

2012年2月1日発行 毎月1回毎月25日発売
第2巻 第2号 送料05号
ISBN978-4-267-84005-4

生活習慣病の薬物療法・治療薬を中心とする臨床医学誌

MEDICINAL®

メディシーナル® Vol.2 No.2

2

2012

特集

企画編集 ● 榎野博史

糖尿病性腎症治療と 腎症治療薬の新しい展望

医学出版

www.igaku.co.jp

2

糖尿病性腎症治療と腎症治療薬の新しい展望

糖尿病性腎症の診断 (他の腎疾患との鑑別点も含めて)

鈴木芳樹

新潟大学保健管理センター 教授・所長

糖尿病性腎症(腎症)の診断は、一般的には糖尿病患者にアルブミン(蛋白)尿が持続的に出現した場合をいうが、確定診断としては腎生検により糖尿病性糸球体硬化症の存在を証明する。尿中アルブミン(蛋白)および腎機能の程度により、早期腎症、顕性腎症および腎不全などの腎症病期分類を行う。一方、慢性腎疾患を包括する概念である慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)では、主として血清クレアチニン値から算出する推算糸球体濾過値(estimated GFR; eGFR)により、CKDの診断とステージ分類を行う。腎症はCKDの代表的な疾患であるが、腎症病期分類とCKDステージ分類で乖離する症例が存在し、その臨床的な位置づけ、および両分類の整合性が問題である。また、糖尿病、とくに2型糖尿病に尿異常がみられる場合は、純粋な腎症だけではなく、その他の腎疾患あるいは腎症とオーバーラップした症例が少なくない。泌尿器科的疾患が存在することもまれではなく、臨床所見および検査結果からこれらの鑑別診断をすることが重要である。

腎症の診断

糖尿病の発症後に、定性的な尿検査である試験紙法で持続的な蛋白尿が出現した場合を、一般的に腎症と診断する。試験紙法の試薬の反応は、ほとんどの部分は標準化され、メーカー間の差がなくなっている。尿中蛋白を定量する場合は、尿中蛋白・クレアチニン比は500 mg/g、尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)は300 mg/gとすることが多い。前者を蛋白尿、後者をアルブミン尿というが、後述する微量アルブミン尿との関係から、アルブミン尿を用いることが多くなっている。測定法は、蛋白は色素法、アルブミンは免疫法、クレアチニンは酵素法を用いることが多い。尿検体は、従来は一日尿、夜間尿などを用いる必要があったが、現在では随時尿(なるべく午前中)でよい。一般に、尿中の物質濃度は、早朝尿が随時尿や蓄尿より

も低く、変動も少ない。その意味では、尿検体としては早朝尿が望ましいが、検査の実施がより容易である随時尿を優先する。尿検査とくに定量検査の実施率は必ずしも十分でない現状から、腎症の診断のために尿検査を定期的実施することが大切である。

ACRが30 mg/g以上300 mg/g未満である場合を微量アルブミン尿といい、早期腎症と診断する(表1)。なお、30 mg/g未満は正常アルブミン尿である。微量アルブミン尿の診断にあたっては、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、尿路系異常・尿路感染症、うっ血性心不全などでも出現すること、また、高度の希釈尿、妊娠中・月経時の女性、過度な運動後・過労・感冒などの条件下では測定値が影響を受けるために、検査を控えることが必要である¹⁾。

以上の検査結果による腎症病期分類は、平成3年に初めて提唱され、その後一部の修正が加えられたが、現在に至るまで日常臨床で広く用いられている(表2)²⁾。

- 1 検査対象 通常の試験紙法で尿蛋白が陰性、あるいは++程度の場合を示す糖尿病性腎症
- 1) 採尿条件 なるべく午前中の随時尿を用いる。通尿条件によっては容易に下記の基準を上回る可能性があるため、来院後一定の安静時間を経て採尿する。早朝尿を用いるなどの工夫も必要である
- 2 微量アルブミン尿の評価基準
 - 2) 測定法 アルブミンを免疫測定法で測定し、同時に尿中クレアチニン(Cr)値も測定する
 - 3) 診断基準 尿アルブミン値30~299 mg/gクレアチニン(3回測定中2回以上該当する)時随尿で判定する場合は以下のとおりとする
24時間尿: 30~299 mg/日
時間尿: 20~199 μg/分
- 3 参考事項
 - 2) 他の指標 糖尿病腎病変の存在を示唆する指標(血肥大、尿中M型コラーゲン値上昇)ただし、日本人健常者の尿中M型コラーゲン上限値は7~8 μg/gクレアチニンである
 - 1) 高血圧、良性高血圧症、高度肥満、メタボリックシンドローム、尿路系異常、尿路感染症、心房性心不全などでも微量アルブミン尿を認めることがある
- 4 注意事項
 - 2) 高度の希釈尿、妊娠中・月経時の女性、過度な運動後・過労・感冒などの条件下では検査を控える
 - 3) 定性法で微量アルブミン尿を判定するのはスクリーニングの場合に限り、後日必ず上記定量法で確認する
 - 4) 血糖や血圧コントロールが不良な場合、微量アルブミン尿の非定は避ける

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
	尿蛋白、アルブミン	GFR (Ccr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常ときに高値	ひまん性病変、軽度	血糖コントロール
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿	正常ときに高値	ひまん性病変、軽度~中等度 結節性病変、ときに存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第3-A期 (随性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	ひまん性病変、中等度 結節性病変、多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療、蛋白制限食
第3-B期 (随性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	ひまん性病変、高度 結節性病変、多くは存在	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清クレアチニン値上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療 低蛋白食、透析療法導入
第5期 (透析療法期)		透析療法中		移植

診断: 下記の片方または両方が3ヵ月以上持続する

①腎障害を示唆する所見(尿異常、画像異常、血液異常、病理所見など)の存在

②糸球体濾過値(GFR)が60 mL/分/1.73 m²未満

GFRの測定:

①コールドスタントはイヌリンクリアランス

②日常診療において日本人のGFRは以下の推算式で算出する

$$eGFR \text{ (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times (\text{クレアチニン})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.207} \times (\text{性別})$$

(男性は×0.739)

一方、CKDの概念()の導入に伴い、計算式からeGFRを求めて、これが60 mL/分未満あるいは腎障害を示唆する所見(微量アルブミン尿を含む蛋白尿などの尿異常等)が3ヵ月以上持続する場合にCKDと診断する²⁾。腎臓はCKDの代表的な疾患であるから、上記の尿中アルブミン(蛋白)以外に、eGFRからも診断することになったわけである。しかし、糖尿病では、尿中アルブミン(蛋白)が少ないにもかかわらずeGFRが低い症例、反対に尿中アルブミン(蛋白)が多いにもかかわらずeGFRが正常の症

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR mL/分/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)
1	腎障害は存在するがGFRは正常または充進	≥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	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

例が存在する。すなわち、従来の病期分類と、このCKDステージ分類()が一致しない症例を、どのように診断するかが重要な問題である。CKDステージ分類は間もなく改訂される予定であり、腎症病期分類もこれと整合するように、関係学会を中心にこの問題を議論している最中である。

尿試験紙法の蛋白定性反応

(-)~(+)			(+) 以上
尿中アルブミン・クレアチニン比 (ACR: mg/g)			尿中蛋白・クレアチニン比 (PCR: g/g)
ACR < 30	30 ≤ ACR < 300	ACR ≥ 300	PCR ≥ 0.5
正常アルブミン尿	微量アルブミン尿	顕性蛋白尿 (マクロアルブミン尿)	
			<ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病罹病期間が短い (5 年未満) ・糖尿病網膜症や神経障害がない ・中等度以上の潜血尿・血尿、白血球尿 ・ANCA や ANA の陽性、低補体血症など ・急速な尿蛋白量の増加 ・急速な腎機能の低下 など
			糖尿病性腎症以外の腎尿路系疾患の鑑別

尿試験紙法の尿潜血 (+)

赤血球 ≥ 5/HPF	新鮮随時尿による尿沈渣 (400 倍強拡大 HPF 1 視野)	赤血球 ≤ 4/HPF
尿中赤血球円柱 尿中赤血球変形率 血液生化学・免疫学検査 など	腹部超音波検査 腹部 CT・MRI 検査 尿細胞診 など	尿中ヘモグロビン 尿中ミオグロビン 血清クレアチニンキナーゼ など
腎生検 膀胱鏡 など		溶血性疾患 横紋筋融解症 などの鑑別
腎症以外の腎疾患 泌尿器科的疾患 などの鑑別		

なお、腎症の確定診断は腎生検によるが、尿異常を示す糖尿病の全症例で実施できるわけではなく、臨床的に腎症でない他の腎疾患の存在が強く疑われる場合に実施されることが多い。その臨床的な鑑別方法については後述するが、腎症の組織病理学診断については別項を参照いただきたい。

アルブミン (蛋白) 尿、潜血尿・顕微鏡的血尿の検査の進め方

アルブミン (蛋白) 尿あるいは潜血尿・顕微鏡的血尿¹⁾を

チェックするための、あるいは持続する場合の基本的な検査の進め方を図 3 と図 4 に示す。尿中アルブミンの測定は、尿蛋白の定性反応が (+) 程度の症例に行うが、糖尿病の発症時にすでに出現している症例が少なくないので、全症例で実施するべきである。その後の測定は、少なくとも年に 1 回行うことが基本である。潜血尿・顕微鏡的血尿も糖尿病患者で比較的好くみられる尿異常で、定性反応である尿潜血をスクリーニングに用いる場合が多い。それが持続する場合には、必ず尿沈渣を実施して、高倍率視野で赤血球数をカウントすること、赤血球円柱の有無などをチェックすることが必要である。上記のいずれの尿異常でも、症例によってはさらに以下のような検査を

尿検査	尿一般検査, 尿沈渣(赤血球の形態, 円柱の有無), 尿細胞診 など 尿定量検査(蛋白, アルブミン, α 1-ミクログロブリン, NAG, N型コラーゲン など)
腎機能検査	血清クレアチニン, およびeGFRの算出 イヌリンクリアランス など
血清免疫学的検査	IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50 ANCA, ANA, 抗dsDNA抗体, RF, ASO, ASK, CRP クリオグロブリン, B型およびC型肝炎ウイルス など
細菌学的検査	扁桃培養または咽頭培養 など
画像診断	腹部CT検査, 腹部超音波検査 経静脈性腎盂造影, 血管造影, レノグラム など
眼底検査	必須
腎生検	適応を慎重に考慮

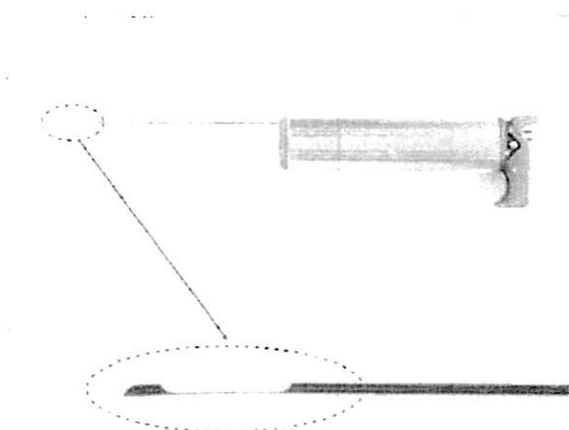


図1 腎生検のイメージ

追加して鑑別診断を行う。

臨床鑑別点とそのための検査計画

とくに2型糖尿病では、腎症以外の非糖尿病性腎疾患が合併することに注意が必要である。その確定診断には腎生検が必須であるが、臨床症状から大まかに鑑別することは可能である(図1の右下の表⁹⁾。糖尿病発症から蛋白尿出現までの期間が短い(5年未満)ことは、2型糖尿病の発症時期は不明な症例が多いためである。糖尿病の経過として、糖尿病網膜症や神経障害のほうが、一般に腎症より早く出現し、またその頻度も高い。軽度の血尿や白血球尿などは、純粋な腎症でもみられるが、中等度以

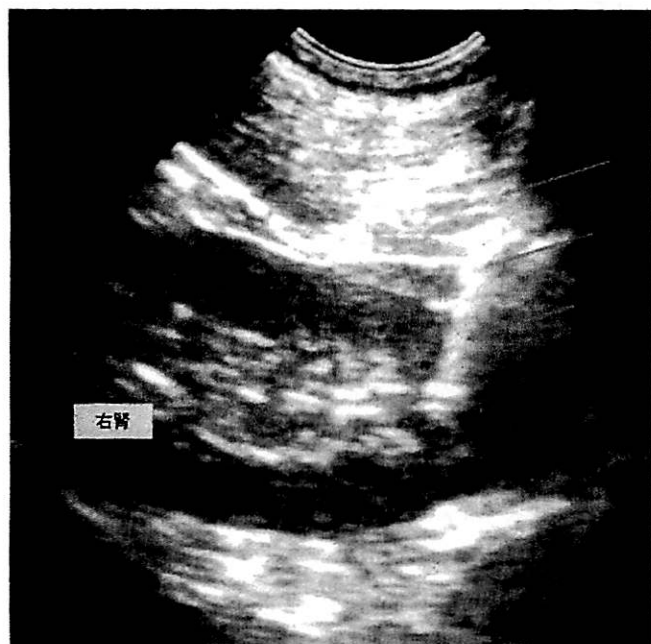
上の異常が持続する場合には、他の腎疾患や尿路系疾患を考慮する。ANCAやANAの陽性、低補体血症などの血清免疫学的な異常がみられる場合は、その他の腎疾患である可能性が高い。急速な(週あるいは月単位の)尿蛋白量の増加や腎機能の低下は、純粋な腎症では一般的ではない。腹部CT検査や超音波検査などで計測する腎臓のサイズは、腎症では一般的に大きいことが多いので、明らかな腎萎縮がある場合には、その他の腎疾患を考慮する。

以上の鑑別のために必要な検査計画は、**表1**のとおりである。症例により、慎重に検査の適応を考慮し、検査計画を立てることが重要である。

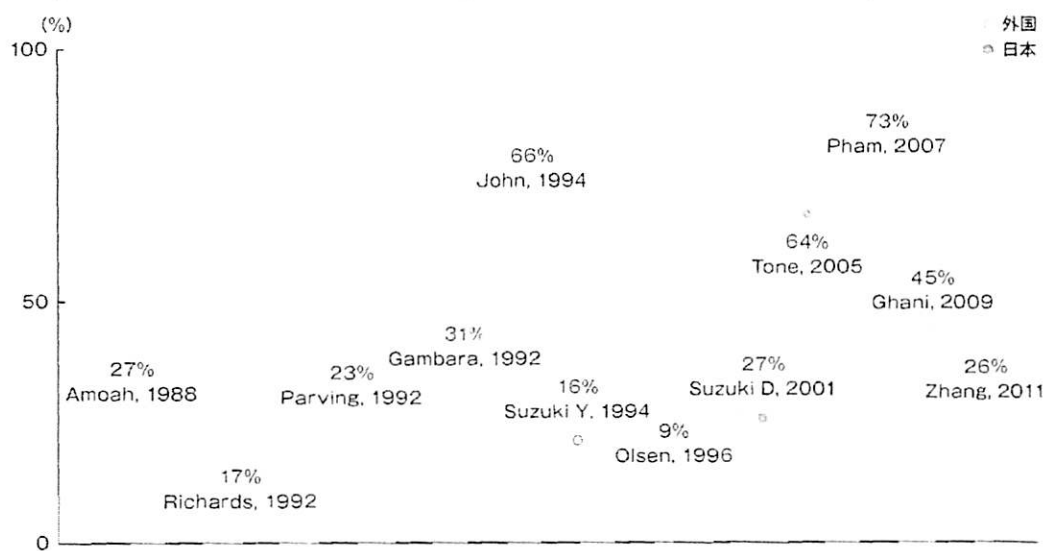
腎症およびその他の腎疾患の確定診断のためには、最終的に腎生検が必要である。腎生検の適応基準として明確なものはないが、上記の臨床所見がある、とくにネフローゼ症候群を呈する場合には積極的に実施したい。現在は、超音波ガイド下に半自動的な生検機器(バイオプティガン)**(表2)**を用いて、従来よりも安全に確実に腎組織が採取できるようになった**(表3)**。腎生検の詳細については、成書⁹⁾を参照していただきたい。

腎疾患の合併

2型糖尿病にその他の腎疾患が合併する頻度に関する、国内外の代表的な報告を年代順に羅列した**(表4)**。きわめて幅広く分布しているが、その理由は腎生検を行う基準が報告により異なるからである。正確な合併頻度を把握することは困難であるが、これらのなかで数少ない前向き研究であるOlsenの報告では、その頻度が9%であ



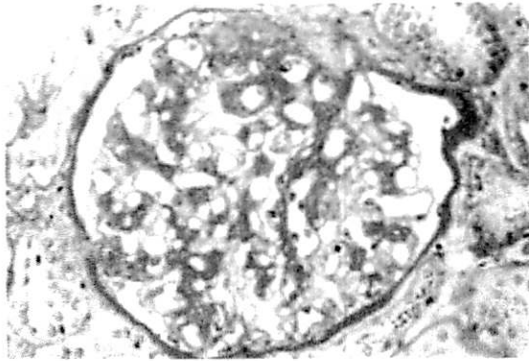
生検針



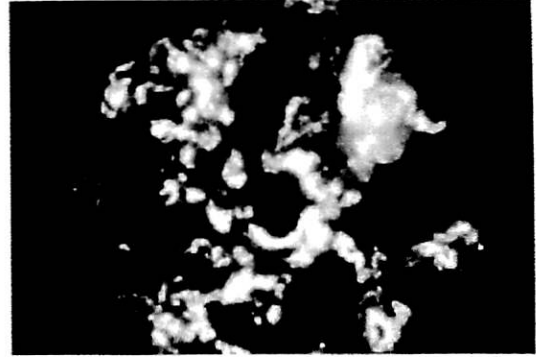
腎生検の適応基準は問わない

ることから、その前後がおそらく妥当な頻度と考えられる。
 糖尿病の病型によりその他の腎疾患の合併頻度をみると、1型糖尿病では2型糖尿病より頻度が低い。その理由は、2型糖尿病と比較して、若年であること、肥満や高血圧などの腎障害のリスクが低いことなどが考えられる。

最も頻度の高いその他の腎疾患は慢性糸球体腎炎で、組織学的診断としては日本人に最も多いIgA腎症である。IgA腎症は、蛋白尿よりも血尿を主体とし、血清IgA値が高いことなどが特徴であり、組織学的にはメサンギウム領域にIgAが優位に沈着する。検尿異常があり腎生検を



■15 糖尿病性腎症



■17 糖尿病性腎症



■18 糖尿病性腎症

行った2型糖尿病患者の筆者らの成績では、糸球体腎炎の合併率は15.6%、IgA腎症は10.1%であった。また、IgA腎症を合併した症例としない症例の腎生検時の検査成績では、血尿の程度以外には両者に有意な差を示す所見がなかったことから、腎生検をしないで両者を鑑別する明確な臨床所見は乏しい。糖尿病にIgA腎症を合併した症例の光顕所見PAS染色を■15に、蛍光抗体法IgA染色を■17に示す。IgA腎症に次いで多い腎疾患は、非IgAメサンギウム増殖性糸球体腎炎や膜性腎症などである。なお、腎炎を合併した症例の治療は、腎症の発症およ

び進展予防のために、血糖および血圧（RAS系阻害薬を中心として）のコントロール、蛋白制限食・低蛋白食などを行うことは共通であるが、薬物療法として抗血小板薬の他に、糖尿病があってもステロイド薬や免疫抑制薬などを症例によっては追加して使用する。

泌尿器科的疾患の合併

糖尿病患者にアルブミン（蛋白）尿や血尿がみられた場合に、上記の腎症あるいは他の腎疾患だけではなく、腎尿路系の結石、感染症、腫瘍などの場合もある。とくに、無症候性の尿路感染症（多くは慢性膀胱炎）は少なくないが、抗生物質の使用は全身症状が明らかな場合など、やむをえない場合に限って使用する。再発を繰り返す場合は、尿路系疾患の有無の精査は必要であるが、菌交代現象などを避けるために長期間の連用は行わずに経過観察を行うのが一般的である。■18の写真は、2型糖尿病で蛋白尿が持続した症例であるが、腹部CT検査と血管造影により、左の片腎であった症例である。片腎のために腎生検は行えなかったが、腎症や巣状糸球体硬化症などの疾患が考えられた。