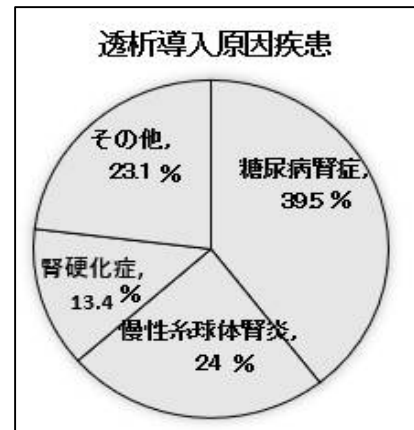


慢性腎臓病について（その4）

9) 糖尿病性腎症について

透析導入に至る患者の原因疾患の**40%は糖尿病性腎症**とされています(右図;2022年日本透析医学会調査)。慢性糸球体腎炎の代表的な疾患は2024年1月の学習会でも取り上げた**I g A腎症**になります。また腎硬化症は高血圧が主原因とされています。過去を振り返っても学習会では糖尿病と関連した腎障害が多かったように思います。そこで今回は糖尿病性腎症についてまとめてみました。



①糖尿病と腎症の関係

糖尿病で高血糖状態が続くと細小血管障害が起こります。腎臓の糸球体は毛細血管の集まりですから一部の糸球体が障害されると障害を受けていない糸球体に過剰なる過圧をかけて、その状態が続くと残された糸球体に障害が及びます。やがて尿中に微量のアルブミンさらにその他の蛋白質が出現してくると急速に糸球体ろ過量が減少して透析が必要な状態にまでになります。微量アルブミン尿の**初期段階で厳格な血糖コントロール**が十分に行われると顕性の糖尿病性腎症の発症を抑制できるとされています。

- 高血糖状態ではブドウ糖の毛細血管細胞等への糖化(グリケーション)が起こり、結合が不可逆的になることにより毛細血管の障害が増加していくと考えられます。

一方で**高度のGFR区分**(標準化eGFR 15~29)以降では厳格な血糖コントロールが腎保護につながるエビデンスはなく**安全性に配慮した血糖コントロール**が求められ、また**血圧コントロール**の重要性が増すとされます。

- 我が国で実施された臨床試験(PMID:29079252)ではHbA1c 6.2%未満、血圧120/75mmHg、LDLコレステロール値80mg/dL未満の強化療法を実施した群で微量・顕性アルブミン尿の発現、さらなる進展、透析導入の腎イベントが極めて少ない結果が得られているので**血糖、血圧**のほか**脂質管理**の重要性も指摘されています(上記の設定条件はかなり厳しいですが、各指標の目標値を守れるような患者フォローは薬局でもできそうです)。

②CKDと低血糖

糖尿病治療薬で要注意な点は**低血糖**を起こさないことです。低血糖を繰り返すと認知機能の低下につながり服薬管理が不良となり血糖コントロールも不良になりかねません。さらに低血糖時の転倒は骨折・寝たきりにつながります。また低血糖は不整脈を誘発し心血管イベントにつながる事が知られています。運転中に低血糖を起こし意識障害を起こした場合は重大事故につながる恐れがあり、過去に無自覚性低血糖を起こした患者は免許更新の際は病状の申告が必要となり通常は免許失効になりますがその際に虚偽の申告をした場合に罰則が適用されます(道交法第九十条の一)。

さらに**CKD患者では低血糖を起こしやすい条件が揃っている**とされています。腎機能低下に伴うインスリンの排泄遅延や糖新生の減少、グルカゴンなどのインスリン拮抗ホルモンの反応低下などがあり低血糖を起こしやすくなり、より注意が必要になります。

- ⇒**低血糖は1回でも起こすとリスク**と考えて患者のフォローをする必要があります。

【腎臓とインスリンの関係】

- インスリンは膵臓のβ細胞で産生され分泌され標的臓器(三大標的臓器:肝臓、筋肉、脂肪)で作用を發揮します。以下薬理学等の書籍から腎臓とインスリン関連の記事をピックアップします。
- 役割を終えた**インスリンが分解**される臓器は主に**肝臓と腎臓**になります(筋肉でも少なからず分解

されます)。その比率は肝臓が50～60%、腎臓が35～40%とされています。つまりCKDで腎機能が高度に低下してくると**インスリン分解が抑制**されインスリンの血中濃度が高くなり**低血糖のリスク**が高くなります。

- ☛この時、肝臓のインスリン分解は飽和状態になっており腎臓での分解の代替は効きません。
- ☛上記の比率は**膵臓で合成された**インスリンが血流にのり**門脈**を通過して肝臓にまず到達するため肝臓での分解比率が多くなっています。肝臓から大静脈経由で全身を回ったインスリンが腎臓に到達した時に腎臓でのインスリン分解が起こります。

⇒**インスリン注射**の場合は皮下から直接全身の血管系に入るため内在インスリンの最初の門脈経由がないためインスリンの分解比率は逆転し、肝臓で35～40%、腎臓で60%分解されるとされています。

【腎臓での糖新生】

- ・飢餓状態では肝臓ばかりでなく腎臓でも**糖新生**(グリコーゲンやアセチルCoA等からのブドウ糖合成と血中への放出)が可能とされています。
- ・重度の腎障害では糖新生が抑制されて低血糖のリスクになるとされていますが、CKDで前記の飢餓状態が再現されるかどうかまでは私には分かりませんでした。

③HbA1cと血糖値

65歳未満の成人のHbA1cの目標値は血糖正常化を目指す場合は低血糖を起こさないように6.0%未満を目指し、合併症予防のためには7.0%未満を目指すような指標が示されています。さらに65歳以上ではADLや認知状況、低血糖を起こすリスクの高い薬の利用別に目標値に下限が設定されています(これらの目標値はよく知られているので略)。HbA1cは過去1～2ヵ月程度の平均血糖値を反映しますが、その%が良いからと言っても日によっては低血糖が隠れている可能性があるため血糖値も確認しておく必要があります。特に**HbA1cが6%台前半**で推移している患者では**低血糖発生の可能性**が高いと考えて症状のヒアリングをすることが大切とされています。典型的な低血糖症状が現われずに、くらくら・ふらふらする、脱力感がある、ろれつが回らない、動作がぎこちない、片麻痺、物事の段取りがうまくいかない、食欲低下、認知機能低下、せん妄だけが現われる場合もあるようです。

☛HbA1cから過去1～2ヵ月間の平均血糖値を推定する3つの方法

①推定平均血糖値(mg/dL)= $28.7 \times \text{HbA1c}(\%) - 46.7$

②推定平均血糖値(mg/dL)= $(\text{HbA1c}(\%) - 2) \times 30$

②式は菅野彊講演会で紹介された式で筆算も可能な最も現場で使いやすい簡便な式

③推定平均血糖値= $140 + 14 \times (\text{HbA1c}(\%) - 6.5) / 0.5$

③式はHbA1c;6.5%に対応する平均血糖値は140mg/dL、HbA1c0.5%変化⇔平均血糖値14mg/dLという結果からの算出された式

利用法：2ヵ月前のHbA1c;7.0%、今回食後2時間値が136mg/dLだった。

前回のHbA1c7%から①式より154.2mg/dL、②式より150mg/dL、③式より154mg/dL

いずれの計算法もほぼ同じ値(150～154mg/dL)をとっていることが分かる。

患者指導⇒今回、2ヵ月前の平均血糖値より良くなっているため患者さんをほめる。(続く)

参考資料：

日本透析医学会統計調査(2022年)、菅野彊講演「資料(2015年、2018年)」、長澤將著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、ガイトン生理学(2018年)、カッツング薬理学原著9版(2005年)、その他CKDガイドライン(2023年版、2012年版)など