

特集：ネフローゼ症候群

糖尿病性腎症ならびに糖尿病に合併するネフローゼ症候群

Nephrotic syndrome in diabetic nephropathy and diabetes

清水美保 和田隆志

Miho SHIMIZU and Takashi WADA

はじめに

糖尿病性腎症は、腎機能予後のみならず、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の発症や生命予後の観点からも、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) において最も重要な疾患の一つである。日本透析医学会の統計調査によると、糖尿病性腎症は 1998 年から透析導入患者の原疾患の第 1 位となり、2012 年には 44.1 % (16,119 人) を占めている¹⁾。また、透析導入時の平均年齢は、1992 年からの 20 年間で 61.0 歳から 66.68 歳へと高齢化している。わが国の 2 型糖尿病における腎症罹患率は約 40 % と報告されているが、特にネフローゼ症候群を呈する症例では進行性の腎機能低下を伴うことも多く、併存する CVD の管理を含めた適切な治療が必要である^{2~4)}。本稿では、その病態と治療について概説する。

糖尿病性腎症におけるネフローゼ症候群の合併頻度

日本腎臓学会腎生検レジストリー (Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) において、移植腎を除く成人腎生検から抽出された 15,304 例 (男性 8,064 例, 女性 7,240 例 ; 年齢 20~99 歳, 平均 52.1 歳) のうち、臨床診断名ならびに「平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班」の改訂診断基準により抽出されたネフローゼ症候群 4,506 例の病因分類では、原発性糸球体疾患 (IgA 腎症を除く) が 2,384 例 (52.9 %) と最も多く、次いで糖尿病性

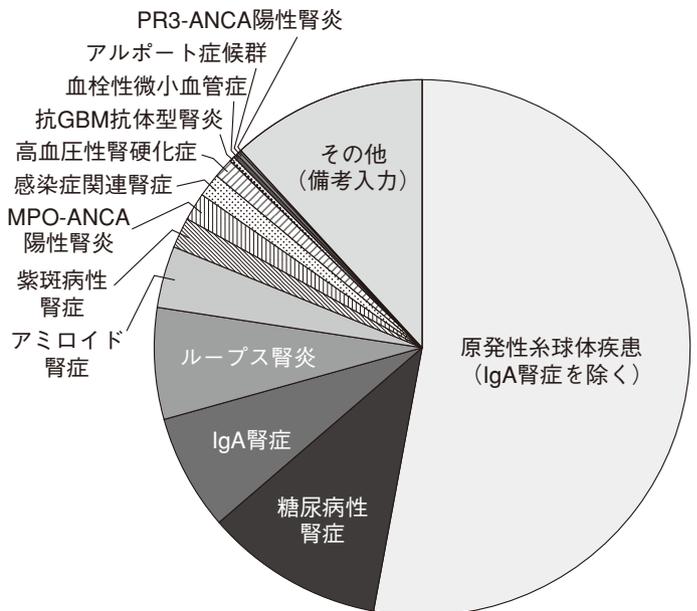


図 J-RBR に登録された成人ネフローゼ症候群 (4,506 例) の病理組織診断 (文献 5 より引用, 改変)

腎症が 486 例 (10.8 %) を占めた (図)。一方、組織学的に診断された糖尿病性腎症 904 例 (男性 642 例, 女性 262 例 ; 年齢 21~89 歳, 平均 59.7 歳) のうち、ネフローゼ症候群を伴う症例は 486 例 (53.8 %) であった⁵⁾。また、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーにおける腎生検未実施重点疾患登録 (Japan Kidney Disease Registry : J-KDR) ならびに CRF (chronic renal failure) / CKD 登録において、臨床診断が「代謝性疾患に伴う腎障害」であり、糖尿病診断が「有」と登録されていた 262 例のうち、ネフローゼ症候群を伴う症例は 52 例 (19.8 %) であった。さらに、日本腎臓学会と厚生労働科学研究費補助金 (腎疾患対策研究事業) 「糖尿病性腎症

表 1 J-RBR に登録された糖尿病例における糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病の臨床所見

	糖尿病性腎症 (n=605)		糖尿病合併腎臓病 (n=986)		p
年齢(歳)	59.5±11.8	(n=605)	61.8±12.5	(n=986)	<0.01
男性(%)	70.1	(n=605)	65.4	(n=986)	0.05
BMI(kg/m ²)	25.2±4.2	(n=580)	24.7±4.4	(n=959)	<0.01
収縮期血圧(mmHg)	144.2±21.4	(n=547)	135.3±19.9	(n=944)	<0.01
拡張期血圧(mmHg)	78.8±13.3	(n=547)	77.4±12.8	(n=943)	<0.05
降圧薬服用(%)	86.6	(n=499)	73.8	(n=866)	<0.01
尿蛋白定性		(n=605)		(n=986)	
(-) (%)	4.1		7.8		
(+/-) (%)	3.6		5.6		
(1+) (%)	8.8		16.2		
(2+) (%)	21.0		25.7		
(3+) (%)	45.3		31.3		
(4+) (%)	17.2		13.4		
尿蛋白定量(g/日)	4.4±3.5	(n=441)	3.4±3.4	(n=616)	<0.01
尿蛋白/クレアチニン比(g/gCr)	6.0±5.1	(n=352)	4.3±4.7	(n=615)	<0.01
ネフローゼ症候群(%)	51.1	(n=605)	33.1	(n=986)	<0.01
尿潜血≥(1+) (%)	49.9	(n=605)	62.6	(n=986)	<0.01
尿赤血球数(/HVF)		(n=605)		(n=986)	
(-) (%)	15.9		13.8		
<5 (%)	47.1		32.3		
5~10 (%)	18.3		17.2		
<10~30 (%)	11.6		16.5		
多数 (%)	7.1		20.2		
血清クレアチニン(mg/dL)	1.5±1.2	(n=603)	1.6±1.8	(n=981)	<0.01
eGFR(mL/分/1.73 m ²)	48.1±24.0	(n=603)	51.5±26.9	(n=981)	<0.01
血清総蛋白(g/dL)	6.2±1.1	(n=599)	6.4±1.2	(n=971)	<0.01
血清アルブミン(g/dL)	3.1±0.9	(n=597)	3.2±1.0	(n=966)	<0.01
血清 TC(mg/dL)	222.7±76.5	(n=577)	227.7±91.5	(n=936)	0.95
ヘモグロビン A1c(NGSP) (%)	7.2±1.7	(n=578)	6.9±1.1	(n=888)	<0.05

(文献 5 より引用, 改変)

の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」の取り組みにより構築された糖尿病性腎症(腎生検実施例に限定しない)の前向きコホート研究である「糖尿病性腎症例を対象とした予後, 合併症, 治療に関する観察研究(Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: JDNCS)」⁶⁾に登録された 2 型糖尿病 575 例のうち, ネフローゼ症候群を伴う症例は 42 例(7.3%)であった。

糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病の臨床的特徴

糖尿病性腎症の確定診断には, 腎生検による組織学的診断が厳密には必要である。しかし, すべての糖尿病患者に腎生検を施行することは困難であり, 一般的には, 臨床経過や網膜症などの合併症の有無, 尿検査・腎機能検査所見などを総合的に判断して診断することが多い。日本腎臓学会より「CKD 診療ガイド 2012」に続いて刊行された「CKD

診療ガイドライン 2013」では, 糖尿病による CKD は「糖尿病性腎症」と表記された。一方, 糖尿病を有する CKD で糖尿病性腎症かどうかは区別できない場合, あるいは広く糖尿病に合併した CKD は「糖尿病を伴う CKD」あるいは「糖尿病合併 CKD」などと表現され, これらの 2 つの言葉の意味を明確に区別して用いられている⁷⁾。

Sharma らは, 腎生検を施行された糖尿病 620 例の検討により, 1) 対象の組織診断が「糖尿病性腎症 227 例(36.6%)」「糖尿病性腎症と非糖尿病性腎疾患の合併 164 例(26.5%)」「非糖尿病性腎疾患 220 例(35.5%)」に分類されたこと, 2) 「糖尿病性腎症」ならびに「糖尿病性腎症と非糖尿病性腎疾患の合併」例では, 「非糖尿病性腎疾患」例と比較して, 蛋白尿が高度であったこと, 3) 「糖尿病性腎症」の組織診断を最も予測する臨床所見が「12 年以上の糖尿病罹病期間」であったことを報告している⁸⁾。

この点について, J-RBR において, 糖尿病診断が「有」と

表 2 J-RBR に登録された糖尿病例において糖尿病性腎症の組織診断に関連する臨床所見

	OR	(95%CI)	p
降圧薬服用(+)	2.166	(1.53~3.07)	<0.01
尿蛋白定性(≥(2+))	2.054	(1.45~2.90)	<0.01
尿潜血(-)	1.861	(1.43~2.43)	<0.01
血清総蛋白(-1 g/dL)	1.263	(1.11~1.44)	<0.01
ヘモグロビン A1c(NGSP)(+1%)	1.235	(1.12~1.37)	<0.01
年齢(-1 歳)	1.027	(1.02~1.04)	<0.01
平均血圧(+1 mmHg)	1.012	(1.00~1.02)	<0.01
eGFR(-1 mL/分/1.73 m ²)	1.009	(1.00~1.01)	<0.01
血清 TC(-1 mg/dL)	1.004	(1.00~1.01)	<0.01

(文献 5 より引用)

登録されていた 1,591 例(男性 1,069 例, 女性 522 例; 年齢 21~90 歳, 平均 61.0 歳)の病理組織診断(病因分類)は、「糖尿病性腎症 605 例(38.0%)」と「糖尿病合併腎臓病 986 例(62.0%)」に分類された⁵⁾。臨床所見の比較では、「糖尿病性腎症」例は「糖尿病合併腎臓病」例よりも若年齢で, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 降圧薬服用率, 1 日尿蛋白排泄量, 尿蛋白/クレアチニン比, ヘモグロビン A1c が高値であり, 尿潜血陽性率, 推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR), 血清総蛋白, 血清アルブミンは低値であった(表 1)。また, ネフローゼ症候群は「糖尿病性腎症」例の 51.1% に認められ, 「糖尿病合併腎臓病」例の 33.1% に比して高頻度であった。多変量解析では, 「糖尿病性腎症」の組織診断に関連する臨床所見として, 降圧薬服用あり, 尿蛋白定性高度陽性, 尿潜血陰性, 血清総蛋白低値, ヘモグロビン A1c 高値, 若年齢, 平均血圧高値, eGFR 低値, 血清 TC(total cholesterol)低値が抽出された(表 2)。これらの結果より, 高度蛋白尿ならびにネフローゼ症候群は糖尿病性腎症の組織診断を示唆する主要な臨床所見の一つと考えられる。

糖尿病性腎症病期分類の改訂

1983 年に Mogensen らは, 1 型糖尿病における腎症の臨床経過に基づいて, 糖尿病性腎症の病期分類を初めて提唱した⁹⁾。わが国の腎症病期分類は, 2 型糖尿病にも適した内容として 1991 年に厚生省糖尿病調査研究班で作成され, 2001 年に糖尿病性腎症合同委員会で改訂された^{10,11)}。この病期分類は, 尿蛋白(尿アルブミン)と GFR(クレアチニンクリアランス)を臨床的特徴として, 「正常アルブミン尿から顕性アルブミン尿へ」「正常腎機能から腎不全へ」と進行

する糖尿病性腎症の経過に基づき, 腎症の病期を第 1 期(腎症前期), 第 2 期(早期腎症期), 第 3 期 A・B(顕性腎症期), 第 4 期(腎不全期), 第 5 期(透析療法期)と設定していた。

一方, CKD の概念が提唱され, GFR 推算式による腎機能の評価が普及したことにより, 正常アルブミン尿や微量アルブミン尿であっても, GFR が低下する糖尿病例が存在することが示されている¹²⁾。かかる症例の病態について, 10 年以上の糖尿病罹病期間を有する正常アルブミン尿の 1 型糖尿病 105 例を対象とした検討では, 腎機能低下例(GFR 90 mL/分/1.73 m²未満, 23 例)の糸球体病変(糸球体基底膜の肥厚, メサンギウム基質の増加)が, 腎機能保持例(GFR 90 mL/分/1.73 m²以上, 82 例)と比較して高度であったことが示されている¹³⁾。一方, 腎生検により糖尿病性腎症合併を組織診断された 2 型糖尿病 260 例を対象とした当科の検討では, 腎機能低下(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満)を伴う正常アルブミン尿 15 例の腎病変を, 腎機能が保持(eGFR 60 mL/分/1.73 m²以上)された正常アルブミン尿 28 例と比較すると, 糖尿病性糸球体病変が進展した 6 例(40%)と, 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 9 例(60%)に分類された^{14,15)}。同様に, 腎機能低下(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満)を伴う 2 型糖尿病 31 例の検討でも, 典型的な糖尿病性糸球体病変を示す症例の割合が, 微量アルブミン尿例や顕性アルブミン尿例よりも正常アルブミン尿例において少なかったことが示されている¹⁶⁾。

従来の腎症病期分類ではこのような「正常アルブミン尿や微量アルブミン尿の GFR 低下例」を適切に分類することが困難であったため, 厚生労働省科学研究費補助金(腎疾患対策研究事業)「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」の成績¹⁷⁾に基づき予後(腎, 心血管, 総死亡)を勘案した分類として, 2013 年 12 月に糖尿病性腎症合同委員会で改訂が行われ, 2014 年 1 月より日本腎臓学会・日本糖尿病学会・日本透析医学会のホームページに掲載されている(表 3)。主要変更点は, 1) 病期分類に用いる GFR を eGFR に変更する, 2) 第 3 期 A と B の区分を削除する, 3) 尿アルブミン値にかかわらず GFR 30 mL/分/1.73 m²未満を腎不全とするであり, 併せて 4) いずれの病期においても糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要であることが強調された。

この糖尿病性腎症病期分類(改訂)による症例分布を, J-RBR ならびに JDNCS の登録例において確認した。J-RBR

表 3 糖尿病性腎症病期分類の改訂
糖尿病性腎症病期分類(改訂)^{注1}

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/1.73 m ²)
第1期(腎症前期)	正常アルブミン尿(30未満)	30以上 ^{注2}
第2期(早期腎症期)	微量アルブミン尿(30~299) ^{注3}	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 ^{注4}
第4期(腎不全期)	問わない ^{注5}	30未満
第5期(透析療法期)	透析療法中	

注1：糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後(腎、心血管、総死亡)を勘案した分類である(URL：[http://mhlw-grants.niph.go.jp/Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol 2013 Oct 17. \[Epub ahead of print\]](http://mhlw-grants.niph.go.jp/Wada_T,Haneda_M,Furuichi_K,Babazono_T,Yokoyama_H,Iseki_K,Araki_SI,Ninomiya_T,Hara_S,Suzuki_Y,Iwano_M,Kusano_E,Moriya_T,Satoh_H,Nakamura_H,Shimizu_M,Toyama_T,Hara_A,Makino_H;The_Research_Group_of_Diabetic_Nephropathy,Ministry_of_Health,Labour,_and_Welfare_of_Japan.Clinical_impact_of_albuminuria_and_glomerular_filtration_rate_on_renal_and_cardiovascular_events,_and_all-cause_mortality_in_Japanese_patients_with_type_2_diabetes.Clin_Exp_Nephrol_2013_Oct_17.[Epub_ahead_of_print]))

注2：GFR 60 mL/分/1.73 m²未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在しうるため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注3：微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行ったうえで、早期腎症と診断する。

注4：顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 mL/分/1.73 m²未満からGFRの低下に伴い腎イベント(eGFRの半減、透析導入)が増加するため注意が必要である。

注5：GFR 30 mL/分/1.73 m²未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値にかかわらず、腎不全期に分類される。

しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤、特に腎排泄性薬剤の使用にあたっては、GFR等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

付表：糖尿病性腎症病期分類(改訂)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 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (尿蛋白定量) (尿蛋白/Cr比) (g/gCr)		正常アルブミン尿 30未満	微量アルブミン尿 30~299	顕性アルブミン尿 300以上 (もしくは高度蛋白尿) (0.50以上)
GFR区分 (mL/分/1.73 m ²)	≥90	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
	60~89			
	45~59	第4期 (腎不全期)		
	30~44			
15~29	第5期 (透析療法期)			
<15 (透析療法中)				

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

(日本腎臓学会ホームページより引用)

に登録された糖尿病性腎症 904 例のうち、解析可能であった 604 例の病期は、第 1・2 期 35 例(5.8%)、第 3 期 364 例(60.3%)、第 4 期 205 例(33.9%)であった。一方、JDNCs に登録された 2 型糖尿病 575 例のうち解析可能であった 468 例の病期は、第 1・2 期 280 例(59.8%)、第 3 期 79 例(16.9%)、第 4 期 109 例(23.3%)であり、J-RBR には JDNCs よりも進行した病期の糖尿病性腎症例が登録されていた⁵⁾。

糖尿病性腎症の組織機能連関

糖尿病性腎症の臨床経過と病理所見との関連について、1 型糖尿病の腎病変では、糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム領域の拡大、間質の細胞数増加、細動脈の硝子化などがアルブミン尿増加と関連し、糸球体濾過面積の減少、間質の線維化、細動脈の血管壁肥厚などが GFR 低下と関連することが報告されている¹⁸⁾。一方、2 型糖尿病では肥満、高血圧、加齢などの因子が加わって、組織像に多様性がある¹⁹⁾。

2010 年に米国 Renal Pathology Society の主導で作成された糖尿病性腎症の病理組織分類では、糸球体病変を Class I：糸球体基底膜肥厚、Class II：メサンギウム領域の拡大(a：軽度、b：高度)、Class III：結節型硬化、Class IV：高度糸球体硬化の 4 段階に分類し、別に尿細管間質病変と血管病変を評価することを提唱している²⁰⁾。この病理組織分類も取り入れた評価法により、2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の組織機能連関を検討した当科の成績では、顕性アルブミン尿(高度蛋白尿)は、腎イベント(透析療法導入または eGFR の 50%低下)発症ならびに総死亡と最も関連する臨床所見であった。さらにその組織機能連関について、アルブミン(蛋白)尿陽性例(217 例)では、eGFR 低下の有無にかかわらず、正常アルブミン(蛋白)尿例(43 例)よりも、糸球体病変(びまん性病変、結節性病変、滲出性病変、メサンギウム融解)、間質線維化・尿細管萎縮、細動脈～小動脈の血管内膜肥厚が進展していることが示された¹⁴⁾。またアルブミン(蛋白)尿陽性例において、腎機能低下例(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満、139 例)では、腎機能保持例(eGFR 60 mL/分/1.73 m²以上、78 例)よりも、滲出性病変、尿細管・間質病変(間質の細胞浸潤、間質線維化・尿細管萎縮)、血管病変(細動脈硝子化、細動脈～小動脈の血管内膜肥厚)が進展していた。

2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症においては、高血圧性腎硬化症の合併を認めることも多い。2012 年より開始された

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(腎疾患対策研究事業))「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むけた調査・研究」では、「糖尿病性腎症に特徴的な病変」と「糖尿病性腎症と腎硬化症に共通する病変」から構成される糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の病理診断基準案と、臨床的なフローチャートを含めた診断ツールの作成が進められている⁵⁾。

糖尿病性腎症の多角的強化療法と寛解・退縮

糖尿病性腎症において、アルブミン(蛋白)尿の増減が腎機能予後ならびに心血管予後に関連することは多くの臨床試験が示すところであり、治療効果を評価するサロゲートマーカーとして有用性が支持されている²¹⁾。「CKD 診療ガイドライン 2013」では、早期腎症の発症・進展と CVD 合併を抑制するため、血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的強化療法が推奨されている⁷⁾。近年では、顕性腎症やネフローゼ症候群を呈する症例においても、多角的強化療法によって寛解を得ることが可能であり、腎機能予後ならびに生命予後の改善に繋がることが示されている^{22~24)}。

1. 血糖コントロール

厳格な血糖コントロールが早期腎症の発症・進展を抑制することは、1 型糖尿病を対象とした DCCT(Diabetes Control and Complication Trial)および DCCT/EDIC(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)、2 型糖尿病患者を対象とした UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)³³ および UKPDS80、ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)、ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-Modified Release Controlled Evaluation)、Kumamoto 研究など複数のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)により示されている^{25~31)}。早期腎症の血糖コントロールの目標値は、上記の各 RCT の強化療法群における実際の目標達成値から、ヘモグロビン A1c(NGSP)で 7.0%未満とすることが推奨されている⁷⁾。加えて、DCCT/EDIC の解析では、1 型糖尿病早期の強化療法により GFR 低下の長期的リスクが抑制されたことも示されている³²⁾。また、厳格な血糖コントロールによる顕性腎症の進展抑制効果は否定的であったが、ADVANCE 研究のサブ解析では、強化療法群で末期腎不全への進展が抑制され、アルブミン尿の寛解も増加したことが示された^{33,34)}。インクレチン関連薬の臨床応用や Na⁺/グルコース共輸送担体(sodium glucose cotransporter: SGLT)2 阻害薬の登場により糖尿病薬の選択肢が

拡がり、糖尿病性腎症に対する有効性も報告されている^{35,36)}。個々の病態に応じた糖尿病薬が適正に使用されることが望まれるが、糖尿病性腎症および糖尿病合併腎臓病の腎機能低下例では、腎排泄型薬剤の血中濃度上昇により低血糖や副作用発現の危険が高まるため、適切に腎機能を評価し、代謝・排泄経路にも留意した薬剤選択や用量設定を行って、良好な血糖コントロールを実現する必要がある。

2. 血圧コントロール

厳格な血圧コントロールが糖尿病性腎症の発症・進展と CVD 合併を抑制することが示されている。「CKD 診療ガイドライン 2013」では、糖尿病合併 CKD における降圧目標として、すべての尿アルブミン区分において、130/80 mmHg 未満をグレード B で推奨するとされた⁷⁾。また、糖尿病合併 CKD における高血圧治療の第一選択薬として、CKD の重症度分類における尿アルブミン区分 A2 ならびに A3 ではグレード A、尿アルブミン区分 A1 ではグレード C1 で、レニン・アンジオテンシン (renin-angiotensin : RA) 系阻害薬が推奨された。RA 系阻害薬は、アルブミン (蛋白) 尿減少、腎機能障害進行抑制、および CVD 予防において他剤に比して有用との報告が多いが、RA 系阻害薬間の差は明らかではない。さらに、RA 系阻害薬を第一選択薬として降圧目標が達成できないときには、併用療法が必要である。「CKD 診療ガイドライン 2013」では第二選択薬として、長時間作用型カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬 (サイアザイド類似薬を含む) (CKD G1~G3 区分)、ループ利尿薬 (CKD G4, G5 区分) による併用療法が推奨された。

降圧療法の留意事項として、高血圧を伴う高齢者の糖尿病合併 CKD では、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認しながら、130/80 mmHg 未満を目指して徐々に降圧することが推奨されている。また、アルブミン (蛋白) 尿を伴う症例 (CKD A2, A3 区分) においては、RA 系阻害薬が併用される場合がある。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II type 1 receptor blocker : ARB) とアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬の併用は、アルブミン (蛋白) 尿減少効果に優れていることが報告されているが、eGFR が 30 % 以上減少する場合、血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上に上昇する場合、あるいは降圧により低血圧症状や臓器の虚血症状がみられる場合には、減量や変更などを考慮する。十分な RA 系阻害のため抗アルドステロン薬を追加すると、高カリウム血症に注意を要するものの、さらにアルブミン (蛋白) 尿が減少することが報告されている。ただし、エブレレノン

は糖尿病性腎症およびクレアチニンクリアランス 50 mL/分未満の CKD 患者には禁忌である。また、レニン阻害薬 (direct renin inhibitor : DRI) には腎血流量増加作用があり、A3 区分の CKD に ARB と併用することにより、eGFR を低下させることなくアルブミン尿が減少することが報告されているが、他の RA 系阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) と異なり CKD 合併高血圧におけるエビデンスは不十分である。なお、糖尿病および G3a~G5 区分の CKD 患者においては、DRI と他の RA 系阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) の併用は、添付文章上、条件「ACE 阻害薬または ARB 投与を含むほかの降圧治療を行っても血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く」付きの禁忌とされている。

さらに、食塩制限は、単独でも降圧効果があるとともに、薬剤の併用下でも降圧効果とともに蛋白尿減少効果を発揮することが示されており、「CKD ガイドライン 2013」では高血圧を伴う糖尿病性腎症において 3g/日以上 6g/日未満の食塩摂取制限が推奨されている^{7,37)}。また、糖尿病合併 CKD では夜間血圧低下不良 (non-dipper type) や夜間高血圧 (riser type) を呈する 경우가多く、夜間血圧がアルブミン (蛋白) 尿の程度と相関することや、血圧短期変動性が増加していることが示されており、血圧変動に応じたテーラーメイド降圧治療の重要性も指摘されている^{38,39)}。

3. 脂質コントロール

2 型糖尿病や CKD に合併する脂質代謝異常の特徴として、高 TG (triglyceride) 血症、高 LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) 血症のいずれも出現し、同時に低 HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) 血症が認められる^{7,40)}。WHO 分類では、2 型糖尿病および多量の蛋白尿を伴うネフローゼ症候群では II a 型、II b 型、IV 型、慢性腎不全では III 型、IV 型を呈することが多い。糖尿病および CKD 患者では、これらの脂質・リポ蛋白組成異常を反映する non-HDL-C 値が、LDL-C 値とともに、動脈硬化性疾患のリスクを評価するうえで有用な指標とされている。

糖尿病ならびに CKD は CVD 発症の高リスク群である。これらの病態に伴う動脈硬化性 CVD 発症のリスクは脂質異常症の合併により増加し、脂質低下療法により減少することが示されている。また CKD 患者において、脂質低下療法による動脈硬化性疾患のリスク低下は、CKD ステージ早期や治療前の TC, LDL-C が高値の症例でより効果的と考えられている。わが国の CKD における脂質異常症管理ガイドラインに示されている管理目標値は、日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」、「CKD 診療ガイド 2012」、日本動脈硬

化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」では、LDL-C 120 mg/dL 未満または non-HDL-C 150 mg/dL 未満とされた。また、「CKD 診療ガイドライン 2013」では、冠動脈疾患の一次予防で LDL-C 120 mg/dL 未満または non-HDL-C 150 mg/dL 未満、二次予防で LDL-C 100 mg/dL 未満または non-HDL-C 130 mg/dL 未満が推奨された^{7,41~43}。脂質低下薬の選択については、LDL-C を効果的に低下させる HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)が CKD の CVD 発症抑制において第一選択薬と位置づけられている。またスタチンによる脂質低下療法は、CKD における蛋白尿減少と腎機能低下抑制の目的でも推奨されている^{7,42}。

糖尿病性腎症の発症・進展においても脂質異常症が危険因子となることや、酸化 LDL, リポ蛋白(a), VLDL (very low-density lipoprotein) などの脂質の関与が報告されている^{44~47}。脂質低下薬との関連についても、The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) では、アトルバスタチン投与が 2 型糖尿病の eGFR 改善と関連し、アルブミン尿陽性例でその効果が顕著であったことが示されている⁴⁸。また、高 TG 血症、低 HDL-C 血症の改善作用があるフィブラート系薬の 2 型糖尿病における効果について、The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) ではフェノフィブラートが微量アルブミン尿への進展を抑制することが示されており、The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 研究では、フェノフィブラートによるアルブミン尿の進展抑制と改善が認められるとともに、5 年の観察で eGFR 低下も抑制されたことが示されている^{49~51}。さらに ACCORD Lipid 研究では、シンバスタチンにフェノフィブラートを併用することにより、微量アルブミン尿ならびに顕性アルブミン尿への進展が抑制されたことが示されている⁵²。基礎研究では、スタチンとフィブラート系薬の腎組織障害に対する直接的な作用も報告されている。

脂質低下薬の副作用として、特に腎機能低下時のスタチンやフィブラート使用では、横紋筋融解症などに注意する必要がある。「CKD 診療ガイドライン 2013」では、CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、スタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用が推奨され、腎排泄性のフィブラート系薬は CKD G4 区分以降で使用しないことが推奨された⁷。また、スタチンと高血糖や糖尿病新規発症リスクの関連については一致した見解が得られていないが、定期的な血糖モニタリングが必要である。

4. 糖尿病性腎症の寛解・退縮

従来、糖尿病性腎症の経過は不可逆と考えられていたが、近年では、治療介入によって腎症の寛解・退縮が可能であることが示されている。早期腎症では、血糖・血圧・脂質の管理目標値をより多く達成することで、正常アルブミン尿への寛解が可能となり、腎機能低下や CVD の予後改善に寄与することが報告されている^{53,54}。一方、顕性腎症の多角的強化療法による寛解率は、わが国の報告によると平均 4.5 年の観察で 58.3 % であり、寛解の関連因子として血圧管理(収縮期血圧値 130 mmHg 以下)の重要性が示されている²²。また、顕性アルブミン尿の寛解は腎機能予後の改善に寄与したが、寛解例の 42.2 % に再燃を認めたことも示されている。さらに、Steno 糖尿病センターの報告によると、ネフローゼ症候群の多角的強化療法による寛解率は、1 型糖尿病では平均 8.7 年の観察で 22.2 %、2 型糖尿病では平均 6.5 年の観察で 25.3 % であった^{23,24}。

この点について、JDNCS に登録された 575 例(2013 年 12 月末時点)のうち、2 年の観察期間が経過した 160 例を対象として、CKD 重症度分類における尿アルブミン区分ならびに GFR 区分の変化を確認した。尿アルブミン(蛋白)区分について解析可能であった 113 例については、20 例(17.7 %)に改善を認め、その内訳は A2 から A1 への改善が 12 例、A3 から A2 への改善が 8 例であった。一方、GFR 区分について解析可能であった 157 例については、9 例(5.7 %)に改善を認め、その内訳は G2 から G1 への改善が 5 例、G3a から G2 への改善が 3 例、G3b から G3a への改善が 1 例であった⁵。今後、長期の経過観察とともに、腎病変や治療との関連を含めた解析が必要と考えられる。

おわりに

糖尿病性腎症におけるネフローゼ症候群の合併頻度、糖尿病合併腎臓病との臨床所見の比較、病期分類の改訂、組織機能連関、多角的強化療法と寛解・退縮について概説した。糖尿病性腎症の病態ならびに治療について、ネフローゼ症候群に限定された検討による知見は少ない。日本腎臓学会の J-RBR/J-KDR や JDNCS の構築により、わが国における糖尿病性腎症ならびに糖尿病合併腎臓病の診療実態調査が可能になると考えられ、更なるエビデンスの蓄積が期待される。

文 献

1. 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況(2012年12月31日現在). 透析会誌 2014; 47: 1-56.
2. Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 2007; 30: 989-992.
3. Austin SM, Lieberman JS, Newton LD, Mejia M, Peters WA, Myers BD. Slope of serial glomerular filtration rate and the progression of diabetic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1358-1370.
4. 和田隆志. 特集: 難治性ネフローゼ症候群 糖尿病性腎症. 日腎会誌 2010; 52: 908-913.
5. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(腎疾患対策研究事業))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むけた調査・研究(研究代表者 和田隆志). 平成25年度総括・分担研究報告書. 2013.
6. Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 819-826.
7. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013. 東京: 東京医学社, 2013.
8. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1718-1724.
9. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78.
10. 厚生省. 平成3年度糖尿病調査研究班報告書. 1991: 317-320.
11. 糖尿病性腎症に関する合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改訂について. 日腎会誌 2001; 44: i.
12. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 246-257.
13. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52: 1036-1040.
14. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 3655-3662.
15. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2013; doi: 10.1007/s10157-013-0870-0.
16. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, Macisaac RJ. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013; 36: 3620-3626.
17. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2013; doi: 10.1007/s10157-013-0879-4.
18. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-1155.
19. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 1569-1576.
20. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Buij JA; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-563.
21. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究(研究代表者 四方賢一). 平成24年度総括研究報告書. 2013.
22. Yokoyama H, Araki S, Honjo J, Okizaki S, Yamada D, Shudo R, Shimizu H, Sone H, Moriya T, Haneda M. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care* 2013; 36: 3227-3233.
23. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Toft H, Parving J, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1972-1977.
24. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 2241-2247.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
26. Writing Team for the Diabetes Control and Complications

- Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 ; 290 : 2159-2167.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577-1589.
29. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I ; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes : an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 419-430.
30. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-2572.
31. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-117.
32. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2366-2376.
33. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 761-769.
34. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancia G, Cass A, Patel A, Zoungas S ; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 517-523.
35. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3460-3468.
36. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014 ; 129 : 587-597.
37. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, de Graeff PA, de Zeeuw D. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 330-337.
38. Tamura K, Yamauchi J, Tsurumi-Ikeya Y, Sakai M, Ozawa M, Shigenaga A, Azuma K, Okano Y, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Tokita Y, Ohnishi T, Umemura S. Ambulatory blood pressure and heart rate in hypertensives with renal failure : comparison between diabetic nephropathy and non-diabetic glomerulopathy. *Clin Exp Hypertens* 2008 ; 30 : 33-43.
39. Masuda S, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Dejima T, Yanagi M, Azuma K, Umemura S. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 950-955.
40. 日本糖尿病学会(編). 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 東京 : 南江堂, 2013.
41. 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011 ; 44 : 337-425.
42. 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド 2012. 東京 : 東京医学社, 2012.
43. 日本動脈硬化学会(編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京 : 杏林舎, 2012.
44. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, Burgess E, Hille DA, Dickson TZ, Shahinfar S, Brenner BM ; RENAAL Study. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1402-1407.
45. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR ; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes : U. K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006 ; 55 : 1832-1839.
46. Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Lipids and diabetic renal disease. *Curr Diab Rep* 2005 ; 5 : 445-448.
47. Joles JA, van Goor H, van der Horst ML, van Tol A, Elema JD, Koomans HA. High lipid levels in very low density lipoprotein and intermediate density lipoprotein may cause proteinuria and glomerulosclerosis in aging female albuminemic rats. *Lab Invest* 1995 ; 73 : 912-921.
48. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, DeMicco DA, Fuller JH ; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney

- outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes : an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810-819.
49. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G ; DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes : results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 485-493.
50. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M ; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1849-1861.
51. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesäniemi YA, GebSKI VJ, Scott RS, Keech AC ; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus : the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 280-290.
52. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1563-1574.
53. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-2987.
54. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1727-1730.