

## サキサグリプチン療法における尿中L-FABP 及び尿中アルブミンの推移の検討

中 内 憲 二

清和病院泌尿器科

(受付 平成 28 年 12 月 16 日)

### RENAL-PROTECTIVE EFFECT OF SAXAGLIPTIN ON CHARACTERISTICS OF URINARY ALBUMIN AND URINARY LIVER-TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN

Kenji NAKAUCHI

*Department of Urology, Seiwa Hospital*

Background: Recent evidence revealed that inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 inhibitors) may exhibit a protective effect against diabetic nephropathy. Urinary liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), a renal biomarker, correlates with the severity of tubulointerstitial damage. The ability of renal biomarkers to reflect the renal protective effect of a DPP-4 inhibitor remains unclear. Therefore, the study was performed to evaluate the characteristics of urinary albumin and L-FABP as renal biomarkers reflecting the renal protective effect of a DPP-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes and normal renal function or mild renal impairment.

Patients and methods: Patients with type 2 diabetes patients and normal renal function or mild renal impairment received the DPP-4 inhibitor saxagliptin for at least 12 weeks and were retrospectively analyzed. Changes in urinary albumin and L-FABP after administration of saxagliptin and the relevancy of both biomarkers were evaluated.

Results: The subjects were 17 patients with type 2 diabetes. Data obtained before treatment were median age, 70 years; HbA1c, 6.8%; estimated glomerular filtration rate, 80.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; urinary albumin, 6.56 mg/g creatinine; and L-FABP, 2.13 µg/g creatinine. After treatment with saxagliptin, significant decreases were observed: blood glucose, -24.4% (p=0.0027); HbA1c, -12.9% (p=0.003); and urinary albumin, -21.3% (p=0.0002). However, the decrease in L-FABP (-3.8%) was not significant. A significant correlation was found between urinary albumin and L-FABP, and multivariate regression analysis showed that urinary albumin and L-FABP were significant variables for each other before treatment with saxagliptin. However, these relationships disappeared after treatment.

Conclusion: The present study indicates that L-FABP does not, with sensitively, reflect the renal protective effect of a DPP-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes and normal renal function or mild renal impairment.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:37-44)

Key words : saxagliptin, urinary L-FABP, urinary albumin, type 2 diabetes

## I. 緒 言

厚生労働省の調査によると国内の糖尿病患者は平成20年237万人、平成23年270万人、平成26年は316万人とされ、増加の一途をたどっている<sup>1)</sup>。糖尿病性腎症は透析導入の原因疾患の43%強を占め<sup>2)</sup>、その予防は重要な課題となっており、厚生労働省は糖尿病性腎症重症化予防プログラムの中で積極的な尿中アルブミン (U-Alb) の測定を推奨している<sup>3)</sup>。糖尿病性腎症患者を対象としたコホート研究では、早期からの管理がU-Albの減少及び糖尿病性腎症の予後を改善することが示され<sup>4)5)</sup>、日本腎臓学会及び日本糖尿病学会による糖尿病性腎症早期診断基準においてもU-Albを用いた評価が示されている<sup>6)</sup>。U-Albは糸球体障害及び尿細管障害を反映するとされているが<sup>7)-10)</sup>、近年、尿細管障害を反映するバイオマーカーとして、尿中L型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) が臨床応用されている。L-FABPはヒトの近位尿細管上皮細胞の細胞質に発現する低分子蛋白で、尿細管間質障害を惹起・進行させる高血糖、蛋白尿、虚血などが生じると尿中への排泄が増加するとされ<sup>11)12)</sup>、2型糖尿病患者を対象とした研究において、L-FABPの高値は腎症進行の有意な危険因子であることが報告されている<sup>13)</sup>。

一方、2型糖尿病治療において血糖降下剤として広く用いられているDipeptidyl Peptidase-4阻害剤 (DPP-4阻害剤) のPleiotropicな作用として、血糖低下とは独立した腎保護作用が報告されており<sup>14)-16)</sup>、臨床においてはU-Albを指標とした検討がなされている<sup>17) 18)</sup>。しかしながら、これまでにDPP-4阻害剤の腎保護作用をL-FABPを指標として検討した報告は限定的であり、腎機能が正常から軽度低下した2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害剤投与によるU-Alb及びL-FABPの両バイオマーカーの変化については明らかではない。また、これらのバイオマーカーの測定により腎機能低下の初期において腎障害が糸球体又は尿細管のいずれを中心として生じるのかを推測することが可能である。これらを背景として、腎機能が正常から軽度低下した2型糖尿病患者を対象として、サキサグリプチン投与時のU-Alb及びL-FABPの変化、また、両バイオマーカーの関連

性を後方視的に検討した。

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を順守し、清和病院 (当院) の倫理委員会の承認を得て実施した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

平成27年12月から平成28年6月において、当院で腎機能が正常から軽度低下した2型糖尿病に対してサキサグリプチン (オングリザ®) 5 mg/日を12週間以上投与した患者を対象として後方視的な検討をおこなった。観察期間を12週間として、期間中に血糖及び腎機能に影響する薬剤及び治療の変更のない患者を評価対象とした。以下に該当する患者は除外した。

- ・他の血糖降下薬及びインスリンを投与されている患者
- ・糖尿病性腎症以外の腎疾患を合併している患者
- ・慢性腎不全の患者 (血液透析患者, eGFR<30 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 尿中アルブミン300 mg/日以上)
- ・重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1型糖尿病の患者
- ・重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者

### 2. 方法

診療録より抽出した対象患者のデータを観察期間を12週間として、サキサグリプチン投与前後のU-Alb及びL-FABP及び両バイオマーカーの関連性を検討した。

#### 1) 治療前後の各検査値の変化

サキサグリプチン治療前後の体重, 血圧, 随時血糖, HbA1c, 総コレステロール (TC), 血清クレアチニン (SCr), eGFR, L-FABP, U-Alb及びその変化量を算出した。腎バイオマーカーの変化と血糖変化との独立性を確認するために、両バイオマーカーの変化量と随時血糖及びHbA1cの変化量の相関を評価した。

#### 2) 治療によるU-AlbとL-FABPへの影響

治療前のU-Alb及びL-FABPの単相関を評価した。また、治療前及び治療後のU-Albへの影響因子について、性別, 年齢, 体重, SBP, HbA1c, TC, eGFR, L-FABP, 降圧薬投与の有無を独立

変数としてステップワイズ法による多変量解析を行った。同様にL-FABPへの影響因子について、性別、年齢、体重、HbA1c、TC、eGFR、U-Alb、降圧薬投与の有無を独立変数として評価した。サキサグリプチン投与によるU-Alb及びL-FABPへの影響を検討するために、両者について治療前値と治療後の変化量の相関を評価した。また、両者の変化量の相関を評価した。L-FABPの測定は尿中のヒトL型脂肪酸結合タンパク質測定キットを用いた。eGFRは以下の式を用いて性別、年齢、SCrより算出した<sup>19)</sup>。

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times SCr \text{ (-1.094)} \\ \times \text{Age (-0.287) (女性の場合} \times 0.739\text{)}$$

### 3. 統計解析

記述統計量は症例数 (%), 中央値 [四分位範囲] で表記した。治療前後の各検査値の比較にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。バイオマーカー及びその変化量の相関についてはSpearmanの順位相関係数を用いて評価した。U-Alb及びL-FABPへの影響因子はステップワイズ法による

多変量解析を用いた。統計解析はJMP ver12.0 (SAS institute, USA) を用いて、有意水準は両側で0.05とした。

## III. 結 果

### 1. 患者背景

対象患者の背景をTable 1に示す。年齢の中央値は70歳で男性比は52.9%であった。各検査値の中央値 [四分位範囲] はHbA1c 6.8 [6.3, 9.1] %, eGFR 80.5 [63.7, 134.4] (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), L-FABP 2.13 [1.49, 2.51] (µg/g Cr), U-Alb 6.56 [4.5, 26.9] (mg/g Cr) で、eGFRは90 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 以上の患者が47.1%, U-Albは30 (mg/g Cr) 未満の患者が76.5%を占めた。10例 (58.8%) で降圧薬が投与されていた。

### 2. サキサグリプチン治療による各検査値の変化

サキサグリプチン治療前後の各検査値の変化をTable 2に示す。治療後、血糖値及びHbA1cの変化率はそれぞれ-24.4%及び-12.9%で有意に低下

Table 1. Patients background

n	17
Age, median [IQR]	70 [63.5, 84.5]
Gender (men), n (%)	9 (52.9%)
Body weight (kg), median [IQR]	64.8 [52.5, 70.6]
SBP (mmHg), median [IQR]	134 [116, 151]
DBP (mmHg), median [IQR]	70 [66, 83]
Blood glucose (mg/dL), median [IQR]	184 [125.5, 319.5]
HbA1c (%), median [IQR]	6.8 [6.3, 9.1]
TC (mg/dL), median [IQR]	182 [161, 199]
SCr (mg/dL), median [IQR]	0.57 [0.43, 0.75]
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), median [IQR]	80.5 [63.7, 134.4]
eGFR Classification (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n(%)	
≥90	8 (47.1%)
≥60, <90	7 (41.2%)
<60	2 (11.8%)
L-FABP (µg/g Cr), median [IQR]	2.13 [1.49, 2.51]
U-Alb (mg/g Cr), median [IQR]	6.56 [4.5, 26.9]
U-Alb (mg/g Cr), classification, n (%)	
< 30	13 (76.5%)
≥30, < 60	3 (17.6%)
≥60	1 (5.9%)
Anti-hypertensive drugs, n (%)	
CCB	6 (35.3%)
ARB	2 (11.8%)
ACE inhibitors	2 (11.8%)

IQR: inter quartile range, TC : total cholesterol, SCr: serum creatinine, L-FABP: liver-type fatty acid binding protein, U-Alb: urinary albumin, CCB: Ca channel blocker, ARB: angiotensin II receptor blocker, ACE inhibitors: angiotensin - converting enzyme inhibitor

Table 2. Change in clinical laboratory data

	n	median [IQR]		Change	Change rate %	p value
		Before treatment	After treatment			
Body weight (kg)	17	64.8 [52.5, 70.6]	64.9 [51.6, 71.3]	-0.2 [-1.7, 1.7]	-0.29 [-2.62, 2.98]	0.89
SBP (mmHg)	17	134.0 [116.0, 151.0]	128.0 [122.0, 133.0]	-6.0 [-25.0, 6.0]	-5.4 [16.5, 5.0]	0.16
DBP (mmHg)	17	70.0 [66.0, 83.0]	66.0 [61.0, 77.0]	-2.0 [-23.0, 7.0]	-2.9 [-27.7, 10.0]	0.46
Blood glucose (mg/dL)	17	184.0 [125.5, 319.5]	150.0 [112.5, 167.0]	-40.0 [-166.0, -6.0]	-24.4 [-51.5, -5.1]	0.002
HbA1c (%)	17	6.8 [6.3, 9.1]	6.6 [6.0, 6.9]	-0.8 [-1.9, -0.1]	-12.9 [-21.0, -0.7]	0.003
TC (mg/dL)	17	182.0 [161.0, 199.0]	178.0 [151.5, 198.5]	-4.0 [-21.0, 18.0]	-2.2 [-10.7, 12.0]	0.63
SCr (mg/dL)	17	0.57 [0.48, 0.81]	0.57 [0.43, 0.75]	-0.04 [-0.14, 0.06]	-7.1 [-21.7, 8.8]	0.27
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	17	88.5 [68.0, 113.7]	80.5 [63.7, 134.4]	6.2 [-5.7, 20.8]	8.4 [-8.8, 30.7]	0.17
L-FABP (μg/g Cr)	17	2.13 [1.49, 2.51]	1.65 [1.42, 1.94]	-0.07 [-0.88, 0.54]	-3.8 [-37.8, 46.7]	0.54
U-Alb (mg/g Cr)	17	6.56 [4.50, 26.90]	5.65 [3.99, 7.05]	-1.22 [-20.07, -0.57]	-21.3 [-73.1, -10.9]	0.0002

IQR: inter quartile range, TC : total cholesterol, SCr: serum creatinine, L-FABP: liver-type fatty acid binding protein, U-Alb: urinary albumin

Table 3. Correlations between renal biomarkers and blood glucose related makers

	ΔHbA1c (%)		Δblood glucose (mg/dL)	
	r*	p value	r*	p value
ΔU-Alb (mg/g Cr)	-0.2955	0.2495	-0.3015	0.2396
ΔL-FABP (μg/g Cr)	-0.1655	0.5255	0.0049	0.9851

\*: Spearman's rank correlation coefficient, Δ: amount of change, U-Alb: urinary albumin, L-FABP: liver-type fatty acid binding protein

Table 4. Influencing factors on U-Alb and L-FAB

Influencing factors on U-Alb							
Before treatment				After treatment			
Variables	Estimates	F value	p value	Variables	Estimates	F value	p value
Gender (men)	-4.992	2.239	0.15	Gender (men)	-0.885	7.156	0.019
Age	0	0.038	0.84	Age	0	0.045	0.83
Body weight	0	1.003	0.33	Body weight	0	0.218	0.64
SBP	0	1.344	0.27	SBP	0.086	9.675	0.008
HbA1c	0	0.19	0.67	HbA1c	0	0.073	0.79
TC	0	0.006	0.94	TC	0	0.001	0.97
eGFR	0	0.235	0.64	eGFR	0	0.007	0.93
L-FABP	3.617	20.55	0.0004	L-FABP	0	0.012	0.92
Anti-hypertensive drug	0	0.234	0.6	Anti-hypertensive drugs	-0.9	7.488	0.017

Influencing factors on L-FABP							
Before treatment				After treatment			
Variables	Estimates	F value	p value	Variables	Estimates	F value	p value
Gender (female)	-1.318	4.145	0.062	Gender (female)	-0.788	5.595	0.034
Age	0	0.001	0.98	Age	0.098	12.31	0.0039
Body weight	0	0.493	0.49	Body weight	0	0.113	0.74
SBP	-0.0384	2.769	0.12	SBP	0	0.255	0.62
HbA1c	0	0.266	0.61	HbA1c	0	0.046	0.83
TC	0	0.2	0.66	TC	0	0.01	0.92
eGFR	0	0.305	0.59	eGFR	0	0.181	0.68
U-Alb	0.161	22.32	0.0004	U-Alb	0	0.354	0.56
Anti-hypertensive drug	0	0.002	0.97	Anti-hypertensive drug	-0.572	3.97	0.067

U-Alb: urinary albumin, L-FABP: liver-type fatty acid binding protein

した。腎機能マーカーではU-Albは-21.3%の有意な低下をみとめ、L-FABPの変化率は-3.8%で有意な変化はみとめなかった。その他、体重、血圧、SCr、eGFR、総コレステロールには有意な変化をみとめなかった。

治療前後のU-Alb及びL-FABPの変化量と随時血糖及びHbA1cの変化量には有意な相関はみとめられず、治療後の腎バイオマーカーの変化は血糖及びHbA1cと独立した変化であった (Table 3)。

### 3. 治療によるU-Alb及びL-FABPへの影響

サキサグリプチン投与前のL-FABPとU-Albには有意な相関がみとめられた (Fig. 1A)。両バイオマーカーの治療前及び後の影響因子に関する多変量解析をTable 4に示す。治療前において、U-Alb及びL-FABPは互いに有意な影響因子であったが、治療後は有意性は消失した。治療後のL-FABPに影響する因子として年齢、性別が抽出された。これらの因子別にサキサグリプチン治療

前後のL-FABP変化率を算出した結果、性別では、男性:+6.9% [-61.7, 46.7]、女性:-22.4% [-38.9, 67.8]、年齢別では、70歳未満:+6.9% [-35.4, 43.0]、70歳以上:-22.4% [-22.4, 90.4]であった (data not shown)。治療前U-AlbとU-Albの変化量及び治療前L-FABPとL-FABP変化量にはそれぞれ有意な相関がみとめられ、両バイオマーカーは治療前値依存的に低下した (Fig. 1B, 1C)。また、U-Alb変化量とL-FABP変化量には有意な相関はみとめられなかった (Fig. 1D)。

## IV. 考 察

腎機能が正常から軽度低下した2型糖尿病患者を対象として、サキサグリプチンを投与し、治療前後のU-Alb及びL-FABPの変化を検討した。治療前のU-AlbとL-FABPには有意な相関がみとめられ、互いに有意な影響因子であった。サキサグ

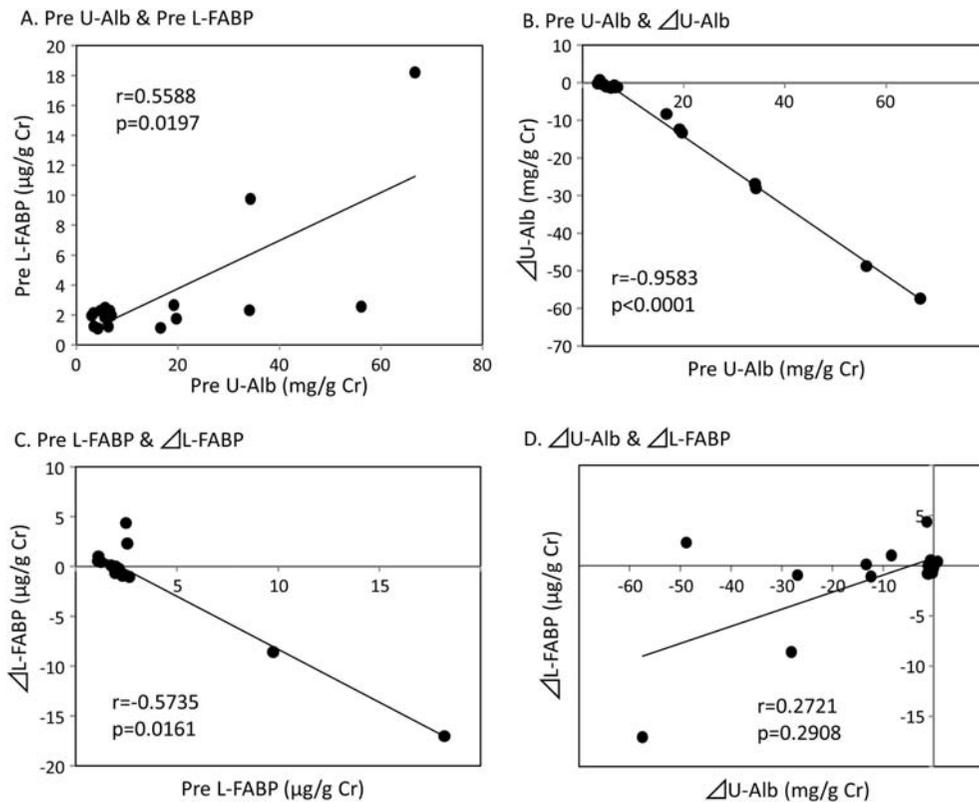


Fig.1. Correlations on renal biomarkers

U-Alb: urinary albumin, L-FABP: liver-type fatty acid binding protein, Pre U-Alb : before treatment U-Alb, Pre L-FABP : before treatment L-FABP,  $\Delta$  U-Alb : amount change in U-Alb,  $\Delta$  L-FABP : amount change in L-FABP

リプチン投与後のU-Alb及びL-FABPの変化率はそれぞれ、 $-21.3\%$  ( $p=0.0002$ )、及び $-3.8\%$  ( $p=0.5477$ )であった。両バイオマーカーともに治療前値と治療前後の変化量には有意な相関をみとめ、いずれも治療前値依存的に低下したが、U-Albの変化量とL-FABPの変化量には有意な相関はみとめられなかった。これらの結果より、サキサグリプチン治療によりU-Alb及びL-FABPは投与前値依存的に低下するが、本研究の対象である腎機能が正常から軽度低下した集団においては、腎バイオマーカーとしての感度はU-Albが高いこと、また、腎機能低下の初期においては、治療前のL-FABPは低値であり、糸球体障害の関与が尿細管障害と比較して、相対的に高い可能性が示唆された。

U-Albは糸球体障害及び尿細管障害を反映し<sup>7-10)</sup>、L-FABPは尿細管障害を反映するとされている<sup>11)12)</sup>。今回の結果の背景として、2つの可能性が考えられる。ひとつには、DPP-4阻害剤による腎保護作用が主に糸球体に作用した結果として、L-FABPでは検出可能な変化に至らなかった可能性がある。ふたつめとして、尿細管間質障害は末期腎不全のfinal common pathwayとされており<sup>20) 21)</sup>、今回の検討症例は腎機能が正常から軽度低下例でL-FABPは相対的に低値であり尿細管障害の変化の検出に至らなかった可能性が考えられる。

DPP-4阻害剤の腎保護作用は血糖値とは独立した<sup>14)-16) 22)</sup> クラスエフェクトと考えられている。今回の検討においても治療前後のU-Alb及びL-FABPの変化量は、血糖及びHbA1cの変化量との関連性がみられず、また、血圧にも有意な変化がみとめられなかったことから、DPP-4阻害剤の作用であると考えられた。DPP-4阻害剤の腎保護作用の全容は明らかではないが、DPP-4自体は膵臓のほか、腎を含むあらゆる組織に発現し、糖尿病ではそのアップレギュレーション生じること<sup>15)</sup>、また、非臨床の検討では、DPP-4阻害剤による腎組織へのマクロファージの浸潤抑制、糸球体障害の抑制、尿中アルブミンの低下、糸球体硬化の抑制、炎症に関与するTGF- $\beta$ 発現の抑制、糸球体間質線維化抑制などが示されている<sup>14)-16) 22)</sup>。これらの作用が臨床において糸球体及び尿細管のいずれを主体として作用発現するのかが不明であるが、今回の検討において、尿細管障害を反映する

とされるL-FABPの明らかな低下がみとめられなかったことはサキサグリプチンの作用が糸球体への作用を主体とするものであった可能性が考えられる。

第二の可能性としては腎機能低下のステージによる違いが考えられる。U-Albが糸球体障害及び尿細管障害を反映する理由としては、糸球体から濾過されたアルブミンが尿細管で再吸収されること<sup>10)</sup>、また、アルブミン自体が尿細管を障害すること<sup>10) 21) 23)-25)</sup>が示されている。これは腎障害を生じる初期の変化としては糸球体の関与を示唆するものである。Chouらは、平均eGFR 86.4 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の2型糖尿病患者を対象とした20ヵ月のフォローアップにおいて、U-Albは有意に増加したが、L-FABPには有意な変化がみられなかったとし、その背景として腎障害は最初にアルブミン尿につながる糸球体の変化が生じ、長期的な変化は尿細管間質障害による可能性をあげている<sup>20)</sup>。Hattoriは平均eGFR 73.3 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の集団を対象としてシタグリプチンを投与し、U-Albの有意な低下を報告している<sup>18)</sup>。また、Groopらは平均eGFR 83.6 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の集団を対象としてリナグリプチンを投与し、U-Albの有意な低下を報告している<sup>17)</sup>。一方、Sagaraらは平均eGFR 43.5 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の集団を対象としてテネリグリプチン及びシタグリプチンを投与した結果、両薬剤ともにU-Albは有意な変化をみとめず、テネリグリプチンではL-FABPの有意な低下を報告している<sup>26)</sup>。これらの知見は、少なくともU-Albは腎機能が正常から軽度低下例においてDPP-4阻害剤の腎保護作用を反映すること、また、腎機能低下がさらに進んだ例ではL-FABPの方が鋭敏に反映する可能性を示唆するもので、Chouらの説と矛盾しない知見である。今回の対象患者のeGFRの中央値は80.5 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)で全体として腎機能は正常から軽度低下の症例が中心であり、Chouらの説に従うと尿細管障害の影響が相対的に少ない可能性があり、U-Albは有意に低下し、L-FABPには明らかな変化がみとめられなかったことは前述のDPP-4阻害剤の報告<sup>17) 18) 26)</sup>とも一致する結果である。また、症例数の限界から有意ではないが、L-FABPの変化量(中央値)は70歳未満の患者で+6.9%であったのに対して、

相対的に腎機能の低下が推測される70歳以上の患者では-22.4%であったことは、L-FABPは腎機能低下が今回の症例よりも進展したケースにおいては腎機能障害又は治療による効果を反映する可能性を示唆するものと考えられる。これらを考慮すると、DPP-4阻害剤による腎保護作用を鋭敏に反映するバイオマーカーは腎機能低下のステージにより異なり、今回の対象患者においてはサキサグリブチンによる作用をU-Albは反映し、L-FABPは反映しなかった可能性が考えられる。

U-Albは腎症予防における中心的なバイオマーカーでU-Alb<30(mg/g Cr)は正常値とされている。一方、生検による腎障害所見がみられてもU-Albが正常のケースが少なからず存在すること<sup>27)</sup><sup>28)</sup>、また、正常範囲であってもU-Alb値が予後のeGFRの低下と関連するとの報告もあり<sup>29)</sup>、30(mg/g Cr)をカットオフ値として用いる限界も存在する<sup>30)</sup>。したがって2型糖尿病患者に血糖降下剤として用いるDPP-4阻害剤のpreiotropicな作用を腎症発症前の患者集団において検討することは腎症予防の観点から臨床的な意義があると考えられる。本研究では、腎機能が正常から軽度低下した患者集団においてサキサグリブチンを投与し、U-AlbはL-FABPと比較して鋭敏な変化を示した。U-Alb及びL-FABPはいずれも重要な腎バイオマーカーであるが、治療効果や病態の変化の検出は腎障害のステージによって異なる可能性が示唆された。

本研究は後方視的な検討であり、すべての交絡因子を排除することは困難である。また、症例数に伴う解析上の限界があり、これらを考慮した結果の解釈が必要である。

## V. 結 語

腎機能が正常から軽度低下した2型糖尿病患者に対してサキサグリブチンを投与した結果、U-Albは有意に低下したが、L-FABPは明らかな変化を示さなかった。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) 総務省統計局. 政府統計 e-Stat.  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do?method=init> [accessed 2016-12-10]
- 2) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況.  
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2014.html> [accessed 2016-12-10]
- 3) 厚生労働省. 糖尿病重症化予防プログラム.  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000121935.html> [accessed 2016-12-10]
- 4) Yamada T, Komatsu M, Komiya I, Miyahara Y, Shima Y, Matsuzaki M, et al. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2733-8.
- 5) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 2983-7.
- 6) 猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美, 片山茂裕, 岩本安彦, 堺秀人 ほか. 日本腎臓学会・日本糖尿病学会糖尿病性腎症合同委員会報告 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. *日腎会誌*. 2005; 47: 767-9.
- 7) Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, van Goor H, van Oeveren W, de Jong PE, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 975-81.
- 8) Nauta FL, Scheven L, Meijer E, van Oeveren W, de Jong PE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers in individuals with progressive albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1106-14.
- 9) Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, Timar R, Velciov S, Ionita I, et al. Urinary Biomarkers in the Assessment of Early Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 4626125.
- 10) Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 481520.
- 11) Tanaka T, Doi K, Maeda-Mamiya R, Negishi K, Portilla D, Sugaya T, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol*. 2009; 174: 1203-11.
- 12) 池森敦子, 菅谷健, 木村健二郎. 新規に保険収載された尿中バイオマーカー: 尿中L型脂肪酸結合蛋白(L-FABP). *Mod Media*. 2012; 58: 123-6.
- 13) Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of

- type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011; 34: 691–6.
- 14) Alter ML, Ott IM, von Websky K, Tsuprykov O, Sharkovska Y, Krause-Relle K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 36: 119–30.
  - 15) Haluzik M, Frolik J, Rychlik I. Renal Effects of DPP-4 Inhibitors: A Focus on Microalbuminuria. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 895102.
  - 16) Higashijima Y, Tanaka T, Yamaguchi J, Tanaka S, Nangaku M. Anti-inflammatory role of DPP-4 inhibitors in a nondiabetic model of glomerular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 308: F878–87.
  - 17) 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: 3460–8.
  - 18) Mori H, Okada Y, Arao T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014; 5: 313–9.
  - 19) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53: 982–92.
  - 20) Chou KM, Lee CC, Chen CH, Sun CY. Clinical value of NGAL, L-FABP and albuminuria in predicting GFR decline in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One*. 2013; 8: e54863.
  - 21) Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med*. 2004; 43: 9–17.
  - 22) Uchii M, Kimoto N, Sakai M, Kitayama T, Kunori S. Glucose-independent renoprotective mechanisms of the tissue dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, saxagliptin, in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2016; 783: 56–63.
  - 23) Zhuang Y, Hu C, Ding G, Zhang Y, Huang S, Jia Z, et al. Albumin impairs renal tubular tight junctions via targeting the NLRP3 inflammasome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 308: F1012–9.
  - 24) Jheng HF, Tsai PJ, Chuang YL, Shen YT, Tai TA, Chen WC, et al. Albumin stimulates renal tubular inflammation through an HSP70-TLR4 axis in mice with early diabetic nephropathy. *Dis Model Mech*. 2015; 8: 1311–21.
  - 25) Guo JK, Marlier A, Shi H, Shan A, Ardito TA, Du ZP, et al. Increased tubular proliferation as an adaptive response to glomerular albuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 429–37.
  - 26) Sagara M, Suzuki K, Aoki C, Tanaka S, Taguchi I, Inoue T, et al. Impact of teneligliptin on oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: a case-control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 76.
  - 27) Moriya T, Suzuki Y, Inomata S, Iwano M, Kanauchi M, Haneda M. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014; 2: e000029.
  - 28) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, et al. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3655–62.
  - 29) Babazono T, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Ohta M, Suzuki K, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1518–20.
  - 30) Chida S, Fujita Y, Ogawa A, Hayashi A, Ichikawa R, Kamata Y, et al. Levels of albuminuria and risk of developing macroalbuminuria in type 2 diabetes: historical cohort study. *Sci Rep*. 2016; 6: 26380.