

糖尿病とCKD

執筆者 日本臨床内科医会 内分泌・代謝班
清野 弘明 先生(せいの内科クリニック)

Q & A 中田 邦也 先生(中田医院 院長)



清野先生



中田先生

はじめに

透析導入の原因疾患として糖尿病は第1位をしめ、年間約1万5000人前後が新規に透析導入となっている。しかし、糖尿病患者での腎疾患・腎不全は、糖尿病が原因としての糖尿病性腎症からの腎不全、腎硬化症を主体とする腎疾患の併発も考慮すべき腎不全、糖尿病と他の腎疾患(糸球体腎炎など)の併発による腎不全などを鑑別する必要がある。

糖尿病性腎症の病因と病態

糖尿病性腎症の病因としては、高血糖により誘導される細胞内の生化学的異常、プロテインカイネーゼの活性化:ポリオールパスウェイの亢進、終末糖化産物(advanced glycation endproducts:AGEs)など相互に作用し腎組織の機能異常が起こる。

また腎組織での血行動態も関与し高血糖状態では浸透圧利尿により輸出細動脈に負荷がかかる。またアンジオテンシンII産生が亢進し血管収縮による血圧上昇と輸出細動脈収縮による糸球体高血圧を誘発する。

糖尿病性腎症発症の危険因子として、糖尿病(高血糖状態の期間:罹病期間)、高血圧症、高中性脂肪血症、糖尿病性腎症の感受性遺伝子の関与などが報告されている。

糖尿病に伴う腎障害(鑑別診断)

糖尿病罹病期間約10年以上、微量アルブミン尿や蛋白尿を呈すること、糖尿病網膜症(単純性網膜

症以上)を有すると糖尿病による糖尿病性腎症が疑われる。逆に、糖尿病罹病期間が5年以内、糖尿病網膜症を認めない、微量アルブミン尿が陰性でeGFRが60mL/分/1.73m²未満や血清クレアチニンが1.3mg/dL以上の場合、他の腎疾患を疑う必要がある。

高血圧の罹病期間が長期で微量アルブミン尿陰性の腎症の場合、腎硬化症を疑う必要がある。また血尿があるがタンパク尿が軽度の場合、糸球体腎炎が疑われ腎臓専門医への紹介が必要となる。

糖尿病性腎症の診断と病期分類

糖尿病性腎症の病期分類が2014年に「糖尿病性腎症病期分類2014」(表)として改定された。この病期分類は、マイクロ・マクロアルブミン尿と腎機能(GFR)の2つの指標により5つの病期に分類されている。これは、正常アルブミン尿であってもGFRが低下する例があることなどから改定された。

糖尿病性腎症の診断には、この病期分類に当てはめ、診断していく必要があり、3ヵ月に1回の微量アルブミンの検査が必要である。微量アルブミン尿は3回測定し2回陽性(30-299mg/gCr)であり他の腎症の鑑別診断を行い糖尿病性腎症2期(早期腎症期)と診断する。

糖尿病性腎症の診断と病期分類

1) 血糖コントロールの重要性

糖尿病性腎症の発症には、高血糖、高血圧、高中

性脂肪血症が関与するためこれらに対する介入が大切である。インスリン治療2型糖尿病患者を、強化インスリン治療群と通常療法群に分け、細小血管障害の発症や進展を前向き研究したKumamoto Studyの解析からHbA1c 6.9%未満の血糖コントロールが腎症の発症や進展を抑制することが示された¹⁾。

2) 血圧コントロールの重要性

糖尿病状態では腎局所のレニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性化のため、輸出細動脈の収縮により糸球体濾過量の増大を起し糸球体高血圧の状態になる。このため、糸球体高血圧を是正する治療、RAS遮断薬による血圧管理が非常に重要になる。

RENAAL試験では血清クレアチニンが1.9mg/dL程度に進行した腎症患者において、ロサルタンは、プラセボに比較し血清クレアチニンの2倍化、末期腎

不全の移行を有意に減少させた。このサブ解析から腎症進展抑制には尿タンパクの減少の重要性が示唆された²⁾。降圧薬の第1選択薬はRAS遮断薬であるACE阻害薬やARBであり血圧130/80mmHg未満にならない場合にはCa拮抗薬や利尿薬の併用を行う。腎症4期となると3剤の降圧薬では血圧が目標値に達することが困難となり中枢性交感神経抑制薬の併用が効果を発揮する場合がある。

糖尿病性腎症と心血管イベントの関係

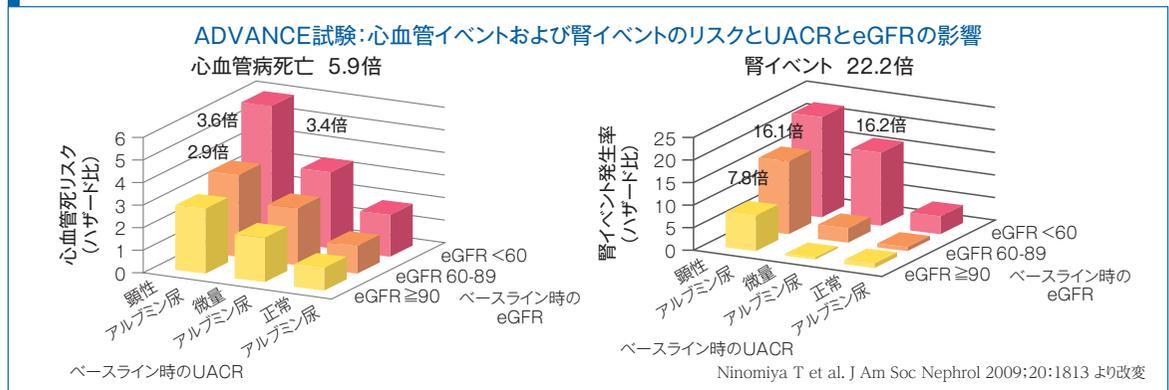
ADVANCE試験では、試験開始のベースライン時のアルブミン尿の程度とeGFRの程度から心血管イベントと腎イベントの発症が報告されている³⁾。タンパク尿とeGFR60mL/分/1.73m²未満では、正常アルブミン尿とeGFR90mL/分/1.73m²以上の

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/1.73m 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、厚生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/>)
注2: GFR 60mL/分/1.73m²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 60mL/分/1.73m²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 30mL/分/1.73m²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。
日腎会誌 2014; 56(5): 547-552

図. アルブミン尿とeGFRの低下は心血管イベントならびに腎イベントの重要なリスク因子



群に比較し心血管死亡が5.9倍となり、腎イベント(透析導入など)が22.2倍と高率に発症していく(図)。糖尿病性腎症3期、4期では心血管イベントの発症を早期から予防していく集学的治療(血圧管理、脂質管理、血糖管理、体重管理など)が必要となる。

最近の大規模臨床試験からの SGLT2 阻害薬の腎症への効果

SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンを用いた EMPA-REGアウトカムは、eGFR30mL/分/1.73m²以上の心血管イベントの既往を有する2型糖尿病患者をプラセボとエンパグリフロジン10mgと25mgの投与群に分け約3年間前向きに心血管イベントや腎症への影響を検討した試験である。この研究での腎イベントの成績を示す。顕性アルブミン尿への進展や血清クレアチニンの倍増、透析導入などがエンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比較し有意に抑制された⁴⁾。この知見からは、心血管イベントの既往を有する2型糖尿病患者でeGFR30mL/分/1.73m²以上で、糖尿病性腎症3期以上の患者にSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンを用いる治療は腎症の悪化を抑制するということになる。

またカナグリフロジンを用いたCANVAS programでもカナグリフロジンは腎症の進展を有意に抑制

した⁵⁾。以上よりSGLT2阻害薬は糖尿病性腎症の進展抑制の治療法の1つとなり得る。

まとめ

Steno2研究では、微量アルブミン尿陽性の2型糖尿病患者を、強化治療群と通常治療群に分け、強化治療群では血圧・脂質・血糖管理に加え医師・看護師・栄養士・運動トレーナーなどのチーム治療で介入し厳格管理目標の達成に努めた。その結果、腎症の進展の相対リスクは通常治療に比較し61%低下した⁶⁾。さらに介入試験21年後には、有意に総死亡率が低下した。腎症の進展抑制は大きく生命予後に影響することを再認識し治療強化を行う必要がある。糖尿病性腎症重症化予防には、Steno2研究で証明された糖尿病専門医・腎臓専門医・管理栄養士・看護師・薬剤師・運動トレーナーなどチーム医療による多因子への介入がとても重要となる。

文献

- 1) Ohkubo Y, et al: Diabetes Res Clin Pract 28:103-117, 1995
- 2) Brenner BM, et al: N Eng J Med 345:861-869, 2001
- 3) Ninomiya T, et al: J Am Soc Nephrol 20:1813-1821, 2009
- 4) Cherney DZI, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 5:610-621, 2017
- 5) Neal B, et al: N Eng J Med 377:644-657, 2017
- 6) Gaede P, et al: N Eng J Med 348:3833-3893, 2003

Q & A

Q1 糖尿病患者で微量アルブミン尿検査はどの程度の間隔で行えばいいのか？

A1 早期腎症の診断は微量アルブミンの出現によって行います。そのため少なくとも1年に1回は尿中アルブミン(随時尿)の測定が必要です。ただし保険では糖尿病性早期腎症ならびにその疑いの病名で3ヵ月に1回検査することができます。糖尿病治療中の場合、治療の効果判定にも重要ですので、リスクに応じて3~6ヵ月毎の測定が推奨されます。

Q2 糖尿病性早期腎症の発症・進展予防はどうすればいいのか？

A2 早期診断・早期治療が原則で、厳格な血圧・血糖管理が重要です。特に微量アルブミンの出現の時点で積極的治療を行うことにより腎症悪化予防が期待できます。

Q3 糖尿病性早期腎症の治療は？

A3 特に高血圧の合併例では減塩指導を行い、厳格な血圧管理(診察室血圧130-80mmHg、特に家庭血圧125-75mmHg未満)が重要です。血糖管理も重要で低血糖と体重増加を起こさない厳格な管理が必要です。ただし、高齢者では年齢を考慮した治療が必要です。