

あなたも名医!

ジェイメド
jmed

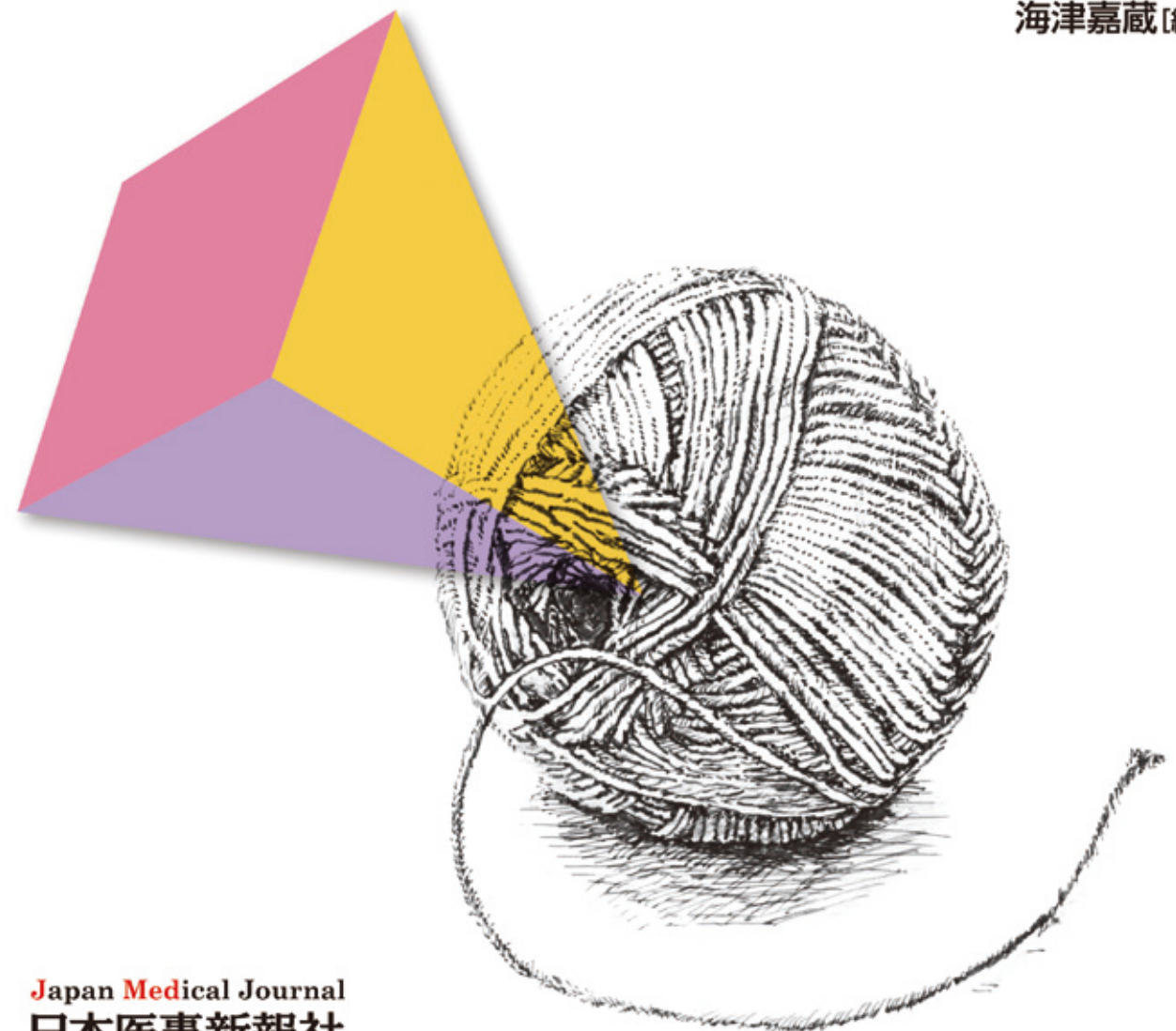
42

糖尿病性腎症を どう治療する?

外来でここまでやろう!

医療法人阿部クリニック理事長・院長

海津嘉蔵 [編]



Japan Medical Journal
日本医事新報社

5

糖尿病性腎症の原因と発症機序

小寺 亮, 四方賢一



- 糖尿病性腎症の成因は、高血糖に由来する代謝性因子と血行動態によるところが大きい。
- アルブミン尿、蛋白尿などの機能異常は、糸球体の構造学的な変化による濾過排泄の増加と、尿管管における再吸収の低下が関与している。中でもポドサイト(糸球体足細胞)の障害が濾過機能に重要と考えられている。
- 炎症、細胞外基質の増加を特徴とした基底膜の肥厚、メサンギウム基質の増加、尿管管基底膜肥厚、間質の線維化なども腎機能低下につながる。

1 糖尿病性腎症の成因と発症機序 (図1)¹⁾

- 糖尿病性腎症は糖尿病特有の合併症のひとつであり、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態が主な成因と考えられています。通常では細胞のエネルギー源として重要な糖ですが、持続的かつ過剰な糖は細胞内代謝異常を起こし、腎臓に存在する個々の細胞を障害すると考えられています。
- 細胞内代謝異常の他に、血行動態の変化に関与するレニン・アンジオテンシン系の亢進、サイトカイン、ケモカインなどの炎症関連分子の関与、トランスフォーミング増殖因子β (transforming growth factor-β; TGF-β) や血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) などの増殖因子の発現増加による線維化の亢進、血管透過性の亢進などの要因が複雑に関与して、アルブミン尿、糸球体過剰濾過などの機能異常へとつながり、最終的に組織学的な異常を形成し、腎機能低下を認めるようになります。

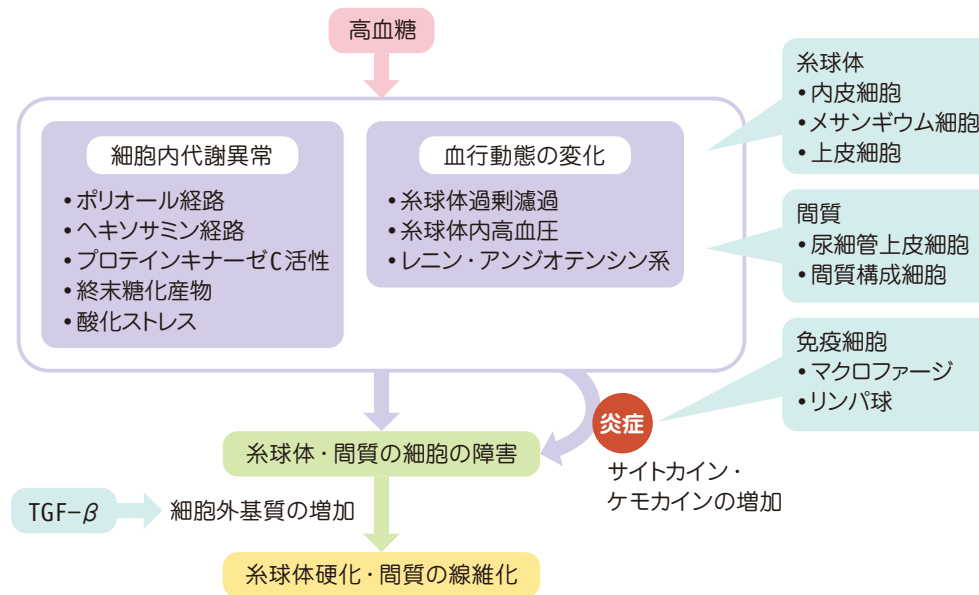


図1 ▶ 糖尿病性腎症の成因
TGF-β: transforming growth factor-β (トランスフォーミング増殖因子β) (文献1を改変して引用)

2 細胞内代謝異常 (図2)²⁾

- 糖は通常、解糖経路を介してTCA回路 (tricarboxylic acid cycle) により代謝されます。しかし、高血糖状態では電子伝達系で産生された過剰なスーパーオキシド (O₂⁻) が解糖系の下流にある glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase (GAPDH) の活性化を低下させるため、解糖系の側副路であるポリオール経路、ヘキサミン経路、プロテインキナーゼC (PKC) の活性、終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) -receptor AGEs (RAGE) 系の亢進、酸化ストレスの亢進を引き起こし、それぞれの個々の細胞に障害をもたらします。

● ポリオール経路

- ポリオール経路はアルドース還元酵素によりグルコースからソルビトールに代謝され、ソルビトール脱水素酵素により最終的にフルクトースに代謝されます。この経路で過剰発現したソルビトール (細胞内浸透圧上昇, NADPHの低下), フルクトース (AGEsの過剰発現, NADH/NAD⁺比の上昇による細胞内偽虚血状態) が障害を起こします。

A×6

合併症を防ぐための治療はどうする？ 末梢動脈疾患 (PAD)

岡崎 仁



- 末梢動脈疾患では下肢の予後は良好だが、併存疾患と関連した心・脳血管イベントにより生命予後は不良である。このため、PAD自体の症候に対する治療とともに併存疾患の管理が重要である。
- 足の観察と末梢動脈拍動を触診する癖をつけておく。
- PADの症候には無症候性・間欠性跛行・重症下肢虚血の3段階があり、それぞれ治療方針が異なる。

1 PADとは

- 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) は末梢動脈を広く含む疾患の総称です。本項では、慢性動脈閉塞症について述べます。
- PADと聞くとすぐに「壊疽」や「切断」を心配してしまいますが、適切に治療を行えば下肢の壊疽や切断に至るのは全体の2%程度と言われており、下肢の予後に関しては比較的良好です。
- しかし、症候性PAD患者の5年生存率は、間欠性跛行で70%、重症下肢虚血では50%以下とされています。死因のほとんどは心・脳血管イベントによるもので、併存疾患の管理がいかに重要かを示しています¹⁾。

2 診断

●→重症度分類 (表1)

- 日常診療では、PADの症候によるFontaine分類とRutherford分類が簡便であり、よく使われています。

表1 ▶ Fontaine分類とRutherford分類

Fontaine分類			Rutherford分類		
度	臨床所見		度	群	臨床所見
I	無症候	無症候性	0	0	無症候
IIa	軽度の跛行	間欠性跛行肢	I	1	軽度の跛行
IIb	中等度～重度の跛行			2	中等度の跛行
				3	重度の跛行
III	虚血時安静時疼痛	重症虚血肢	II	4	虚血時安静時疼痛
IV	潰瘍・壊疽		III	5	小さな組織欠損
		6		大きな組織欠損	

①無症候性

- 下肢の動脈に軽度の狭窄や閉塞があっても、側副血行路により閉塞部の末梢側に十分な血流が供給されている場合があります。
- 跛行症状を伴わない冷感・しびれは、そのほとんどが脊柱管狭窄症や糖尿病性神経障害などの他疾患が原因です。

②間欠性跛行

- 動脈に狭窄や閉塞があり下肢血流が低下していても、側副血行などにより安静時には必要最小限の血流が供給されている状態で、下肢筋の運動による酸素・血流需要の増加に血液供給が対応できない場合に起こります。

③安静時疼痛

- 間欠性跛行の状態よりさらに血流が低下し、安静時でも血液の供給が不足している状態で、放置するとやがて組織の壊死・潰瘍形成に至ります。
- 歩行はほとんど不能か、可能でも数十メートル程度となります。
- 潰瘍形成に至る一歩手前の状態であり、早急に血行再建を含む治療が必要です。

④潰瘍・壊死

- 陥入爪 (巻き爪)、うおのめ、外反母趾、褥瘡、足白癬などの傷、糖尿病性神経障害のある患者では、下肢の皮膚乾燥・角化などによりひび割れ (あかぎれ) ができ、これらの傷が血流不足のため難治性となり潰瘍化することがあります。
- 潰瘍・創傷による皮膚欠損部は細菌の侵入経路となり、皮下・軟部組織に感染が広がって急速に悪化し、敗血症や骨髄炎など生命を脅かす重篤な状態に陥ることもあり、早急な治療が必要です。
- 安静時疼痛および潰瘍・壊死を呈する病態は重症下肢虚血と呼ばれ、間欠性跛行肢とは予後も治療方針も異なるため、明確に区別して取り扱います。

C×2 チーム医療を用いた集約的治療と限界 糖尿病性腎症のチーム医療による 治療の限界は？—腎臓専門医の立場から

海津嘉蔵



- 糖尿病性腎症の進展防止には、多数の目標を厳格に達成するような治療を長期間実施して初めて可能となる。そのためには医師と他のメディカル・スタッフによるチーム医療が必要である。そして、診療体制を構造的に変革するべきである。
- 現在は、高度蛋白尿持続例、溢水例や心不全例が治療の限界といえる。新しい薬剤の登場が待たれる。

1 はじめに

- 糖尿病性腎症は、進行が速く、しかも予後不良とされています。特にネフローゼ症候群を呈する場合は難治性でもあります。
- 既に、強化療法が有効で改善するという報告があり、多目的治療の有効性が示されています¹⁾。治療薬にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor; ACE-I) やアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) が有効であるとして、多く用いられています。
- しかし、1つや2つの薬剤で進行を止められるほど、本症の治療は簡単ではありません。糖尿病性腎症の治療は、厳格に行えば行うほど、副作用や過剰効果の危険も増加することになります。
- そこで登場したのがチーム医療です。本項では糖尿病性腎症におけるチーム医療による治療とその限界について、腎臓専門医の立場から解説いたします。

2 チーム医療と横断医療

- チーム医療とは、医師が治療を十分に、かつ安全に行うために医師が策定した目標と

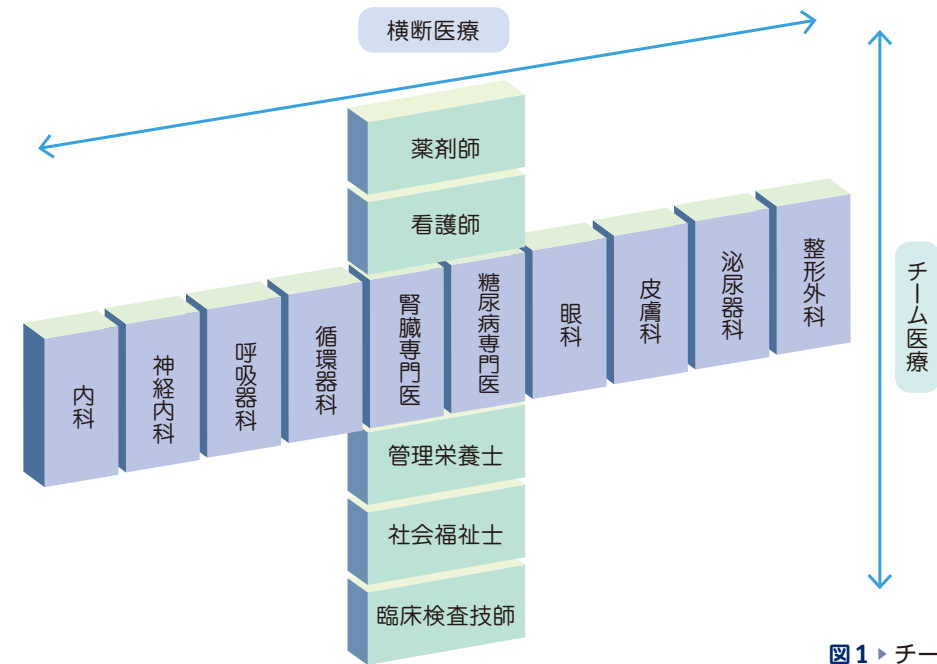


図1 ▶ チーム医療と横断医療

方策を他のメディカルスタッフとともに各々その役割を実行しつつ、互いに協力・連携・補完して行う医療です。

- 図1に示すように、横断医療とチーム医療はまったく異なる医療である²⁾ことをここで強調しておきたいと思います。両者を混同して扱っている場合が多いからです。

3 糖尿病性腎症にチーム医療を用いる外来治療

- 本症を多数治療目標達成型厳格治療するためには、多種類で、かつ高用量の薬剤が必要となり、同時に厳格な食事療法も必要となります。このような治療では薬剤の副作用や過剰効果などのリスクが増加し、時に致命的になることも考えられます。
- それらを防ぐ手段として用いられたのがチーム医療です。医師だけでなく、看護師・栄養士・薬剤師・臨床検査技師などのメディカルスタッフの参加によって前述のリスクを防ぎ、安全に、かつ十分に治療を行うようにしたのです。
- 筆者らは、CKDのチーム医療による外来を腎機能改善外来 (kidney function improving clinic) と呼び、2004年より実施しています。表1に達成すべき治療目標を示しました (表1)³⁾。2004~2011年までの7年間に実施した結果、腎機能の低下が有意に緩徐となることが明らかになりました (図2)⁴⁾。血清クレアチニン値が8mg/dLに到達すると予想される期間が、糖尿病性腎症で2年6カ月延長したのです (表2)。

1

糖尿病性腎症の最新治療

齊藤久さこ, 田中哲洋, 南学正臣



- 新規糖尿病薬であるGLP-1受容体作動薬やDPP-4阻害薬, SGLT2阻害薬などには、血糖降下作用とは独立した腎症の進展抑制効果が期待される。
- 国内臨床治験中のバルドキシロンメチルは糖尿病性腎症患者にeGFRの改善をもたらすが、海外にて急性体液貯留・心不全の懸念が挙げられたことから、今後は安全性の確保が重要となる。
- 糖尿病性腎症患者にペントキシフィリンを投与し、eGFR低下の緩和とアルブミン尿の低下を認めており、今後の臨床応用が期待される。

1 はじめに

- 糖尿病性腎症が末期腎不全の原疾患の1位になってから既に10年以上が経過し、その克服は重要な課題です。日常临床上、血糖コントロールやレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬を中心とした血圧管理などが最も重要であることは論を俟たず、これらに関しては関連各学会より様々なガイドラインが示され、改訂されています。
- また、GLP-1受容体作動薬やDPP-4阻害薬, SGLT2阻害薬などの新規糖尿病治療薬が登場し、糖尿病治療そのものが変わりつつありますが、これらには血糖降下作用とは独立している可能性が高い、腎症進展抑制効果が期待される薬剤も含まれています。
- さらに、ヒトでの安全性・有効性は未確立であるものの、新規糖尿病性腎症治療薬として有望と考えられる種々の化合物が開発・臨床治験段階にあります。本項では、とりわけ今後の臨床応用が期待されるバルドキシロンメチルやペントキシフィリンについて概説します。

2 最新診療ガイドラインの主な改正点

- 米国糖尿病学会(American Diabetes Association; ADA)は最新のエビデンスに基づいて、診療に関するガイドライン『Standards of Medical Care in Diabetes』を毎年改訂しています。腎症治療に関連する項目として、2015年度版で糖尿病患者の降圧目標値が緩和され、140/90mmHgに引き上げられました。
- これは2010年のACCORD-BP試験¹⁾をはじめとする複数のランダム化比較試験において、血圧を厳格にコントロールすることによる治療上のメリットが得られなかったためです。
- 一方、『高血圧治療ガイドライン2014』(日本高血圧学会)では、糖尿病合併高血圧の降圧目標値を130/80mmHg未満に定めています。これは、日本人には脳卒中が多く、その発症リスクは強化療法により低下させることができると考えられるため、地域性を考慮したものと思われる。
- また、たんぱく質制限食に対する考え方も変遷しつつあり、ADAの「栄養療法に関する声明(2013年10月)」では、糖尿病性腎症がある場合でもたんぱく質制限は推奨しないと明言されました。
- 2015年のADAガイドライン(前掲)でも、たんぱく質制限が腎機能を保持するエビデンスに乏しく、摂取量を0.8g/kg/日(標準体重)未満にすることは推奨しないと記載されています。

3 新規糖尿病治療薬への期待

- 糖尿病治療薬として近年上市されたGLP-1受容体作動薬やDPP-4阻害薬, SGLT2阻害薬には、(多くは動物実験段階のデータですが)血糖降下作用とは独立した腎症進展抑制効果が期待されています(☞2章B4)。

● GLP-1受容体作動薬, DPP-4阻害薬

- これらのインクレチン関連薬には、糖尿病性腎症モデルマウスにおいて、抗酸化ストレス・抗炎症作用を介してアルブミン尿を減少させたり、糸球体硬化を軽減したりする効果があることが報告されています^{2, 3)}。
- また、Na利尿を促進して降圧効果をもたらすことも知られています。これらの作用の大部分はGLP-1受容体を介するシグナルによってもたらされますが、GLP-1に