

糖尿病性腎臓病患者の透析導入とその後の課題

山本裕康

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : 糖尿病性腎臓病, 透析, 血糖管理, 血圧管理, 感染症

要 旨

糖尿病は、インスリンの相対的/絶対的不足により細胞内へのブドウ糖の取り込みが低下し、細胞障害が惹起されることが特徴であり、糖尿病性腎臓病を呈した段階で心血管系を含めた様々な病変が進展している。糖尿病 (DM) 合併症の進展予防には血糖管理と血圧管理が有用であるが、透析導入時にはすでに病変が進行しているため、これらの効果は明確ではなく、低血糖あるいは低血圧の回避や感染症のリスクを念頭においた管理が重要である。

はじめに

わが国の透析導入患者における原疾患の中で糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy; DN) の増加は著しく、日本透析医学会 (JSDT) の統計調査によれば、1998年に慢性糸球体腎炎 (CGN) を抜いて第1位となり、この10年間は43~44%台で推移している¹⁾。その結果、透析患者全体でも2011年にDNが第1位となり、2016年末では33.8%を占めるに至っている。DM患者に認められる典型的なDNの臨床経過は、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿を経てネフローゼ症候群となり、腎機能が低下して透析導入に至るわけだが、最近ではDM治療の進歩やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の治療などで、顕著な蛋白尿を呈さずに腎機能低下が進行する症例も稀ではなくなっている。このような症例は、高血圧性腎硬化症も疑われるが、DNとの境界

はあいまいであるため、これらを包括した概念として糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease; DKD) が提唱されている。JSDT統計調査におけるDNには、DKDとすべき症例が相当数含まれていると思われるので、本稿ではDKDに統一して扱うこととし、心疾患や血管合併症を除いたDKD透析患者の課題について概説する。

1 糖尿病性腎臓病の病態的特徴

DMの基本的病態は、インスリンの相対的あるいは絶対的不足により、細胞内へのブドウ糖の取り込みが低下し、細胞障害が惹起されることにある。この細胞障害は全身の各臓器で認められるため、DKDを呈する状態であるならば、神経障害や網膜症のみならず、全身の大血管・末梢血管障害が進展し、重篤な併存症を有する患者が多くなることも必然と言えよう。このような病態は、腎臓のみに臓器障害が限定されることが主であるCGNとは大きく異なっており、透析患者の予後に関する臨床研究において、原疾患別の特徴を検証するさいにDMと非DMがしばしば比較される所以である。したがって、DKD患者の臨床的特徴を把握し、問題点に対して適切に対応することは、DKD患者の予後改善につながると考えられる。

透析患者の臨床的問題点を明確にするため死亡原因に注目してみると、約40%が心血管合併症 (心不全・脳血管障害・心筋梗塞) で占められていることがわかる。透析導入時点での冠動脈病変の有無を評価し

た研究では、DKD 患者の約 80% に病変が認められ、非 DKD 患者と比較して圧倒的に多く、症状がない患者でも同様であることが示されている²⁾。また、DKD 患者では、早期より心機能における拡張障害を認めることが多く、心不全を念頭においた管理が重要である。

わが国の透析患者の平均余命は、同性同年齢の一般人口の平均余命と比較すると約半分である。また、原疾患別に評価すると、DKD 透析患者の生命予後は非 DKD 患者に比して不良であることが示されている³⁾。このような事実から、虚血性心疾患の適切な診断が重要であり、様々なリスク因子を考慮しつつ、臨床症状や心電図変化などで少しでも心血管系疾患が疑われたら、循環器専門医との連携を図り迅速に対応することが肝要である。

2 糖尿病性腎臓病の一般的予防策

DKD 患者の病態的特徴で述べたように、CGN 患者とは異なり、透析導入となった時点で心血管系を含め全身諸臓器に多くの合併症を有していることから、DM を悪化させない、あるいは心血管系病変を合併しないための対策が重要となる。これまでに DM の合併症予防策として多くの臨床研究がなされているが、広くその有効性が認められている治療戦略が二つある。それが血糖コントロールと血圧コントロールであり、特に厳格な血糖管理が DM 患者の予後を改善するための基本と位置づけられてきた。

例えば UKPDS など 1990 年代に発表された研究では、強化療法群は通常治療群と比較して、全死亡・DM 関連死・細小血管症などを有意に低下させるとの報告が多かった⁴⁾。わが国で行われた 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto Study でも、強化療法による血糖コントロールにより、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行が有意に抑制されることが示されている⁵⁾。また、DN に対する進展防止策として高血圧治療の有効性を検討した報告も多く、その結論として、早期からの適切な降圧治療により腎症（アルブミン尿）の発症・進展を抑制できるとしている⁴⁾。しかしながら、腎症の進行した DM 患者、ましてや DKD による透析患者に対する血糖コントロール、あるいは血圧コントロールの意義を RCT で明確に示した臨床研究はいまだにないのが現状である。

3 血糖コントロールの意義と限界

DM に伴う合併症の予防策として最重要視されているのは血糖コントロールであるが、腎機能が高度に低下した DKD 患者に対するエビデンスは不足していると言わざるをえない。そのような背景から、日本腎臓学会が策定した「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」では、早期腎症での目標 HbA1c 値 7.0% 未満としたものの、腎機能低下例においては、厳格な血糖コントロールが有効かどうかについては十分なエビデンスがなく、明確な治療目標は定められていない、としている⁶⁾。また、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2016-2017」でも、合併症を予防するための目標として HbA1c 値 7.0% 未満を示しているが、DKD 患者について詳記されておらず、低血糖の危険性等を考慮して個別に目標値を設定する必要があるとしている⁷⁾。これらの記載から推定されることは、積極的な血糖コントロールによるメリットは、残念ながら DKD 患者あるいは DKD による透析患者では確認できないため、強く勧めることはできないということであろう。

最近、血糖コントロール目標に関する議論が米国で盛んになっている。これまで、成人患者を対象とした各国のガイドラインでは、低血糖などの薬物有害事象がない限り、軒並み 6.5~7% 未満の目標値が主に推奨されていた。しかし、2018 年に米国内科学会（APC）が非妊娠成人の 2 型糖尿病ガイダンスを改訂し、ほとんどの成人における目標 HbA1c 値は 7~8% を推奨、そして 80 歳以上の高齢者や比較的重度の基礎疾患を合併する患者は、「HbA1c 目標の設定をしない」ことを推奨したのである⁸⁾。さらに注目すべき事として、「HbA1c 6.5% 未満」に対しては治療強度を緩めることも推奨している。この背景には、HbA1c 7% 以下を達成しようとする治療において、死亡、体重増加、低血糖、その他の有害事象のリスクが高まる可能性があること、HbA1c 7% 未満を達成したいくつかの臨床試験で、全死亡や心血管死の有意な減少が見られなかったこと、などがあげられる。

この APC ガイダンスに準拠した場合、透析患者の DM 管理目標はあえて設定する必要がないことになるが、本当にそれでよいのだろうか？ ここまで革新的な記述を支持するだけの根拠はないが、従前より示さ

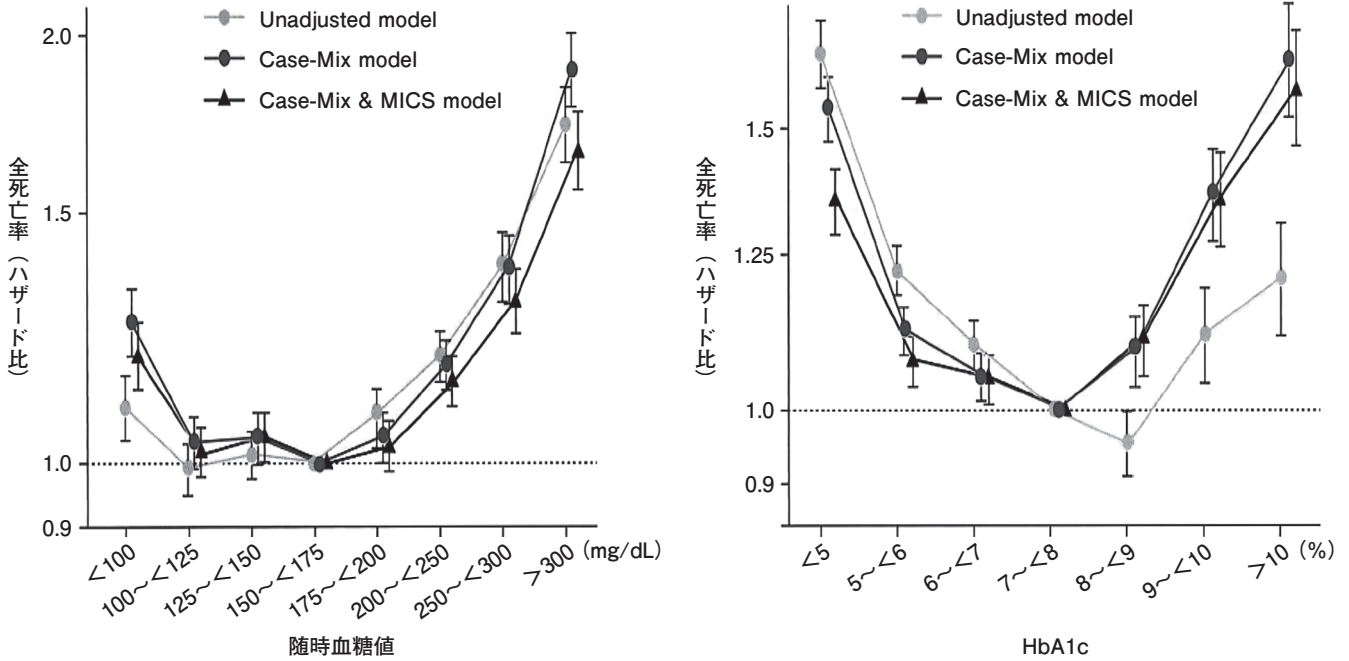


図1 透析患者における血糖管理と生命予後との関係 (文献9より)

れてきた厳しい管理目標の妥当性に懸念があることは否めない。そこで、透析患者を対象とした観察研究に着目してみたい。

図1は、透析患者の随時血糖値ならびにHbA1cと全死亡率を示したものであるが、血糖管理不良で予後が悪化するのHbA1c 9%を超えてからであり、その一方でHbA1cが6ないし7%以下でも悪化するU字カーブが示されている。これは随時血糖値でも同様であり、250 mg/dl 以上または 100 mg/dl 未満で予後悪化を示している⁹⁾。これはあくまで観察研究であるので目標値を明確に示唆するものではないが、この透析患者を対象として全死亡率を評価した研究をみると、HbA1c 7~9% 程度の血糖コントロールが無難なのかもしれない。

日本透析医学会が策定した「血液透析 (HD) 患者のDM 治療ガイド2012」では、貧血やその治療のためにHbA1cでは過小評価につながるため、グリコアルブミン (GA) を指標にすることを推奨しており、随時血糖値で180~200 mg/dl, GAで20%未満を提案している¹⁰⁾。ただし、心血管系イベントの既往歴を有し低血糖傾向の場合は24%未満を提案しており、低血糖のリスクを回避しつつ生命予後の向上を目指した目標値を総合的に判断し設定すべき、としている。

CKD 患者の血糖管理にさいして、低血糖発作を経

験することは稀ではなく、DM 治療薬の中で禁忌あるいは嚴重注意となるものが多いのはそのためである。低血糖発作は重篤な副作用として認識されており、生命予後にも影響することがあることは前述の研究でも推察できるが、高齢DM患者においては、低血糖発作回数が増加すると認知症のリスクが高まるとの報告¹¹⁾もあり、透析医療従事者としては高齢のDM透析患者が増加していることから、このことは十分意識しておいたほうがよいだろう。

以上から、すでに多くの病変を抱えるDKD透析患者においては、過度な血糖コントロールは予後を悪化させることにつながるリスクが高くなるため、ほどほどの血糖管理がよいようである。

4 血圧コントロールの意義と限界

次に、DM合併症に対する第二の予防策である血圧コントロールの有用性について考えてみたい。

高血圧治療は、DM患者の微小血管障害の進展予防として重要視されている治療戦略であり、様々な研究において、早期からの適切な降圧により、腎症(アルブミン尿)の発症・進展を抑制できることはすでに認知されている。問題は、この血圧コントロールにより末期腎不全となったDKD透析患者の生命予後を改善できるのか、あるいは合併症を予防できるのか、とい

うことである。残念ながら、この命題に対して明確な管理目標値を示す RCT は未だない。

透析患者全般に関しての診療指針として日本透析医学会が策定した「血液透析 (HD) 患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、心機能低下のない安定した HD 患者での透析前血圧は 140/90 mmHg 未満としながら、あくまでもオピニオンであり明確な根拠に基づくものではないとしている。これを DKD 透析患者に絞り込んだ前出の「HD 患者の DM 治療ガイド 2102」では、起立性低血圧に対する注意事項はステートメントとして明記されているが、具体的な血圧管理目標値に関しては記載されていない。臨床的には、間欠的な血液浄化療法である HD では、透析という短時間の治療により急激な体液量の是正を行うため、HD 前に高血圧であっても除水後の血圧低下が問題となることが多い。このような特殊性から、体液量がほぼ一定の通常の高血圧患者と同じように管理目標を設定することは、事実上困難と言わざるをえないのであろう。

血圧は、血管内のボリュームと血管抵抗により規定される。このうち血管内ボリュームは、腎機能が良好であれば体液量の是正により適正化されるはずであるが、透析患者ではこの体液量の是正を医療者が判断し

行わなければならない。心不全にもならず脱水でもない状態に維持することは必ずしも容易ではないが、HD 後の血管内脱水による低血圧を回避できる適正体重を維持することが重要である。また、血管抵抗を緩和することでも血圧をコントロールすることができるため、薬物療法が重要となる。強力な血管拡張作用を有するカルシウム拮抗薬は、体液量依存性の高血圧である透析患者の治療として有効であるが、レニン・アルドステロン系抑制薬もまた異なる機序として有力である。残腎機能を有する HD 患者の場合、レニン・アルドステロン系抑制薬による残腎機能保持を介して死亡率を低下させるなどの報告¹²⁾もあり、総合的な観点から投与する薬剤を決定することが重要であろう。

5 糖尿病網膜症

DM の 3 大合併症は腎症・網膜症・神経障害であるが、透析導入となった DKD 患者において増殖網膜症の合併は高頻度であり、約半数がすでに視力障害を呈している。増殖網膜症の進展防止には血糖コントロールが重要であるが、生命予後の観点から厳格な血糖管理が必ずしも最良と断言できないため、網膜症の管理は容易ではない。また、体外循環を要する HD 患者ではヘパリンなど抗凝固薬が必要なため、硝子体出血を

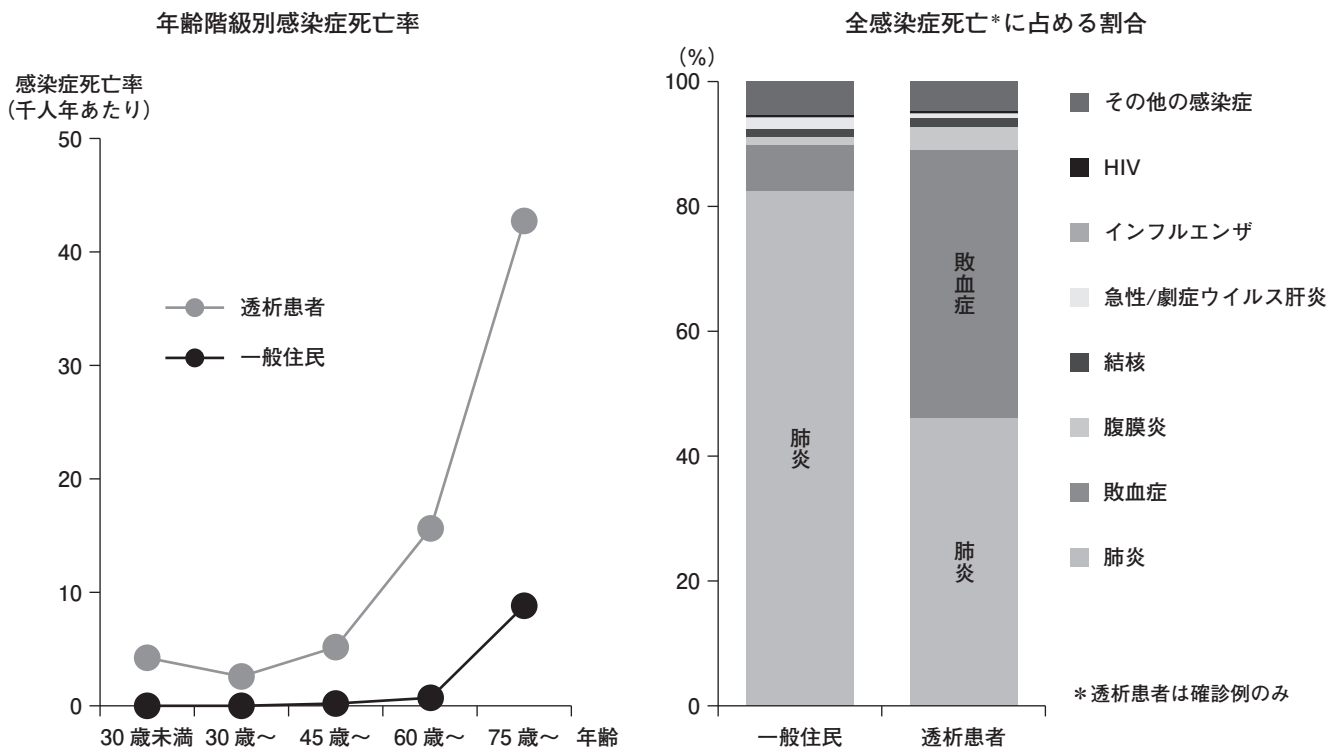


図2 透析患者と一般住民における感染症死亡率およびその原因の比較 (文献 13 より)

含め網膜症の進展リスクとなりうる。このような問題から、透析導入後も DM 網膜症が進展することを常に念頭において、定期的な眼科専門医による診察を促し、適切な治療のタイミングを逃さないよう配慮すべきである。

6 透析患者と感染症

わが国の維持透析患者の中で DKD が最も多いことはすでに述べた通りであるが、一般住民と比較して透析患者の感染症死亡率が約 7 倍と きわめて多いとの報告がなされているので、DKD に限定したことではないが紹介させて頂く。

この研究は日本透析医会の助成を得て若杉らがまとめたものだが、図 2のごとく、感染症死亡率はどの年齢においても一般住民と比較して透析患者が高く、高齢化するほど高率になることがわかる¹³⁾。また、その死因は一般住民では肺炎が 80% 以上と圧倒的に多いのに対し、透析患者では肺炎とともに敗血症がきわめて高率であった。呼吸器感染症のみならず、多様な疾患を基盤として敗血症に進展する危険性を透析患者が有していることを示唆しており、透析管理において感染症に対する早期対応の重要性を再認識していただければと思う。

7 透析患者と腎性貧血

腎性貧血は CKD における代表的合併症の一つであり、透析患者においては必発と言ってもよいほど高率に認められる。貧血管理により臓器障害の進展を防止し予後を改善しようとの観点から、諸外国を含め腎性貧血治療ガイドラインが策定されており、わが国でも 2015 年に 2 回目の改定がまとめられた。この中で、HD 患者の治療目標としてヘモグロビン (Hb) 値 10~12 g/dl が示されている。しかし、年齢や原疾患による層別解析等を行われておらず、DKD 透析患者について言及することは困難である。

この課題を明確にするため、Hanafusa らは、わが国の HD 患者を対象に、高齢者における Hb 値および DM の影響を検討した。その結果、75 歳未満では Hb 値 < 10 g/dl、75 歳以上では Hb 値 < 9 g/dl で死亡リスクが悪化し、特に 75 歳以上では DM 患者で Hb 値低下の影響が大きいことが示された¹⁴⁾。このことから、高齢者の貧血管理はやや緩やかでも許容させるがその

下限は Hb 値 9 g/dl であり、DM 患者においては特に注意すべき、と理解できそうである。今後、このような研究が集積され貧血管理目標値を病態毎に提示できるようになることを希望している。

おわりに

DKD 患者数は増加しており、透析患者の半数を占めるに至っている。おそらくこの傾向は今しばらく続くであろうことから、DKD 患者の病態を理解し、予後に影響を及ぼすリスクを減らす、あるいはできるだけ早期に発見し適切な対応をする必要がある。残念ながら、問題となる病変は透析導入時点ですでに完成していることも少なくないが、その病変を進展させないよう工夫する余地はまだ残されている。諦めない医療者に支えられる患者や家族がいることを忘れてはなるまい。

文 献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (2016 年 12 月 31 日現在)。透析会誌 2108; 51: 1-51.
- 2) 長谷弘記：透析導入時における冠動脈疾患スクリーニングの重要性。臨牀透析 2008; 24: 445-449.
- 3) Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al.: Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Dia-betologia* 2007; 50: 1170-1177.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- 5) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: B21-B29.
- 6) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社.
- 7) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂, 2016.
- 8) Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, et al.: Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168: 569-576.
- 9) Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al.: Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes* 2012; 61: 708-715.
- 10) 日本透析医学会編：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌 2013; 46: 311-357.
- 11) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al.: Hypoglycemic epi-

- sodes and risk of dementia in older patients with Type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301 : 1565-1572.
- 12) Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. : Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2000; 11 : 556-564.
- 13) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. : High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients : A comparison with the general population in Japan. TAD 2012; 16 : 226-231.
- 14) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, et al. : Age and anemia management : relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 : 2316-2326.