

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道医報 (2015.1) 第1156号:24-28.

糖尿病と合併症～腎症を中心に～

羽田 勝計

## 糖尿病と合併症～腎症を中心に～

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

教授 羽田 勝計



羽田教授

### はじめに

糖尿病症例数は全世界で増加し続けている。我が国も例外ではなく、2012年の調査で、「糖尿病が強く疑われる人」が950万人に達したことが報告された。現在、糖尿病の治療目標は、「健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」であり、このためには「糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）および動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症）の発症、進展の阻止」が重要とされている。この目標達成に向けて「血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態の維持」を行うことが糖尿病の治療である。すなわち、糖尿病は「合併症の病気」と言っても過言ではない。本稿では、糖尿病合併症の現状・評価・治療に関して、特に内科医にとって重要な腎症を中心に概説した。

### 1. 糖尿病性血管障害とその現状

日本糖尿病学会では、「糖尿病の死因に関する委員会」を設け、糖尿病症例の死因調査を10年ごとに行ってきた。2001年～2010年の調査は現在行われているが、1991年～2000年の調査では、第1位が悪性腫瘍、第2位が血管障害、第3位が感染症となっている<sup>1)</sup>。悪性腫瘍の中で第1位は肝臓癌であったが、日本糖尿病学会と日本癌学会との合同委員会の調査でも、膵臓癌・肝臓癌・大腸癌は非糖尿病患者に比べて頻度が有意に高く、糖尿病との関連性が示唆されている<sup>2)</sup>。血管障害の中では、虚血性心疾患と脳血管障害がほぼ同率であり、糖尿病性腎症が第3位に入っている。すなわち、糖尿病性血管障害が死因の上位を占めて

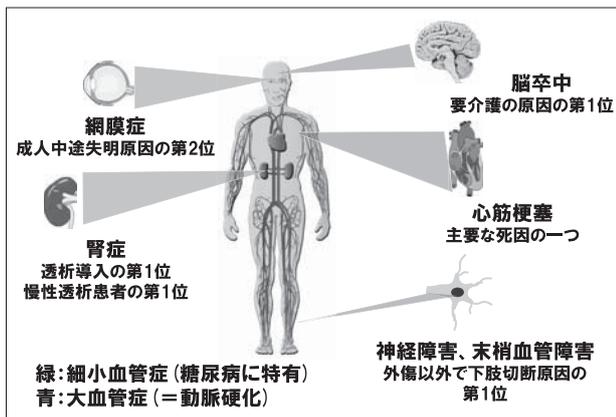


図 1. 糖尿病性血管障害の現状

いと考えられる。

糖尿病の慢性合併症は基本的に血管障害であり、障害される血管の太さにより細小血管症 (microangiopathy) と大血管症 (macroangiopathy) に分類される。細小血管症には網膜症・腎症・神経障害が含まれ、これらは糖尿病の三大合併症 (triopathy) とも呼ばれている。細小血管症は糖尿病に特異的であり、基本的に糖尿病が存在しないと発症しない。

一方、大血管症は動脈硬化症であり、糖尿病は高血圧・脂質異常症と並んで、重要な危険因子の一つである。動脈硬化症は、糖尿病がなくても発症するが、軽度の血糖値の上昇 (耐糖能障害) の段階から、その危険因子となる。当然、全身の動脈が障害されるが、イベントとしては、脳卒中・心筋梗塞・閉塞性動脈硬化症がその典型である。他に、足病変は神経障害と血流障害の複合により生ずるが、上記とは分けて記載されることが多い。

図 1 に示すように、現時点では、網膜症は後天性失明原因の第 2 位であり、腎症は透析療法導入原疾患および年末透析患者数の第 1 位である。足病変は、外傷を除くと下肢切断原因の第 1 位であり、心筋梗塞は主要死因の一つ、脳卒中は要介護原因の第 1 位である。

## 2. 糖尿病性血管障害の評価と治療

糖尿病性血管障害の評価は本来各臓器の血管を評価することであるが、臓器によりその方法・正確度が異なっていることも事実である。網膜症は網膜の血管を眼底検査で

直接観察して評価しているが故に特異度が高く、糖尿病の診断基準にも取り入れられている。その意味でも、糖尿病症例の眼科受診は必須である。腎症は後述するが、神経障害に関しては、本来は神経伝導検査が最も重要であると考えられている。しかし、神経伝導検査を全ての症例で行うことは容易ではなく、現実的には、症状・アキレス腱反射・振動覚で評価していることが現状である。ただ、これらは定量性に欠けることも事実である。

大血管症に関しては、ABI-PWV、心電図・負荷心電図、心エコー、頸部エコーなどが一般的に行われている検査ではあるが、糖尿病症例全例に定期的実施できる検査は限られている。リスクファクターの管理を含めた全身管理は、内科医全員の責務であるが、一旦心・血管イベントが生じるとその後の治療は、各々の臓器の専門医に委ねることとなる。

この意味で、糖尿病性腎症は、内科医が自ら評価・治療ができる典型的な糖尿病性血管障害であると考えられる。

## 3. 糖尿病性腎症の現状・評価と治療

### 1) 糖尿病性腎症の現状

糖尿病性腎症は、1998年より慢性透析療法導入原疾患の第 1 位であり、2011年からは慢性透析療法を受けている症例の原疾患の第 1 位となった。2013年もこの状況は続いており、透析療法導入症例の 43.8% を占めると共に、年末透析患者数の第 1 位でもある。従って、糖尿病性腎症の早期診断・早期治療は急務であると考えられる。

表 1. 糖尿病性腎症病期分類2014<sup>2)</sup>

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 <sup>2</sup> )
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30未満)	30以上 <sup>2)</sup>
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30~299) <sup>3)</sup>	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 <sup>4)</sup>
第4期 (腎不全期)	問わない <sup>5)</sup>	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://mhfw-grants.nih.go.jp/>, Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki S, 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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>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。

文献3. より引用

## 2) 糖尿病性腎症の評価と治療

現在、糖尿病性腎症の病態評価には、尿アルブミン値（尿蛋白値）と糸球体濾過量（glomerular filtration rate: GFR）が用いられている。この二つは、既に確立した評価方法であり、国際的に用いられている。今回、糖尿病性腎症の病期分類を改訂した（表1 糖尿病性腎症病期分類2014<sup>3)</sup>）が、用いている評価項目も同様である。

### ① 糖尿病性腎症の評価：尿アルブミン値

糖尿病性腎症を、尿アルブミン値の軽度の上昇（微量アルブミン尿）の出現により診断することは全世界で既に確立している。実際、2型糖尿病症例8,897例で尿アルブミン値を測定したJDDMの調査では、微量アルブミン尿が全体の32%を占めると報告されている<sup>4)</sup>。微量アルブミン尿は腎症の診断・経過観察の指標であるが、同時に全身の血管内皮細胞障害を表しており、全身の血管障害の存在を示唆していることも示されている。UKPDSの再解析では、腎症の進行と共に、死亡、特に心血管死が増加することが報告されており<sup>5)</sup>、微量アルブミン尿を呈する時期には、心・血管系の障害のスクリーニングを行う必要があると考えられる。さらに、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病症例を対象に、血糖・血圧・血清脂質の目標値を定め集約的に管理することにより、心血管イベントの累積発生率が、有意に低下することが示された（図2）<sup>6)</sup>。従って、尿アルブミン値の測定は、糖尿病症例で必須の検査と考えられる。

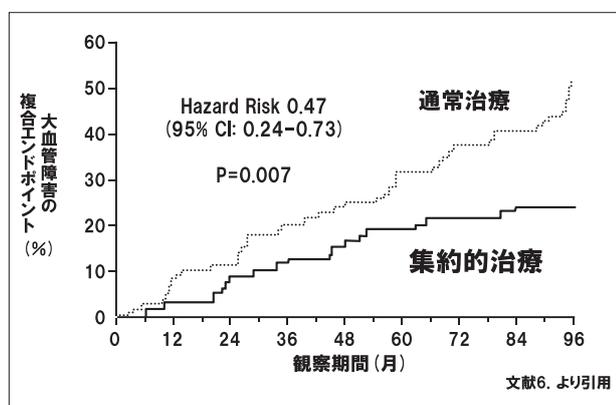


図2. 「微量アルブミン尿」症例に集約的治療を行うと大血管障害の複合エンドポイントのリスクが有意に低下する（心血管死、非致死性MI、CABG、PCI、非致死性脳卒中、血行再建術、四肢切断）（Steno-2 study、2型糖尿病）

問題点の一つは、尿アルブミン値が必ずしも年1回測定されていない点に存在する。滋賀県医師会が2012年行った、滋賀県下全医療機関における糖尿病管理の実態調査においても、尿アルブミン値の定量検査が年1回実施された症例は全体の37.2%に留まっている。保険上の制約は存在するが、是非年1回は尿アルブミン値を測定頂きたいと考えている。

### ② 糖尿病性腎症の評価：GFR

糸球体濾過機能は腎臓の最も重要な機能であるが、GFRを正確に測定することは困難であった。現在我が国で、GFR物質の一つであるイヌリンのクリアランスを測定することによりGFRを求めることが保険適用となっているが、糖尿病外来で簡単に実施できる検査ではない。現時点では、イヌリン・クリアランスの成績を基に、我が国で作成されたestimated GFR (eGFR)の式を用いることが簡便である。問題点としては、ばらつきが大きいことが挙げられる。現在、血清シスタチンC値を用いたeGFR式も作成されており、CKD診療ガイド2012には、両者の平均を取るのが良いと記載されている。

GFRは加齢と共に約1 ml/分/年の速度で低下するとされているが、eGFRの登場によりGFRの年次変化を簡便に算出できるようになった。その結果、「微量アルブミン尿」症例の中にも、GFRが加齢現象を超えて低下する症例が存在することが明らかとなってきた。また、「顕性アルブミン尿」症例の中には、GFRが急激に低下する、所謂fast progressorが存在することも示されている<sup>7)</sup>。すなわち、顕性腎症期でかつGFRが60ml/分/1.73m<sup>2</sup>以上の1型糖尿病症例を長期間観察したJoslin糖尿病センターの検討では、GFRの年間低下速度の中央値は-2.8ml/分/1.73m<sup>2</sup>/年であるが、中には例えば-10ml/分/1.73m<sup>2</sup>/年を超えて低下する症例が存在することが報告されている<sup>7)</sup>。従って、単にその時点のGFRを評価するのみならず、GFRの年次推移を算出することが重要と考えられる。

## 3) 糖尿病性腎症の治療

糖尿病性腎症の治療に関しては、これまでに多くのランダム化比較試験の成績が発表されており、表2に示すエビデンスに基づく治療が可能となってきたと考えられる。現時点で中心となる治療戦略は、高血糖の是正および糸球体高血圧の是正である。また、スタチンを用いた脂質異常症の是正も全身の血管障害を考慮すると重要であり、顕性腎症以降ではマイルドなたんぱく制限食が勧められている。さらに最近、腎症のremission（寛解）、regression（退縮）も生じ得ることが報告されている。

### ① 高血糖の是正

腎症の発症・進展阻止に厳格な血糖コントロールが有効なことは、既に1990年代にDCCT、UKPDS、Kumamoto Studyで示されている。最近、ACCORD、ADVANCE、VADTを加え、2型糖尿病に厳格な血糖コントロールを行ったstudyのメタ解析が発表された<sup>8)</sup>。その結果、微量アルブミン尿の発症および顕性アルブミン尿への進行は厳格な血糖コントロールで阻止されることが示された。

表2. エビデンスに基づいた糖尿病性腎症に対する治療戦略

<p>1. 生活習慣の改善          ・減量、運動、蛋白・食塩・アルコール制限、禁煙</p> <p>2. 高血糖の是正:厳格な血糖コントロール (HbA1c&lt;7.0%)</p> <p>3. 糸球体高血圧の是正:          ・レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬) の使用          ・全身血圧の管理:目標血圧値&lt;130/80 mmHg (長時間作用型Ca拮抗薬、利尿薬を併用)</p> <p>4. 血清脂質の管理 (スタチン)</p> <p>5. 蛋白制限食 (0.8g/kg/日)</p>
--

② 糸球体高血圧の是正

「糸球体高血圧」の是正の目的で現在用いられている治療法は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)) による輸出細動脈の拡張と全身血圧の厳格な管理である。多くのランダム化比較試験においてACE阻害薬、ARBが早期腎症から顕性腎症への進展および顕性腎症におけるエンドポイント (血清クレアチニン値の倍化、透析導入など) 発生を有意に抑制することが示されている。これらのエビデンスから、「糸球体高血圧」の是正による糖尿病性腎症の治療にはレニン-アンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬であると考えられている。

「糸球体高血圧」の是正には、全身血圧の厳格な管理も重要である。糖尿病性腎症に対する血圧管理の重要性は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の登場前から明らかにされており、現時点でも変化していない。日本高血圧学会を含め多くのガイドラインで、糖尿病合併高血圧症例の降圧目標は130/80 mmHg未満とされており、前述のACE阻害薬、ARBが第一選択薬とされている。なお、管理不良の場合はCa拮抗薬や利尿薬も併用することが勧められている。

③ 腎症のremission (寛解)、regression (退縮)

1998年に、単独臓移植を行った1型糖尿病患者の腎組織を経時的に観察した成績が発表され、血糖値を臓移植により10年間正常化すると、既に生じていた腎病変 (基底膜の肥厚やメサンギウム領域の拡大) も是正されることが示された<sup>9)</sup>。これらの症例の中には、顕性腎症・早期腎症の症例も含まれているが、尿アルブミン排泄量は著減し、腎症のremission、regressionを迎えたといえる。この報告以降、腎症のremission、regressionをめざした治療法が提唱されている。そのためには上記治療を集約的に行い、目標値を長期間にわたって達成することが重要である。著者らは、早期腎症例216例を6年間追跡

し、腎症のremission (正常アルブミン尿へ改善) が51%生じ、かつ顕性腎症への進行 (28%) より高頻度であることを見出した<sup>10)</sup>。種々の解析の結果、remissionに関与する因子として、①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと、②レニン-アンジオテンシン系阻害薬を使用していること、③血糖コントロールが良好であること、④収縮期血圧が低いこと、の4因子が抽出された。すなわち、尿アルブミンを定期的に測定し、微量アルブミン尿が出現した時点でレニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与、血糖・血圧管理を集約的に行うことが重要と考えられる。また、追跡期間を2年間延長すると、remissionを生じた症例では、GFR低下速度が緩徐になると共に、心血管・腎イベントの発生も有意に抑制されることが示された<sup>11)</sup>。また、著者らの最近の共同研究でも、初診時に顕性アルブミン尿を呈していた2型糖尿病症例で高率で寛解が認められることも判明しており<sup>12)</sup>、顕性アルブミン尿症例においても集約的治療は重要であると考えられる。

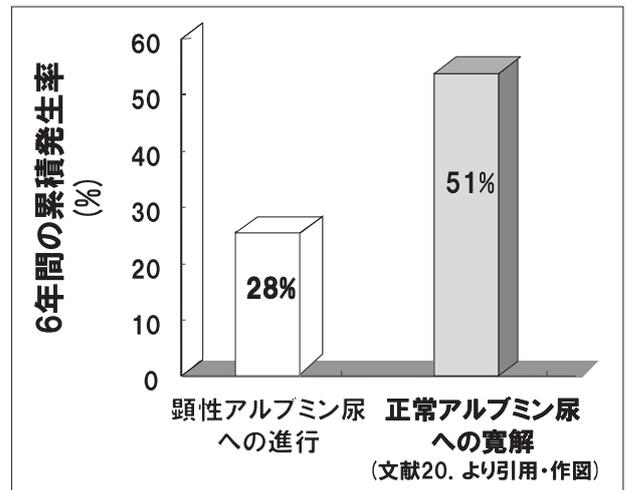


図3. 早期腎症のremission (寛解) が高率に生じる Prospective observational follow-up study (2型糖尿病、早期腎症、216例、6年間)

まとめ

糖尿病性血管障害の現状・病態・治療に関し、糖尿病性腎症を中心に概説した。現行の集約的治療でも、糖尿病性腎症の寛解が可能であると共に、心血管イベントの抑制が可能となっている。そのためにも、眼科受診 (眼底検査)、尿アルブミン値の測定は極めて重要と考えられる。

文 献

- 1) 堀田饒、他: アンケート調査による日本人糖尿病の死因-1991~2000年の10年間、18,385名での検討-. 糖尿病 50:47-61, 2007.
- 2) 糖尿病と癌に関する委員会. 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病56:374-390, 2013.

- 3) 糖尿病性腎症合同委員会. 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. 糖尿病 57:529-534, 2014.
- 4) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M, et al. 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 30:989-992, 2007.
- 5) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 63: 225-231, 2003.
- 6) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348:383-393, 2003.
- 7) Skupien J, Warram JH, Smiles AM, et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. Kidney Int 82:589-597, 2012.
- 8) Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. 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 172:761-769, 2012.
- 9) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 339:69-75, 1998.
- 10) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes 54:2983-2987, 2005.
- 11) Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes 56:1727-1730, 2007.
- 12) Yokoyama H, Araki S, Honjo J, et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus with overt proteinuria. Diabetes Care 36:3227-3233, 2013.