

糖尿病性腎症

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科主任教授

宇都宮 一 典

（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 糖尿病性腎症ということで、宇都宮先生におうかがいいたします。

糖尿病患者さんが増えて、その中で合併症の腎症も増えているということでしょうか。

宇都宮 糖尿病性腎症は今非常に増えています。ちなみに、新規透析導入の40%以上が現在、糖尿病性腎症で占められています。

齊藤 透析となるとたいへんなことで、とにかくそれを早い時期から予防するということが重要ですが、糖尿病性腎症は今、CKDという概念と一緒にできてきていますね。

宇都宮 CKDと申しますのは、GFRが60ml/分を切りますと心血管疾患のリスクが高まるということから、原因疾患を問わず、GFRが60ml/分を切った段階で慢性腎臓病、CKDと呼んで、心血管疾患のリスクの高い人だと認識しましょうという概念です。

実は、糖尿病性腎症では、尿のアルブミンが出た時期、すなわち微量アルブミン尿の早期から、すでに心血管疾

患のリスクが高まるということがわかっています。

齊藤 糖尿病では、尿中の微量アルブミンを定期的に測定することが重要だということでしょうか。

宇都宮 そういうことですね。尿のアルブミンは、保険の問題もあって、実はあまり測られていない現状があります。しかし、尿のアルブミンが始まる早期の腎症では、すでに心血管疾患としてのリスクが高まっていることがわかっています。微量アルブミン尿は早期腎症のマーカーというよりも、腎症が持つ心血管リスクを評価するうえで大きな予知因子となりますので、もう少し積極的に測っていただくことをお願いしたいと考えています。

齊藤 心臓と腎臓と、両者に密接な関係があるということですが、そのメカニズムはどのように考えられているのでしょうか。

宇都宮 腎障害がなぜ心血管疾患のリスクになるのか、CKDではこれを心腎連関と呼んで、そのメカニズムが注

目されています。特に糖尿病性腎症では、微量アルブミン尿の早期から始まります。私はインスリン抵抗性状態がその共通の基盤ではないかと考えております。インスリン抵抗性状態というのは、全身のインスリン作用が低下する病態で、メタボリックシンドロームの中核をなし、糖尿病における動脈硬化、心血管疾患の大きな基盤を形成します。最近、尿のアルブミンが増えるとインスリン抵抗性状態が増悪することがわかってきました。すなわち、インスリン抵抗性状態が心血管疾患のような大きな血管のみならず、腎症のような細い血管を壊す共通の病因論的な母体になるのではないかと考えています。

齊藤 インスリン抵抗性といえますと、メタボリックシンドロームとのかわりもありますね。

宇都宮 極めて大きいですね。糖尿病性腎症はCKDの主たる原因となります。そういった意味でCKDを見ていきますと、実はメタボリックシンドロームの段階で、CKDの発症リスクが増加することがわかっています。このうえに2型糖尿病が発症しますので、2型糖尿病の腎症というのはインスリン抵抗性状態によって起こる血管障害、それにプラスして高血糖によって起こる血管障害が複合的に合わさった、極めて複雑な病態を形成していると考えています。

齊藤 CKDについて、最近、日本で新しいガイドラインが発表されたのですね。

宇都宮 6月に日本の新たなCKD病期分類が発表されました。今までCKDはGFRのみで診断していました。しかし、尿のアルブミンが心血管疾患のリスクの予知因子となることがわかってきまして、GFRのみではバランスを欠くということから、縦軸にはGFRを、横軸には尿のアルブミンを取りまして、2つの基軸において心血管疾患、あるいはその後の末期腎不全に至るリスクを細かく層別化していこうというかたちで、新しいCKDのガイドラインが出てきました。

齊藤 eGFRと尿中アルブミンの両方から見ていく。

宇都宮 そういうことです。

齊藤 これらが並行して悪くなる方もいますけれども、それが乖離する方もあるということですか。

宇都宮 おっしゃるとおりで、eGFRが汎用されるようになりましてから、尿アルブミンとの乖離例が新たな問題として浮上してきました。従来の糖尿病性腎症病期分類では、尿のアルブミンが出て、尿蛋白が増えて、それからGFRが低下するとされています。しかし、実際には、GFRが低下しているのに尿蛋白陰性といったケースがあることがわかってきました。このようなケースは従来、腎硬化症といわれていた

ものに糖尿病が合併したと考えられますが、このような乖離例が、定型的な腎症と心血管疾患のリスクの面でどのように違うのか、日本人のデータがまだ乏しい状態です。今後、日本人を対象とした追跡研究が必要です。

齊藤 CKDの新しいガイドラインも出て、糖尿病性腎症を予防しようということが、国を挙げての施策となってきたということでしょうか。

宇都宮 そうということになります。早期の腎症であれば、血糖、血圧、脂質を包括的に管理することで寛解に至ることも判明しています。

齊藤 そういったことに加えて、食事などの点ではどうでしょうか。

宇都宮 糖尿病性腎症の食事療法として、まず血圧をコントロールするための減塩、それと蛋白制限、この2つが主たる要素となっています。この4月に、糖尿病性腎症を予防するためのチームケアの管理料が保険収載されました。今後、糖尿病性腎症の治療に新たな視野をもたらすというふうに期待しております。

齊藤 チームケアはどういったプレーヤーが参加するのでしょうか。

宇都宮 糖尿病診療の経験を持つ医師、看護師、そして栄養士がチームをつくり、食事療法を中心とした計画的な治療計画を立てて、糖尿病性腎症を予防しよう、そういったコンセプトでできたものです。

齊藤 これは外来でやっていくのでしょうか。

宇都宮 そうということです。外来で治療計画を立てて、定期的にこれを管理していく。達成状況を見ながら、その後、フォローしていくということが義務づけられています。

齊藤 それが保険でも認められてきていると。

宇都宮 そうということになります。

齊藤 低蛋白食はどういった機序でよい作用が起こるのでしょうか。

宇都宮 まず腎血流への影響が考えられます。糖尿病になりますと、一般的に糸球体過剰ろ過が起きて、糸球体の血流が増えます。蛋白質を食べますと、糸球体には血液の負荷が加わるということが以前からわかっていますので、低蛋白食にすることによって腎血流の負荷を取ってあげようというのが一つの目標です。もう一つは、いろいろな実験データから、蛋白を制限することによって腎の線維化が抑制されるということもわかっていて、こういった多面的な効果が期待できます。

齊藤 食事のコントロールが必要だということですがけれども、エビデンスとしては何かあるのでしょうか。

宇都宮 これが一番問題でして、食事の介入試験というのはなかなかいいエビデンスが出てきません。そこで、今後、本当に糖尿病性腎症の低蛋白食の効果については、日本人のエビデン

スづくりが大切であろうと考えています。

齊藤 どういったタイミングで開始していくことが今進められているのでしょうか。

宇都宮 早期からといいますけれども、早期腎症では塩分制限をして血圧をしっかりコントロールする。尿蛋白が出始めたころから低蛋白食、0.8g/kgぐらいの低蛋白食を開始し、漸次それを進めていくということが実際的ではないかと考えています。

齊藤 実施上の問題点は何かあるのでしょうか。

宇都宮 実際に蛋白をどのぐらい摂取しているのか、塩分をどのぐらい食べているのかということの評価が難しい。蓄尿でそれを計算しなさいということになっていますが、全例、蓄尿するというのは無理ですから、どうしても主観的な食事記録に頼らざるを得ません。客観的で簡易な指標がないのが現状です。

齊藤 蛋白摂取量と心血管系疾患との関係はわかってきているのでしょうか。

宇都宮 最近、低蛋白食の新たな視点として、心血管疾患を抑制するのではなかろうかといった話題が出てきました。蛋白の中には、AGEといいまして、糖化蛋白といったものがあります。これは糖尿病の血中で非常に増えるのですけれども、実はかなりの部分が食

事由来であるということがわかりました。逆に、蛋白を制限すれば、そういう変性蛋白の摂取を制限することになります。このことが血中のAGEの低下につながって、それが心血管疾患のリスクの低減につながる可能性があり、今後の展開が期待されています。

齊藤 腎糸球体血流に加えて、こういったAGEへの効果もあるということでしょうか。

宇都宮 そういうことです。これはまだ実験的な成績しかないのですが、短期的には蛋白を制限すると血中のAGEが減るということは、私どもも確認しています。しかし、本当にこのことが心血管疾患の予防につながるかどうかといったことについては、まだ十分なエビデンスはありません。したがって、腎臓の保護のみならず、心血管疾患に対する効果を含めまして、今後、低蛋白食の意義につきましては多角的に検討していく必要があると考えています。

齊藤 最後に、薬による治療ですが、これはどうでしょうか。

宇都宮 まず、しっかり血圧を下げるということが必要で、そういった意味ではアンジオテンシンⅡ抑制薬、これは従来から多くのエビデンスがあります。また、腎症では多くの脂質異常を合併しますので、スタチンを中心とする脂質異常症に対する厳格な管理が必要であることはいうまでもありま

せん。

齊藤 レニン・アンジオテンシン系抑制、非常に重要ということですが、カルシウム拮抗薬も一部のものはよいという話もありますね。

宇都宮 腎症の進行を抑制するには、

血圧をしっかりコントロールすることが大切です。そのためにARB、あるいはカルシウム拮抗剤、それに加えて利尿剤といったかたちで、薬物療法を進めていくことが一般的です。

齊藤 ありがとうございました。