

委員会報告

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

Classification of Diabetic Nephropathy 2014

糖尿病性腎症合同委員会 (Joint committee on diabetes nephropathy)

日本糖尿病学会 (The Japanese Diabetes Society)

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

Masakazu Haneda

宇都宮 一典 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科

Kazunori Utsunomiya

古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

Daisuke Koya

馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター内科

Tetsuya Babazono

守屋 達美 北里大学健康管理センター

Tatsumi Moriya

日本腎臓学会 (Japanese Society of Nephrology)

槇野 博史 岡山大学病院

Hirofumi Makino

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

Kenjiro Kimura

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター

Yoshiki Suzuki

和田 隆志 金沢大学医薬保健学総合研究科血液情報統御学

Takashi Wada

小川 晋 東北大学高等教育開発推進センター/東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

Susumu Ogawa

日本透析医学会 (The Japanese Society for Dialysis Therapy)

稲葉 雅章 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

Masaaki Inaba

菅野 義彦 東京医科大学腎臓内科学講座

Yoshihiko Kanno

重松 隆 和歌山県立医科大学腎臓内科学

Takashi Shigematsu

政金 生人 矢吹病院

Ikuto Masakane

土谷 健 東京女子医科大学第四内科

Ken Tsuchiya

日本病態栄養学会 (Japan Society of Metabolism and Clinical Nutrition)

(オブザーバー)

本田 佳子 女子栄養大学栄養学部実践栄養学科

Keiko Honda

市川 和子 川崎医科大学附属病院栄養部

Kazuko Ichikawa

幣 憲一郎 京都大学医学部附属病院疾患栄養治療部

Kenichiro Shide

要 旨

糖尿病性腎症合同委員会では、estimated glomerular filtration rates (eGFR) および chronic kidney disease (CKD) の概念の普及を鑑み、従来の糖尿病性腎症病期分類を改訂した。新たな糖尿病性腎症病期分類 2014 は、厚生労働省科学研究費腎疾患対策事業「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」における研究成果を参考として作成した。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 区分を削除する、3. GFR 30 mL/分/1.73 m²未滿を尿アルブミン値に拘わらず腎不全とする、であるが、同時に、4. いずれの病期においても非糖尿病性腎臓病との鑑別が重要であることを表記した。

Key words : 糖尿病[性]腎症, 慢性腎臓病, アルブミン尿, 蛋白尿, 糸球体濾過量

Abstract

The Committee on Diabetic Nephropathy revised the classification of diabetic nephropathy in view of the current status of eGFR and CKD in Japan. To make revisions for the classification of diabetic nephropathy 2014, the Committee carefully evaluated the report of the Research Group on Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. The major revisions made were as follows: 1. eGFR can be used for the evaluation of GFR; 2. In stage 3 (overt nephropathy), A and B were combined; 3. Stage 4 (renal failure) was defined as GFR less than 30 mL/min/1.73 m², regardless of albuminuria; and 4. The importance of differential diagnosis was stressed in all stages.

はじめに

糖尿病性腎症から慢性透析療法に導入される患者は、1998年から第1位となりその後は増加の一途を辿ったが、この数年はプラトーになりつつある。しかし、CKDのかなりの部分を糖尿病性腎症が占めており、未だに透析療法導入疾患の原疾患として他の腎臓病と比較しても突出していることも事実である¹。その結果、慢性透析療法に係る医療費は増大しており、医学的かつ社会的問題であることが指摘されている。

糖尿病性腎症病期分類に関しては、旧厚生省糖尿病調査研究班で作成され²糖尿病性腎症合同委員会で改訂された分類³が、現在我が国で広く用いられている。しかし、CKDの概念が提唱され、CKDステージ分類⁴が登場した時点で、両者が乖離する症例が存在することが明らかとなった。こ

れは従来の糖尿病性腎症病期分類が GFR (Ccr: creatinine clearance) も評価項目に入っているにも拘らず主にアルブミン尿で分類され、一方 CKD ステージ分類は GFR (eGFR) のみで分類されていることに起因していた。現在、一般臨床では GFR の評価に eGFR が繁用されるようになったこと、および 2012 年に新たに CKD 重症度分類が策定されたことを受け⁵、糖尿病性腎症合同委員会では様々な議論を行い、糖尿病性腎症病期分類を改訂することとした。

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)(表)

改訂に先立ち、厚生労働省科学研究費腎疾患対策事業「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」において、10施設、4,355例の「事前登録前向き

試験」を行い、腎イベント(eGFR 半減、透析導入)、心血管イベント、総死亡を検討した^{6,7}。その結果、以下の点が明らかとなった(尚、詳細は、厚生労働省ホームページおよび参考論文をご参照頂きたい)。

1. 正常アルブミン尿を基準とすると、微量アルブミン尿・顕性アルブミン尿に進行するに従い、上記3イベントとも有意に増加した。
2. GFR 60 mL/分/1.73 m²未満の腎機能低下例において、
 - ①腎イベントのリスクは微量アルブミン尿例で増加し、顕性アルブミン尿例でさらに増加する。
 - ②心血管イベントのリスクは微量アルブミン尿例、顕性アルブミン尿例で増加する。
 - ③総死亡のリスクは顕性アルブミン尿例で増加する。ただし、GFR 30 mL/分/1.73 m²未満では、正常アルブミン尿例、微量アルブミン尿例ともイベントリスクが増加する。

以上の結果は、真の前向き観察研究ではないこと、参加施設および症例数が限られていること、海外に比べると心血管イベントが少ないこと、など課題を残していることは事実であるが、糖尿病性腎症の予後を知る上で我が国の症例を対象とした重要な研究であると考えられる。従って、今回の病期分類の改訂においては、上記成果を参考にした。

今回の改訂にあたっては、上記研究成果以外にも、下記の点も考慮した。

1. これまで行われた大部分のランダム化比較試験が、症例登録をアルブミン尿で規定しており、GFR 主体の病期分類にすると治療エビデンスが殆ど存在しなくなること。
2. 既に、「糖尿病透析予防指導管理料」加算が、現行の病期分類に基づいて行われていること。
3. 「糖尿病性腎症治療薬に関する臨床評価ガイドライン(案)」が、現行の病期分類に基づいて策定されたこと。

以上を考慮し、糖尿病性腎症合同委員会で討論を重ねた結果、分類表自体は従来のを踏襲することとした。ただし、CKD 重症度分類の普及を鑑み、付表を作成した。尚、付表をヒートマップにしなかった理由は、上記研究では症例数が少ないことおよび透析療法中の症例が含まれていないことにある。また、この病期分類には、糖尿病症例に合併する全ての腎臓病が含まれ得るため、鑑別診断の重要性を(注)として記載した。鑑別診断に当たっては、腎生検の必要性を含め腎臓内科医との協調が必要である。さらに、進展過程が病期通りでない症例も存在するため、その

旨も(注)に記載した。そのため、(注)が多い表となった。尚、糖尿病治療薬の増加を考慮し、下段に【重要な注意事項】を追記した。

糖尿病性腎症病期分類(改訂)の主要変更点を下記にまとめる。

1. 病期分類に用いる GFR を eGFR に変更したこと。
2. 病期を、正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿、腎不全、と単純化したこと。
3. 従来の3期 A と B(顕性腎症前期・後期)の区分は行わないこと(1 g/日の蛋白尿で分類する根拠に乏しい)としたこと。
4. GFR 30 mL/分/1.73 m²未満を全て腎不全としたこと(従来の定義を日本腎臓学会の分類⁸を参考に数値化した)。逆に腎不全以外は、GFR 30 mL/分/1.73 m²以上と規定したこと。
5. 括弧内の文言(早期腎症期など)を削除する案も検討したが、広く認知されていることに鑑み、今回は残すことにした。
6. いずれの病期も鑑別診断の重要性を強調したこと。

また、American Diabetes Association では、Clinical Practice Recommendations 2013 において、microalbuminuria と macroalbuminuria の区別を廃し、30 μg/mg Cr(=mg/g Cr)以上のアルブミン尿を、Increased urinary albumin excretion と呼ぶことを提唱した⁹。しかし、Clinical Practice Recommendations 2014 では、この提唱を残しつつも、microalbuminuria を persistent albuminuria 30-299 mg/24h、macroalbuminuria を persistent albuminuria ≥300 mg/24h と呼ぶことを新たに提唱している¹⁰。すなわち、米国では一般臨床で「微量アルブミン尿」、「顕性アルブミン尿」の呼称がなくなる訳であるが、論文から消去を求められている訳ではなく、我が国では現時点で広く用いられている用語であるため、拙速な追従は混乱を招くと考え、この呼称は残すこととした。

尚、現在我が国では多施設共同前向き研究として、JDCP study (Japan Diabetes Complication and the Prevention prospective study)、日本腎臓学会レジストリー研究、JDDM (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group) 研究や、ランダム化比較試験として、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) が進行中であり、これらの成果が得られ、今回改訂した病期分類をさらに改訂する必要があると判断された場合は、速やかに改訂作業を行う予定である。

表 糖尿病性腎症病期分類 2014^{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]）

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得るため、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上で、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拘わらず、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当たっては、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。

付表：糖尿病性腎症病期分類 2014 と CKD の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/1.73m ²)	≥90			
	60~89	第 1 期	第 2 期	第 3 期
	45~59	(腎症前期)	(早期腎症期)	(顕性腎症期)
	30~44		第 4 期	
	15~29		(腎不全期)	
<15 (透析療法中)		第 5 期 (透析療法期)		

結 語

従来の糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類との齟齬を解消すべく、糖尿病性腎症病期分類を改訂した。尚、本病期分類(改訂)は、既に2014年1月10日、糖尿病性腎症合同委員会構成学会のホームページに掲載した。また、改訂は今後も行われるであろうが故に、本報告をもって、本改訂分類を「糖尿病性腎症病期分類2014」と呼称したい。

謝 辞

糖尿病性腎症病期分類2014作成に当たって参考にさせて頂いた、厚生労働省科学研究費腎疾患対策事業「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」にご協力頂いた先生方に深謝申し上げます。

利益相反

羽田勝計

講演料：日本ベーリンガーインゲルハイム、田辺三菱製薬、ノボノルディスクファーマ、第一三共、大正製薬、サノフィ、MSD、アステラス製薬、協和発酵キリン、興和創薬、武田薬品工業、ノバルティスファーマ

奨学(奨励)寄付：アステラス製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、日本イーライリリー、ノボノルディスクファーマ、MSD、日本ベーリンガーインゲルハイム

宇都宮一典

講演料：MSD株式会社、協和発酵キリン株式会社、興和創薬株式会社、サノフィ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ノボ・ノルディスクファーマ株式会社

研究費・助成金：MSD株式会社、協和発酵キリン株式会社、興和創薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社

古家大祐

講演料：田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、第一三共、MSD、アステラス製薬

研究費・助成金：アステラス製薬、森永製菓、塩野義製薬

奨学(奨励)寄付：田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、第一三共、MSD、アステラス製薬、日本たばこ、協和発酵キリン、ノバルティスファーマ

馬場園哲也

講演料：協和発酵キリン、MSD、中外製薬

守屋達美

旅費・贈答品：アステラス製薬、武田薬品工業、ノボノルディスクファーマ、第一三共

榎野博史

報酬額：帝人ファーマ株式会社(治験調整医師)

講演料：アステラス製薬、MSD、武田薬品、田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー、アヴィー、日本ベーリンガーインゲルハイム、第一三共、協和発酵キリン、大日本住友製薬、ノバルティスファーマ

研究費・助成金：岡山県地域医療実践事業

奨学(奨励)寄付：アステラス製薬、第一三共、MSD、武田薬品、協和発酵キリン、田辺三菱製薬、大日本住友製薬、持田製薬、ノボノルディスクファーマ

木村健二郎

講演料：大日本住友製薬、帝人ファーマ、ファイザー製薬、第一三共

原稿料：南江堂

奨学(奨励)寄付：大塚製薬、武田薬品工業、帝人ファーマ、日本ベーリンガーインゲルハイム、バクスター、積水メディカル

和田隆志

講演料：第一三共株式会社

奨学(奨励)寄付：中外製薬株式会社

小川 晋

講演料：第一三共株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノボノルディスク株式会社

奨学(奨励)寄付：第一三共株式会社

稲葉雅章

講演料：小野薬品工業、大正富山医薬品、中外製薬株式会社、MSD、バイエル薬品株式会社、協和発酵キリン株式会社、ファイザー、第一三共株式会社

研究費・助成金：バイエル薬品株式会社、協和メディックス株式会社

奨学(奨励)寄付：アステラス製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社

菅野義彦

講演料：協和発酵キリン、大塚製薬

奨学(奨励)寄付：中外製薬

旅費贈答品：アボットジャパン

重松 隆

講演料：バイエル薬品(株)、中外製薬(株)、協和発酵キリン(株)

研究費・助成金：バイエル薬品(株)

政金生人

講演料：協和発酵キリン、東レメディカル

本田佳子

原稿料：医歯薬出版株式会社

参考文献

1. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 一般社団法人日本透析医学会 統計調査委員会 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
2. 平成3年度 糖尿病調査研究報告書. 320頁.
3. 吉川隆一(世話人) 糖尿病性腎症に関する合同委員会報告. 1. 糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改訂について. 糖尿病 44: 623, 2001.
4. CKD診療ガイド. 日腎会誌 49: 767, 2007.
5. CKD診療ガイド2012. 日腎会誌 54: 1047, 2012.
6. 厚生労働省科学研究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」平成21-23年度総合研究報告書, pp1-44 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
7. 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, Min-

- istry 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] PMID : 24132561
8. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎会誌 39 : 1-37, 1997.
9. Clinical Practice Recommendations 2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl 1) : S3, S35, 2013.
10. Clinical Practice Recommendations 2014. *Diabetes Care* 37 (Suppl 1) : S4, S43-44, 2014.