

# 糖尿病性腎症(糖尿病性腎臓病) について

土浦協同病院腎臓内科

戸田孝之

# STOP-DKD宣言

2017.10.22

- 日本腎臓学会は重要疾患である糖尿病性腎臓病に対する対策を更に精力的に進めるべく、日本糖尿病学会と合同でSTOP-DKD宣言を採択致しました。
- **糖尿病性腎臓病への挑戦、糖尿病性腎臓病克服宣言**
- **糖尿病患者の増加とそれに起因する透析患者の増加**
- **医療費**
- **2016年連携協定(厚労省,日本医師会,日本糖尿対策推進協議会) 糖尿病性腎症重症化予防プログラム**
- **日本糖尿病学会,日本腎臓学会が強固に連携、日本医師会,多職種,行政とも緊密に協力して国民や社会とともに糖尿病性腎臓病克服に向けて挑戦を続ける**
- **厚生労働科学研究費補助金「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」研究代表者 (日本糖尿病学会理事長) 門脇孝**
- **「慢性腎臓病CKDの診療体制構築と普及・啓発による医療の向上」研究代表者 (日本腎臓学会理事長) 柏原直樹**

2018.01.16

- **日本腎臓学会 理事長 柏原直樹**  
**糖尿病対策委員会委員長 南学正臣**

# DKD

- DKD (Diabetic Kidney Disease) とは、National Kidney Foundation (米国腎臓財団) の KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) が提唱した糖尿病腎症の新しい概念である。CKD 患者のうち病理診断では確定していないが、糖尿病がその発症に関与していると考えられる症例をさす。和田 淳 (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) Online DITN 第451号 2015年10月5日
- 2007年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation; NKF) の Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) が、病理所見を診断の必要条件とせず、臨床的に糖尿病がその発症や進展に関与していると考えられる慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) を、糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease; DKD) と定義した。東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 菅原 真衣, 田中 哲洋, 南学 正臣 Pharma Medica vol. 35 No. 4201
- 微量アルブミン尿, 顕性蛋白尿を認め, 徐々に腎機能が低下する典型的な糖尿病性腎症をみるほか, 顕性蛋白尿を認めないもののすでに腎機能低下をきたしている糖尿病症例が存在することが明らかになってきた。近年, 臨床的に糖尿病がその発症や進展に影響している慢性腎臓病 (CKD) を総称して, 糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) ととらえる概念が普及してきた。東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 内田梨沙, 田中哲洋, 南学正臣 医学のあゆみ 263 7 597 - 602 2017 / 11

# 臨床の現場で糖尿病腎症診断

- 少なくとも5年以上の糖尿病罹病期間
- 年余にわたって増加するアルブミン尿や蛋白尿
- 徐々に低下する糸球体濾過量
- 糖尿病網膜症の存在
- 高度の血尿を認めない
- 著明な腎萎縮を伴わない

通常は腎生検の適応とはならない。

# 糖尿病症例で腎生検を考える状況

- 急速に蛋白尿が増加する
- 急速に腎機能が低下する
- 高度の血尿がある
- 糖尿病歴が短い、あるいは不明
- 糖尿病網膜症がない

# 糖尿病性腎症の臨床経過(1)

- 1型糖尿病における腎症は、微量アルブミン尿の出現により発症し、年間10～20%尿アルブミンが増加し、通常10～15年後に顕性腎症期(CKDステージ3に相当)に移行する。顕性腎症期以降(ステージ3～5に相当)では、GFRが年間2～20mL/分/1.73 m<sup>2</sup>ずつ低下し、半数以上の症例で10年以内に末期腎不全に至る。また、1型糖尿病では、発症早期にGFRの顕著な増加、糸球体過剰濾過を呈する。 Mogensen CE, N Engl J Med 1984

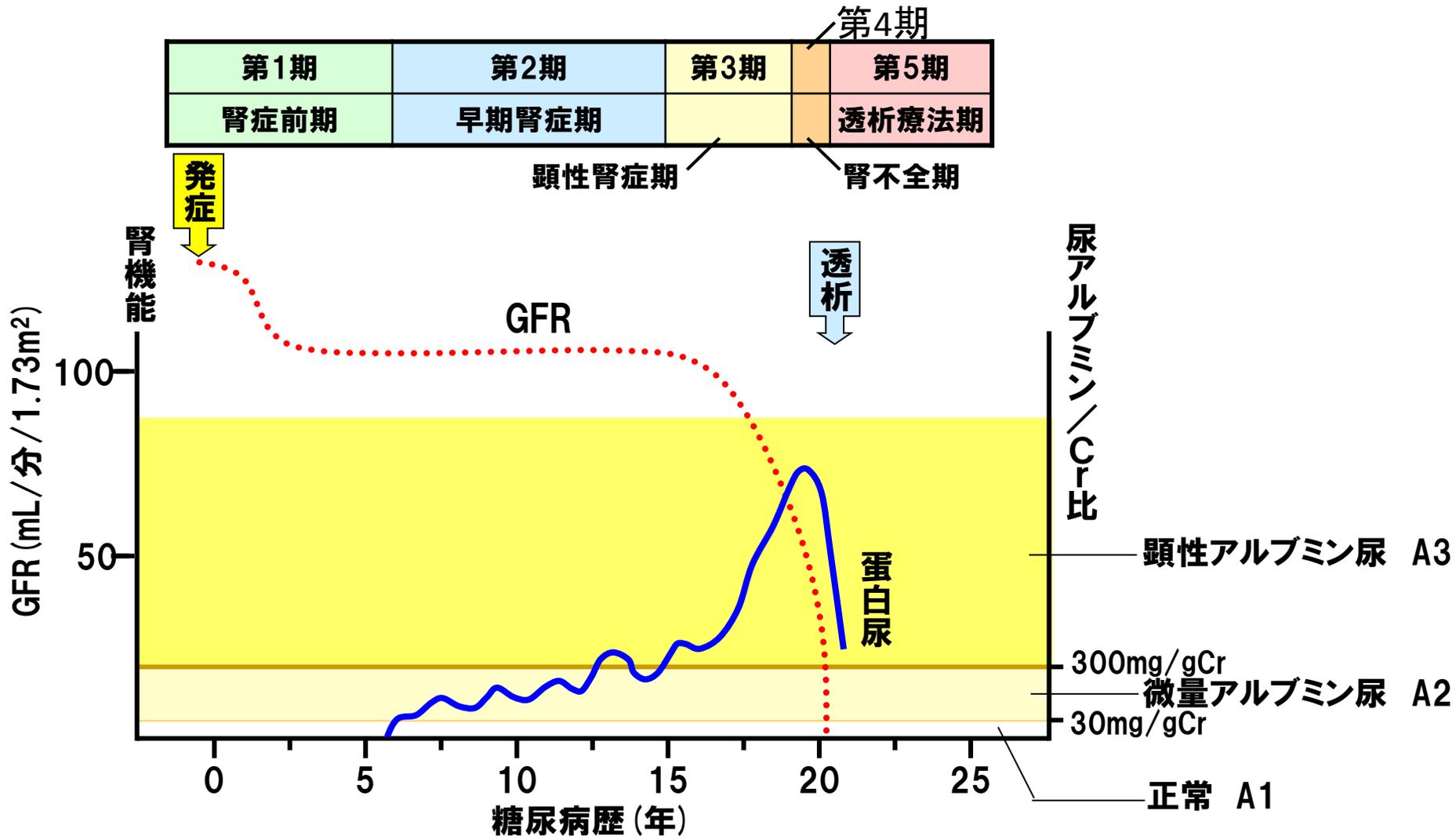
# 糖尿病性腎症の臨床経過(2)

- 生活習慣の欧米化とともに増加しつつある2型糖尿病では、糖尿病発症時期が不明瞭であることや、1型糖尿病に比して腎症発症前よりすでに高血圧を合併していることが多い。腎症を発症すれば、その臨床経過は1型糖尿病による腎症に類似するものと考えられる。

Rits E, Orth SR. Nephropathy in patient with type2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341: 1127-1133



# 2型糖尿病性腎症の臨床経過



(槇野博史. 糖尿病性腎症-発症・進展機序と治療. 東京:診断と治療社, 1999:192. より引用, 改変)

# 「糖尿病性腎症病期分類の改訂について」 糖尿病性腎症合同委員会からのお知らせ

- 糖尿病性腎症合同委員会では、CKDの概念・CKD重症度分類の普及などを受け、糖尿病性腎症病期分類の改訂に関する討論を行って参りました。合同委員会構成学会理事会のご意見も頂き、今回改訂を行いましたのでご報告申し上げます。
- 主要変更点は下記の通りです。
  1. 分類自体は現行の分類を踏襲しましたが、CKD重症度分類の普及に鑑み、付表を作成しました。
  2. 病期分類に用いるGFRをeGFRに変更しました。
  3. 現行の分類の3期AとB(顕性腎症前期・後期)の区分は行わないこととしました。
  4. 尿アルブミン値の程度に拘らず、GFR 30 ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満を全て腎不全としました。
  5. 括弧内の文言(早期腎症など)を削除する案も検討しましたが、広く認知されていることに鑑み、今回は残すことにしました。
  6. いずれの病期も鑑別診断の重要性を強調しました。
- 尚、本病期分類および改訂に至った経緯等に関しては、改めて構成学会学会誌に、「委員会報告」として投稿させて頂くことを予定しております。

[表21] 糖尿病腎症病期分類<sup>注1)</sup>

病 期	尿アルブミン値(mg/gCr) あるいは 尿蛋白値(g/gCr)	GFR(eGFR) (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30以上 <sup>注2)</sup>
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30～299) <sup>注3)</sup>	30以上
第3期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30以上 <sup>注4)</sup>
第4期 (腎不全期)	問わない <sup>注5)</sup>	30未満
第5期 (透析療法期)	透析療法中	

[付表] 糖尿病腎症病期分類とCKD重症度分類との関係

アルブミン尿区分		A1	A2	A3	
尿アルブミン定量		正常アルブミン尿	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	
尿アルブミン/Cr比(mg/gCr)		30未満	30～299	300以上	
(尿蛋白/Cr比)(g/gCr)				(0.50以上)	
GFR区分 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	G1	≥ 90	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
	G2	60～89			
	G3a	45～59			
	G3b	30～44	第4期 (腎不全期)		
	G4	15～29			
	G5	< 15			
	(透析療法中)		第5期 (透析療法期)		

糖尿病性腎症合同委員会：糖尿病性腎症病期分類2014の策定(糖尿病性腎症病期分類改訂)について. 糖尿病57：529-534, 2014より一部改変

# 腎症の成因と病態生理

- 高血糖による細胞内代謝異常  
最終的に、腎臓、網膜、末梢神経、血管組織において血管新生の異常、血管透過性亢進、血流異常、過剰なアポトーシス、細胞外基質の増加や炎症などを引き起こす
- RAGE, AGEs
- 酸化ストレス
- 微小炎症
- 血行動態的变化
- 細胞外基質蓄積と血管新生異常をもたらす分子異常
- 遺伝的要素, 感受性遺伝子
- ポドサイト障害

# PATHOGENESIS

- **Glomerular hyperfiltration**
- **Hyperglycemia and AGEs**
- **Cytokines**
- **Nephrin expression**
- **Impaired podocyte-specific insulin signaling**

# NONDIABETIC RENAL DISEASE

- Proteinuria and/or hematuria in diabetes mellitus is occasionally due to a glomerular disease other than diabetic nephropathy. As examples, membranous nephropathy, minimal change disease, IgA nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, immunoglobulin A vasculitis (IgAV; Henoch-Schönlein purpura), thin basement membrane disease, proliferative glomerulonephritis, collapsing glomerulopathy, and pauci-immune crescentic glomerulonephritis have all been described. Since renal disease in the setting of diabetes is often ascribed to the diabetes, without further diagnostic efforts, the coincidence of nondiabetic renal disease in persons with diabetes may be underestimated.

# 糖尿病性腎症と 高血圧性腎硬化症の 病理診断への手引き

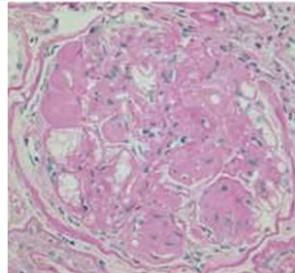
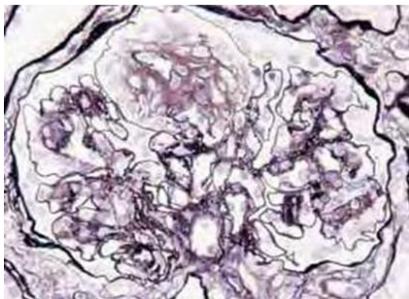
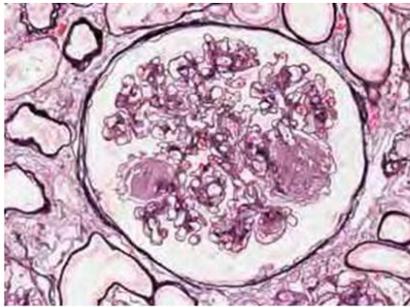
監修●和田隆志 湯澤由紀夫  
編集●佐藤博 鈴木芳樹 北村博司

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と

重症化防止に向けた調査・研究 研究班 編



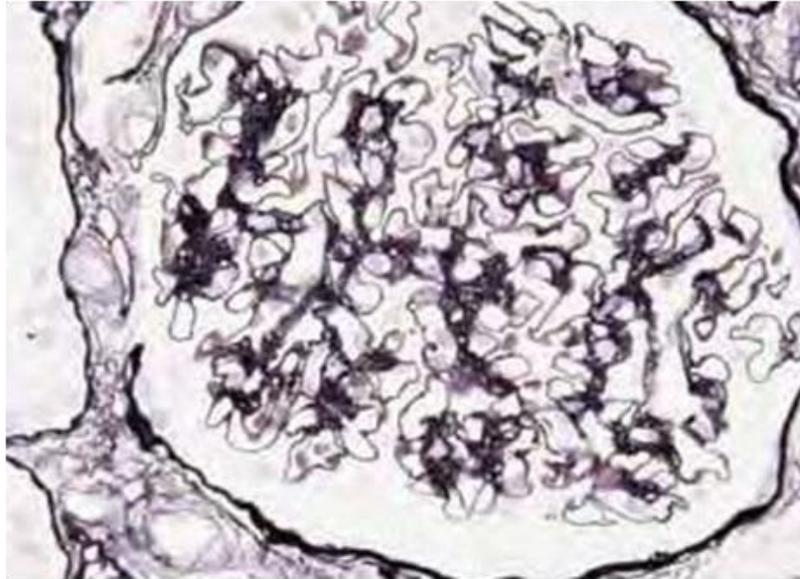
東京医学社

(2014年11月-2015年)

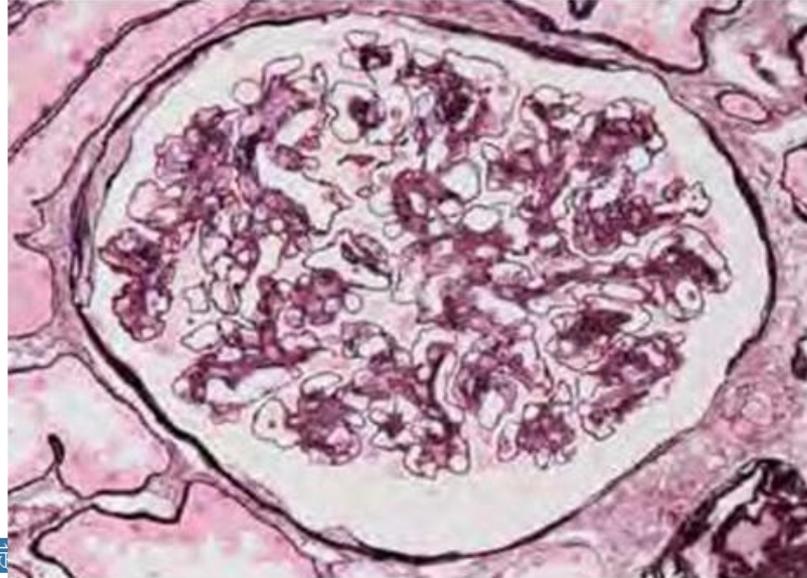
	病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Score
糖尿病性腎症に特徴的な所見	糸球体病変	びまん性病変(メサンギウム拡大, 基質増加)		0-3
		結節性病変(結節性硬化)		0, 1
		糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大		0-3
		滲出性病変		0, 1
		メサンギウム融解		0, 1
		糸球体門部小血管増生		0, 1
糖尿病性腎症, 高血圧性腎硬化症の共通所見	糸球体病変	全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化		%
		分節性糸球体硬化		%
		糸球体肥大		0, 1
	尿細管間質病変	間質線維化・尿細管萎縮(IFTA)		0-3
		間質の細胞浸潤		0-3
	血管病変	細動脈硝子化		0-3
		動脈硬化		0-2

# びまん性病変

A

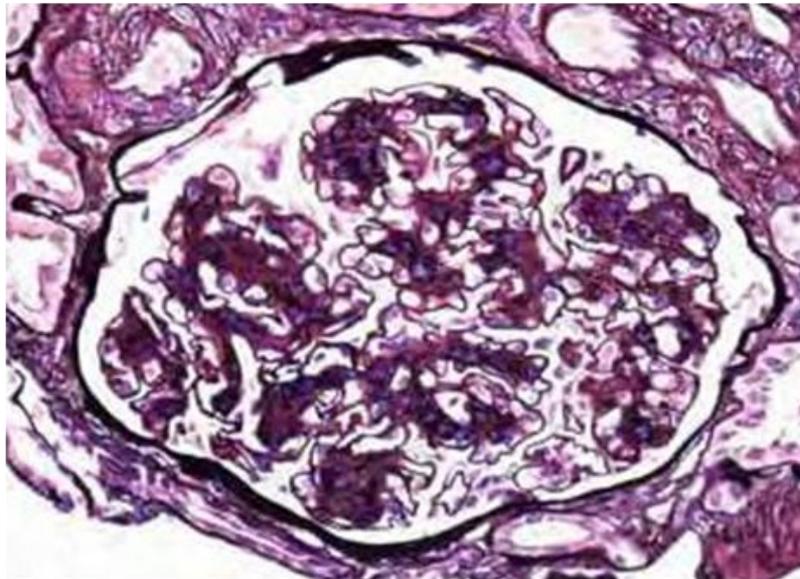


B



- ・メサンギウム領域が基質の増加により拡大している。
- ・病変は標本内の大多数の糸球体に出現し、糸球体全体に広がる。

C



## 判定基準

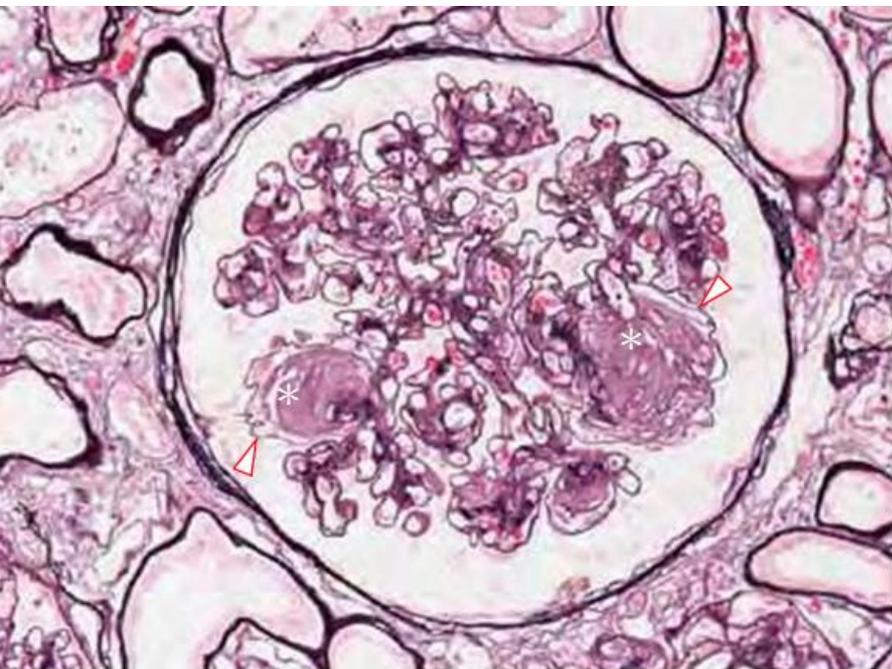
0～3で判定する。

- 0:メサンギウム拡大がほとんどない
- 1:拡大したメサンギウム領域が毛細血管腔より小さい
- 2:拡大したメサンギウム領域が毛細血管腔とほぼ同じ
- 3:拡大したメサンギウム領域が毛細血管腔より大きい

## Legend of figures

- A:メサンギウム拡大<毛細血管腔
- B:メサンギウム拡大=毛細血管腔
- C:メサンギウム拡大>毛細血管腔

# 結節性病変



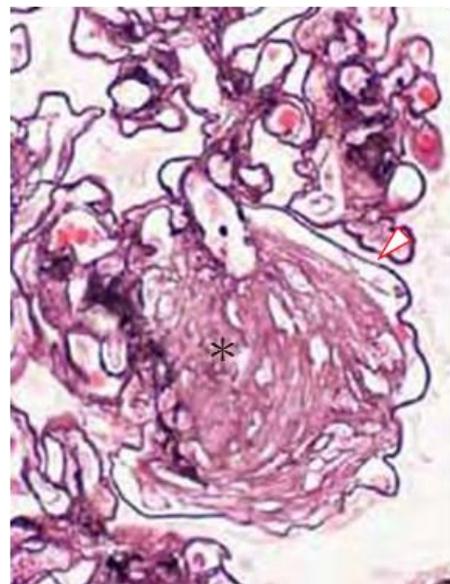
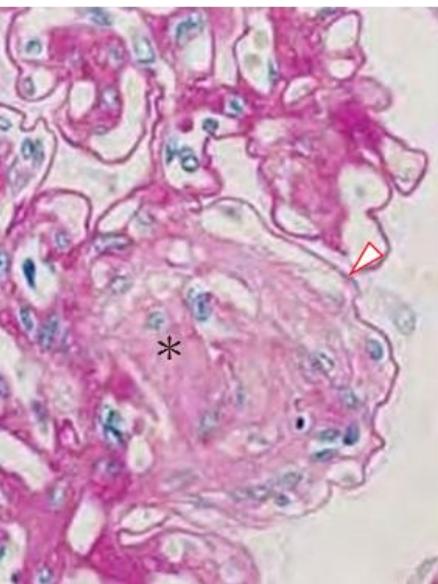
## 定義

- ・メサンギウム領域が基質の増加により類円形に拡大している。
- ・病変の辺縁に糸球体毛細血管が保持されていない。

## 判定基準

全標本中に1カ所でもあれば，ありとする。

0(なし)，1(あり)

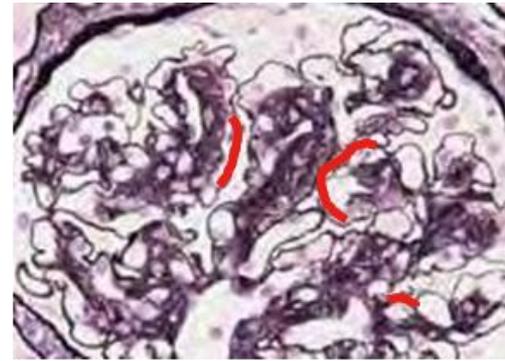
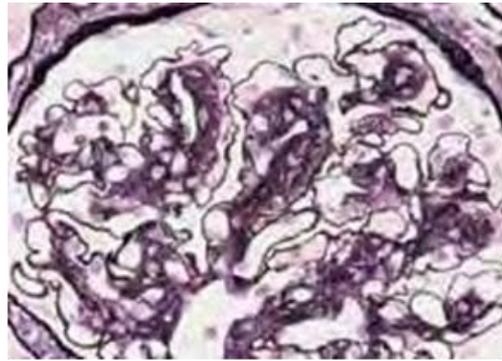
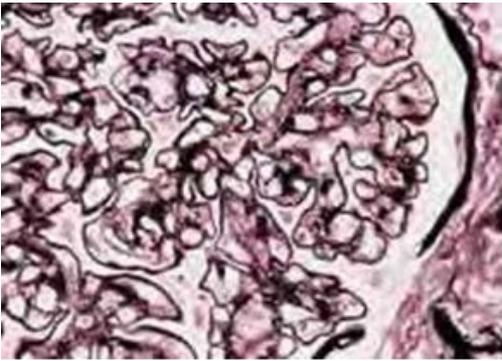


## Legend of figures

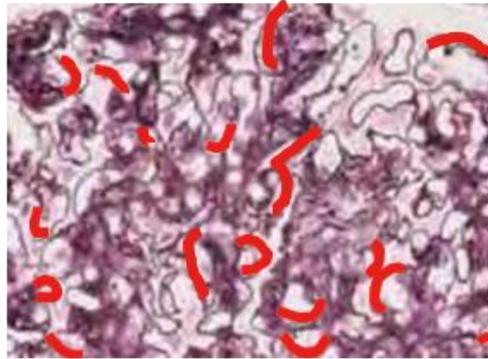
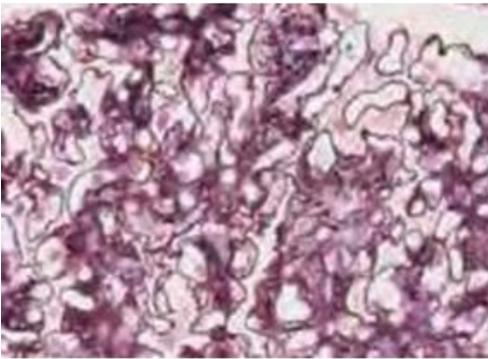
基質が増加しメサンギウム領域が類円形に拡大し，本来の糸球体係蹄構築が保持されていない(矢頭)。典型的な結節では，周囲のメサンギウム領域と比較するとPAS 染色やPAM 染色の染色性が低下していることが多い(\*)。

# 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大

## 1 (10~25%)



## 2 (25~50%)



### 定義

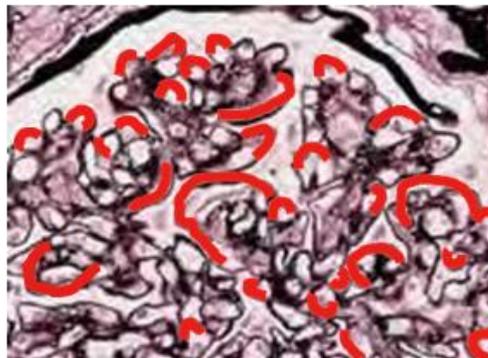
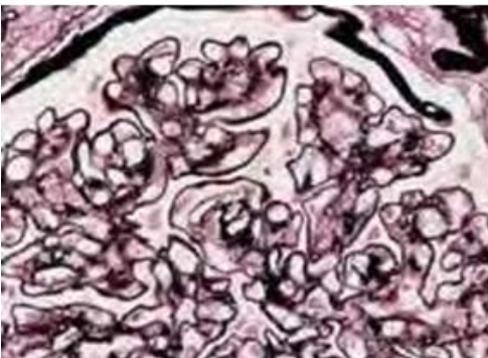
- ・内皮細胞障害に伴って、内皮下腔への血漿成分の滲み込みを基盤とする。
- ・糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大は糖尿病性腎症の比較的早期より認める。

### 判定基準

最も所見の強い糸球体における二重化の割合(%) (係蹄末梢部分で評価)を0~3で判定する。

- 0: 糸球体基底膜の二重化の割合が10%未満
- 1: 糸球体基底膜の二重化の割合が10%以上25%未満
- 2: 糸球体基底膜の二重化の割合が25%以上50%未満
- 3: 糸球体基底膜の二重化の割合が50%以上

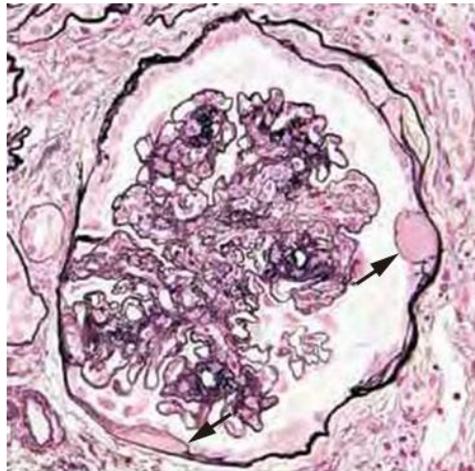
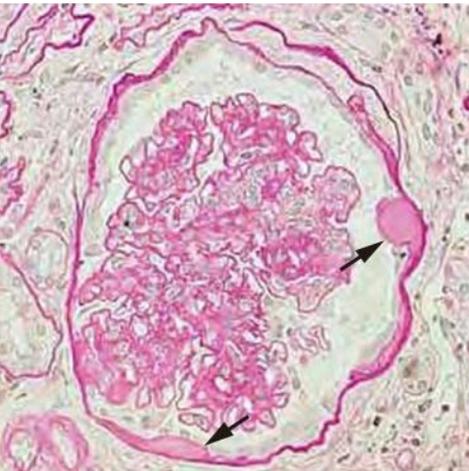
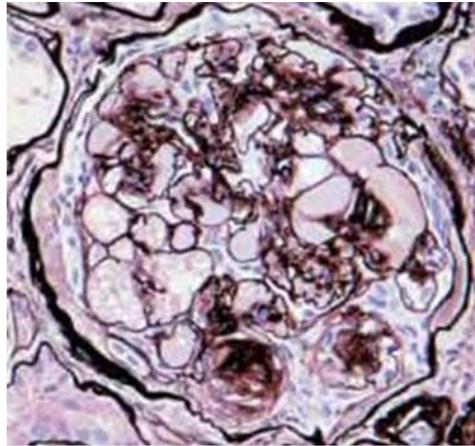
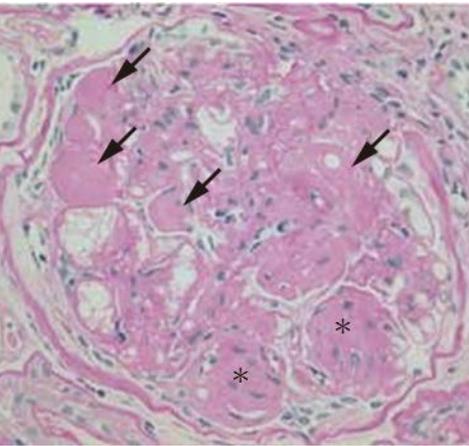
## 3 (≧50%)



### Legend of figures

糸球体基底膜の二重化・内皮下腔の開大およびその程度を図に示す。図の赤い部分が糸球体基底膜の二重化・内皮下腔開大を示す。

# 滲出性病変



## Legend of figures

PAS 染色陽性, PAM 染色で陰性となる 血漿成分が内皮下腔へ滲み出し貯留している。糸球体係蹄壁の内皮細胞と基底膜の間に半球状に貯留しているものが fibrin capと呼ばれるものである(上図矢印)。

ポウマン囊上皮とポウマン囊基底膜の間に貯留しているものは capsular drop と呼ばれる(下図矢印)。PAS 染色を組み合わせることで陽性となる 結節性病変(\*)との鑑別は容易になる。

## 定義

・血漿成分の滲み込みから成ると考えられている無構造物質が、糸球体の内皮下腔 (fibrin cap) やポウマン囊上皮下腔 (capsular drop) に貯留している。

## 判定基準

全標本中に1カ所でもあれば、ありとする。

0(なし), 1(あり)

# (治療)

- DKD進展抑制はこれまで血圧・血糖管理などの保存的療法が主であったが, SGLT2阻害薬, インクレチン関連薬(GLP-1受容体作動薬, DPP-4阻害薬), PHD阻害薬, Nrf2刺激薬, CCR2阻害薬などの新規薬剤による腎保護効果が報告されてきており, 今後の治療の選択肢として期待される.

内田梨沙, 田中哲洋, 南学正臣 医学のあゆみ 263 7 597 – 602

2017 / 11

# **Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes.**

## **Abstract**

### **BACKGROUND:**

- **Chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes is the leading cause of kidney failure, with both inflammation and oxidative stress contributing to disease progression. Bardoxolone methyl, an oral antioxidant inflammation modulator, has shown efficacy in patients with CKD and type 2 diabetes in short-term studies, but longer-term effects and dose response have not been determined.**

### **METHODS:**

- **In this phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we assigned 227 adults with CKD (defined as an estimated glomerular filtration rate [GFR] of 20 to 45 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of body-surface area) in a 1:1:1:1 ratio to receive placebo or bardoxolone methyl at a target dose of 25, 75, or 150 mg once daily. The primary outcome was the change from baseline in the estimated GFR with bardoxolone methyl, as compared with placebo, at 24 weeks; a secondary outcome was the change at 52 weeks.**

### **RESULTS:**

- **Patients receiving bardoxolone methyl had significant increases in the mean ( $\pm$ SD) estimated GFR, as compared with placebo, at 24 weeks (with between-group differences per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of 8.2 $\pm$ 1.5 ml in the 25-mg group, 11.4 $\pm$ 1.5 ml in the 75-mg group, and 10.4 $\pm$ 1.5 ml in the 150-mg group; P<0.001). The increases were maintained through week 52, with significant differences per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of 5.8 $\pm$ 1.8 ml, 10.5 $\pm$ 1.8 ml, and 9.3 $\pm$ 1.9 ml, respectively. Muscle spasms, the most frequent adverse event in the bardoxolone methyl groups, were generally mild and dose-related. Hypomagnesemia, mild increases in alanine aminotransferase levels, and gastrointestinal effects were more common among patients receiving bardoxolone methyl.**

### **CONCLUSIONS:**

- **Bardoxolone methyl was associated with improvement in the estimated GFR in patients with advanced CKD and type 2 diabetes at 24 weeks. The improvement persisted at 52 weeks, suggesting that bardoxolone methyl may have promise for the treatment of CKD. (Funded by Reata Pharmaceuticals; BEAM ClinicalTrials.gov number, [NCT00811889](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00811889)).**

協和発酵キリンニュース 2017年11月6日

## バルドキシロンメチル(RTA 402)の国内第2相臨床試験結果に関する学会発表について

- 協和発酵キリン株式会社は、リアタファーマシューティカルズから導入した低分子化合物バルドキシロンメチル(RTA 402)の国内第2相臨床試験(TSUBAKI試験)の開鍵を行い、その結果を米国腎臓学会(ASN)腎臓週間2017のLate-Breaking Clinical Trial 口頭演題として発表。
- 本試験は、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(CKD)を対象とした多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検下比較試験であり、個体内漸増法により、1日1回、16週間反復経口投与したときの有効性及び安全性を評価。対象は、体液貯留のリスク因子として同定されたBNP >200 pg/mL 及び心不全による入院歴をもたないCKDステージG3及びG4患者。有効性の主要評価項目は、ステージG3患者での16週時点の糸球体濾過量(GFR)変化量とし、事前に規定した中間解析を行いました。なお、GFRの測定はgold standardであるイヌリンクリアランス法を用いました。
- ステージG3の患者では、85名がRTA 402群あるいはプラセボ群に1:1で無作為に割り付けられ(3名は治療開始前に中止)、82名(RTA 402群: 41名、プラセボ群: 41名)が治療を開始しました。ベースラインのeGFR及びGFRの平均値は、各々46.7及び48.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>でした。有効性の主要評価項目である16週時点のGFRの変化量は40名(RTA 402群: 17名、プラセボ群: 23名)で評価され、RTA 402群でプラセボ群に対してGFRの有意な改善(6.64 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.008)が認められました。ステージG4の患者では、39名がRTA402あるいはプラセボ群に2:1で無作為化され(1名は治療開始前に中止)、38名(RTA 402群: 24名、プラセボ群: 14名)が治療を開始しました。ステージG3及びG4の患者は共に、RTA 402に対する忍容性は良好であり、体液貯留の所見は認められませんでした。