

## 重症化予防に向けた腎機能低下リスクの解析と指導対象者への運動習慣の実践

研究分担者 和田 隆志 金沢大学大学院 腎臓内科学 教授

### 研究要旨

糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病の重症化予防、克服は喫緊の課題である。糖尿病に伴う腎臓病は多様な病態を示すことから、より指導対象項目を意識する上でも腎機能低下リスクを評価する必要がある。さらに、腎症の重症化予防には、チーム医療が必要である。地域に根付く特性をいかした医療連携、保健指導など多職種での連携が必須である。重症化予防プログラムの遂行のうえで、ハイリスク患者の骨格をなす腎機能低下リスク因子の解析を試みた。金沢市で健康診断を受けている 40 歳以上の男女を対象として検討したところ、糖尿病例において、男性はより若い年齢で、BMI 高値はより高い年齢で eGFR 低下のリスク因子となる可能性が考えられた。血圧、貧血、HbA1c は年齢によらず eGFR 低下のリスク因子と考えられた。さらに当院における指導体制および運動指導を実施した患者の身体機能特性と腎機能の推移について検討した。適度な運動指導が腎症の重症化予防に役立つ可能性が示された。

### A. 研究目的

今年度も引き続き、各地域で県庁等が県・市医師会等の医療機関団体と協力して糖尿病性腎症重症化プログラムが実践された。糖尿病に伴う腎臓病は多様な病態を示す。そのため実施にあたり、より指導対象重点項目を意識する上でも腎機能低下リスクを評価する必要がある。本研究では、重症化予防プログラムの遂行のうえで、ハイリスク患者の骨格をなす腎機能低下リスク因子の解析を試みた。ことに、腎機能低下のリスク因子と eGFR 低下率の関連について、年齢による違いを明らかにした。さらに、2016 年度には「進行した糖尿病性腎症に対する運動指導の評価」として、従来の糖尿病透析予防指導管理料に加え、「腎不全患者指導加算」が算定可能となった。加算の対象は eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例に限定されていたが、2018 年には対象が eGFR 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>未満へと拡大し、「高度腎機能障害患者指導加算」と名称が変更された。そこで、当院における指導体制および運動指導を実施した

患者の身体機能特性と腎機能の推移について検討した。

### B. 研究方法

糖尿病性腎症重症化予防プログラムの遂行にあたり、糖尿病に伴う腎臓病は多様な病態を示すことから、指導を必要とするハイリスクな対象者を絞り込む必要がある。医師会と連携し、1999 年から 2013 年の間に金沢市で健康診断を受けた 40 歳以上の糖尿病患者を対象として、年齢を 40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上に層別化し、eGFR 低下率を算出した。年齢層別の eGFR 低下率と、血圧や HbA1c 値などのリスク因子との関連について傾向を検討した。eGFR 低下率の推算には多変量調整混合効果モデルを用い、年齢層別の傾向の検定には重み付き回帰を用いた。

さらに、eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>の糖尿病透析予防指導症例 23 例に対して、糖尿病透析予防指導として、医師の診察、看護師、栄養士による生活・食事指導を実施した。このうち、身体機能特性を

IPAQ (国際標準化身体活動質問票) にて評価した。eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の症例は、理学療法士による運動指導と身体機能測定 (握力、下肢筋力、歩行速度など) を追加し解析した。今回は eGFR の変化について、IPAQ による調査時と、調査 3 か月前との差を比較した。

### C. 研究結果

対象者は 5,788 例、平均観察期間は 4.0 年であった。平均年齢は 72 歳、平均 eGFR 変化率は -0.84 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> /年であった。40 歳代は 41 例と少数であり、傾向性を検定する対象から除外した。性別において男性は eGFR 低下のリスク因子であったが、高い年齢層ではその関連性は低下した (p trend = 0.012)。また、BMI 高値は若年においては eGFR 低下と関連しなかったが、高い年齢層では eGFR 低下に関連した (p trend = 0.015)。血圧高値、Hb 低値、HbA1c 高値は年齢によらず eGFR 低下のリスク因子であった。糖尿病透析予防指導の開始などから、糖尿病に対する運動指導の重要性が注目されている。今回の検討では、低強度の活動量が多い症例は腎機能が維持される傾向にあった。現在、身体機能特性、腎機能などの長期経過について調査を継続している。

### D. 考察

以上の結果から、糖尿病例においては、腎機能低下に関連するリスク因子が住民検診から年齢にかかわらず血圧高値、Hb 低値、HbA1c 高値が重要であることが改めて明らかになった。これまでの、蛋白尿陽性例の腎機能低下リスクが上がることと合わせて、これらの群をより重点的に指導する必要性が考えられた。これらの結果は、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの遂行にあたり、指導を必要とするハイリスクな対象者を絞り込む一助となる。運動指導についてはまだ少数例、短期間の経過観察であるが、低強度の活動量が多い症例は腎機能が維持される傾向にあった。今後、

適切な運動療法のプロトコルの設定、評価方法など確立する必要がある。また、本年度の成果も踏まえて、引き続き推進する過程で生じる新たな課題や発展性も把握、共有する必要がある。さらに、糖尿病性腎症による末期腎不全など重症化予防には、厚生労働省、日本糖尿病対策推進会議、各自治体、医師会などの密接な連携のもと、本プログラムを基盤にした取り組みの継続が必要である。その対策の一環として、今後も継続して運動習慣の効果を検証していく必要がある。

### E. 結論

糖尿病例において、男性はより若い年齢で、BMI 高値はより高い年齢で eGFR 低下のリスク因子となる可能性が考えられた。血圧、貧血、HbA1c は年齢によらず eGFR 低下のリスク因子と考えられた。かかる症例は重症化リスクの高く、重点的な介入対象である。プログラム推進において、今後も重症化リスクの高い医療機関未受診者などの受診勧奨や保健指導、適切な運動療法を継続していく必要がある。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 原著

1) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Mise K, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T, Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development. Nonproteinuric Versus Proteinuric

- Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 42(5):891-902, 2019
- 2) Oshima M, Jun M, Ohkuma T, Toyama T, Wada T, Cooper ME, Hadjadj S, Hamet P, Harrap S, Mancina G, Marre M, Williams B, Chalmers J, Woodward M, Perkovic V, ADVANCE Collaborative Group. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 62(11):1988-1997, 2019
- 3) Yamanouchi M, Hoshino J, Ubara Y, Takaichi K, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Mise K, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Furuichi K, Wada T. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 34(7):1182-1188, 2019
- 4) Yasuda H, Iwata Y, Nakajima S, Furuichi K, Miyake T, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Sato K, Oshima M, Yoneda-Nakagawa S, Kaneko S, Wada T. Erythropoietin signal protected HUVEC from high glucose induced injury. *Nephrology (Carlton)* 24(7):767-774, 2019
- 5) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Funamoto T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Kitagawa K, Yoshimura M, Kaneko S, Yokoyama H, Wada T, Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 10(4):1041-1049, 2019
- 6) Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine M, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 21(5):1237-1250, 2019
- 7) Kohagura K, Furuichi K, Kochi M, Shimizu M, Yuzawa Y, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Hoshino J, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Ogawa D, Mise K, Shibagaki Y, Kimura K, Haneda M, Makino H, Matsuo S, Wada T, Research Group of Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development. Amplified Association Between Blood Pressure and Albuminuria in Overweight Patients with Biopsy-Proven Hypertensive Nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 32(5):486-491, 2019

## 2. 学会発表

- 1) 古市賢吾・和田隆志：糖尿病例に見られる腎病理の多様性，第62回日本糖尿病学会年次学術集会(仙台) 2019年5月23日
- 2) 古川麻里子・栄口由香里・村本 あき子・岩竹麻希・野村 恵里・安西 慶三・植木 浩二郎・岡村 智教・樺山 舞・後藤 資実・有馬 寛・佐野 喜子・平田 匠・福田 敬・三浦 克之・森山 美知子・安田 宜成・矢部 大介・和田 隆志・津下 一代：全国自治体における糖尿病性腎症重症化予防プログラムの実証支

援と事業評価, 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会(仙台) 2019 年 5 月 24 日

- 3) 和田隆志・清水美保・遠山直志・湯澤由紀夫・乳原善文・古市賢吾: 糖尿病性腎臓病/糖尿病性腎症の病理と病態, 第 62 回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2019 年 6 月 21 日
- 4) 和田隆志: 慢性腎臓病医療の現況と対策, 2019 年度透析療法従事職員研修(大宮) 2019 年 7 月 20 日
- 5) 和田隆志: 糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病の病理と臨床病態, 第 2 回日本法医病理学会学術全国集会(鹿児島) 2019 年 9 月 7 日
- 6) 原章規・和田隆志: 腎症の先進医療: 高度蛋白尿に対するアフェレシス療法, 第 34 回日本糖尿病合併症学会・第 25 回日本糖尿病眼学会総会(大阪) 2019 年 9 月 27 日
- 7) 和田隆志: 糖尿病性腎臓病の病態と治療, 日本内科学会北海道支部主催 第 62 回生涯教育講演会(旭川) 2019 年 11 月 10 日
- 8) 遠山直志・北島信治・原章規・岩田恭宜・坂井宣彦・古市賢吾・和田隆志: 糖尿病例における

年齢別の eGFR 変化率の関連因子の検討, 第 31 回日本糖尿病性腎症研究会(岡山) 2019 年 11 月 30 日

- 9) 櫻井吾郎・遠山直志・徳丸季聡・北島信治・岩田恭宜・坂井宣彦・清水美保・原章規・八幡徹太郎・和田隆志: 糖尿病透析予防指導管理料(高度腎機能障害患者指導加算)の運動指導 現状と課題, 第 10 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会(東京) 2020 年 2 月 22 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし