

糖尿病性腎症の診断と治療の実際

■パネラー

柏木 厚典氏 (滋賀医科大学医学部附属病院長)

木村 真理氏 (国立病院機構米子医療センター糖尿病・代謝内科・診療部長)

土橋 卓也氏 (国立病院機構九州医療センター高血圧内科科長)

増加する糖尿病患者さんを地域で総合的かつ長期的に治療していくためには、診療科を超えた地域の医療機関同士の連携が不可欠。神奈川糖尿病ネットワークは、「地域の連携で糖尿病患者さんをより良く治療する」という発想のもと、糖尿病診療に携わる糖尿病専門医、一般内科医、眼科医、歯科医などの診診連携・病診連携を推進している。また、専門医と一般医が同じ方向（糖尿病患者さんをより良く治療する）を向き、安心して患者さんを紹介し合えるきっかけとなるよう、研究会を開催（年3～4回）している。

今回の研究会では、「糖尿病性腎症の診断と治療の実際」をテーマに、早期腎症の進展抑制のためのリスク管理や、腎移植・臍移植の実情、食塩摂取量の評価と減塩指導の実際について、各領域の専門の先生にご講演いただく。

糖尿病性腎症の診断と治療の実際

柏木 厚典氏
(滋賀医科大学医学部附属病院長)



肥満や高齢者の2型糖尿病患者が増加し、また糖尿病患者の40～50%は血糖や血圧管理が不十分で、腎症有病率は約40%程度、新規透析導入患者の約44%は糖尿病が原因になっている。既に滋賀医科大学経過外来の追跡観察研究から糖尿病性腎症の発症・進展として、高血圧、血糖、脂質管理の不十分、RAS阻害薬の未使用が進展因子となることが明らかになっている。すなわち早期腎症進展の発症・進展を予防するには、冠危険因子の集学的管理が重要であることは、Steno研究、UKPDS研究からも明確になっている。特に血糖管理の腎症進展抑制には、早期からの良好な厳格管理の効果が遺残する(Legacy effects)こと、逆にコントロール不良を長期間放置すると、その早期腎症進展は、短期間で正常化しないこと、また早期腎症の指標である微量アルブミン尿は、厳格な血糖、血圧、脂質管理にて寛解(正常化)する事が報告された。ただ1型糖尿病の膵移植の結果では、それら微量アルブミン尿の軽減、正常化は必ずしも組織病変の寛解を直接反映するものではないが、メサンギウム病変(メサンギウムの拡大や基底膜肥厚)と腎組織機能変化は並行し、アルブミン排泄量の多寡はある程度腎組織所見を推定できると報告された。しかし、2型糖尿病の早期腎症では、長期間の高血糖、高血圧、肥満などの危険因子が複雑に腎病変を形成するためか、必ずしも腎組織・機能連関が成立しないことが報告されている。

さて腎症進展に関して蛋白制限食と塩分制限の重要性が指摘されている。これまでの糖尿病性腎症に対するRCT研究をまとめてみると、1型糖尿病の研究では早期腎症、顕性腎症ともに蛋白制限食で、アルブミン尿の減少効果と腎機能悪化の抑制効果が認められている。しかし、2型糖尿病患者を対象とした試験では、蛋白摂取量の管理が困難であることも関係し、臨床効果が得られなかったという報告が多い。また蛋白制限食の腎保護効果の一部は、RAS

阻害効果に基づくことが報告されている。一方、RAS阻害薬の早期腎症抑制効果は、多くの臨床研究から1型、2型糖尿病ともに認められ、糖尿病患者の腎症進展を抑制するための血圧管理目標値(130/80未満)を達成するための第一選択薬となっている。しかしこれらRAS阻害薬による尿アルブミン減少効果は、塩分過剰摂取にて消失することがHONEST研究、REIN, REIN-2研究などでも証明され、塩分制限(6g/日以下)は腎症患者の管理において重要な管理目標値となっている。腎症の進展機構に炎症が関与し、微量アルブミン尿は腎尿細管上皮細胞に酸化ストレス・炎症機構を誘導することが報告されている。特に糸球体でろ過されたアルブミンに結合した飽和脂肪酸の炎症誘導作用が報告され、一方、GLP-1受容体アゴニストによる腎症進展抑制効果はその点から検討されている。

いずれにしても、腎症の発症・進展抑制のための包括的リスク管理において、患者さんの個別の問題点を多職種が協働したチーム医療により支援し、解決することが求められている。「糖尿病透析予防指導管理料」には、これらチームによる管理が必須であるが、一方で、その有用性を検証することも求められていることを認識する必要がある。

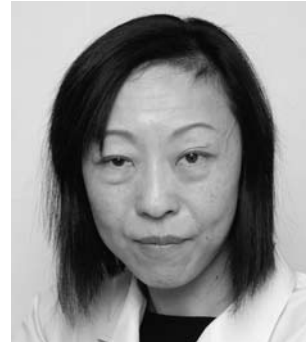
●柏木 厚典(かしわぎ あつのり)氏プロフィール

昭和46年 大阪大学医学部卒業
 昭和48年 大阪大学大学院医学研究科入学
 昭和56年 米国NIHフェニックス臨床研究所研究員
 昭和56年 滋賀医科大学第三内科助手
 昭和63年 滋賀医科大学第三内科講師
 平成7年 滋賀医科大学第三内科助教授
 平成13年 滋賀医科大学内科学講座教授(内分泌代謝学)
 平成20年 滋賀医科大学医学部附属病院長

受賞

平成22年5月27日 平成22年度日本糖尿病学会ハーゲドーン賞受賞
 平成23年10月14日 日本糖尿病合併症学会 Expert Investigator Award 受賞
 平成24年7月20日 日本動脈硬化学会賞受賞

糖尿病患者に対する移植医療 ～腎移植・膵移植の実情～



木村 真理氏

(国立病院機構米子医療センター糖尿病・代謝内科・診療部長)

末期腎不全に対する治療として血液透析、腹膜透析と腎移植がある。日本では血液透析が最も多く、移植は少ない。2012年に透析導入となった患者のうち糖尿病腎症による者が44%、全透析患者約30万人のうち、糖尿病腎症による透析患者は約11万人で37%を占めており、いずれも最も多い。

一方、国内での腎移植実施件数は2011年に1601件(生体1389例、献腎212例)であり、糖尿病腎症を原疾患とするものは199件(生体172例、献腎27例)に過ぎないが、ここ10年で増加してきている。これは前述の通り、透析導入症例に占める糖尿病腎症症例の割合が増加していること、更に免疫抑制剤の進歩などによる移植成績の向上によるところが大きいと思われる。

糖尿病型は1型が65例で、2型が134例であるが、1型では28例(生体4例、献腎24例)が膵腎同時移植で行われたものである。

膵移植には、膵臓移植とβ細胞を分離して移植する膵島移植があるが、国内での膵島移植は、治験が開始されたところで、まだ評価できる結果は得られていない。

膵臓移植は実施方法として、膵腎同時移植(simultaneous pancreas-kidney transplantation: SPK)、腎移植後膵移植(pancreas after kidney transplantation: PAK)、膵単独移植(pancreas transplantation alone: PTA)がある。本邦では2011年までに160例が実施されており、全例が1型糖尿病である。その内、脳死下移植は119例で、SPKが99例、PAKが14例、PTAが6例実施されている。移植成績は患者生存率、膵グラフト生着率、SPK症例での腎グラフト生着率共に、圧倒的に症例数が多い欧米と比較して遜色ない成績が得られている。

移植医療の有用性の検討では、1型糖尿病症例の膵臓移植について、生命予後、QOL、糖尿病合併症が有意に改善を認めており、膵臓移植が有用であるとされている。腎移植は、外国の報告であるが、膵腎移植を待機するよりも、先行して生体腎移植だけでも受けた方が生命予後は明かに改善すると報告されている。2型糖尿病に対する腎移植も、実施した群で有意に生命予後が改善したと報告されており、有用であることが明らかである。実際に腎移植・膵臓移植を受けた1型糖尿病患者としても、身体状況の改善は劇的でその効果を実感している。

このように、糖尿病患者に対しての移植医療は生命予後を有意に改善し、有用である。2型に対する腎移植の適応については、レシピエントの年齢や血管合併症の有無などの検討が必要であるが、今後、内科医はしっかり検討して、適応症例には治療オプションとして移植を提示するようになっていく必要があるだろう。また、内科医が移植医療について最新の情報が得られるようなシステム作りも必要と考える。

●木村 真理(きむら まり)氏プロフィール

最終学歴	横浜市立大学医学部 平成2年卒
	横浜市立大学大学院医学専攻 平成10年修了
所属医局	横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学教室
職歴	平成2年6月 横浜市立大学附属病院 研修医
	平成4年6月 横浜市立大学医学部第三内科 常勤特別職診療医
	平成10年4月 景翠会金沢病院 内科
	平成12年4月 国家公務員組合連合会横須賀共済病院 内分泌糖尿病内科
	平成15年4月 横浜市立大学附属市民総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 助手
	(平成16年4月 同 講師)
	平成17年4月 横浜市立大学附属病院 内分泌・糖尿病内科 准教授
	平成25年4月 独立行政法人国立病院機構 米子医療センター 糖尿病・代謝内科 診療部長
所属学会	日本内科学会、日本糖尿病学会、日本内分泌学会、日本移植学会
認定資格	内科学会認定内科医 日本糖尿病学会専門医、研修指導医 内科臨床研修指導医

実地診療における食塩摂取量の評価と 減塩指導の実際

土橋 卓也氏

(国立病院機構九州医療センター高血圧内科科長)



減塩が高血圧に対する生活習慣修正の中でもっとも重要であることは言うまでもないが、食塩の過剰摂取は、脳卒中や腎障害、胃がんなど様々な疾患のリスクにもなることから、減塩は国民全体で取り組むべき課題と言える。国民健康・栄養調査の結果を見ると、減塩の重要性に対する認識は高いことがわかるが、主観的減塩の意識は必ずしも実際の減塩につながっていないことから、減塩指導に際しては、個人の食塩摂取量を評価することが不可欠である。

食塩摂取量の評価は、食事内容からの評価と尿中ナトリウム (Na) 排泄の評価に大別されるが、各評価法には、利点と欠点があり、信頼性と簡便性を兼ね備えた方法はないことから、対象者や実施施設の環境に応じた評価法を選択することが推奨される。

食事内容からの評価の中では、食事記録法や24時間思い出し法による評価が信頼性の高い方法として推奨されるが、信頼性を確保するためには、調査方法の標準化と適切な精度管理が確保される必要がある。また、評価が患者の申告に依存するため、患者本人が食事内容について正しく記録し、報告することが前提となる。食物摂取頻度調査や食事歴法は比較的簡便で、かつ24時間蓄尿による測定値とも一定の相関があることが報告されていることから、食塩摂取量のスクリーニングや減塩指導効果の評価に使用可能である。われわれは最近、外来や健診の場などで簡便に使用できる塩分チェックシートを作成し、これを用いた評価が有用である可能性を報告している。

一方、尿中Na排泄量の評価は、患者本人の申告によるバイアスがなく、信頼性が高い。24時間蓄尿により測定したNa排泄量は、食塩摂取量を評価する上での gold standard と言えるが、簡便でなく反復した評価が困難であること、24時間クレアチニン排泄量の評価などにより蓄尿の妥当性を評価する必要があることなどの制約があることを理解しておく必要がある。

また、蓄尿を実施することが対象者の食事内容や行動に影響を与える可能性があり、検査日における1回の測定が必ずしも日常の食生活を反映しているとは限らないことにも注意が必要である。一方、夜間尿の蓄尿、あるいは夜間尿からなる早朝尿を用いたNa排泄量の測定は、24時間蓄尿より簡便である。最近8時間相当の夜間尿を用い、内蔵した計算式により24時間食塩排泄量を推定する減塩モニタが開発されており、セルフモニタリングによる減塩の動機づけと維持に有用である可能性がある。24時間蓄尿の実施が困難な施設や健診機関などにおいては、スポット尿を用いた評価が簡便で実践しやすい。起床後2回目の尿あるいは採尿時間に制約を設けない随時尿を用いた推定式が提案されている。

食生活が多様化している現代においては、画一的な減塩指導の効果は限定的と言わざるを得ない。個人の生活環境、食行動を調査し、実践可能な減塩手段を提案するテーラーメイド減塩指導を行うことが望ましい。

●土橋 卓也 (つちはし たくや) 氏プロフィール

現職：国立病院機構 九州医療センター 臨床教育部長
高血圧内科科長

九州大学医学部臨床教授

1980年3月、九州大学医学部卒業、同第二内科入局。1990-1992年、米国クリーブランドクリニックに留学。帰国後、九州大学医学部附属病院総合診療部助教授を経て2003年4月より、現職。日本高血圧学会監事、日本老年医学会評議員、日本循環器学会代議員、日本痛風・核酸代謝学会評議員、高血圧治療ガイドライン (JSH2009) 作成委員、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版) 外部評価委員。専門は高血圧。

<著書>

降圧薬のコンビネーションセラピー (医薬ジャーナル社)、降圧薬ポケットガイド (医薬ジャーナル社)、臨床高血圧ワークブック (医薬ジャーナル社)、高血圧の常識・非常識 (西日本新聞社、一般向け)