

日野市における 糖尿病性腎症重症化予防の取り組み

～日野方式・微量アルブミン尿住民検診の導入～

佐野厚生農業協同組合連合会 佐野厚生総合病院 院長・透析センター長 **村上 円人** 先生

近年、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬抵抗性の糖尿病性腎症に対するSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬などの新薬の有効性が報告されている。RAS阻害薬抵抗性の微量アルブミン(Alb)尿はおよそ30%あり進行することが知られていたが、新薬の登場により糖尿病性腎症重症化予防への効果が期待されている。そこで、日野市医師会、日野市が共同して微量Alb尿検診を開始した。日野市国保特定健診のビッグデータからHbA1c6.0%以上、かつ尿蛋白定性(-)または(±)を対象とし、受診券を送付し次の検診で微量Alb尿検診を行った。微量Alb尿は小型の尿自動分析装置を2017年4月より各施設に配布し検査を開始した。検査機器設置に先駆けて、2017年2月と3月の目視判定で行った集計では、対象者は238人、微量Alb尿陽性は130人(54.6%)、顕性蛋白尿陽性11人(4.6%)であった。4月から6月の装置判定による集計では、対象者は143人、微量Alb尿陽性は45人(31.5%)、顕性蛋白尿陽性4人(2.8%)であった。本検診は高率に微量Alb尿陽性者を抽出可能で費用対効果も良好である。今後も透析導入患者減少を目的に継続し新薬を含めた治療介入を医師会・行政・基幹病院が共同し継続する予定である。中断例や未受診例への介入が今後の課題である。

て、①行政のビッグデータを活用し早期腎症の可能性のある集団を絞り込んだ微量Alb尿検診、②症状のない対象者に「早く治療しないと将来透析になるかも?」という地域ぐるみの患者啓蒙、③早期腎症に対する、かかりつけ医と基幹病院が協調した新薬を用いた治療介入、④行政が未受診例や中断例をビッグデータから抽出して介入し、進捗結果も行政で管理すること、などがあげられる。まさに“行政のビッグデータを用いた地域包括型の検診と治療介入”が始まったのである。

この“日野方式・微量Alb尿検診”の取り組みをモデルケースとして、各自治体での行政・医師会・基幹病院が連携することにより、早期腎症治療介入が進み、データが集積されていくことを期待したい。今後、長期にわたり継続することにより、その真の評価がなされていくであろう。

謝辞

本検診を進めていただいた日野市の大坪冬彦市長、日野市保険年金課の青木奈保子課長、日野市医師会会長の野田清大先生、同理事の朝比奈崇介先生に深謝申し上げます。

引用文献

- 1)伊藤 裕:日本臨牀(61):1837, 2003
- 2)Yokoyama H, et al:Diabetes Care 30:989, 2007
- 3)Araki S, et al:Diabetes 54:2983, 2005
- 4)Krolewski AS, et al:Diabetes Care 38:954, 2015
- 5)Zinman B, et al:N Engl J Med. 373:2117, 2015
- 6)Marso SP, et al:N Engl J Med. 375:311, 2016
- 7)Neal B, et al:N Engl J Med. 377:644, 2017
- 8)De Nicola L, et al:Am J Kidney Dis. 64:16, 2014
- 9)http://guidelines.diabetes.ca

なった。

この検診実施の経緯や詳細については、多摩地区で開催された講演会や研究会での筆者による数回の講演により、日野市医師会および多摩地区の糖尿病専門医や腎臓専門医の理解と協力を得て、2016年度からスタートした。これまでに得られたデータの日野市保険年金課における解析結果では、装置判定による微量Alb尿検査受診者のおよそ3割が微量Alb尿、すなわち糖尿病性腎症の早期腎症期以降の病期に該当することが明らかとなった(スライド5,6)。これらの微量Alb尿陽性の早期腎症例に対しては、血糖管理の強化、減塩指導に加えて、RAS阻害薬による血圧管理、微量Alb尿が継続する場合にはSGLT2阻害薬の投与を開始するか、日野市立病院等へ紹介することを原則とした。

これまでの糖尿病診療は、症状のない早期腎症患者は動機付けが困難で自己判断で治療を受けないという“患者主導”の時代であった。しかし、この検診の新しいコンセプトとし

スライド4

平成29年度の日野市国保特定健診への微量アルブミン尿検査導入

<方法>

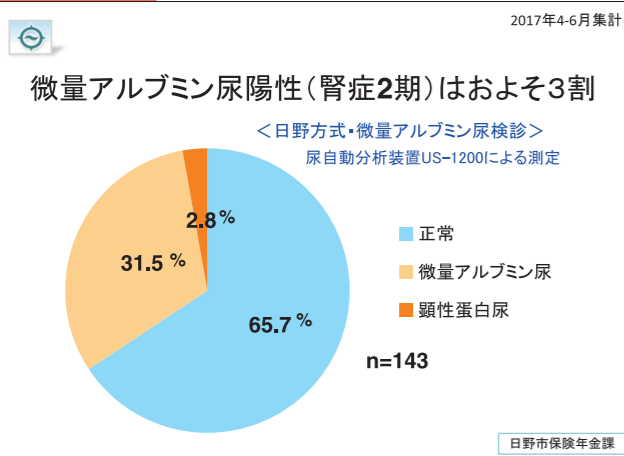
- ① 試験紙法
目視による判定には誤差が生じやすい

↓

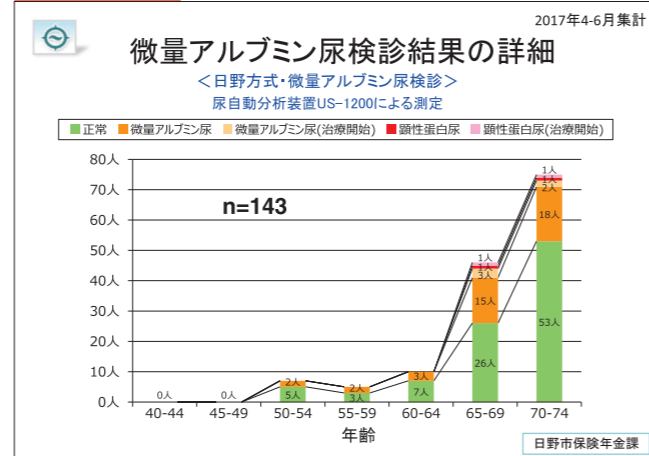
- ② 小型の尿自動分析装置による測定
保険年金課で分析装置をリース契約し、医療機関に設置方向で調整中

cost-performance良好な小型の尿自動分析装置を採用

スライド5



スライド6





日野市における 糖尿病性腎症重症化予防の取り組み ～日野方式・微量アルブミン尿住民検診の導入～

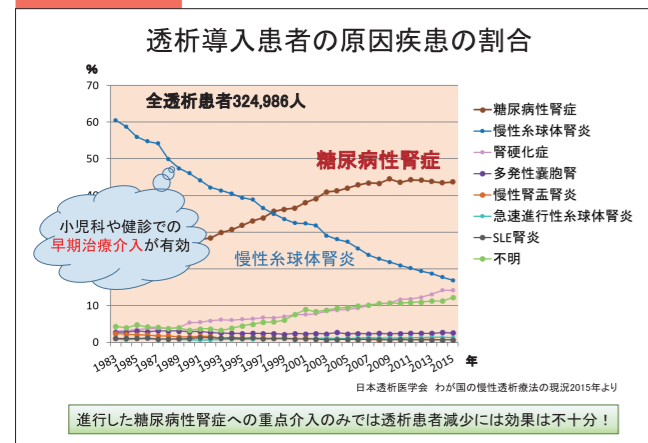
村上 円人 先生 (佐野厚生農業協同組合連合会 佐野厚生総合病院 院長・透析センター長)

糖尿病性腎症重症化予防の課題

2型糖尿病は、肥満を上流としたメタボリックドミノ¹⁾の流れで発症し、その後進行すると大血管病や細小血管障害である神経症、網膜症、糖尿病性腎症を合併する。大血管病のリスクは、メタボリック症候群となった時点で既に糖尿病と同レベルと考えられ、健診での早期介入が行われている。本講演では、糖尿病性腎症重症化予防として、早期腎症にターゲットを当てた、“糖尿病による透析導入減少”を目的とした地域の取り組みについて述べる。(筆者は日野市立病院に2017年5月まで22年間にわたり腎臓医として勤務し、現職に異動後も日野市長の依頼があり、アドバイザーとして現在も本プロジェクトにかかわっている)

メタボリックドミノの最下流にある透析は、年間1人あたり約500万円の医療費が費やされている。2015年の日本透析医学会の統計では約32万人に達し、いまだ増加傾向にある(スライド1)。糖尿病性腎症は最大の透析導入原因疾患であるが増加を止められていない現状がある。その背景として、現在行われている介入は、透析導入の前段階である第4期の進行例を対象とした重点介入が中心であることが挙げられる。しかしながら、これは透析導入時期を遅延させるのみで、回避することができていない状態であり、全国的に手詰まり状態という結果を反映しているように思える。

スライド1



早期腎症は治療のゴールデンタイム

早期腎症期とされる第2期は、微量Alb尿にあたる。微量Alb尿は、健診などで用いられる尿蛋白試験紙では「-」あるいは「±」に該当する。横山らはランダムに抽出した8,897名の糖尿病患者の尿蛋白を評価したところ、この微量Alb尿期に該当する患者が約30%いることを報告した²⁾。第2期は治療で治る可能性の高い“治療のゴールデンタイム”と言える病期であるが、この病期はむくみなどの自覚症状がなく、健診や一般診療で早期腎症と診断されず、治療介入されていない可能性が高い。そして、早期腎症を腎臓内科医が診察する機会が極めて少ないという現状がある。さらに、糖尿病医と腎臓医の間で早期腎症に対する認識の差が大きい現実がある。

早期腎症への介入のために微量Alb尿検診が行われなかった理由として、①コストの問題、②RAS阻害薬抵抗性の早期腎症が国内、国外でもおよそ30%とされており治療介入の有効性への疑問がある^{3,4)}、③開業医が簡便に測定できる機器がない、④診断されても自覚症状がなく未受診、中断例が多い、などがあげられる

糖尿病性腎症治療は パラダイムシフトを向かえた

RAS阻害薬内服中の糖尿病性腎症の尿蛋白や進行性腎障害に対して、SGLT2阻害薬やGLP1受容体作動薬などが有効であることが報告され話題になっている⁵⁻⁷⁾。筆者も2014年から200例以上のSGLT2阻害薬の使用経験があり、少量投与と多剤併用をモットーにしている。その腎症への有効性を確信し、微量Alb尿検診を行う根拠となっていた。

SGLT2阻害薬は利尿薬でありその薬理学的機序は糖尿病病薬として理にかなったものといえる。腎臓は糖尿病で高血糖、肥満状態の場合は、腸管からより多くの糖と食塩を吸収して、腎臓では糖と食塩の排泄を抑制して貯め込もうとすることを、伊藤裕らは腸腎連関と称し、腎臓は“greedy(貪欲な)”な臓器であることからSGLT2阻害薬の意義を説明している

(スライド2)。糖尿病では、尿細管に存在するSGLT1,2がともに増加し、近位尿細管が大量の糖とともにNaを取り込むためにATPを大量に消費し疲弊状態に陥り、それが糸球体に影響して糖尿病性腎症が発症・進展するという尿細管仮説(尿細管・糸球体連関)が唱えられていた⁸⁾。一方、そのNaの取り込み増加は、糖尿病の食塩感受性高血圧の原因と考えられている。

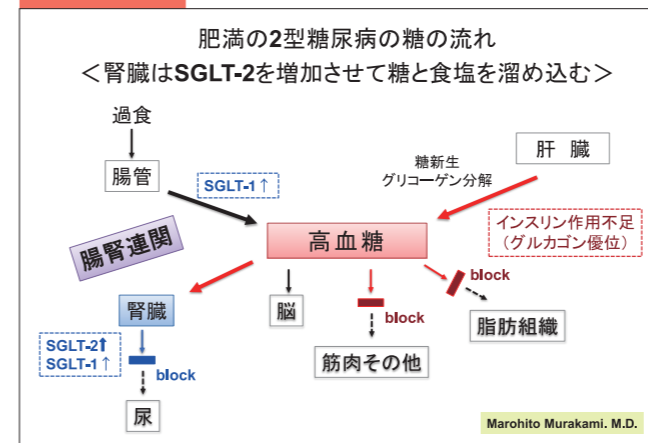
2015年のEMPA-REG試験⁹⁾、2017年のCANVAS試験⁷⁾、さらには2017年の米国糖尿病学会で発表されたThe CVD-Real Studyなどの一連の報告により、SGLT2阻害薬のRAS阻害薬内服例に対する大血管病保護作用や腎保護作用は、SGLT2阻害薬全般に認められるクラス効果として考えられている。カナダのガイドラインでは、大血管病がある場合は第一選択薬ビグアナイドに次いで、単独の第2選択薬としてSGLT2阻害薬が格上げとなった⁹⁾。

さらに、LEADER試験⁶⁾においてGLP-1受容体作動薬が腎症の抑制に有効であることが報告された。また、ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬も早期腎症に対する複数の治療が国内で進行中であり、現在、糖尿病性腎症の治療はまさにパラダイムシフトを迎えている。これらは、早期腎症への介入を始める我々の根拠になっていた。

東京都日野市保険年金課の ビッグデータを活用する

糖尿病による透析導入患者が減少しない背景には、健診受診率が低いこと、中断や未受診例が多いこと、早期腎症の診断や治療介入が十分に行われていないこと、RAS阻害薬抵抗性などの課題がある。特に早期腎症への早期介入は不十分である。この状況を打開するために、日野市では全国に先駆けて医師会と行政が協力してビッグデータを活用し対象者を抽出し、微量Alb尿検診を行い、陽性者へ地域ぐるみの新薬

スライド2



を含めた治療介入を行うことを検討した。さらに、進行性eGFR低下例を抽出し個別介入するなど、糖尿病性腎症の病期全体に対応した包括的な仕組みの構築も進行中である。

筆者は日野市立病院に22年間勤務していたが、日野市の透析患者を減少させることをライフワークと考え、2007年から“CKD地域連携パス”を日野市医師会と行いつつ、腎臓病の患者会(そら豆の会)の活動なども継続していた。2015年2月に“市民公開講座”で「糖尿病から腎臓を守る」というテーマの講演を行ったことを契機として行政や議員とのコミュニケーションもとるようになった。2015年6月、糖尿病予防事業に関する“日野市議会一般質問”にて、微量Alb尿検査と治療介入の透析導入患者減少に対する有効性、行政の持つビッグデータから推定された患者数からの費用対効果などが議論され、新年度予算措置へとつながった。その後、行政、日野市医師会、日野市立病院の協力体制を構築し、微量Alb尿検診を2016年度に開始するに至った。

微量Alb尿検査を実行するにあたっては、費用対効果の他、市民に不安感を与えてはならないなどの配慮が必要である。様々な意見を集約した結果、微量Alb尿検査の対象者を「HbA1c 6.0%以上かつ尿蛋白(-)または(±)」とし、市が持つ前年のビッグデータから対象者を抽出したところ、約2,000名以下となり、コスト面の問題はクリアされた。そして受診者への連絡は、保険年金課から受診券を郵送する形式とした(スライド3)。

次に、検診を担う複数の開業医で、どのように微量Alb尿検査を実際に行うのが課題となった。外注での微量Alb尿検査は、当日の検体回収と測定を実施する必要があり、収益性の理由ですべての外注業者から断られた。そこで我々は、尿中Alb検査を簡便に行え、かつ費用対効果が良好な小型の尿自動分析装置を採用し、本検診への導入に至った(スライド4)。これにより、どの施設でも容易に正確な尿中Alb検査が可能と

スライド3

平成28年度の日野市国保特定健診への
微量アルブミン尿検査(日野方式)導入

<対象>
平成27年度の日野市国保特定健診(前回)結果で対象者を絞りこむ

① HbA1cが6.0%以上(医療機関受診動奨値よりも低い値です)かつ、
② 尿蛋白が、[-]、または[±]

※ 日野市保険年金課から対象者に受診券を送付する

対象を絞り込み1,500~1,600名として、49医療機関での検診を施行