

糖尿病性腎症透析患者の糖尿病治療と糖代謝

—合併症および予後との関連—

〈日本透析医会研究助成研究報告書〉

鈴木 芳樹¹⁾、荒川 正昭¹⁾、下条 文武²⁾、大森 伯³⁾
新潟県糖尿病性腎不全研究グループ

【要約】透析導入患者数は増加を続けているが、導入年代による生存率の改善はなかった。生存率は、透析導入が高齢、特に70歳以上の症例、心不全症状および血清Cr値が8.0mg/dl以下で導入された症例で有意に低下した。70歳以下でHbA1c値が7.5%以下の症例の生存期間が、それ以上の症例より延長した。死因は、脳血管障害が17.2%、心血管障害が18.8%、感染症が24.0%、合併症は、脳血管障害が30%、心血管障害が24%、糖尿病性壊疽が23%であったが、死因と合併症とHbA1c値および糖尿病治療との関連はなかった。IDDMでは全例インスリン療法を継続したが、NIDDMでは、導入前にインスリンを使用し、導入1年後に不要となった症例は32.1%、導入前に使用せず必要となった症例は18.1%であった。前者の導入時からの体重減少量は平均10kgで、後者と比較して有意に増加した。低血糖、透析液中への糖喪失量の減少のため、透析液糖濃度は100あるいは150mg/dlが好ましいが、150mg/dlでは血糖が上昇した。透析中のインスリン拮抗ホルモンの関与は少なかった。

key words diabetic nephropathy, Chronic renal failure, Hemodialysis, Diabetic treatment, Glucose metabolism

はじめに

近年、糖尿病性腎症(DM腎症)による腎不全のため血液透析(透析)に導入した患者が増加しているが、非糖尿病性透析患者と比較して、いまだその予後は不良である。心・脳血管障害、糖尿病性壊疽などの致死的な合併症の頻度が高

いことが一因であるが、また、眼、骨などの合併症もQOLの低下の要因となっている^{1,2)}。透析導入後の血糖コントロールは、腎症に対してはその意義は少ないが、これらの合併症の発症と進行の抑制には重要であると考えられる。しかし、糖尿病の病態や治療と、合併症や死因と

-
- 1) 新潟大学医学部第二内科
 - 2) 福井医科大学臨床検査医学
 - 3) 新潟県透析医会

の関連について検討した報告は少なく、そのコントロールの指標も一致していない。

一方、DM腎症においては、腎機能障害の進行とともに耐糖能が改善し、インスリン使用例では、その必要量が減少することが知られているが、透析導入前後の糖尿病治療の変化を検討した成績は少ない。さらに、透析日の食事摂取量の減少、透析液への糖喪失などにより、透析日と非透析日ではインスリン必要量が異なるが、透析中の糖代謝にも不明の点が残されている。

今回私達は、新潟県において過去に透析を施行したDM腎症透析患者のほぼ全例を対象として、その病態、死因、合併症と糖尿病治療との関係、導入前後の糖尿病治療の変化、さらに、透析液の糖濃度の相違による糖代謝を検討したので報告する。

対象と方法

1967年から1993年に、新潟県36施設で透析導入したDM腎症透析患者746例の内、長期CAPDの21例を除外した725例 (IDDM 49例、NIDDM 676例) を対象とした。糖代謝の検討は、15例 (IDDM 1例、NIDDM 14例) で行った。

透析導入年代による導入患者数、生存率を算出した。導入時の臨床所見と生存率、導入時のHbA1c値および糖尿病治療と生存率、また、死因および合併症とHbA1c値および糖尿病治療との関係を検討した。さらに、透析導入時と維持期(1年後)の、糖尿病治療と体重の変化との関連を検討した。

次に、同一症例で、糖濃度が0、100、150mg/dlの3種類の透析液を使用して、血液流量200ml/分、透析液流量500ml/分に一定にした透析を行い、開始時から一時間毎に、動脈側および静脈側回路の血糖と透析液中の糖濃度を測定した。これらから、透析液中への糖喪失量、M値を算出した。また、同時に透析前後の、血中インスリン(IRI)、C-ペプチド(CPR)、グルカ

ゴン(IRG)、コルチゾール(Cor)濃度を測定した。

なお、生存率はKaplan-Meiyer法で、平均値の差の検定は、non-paired Student-t testを用いた。

結果

透析導入年を5年毎に区分した、年代別の新規導入症例数は、1975年から79年は46例、1990年から93年は305例と、年代を追って増加した。透析導入時70歳以上の症例の、全導入症例に対する比率は、1975年から79年が4%であったが、1990年から93年は28%と増加した。

透析導入年代毎の生存率は、1980年以降はほぼ一定で、全体の5年生存率は58%であった。透析導入年齢別の生存率は、若年例と比較して高齢者で低下し、特に70歳以上の症例では有意に低下した。

透析導入時の主な尿毒症症状は、心不全症状が53%と最も多く、次いで消化器症状が32%、症状のない高窒素血症が8%であった。これらの透析導入時症状による生存率は、消化器症状と比較して、心不全症状で導入した症例で有意に低下した。また、導入時の血清Cr値が8.0mg/dl以下の症例の生存率は、それ以上の症例より有意に低下した。

透析導入時のHbA1c値を7.0、7.5、8.0%で症例を2群に分類して、生存率を比較した。いずれも、両群間の相対的な生存率に差はなく、また、維持期のHbA1c値で同様に分類した2群間にも差はなかった。また、糖尿病の病型、インスリン使用の有無などによる生存率にも差がなかった。

しかし、70歳以上の症例の生存率が不良であることから、70歳以下の死亡症例で、その生存期間を検討した。維持期あるいは死亡直前のHbA1c値が7.5%以上の症例の、平均生存期間が52.5±15.8月であるのに対して、それ以下の

症例では 75.2 ± 23.9 月と、有意に延長した($P < 0.05$)。

死因は、脳血管障害が17.2%、心血管障害が18.8%、感染症が24.0%であったが、これらの3大死因の有無と、死亡直前のHbA1c値にも関連がなかった。

合併症は、脳血管障害が30%と最も多く、心血管障害が24%、糖尿病性壊疽が23%であった。これら3大合併症は年代を追って増加したが、各比率に大きな変化はなかった。これらの合併症を有する症例の、維持期のHbA1c値を、同年齢の合併症のない症例のものと比較したが、いずれにおいても差はなかった。

糖尿病治療については、IDDMの症例は、全例インスリン療法を継続した。NIDDMの症例で、透析導入前と1年後の糖尿病治療を比較したところ、導入前にインスリンを使用し、導入後に不要となった症例は32.1%、一方、導入前に使用せず、必要となった症例は18.1%であった(図1)。インスリンが不要になる症例の、導入時からの体重減少量は平均10kgで、インスリンを継続する症例のものと比較して、有意に増加した(図2)。

次に、同一症例に、3種類の糖濃度の透析液を使用して、透析液中の糖喪失量を検討した。透析回路の動脈側と静脈側の血糖値の差から算出した値と、透析液中糖濃度による算出値は正相関し、以下に後者による糖喪失量を示す。糖100および150mg/dlでは、各々血糖値がそれ以下に低下した場合に、生体内に糖が移行したが、糖0mg/dlで透析液中への糖喪失量が最も大きかった(図3)。また、糖0mg/dlでは低血糖が発生したが、糖100および150mg/dlでは出現しなかった。透析中の毎時血糖値を用いて、標準血糖を100mg/dlとしたPickupの式によりM値を算出した。糖0、100、150mg/dlのM値は、各々 1.3 ± 7.5 、 8.6 ± 14.1 、 32.8 ± 23.2 で、糖150mg/dlで有意に上昇した。高血糖の影響を

除外するために、血糖が200mg/dl未満の測定点における透析液中への糖喪失量を算出したところ、糖喪失量は各々、 7.8 ± 3.0 、 2.7 ± 2.0 、 1.1 ± 1.1 g/時で、糖0mg/dlで有意にその喪失量が多かった(図4)。

透析前後の関連ホルモンは、IRIとCPRの透析前値は上昇していたが、透析後に低下する傾向があり、特に、糖0mg/dlでは有意に低下した。IRGは、前値より後値が低下する傾向にあったが、透析液糖濃度による明らかな差はなかった。また、Corは上昇する傾向があったが、すべての測定値は正常範囲であった(図5)。

インスリンを使用した症例の、透析日と非透析日の使用量の差を検討すると、使用量の差がある症例は全体の33%で、その差は0から20単位で、4単位の症例が13%と最も多かった。

DM治療の変化

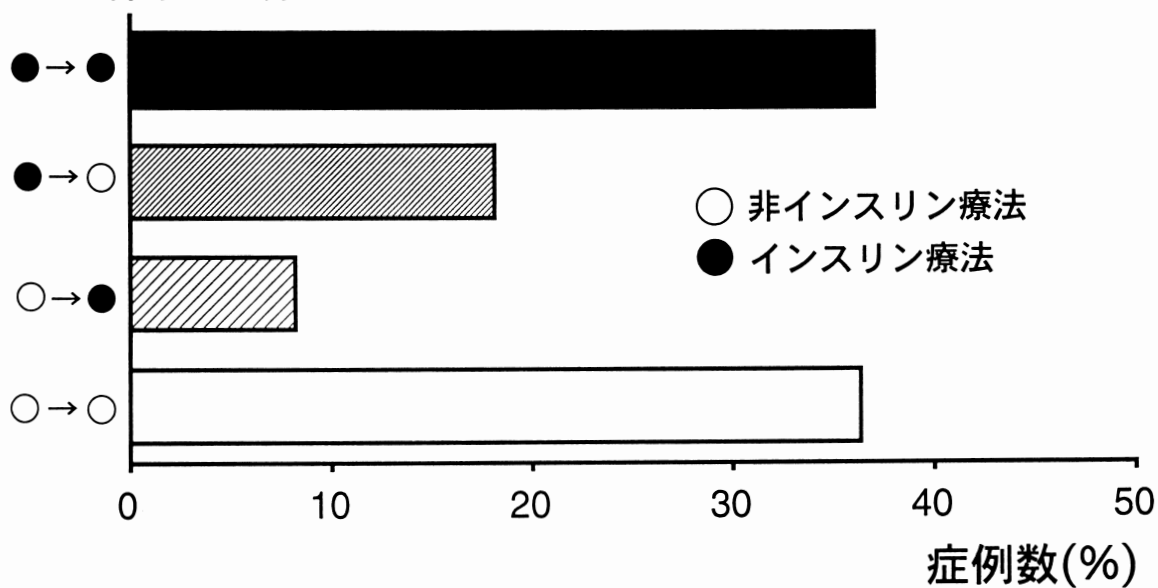


図1 透析導入時と維持期の糖尿病治療の変化(NIDDM症例)

体重変化量(Kg)

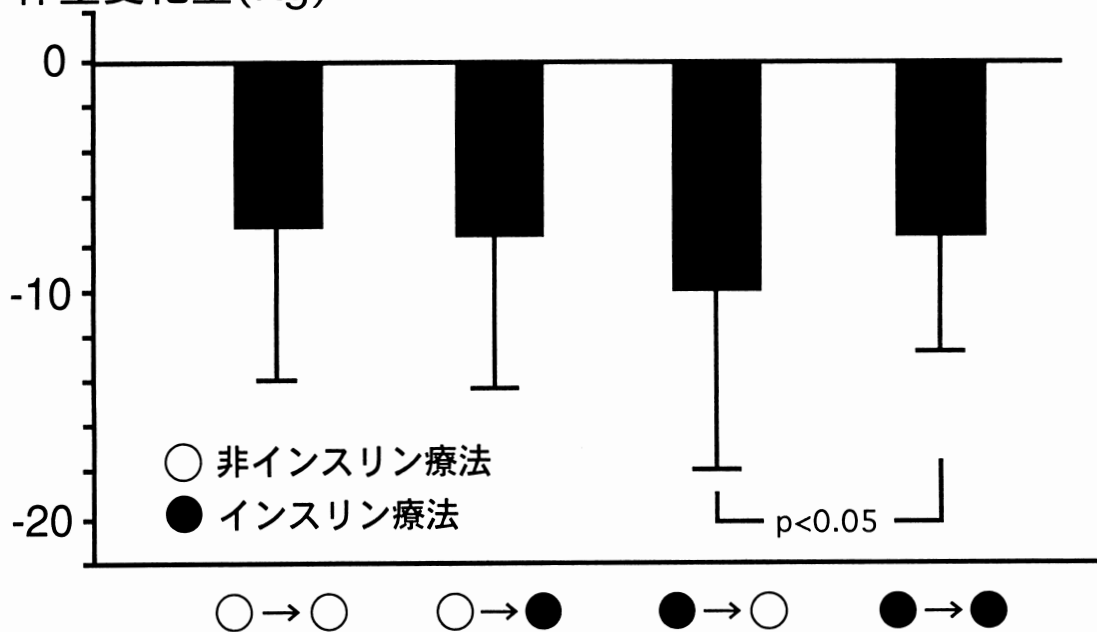


図2 透析導入時と一年後の糖尿病治療と体重変化量

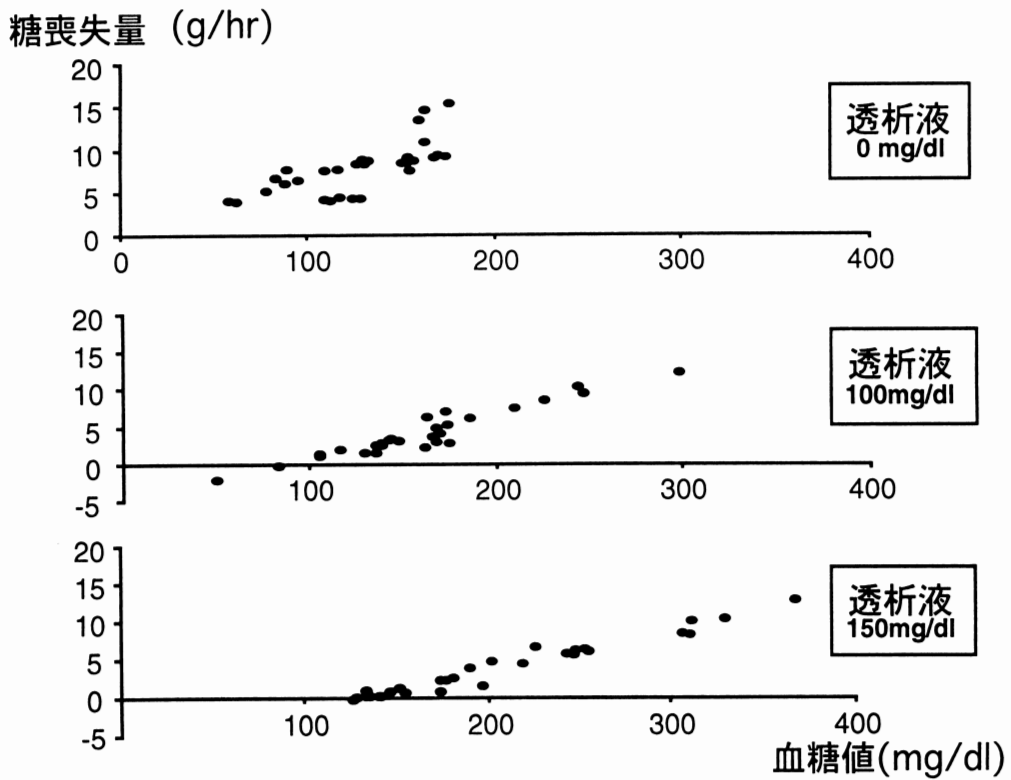


図3 血糖値と透析液中の糖喪失量との関係

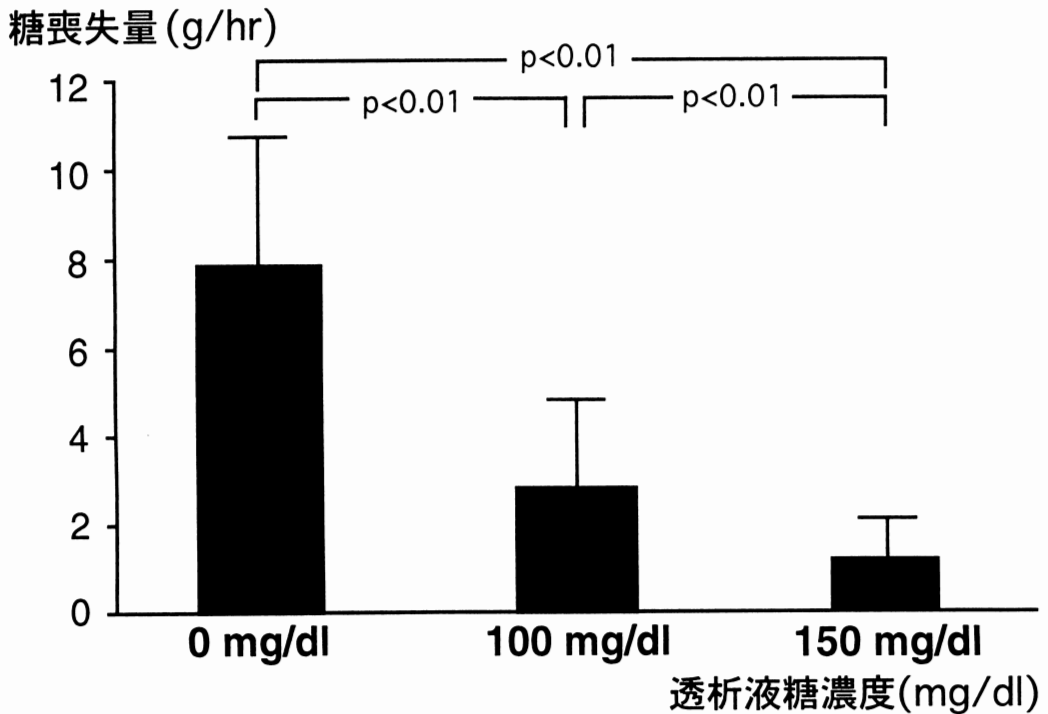


図4 透析液の糖濃度と透析液中への糖喪失量との関係

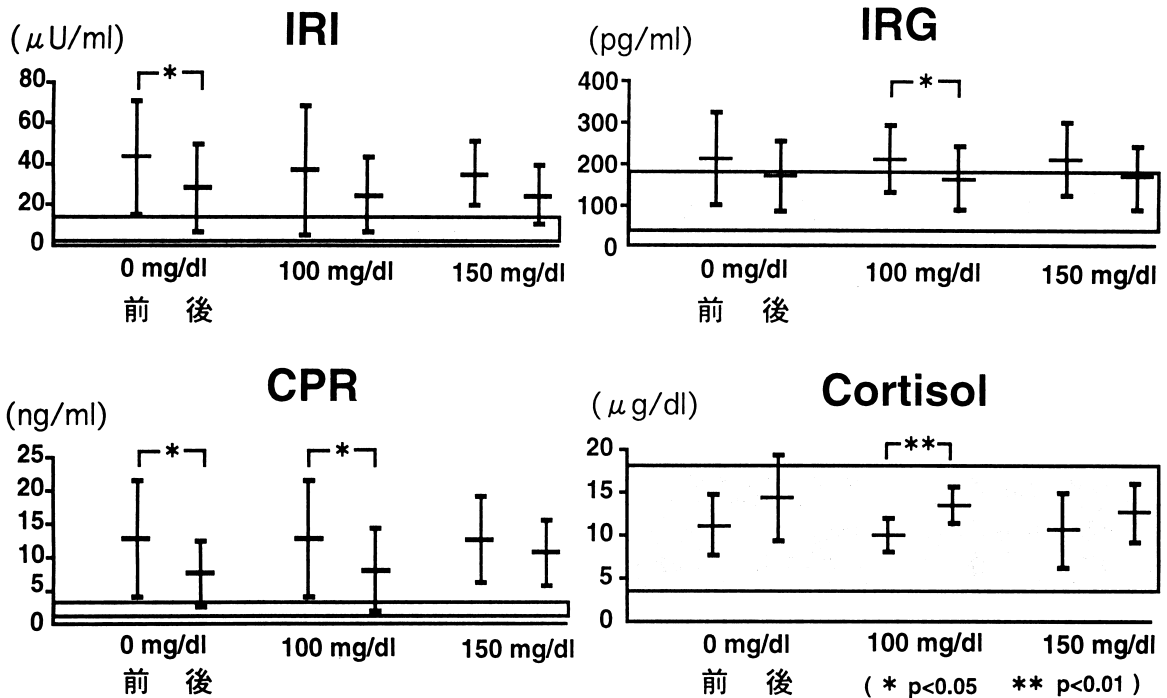


図5 透析前後の血中ホルモン値の変動

考察

我が国の現況として、DM腎症透析患者の症例数、特に高齢導入症例が増加していること、それらの生命予後は非糖尿病症例と比較して不良であることが報告されているが³⁾、今回の成績でも同様であった。近年、欧米ではDM腎症の症例数の増加率が減少したという報告があり、DM腎症透析患者の減少する可能性が示唆されているが⁴⁾、我が国では同様の報告はなく、依然として増加し続けることが予想される。

一方、透析療法および糖尿病治療の進歩にも関わらず、生存率の導入年代別の生存率に明らかな改善は認められなかった。生存率はHbA1c値、糖尿病型、インスリン使用の有無などによる差はなく、高齢導入例で不良であったことから、年齢が最も大きな因子であることが推察される。DM腎症透析患者の生存率が不良であることには、高齢化が最も大きな原因と考えられ

る。

また、5年生存率が、EDTAの31%や米国の26%⁴⁾と比較して、我が国で良好であることは、慢性腎不全治療の選択、血液浄化療法の質的な相違、人種差、ダイアライザーの再使用の問題など⁵⁾が考えられる。特に、私達の成績が最も良好であった²⁾ことは、本研究グループが透析療法の黎明期からDM腎症の透析治療を開始し、治療法の蓄積が多かったこと、全体でほぼ同一の治療方針で行っていることなどが、その要因と考えられる。

透析導入時の症状は、心不全が多く、これによる導入症例の血清Cr値は、多くは8.0mg/dl以下であり、その生命予後は不良であったが、従来の成績^{6,7)}と一致している。血清Cr値が8.0mg/dl以上を一つの基準とした、厚生省のDM腎症による腎不全の透析導入基準⁸⁾は、一つの指標として正しいと思われるが、今後は、Cr

値が8.0mg/dl未満で導入した症例について、心機能、残腎機能などの身体状況、食事や水分を中心とした自己管理の関与などを明らかにする必要があると思われる。

血糖コントロールの指標として、IDDM患者においては、DM腎症の発症および進展を抑制するHbA1c値は7.2%以下であることが示された⁹⁾。しかし、DM腎症透析患者のコントロール指標については、現在のところ一定の見解はない。今回の検討で、死因および合併症と、導入あるいは維持期のHbA1c値との間には、関連は認められなかった。しかし、生存率に最も大きく関与する年齢の影響を除外するために、70歳以下の症例で検討したところ、HbA1c値が7.5%以下の群の生存期間が長かったことから、HbA1c値は7.5%以下に維持することが重要と考えられた。しかし、より厳密にその目標値を設定するためには、Kt/VやPCRを指標とした至適透析の検討¹⁰⁾とともに、全国規模のprospective controlled studyが必要である。

心・脳血管障害、感染症が3大死因であることは欧米と同様であるが、欧米と比較して、心血管障害の比率が低く、悪液質や突然死の頻度が高かった。これには、生存率が良好なこと、すなわち生存期間が欧米より長いことが一因と考えられる。死因および合併症と、HbA1c値との関係は認められなかったが、DM腎症透析患者では、これらには極めて多くの要因が関与していることが推察され、血糖コントロールの意義が損なわれるものではない。

透析導入前後のインスリン量の変化については、IDDM症例の35%でインスリンが不要となり、NIDDM症例の27%で必要となるという報告がある¹¹⁾。今回の成績では、IDDM症例のIRI、CPRは極めて低値で、全例インスリン療法を継続した。一方、NIDDM症例の32%がインスリン不要となり、18%がインスリンを必要とした。透析導入後(数ヵ月)に見られるインスリン必要

量の減少は、導入時の溢水状態の改善、すなわち細胞外液量の減少が関与するという報告がある¹²⁾。今回の検討で、1年後にインスリンが不要になる症例には、約10kgの体重減少が関与したことから、細胞外液量だけでなく、実質体重の減少も関与すると考えられる。反対に、インスリンが必要となる症例では、尿毒症症状の軽減による摂取熱量の増加、活動性の改善などが関与すると推察される。

一方、DM腎症透析患者の適正な透析療法については、透析液糖濃度の問題がある。低血糖の予防などの点から¹³⁾、糖添加重曹透析液が臨床の場で使用されることが多くなっている。今回の検討から、糖無添加透析液では、糖添加液と較べて、透析液中への糖喪失量が多いことが明らかとなり、短期的には、透析日のインスリン必要量の減少に、長期的には熱量の喪失による悪液質の一因となることが考えられる。実際に、多くの症例で、透析日のインスリン必要量は非透析日より4単位/日少ないことは、糖喪失量の結果と矛盾しない。また、死因として、悪液質が高率であることから、DM腎症透析患者では糖を100あるいは150mg/dl添加した透析液の使用が好ましいと思われる。

一般に、DM腎症では、腎機能および尿量の低下によりインスリン代謝および排泄が低下するため、血中インスリン濃度は上昇して、インスリン必要量が減少すると考えられている。今回の検討でも、透析前の血中IRIおよびCPR値は高く、高インスリン血症を認めた。しかし、いずれの透析液糖濃度でも、IRIやCPRは透析後に低下し、血糖値に依存した動態を示していた。また、IRGやCorの変化は明らかでなく、透析中にインスリン拮抗ホルモンの変化は少ないと考えられた。

謝辞

本研究は、当科腎班の全スタッフと、以下の共同研究者との共同研究であり、各位に深く感謝いたします。また、本研究の一部は日本透析医会の研究助成によるものである。

共同研究者

新潟大学医学部第二内科 鈴木芳樹、下条文武
荒川正昭
信楽園病院 甲田 豊、鈴木正司
平沢由平
新潟臨港病院 霜鳥 孝
新潟市民病院 斉藤徳子、菊池正俊
吉田和清
新潟済生会第二病院 田崎和之、宮川 隆
新潟県立中央病院 丸山雄一郎
佐藤健比呂
新潟県立新発田病院 三浦義明
新潟県立六日町病院 岸本秀文、丸山弘樹
新潟県立小出病院 林 浩司
新潟県立吉田病院 大原一彦
新潟県厚生連中央病院 長尾政之助
新潟県厚生連三条病院 上村 旭、岩淵洋一
新潟県厚生連佐渡病院 田尻正記
新潟県厚生連刈羽郡病院 高野吉行、萩原忠久
新潟県厚生連上越病院 深川光俊
小千谷病院 沢中信行、青柳竜治
木戸病院 矢田省吾、太田隆志
国保水原郷病院 川田一也、植木一弥
燕労災病院 清水道子
済生会三条病院 捧 博輝
長岡赤十字病院 宮村祥二、鈴木健介
国療新潟病院 丸山資郎
山東医院 恵 京子、小田瑞枝
大森医院 大森 伯
片桐医院 片桐正則
塚野目診療所 河内 衛
喜多町診療所 小林矩明

渡辺医院

渡部静一

青柳医院

青柳春樹

立川病院中越診療所

小幡紀夫

仁愛クリニック

鈴木康仁

文献

- 1) 前田憲志、鈴木芳樹、中井 滋、田畑 勉、大橋宏重、中尾俊之、中本雅彦、河辺満彦、海津嘉蔵、荒川正昭：糖尿病腎不全の透析。透析会誌 28: 1205-1211, 1995
- 2) Suzuki Y, Arakawa M, Gejyo F: The treatment of uraemic diabetic. Are we doing enough ? a view from Japan. Nephrol Dial Transplant 10(Suppl 7): 47-55, 1995
- 3) 日本透析療法学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況、透析会誌 26: 17-30, 1993
- 4) Held PJ, Brunner FP, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS: Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe and Japan, 1982 to 1987. Am J Kidney Dis 15: 451-457, 1990
- 5) D' Amico G: Comparability of the different registries on renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 25: 113-118, 1995
- 6) 高橋幸雄. 糖尿病性腎症の透析療法導入時の合併症 透析会誌 14: 91-98, 1981
- 7) 馬場園哲也. 透析導入後の予後からみた糖尿病性腎不全患者の至適導入時期の検討 透析会誌 23: 1245-1251, 1990
- 8) 繁田幸男、中本 安、土田弘基、杉野信博、三村信英、川口良人、中尾俊之. 糖尿病性腎不全に対する長期透析適応基準について. 平成2年度厚生省糖尿病調査研究報告書 252-256, 1990

- 9) The Diabetes Control and Complications Trial Reserch Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med 329: 977-986, 1993
- 10) 日本透析療法学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況
透析会誌 27: 1-20, 1994
- 11) Avram MM, Paik SK, Okanya D, Rajpal K: The natural history of diabetic nephropathy : unpredictable insulin requirments-a further clue.
Clin Nephrol 21: 36-38, 1986
- 12) Watanabe Y, Yuzawa Y, Mizumoto D, Tamai H, Itoh Y, Kumon S, Yamazaki C: Long-term follow-up study of 268 diabetic patients undergoing haemodialysis with special attention tovisual acuity and heterogeneity.
Nephrol dial Transplant 8: 725-734, 1993
- 13) 中尾俊之. 糖尿病性腎不全による慢性透析患者の病像
透析会誌 19: 1061-1068, 1986