

# 臨床疫学

2016年4月に世界保健機構から糖尿病を患う人は2014年に世界で4億2,200万人にのぼると報告された。これは1980年当時1億800万人であったことから大幅に増加している。本邦においては、平成28年国民健康・栄養調査（平成29年9月）によると、「糖尿病が強く疑われる者」は20歳以上の男性16.3%、女性9.3%であった（図1）。これは平成9年以降、その人数は増加している。糖尿病の重要な臓器合併症の一つである糖尿病性腎症は細小血管障害により生じ、新規透析導入の最大の原疾患である。その予防に加え、腎予後のみならず生命予後の改善は医学的、社会的に重要である。早期腎症は微量アルブミン尿が出現した時点で鑑別診断をした上で臨床的に診断する。したがって、検尿、尿アルブミン値の測定は重要である。尿蛋白陰性か陽性（+1）の患者に尿アルブミンを測定する。一方、アルブミン尿を認めない腎機能

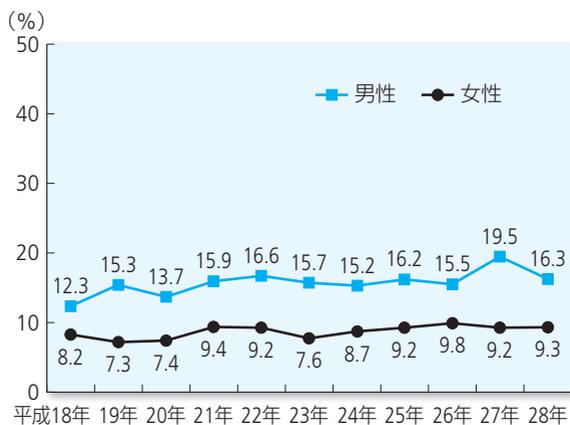


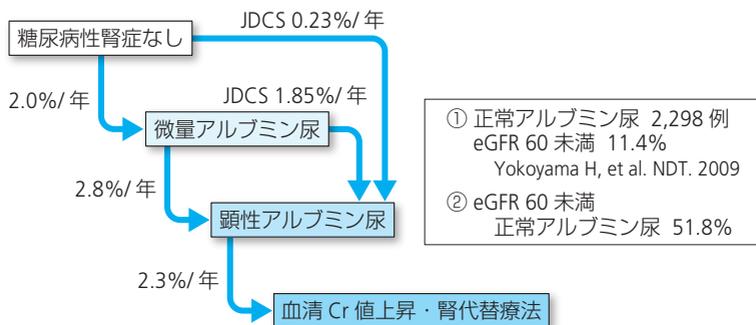
図1 糖尿病が強く疑われる者の年次別推移  
 (厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査結果の概要報告)

が低下した糖尿病例も存在することが知られるようになってきた。さらに、血糖・血圧・脂質コントロールなどの包括的な治療により、寛解例も報告されている。現在、本邦は超高齢社会となっている。生活習慣の改善をはじめ、超高齢社会に即した多様な病態の解明、治療薬の適切な使用などを通じて一層の予後の改善が期待される。また、最近になり、多様化する病態に合わせて、diabetic kidney disease (DKD) という言葉も用いられるようになってきている。しかしながら、定義も国際的にも定まっておらず今後の課題と考えられる<sup>1)</sup>。2017年（平成29年）になり糖尿病学会と日本腎臓学会の両理事会で、diabetic kidney diseaseに相当する日本語として「糖尿病性腎臓病」ということが示された。その定義・概念も含めて今後議論が深まることになると考える。こういった社会背景の変化、学問の進歩など踏まえながら、糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病の予防、治療、克服など総合的対策が一層強く求められている。

それでは、糖尿病性腎臓病、そして腎生検により診断された糖尿病性腎症とはどういった疾患であり、現在の超高齢社会ではどのような臨床像であろうか、考えてみたい。

## 超高齢社会により糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病はどのように変化したか？

従来、糖尿病性腎症は高血糖により生じる細小血管障害であり、3大合併症の一つである。典型（古典的）例では、微量アルブミン尿で発症し、蛋白尿の増悪・腎機能低下を経て末期腎不全に至る（図2）。これまで、糖尿病性腎症、ことに早期腎症と診断するには微量アルブミン尿の出現をもって行っている。したがって、早期診断のために検尿が重要である。そのため、尿蛋白陰性か陽性（1+）の患者で尿アルブミンを測定する。なお、診断に際して、ある程度以上の糖尿病罹病期間（約5年以上）、他の糖尿病性合併症（網膜症、神経障害）の存在、高度の血尿を認めないことなどが参考になる。その主要病変は糸球体に存在する。初期のびまん性病変から特徴的な結節性病変を示すKimmelstiel-Wilson病変を呈し、最終的に糸球体硬化に至る。このうち、糖尿病初期には糸球体濾過量（GFR）はやや上昇する（糸球体過剰濾過）が、



Amanda I, et al. Kidney Int. 2003  
Katayama S, et al. Diabetologia. 2011 より引用・改変

図2 糖尿病性腎症典型例の臨床経過

血糖コントロールを良好にすれば正常に復する。この時期を血糖管理不良のまま経過すれば、尿中アルブミンの排泄が増加し、約5～15年の経過で顕性アルブミン尿に移行する。顕性アルブミン尿の出現とほぼ同時期よりGFRの低下が始まり、末期腎不全へ進む。ネフローゼ症候群を示すこともある。糖尿病性腎症例は心血管病変、総死亡のリスクが高いことが臨床的な特徴である。

本邦の2型糖尿病1,558例の約8年におけるJDCS (Japan Diabetes Complications Study) の検討において、正常アルブミン尿例では、300 mg/gCr以上の顕性アルブミン尿を示す顕性腎症期になる頻度は年率0.23%であった。一方、30～150 mg/gCrの群ではその頻度は年率1.85%に上昇した。さらに、30～150 mg/gCrの群が300 mg/gCr以上になるリスクは30 mg/gCr以下の群の8.45倍であった<sup>2)</sup>。さらに、現在行われているJDCP研究もたいへん参考になるデータが期待される。これは糖尿病のデータベースを作り、糖尿病合併症の治療状況の実態を分析する研究である。ベースラインデータの解析も出て、今後、経時的解析が待たれる。

本邦の2016年末の慢性透析患者数は329,609人である。頭打ち傾向とはなったものの、前年より4,623人の増加となっている。新規透析、慢性透析患者いずれの原疾患も糖尿病性腎症が第1位である。さらに、新規透析導入年齢は高齢化している。透析導入年齢は平均69歳であり、糖尿病性腎症は67歳である。そのピークは徐々に高齢化しており、ことに女性は80～84歳にある。また、この30年間の導入年齢を各原疾患でみると、糖尿病性腎症が

新規透析導入平均年齢 平均 69.2 歳

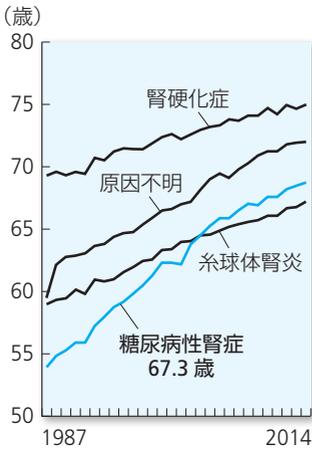


図3 各疾患における新規透析導入平均年齢の年次別推移  
導入患者の高齢化が進んでいる。

最も急峻に高齢化していることがわかる **図3**。本邦の急速に進む超高齢社会を背景に、糖尿病性腎症の腎機能低下例の年齢ピークが急速に高齢に傾いてきている。

## 糖尿病例における正常アルブミン尿かつ腎機能低下例：糖尿病性腎症？

糖尿病性腎症の診断において、臨床的に尿アルブミン測定は重要である。早期腎症は微量アルブミン尿が出現した時点で臨床的に診断される。この際、アルブミン尿は種々の病態で出現するため、鑑別診断が重要である。この主要病変は典型的には糸球体に存在し、びまん性病変から特徴的な結節性病変などが生じ、最終的に糸球体硬化に至る。

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の概念が提唱され、糸球体濾過量推算式による腎機能 (eGFR) の評価が普及してきた。これに伴い、超高齢社会とも関連し、アルブミン尿を認めず腎機能が低下した糖尿病例が知られるようになってきた。JDDM (糖尿病データマネジネント研究会) の調査では、2型糖尿病の正常アルブミン尿を示す2,298例のうち、eGFRが60未満である症例は11.4%であり **図2**、臨床的には高い頻度で遭遇する症例群と考えられる。この傾向は本邦だけではない。米国でも同様に、ここ

**表 1** 成人糖尿病例におけるアルブミン尿・腎機能の推移（1988～2014年）

NHANES Period	No. with Diabetes	Unadjusted Prevalence, % (95% CI)			Adjusted Prevalence Ratio (95% CI) <sup>b)</sup>	P Value for Trend
		Based on a Single Laboratory Value	Accounting for Persistence <sup>a)</sup>			
Any diabetic kidney disease <sup>c)</sup>						
1988-1994	640	42.5 (38.4-46.6)	28.4 (23.8-32.9)	1 [Reference]	0.39	高齢社会？ 治療効果？
1999-2004	659	40.5 (37.5-43.6)	27.3 (23.1-31.4)	1.00 (0.90-1.11)		
2005-2008	573	39.3 (36.0-42.7)	27.1 (22.6-31.4)	0.99 (0.88-1.10)		
2009-2014	874	38.1 (35.3-41.0)	26.2 (22.6-29.9)	0.95 (0.86-1.06)		
Albuminuria (ACR $\geq$ 30 mg/g)						
1988-1994	534	35.2 (31.1-39.5)	20.8 (16.3-25.3)	1 [Reference]	<0.001	正常アルブミン尿 例増加
1999-2004	531	32.1 (29.0-35.3)	18.9 (15.3-22.4)	0.93 (0.79-1.06)		
2005-2008	447	30.4 (27.6-33.4)	17.9 (14.0-21.9)	0.86 (0.75-1.01)		
2009-2014	645	27.1 (24.1-30.3)	15.9 (12.7-19.0)	0.76 (0.65-0.89)		
Macroalbuminuria (ACR $\geq$ 300 mg/g)						
1988-1994	155	7.9 (6.0-10.4)	5.6 (2.8-8.4)	1 [Reference]	0.22	
1999-2004	141	7.4 (5.9-9.2)	5.4 (3.1-7.7)	0.93 (0.65-1.31)		
2005-2008	111	6.9 (5.4-8.7)	4.9 (2.7-7.1)	0.86 (0.60-1.23)		
2009-2014	171	6.7 (5.6-8.2)	5.0 (3.3-6.6)	0.82 (0.59-1.14)		
Estimated GFR $<$ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>						
1988-1994	214	13.1 (10.9-15.7)	9.2 (6.2-12.2)	1 [Reference]	<0.001	腎機能低下例増加
1999-2004	273	16.0 (14.1-18.2)	11.6 (8.5-14.6)	1.33 (1.09-1.63)		
2005-2008	242	16.6 (14.2-19.4)	11.8 (8.4-15.1)	1.38 (1.09-1.75)		
2009-2014	450	20.1 (18.5-21.8)	14.1 (11.3-17.0)	1.61 (1.33-1.95)		
Estimated GFR $<$ 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>						
1988-1994	22	1.0 (0.5-2.0)	NA	1 [Reference]	0.004	
1999-2004	39	1.7 (1.1-2.6)	NA	1.86 (0.87-3.98)		
2005-2008	28	1.8 (1.2-2.7)	NA	1.93 (0.90-4.11)		
2009-2014	62	2.7 (2.0-3.7)	NA	2.86 (1.38-5.91)		

(Afkarian M, et al. JAMA. 2016; 316: 602-10)<sup>3)</sup>

30年間の経過で腎機能低下例、正常アルブミン尿例が増えている **表 1**<sup>3)</sup>。さらに、Chen らの Front Med (2017) の報告によると、腎機能が低下した糖尿病例の 22～63% が正常アルブミン尿を示すことが報告された。さらに、これらの腎機能が低下した正常アルブミン尿例では、軽微な糸球体病変とは対照的に尿細管・間質病変ならびに血管病変が進展した“腎硬化症”の特徴を有する症例が多い。一方で、微量アルブミン尿例や顕性アルブミン尿例よりも典型的な糖尿病性糸球体病変を示す症例が少ないものの、結節性病変様の典型的