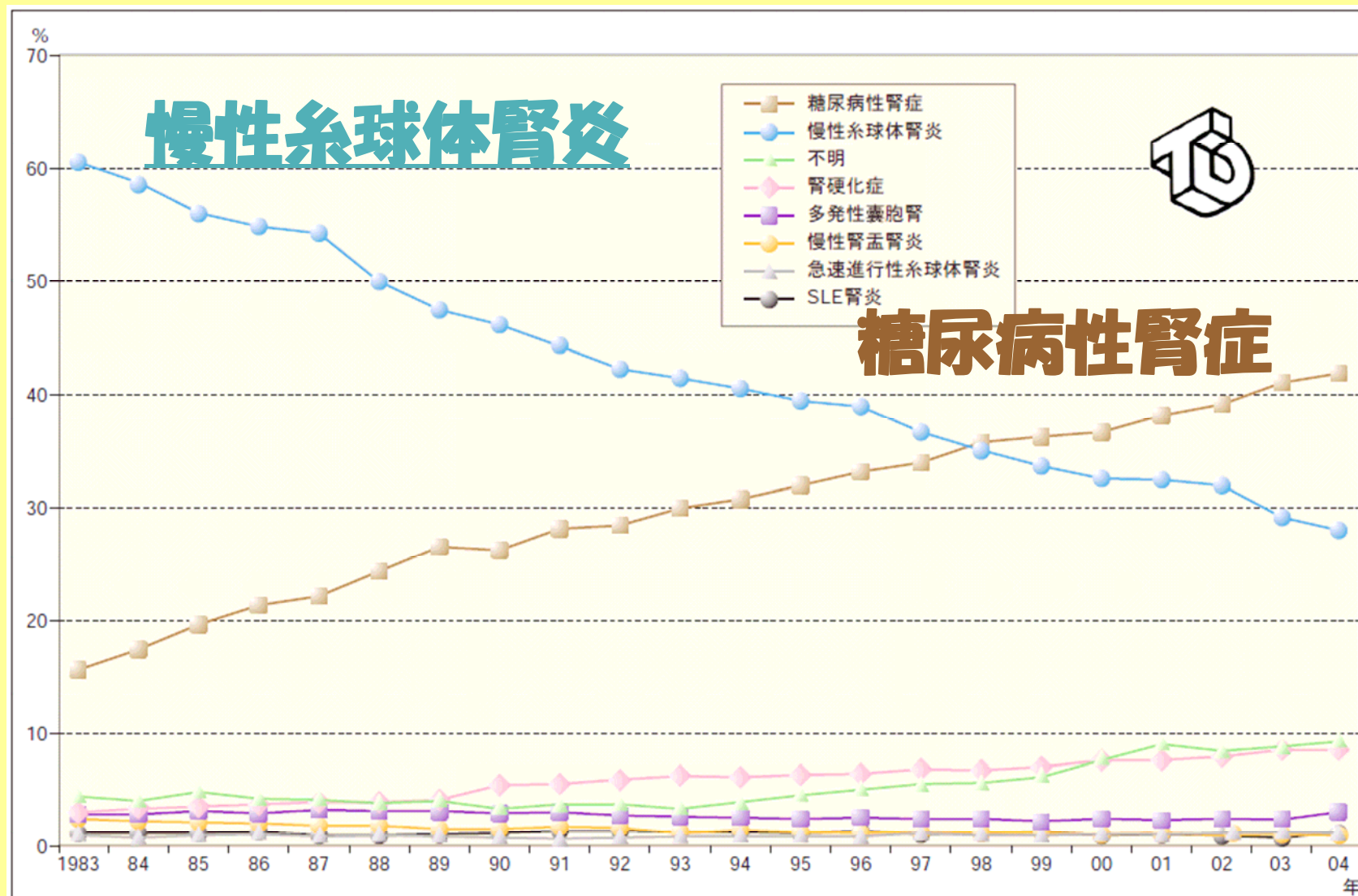


# 糖尿病性腎症入門

東邦大学腎センター  
水入 苑生

# 年別透析導入患者の主要原疾患の推移



# 糖尿病性腎症の診断

- **1. 糖尿病の罹病期間が5年以上である**
- **2. 網膜症、神経症などの他の合併症の併在**
- **3. 尿中蛋白（アルブミン）排泄量の持続的増加が見られ、その他の原因疾患が除外される**
- **4. 顕著な顕微鏡的血尿など他の尿異常が存在しない。**
- **5. 初期では糸球体濾過量（GFR）の高値、腎臓の肥大が存在する**

# 糖尿病性腎症早期診断基準

日本腎臓学会・日本糖尿病学会

糖尿病性腎症合同委員会2005

1. 測定対象 尿蛋白陰性か陽性（1+程度）の糖尿病患者

2. 必須事項

尿中アルブミン値 30～299 mg/g Cr

随時尿 3回測定中2回以上

3. 参考事項

尿中アルブミン排泄率 30～299 mg/24h

または20～199  $\mu\text{g}/\text{min}$

尿中IV型コラーゲン値 7～8 mg/gCr以上

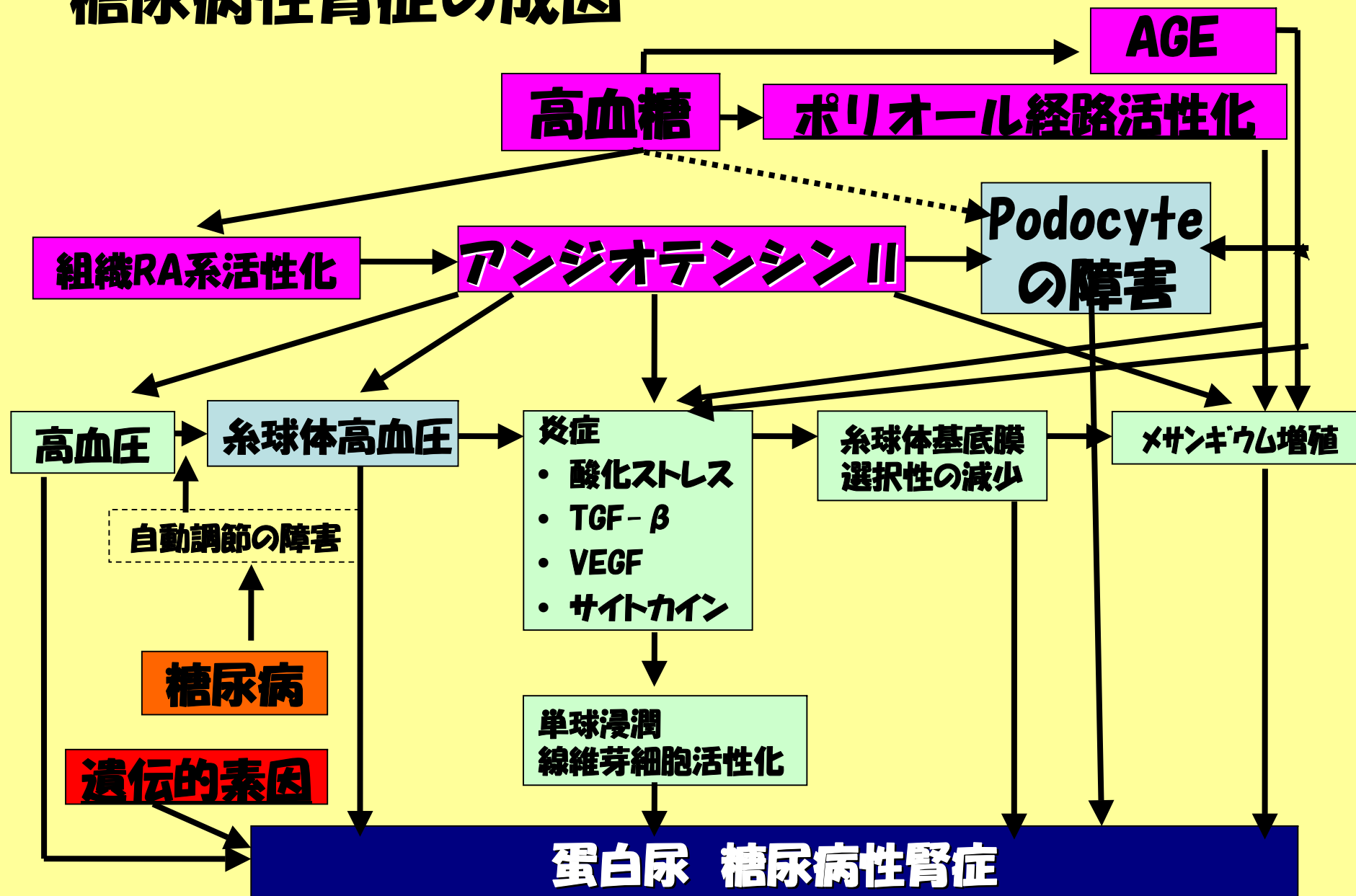
腎サイズ

腎肥大

# 糖尿病性腎症病期分類と特徴

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)
	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	びまん性病変:ない~軽度
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常 ときに高値	びまん性病変:軽度~中程度 結節性病変:ときに存在
第3期-A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変:中程度 結節性病変:多くは存在
第3期-B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	びまん性病変:高度 結節性病変:多くは存在
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清Cr上昇)	荒廃糸球体
第5期 (透析療法期)		透析療法中	

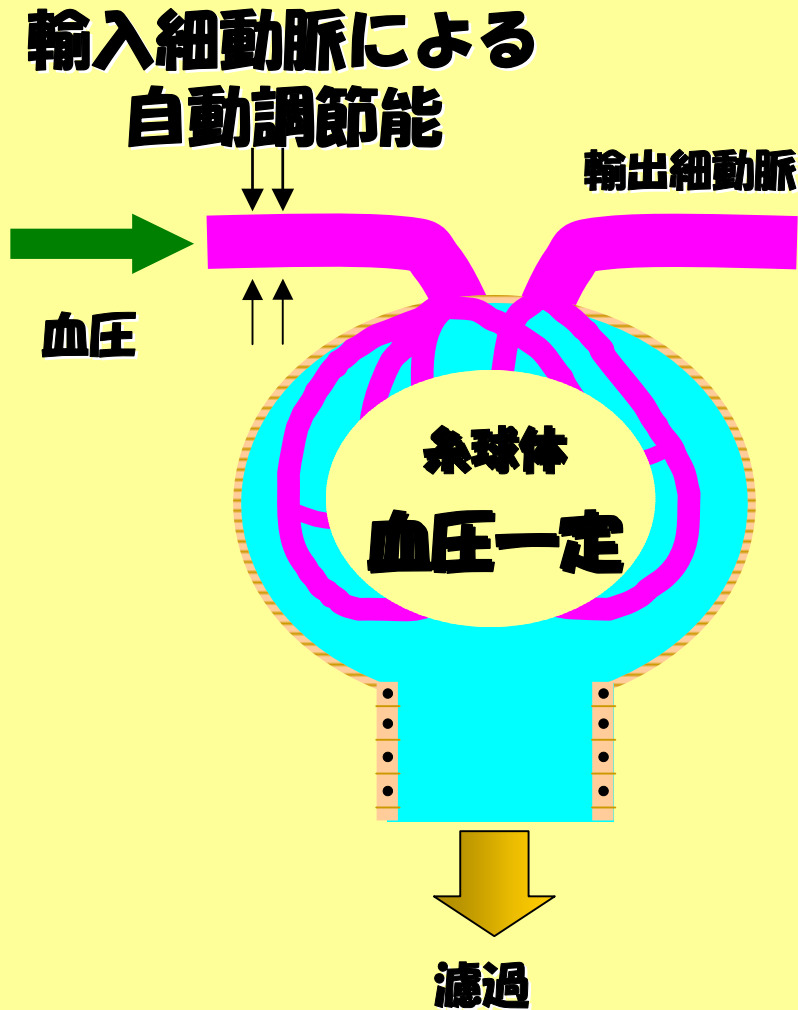
# 糖尿病性腎症の成因



Williams B, Diabetic Nephropathy In Type 2 Diabetes 2002:57-70 より改変.

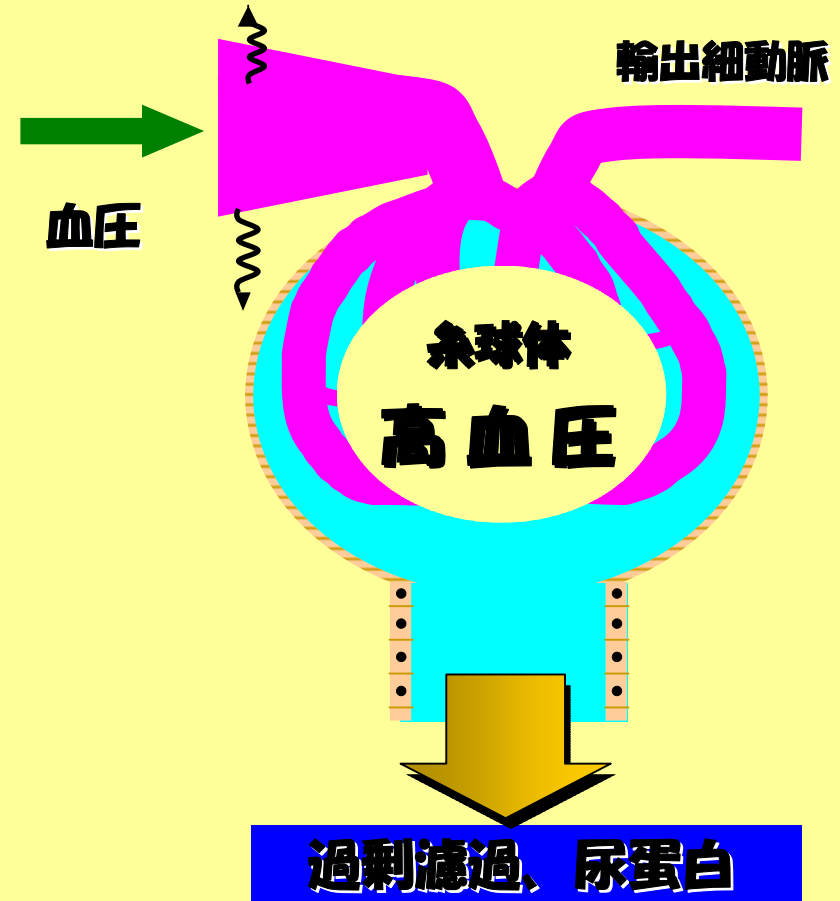
# 糖尿病における糸球体高血圧

正常

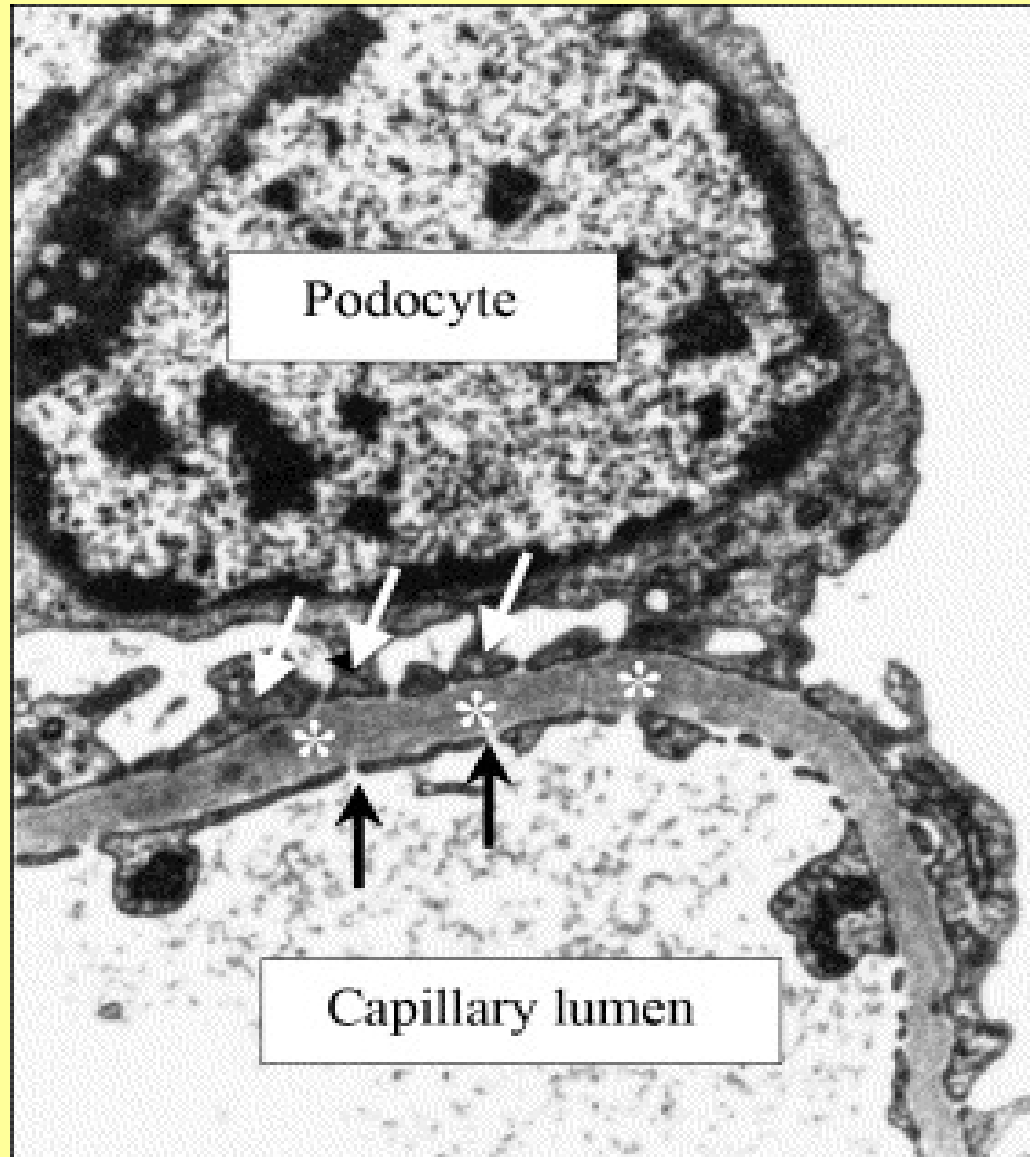


糖尿病

輸入細動脈による自動調節能の破綻



# Podocyte(足細胞)

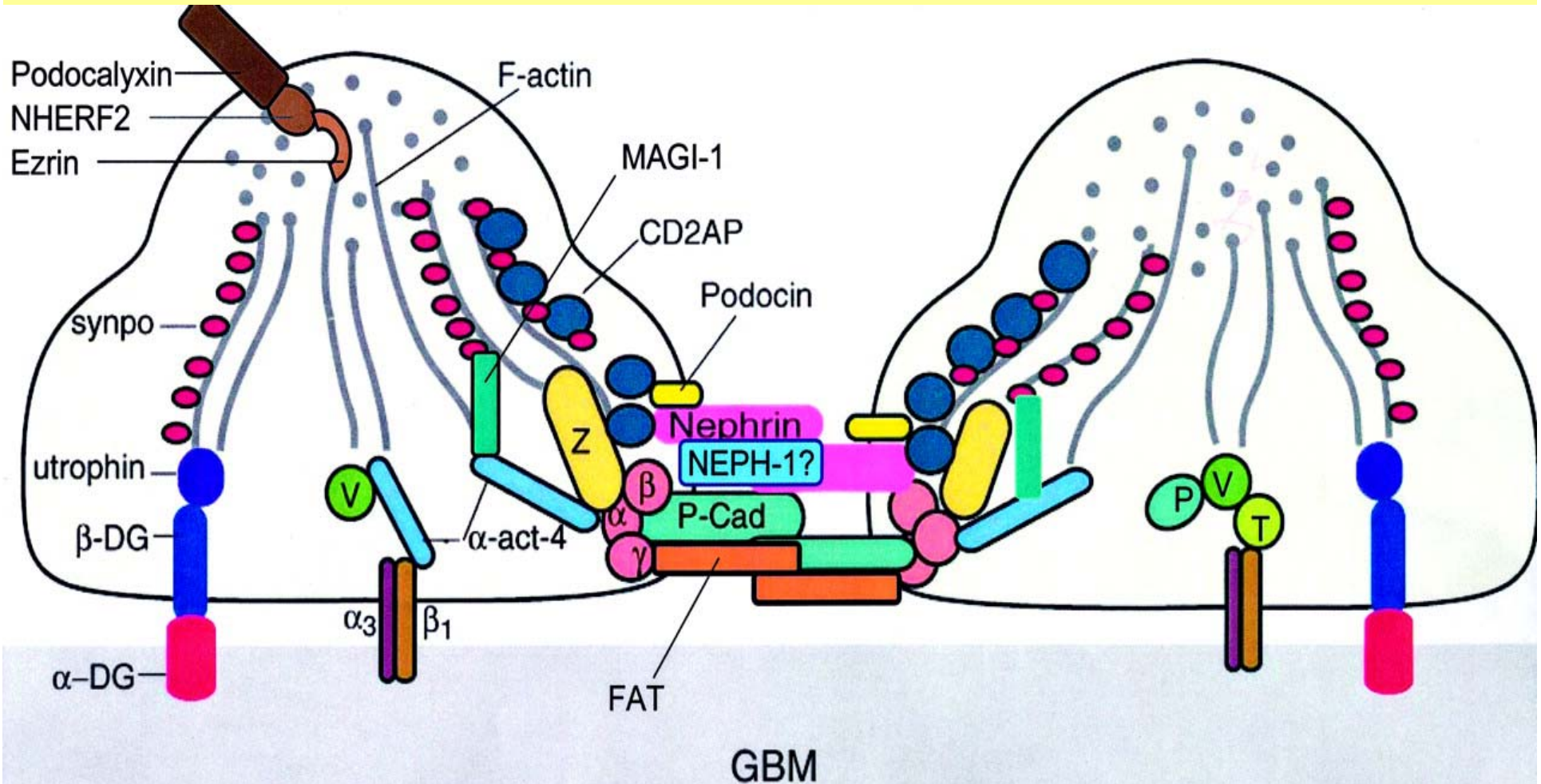


1998年podocyteとpodocyteの間にあるnephrin(Nephrin)が同定された  
(Tryggvason et al.)。

PodocyteとNephrinが尿に蛋白がもれないように調節している。



# Podocyteおよびスリット膜を構成する成分

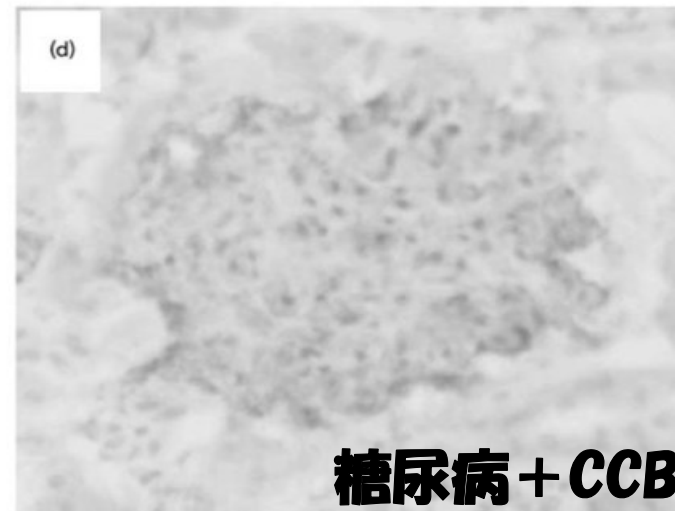
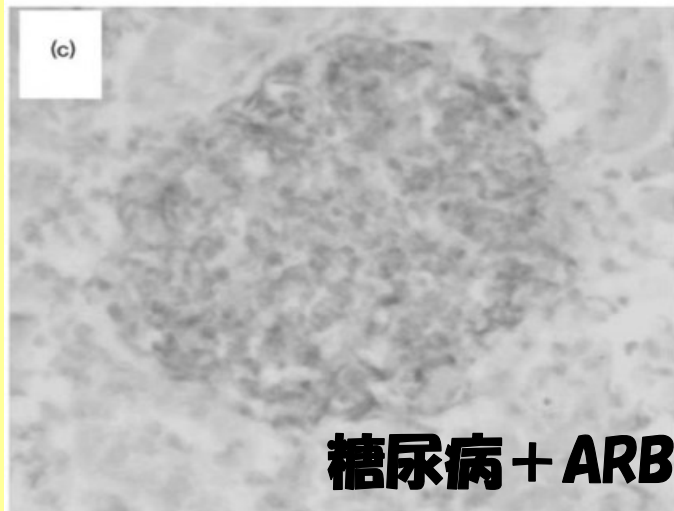
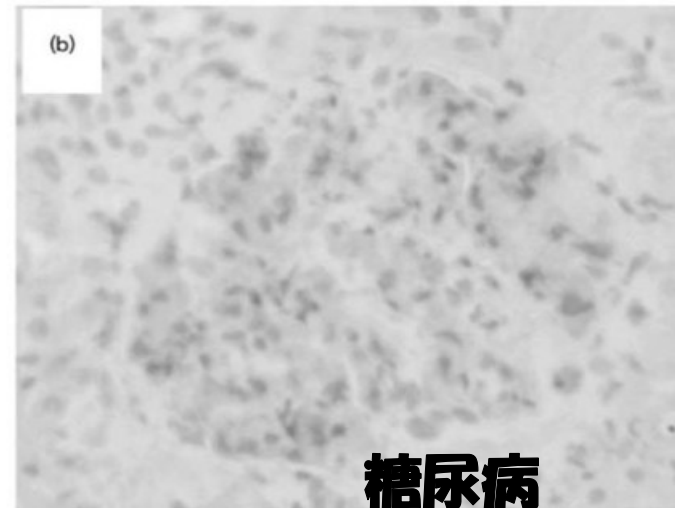
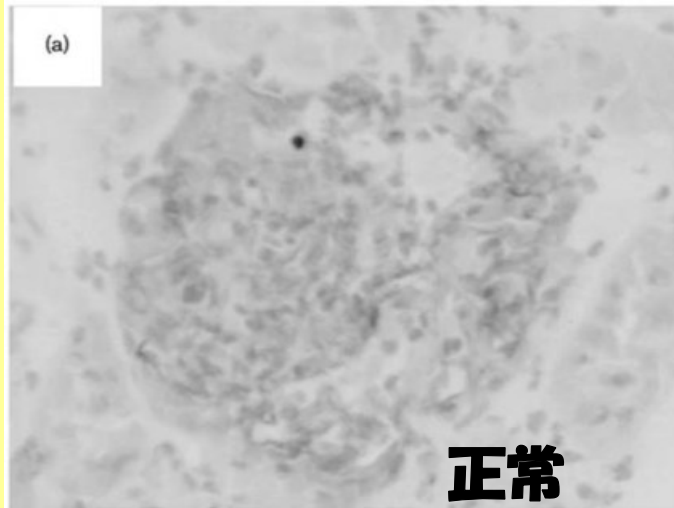


Mundel P et al: J Am Soc Nephrol 13: 3005, 2002

# 糖尿病性腎症とネフリン

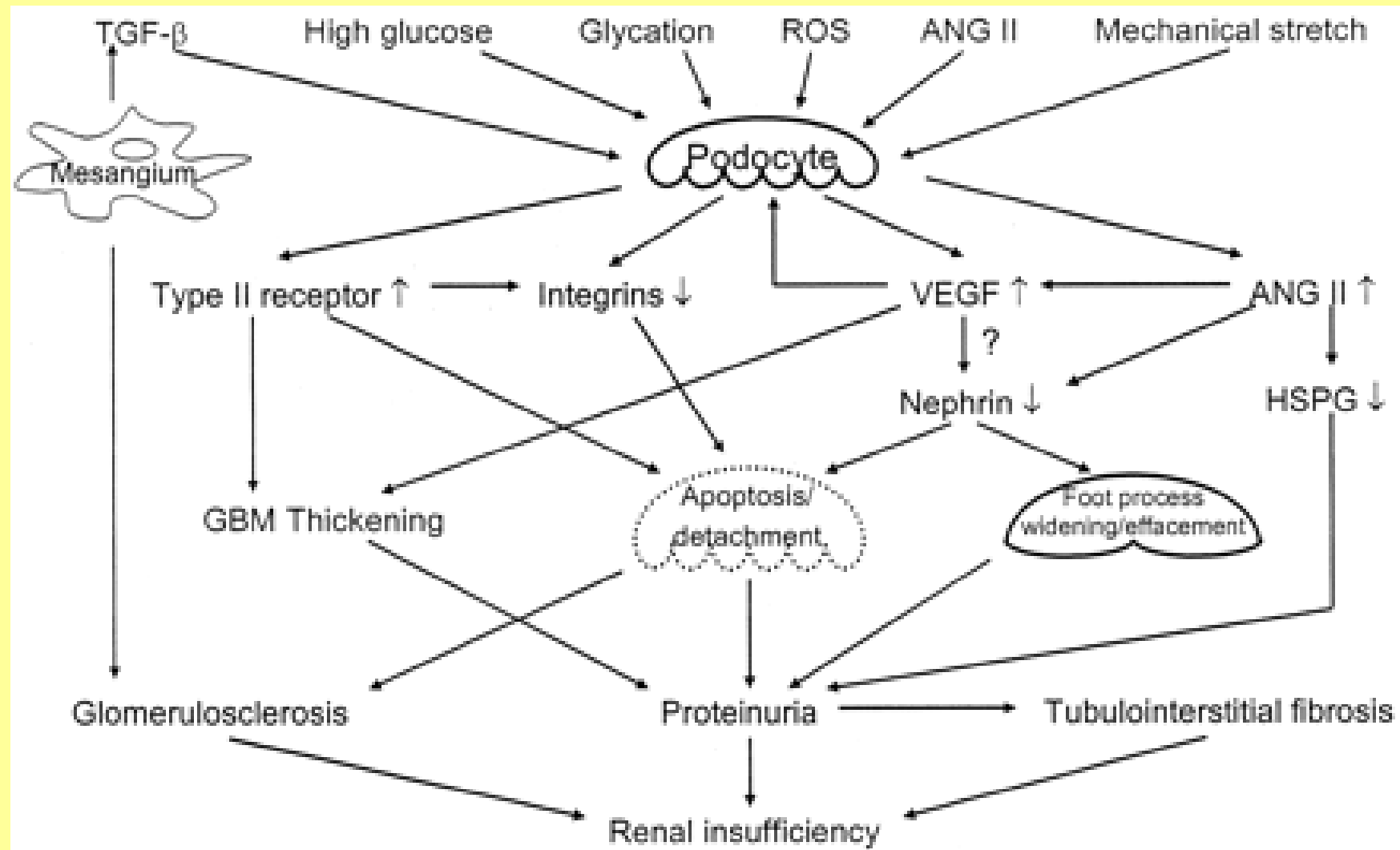
- ヒト糖尿病性腎症ではネフリンの発現が減少している(Doublier S et al: *Diabetes* 52: 1023, 2003)。
- **ARBはネフリンを回復させる。**
- (Davis BJ et al: *J Hypertension* 21: 209, 2003)

# ネフリンの免疫染色



**Davis BJ et al: J Hypertension 21: 209, 2003**

# 糖尿病性腎症におけるpodocyteの障害



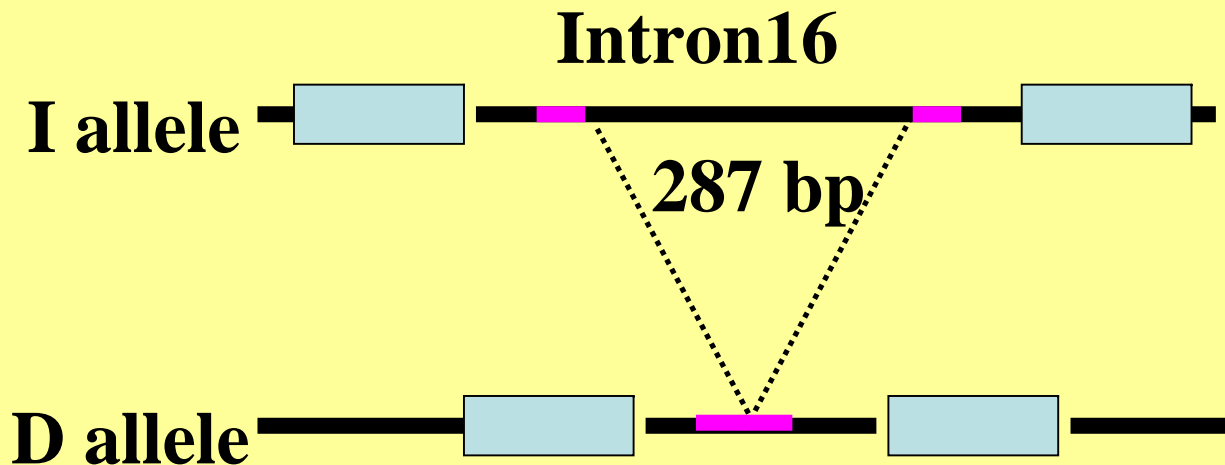
**Wolf G et al: Diabetes 54:1626, 2005**

# 2型糖尿病性腎症の遺伝子解析 候補遺伝子

- 1. レニン・アンジオテンシン系
- 2. プラスミノゲンアクチベーター  
インヒビター (PAI-1)
- 3. アポリポ蛋白E
- 4. アルドース還元酵素
- 5.  $\beta$ -3アドレナリン受容体
- 6. 一酸化窒素合成酵素 (NOS)
- 7. 心房性ナトリウム利尿ペプチド

# ACE angiotensin converting enzyme

遺伝子 17q23 , 21 kb, 26 exons



**血清 ACE 値は DD型で最も高く, ID型は中間で II型で最も低い。**

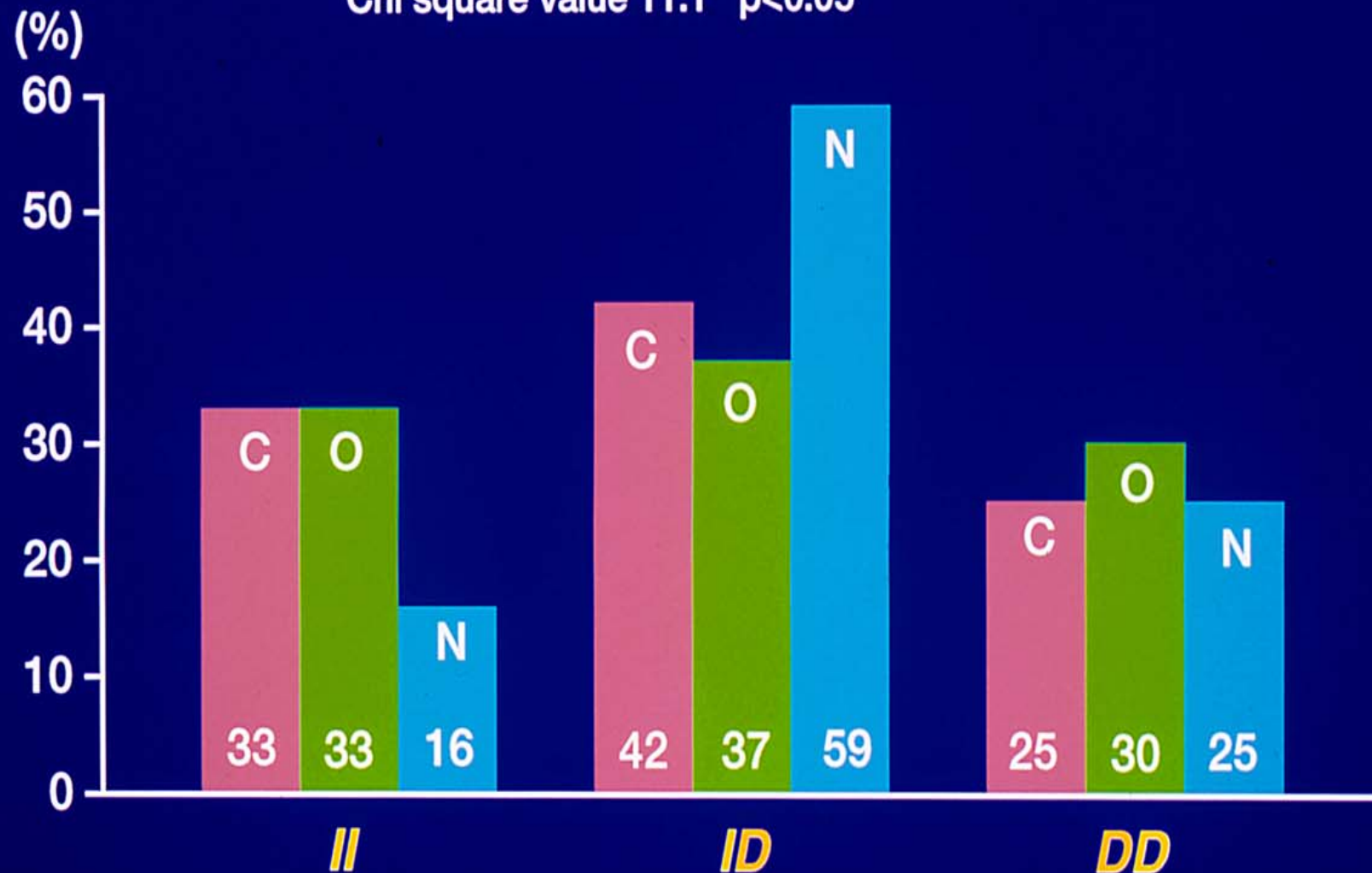
# ACE genotype frequency

C: Healthy controls (n=100)

O: Patients without nephropathy (n= 43)

N: Patients with nephropathy (n=100)

Chi square value 11.1 p<0.05



# 日本人2型糖尿病の腎症発症とACE 遺伝子I/D多型

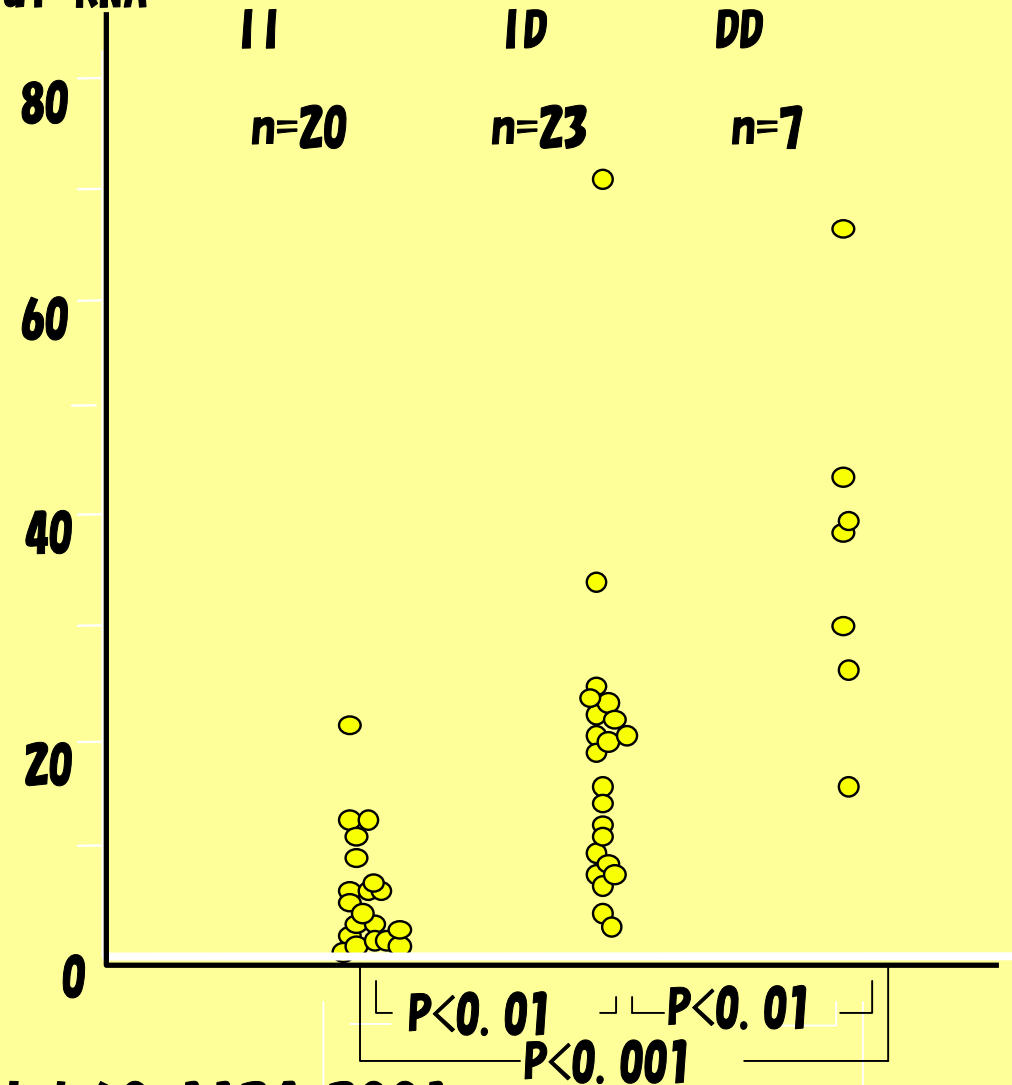
	発表年	腎症例	非腎症例	Odds比	
				DD	II
Mizuriら	1995	80	31	0.76	0.26
Fujisawaら	1995	54	35	0.72	0.85
Doiら	1996	164	124	1.92	0.53
Ohnoら	1996	79	55	2.09	0.31
Nakajimaら	1996	101	41	1.45	0.74
Tominoら	1999	418	407	1.78	



# 腎 ACE mRNA量と ACE I/D 遺伝子型

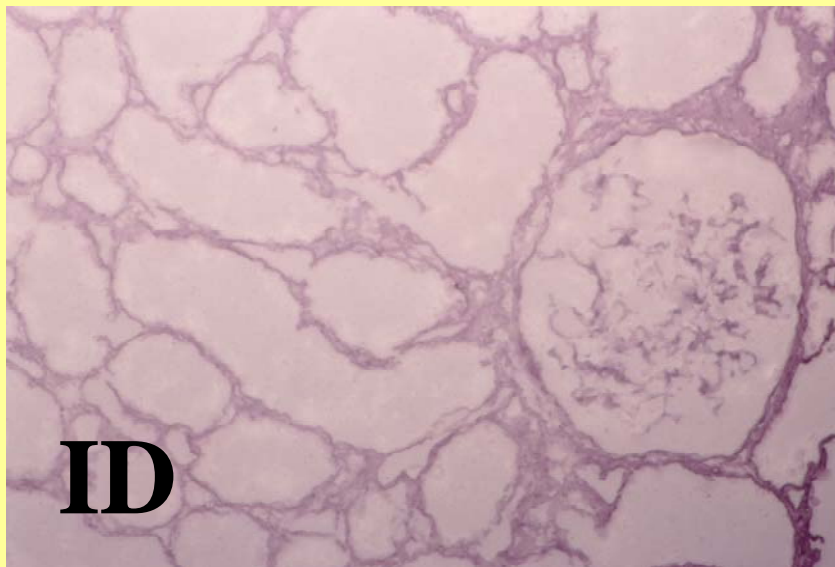
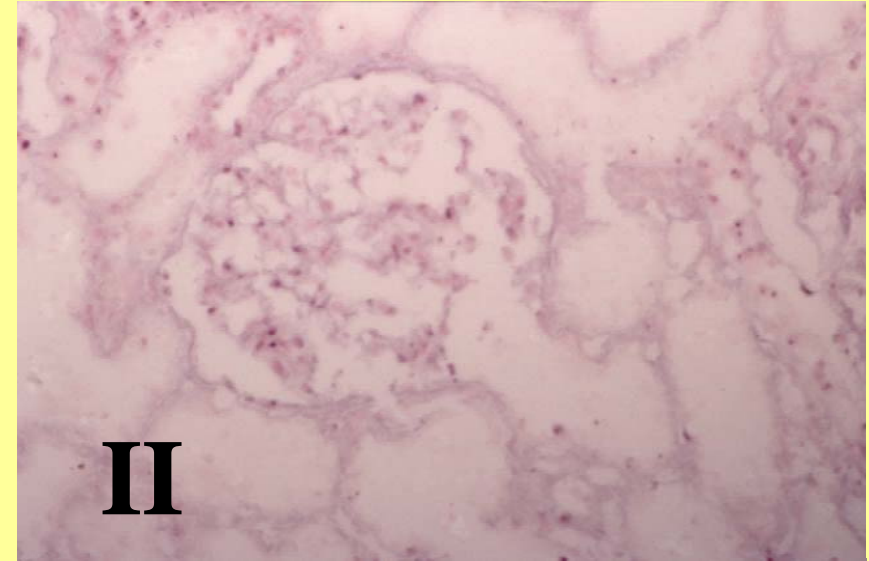
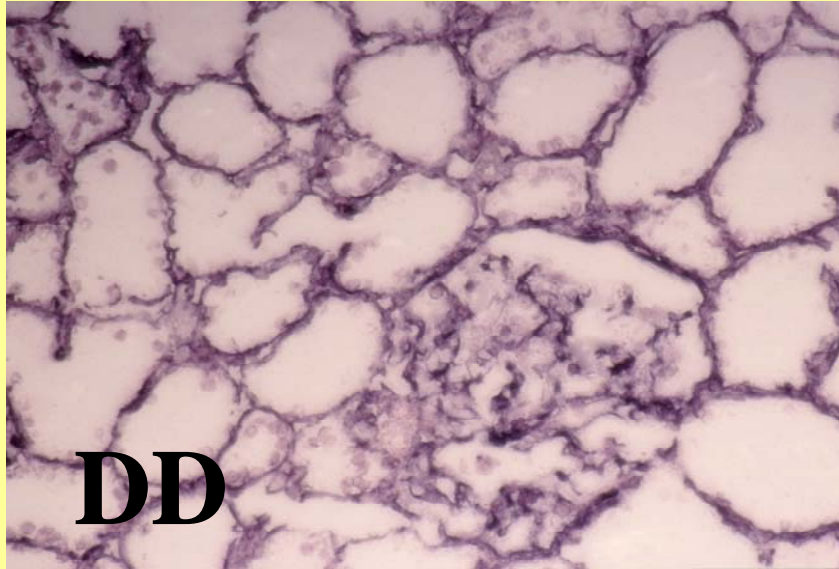
ACE transcripts  $\times 10^5 /$

100 ng total RNA



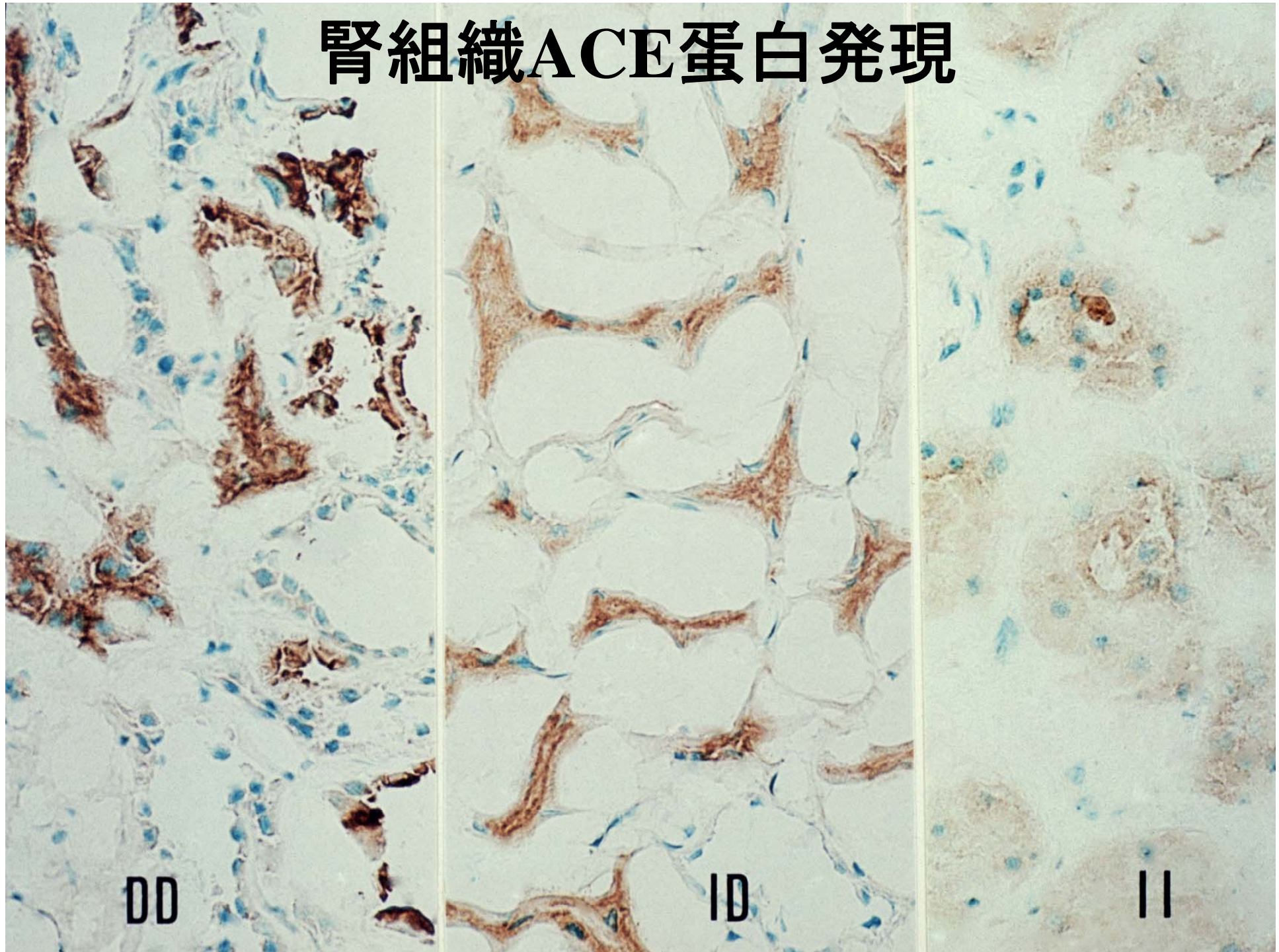
Mizuri et al. Kidney Int 60: 1124, 2001

# **In situ hybridizationによる 腎ACE mRNA 発現**



**Mizuri et al. Kidney Int 60: 1124,  
2001**

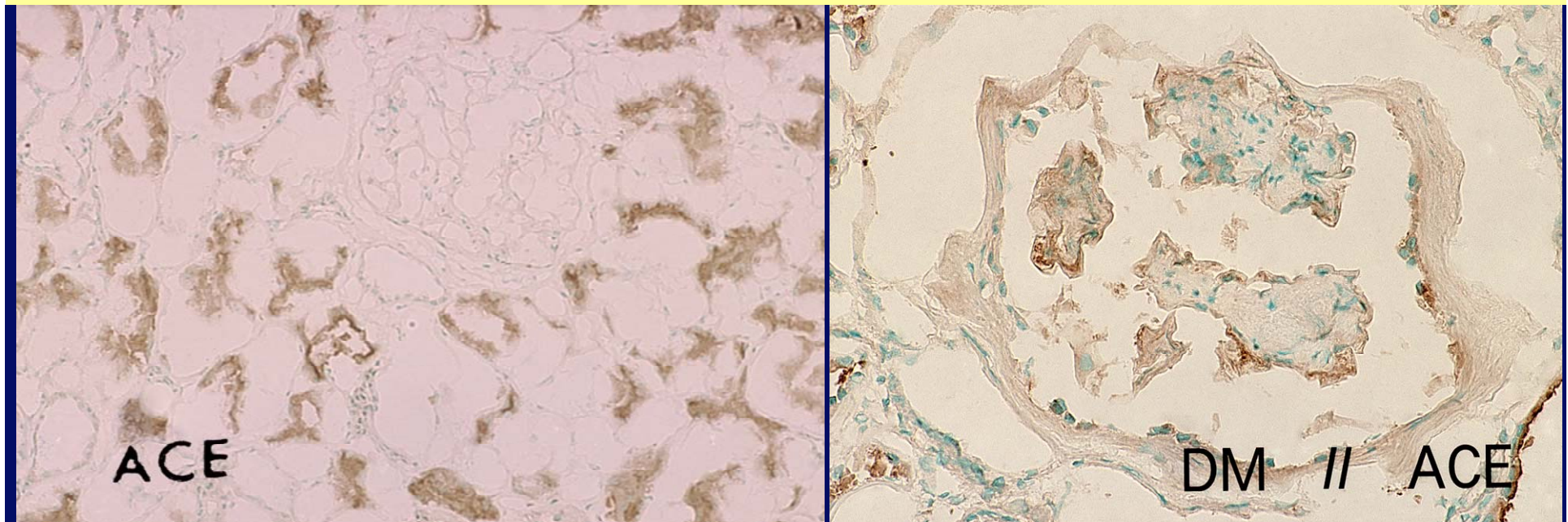
# 腎組織ACE蛋白發現



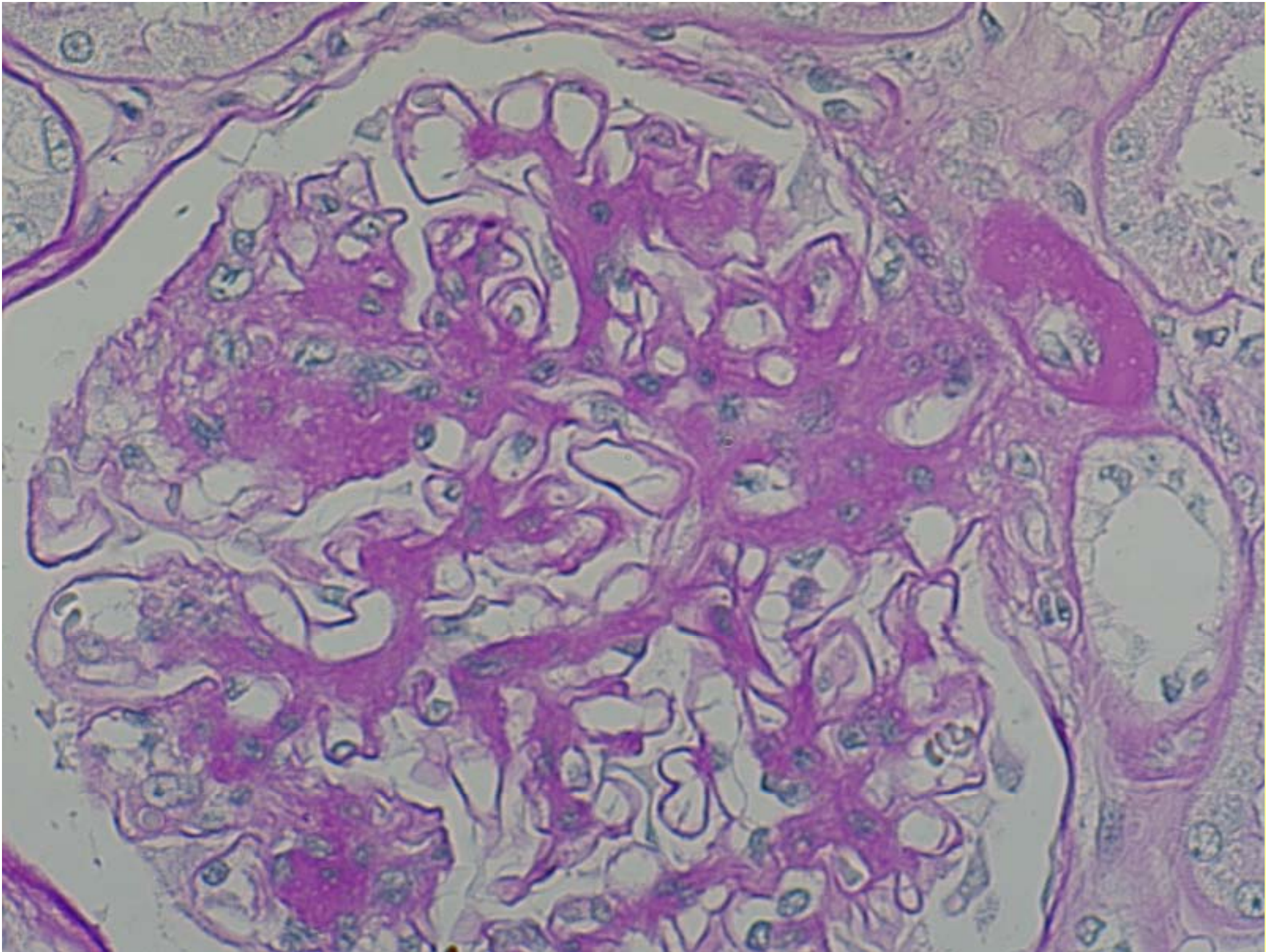
# 腎ACE蛋白発現

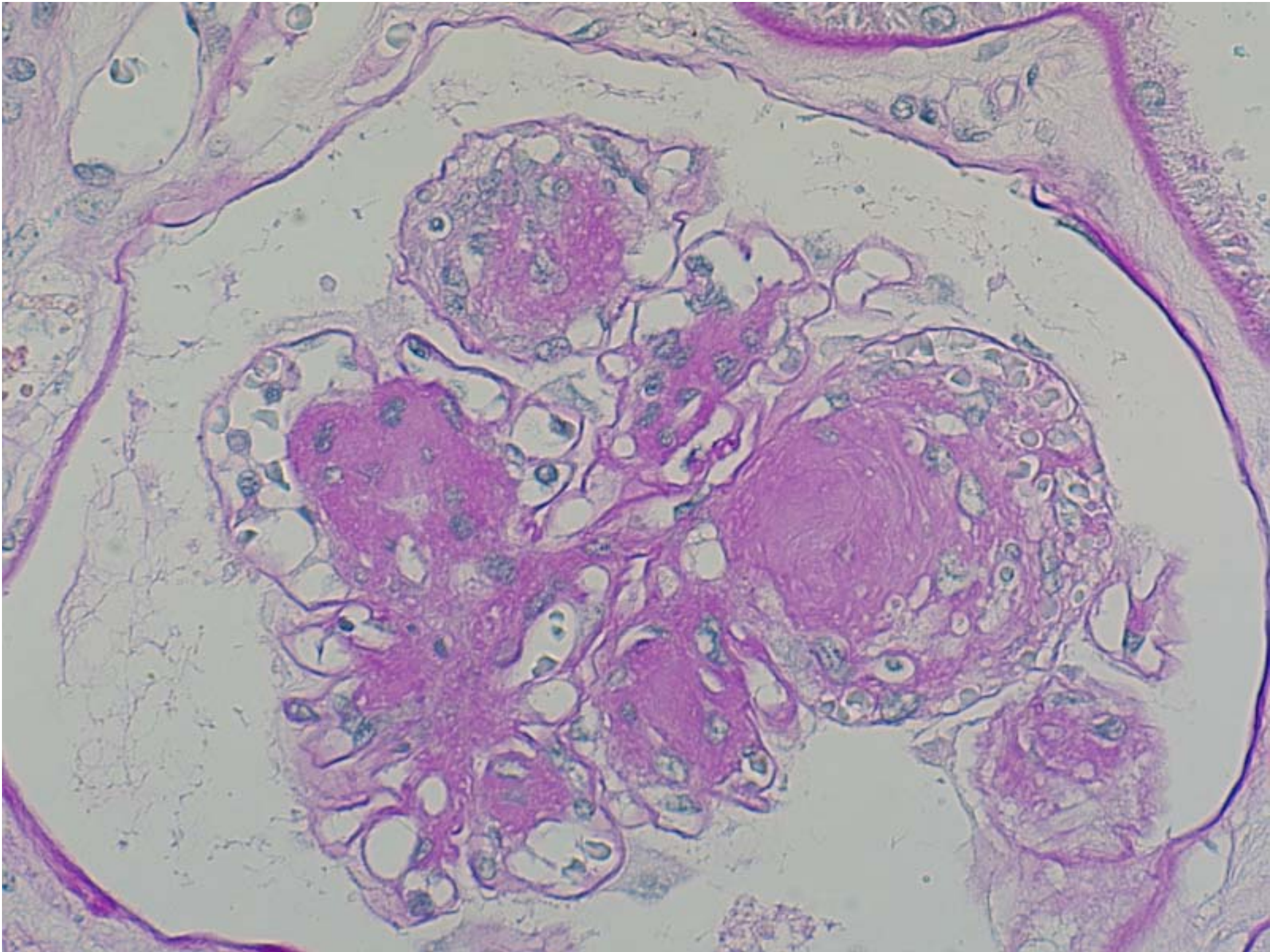
健常ドナー

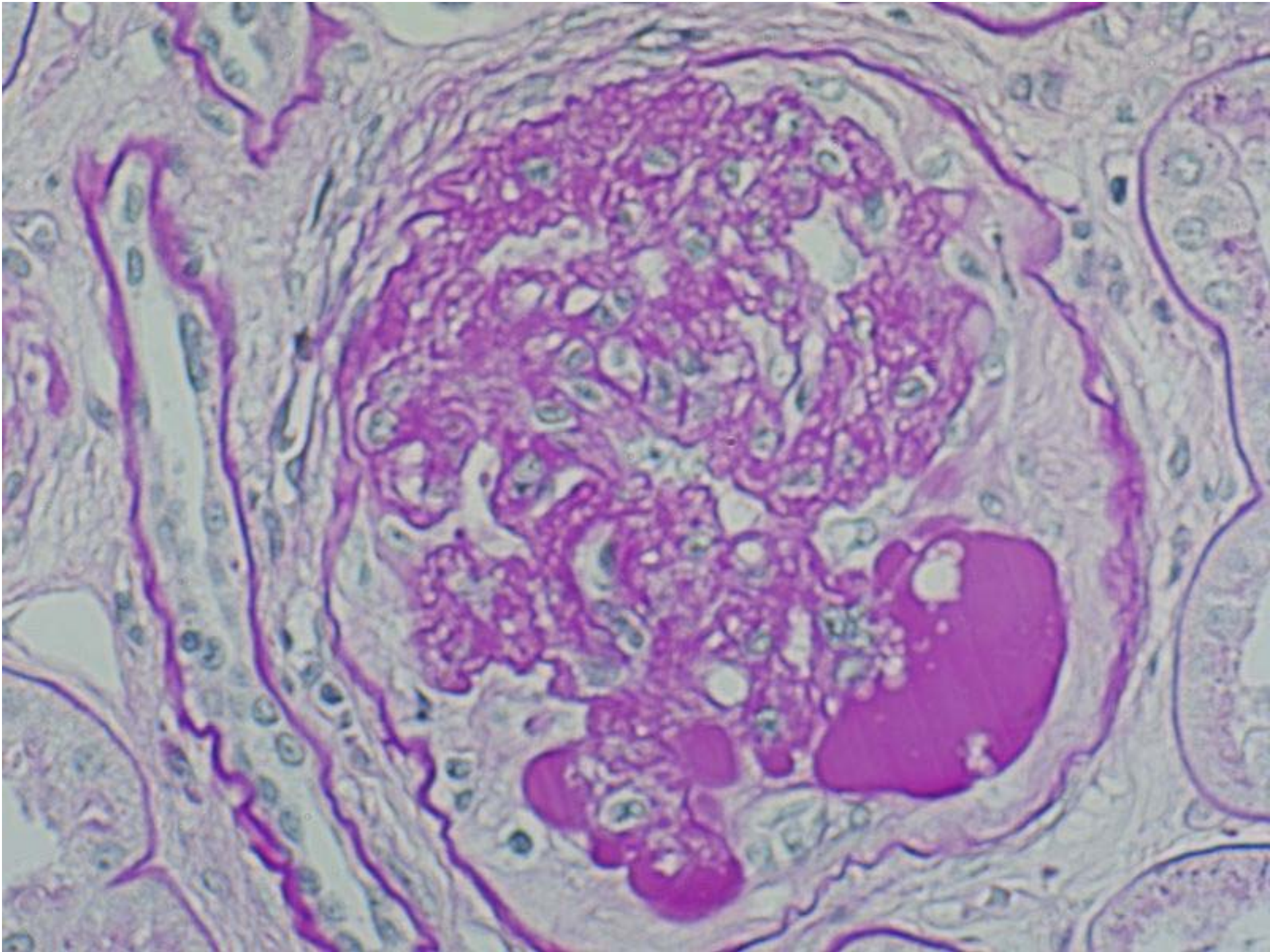
糖尿病性腎症

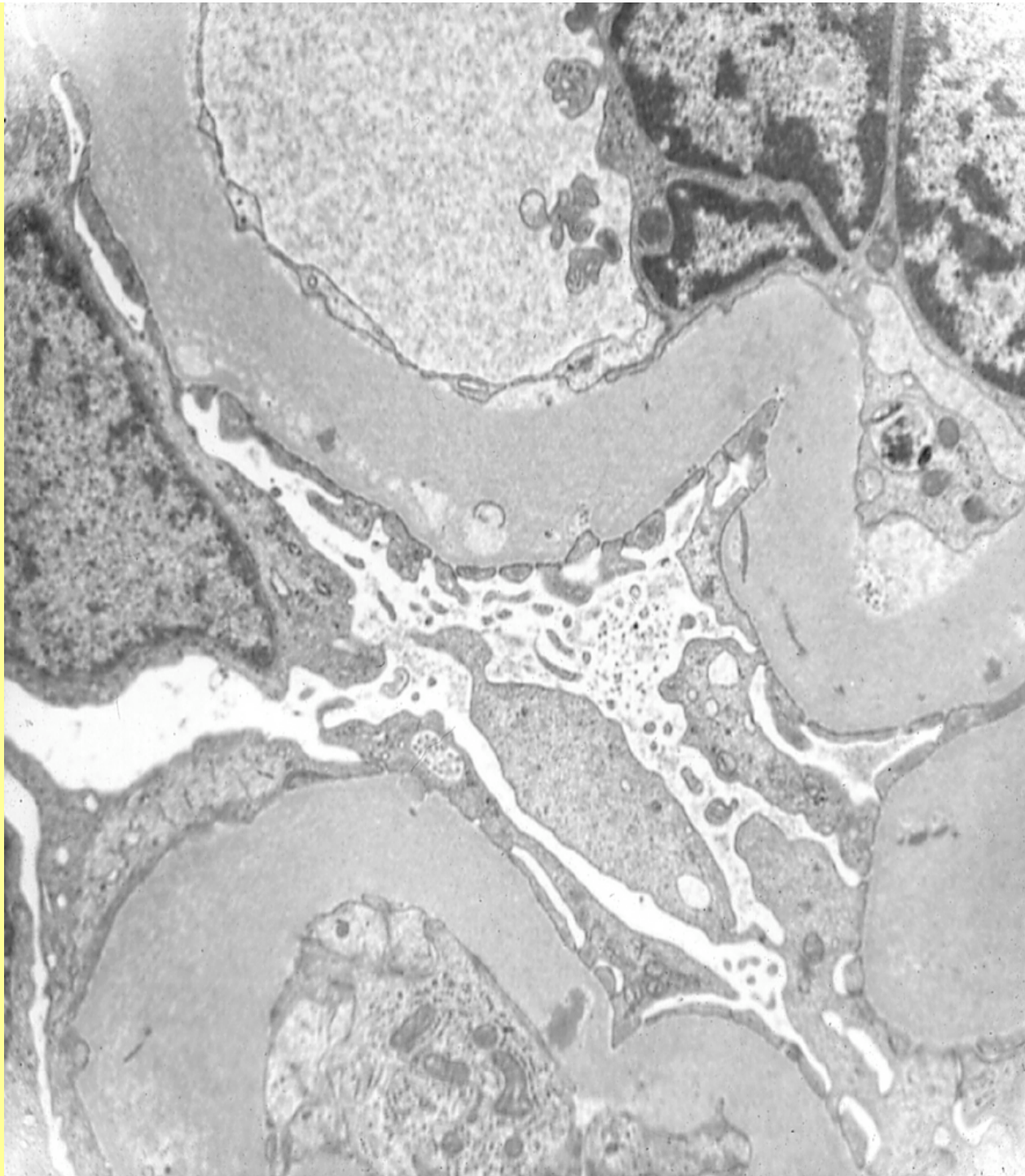


Mizuri et al: Am J Kidney Dis 31:301, 1998



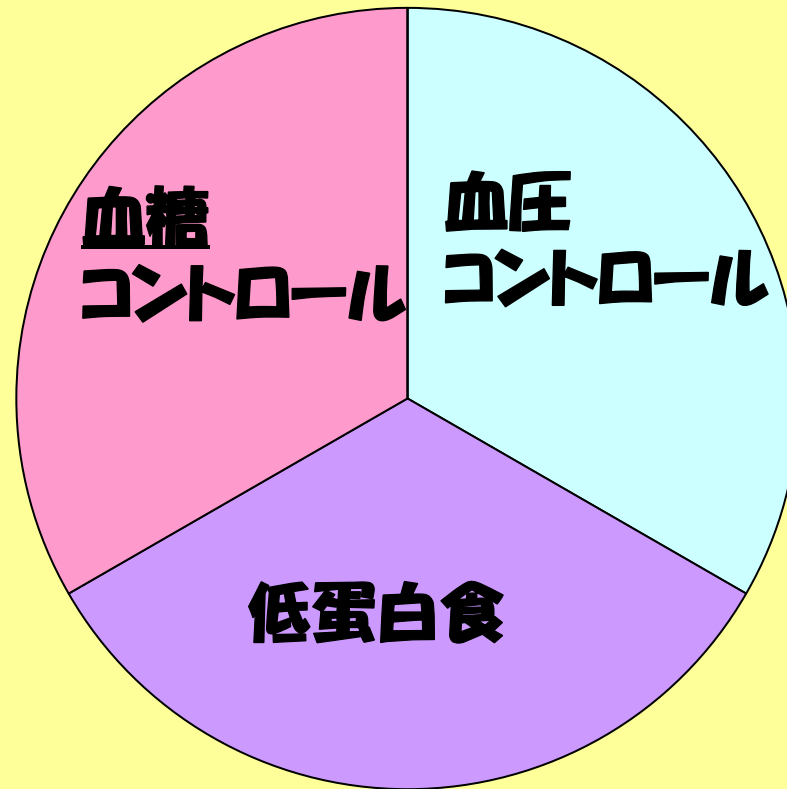




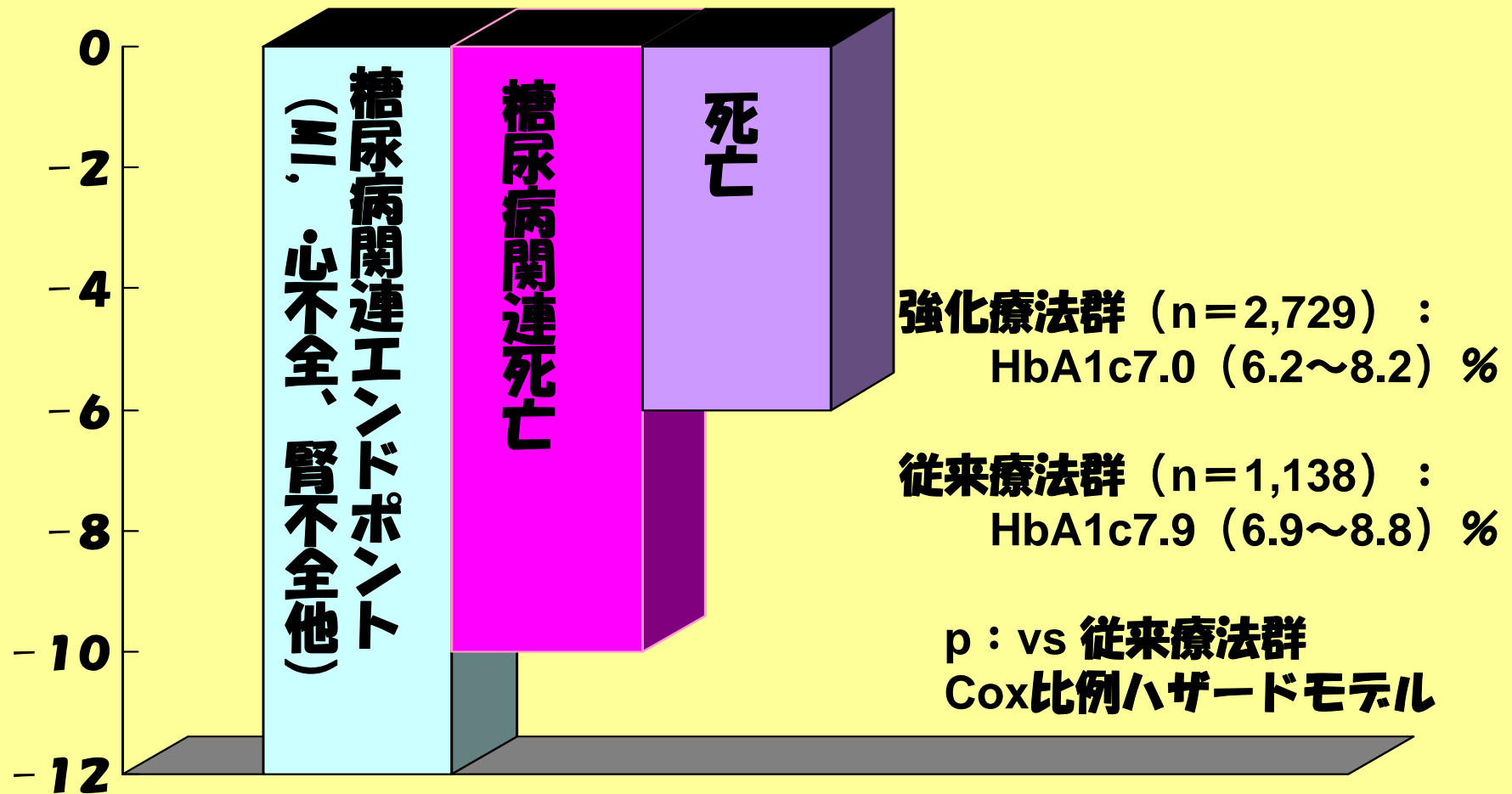




# 糖尿病性腎症治療の3原則



# 血糖管理強化療法によるリスク減少率



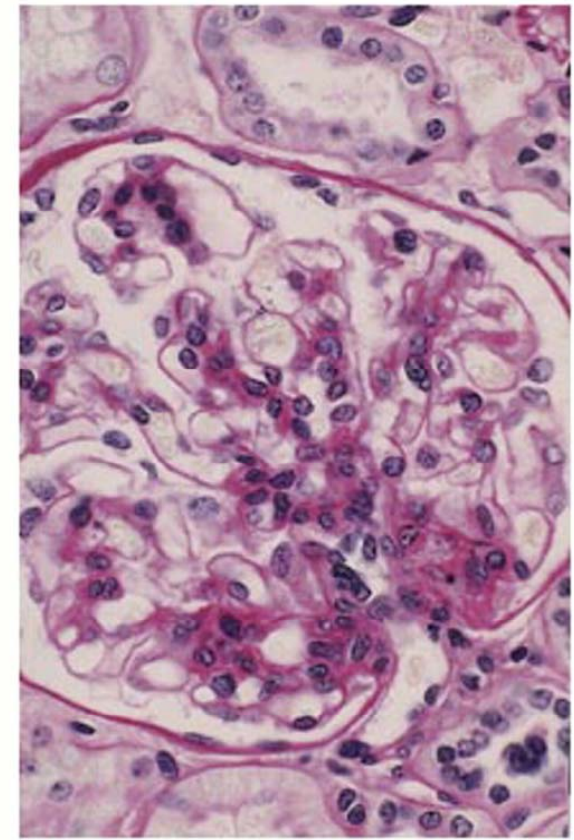
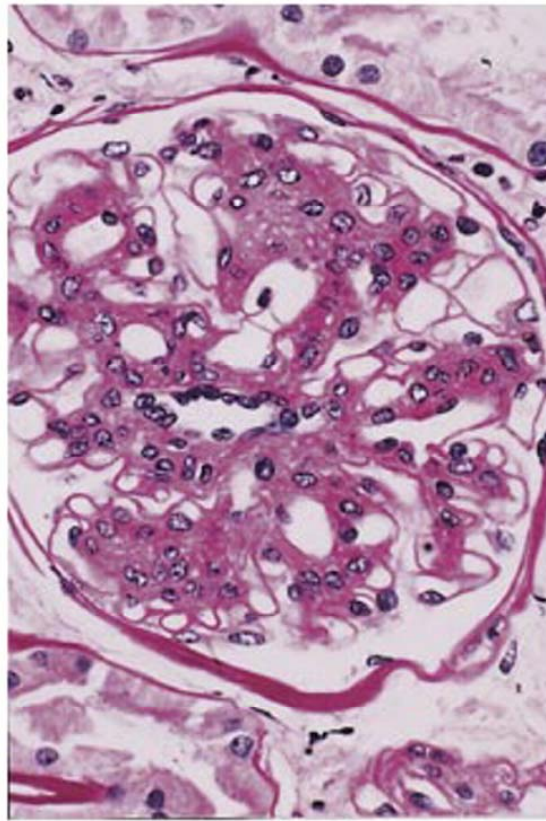
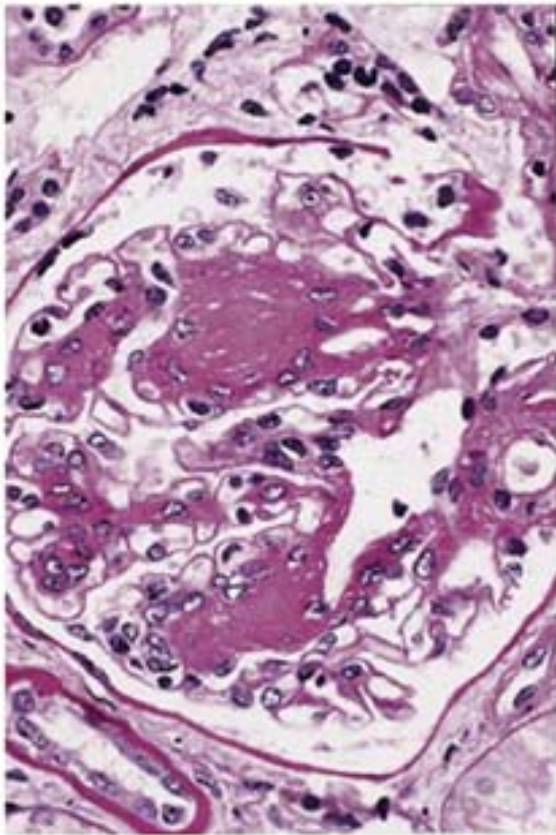
UKPDS group: Lancet 14: 354, 1999

# 1型糖尿病患者の膵臓移植前後の腎生検

前

5年後

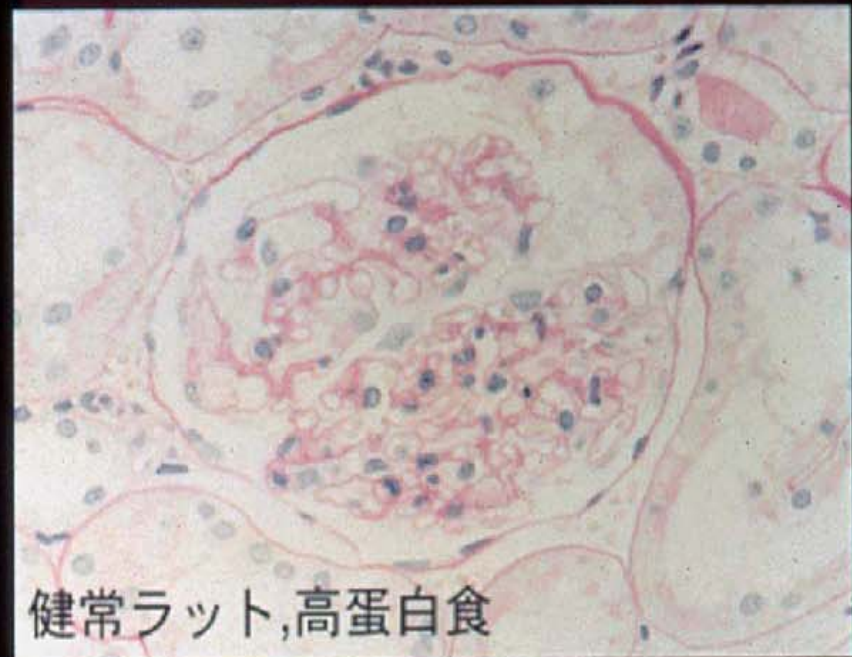
10年後



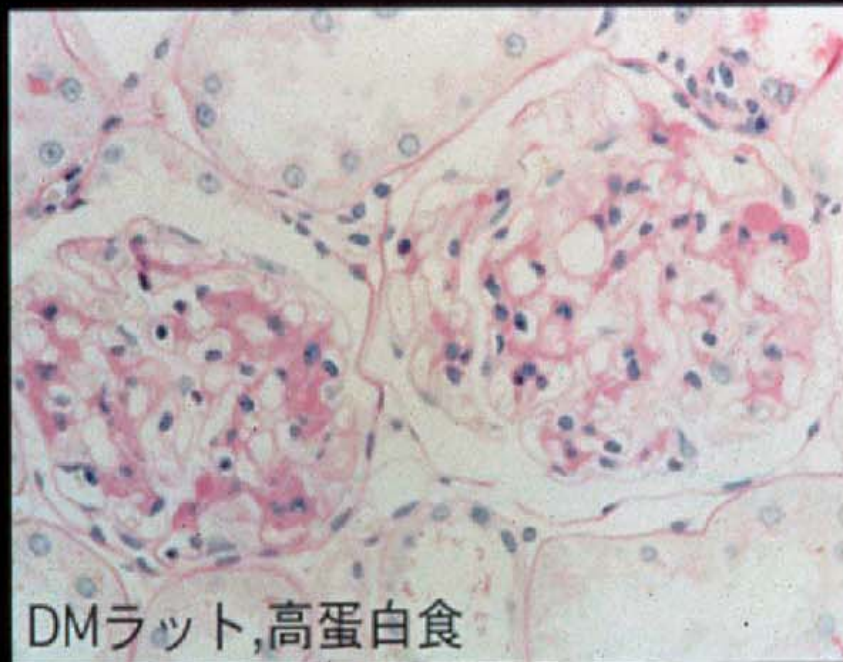
Fioretto, P. et al. N Engl J Med:339:69, 1998

# 糖尿病ラットにおける 低蛋白食の効果

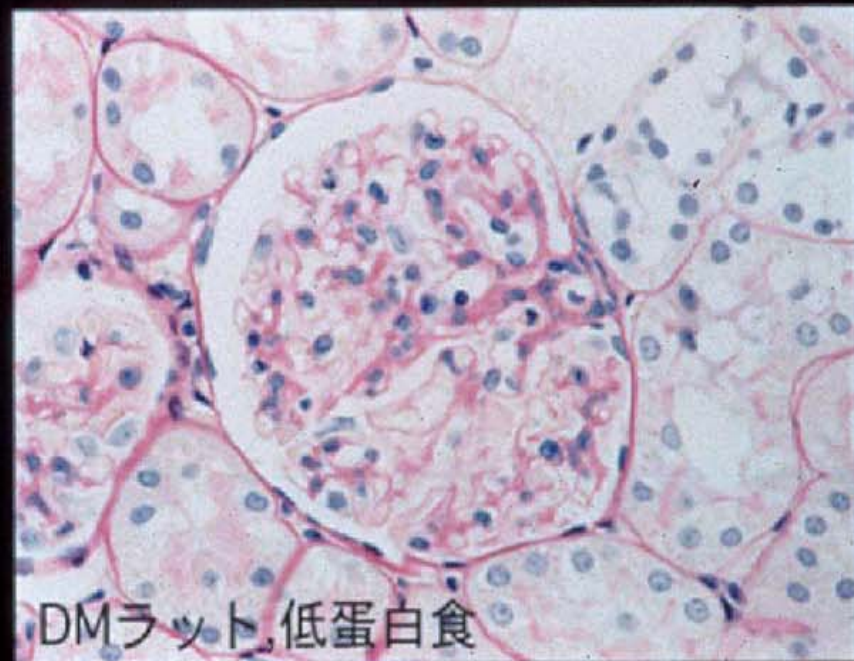
東邦大学  
小林みゆきら



健常ラット, 高蛋白食

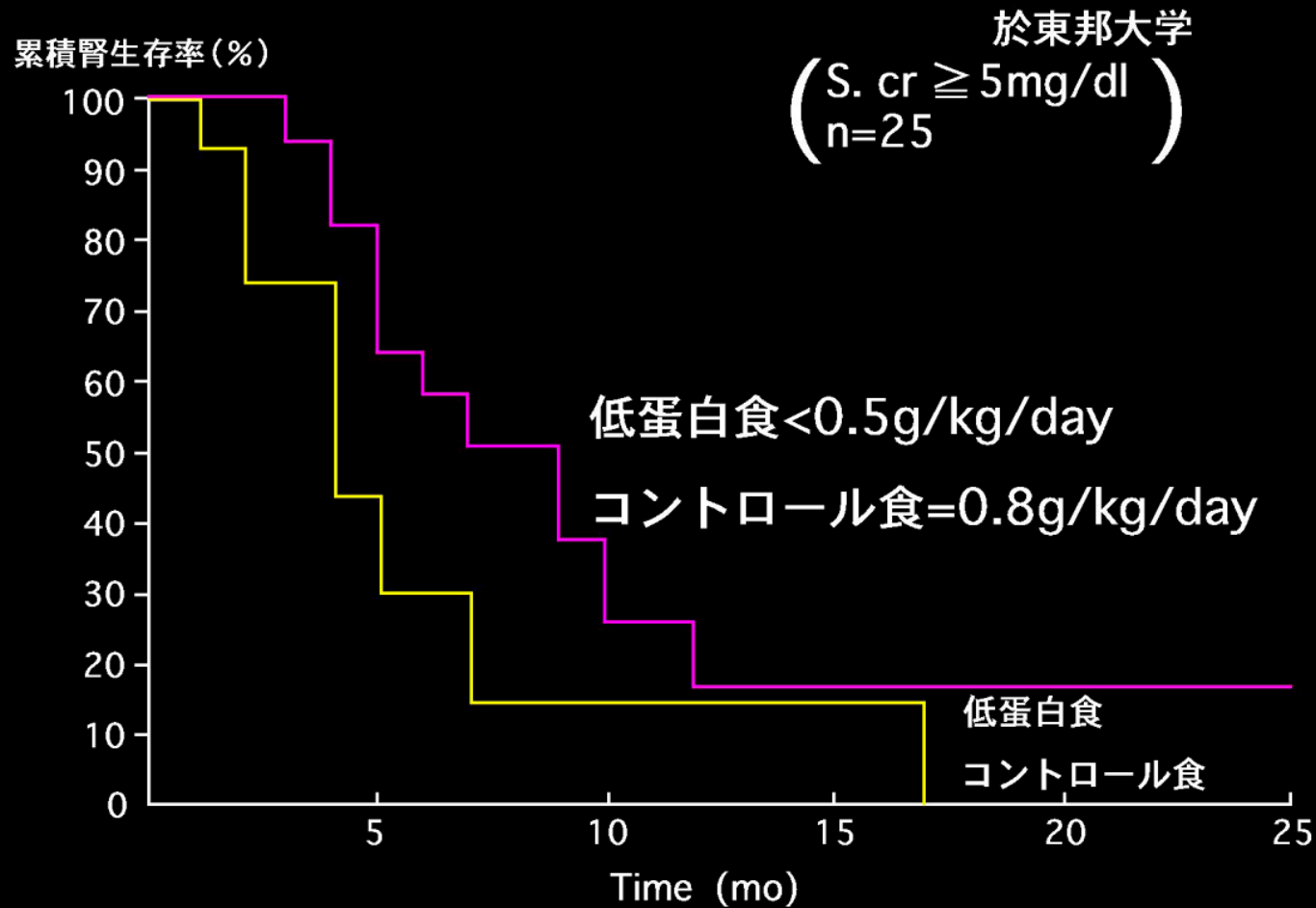


DMラット, 高蛋白食

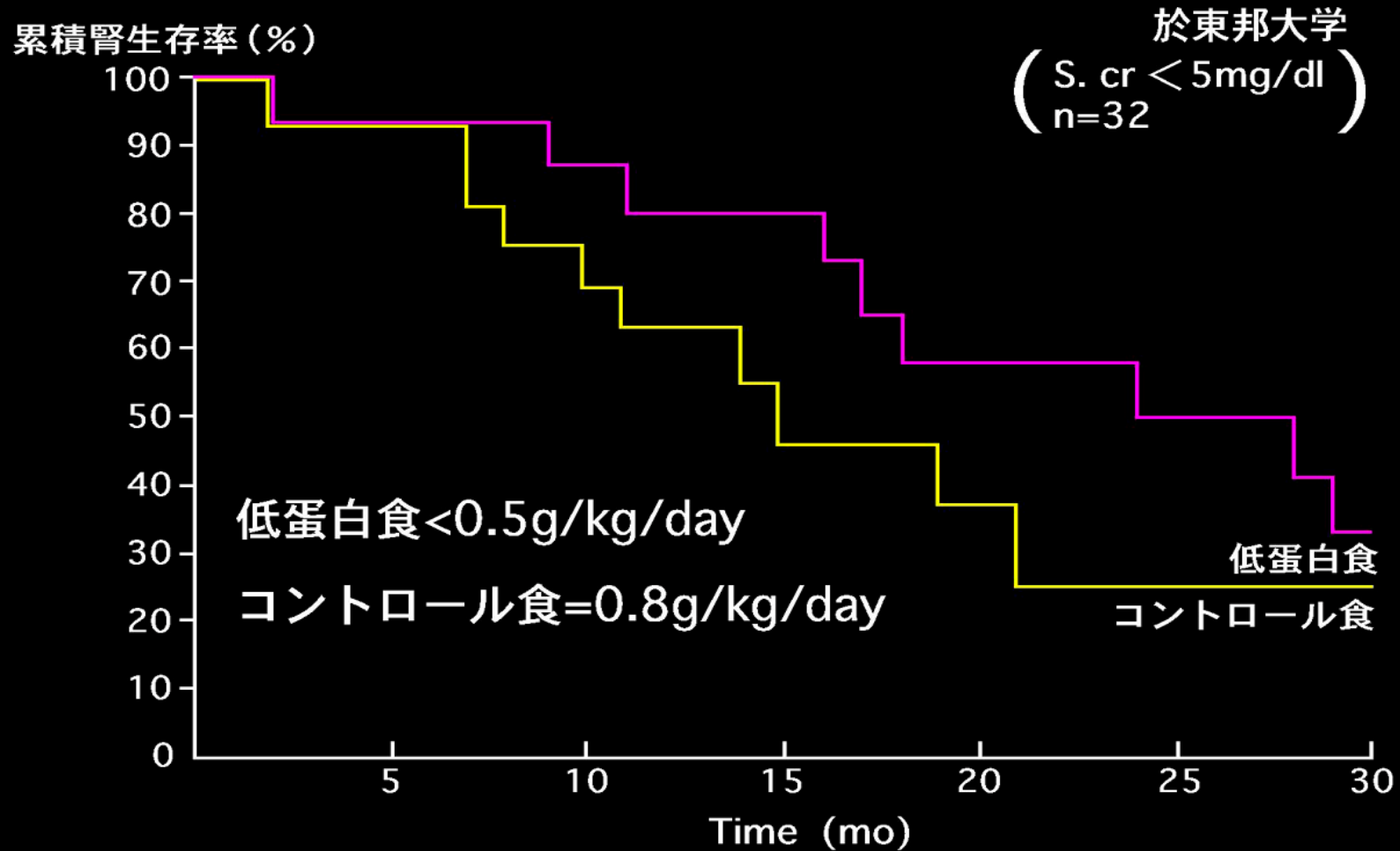


DMラット, 低蛋白食

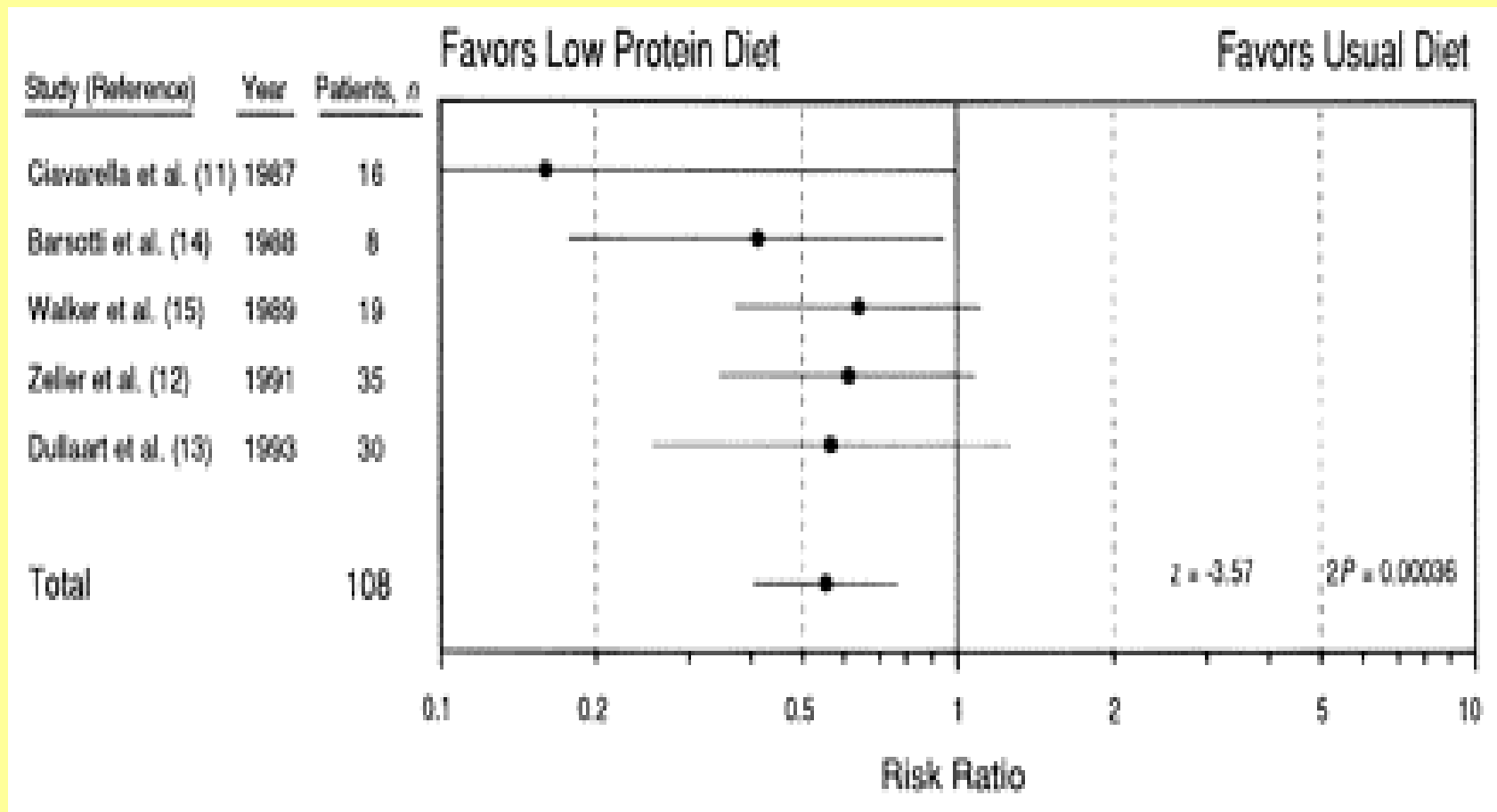
# 糖尿病性腎不全における低蛋白食と腎生存率



# 糖尿病性腎不全における低蛋白食と腎生存率

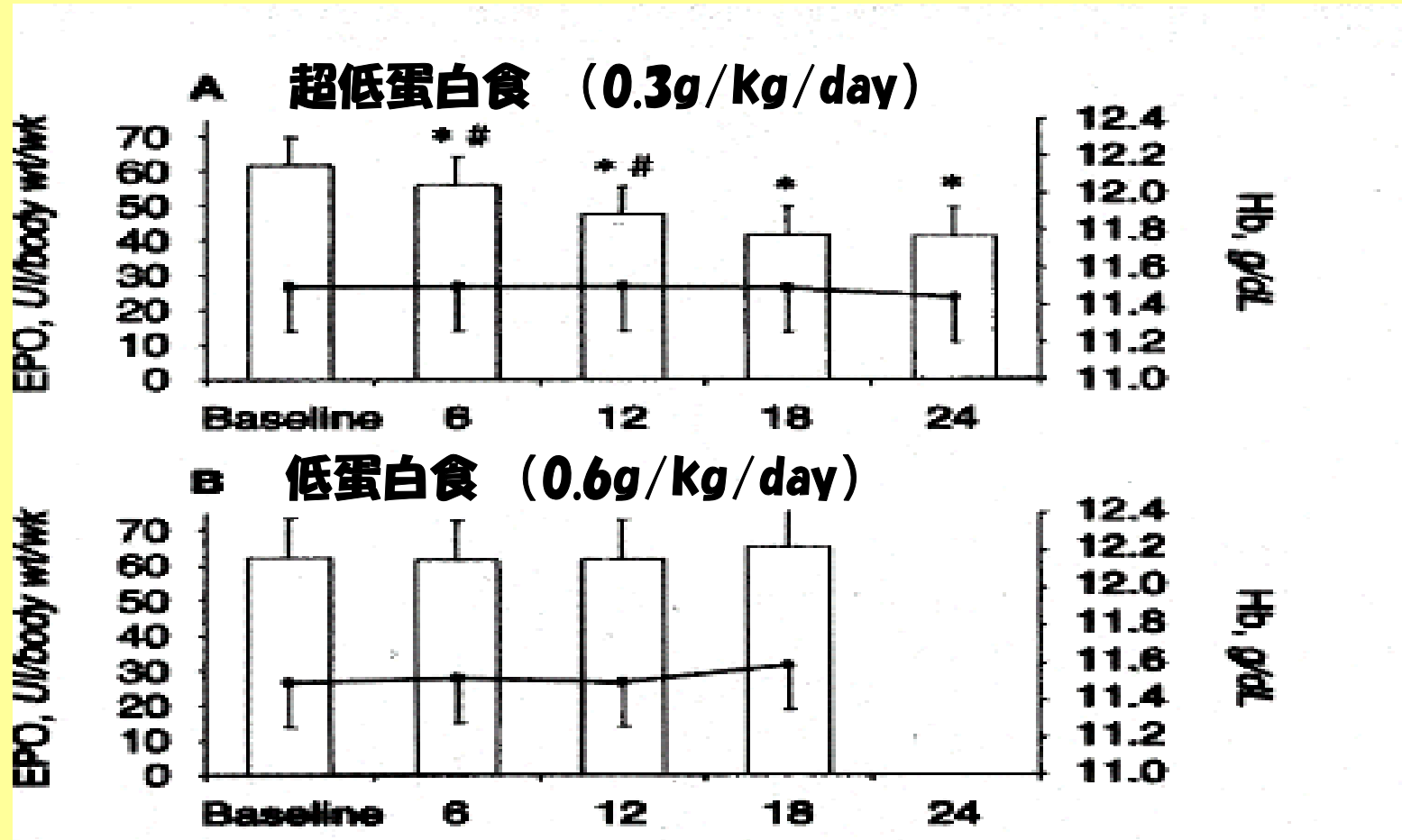


# 糖尿病性腎不全の進行に対する 低蛋白食の効果



**Pendrini MT et al: Ann Intern Med 124: 627. 1996**

# 超低蛋白食によるEPO節約効果



\*基礎値に比し $P < 0.05$  #次の値に比し $P < 0.05$



# RENAAL

## 対 象

### 組み入れ基準

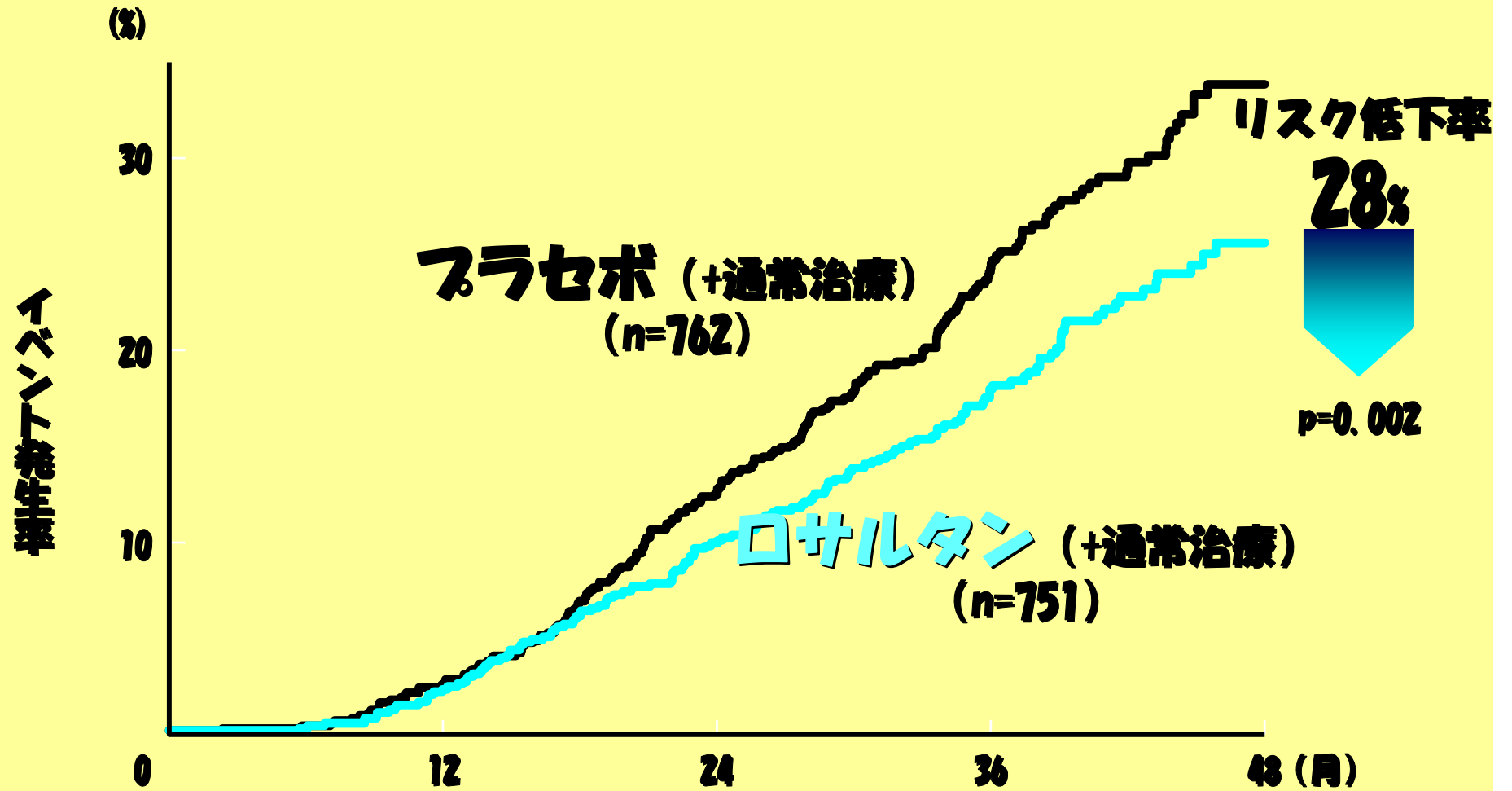
- 2型糖尿病
- 31-70 歳
- 尿蛋白:  
尿中アルブミン/クレアチニン >300 mg/g  
または24時間尿 >500 mg
- 血清Cr値: 1.3-3.0 mg/dL

### 除外基準

- 1型糖尿病
- 非糖尿病性腎疾患または腎動脈狭窄例
- 最近の心筋梗塞、CABG、PTCA、  
脳血管障害、TIA例
- 心不全の既往歴
- HbA1c > 12%

# RENAAL

## 末期腎不全（透析・腎移植）



フロセボ (+通常治療) 762  
ロサルタン (+通常治療) 751

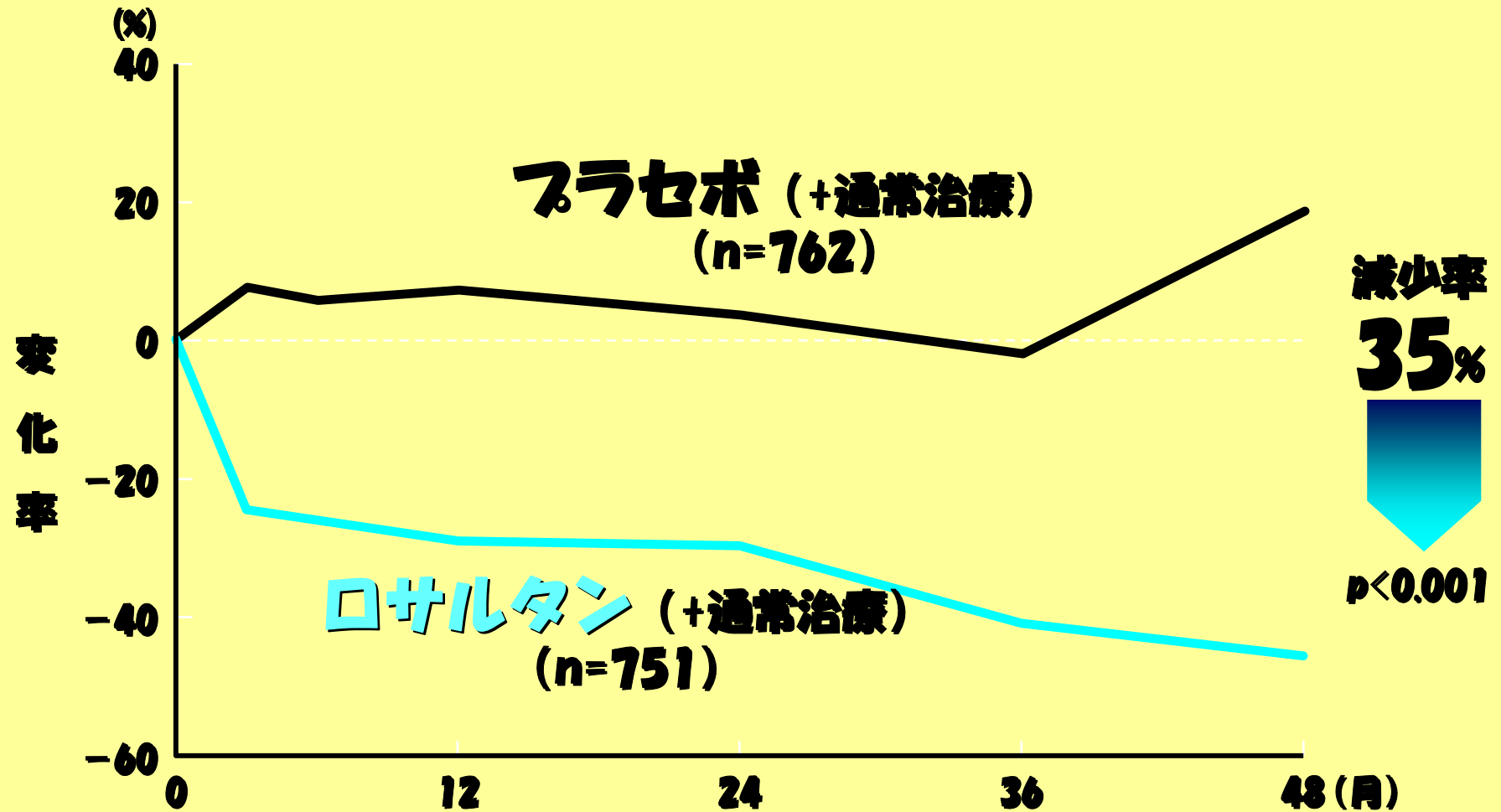
715  
42  
714  
69

610  
625

Brenner BM et al, N Engl J Med 2001;345:861-869.

# RENAAL

## 尿蛋白の変化



プラセボ (+通常治療) 762  
ロサルタン (+通常治療) 751

130  
167

632  
661

期間

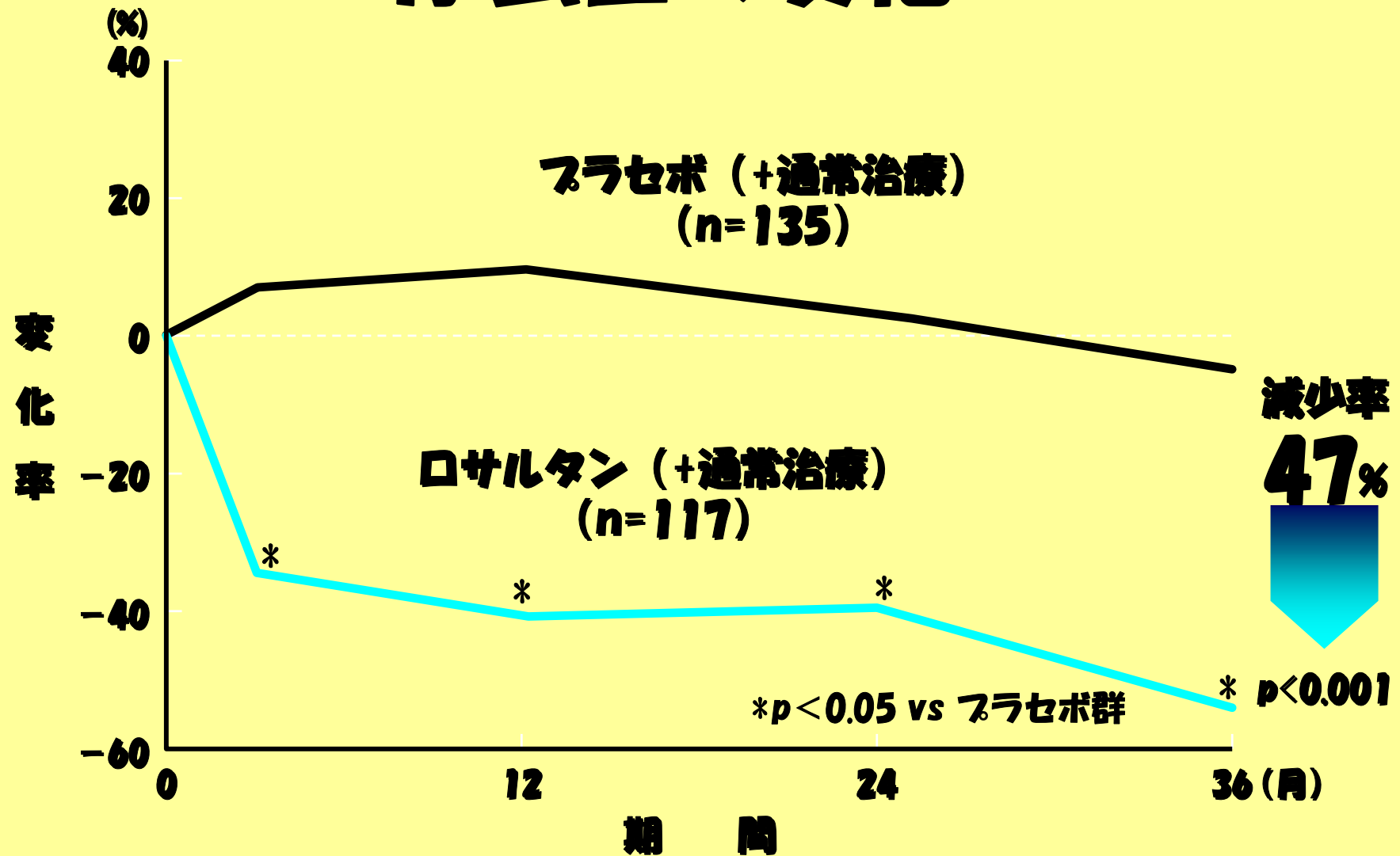
529  
558

390  
438

Brenner BM et al, N Engl J Med 2001;345:861-869.

# Asian RENAAL

## 尿蛋白の変化



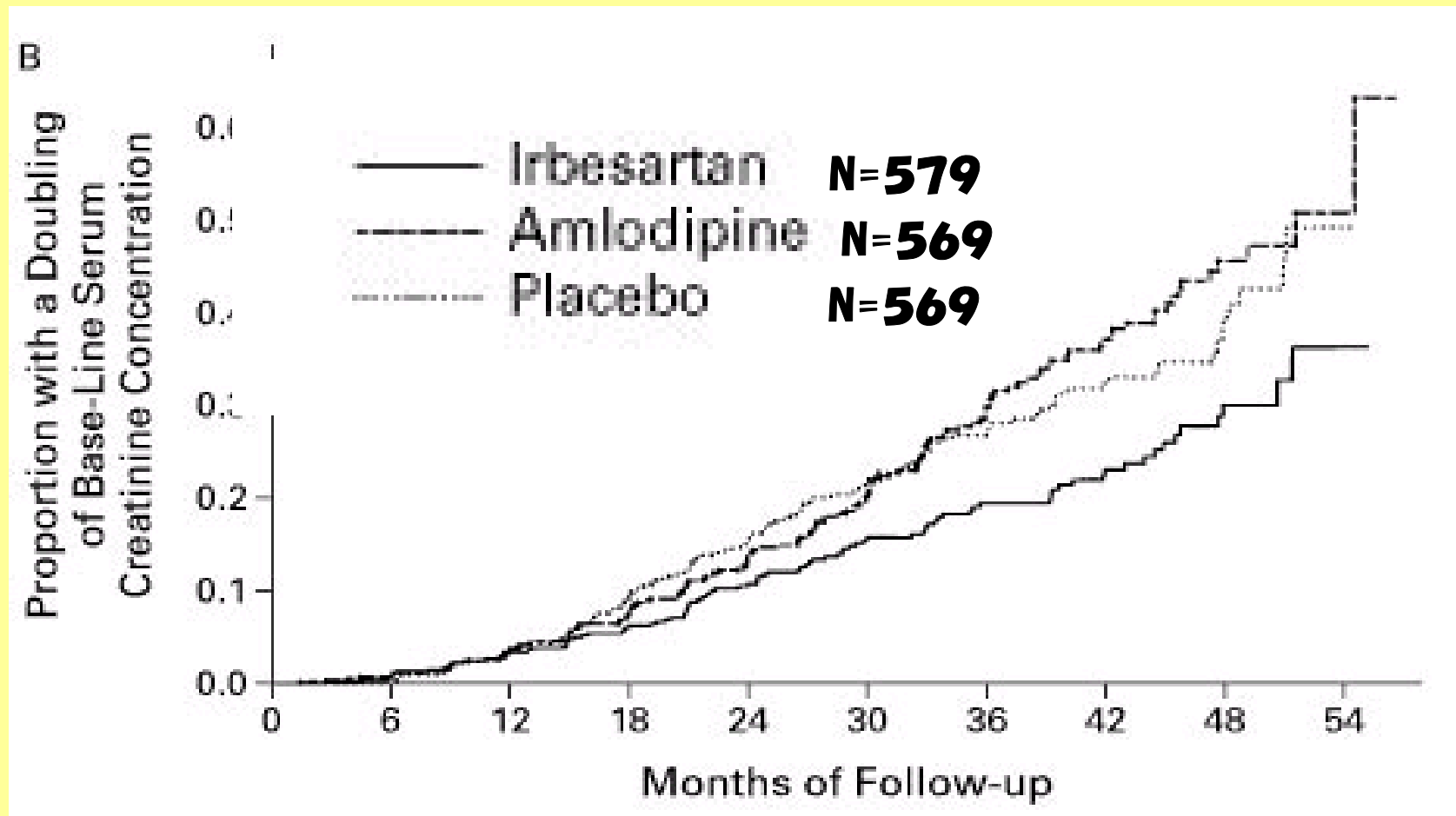
尿蛋白 : 早朝第一尿より尿中アルブミン/クレアチニン比で測定

Chan JCN et al, Diabetes Care 2004; 27:874-879.

# IDNT trial

## (2型糖尿病性腎症におけるIrbesartanの腎保護効果)

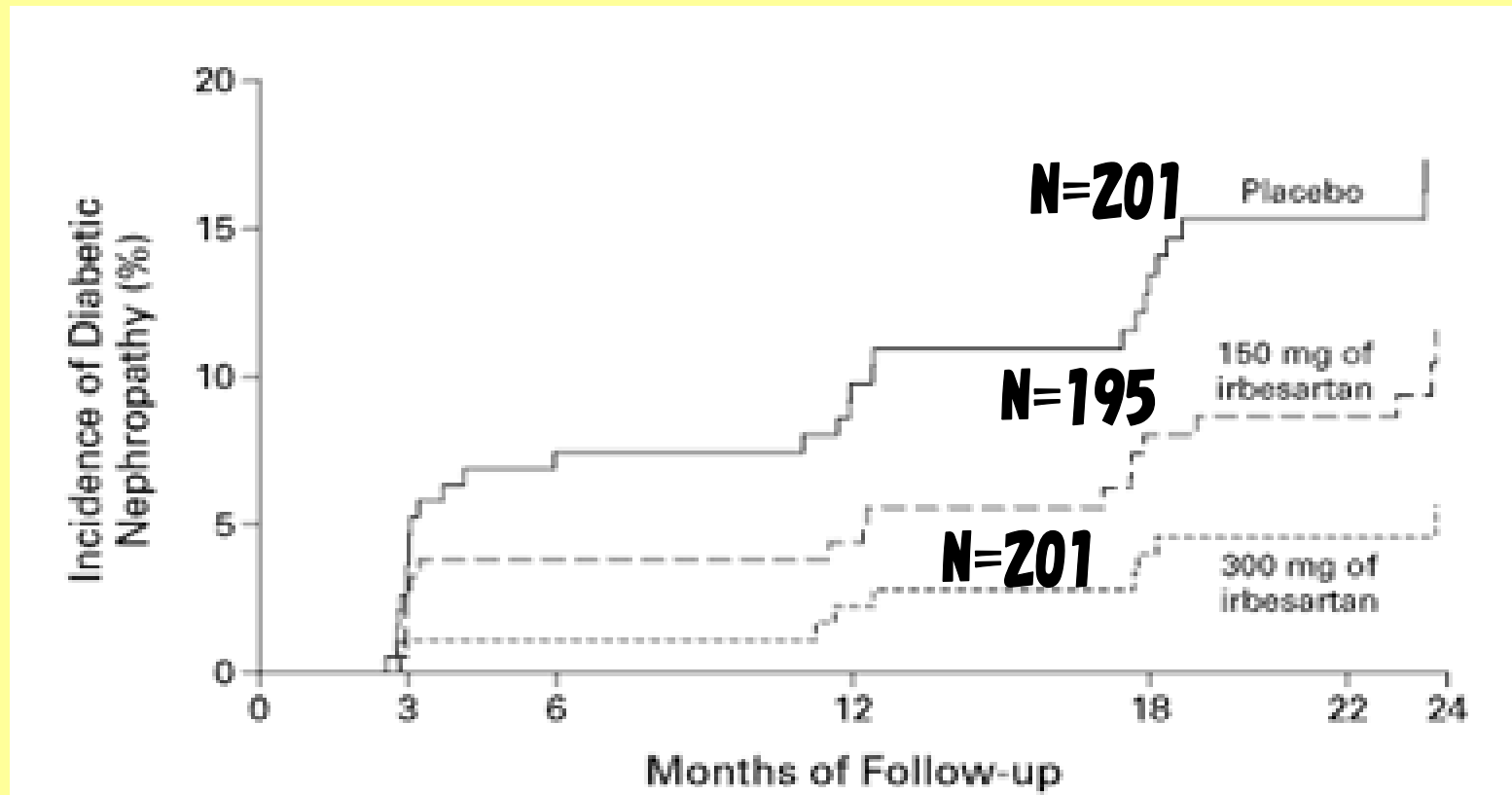
S Creatinine M: 1.2-3 mg/dl F:1.0-3 mg/dl



Lewis et al: N Engl J Med 345:870, 2001

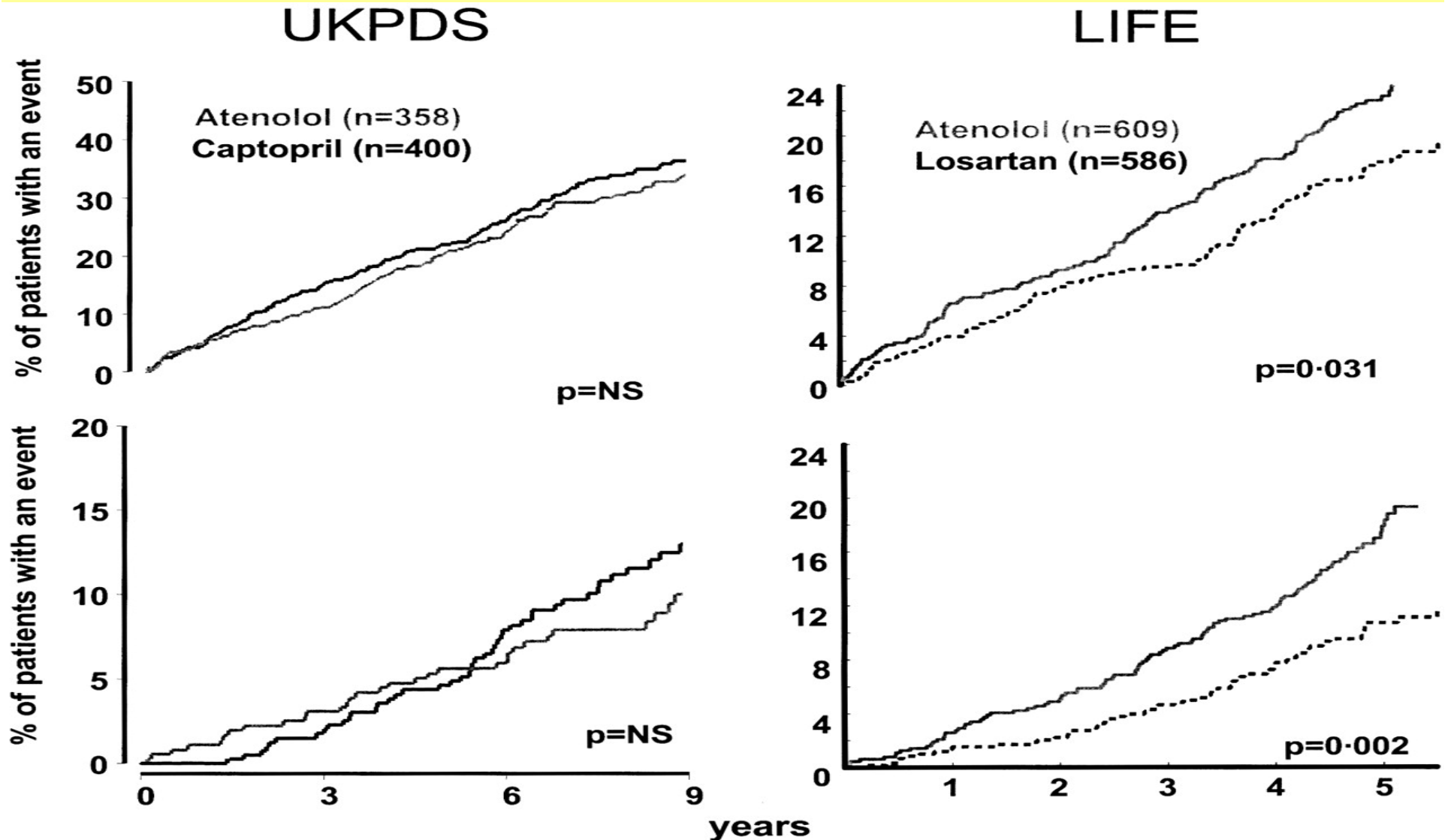
# IRMA 2 顕性腎症の発症率

Microalbuminuriaのある高血圧性2型糖尿病へのirbesartanの効果



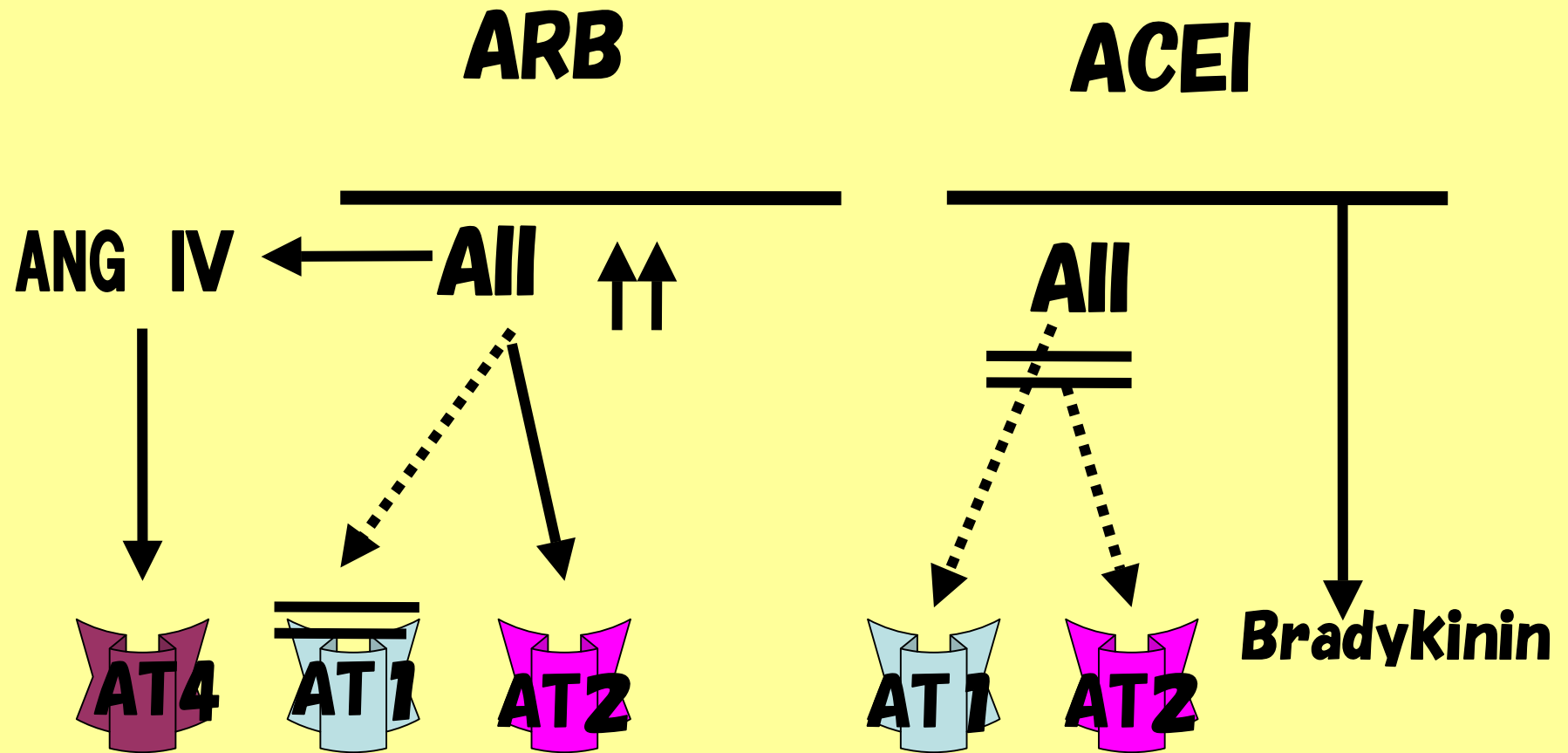
Parving HH: New Engl J Med 345:870, 2001

# 2型糖尿病における心血管イベント（上段） と死亡率（下段）



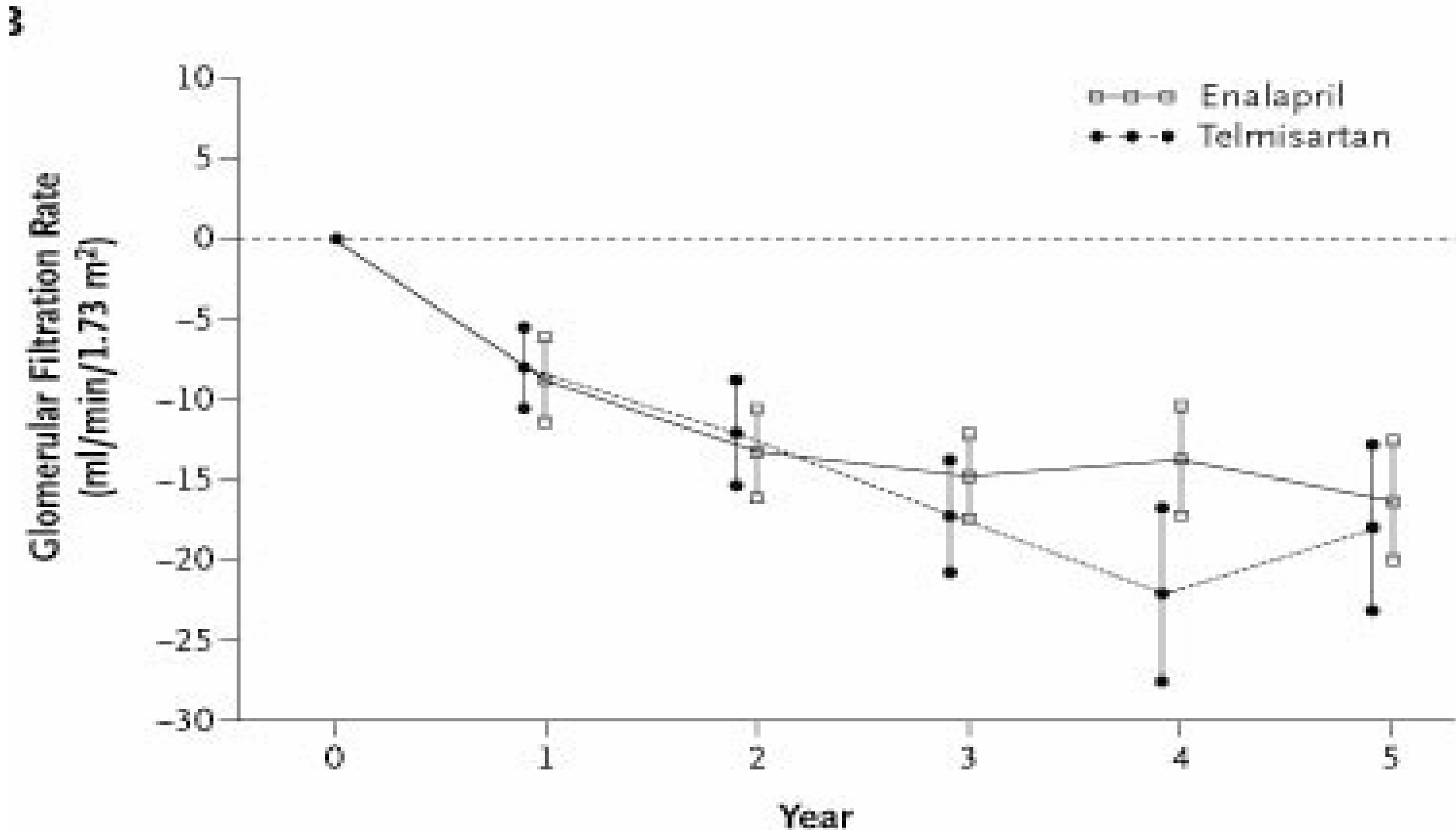
Berl T: J Am Soc Nephrol 15:S71, 2004

# ARB (AT<sub>1</sub> antagonist) と ACEI の相違





# 2型糖尿病性腎症におけるACEIとARBの比較 (n=250)



Barnett AH et al: N Engl J Med 351:1952, 2004

# 2型糖尿病性腎症におけるACEIとARBの比較 (n=250)

End Point	Change from Baseline		Difference between Groups (95% CI)
	Telmisartan Group	Enalapril Group	
Serum creatinine (mg/dl)	0.10	0.10	0 (-0.66 to 0.65)
Urinary albumin excretion (ratio) <sup>†</sup>	1.03	0.99	1.04 (0.71 to 1.51) <sup>‡</sup>

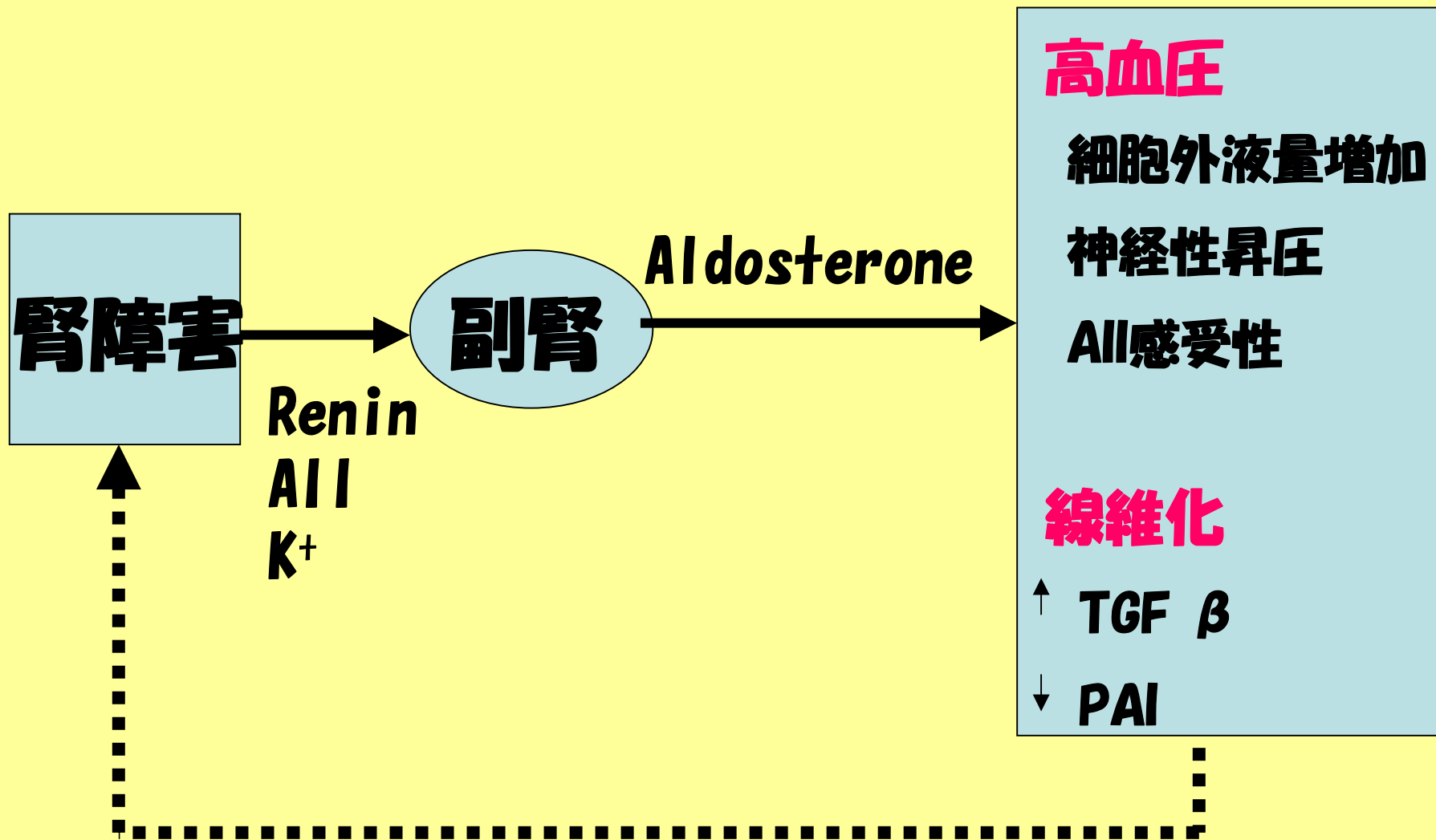
**Barnett AH et al: N Engl J Med 351:1952, 2004**

# ACEI と ARBの併用療法 (n=20)

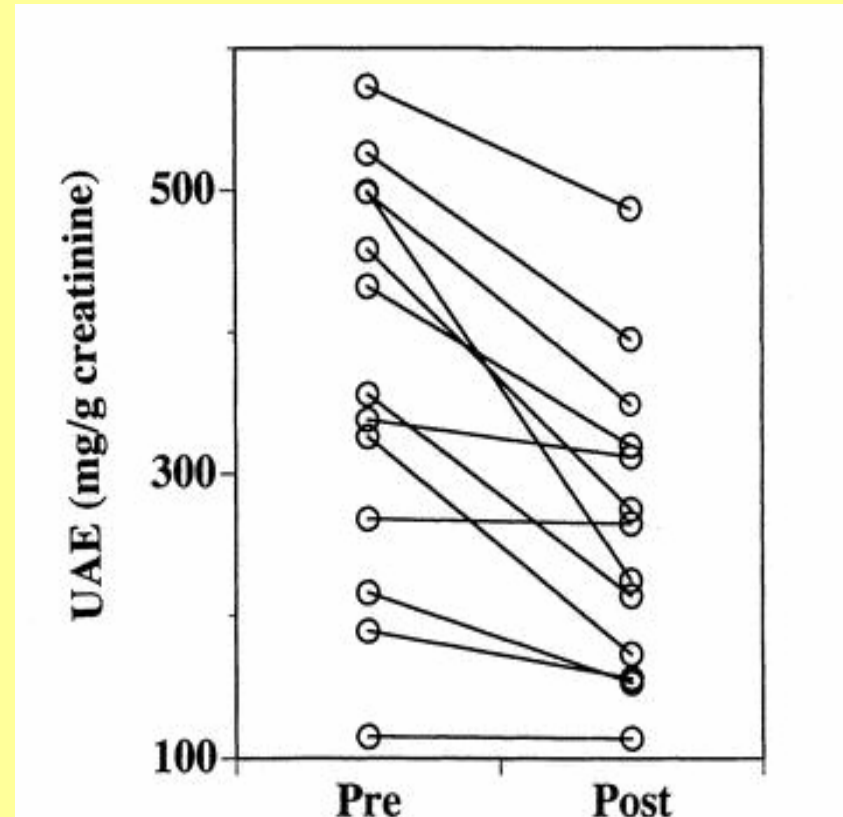
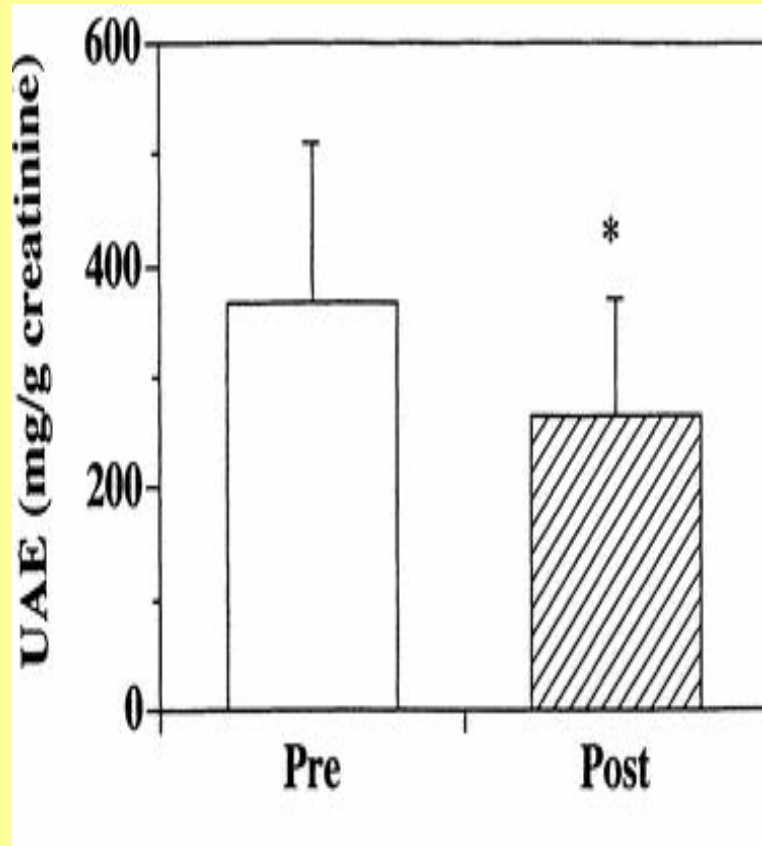
	ACEI +Placebo	ACEI +ARB	
•			
• Albuminuria	706	508*	P
mg / 24hr	(349-1219)	(228-909)	<0.001
BP			ns
GFR			ns

Rossing K et al. : Diabetes Care 23:2268, 2003

# Aldosteroneによる腎障害



# Aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy

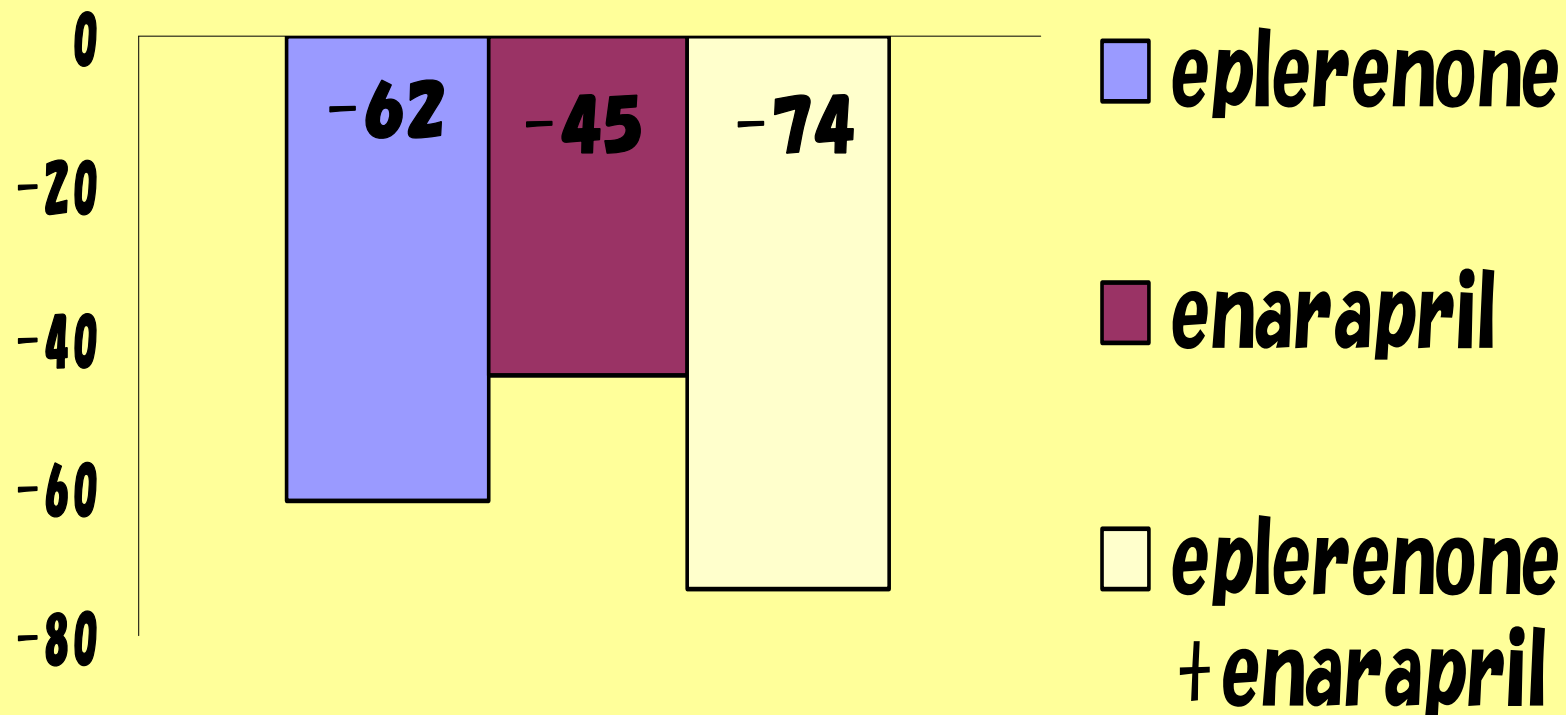


Sato A: Hypertension. 2003 Jan:41:64

# Eplerenone

- **選択的アルドステロンブロッカー**
- **Mineralcorticoid receptor blocker**であり、ほかの**steroid receptor**への親和性は少ない。
- **Gynecomastia, impotence, menstrual ireegularities**がない。
- **心血管性疾患、腎疾患の進行を抑制する。**

# 2型糖尿病性腎症に対する eplerenoneの微量アルブミン尿 %に対する効果



Epstein M et al: J Am Coll Cardiol 39:249, 2002

# 糖尿病性腎症の治療

治療	目標	
	早期腎症	顕性腎症
ACEI and/or ARB 低蛋白食 (g/day)	Albuminuria減少または消失 GFR 安定	蛋白尿 < 0.5 g/day GFRの低下 < 2 ml / min/year
	1	0.6-0.8
血糖コントロール	A1c < 6.5%	
降圧剤	< 130 / 80 mmHg	< 125 / 75 mmHg*
Statins	LDL cholesterol ≤ 100 mg/dl	
アスピリン	血栓防止	
禁煙	動脈硬化進展抑制	

\* 尿蛋白 ≥ 1.0g/day



# メタボリックシンドロームの診断基準

## 腹腔内脂肪蓄積

- ウエスト周囲径
- 男性  $\geq 85\text{cm}$
- 女性  $\geq 90\text{cm}$
- (内臓脂肪面積  $\geq 100\text{cm}^2$ )

左記に加え右記のうち2項目以上

高トリグリセリド血症  $\geq 150\text{mg/dl}$

かつ/または

低HDLコレステロール血症  $< 40\text{mg/dl}$

収縮期血圧  $\geq 130\text{mg/dl}$

かつ/または

拡張期血圧  $\geq 85\text{mmHg}$

空腹時血糖  $\geq 110\text{mg/dl}$

# 糖尿病性腎症に使われる経口糖尿薬

## 商品名

### 1. $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

アカルボース

グルコバイ

ボグリボース

ベイスン

### 2. 早効性インスリン分泌促進薬

ナテグリニド

スターシス、ファステイック

ミチグリニドカルシウム水和物

グルファスト

### 3. 半減期1.5hのSU剤

グリメピリド

アマリール

# 糖尿病性腎症で注意を要する経口糖尿薬

一般名

商品名 (注意点)

塩酸ピオグリタゾン

アクトス (浮腫、不詳)

ビグアナイド

メトフォルミン

メルビン、グリコラン  
(GFR<60禁忌 lactic acidosis)

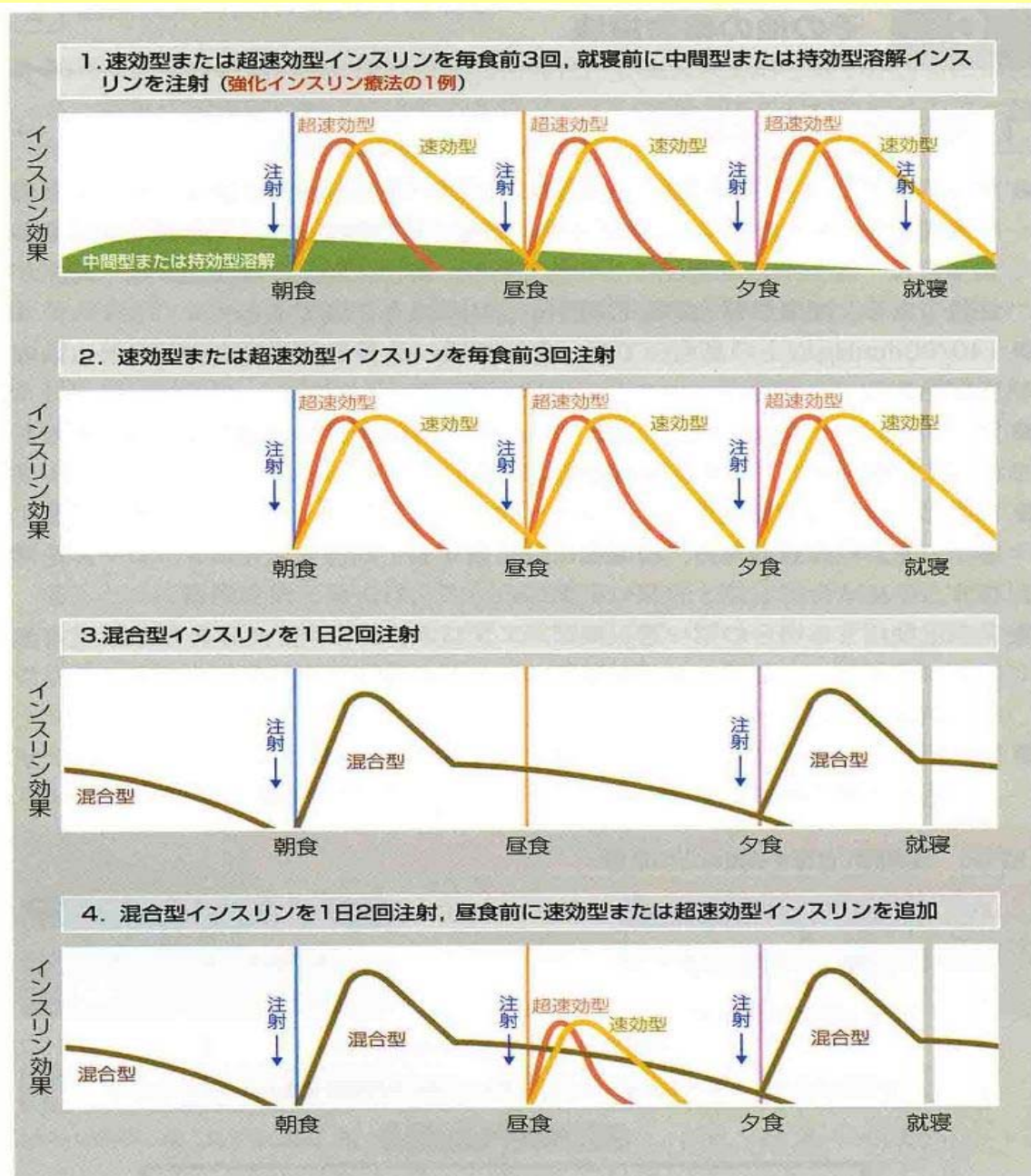
作用時間の長いSU剤

グリベンクラミド

ダオニール、オイグルコン  
(GFR<90中止 低血糖)

# インスリン注射の例

開始時のインスリン用量は実測体重1kgあたり1日0.2~0.3(8~12単位)単位とする。



# 糖尿病を合併する高血圧の治療計画 (高血圧治療ガイドライン2004)

130~139/80~89 mmHg

治療開始血圧

140/90 mmHg未満

生活習慣の是正  
血糖管理

生活習慣の是正・  
血糖管理と降圧治療

3~6ヶ月で効果  
不十分

**降圧目標**  
**130/80 (125/75\*)**  
**mmHg未満**

**第一次選択薬**  
**ACEI, ARB, CCB**

労作性狭心症、陳旧性心筋梗塞  
前立腺肥大、高脂血症

$\beta$ 遮断薬  
 $\alpha$ 遮断薬

用量を増加

効果不十分  
他の降圧剤に変更

他の降圧剤を併用

効果不十分  
薬物併用、利尿薬

\*尿蛋白  $\geq 1.0g/day$

# 糖尿病性腎症の高血圧の特徴

- 低レニン・低アルドステロン症で体液過剰がある。
  - 腎組織内RASの亢進がある。
  - 腎障害の高血圧の特徴を有する。
    - 1) *non-dipper*
    - 2) 治療抵抗性
    - 3) 早朝高血圧
- (交感神経系の亢進、 $\alpha_1$ 受容体の関与)

# 糖尿病性腎症の降圧療法

- 塩分制限(体液量減少)

## 朝

- ACEI, ARB(腎組織RAS系抑制)
- Ca拮抗薬(全体レベルを降圧)
- 利尿薬(塩分制限不可、あるいはむくみのある患者)

## 眠前

- $\alpha 1$ 遮断薬

# 糖尿病性腎症の食事療法

## 日本腎臓学会食事療法ガイドライン

病期	総エネルギー (kcal/kg*/day)	タンパク質 (g/kg*/day)	食塩 (g/day)	カリウム (g/day)	備考
第1期 (腎症前期)	25~30	.	制限せず**	制限せず	糖尿病食を基本とし、 血糖コントロールに努める。 タンパク質の過剰摂取は 好ましくない。
第2期 (早期腎症)	25~30	1.0~1.2	制限せず**	制限せず	
第3期-A (顕性腎症前期)	25~30	0.8~1.0	7~8	制限せず	
第3期-B (顕性腎症後期)	30~35	0.8~1.0	7~8	軽度制限	浮腫の程度、心不全の有無により 水分を適宜制限する。
第4期 (腎不全期)	30~35	0.6~0.8	5~7	1.5	
第5期 (透析療法期)	維持透析患者の食事療法に準ずる				

\* 標準体重 \*\* 高血圧合併例では7~8g/day以下に制限する。



# 次世代の糖尿病性腎症治療薬

- **1. Sulodexide (KRX-101) \***  
(経口のヘパリン様コンパウンド)
- **2. Pyridorin (pyridoxamine) \***  
(ビタミンB6誘導体のAGE inhibitor)
- **3. Ruboxistaurin (LY333531) \***  
(Protein Kinase C- $\beta$  inhibitor)

\* 米国でphase II臨床試験が終了しているもの

**聞いて頂いて有難うございました。**

# **Sulodexide (KRX-101)**

**(経口のヘパリン様コンパウンド)**

**作用 : GBM thickening, charge barrier,  
メサンギウムの異常を是正する。**

**Trial: 232例のMicroalbuminuria,  
Macroalbuminuriaのある1型、2型糖尿病  
でSulodexide 投与群の42%でAERが正常  
化した。フラセボ投与群では14%でAERが正  
常化した。**

**(GambaroG et al:J Am Soc Nephrol 13: 1615-1625,  
2002)**

# **Pyridorin (pyridoxamine )**

## **(AGE inhibitor)**

**作用 : ビタミンB6誘導体でglycated albuminを崩壊する。**

**検討 : Macroalbuminuriaのある血清クレアチニン2mg/dl以下 (Ccr $\geq$ 40 ml/min) の1型、2型糖尿病性腎症128例で血清クレアチニンの変化が有意に減少した。尿アルブミン排泄はプラセボ群と差がなかった。**

**McGill et al: J Am Soc Nephrol 15: 565A, 2004**

# **Ruboxistaurin (LY333531)**

## **Protein Kinase C- $\beta$ inhibitor**

- **対象：6ヶ月以上ACEIあるいはARBで加療された  
2型糖尿病性腎症**
- **血清クレアチニン<2.0 mg/dl (F. 1.7 mg/dl)**
- **尿ACR 200-2000 mg/g**
  
- **方法：32 mg/day Ruboxistaurinまたはプラセボを1年間  
投与**
  
- **結果：尿ACRの減少**

- **Williams ME et al: Adv Chronic Kidney Dis 12:212, 2005**