか. *Pharma Medica.* 2016; 34: 15-20.
- 6) Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al. Declining trends of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy with improving diabetes care indicators in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes (JDDM 46). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018; 6: e000521.
- 7) Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA.* 2016; 316: 602-10.
- 8) Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care.* 2009; 32: 1497-502.
- 9) Boronat M, García-Cantón C, Quevedo V, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2014; 36: 166-70.
- 10) Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003; 289: 3273-7.
- 11) Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011; 29: 1802-9.
- 12) Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. Independent correlates of urinary albumin excretion within the normoalbuminuric range in patients with type 2 diabetes: The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Acta Diabetol.* 2015; 52: 971-81.
- 13) Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, et al. Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8: e000902.
- 14) Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int.* 2017; 91: 1300-11.
- 15) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: A propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. *Diabetes Care.* 2019; 42: 891-902.
- 16) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2013; 36: 3655-62.
- 17) De Cosmo S, Lamacchia O, Pacilli A, et al. Normoalbuminuric renal impairment and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 687-9.
- 18) Klessens CQ, Woutman TD, Veraar KA, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. *Kidney Int.* 2016; 90: 149-56.
- 19) Moriya T, Suzuki Y, Inomata S, et al. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014; 2: e000029.
- 20) Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1996; 39: 1569-76.
- 21) Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38: 954-62.
- 22) Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 516-24.
- 23) Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 507-15.

〈村越真紀 合田朋仁〉