

愛知腎臓財団集計による糖尿病性腎症透析患者の臨床的評価

渡邊有三*1 中井 滋*2 新里高弘*2 山崎親雄*3 齋藤 明*4 前田憲志*2

要 旨

愛知腎臓財団に県下の透析施設から提出された糖尿病透析患者の臨床データ調査票を下に、糖尿病透析患者の臨床的な問題点、生命予後に影響する危険因子の特定などの検討を行った。対象患者は過去 10 年間の登録で 1,312 名であった。透析導入後もインスリン治療を必要とする患者は 50.6% であり、導入後も糖尿病薬物治療を必要とする患者は減少していた。降圧薬を服用している患者は 68.9% で、カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の頻度が高かった。神経障害は 78.6%、片眼以上の失明は 16.7% に認められた。5 年生存率は 0.501 であった。短期死亡に關与する危険因子としては合併症の存在が大きく、合併症により介助を必要とするほどの身体活動力が有意な危険因子と判定された。

1 はじめに

近年、糖尿病性腎症による透析導入患者数は増え続け、導入基礎疾患別の検討では慢性糸球体腎炎患者を抜き第一位となった¹⁾。糖尿病患者のわが国における特徴は、高齢者が多いことと、様々な合併症を有する患者が多いことにある。また、日本透析医学会統計調査委員会の報告にもあるように、糖尿病患者の生存率は不良であることも周知の事実である。したがって、糖尿病透析患者は慢性糸球体腎炎患者と比較して、その臨床像に大きな違いがあると推測される。

愛知県透析療法審査会では、透析療法に堪能な医師 6 名により構成される審査会にて、透析療法への導入・維持透析療法が適正に行われているか否かについて、

定期的に審議している。この審議の中で、糖尿病透析患者の特殊性は常々話題に上る領域である。愛知腎臓財団としては、このような臨床的特徴を有する糖尿病透析患者の透析状況を正確に把握することが重要と判断し、愛知県下で導入された糖尿病透析患者の臨床データ提出を県下の透析施設に依頼し、任意で提出されたデータを蓄積してきた。平成 12 年の段階でデータベースに登録された患者数は 1,312 名となり、この機会に登録データの解析を行ったので、その概要について報告する。

2 対象ならびに方法

平成 3 年から 12 年までの間に愛知県下の透析施設で透析療法に導入された糖尿病患者が臨床的に安定した段階で、その患者達の臨床的背景・治療内容・合併症の有無・検査諸指標についてアンケート調査用紙に記入してもらい、腎臓財団に提出してもらった。なお、このアンケート調査提出は強制的なものではなく、各施設の自由意志によって行われている。しかし、愛知県では透析導入時に必ず導入患者個人票の提出を義務付けているので、このアンケート集計はかなり高い頻度で回収されていることが推測される。

3 結 果

1) 基礎集計

男性患者が 754 名 (58.3%)、女性患者が 540 名 (41.7%) であり、1999 年末の全国の男女比と同様の値を示した (男性: 59.7%、女性: 40.3%)。

平均年齢は 60.5±10.7 歳と全国調査よりやや若い値を示している。これは、本調査が 10 年近い間隔で

*1 春日井市民病院内科 *2 名古屋大学医学部大幸医療センター在宅医療部 *3 増子記念病院
*4 東海大学医学部腎不全病態科学

行われているために、高齢化が進行する以前に登録された患者が少なからず含まれていることが影響している可能性がある。

糖尿病を指摘されてから透析導入までの期間についての平均は 15.4±8.8 年であったが、5 年以下という患者が 327 名 (28.7%) も存在していた。この結果は、糖尿病があるにもかかわらず医療機関を受診せず放置していた患者が多いことを示唆する所見である。

なお、透析導入から 1 年以内に本アンケート調査用紙が記入された患者数は 672 人 (60.1%) であり、記載までの平均期間は 18.9±28.0 カ月であった。

2) 糖尿病病型

病型については 1 型糖尿病 (1DDM) が 25.2%, 2 型糖尿病 (NIDDM) が 71.9%, 二次性糖尿病が 2.8% と報告された。全体の 1/4 が 1 型と診断されたことは、日本の糖尿病の一般的状況からみてあまりにも不自然である。1 型糖尿病の診断根拠に問題があるのではないかと推測させる結果である。腎臓臨床医が糖尿病に対する知識をもっと深めないと、このようなアンケート調査が実態と乖離してしまうことを示唆する貴重なデータである。

3) 透析療法の内容

96.4% の患者は血液透析にて治療されており、たっ

た 3.1% の患者が CAPD 療法にて管理されていた。この結果は全国集計のデータとほとんど一致している。

4) 各種治療の内容

(1) インスリン治療の有無

インスリン治療を受けている患者は 50.6% であり、平均値は 15.4±9.6U であった。なお、1 日投与量が 15 単位以下の患者はインスリン使用患者中の 82.3% にも上った。この結果からみても、本当の 1 型糖尿病は非常に少ないことが推測される。

(2) 糖尿病管理方法のまとめ

図 1 に示すように、食事療法のみで管理可能な患者が 45.4% にも上っていた。経口剤は透析患者には原則として禁忌であるが、6% の患者が本剤で治療されていた。この結果からみても、糖尿病患者は透析導入後に糖尿病状態から解放される amelioration という状態を示すことが確認された。

(3) 降圧薬の服用状況

このような検討はわが国ではまだなされていない。結果としては 68.9% の患者がなんらかの降圧薬を服用していて、カルシウム拮抗薬が圧倒的に多く、2 番目に多いのは ACE 阻害薬であった (図 2)。

5) 各種合併症の程度と頻度

(1) 神経障害について

図 3 に示すように末梢神経障害、自律神経障害、

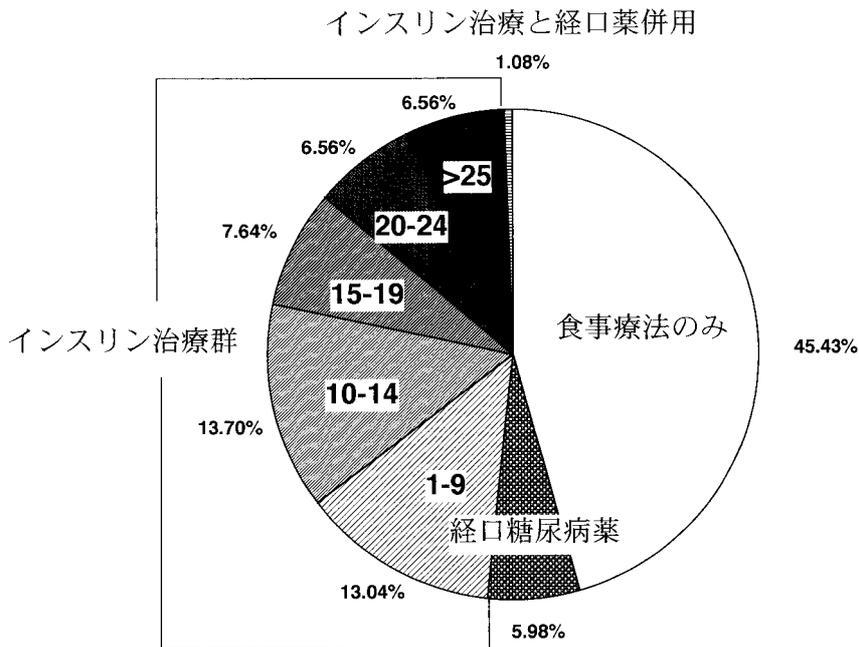


図 1 糖尿病の治療状況

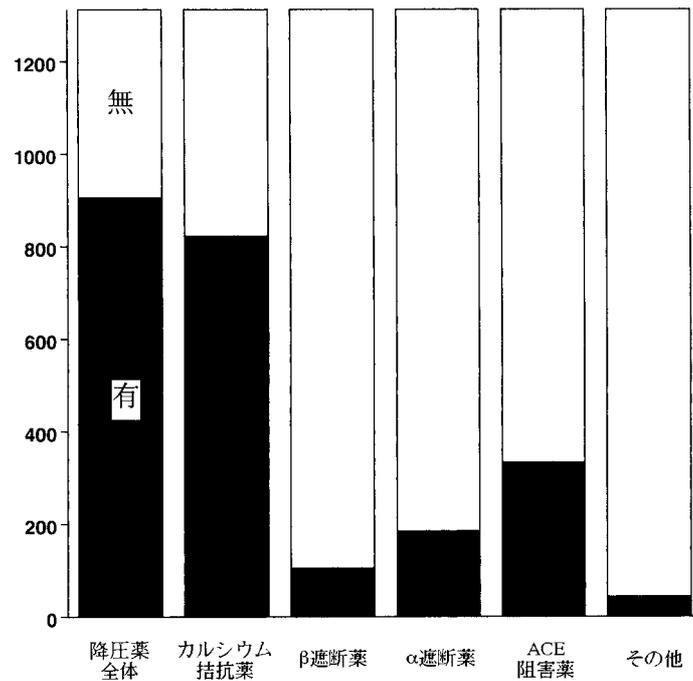


図2 糖尿病透析患者における降圧薬治療の状況

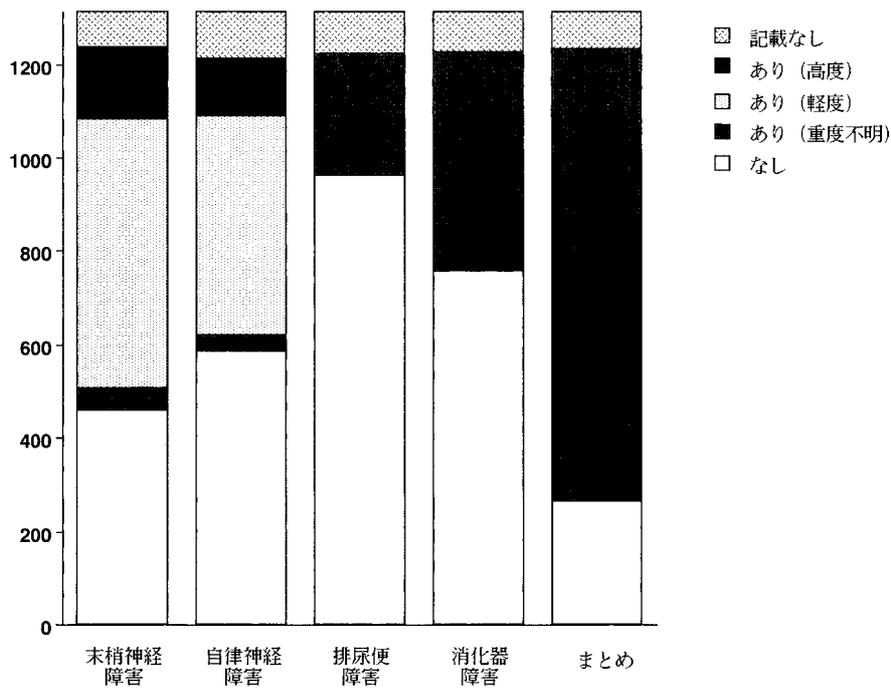


図3 糖尿病透析患者の神経障害の集計結果

排尿便障害、消化器障害の各項目について調査した結果、なんらかの神経障害を合併する患者は78.6%にもなった。

(2) 末梢血行障害について

閉塞性動脈硬化症などによる末梢血行障害がある患者は32%、皮膚潰瘍を合併する患者は6.1%と報告された。この結果は現在の事情とは若干乖離した結果であるような印象を持つ。パルスドップラー検査など

が簡便に使用でき、糖尿病性足病変についての知識が増した現在と、10年にわたる調査期間との不一致による結果であろう。

(3) 狭心症について

狭心症を有している患者は25.7%になると報告されている。全国集計で「心筋梗塞の既往がある」と回答された患者が7.9%であったことから、妥当な数字と判断される。

(4) 視力障害について

視力や眼底所見について回答のあった患者数は448人と比較的少なかったが、この中で少なくとも片眼を失明している患者は16.7%にもなり、糖尿病患者の日常生活への復帰の大きな妨げになっている可能性が示唆された。

6) 活動力について

「自立可」と回答された患者は57.7%にとどまり、42.3%の患者はなんらかの介助を必要としていることが明らかとなった。なお、1998年に行われた全国調査では「無症状で社会活動可」「歩行・軽作業可」があわせて41.1%であり、今回のアンケート調査の結果はやや優れている結果であった。

7) Body mass index (BMI)

BMIの平均値は 20.8 ± 3.1 であった。全国集計での平均値は 21.1 ± 3.6 であり、今回の集計結果とほぼ一致していた。また、糖尿病患者といえども、透析を必要とする状況ではあまり肥満が認められないことを反映する結果である。この事実も糖尿病の改善に貢献していると考えられる。

8) 体重増加率

体重増加量をドライウェイトで除した値を体重増加率として算定した。なお、この集計は残存腎機能の廃絶した309名の患者のみについて行った。平均値は $3.6 \pm 2.3\%$ であった。1999年末での全国集計による透析歴2年以上の患者の体重減少率は $4.9 \pm 1.9\%$ であり、両者の間に差が認められる。この結果は、愛知県の糖尿病透析患者に対する体重管理指導が十分行われていることを示唆するものである。

9) クレアチニン・クリアランス (Ccr) と尿量

Ccrの記載のあった患者数は426名であり、その平均値は 5.8 ± 4.4 ml/分であった。8 ml/分以上の患者も21.1%認められた。

尿量に関しても344名の患者で尿量の記載があり、その平均値は 444 ± 412 ml/日であった。その中で1日800 ml以上の尿量が確保されている患者が20.9%に認められた。これらの結果は、糖尿病患者が残存腎機能があるような比較的早期に透析導入されているこ

とを示唆する結果である。

10) 臨床検査値に関して

ヘマトクリット値は $26.1 \pm 4.7\%$ と全国平均の $30.1 \pm 4.2\%$ と比べ若干不良であった。血清アルブミン濃度は 3.6 ± 0.7 g/dlであり、これも全国平均の 3.8 ± 0.5 g/dlより低かった。コレステロール値は 178 ± 54 mg/dlであり、全国平均の 161 ± 42 mg/dlより高かった。今回のわれわれの検討ではCAPD患者のデータも含まれており一概に結論づけることは困難であるが、患者の登録期間が長期間にわたっていたことが一番の原因であろう。

11) 生存率に関する検討

患者全体の1年生存率は0.882、5年は0.501、9年は0.279であった。全国平均のそれは0.849、0.502、0.288であり、今回の集計結果に近い値であった。また、当然の結果であるが、若年者ほど生存率が良いことが判明している。1型糖尿病 (IDDM) と2型糖尿病 (NIDDM) との比較では前者のほうの生存率が若干不良であった。前述したように1型との判断には問題が残るが、透析導入後もインスリン治療を必要とするような患者では、合併症が多いために生存率が不良である可能性を示唆する。

12) 生命予後危険因子

表1に性別、年齢、導入原疾患、平均血圧の違いを危険因子として生命予後との関連を解析した結果を示す。解析には比例ハザードモデルを用いた。リスクが低いのは、女性、若年者、2型糖尿病、平均血圧の低い患者などであった。

表2には心不全・末梢神経障害・自律神経障害・末梢血行障害などの糖尿病合併症の有無と生命予後の比較、活動力や失明眼数など生活に影響する因子と生命予後の比較を行った結果について示す。心不全については有意な差を認めなかったが、神経障害については有る群が無い群と比較してリスクが有意に高かった。表には示さなかったが、排尿便障害の有る群もリスクが高かった (p値: 0.0116)。しかし、消化器障害では有意差を認めなかった。末梢血行障害を呈する患者、皮膚潰瘍を有する患者もリスクが高かった (それぞれ、p値: 0.0001, 0.0037)。そのほか、不整脈・狭心症も有意な危険因子と判定された (それぞれ、p値:

表1 基礎的な危険因子 (対象患者全体)

危険因子	相対的危険度	(95% 信頼区間)	p 値
性別			
男性	1.000	(対照)	対照
女性	0.724	(0.609—0.860)	0.0002
年齢			
<40	0.359	(0.193—0.667)	0.0012
40—	0.369	(0.260—0.522)	0.0001
50—	0.762	(0.622—0.934)	0.0088
60—	1.000	(対照)	対照
>70	1.748	(1.407—2.171)	0.0001
導入原疾患			
NIDDM	1.000	(対照)	対照
IDDM	1.282	(1.071—1.534)	0.0068
二次性糖尿病	0.932	(0.577—1.505)	0.7732
平均血圧			
<90	1.027	(0.755—1.397)	0.8666
90—100	0.981	(0.770—1.251)	0.8774
100—110	1.000	(対照)	対照
110—120	1.169	(0.917—1.490)	0.2081
>120	1.363	(1.050—1.769)	0.02
心不全症状			
なし	1.000	(対照)	対照
あり	1.200	(0.995—1.448)	0.0566

表2 臨床状況と生命予後の比較

ハザード比	(95% 信頼区間)	p 値
末梢神経障害		
なし	1.000	(対照)
あり	1.199	(1.005—1.431)
自律神経障害		
なし	1.000	(対照)
あり	1.205	(1.013—1.433)
末梢血行障害		
なし	1.000	(対照)
あり	1.452	(1.207—1.748)
活動力		
自立可	1.000	(対照)
要部分介助	1.572	(1.292—1.913)
要介助	2.367	(1.879—2.983)
失明眼数		
なし	1.000	(対照)
片眼	1.086	(0.622—1.898)
両眼	2.080	(1.282—3.376)

0.0176, 0.0066). 活動力の低い患者や日常生活に影響を与えるような視力障害も生命予後に悪影響を与える有意な危険因子と判断された。

臨床検査値の各指標については、ヘマトクリット・コレステロール・BUN・カルシウム・リン・カルシウム/リン積などの指標においては有意な危険因子と

表3 臨床生化学値と生命予後の比較

相対的危険度	(95% 信頼区間)	p 値
血清クレアチニン濃度		
6以下	0.742	(0.341—1.615)
6~8	1.145	(0.717—1.827)
8~10	1.000	(対照)
10~12	0.792	(0.530—1.183)
12以上	0.429	(0.273—0.674)
血清アルブミン濃度		
3以下	1.595	(1.175—2.164)
3~3.5	1.152	(0.892—1.487)
3.5~4.0	1.000	(対照)
4.0~4.5	0.682	(0.525—0.885)
4.5以上	0.721	(0.495—1.050)

判断されなかった。一方、アルブミン濃度・クレアチニン濃度は高い患者群ほどリスクが低い結果であった(表3)。この結果は、透析患者全体において通常認められる所見と合致する所見である。

4 考察

今回、愛知腎臓財団に提出された愛知県で透析療法を施行されている糖尿病患者の臨床状況について検討する機会を得た。登録された患者数は1,312名にも上り、様々な統計的解析が可能であった。透析患者の統計調査については、日本透析医学会統計調査委員会により日本全国の膨大なデータが毎年報告されているが、今回のわれわれの結果は統計調査委員会の報告には含まれていない調査項目もあり、糖尿病透析患者の実態と問題点を新たな観点から検討できたと考えている。

第一に糖尿病の程度についての検討では、われわれが以前より報告してきた糖尿病の改善(amelioration)が再認識された²⁾。透析導入後もインスリンなどを含む薬物療法を必要とする患者は半分にとどまっていた。改善する理由としては、

- ① 腎不全による食欲不振
- ② 腎不全によるインスリン半減期の延長
- ③ 体重減少によるインスリン感受性の改善
- ④ 医療従事者との密接な接触(週3回の透析)による糖尿病管理の改善

⑤ 腎不全治療を含む食事療法の徹底などがあげられる。実際、今回の検討でBMIでみて肥満

を呈する患者が少ないことが明らかになった。糖尿病状態の改善は、たとえ糖尿病合併症の結果として透析療法が行われているにせよ、患者の生命予後改善にも貢献できるものと考えられる。実際、今回の検討で1型糖尿病(=インスリン依存型)と判断された患者群は2型糖尿病と判定された群よりも生存率が低かった。したがって、糖尿病の管理は透析導入後も非常に重要な問題である。

しかし、今回の検討は透析臨床医による糖尿病の病型診断には大きな問題があるということクロウズアップさせた。というのは、今回の検討で1型糖尿病と診断された患者群が25%とあまりにも多かったことである。わが国の糖尿病患者の検討で、1型がこのような頻度で存在するという報告を見たことがない。このような結果になったのは、インスリン治療を必要とする患者は全部1型と判断する透析臨床医が多いことを反映する結果である。残存腎機能がほとんど廃絶している透析患者においてインスリン分泌能を評価する簡易な方法がなく、1型と診断する根拠は難しいという側面もあるが、せめてインスリン治療を行わなければ容易にケトアシドーシスに陥る患者のみを1型と診断すべきである。1型糖尿病患者が1日1回のインスリン投与で管理できるわけではなく、また15単位/日以下の投与量で管理できるわけもない。

このような分類上の問題は糖尿病性腎症の診断にもつながっていく。腎臓臨床医は、糖尿病があって腎不全があると糖尿病性腎症と安易に診断する傾向が強い。しかし、高齢糖尿病患者のほとんどはmicroangiopathyとしての真の意味での糖尿病性腎症ではなく、macroangiopathyとしての腎硬化症により腎不全となっていることが多いのである³⁾。さらに、腎不全期ではインスリン感受性低下により耐糖能障害が生じ、本来は糖尿病ではないのに糖尿病と診断されることも多い。このようなheterogeneousな患者群を糖尿病透析患者としてカテゴリー化し、統計調査することは大きな問題である。今回の検討は、このような状況下での統計調査の危険を明らかにしたともいえる。Microangiopathy患者は腎合併症だけではなく、網膜症、神経障害なども有していて、比較的若年者である。一方、macroangiopathy患者は末梢血行障害、脳血管障害、狭心症などの大血管合併症を有する高齢者という臨床的特徴がある。今回は、全体での統計調

査を行ったが、今後データを両者にわけて分類してさらに検討を行ってみたい。

降圧薬の内容についての検討は本調査が初めてのものである。68.9%の患者が降圧薬を服用していたが、カルシウム拮抗薬を服用している患者が最も多く62.5%であった。ついでACE阻害薬が25.2%であった。透析患者に使用するに際して、排泄径路の問題を考えなくてもよいカルシウム拮抗薬が第一選択となっている状況はよく理解できる。ACE阻害薬は臓器保護という観点、レニン・アンジオテンシン系による高血圧が透析患者に存在することだけでなく、保存期からの持ち込み症例も多くなっているのではないかと推測される。降圧薬服用の有無と生命予後との比較で有意なリスクと判断されたものはなかったが、ただACE阻害薬投与群のみが相対危険度が1.156と増加していたことは、ほかの降圧薬がすべて相対危険度を減らす中で特徴的であり、今後の検討が必要である。

糖尿病患者にとって神経障害や視力障害などの特有の合併症は大きな問題であり、今回の調査でも多くの患者が合併症を有していた。特に神経障害については、末梢神経障害・自律神経障害・排尿便障害・消化器障害のいずれかを合併する患者は78.6%にも上った。視力障害については、光凝固療法など眼科的予防療法が発達した現在でも、片眼以上の失明を有する患者は16.7%にも達した。神経障害も視力障害も生命予後に関する大きなリスクと判断されており、保存期の段階からの積極的な予防治療が望まれる結果である。

一方、末梢血行障害があると診断された患者は32%と予想外に低かった。この結果は現在の透析現場を知る者にとっては驚きである。データ登録時には糖尿病足病変の認識が低かったことや、パルスドップラー法などの超音波診断もあまりされていなかったことを反映する結果かもしれない。しかし、高齢導入患者が増加している現在では、末梢血行障害の早期診断、早期治療が患者のQOL維持に重要であることは論を俟たない。

臨床検査成績では血清クレアチニンが高い患者群、血清アルブミン濃度が高い患者群でリスクが低いという傾向が再確認された。一方、最近注目されている低回転骨症に関与する高カルシウム血症、高リン血症、高いカルシウム・リン積は有意なリスクとは判断されなかった⁴⁾。糖尿病透析患者であるために元来長期生

存の期待が少なく、この因子の中に埋もれてしまった傾向は否めないが、最近の報告ではカルシウム・リン積の上昇と冠動脈の石灰化亢進の関係のあることが明らかにされている⁵⁾。元来、糖尿病透析患者は副甲状腺ホルモン値が低く、活性型ビタミンDや炭酸カルシウム投与により、容易に高カルシウム血症、高リン血症が起こりやすいことは周知の事実である。副甲状腺ホルモン低値と生命予後リスク悪化という報告に対しては、糖尿病患者を含んでいるためとか異論も多いが、今後検討していかねばならない問題である。

5 まとめ

愛知腎臓財団に登録された糖尿病透析患者の臨床データをまとめる機会を得、その背景に関する様々な特徴を明らかにできた。中でも、透析導入後の糖尿病 amelioration が再確認され、合併症を持つ患者があまりにも多いという現実とともに合併症の存在が大きなりスクであることが明らかにされた。患者の自立度とリスクの密接な相関は、これら合併症のすべてを統合した結果であり、糖尿病患者の診療に際しては、透析条件だけでなく全身管理が重要であることを強く示唆する所見である。糖尿病透析患者が今後さらに増加することは、腎臓内科外来で保存期治療を管理してい

る者にとって当然の事実である。合併症の少ない状況での透析導入など、透析導入条件についても今後検討していかねばならないと考えさせられる結果である。

最後となったが、本研究の資料となる患者登録に永年ご協力を頂いた、愛知県下透析施設の責任者に対して紙面を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) わが国における人工透析患者の統計調査 1999年12月31日末. 日本透析医学会統計調査委員会.
- 2) Watanabe Y, Mizumoto D, Yuzawa Y, et al: Long-term follow-up study of 268 diabetic patients undergoing haemodialysis with special attention of visual acuity and heterogeneity. *Nephrol Dial Transplant*, 8; 725, 1993.
- 3) 渡邊有三, 三宅養三: 糖尿病透析患者の特殊性. *Mebio*, 12; 56, 1995.
- 4) Akizawa, T, Kinugasa E, Akiba T, et al: Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int*, 52 (Suppl. 62); S72, 1997.
- 5) Goodman WG, et al: Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Engl J Med*, 342; 1478, 2000.