No. 64

糖尿病性腎症③　「糖尿病性腎症の治療について」

福井県慢性腎臓病（CKD）対策協議会委員　岩　野　正　之

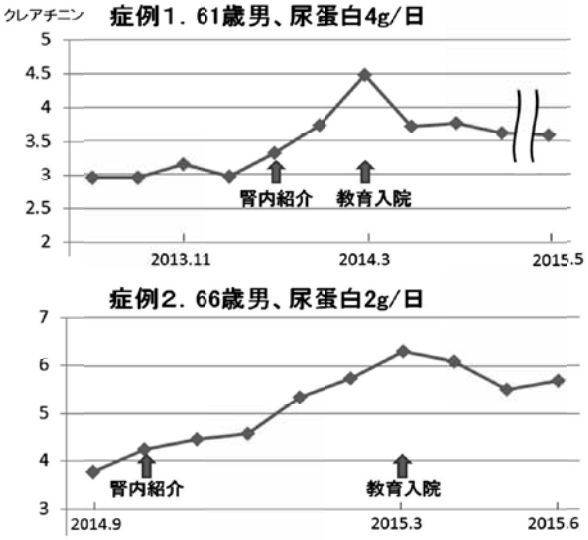
県医師会の先生方には、平素より大変お世話になっております。福井大学腎臓内科の岩野です。今回は糖尿病性腎症の３回目（最終回）ということで、糖尿病性腎症の治療について考えたいと思います。腎症前期（１期）と早期腎症期（２期）の治療については多くのエビデンスがあり、したがって「CKD 診療ガイドライン2013」や「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」などのガイドラインを参考に治療すれば、大きな問題は生じないと思います。ポイントは、血糖コントロール、降圧療法、そして栄養指導です。これらについては、このコーナーでも糖尿病専門医の先生方が詳しく解説されたかと思います。しかし、顕性腎症期（３期）の治療についてはエビデンスとなるような臨床研究は少なく、腎不全期（４期）の治療についてのエビデンスは皆無と言っても良いでしょう。今回は、エビデンスのない、つまりガイドラインのない、これら晩期糖尿病性腎症の治療について、考えてみましょう。

１．教育入院の必要性について

私の外来に通院中の糖尿病性腎症患者の大半は腎不全期です。腎不全期の糖尿病性腎症患者は、適切な治療が実施されなければ短期間で透析導入に至ります。透析導入までの期間を少しでも延長させるには、患者の生活習慣を完璧に改善させることが第一条件です。晩期糖尿病性腎症になる患者は糖尿病の超エリートのような人ばかりですので、短い外来診療時間で生活習慣を改善させることは不可能に近いことです。そこで、教育入院を受け入れてもらうことが治療の第一歩となります。自覚症状がなく、コンプライアンスおよびアドヒアランスが極端に不良である糖尿病性腎症患者を入院させることは至難の業ですが、諦めずに粘り強く患者を説得しなければいけません。

下図は、教育入院を実施した２症例の血清クレアチニン値の推移を示しています。どちらの症例も私の外来紹介時に教育入院を強力に勧めましたが、拒否されました。入院までの外来フォロー期間には、クレアチニン値が右肩上がりでした。外来診療毎に粘り強く教育入院を勧め、症例１では２か月目に、症例２では６か月目に教育入院に同意されました。教育入院後には、腎機能の悪化がストップしていることがわかると思います。教育入院中は、医師、看護師、栄養士、および薬剤師が、それぞれの立場から時間をかけて患者教育を行います。また、メディカルソーシャルワーカー（MSW）から社会制度についての説明もあります。

この様に教育入院により透析導入までの時間を延ばすことは可能ですが、残念ながら腎不全



期の患者は透析導入自体を避けることができません。そこで、教育入院中に腎代替療法についても詳しく説明し、患者が自らの意志で、代替療法の選択（血液透析、腹膜透析、移植のどれを選択するか）が可能になるように指導することも重要です。アンケート調査の結果、血液透析を導入された患者の多くは、医師から腹膜透析という手段があるという情報を与えられていないことが判明しています。これは由々しき問題だと思いませんか。

２．４期糖尿病性腎症の治療について

４期糖尿病性腎症の治療には、チェック項目が非常に多く大変です。外来診療での主なチェック項目を挙げますと、腎機能低下速度、蛋白尿、血糖、血圧、体液異常、貧血、腎性骨症、電解質異常、アシドーシス、脂質異常、高尿酸血症、経口吸着炭（クレメジン）服用状況、塩分摂取量、蛋白質摂取量、運動量、など多岐に亘ります。今回は、これらの中から、血糖、血圧、体液異常に焦点を絞り、お話ししたいと思います。

（１）血糖コントロール

腎不全期には、HbA1c 値 7.0% 未満にコントロールすることが良いとするエビデンスはありません。また、多くの患者が腎性貧血を合併しており、エリスロポエチン製剤（ESA）を併用しています。ESA 使用時には HbA1c が低くなるために、HbA1c 値は良い指標ではありません。通常はグリコアルブミン値と血糖値を用いて血糖コントロールを行います。さらに、腎機能低下による薬物動態の変化と腎での糖新生の低下から、腎不全期には低血糖が出現しやすいので注意が必要です。腎不全期には、SU（アマリールなど）、ビグアナイド（メトグルコなど）、チアゾリジン（アクトス）が禁忌となることは良く知られています。しかし、顕性腎症期以降は腎機能の悪化速度が非常に速いために、少し油断すると、いつのまにか腎不全期に進行してしまい、これらの禁忌薬の処方が継続されていることがあります。細心の注意が必要です。

（２）血圧コントロール

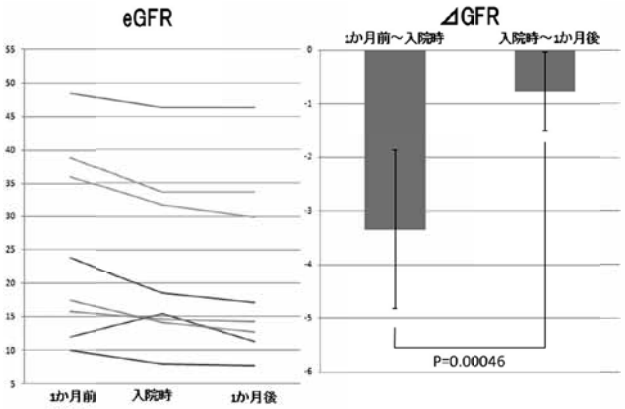
「CKD 診療ガイドライン2013」と「JSH2014 ガイドライン」では、糖尿病患者の血圧は 130/80 mmHg 未満にコントロールすることが推奨されています。しかし、私は腎不全期の糖尿病性腎症患者に対して、診察時血圧が 130/80 mmHg 未満になるように降圧薬を積極的に増量することが良いとは思いません。福井大学腎臓内科では、教育入院した腎不全期の患者全員に対して自由行動下血圧（ABPM）を測定しています。その結果を解析すると、腎機能悪化と関連があるのは、昼収縮期血圧の低下であることがわかりました（本年度日本腎臓学会総会にて森川らが発表）。過剰降圧（収縮期血圧＜110 mmHg）が見られる患者は、有意に腎機能が悪化するので注意が必要です。糖尿病では、収縮期血圧120 mmHg 未満を目標に降圧薬を使用した群は、140 mmHg 未満を目標に降圧した群と比較して GFR が低下したことも報告されています（N Engl J Med 2010；362：1575-1585）。また最近、80歳以上の高齢者で、２剤以上の降圧薬により130 mmHg未満にコントロールすると死亡リスクが1.78倍になることも報告されており（JAMA 2015；313：1362-1363）、後期高齢者の場合はさらに注意が必要です。多くの製薬会社が強力な降圧作用を持つ合剤の宣伝をしていますが、後期高齢者に対する使用は控えた方が良いのではと思います。

少し話がそれますが、顕性腎症期における ACE 阻害薬と ARB 併用療法について、最近ランセットに投稿された論文をもとに考えたいと思います（Lancet 2015；385（9982）：2047-2056）。ご存じの通り、ONTARGET 試験の結果から、ACE 阻害薬と ARB 併用療法は腎機能障害を進行させる副作用があり、推奨されていません。しかしながら、この論文では糖尿病性腎

症による末期腎不全発症を有意に抑制し、蛋白尿を有意に減少させるのはACE阻害薬とARB併用療法であることが示されています。過剰降圧による急性腎障害や高Ｋ血症などの副作用に注意しながら処方すれば、ACE阻害薬とARB併用療法は顕性腎症期の蛋白尿を減少させる有効な選択肢であると私は考えています。

（３）体液コントロール

腎不全期の糖尿病性腎症では、肺水腫や全身浮腫は危機的な状況であり、これらの症状の発現を機に透析療法が導入されることもよくある話です。最近この体液異常に対して新たな治療選択肢が加わりました。水利尿薬(トルバプタン)です。今までは緊急透析を開始しなければ救命できなかった肺水腫を伴う末期糖尿病性腎症患者の多くに有効であり、緊急透析を回避できるようになりました。下図は、本年度の腎臓学会総会で当教室の横井らが発表したものです。入院時にトルバプタンを開始することで、腎機能の低下速度も改善する可能性があることがわかります。さらに、待機的に透析導入が可能となることは、患者の生命予後改善に繋がると思います。



おわりに

今回で、３回シリーズで取り上げて頂いた糖尿病性腎症の話を終らせていただきます。私は、糖尿病性腎症のPoint of No Returnは、顕性腎症期（３期）に入ってから１年以内であると考えています。そのポイントを過ぎてしまうと、どんなにがんばって治療しても最終的には透析療法が必要となります。糖尿病患者をフォロー中に蛋白尿が検出されるようになったら（３期になったら)、是非お気軽に腎臓内科医にご相談下さい。

次回より、福井大学医学部眼科准教授、高村佳弘先生に糖尿病に関連する眼疾患についてご執筆いただくことになりました。そちらの方面での多彩で奥深いお話をお聞かせ願えると存じます。