

2020.7.9 CKD研修会

糖尿病性腎臓病(DKD)の重症化予防

糸球体血圧を考える

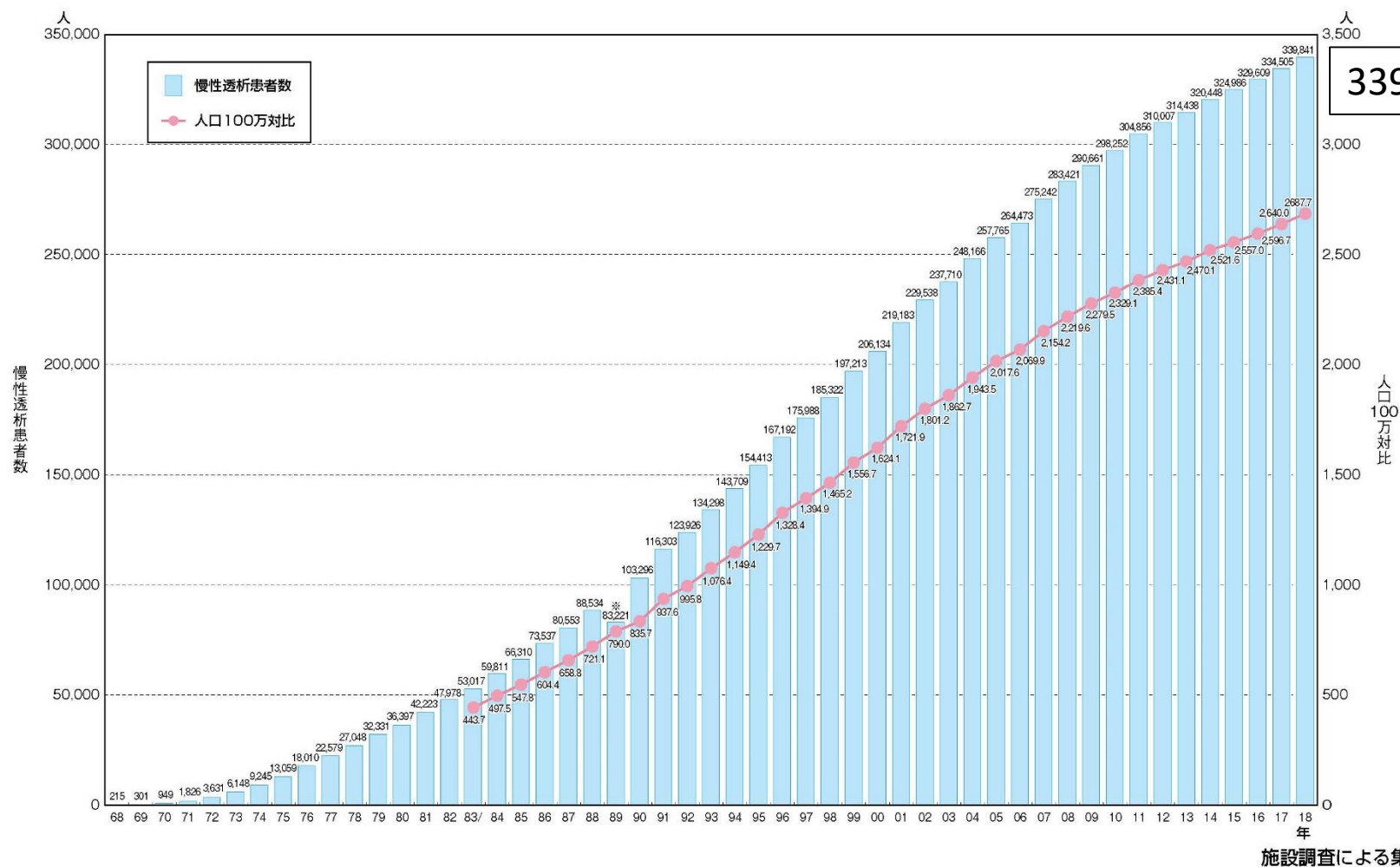
川富内科医院
浪江 智

糖尿病性腎臓病(DKD)の重症化予防

1) 糖尿病性腎臓病(DKD)と地域連携
糖尿病性腎症重症化予防プログラム

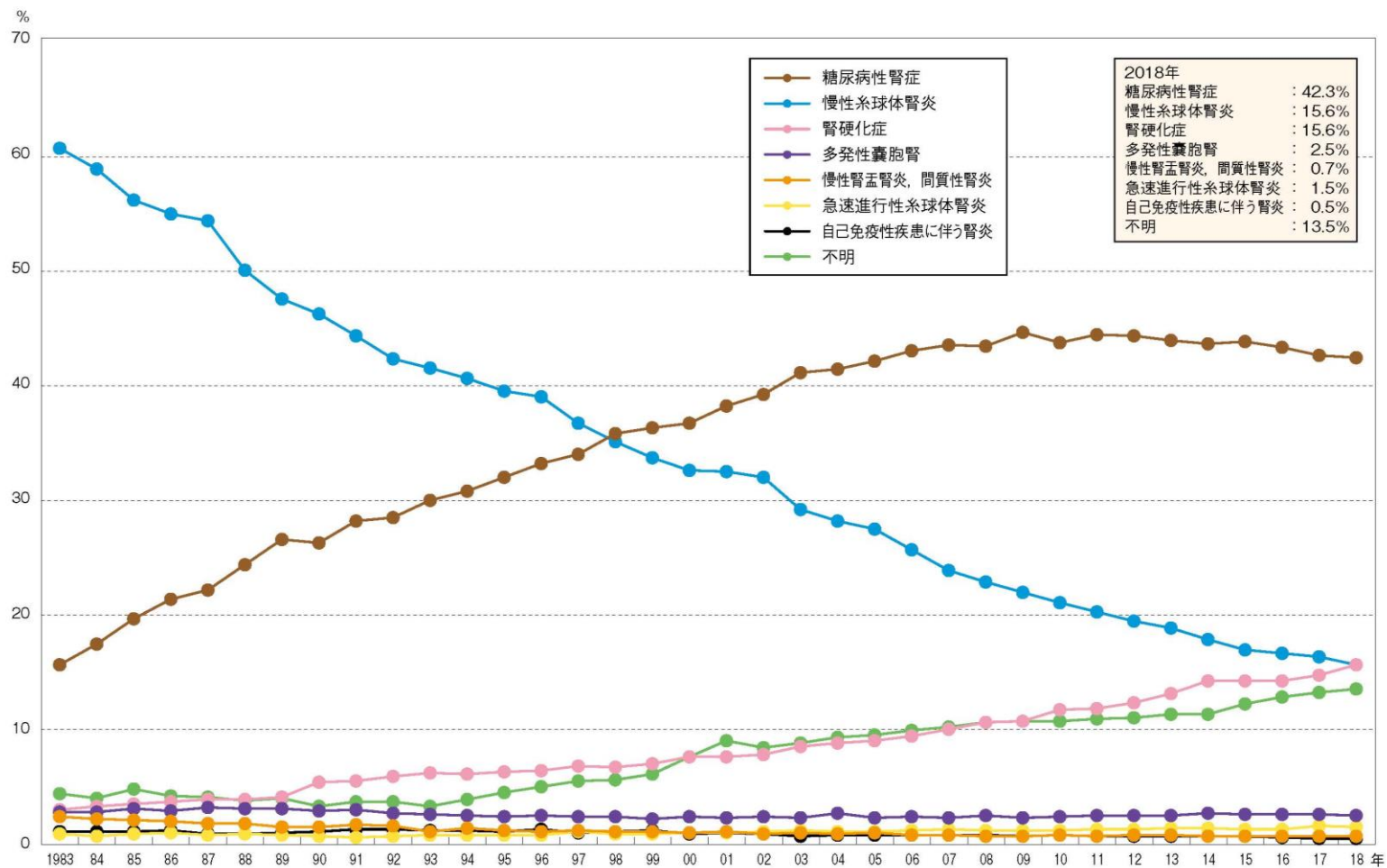
2) 糖尿病性腎臓病(DKD)と糸球体血圧
糖尿病性腎症と腎硬化症

(1) 慢性透析患者数（1968-2018年）と有病率（人口100万対比，1983-2018年）の推移（図1）



『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2018年12月31日現在）」』

(16) 導入患者 原疾患割合の推移, 1983-2018年 (図16)



患者調査による集計

『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2018年12月31日現在)」』

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is visible above the water line, while the much larger base is submerged below the surface. The water is a deep blue, and the sky is a lighter blue with some white clouds. The iceberg itself is white and blue, with some snow or ice on its surface.

透析患者 33.9 万人

日本透析医学会編：わが国の慢性透析療法の現況
(2018年12月31日現在)

CKD患者 1,330 万人

日本人の13% (8人にひとり)

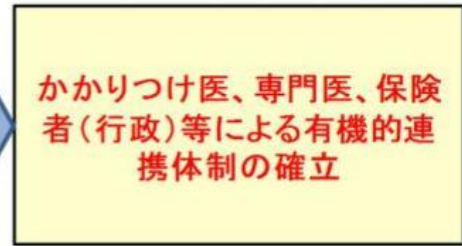
CKDの患者数は極めて多い

糖尿病性腎臓病(DKD)と地域連携

- CKD患者は思ったより多い(成人の8人に1人)
- CKD患者は透析導入となると医療費がかかる
- CKD患者は心血管疾患で死亡するリスクが高い
- 透析導入患者は糖尿病性腎臓病(DKD)が多い
- 糖尿病性腎臓病(DKD)の重症化予防が重要
- DKD重症化予防には行政、医師会、専門医などの協力が重要である

平成28年3月から

日本医師会 日本糖尿病対策推進会議 厚生労働省



かかりつけ医から糖尿病専門医・専門医療機関への紹介基準(作成:日本糖尿病学会、監修:日本医師会)
～主に糖尿病治療ガイドより～

1. 血糖コントロール改善・治療調整

- 薬剤を使用しても十分な血糖コントロールが得られない場合、あるいは次第に血糖コントロール状態が悪化した場合
(血糖コントロール目標※1)が達成できない状態が3ヵ月以上持続する場合は、生活習慣の更なる介入強化や悪性腫瘍などの
検索を含めて、紹介が望ましい)。

※1. 血糖コントロール目標

- 新たな治療の導入(血糖降下薬の選択など)に悩む場合。
○内因性インスリン分泌が高度に枯渇している場合(1型糖尿病等)。
○低血糖発作を頻回に繰り返す場合。
○妊婦へのインスリン療法を検討する場合。
○感染症が合併している場合。

目標	血糖正常化を 目指す際の目標	合併症予防 のための目標	治療強化が 困難な際の目標
HbA1c(%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

高齢者については“高齢者糖尿病の血糖コントロール目標”を参照

2. 教育入院

- 食事・運動療法、服薬、インスリン注射、血糖自己測定など、外来で十分に指導ができない場合(特に診断直後の患者や、教育入院
経験のない患者ではその可能性を考慮する)。

3. 慢性合併症

- 慢性合併症(網膜症、腎症※2)、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など)発症のハイリスク者(血糖・血圧・脂質・
体重等の難治例)である場合。
○上記糖尿病合併症の発症、進展が認められる場合。

※2. 腎機能低下やタンパク尿(アルブミン尿)がある場合は“かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準”を参照のこと。

4. 急性合併症

- 糖尿病ケトアシドーシスの場合(直ちに初期治療を開始し、同時に専門医療機関への緊急の移送を図る)。
○ケトン体陰性でも高血糖(300mg/dl以上)で、高齢者などで脱水徴候が著しい場合
(高血糖高浸透圧症候群の可能性があるので速やかに紹介することが望ましい)。

5. 手術

- 待機手術の場合(患者指導と、手術を実施する医療機関への日頃の診療状態や患者データの提供が求められる)。
○緊急手術の場合(手術を実施する医療機関からの情報提供の依頼について、迅速に連携をとることが求められる)。

上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準(作成:日本腎臓学会、監修:日本医師会)

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常 (-)	軽度蛋白尿 (±)	高度蛋白尿 (+～)
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90		血尿+なら紹介、 蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G2	正常または軽度低下	60～89		血尿+なら紹介、 蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	40歳未満は紹介、 40歳以上は生活指導・診療継続	紹介	紹介
	G3b	中等度～高度低下	30～44	紹介	紹介	紹介
	G4	高度低下	15～29	紹介	紹介	紹介
	G5	末期腎不全	<15	紹介	紹介	紹介

上記以外に、3ヶ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。

上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的(原疾患を問わない)

- 1) 血尿、蛋白尿、腎機能低下の原因精査。
- 2) 進展抑制目的の治療強化(治療抵抗性の蛋白尿(顕性アルブミン尿)、腎機能低下、高血圧に対する治療の見直し、二次性高血圧の鑑別など。)
- 3) 保存期腎不全の管理、腎代替療法の導入。

原疾患に糖尿病がある場合

- 1) 腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - 2) それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - ① 糖尿病治療方針の決定に専門的知識(3カ月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない、薬剤選択、食事運動療法指導など)を要する場合
 - ② 糖尿病合併症(網膜症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など)発症のハイリスク者(血糖・血圧・脂質・体重等の難治例)である場合
 - ③ 上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお、詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと。

腎臓内科で行う検査

- 1) 検尿
 - ・ 尿蛋白定量 (CKD重症度分類)
 - ・ 沈査 糸球体腎炎の診断、尿路感染症
- 2) 血液検査
 - ・ 腎機能検査 eGFR (CKD重症度分類)
 - ・ 電解質、酸塩基平衡、脂質、血糖、尿酸
 - ・ 免疫学的検査、肝炎ウイルスなど (必要に応じて)
- 3) 画像診断
 - ・ エコー
 - ・ CT
- 4) 腎生検

目的はCKD重症度分類と原疾患の鑑別診断、リスクの評価
→治療方針決定

腎生検について

- 腎生検の目的は、腎疾患を病理学的に診断し、予後や治療効果を推定し、治療方針を決定することである。
- 腎生検についての適応や禁忌については、一般的な合意はあるものの、普遍的なものとしては形成されていない。
- 適応となる病態は、①検尿異常（蛋白尿、血尿）、②ネフローゼ症候群、③急性腎不全、④移植腎などがあげられる。一方、禁忌となる病態としては、①出血傾向、②機能的片腎、③萎縮腎、④管理困難な高血圧などがあげられるが、絶対的なものではない。

急性腎不全で腎生検の適応となる場合

半月体形成性糸球体腎炎
急性間質性腎炎
全身性疾患
 Wegener肉芽腫症
 多発性動脈炎
 多発性骨髄腫
 溶血性尿毒症症候群
 血栓性血小板減少性紫斑病
 SLE
腎皮質壊死
急性尿細管壊死

禁忌となる病態

管理困難な出血傾向
腎の数・形態の異常（機能的片腎、馬蹄腎）
嚢胞腎（大きな単嚢胞、多発性嚢胞腎）
水腎症
管理困難な全身合併症
（重症高血圧症、敗血症）
腎実質内感染症（急性腎盂腎炎、腎周囲膿瘍、膿腎症）
腎動脈瘤
末期腎（高度の萎縮腎）

腎生検について

第V章 腎生検組織採取法と合併症対策

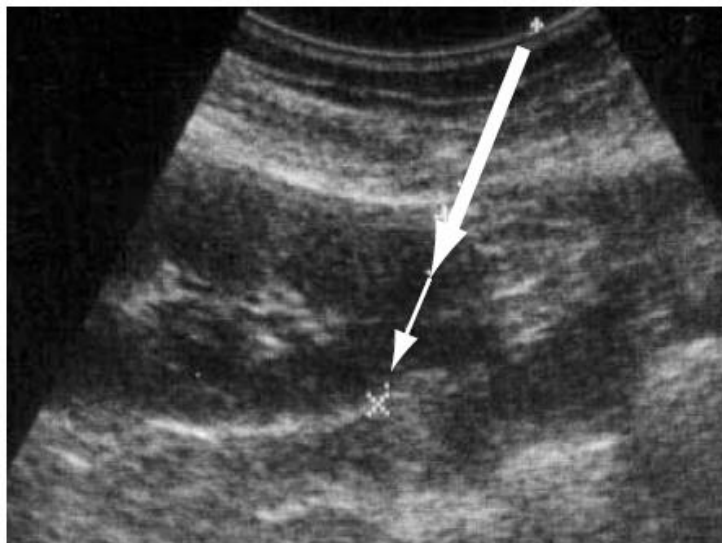
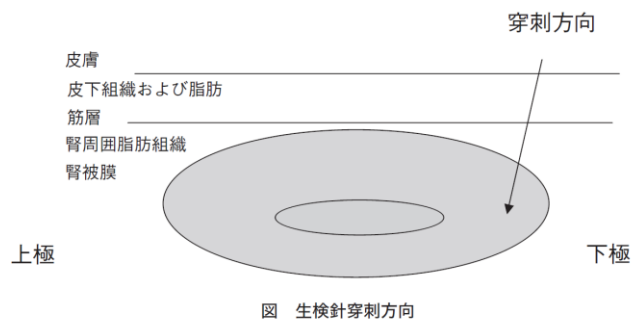


図1c コンベックスタイプ超音波端子を用いたの術前
超音波探査像3
bの画像において、皮膚より腎表面までの距離（この症例では3.6cm）、穿刺可能な長さ（この症例では3.6cm）を計測する。（生検針は↓の方向に進む）

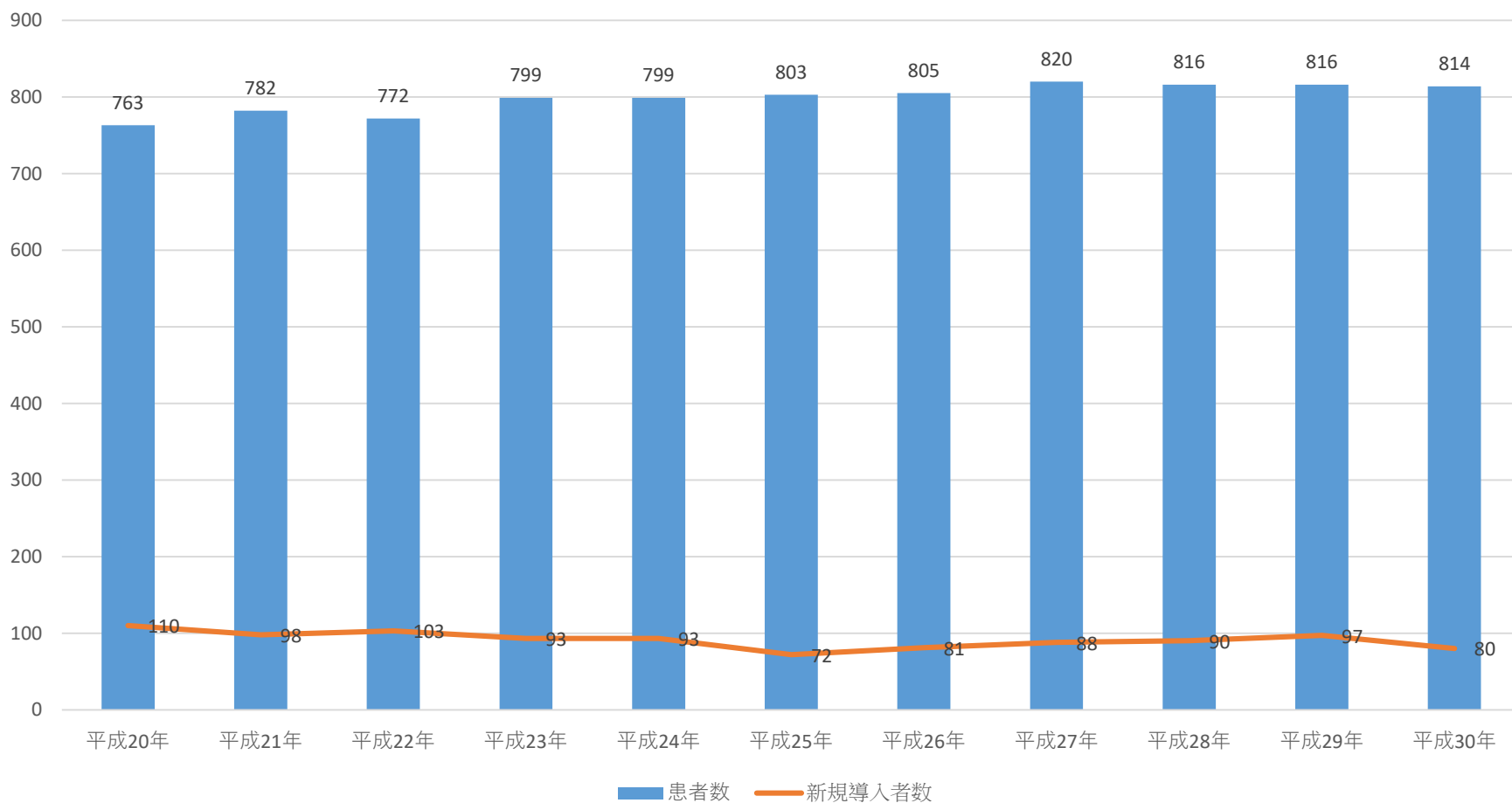
合併症

・ 腎周囲血腫	0.89%
・ 動静脈瘻	0.11%
・ 感染症	0.18%

腎生検ガイドブックより

佐世保市の透析患者の推移

人工透析者数の推移

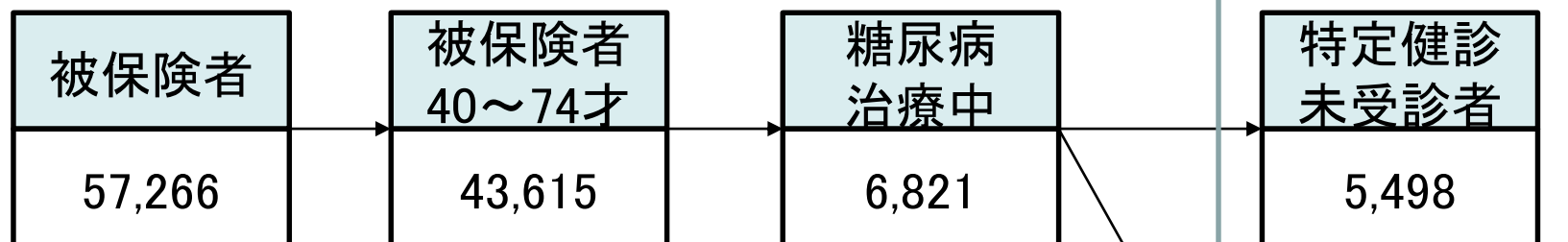


同規模自治体の透析導入率

順位	国民健康保険									
	H24		H25		H26		H27		H28	
1	佐世保市	0.4	大和市	0.4	佐世保市	0.5	佐世保市	0.5	富士市	0.5
2	熊谷市	0.3	佐世保市	0.4	厚木市	0.4	厚木市	0.4	佐世保市	0.5
3	川口市	0.3	厚木市	0.4	大和市	0.4	大和市	0.4	小田原市	0.4
4	所沢市	0.3	平塚市	0.3	沼津市	0.4	長岡市	0.4	厚木市	0.4
5	春日部市	0.3	福井市	0.3	富士市	0.4	松本市	0.4	大和市	0.4

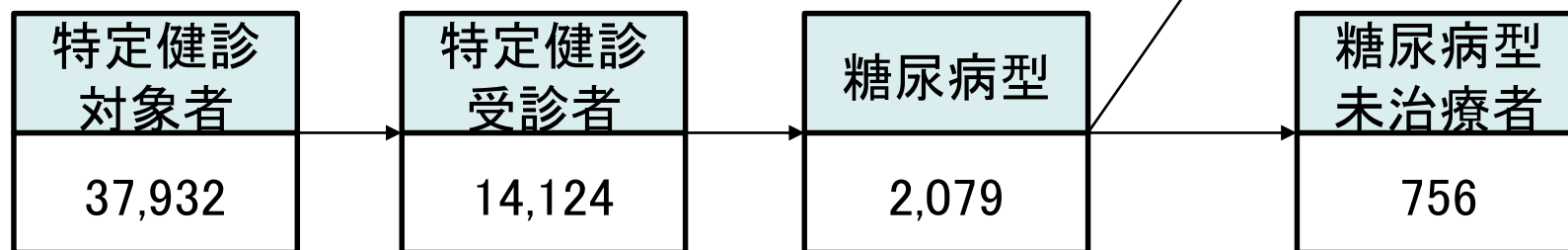
佐世保市のレセプトデータと特定健診の結果から

国保データベース(KDB)



糖尿病治療中

特定健診データ



BMI
腹囲
血圧
血糖,HbA1c
LDL,HDL,TG
尿酸

尿蛋白
eGFR

(40～74才)

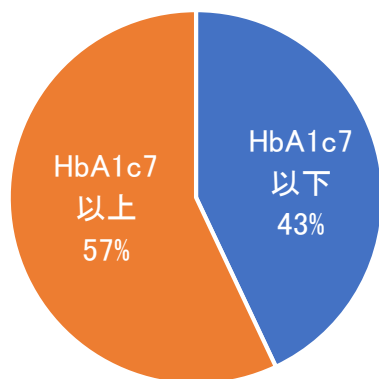
(受診率37.1%)

佐世保市のレセプトデータと特定健診の結果から

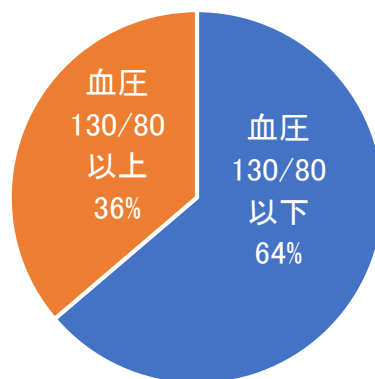
特定健診受診者のうち

糖尿病未治療: 756人

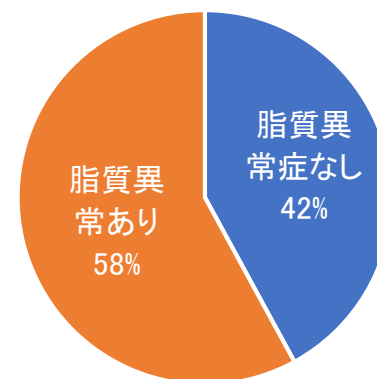
HbA1c



血圧



脂質異常症



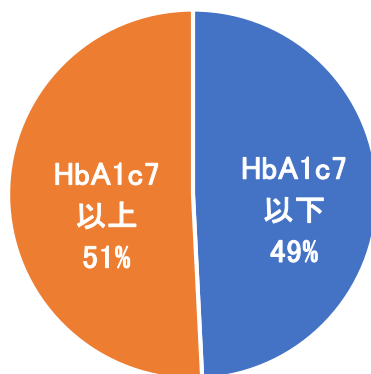
LDL120以上
HDL40以下
TG150以上

佐世保市のレセプトデータと特定健診の結果から

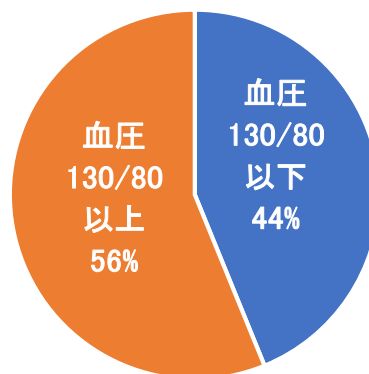
特定健診受診者のうち

糖尿病治療中:1323人

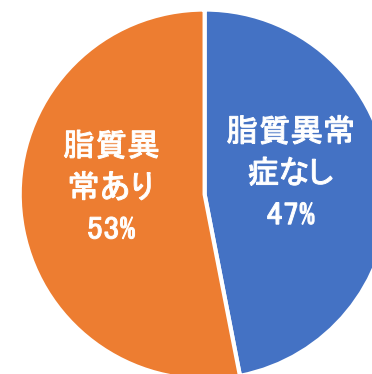
HbA1c



血圧



脂質異常症



LDL120以上
HDL40以下
TG150以上

糖尿病性腎症の病期分類

糖尿病性腎症病期分類 (改訂) 注1

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは 尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73m ²)
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30以上注2
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30～299) 注3	30以上
第3期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5以上)	30以上注4
第4期 (腎不全期)	問わない注5	30未満
第5期 (透析療法期)	透析療法中	

注1: 糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後(腎、心血管、総死亡)を勘案した分類である (URL:<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>, Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H: The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print])

注2: GFR 60 ml/分/1.73m²未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注3: 微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。

注4: 顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 ml/分/1.73m²未満からGFRの低下に伴い腎イベント(eGFRの半減、透析導入)が増加するため注意が必要である。

注5: GFR 30 ml/分/1.73m²未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】 本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFR等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

佐世保市におけるDKDの病期分類(特定健診から)

アルブミン尿区分				A1	A2	A3	尿蛋白未実施
尿アルブミン定量				正常	微量	顕性	
尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)				30 未満	30～ 299	300 以上	
		糖尿病		尿蛋白定性検査			
		治療なし		(一)	(±)	(+)以上	
		756		527	131	97	1
eGFR区分	eGFR 未実施		1	1	0	0	0
	G1	90 以上	105	69	25	11	0
	G2	60-89	519	378	89	52	0
	G3 a	45-59	114	72	15	27	0
	G3 b	30-44	12	7	2	3	0
	G4	15-29	4	0	0	4	0
	G5	15 未満	1	0	0	0	1

アルブミン尿区分			A1	A2	A3	尿蛋白未実施	
尿アルブミン定量			正常	微量	顕性		
尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)			30 未満	30～ 299	300 以上		
		糖尿病	尿蛋白定性検査				
		治療あり	(－)	(±)	(＋) 以上		
		1,323	887	225	209	2	
eGFR区分	eGFR 未実施		3	3	0	0	0
	G1	90 以上	171	117	28	26	0
	G2	60-89	852	609	149	94	0
	G3 a	45-59	223	133	42	48	0
	G3 b	30-44	57	24	5	28	0
	G4	15-29	11	1	1	9	0
	G5	15 未満	6	0	0	4	2

糖尿病性腎症重症化予防プログラム

2018年 16,122人

重症化予防事業の目標設定の考え方

〈糖尿病性腎症による年間新規透析導入患者数の減少 2022年 15,000人*〉

* 2013年 16,035人

腎機能低下の防止：腎症病期、eGFR低下率、尿蛋白

QOL向上、生活機能低下防止

〈危険因子の低減〉

高血圧
140/90mmHg 以上の
人の減少

糖尿病コントロール
不良者の減少

高LDLコレステロール血症
(高Non-HDLコレステロール
血症)の減少

腎障害性薬剤↓
腎保護治療

栄養・食生活

・減塩
・肥満者における減量

喫煙者における
禁煙

糖尿病、高血圧、
高コレステロール血症の
治療継続者の増加

飲 酒

・過量飲酒の減少

身体活動・運動

・適度な身体活動

〈生活習慣等の改善〉

DKDの重症化予防と地域連携

かかりつけ医→糖尿病専門医

- 血糖のコントロールの悪化
- 教育入院
- 慢性合併症の検査と治療
- 急性合併症の治療
- 手術

かかりつけ医→腎臓専門医

- 尿蛋白定量の増加
- eGFRの悪化(3か月以内に30%以上低下)

糖尿病性腎臓病(DKD)の重症化予防

1) 糖尿病性腎臓病(DKD)と地域連携
糖尿病性腎症重症化予防プログラム

2) 糖尿病性腎臓病(DKD)と糸球体血圧
糖尿病性腎症と糸球体血圧
腎硬化症と糸球体血圧

尿蛋白とeGFRで糸球体血圧が分かる

糖尿病に合併する腎障害

- (1) 糖尿病性腎症 (Diabetic nephropathy)
 - 高度蛋白尿
 - 進行性で予後不良
- (2) 腎硬化症 (高血圧や脂質異常症など)
 - 軽度の蛋白尿、進行は緩徐
- (3) その他の腎障害
 - 急性腎障害 (薬剤性など)
 - 慢性糸球体腎炎
 - 急速進行性糸球体腎炎

★糖尿病性腎臓病(DKD)

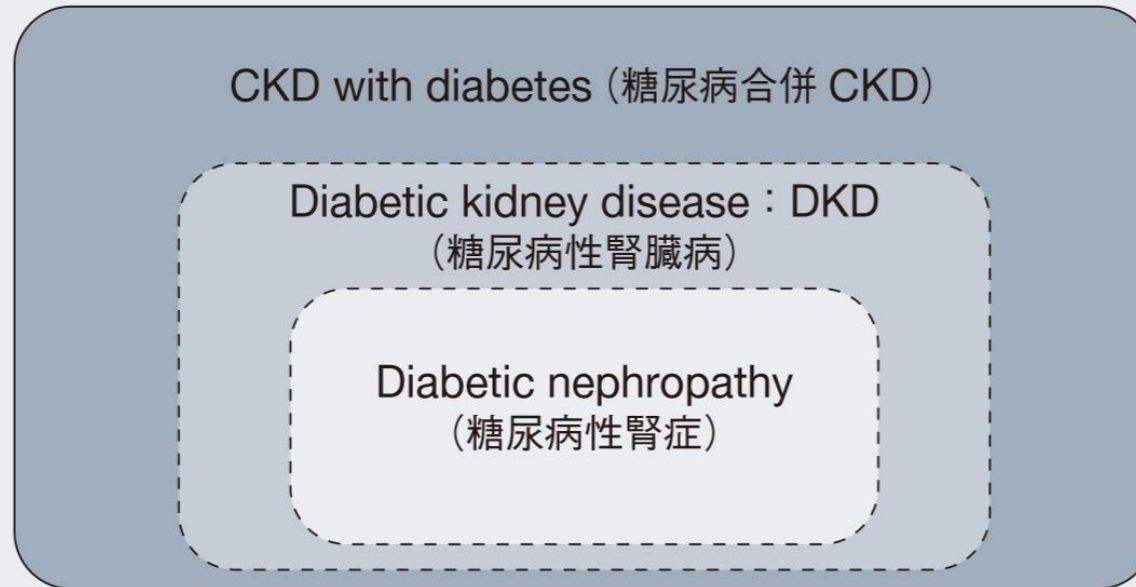


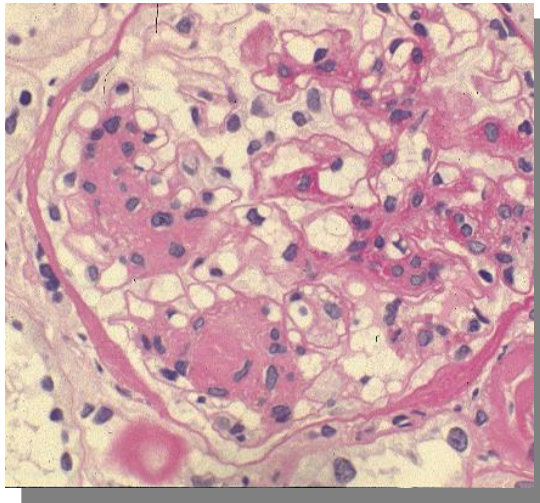
図1 DKDの概念図

DKDは典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念である。さらに糖尿病合併CKDは、糖尿病と直接関連しない腎疾患(IgA腎症、PKDなど)患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念である(糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併CKDは現時点で厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく、境界は破線で示した)。

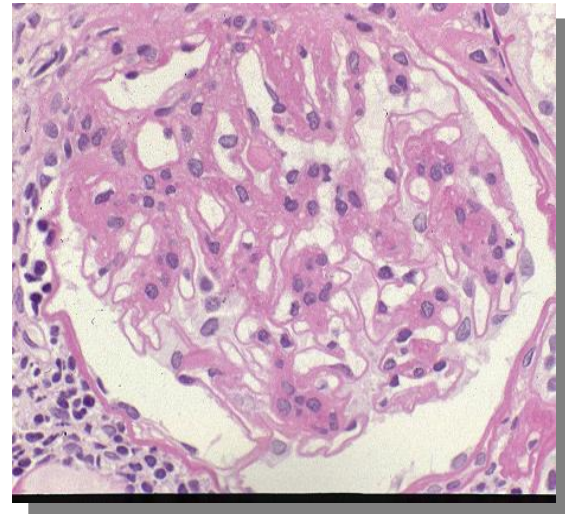
糖尿病性腎症の病理

●糸球体病変

結節性病変



びまん性病変



●細動脈硬化症

糖尿病性腎臓病(DKD)と糸球体血圧

糖尿病性腎症

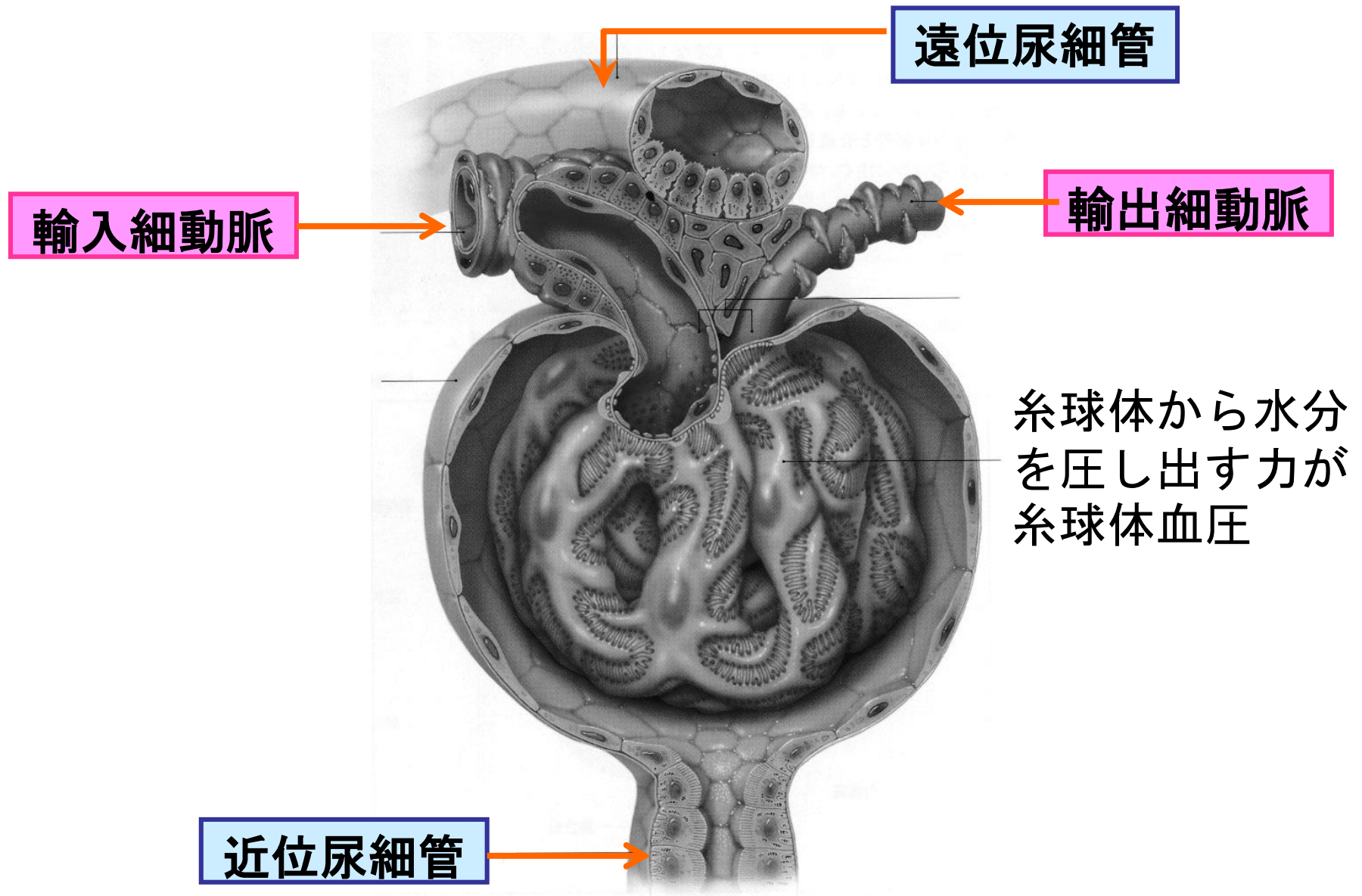
- ・ 尿中アルブミンや尿蛋白の増加
(糸球体血圧の上昇)

腎硬化症

- ・ 尿蛋白は軽度、eGFRが低下
(糸球体血圧の低下)

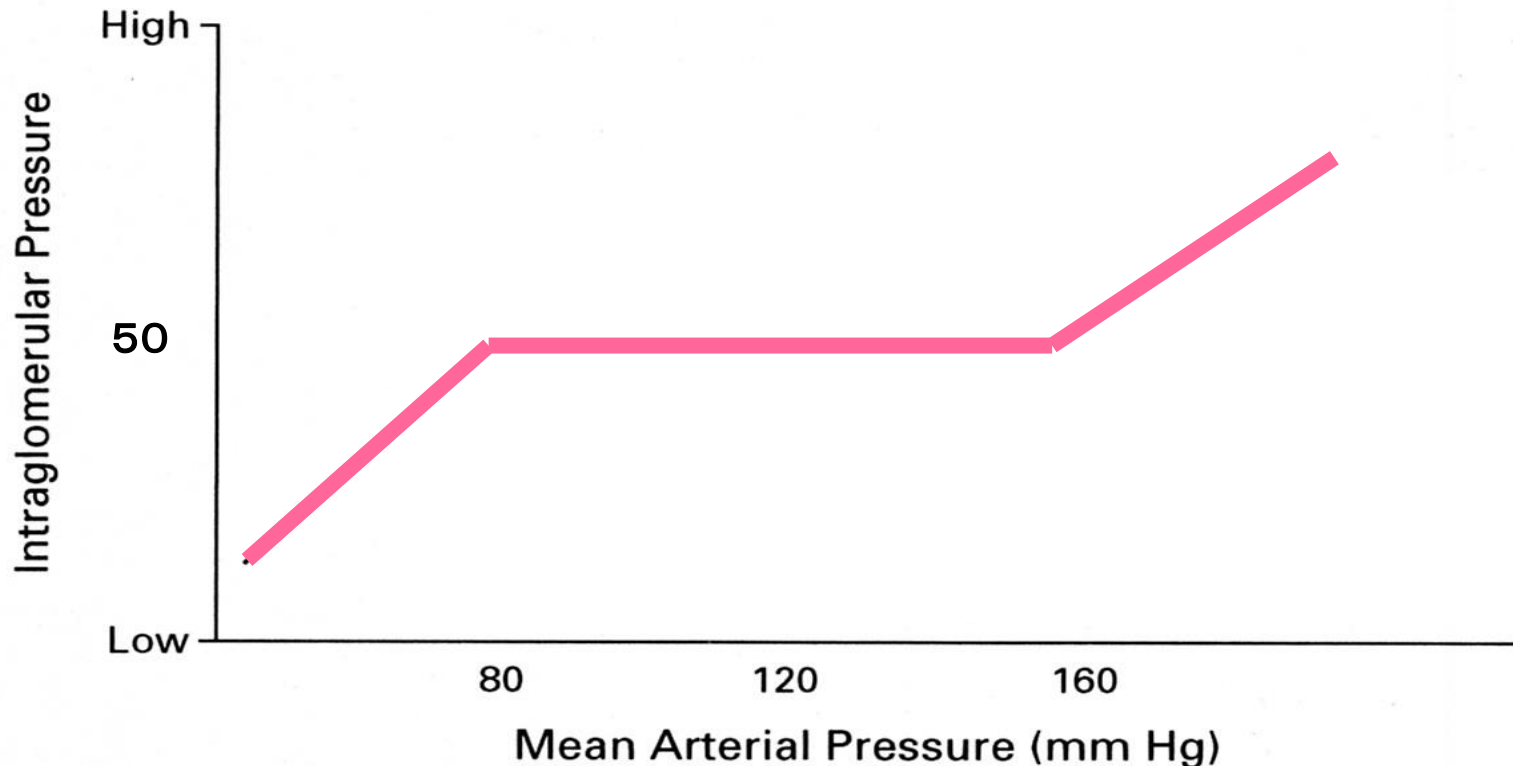
糸球体血圧って何でしょうか？

糸球体の構造



糸球体血圧と全身血圧

収縮期血圧が80-200mmHgに変化しても糸球体血圧は50mmHg に保たれる



平均血圧 = (収縮期血圧 - 拡張期血圧) ÷ 3 + 拡張期血圧
血圧130/80の場合、平均血圧 = (130 - 80) ÷ 3 + 80 = 96

糸球体血圧の自己調節

尿細管糸球体
フィードバック

レニン・アンギオテンシン・
アルドステロン系

AT2: 拡張

AT1: 収縮

筋原反射

輸入細動脈
(変圧器)

輸出細動脈

糸球体血圧
50mmHg

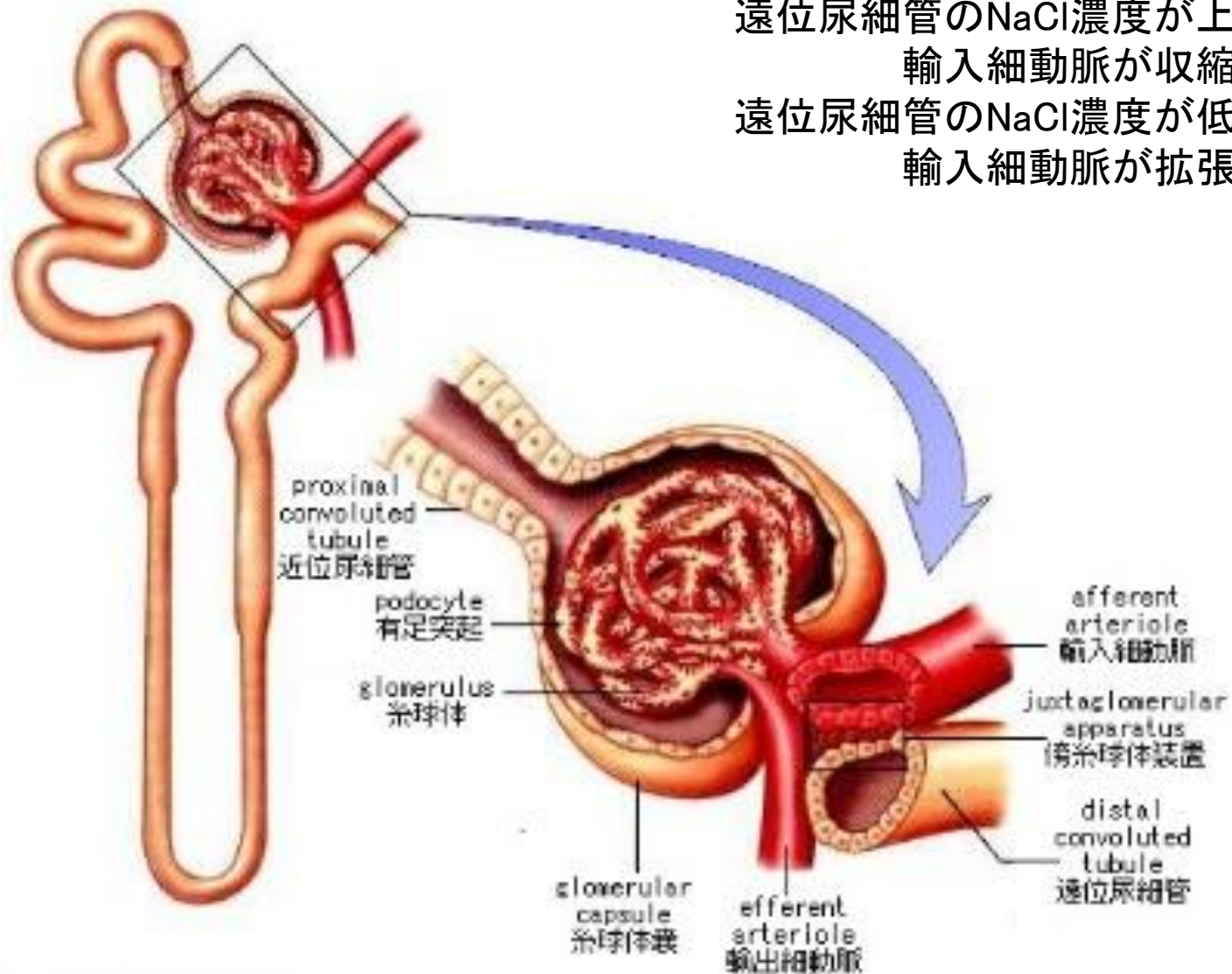
全身血圧↑→収縮
全身血圧↓→拡張

糸球体

糸球体血圧を一定に保つことで、安定した糸球体濾過率(GFR)を得ることができる

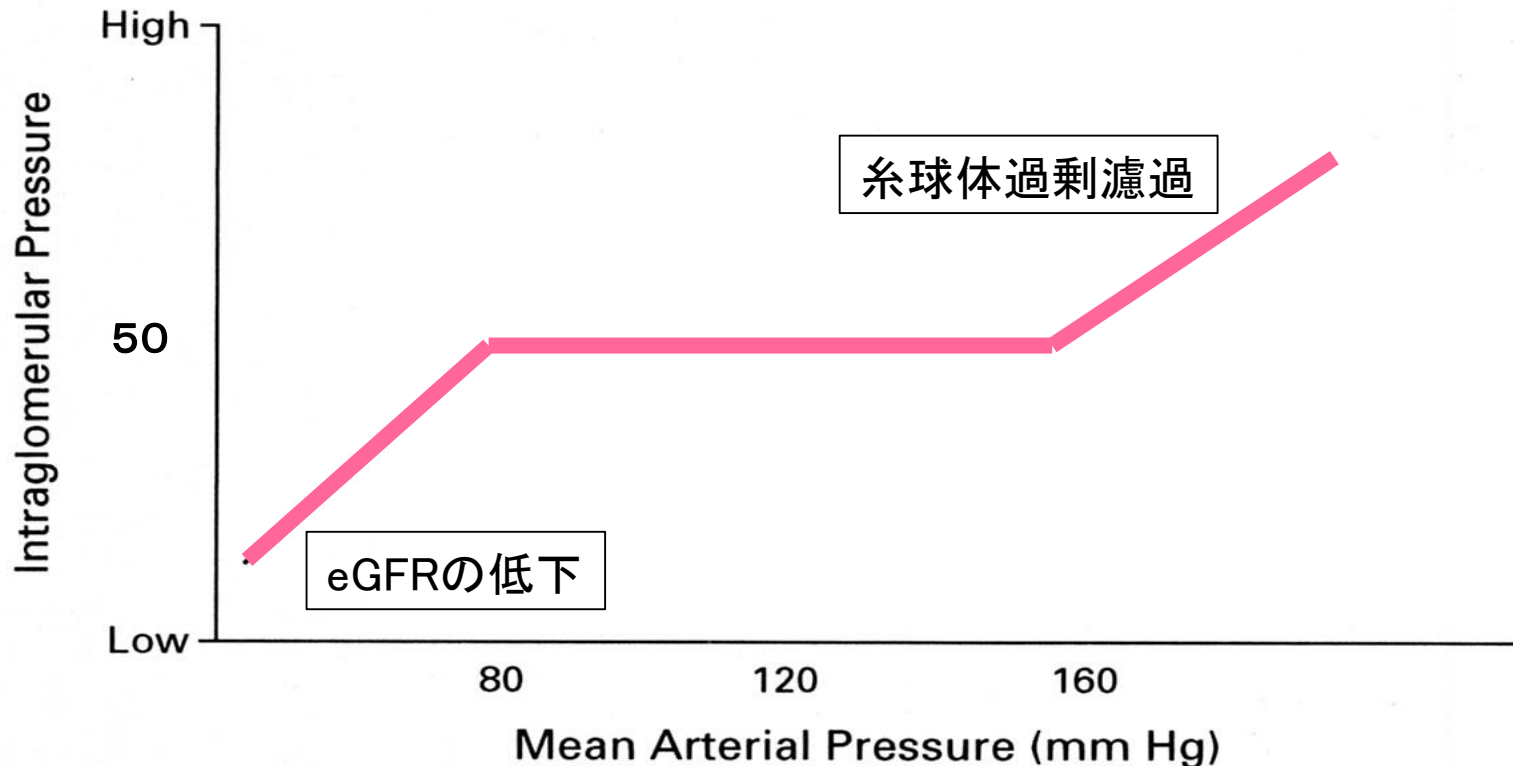
尿細管系球体フィードバック

遠位尿細管のNaCl濃度が上昇すると
輸入細動脈が収縮する
遠位尿細管のNaCl濃度が低下すると
輸入細動脈が拡張する



糸球体血圧と全身血圧

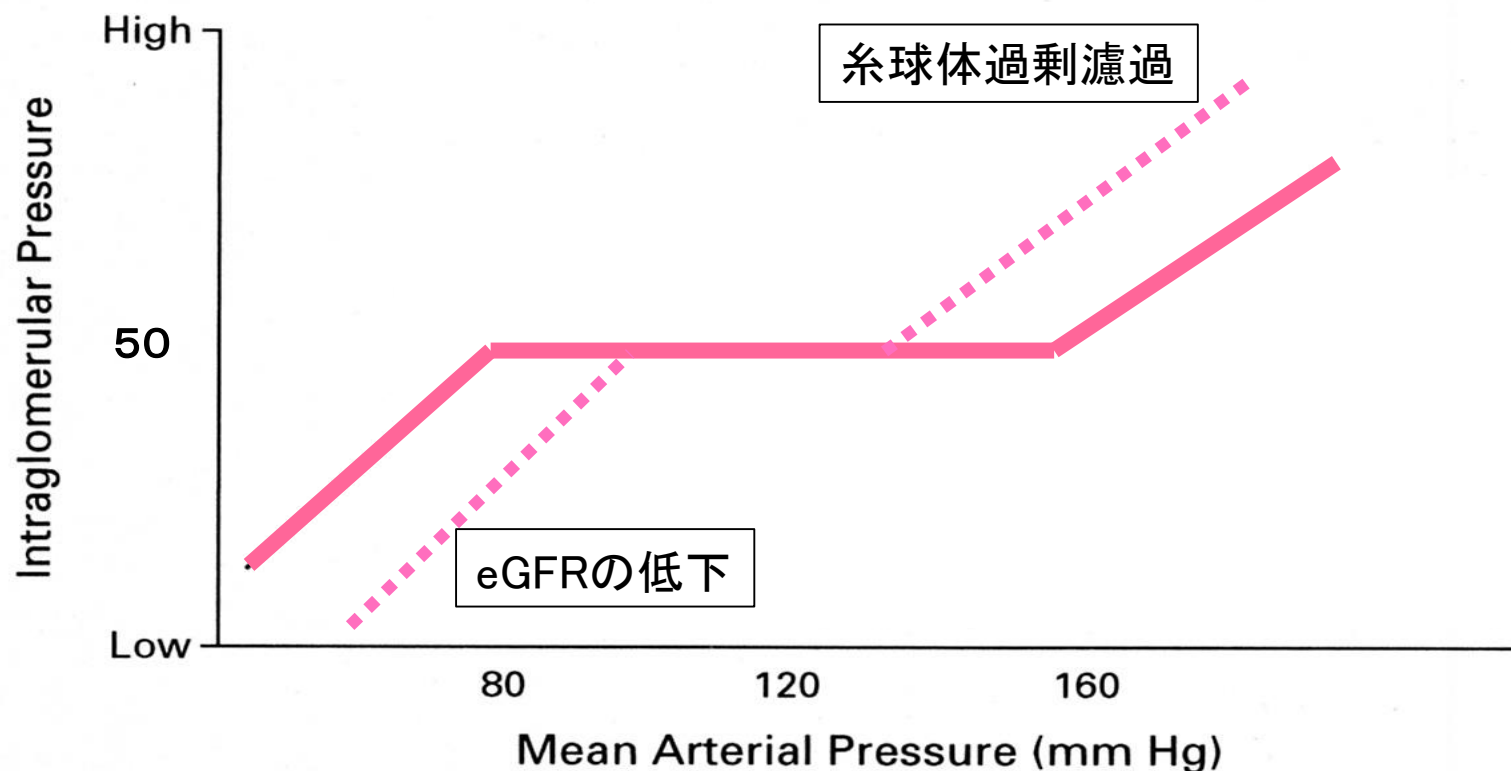
収縮期血圧が80-200mmHgに変化しても糸球体血圧は50mmHg に保たれる



平均血圧 = (収縮期血圧 - 拡張期血圧) ÷ 3 + 拡張期血圧
血圧130/80の場合、平均血圧 = (130 - 80) ÷ 3 + 80 = 96

CKDでは糸球体血圧の自己調節が破綻する

全身血圧がわずかに下降したり上昇することで糸球体血圧が変動してしまう

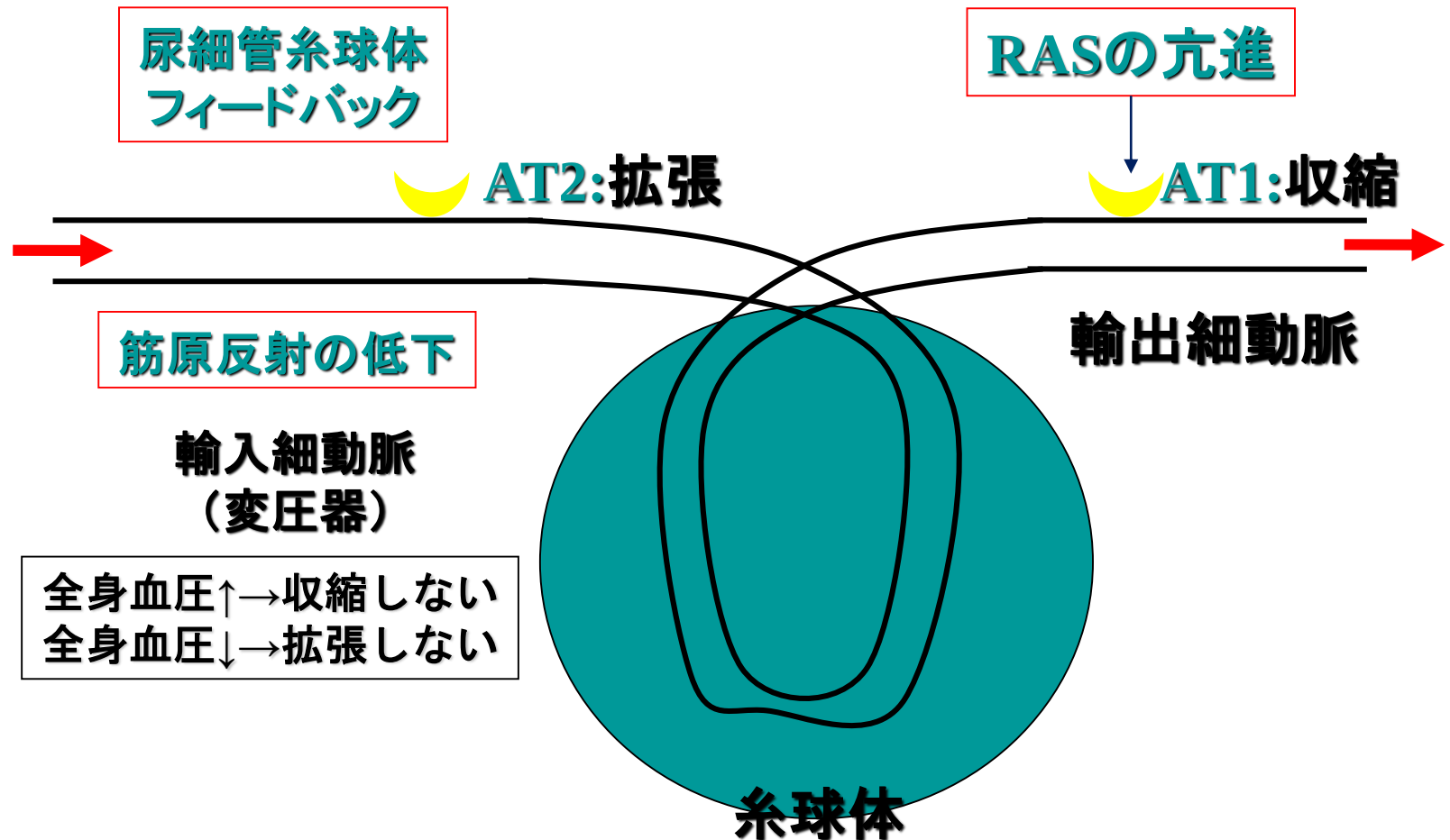


わずかな血圧の低下でeGFRが低下する
わずかな血圧の上昇で糸球体過剰濾過となる

糖尿病性腎臓病と糸球体血圧

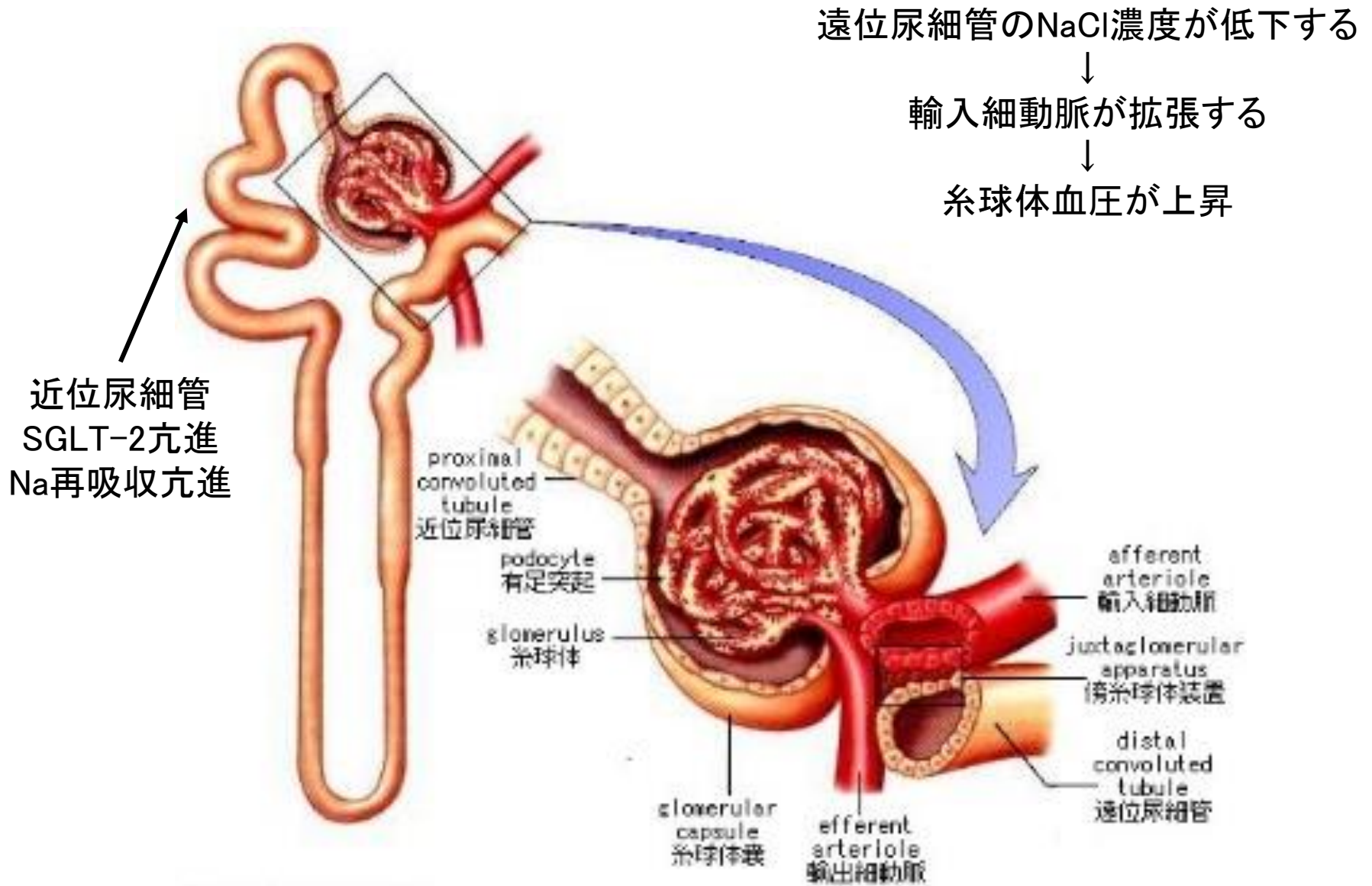
糖尿病では糸球体血圧が上昇する

糖尿病における糸球体血圧の上昇機序

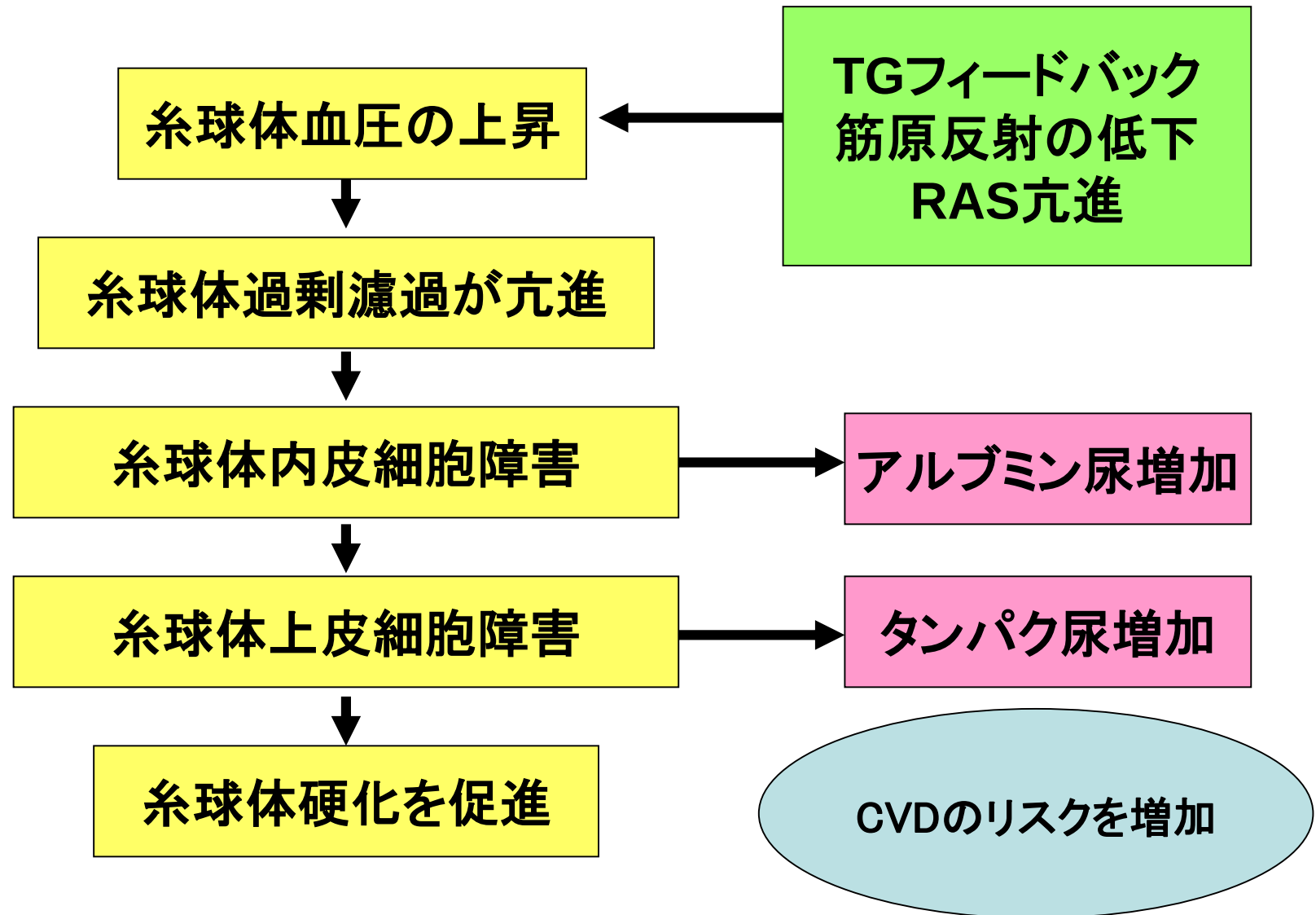


- ・ Naの再吸収亢進の結果、TGフィードバックにより入力細動脈が拡張
- ・ 細動脈硬化により筋原反射が低下
- ・ 腎組織内のRAS亢進による輸出細動脈収縮

糖尿病と尿細管糸球体フィードバック



糸球体血圧上昇と糖尿病性腎症の進展



糖尿病性腎症の病期分類とCKD重症度分類

アルブミン尿区分	A1	A2	A3
尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (尿蛋白定量) (尿蛋白/Cr比) (g/gCr)	正常アルブミン尿 30未満	微量アルブミン尿 30-299	顕性アルブミン尿 300以上 (もしくは高度蛋白尿) (0.50以上)
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	≥90		
	60~89	第1期	第2期
	45~59	(腎症前期)	(早期腎症期)
	30~44		第3期
	15~29	第4期	
	<15	(腎不全期)	
(透析療法中)		第5期	
		(透析療法期)	

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90		
	G2	正常または軽度低下	60~89		
	G3a	軽度~中等度低下	45~59		
	G3b	中等度~高度低下	30~44		
	G4	高度低下	15~29		
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15		

糖尿病性腎症の病期分類と腎硬化症

アルブミン尿区分		A1	A2	A3
尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (尿蛋白定量) (尿蛋白/Cr比) (g/gCr)	正常アルブミン尿	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	
	30未満	30-299	300以上 (もしくは高度蛋白尿) (0.50以上)	
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	≥90			
	60~89	第1期	第2期	第3期
	45~59	(腎症前期)	(早期腎症期)	(顕性腎症期)
	30~44	第4期 (腎不全期)		
	15~29			
	<15 (透析療法中)	第5期 (透析療法期)		

腎硬化症の
可能性あり

糖尿病性腎臓病(DKD)

腎障害	糖尿病性腎症	腎硬化症
年齢	中年から高年まで	高年が多い
蛋白尿	陰性から高度まで	陰性から軽度
血尿	陰性から軽度	陰性から軽度
糖尿病性網膜症	あり	なし
腎のサイズ	軽度萎縮から腫大	萎縮
G4からの進行速度	速い	緩徐

糸球体血圧上昇

糸球体血圧低下

糖尿病性腎臓病の重症化を防ぐ

(1) 血糖管理

(2) 血圧管理

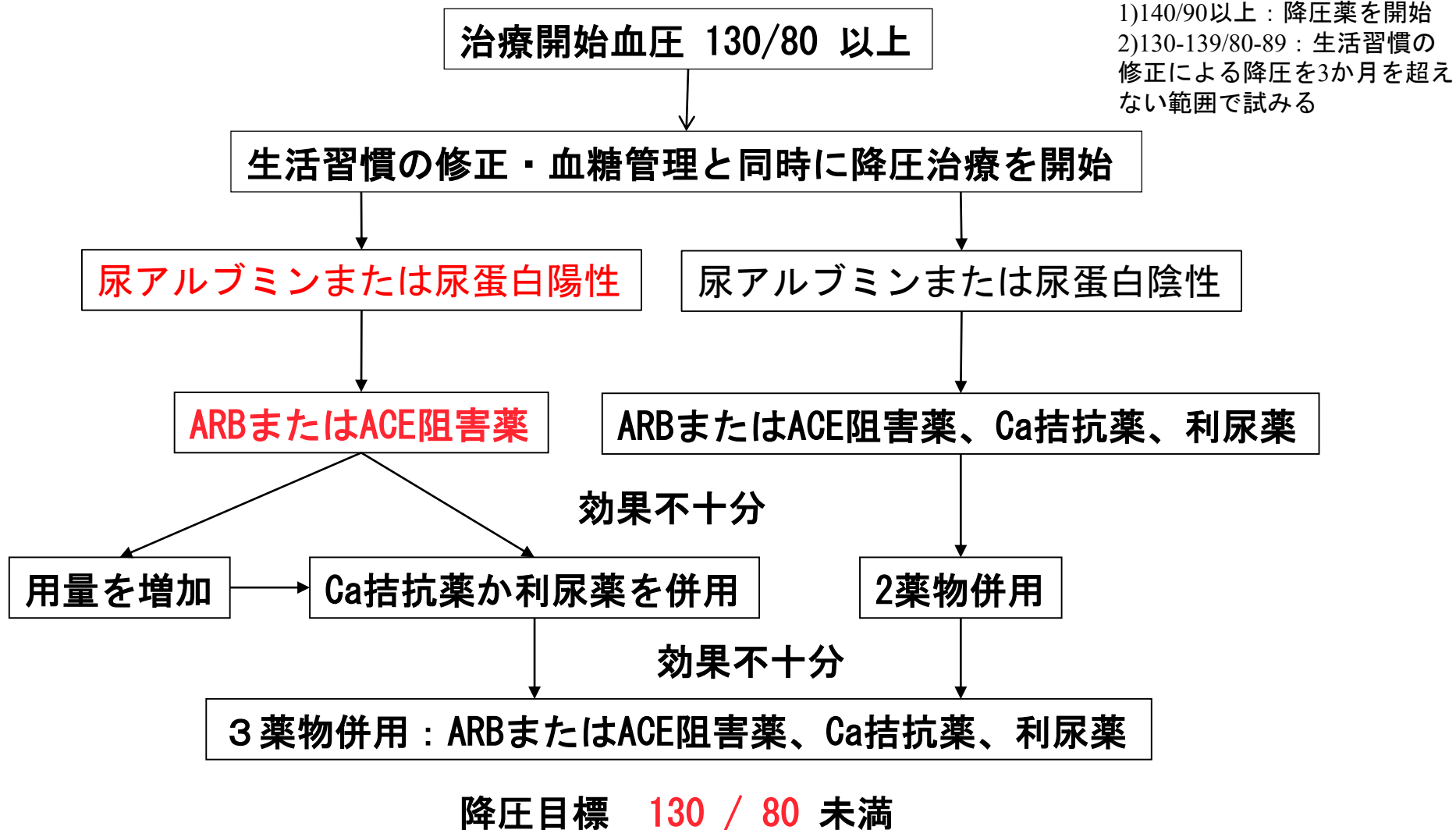
全身血圧と糸球体血圧

(3) 食事療法

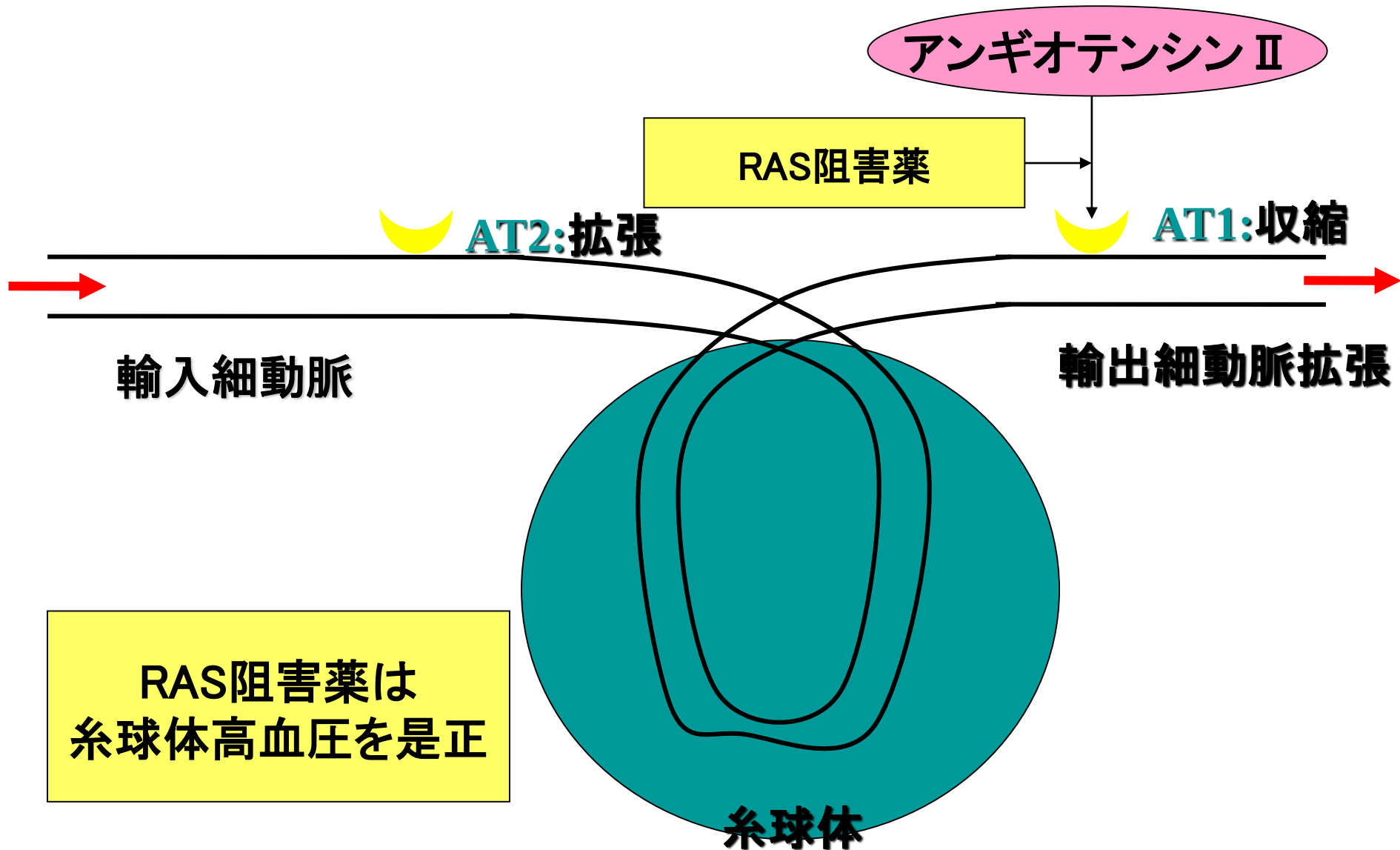
(4) その他の治療

血圧のコントロール

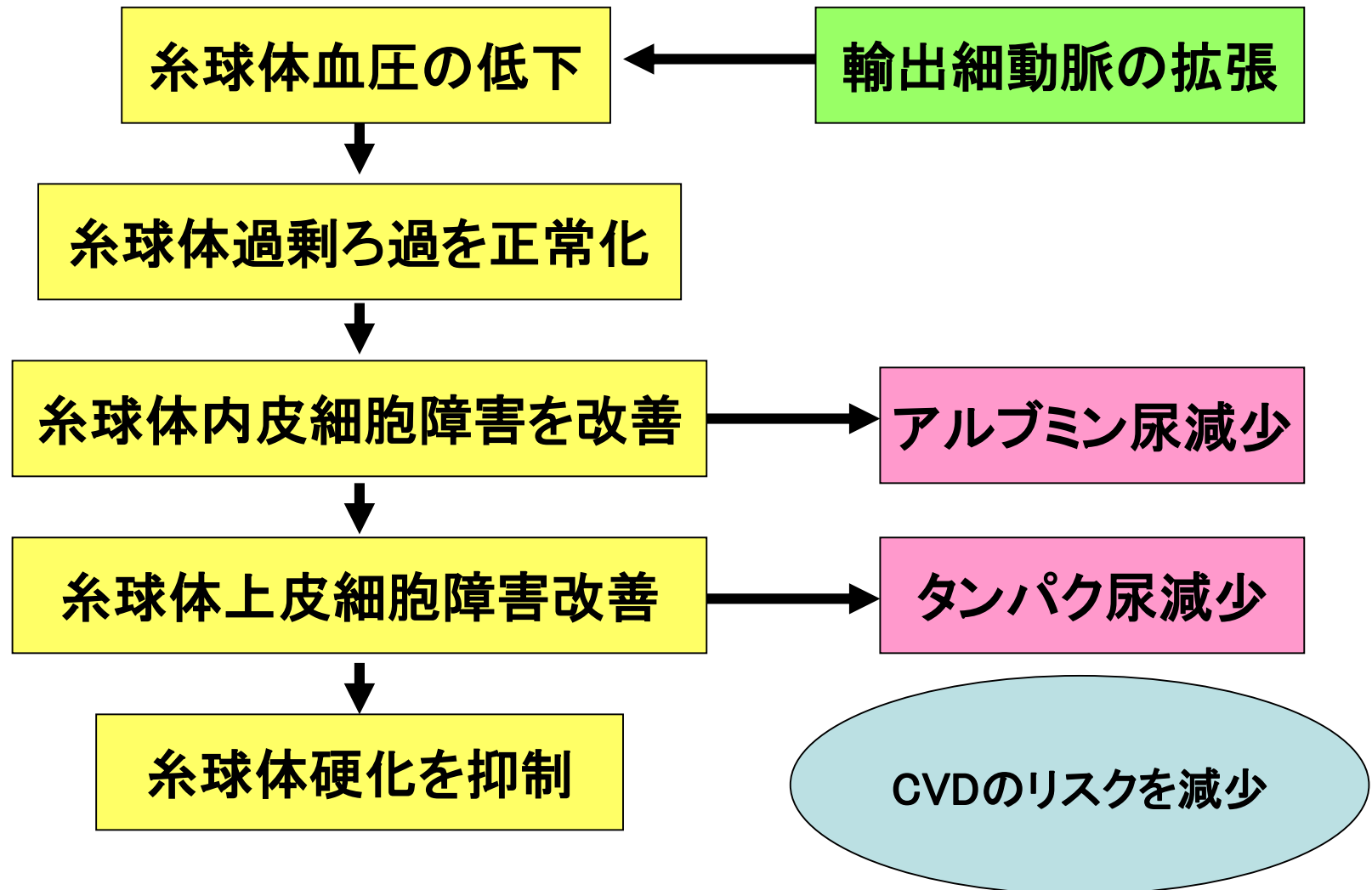
糖尿病を合併する高血圧の治療計画（高血圧治療ガイドライン2019年版）



RAS阻害薬の効果



糖尿病性腎症におけるRAS阻害薬の効果



糖尿病性腎症では、糸球体血圧を下げる治療が有効

RAS阻害薬

SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬の糸球体血圧の低下作用

尿細管系球体
フィードバック

SGLT2阻害薬

近位尿細管でのNaClの再吸収を抑制し
遠位尿細管のNaCl濃度を上昇させる

AT2:拡張

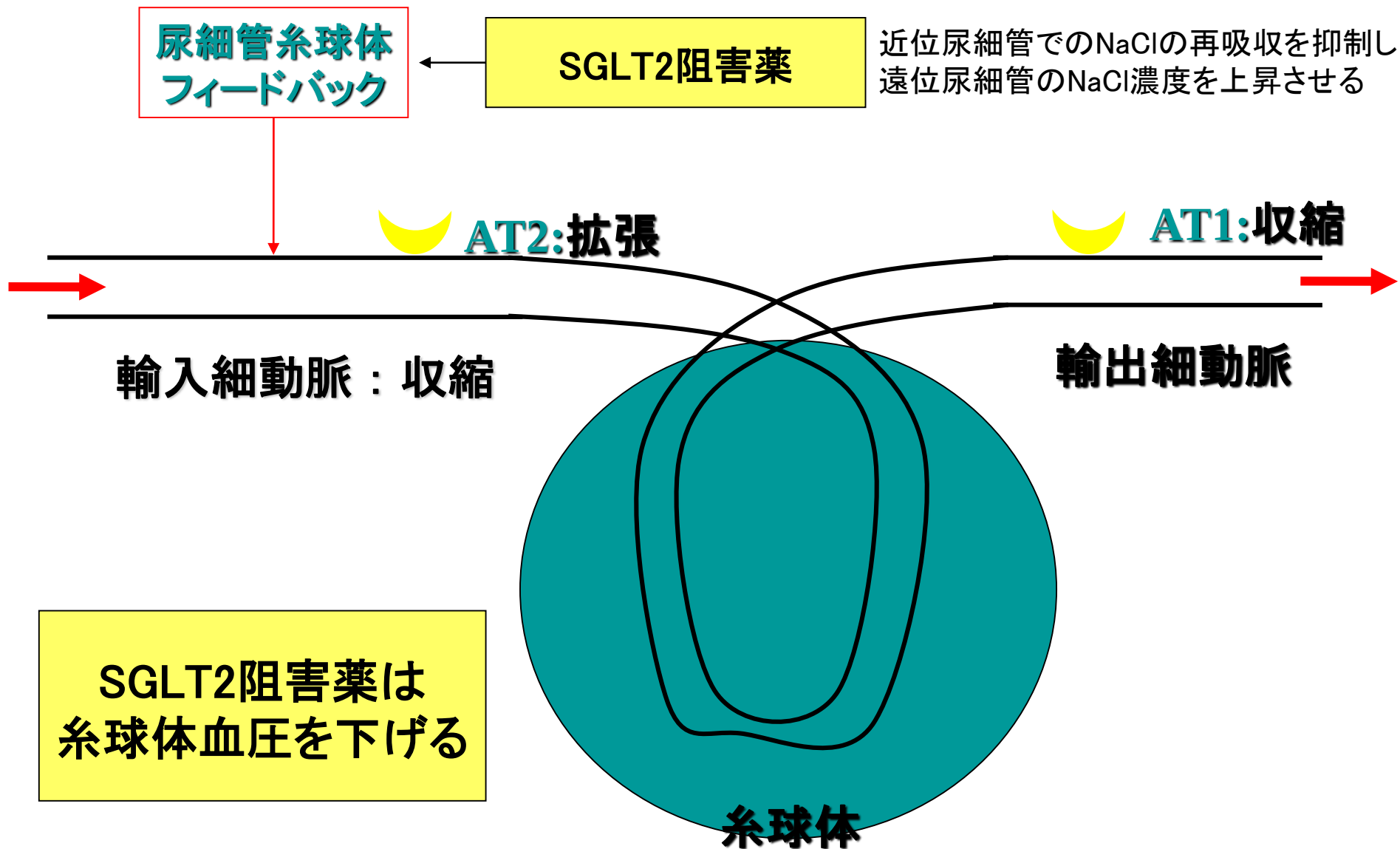
AT1:収縮

輸入細動脈：収縮

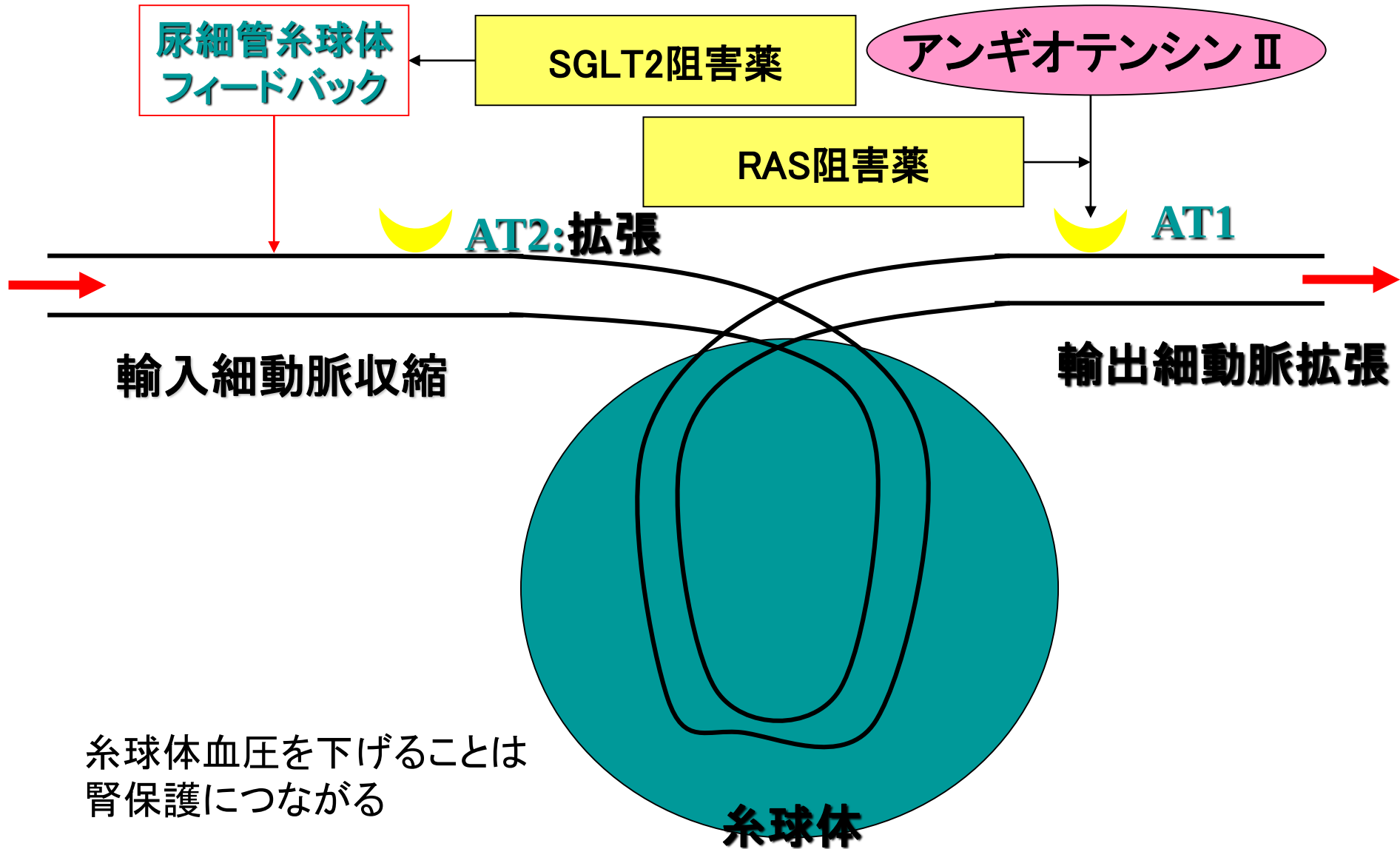
輸出細動脈

SGLT2阻害薬は
糸球体血圧を下げる

糸球体



RAS阻害薬とSGLT2阻害薬の併用

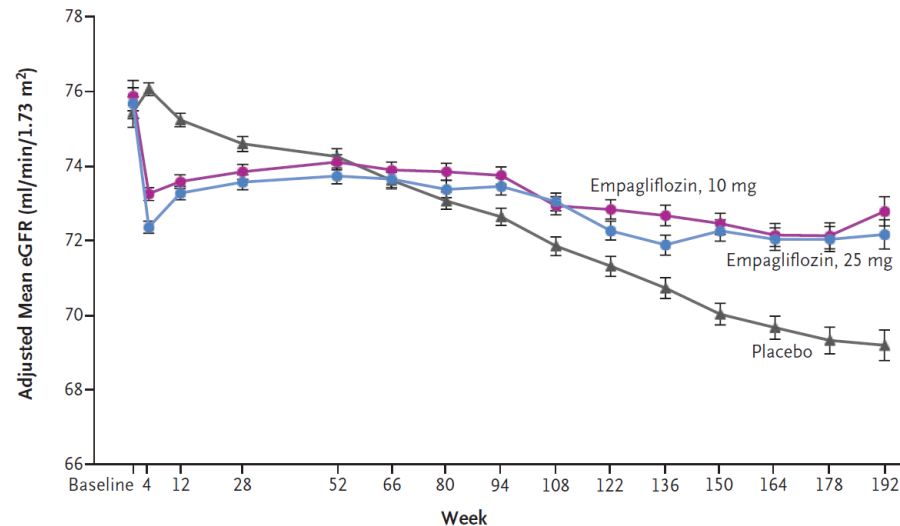


ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Maximilian von Eynatten, M.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D.,
Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Bernard Zinman, M.D.,
for the EMPA-REG OUTCOME Investigators*

A Change in eGFR over 192 Wk



No. at Risk

Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

No. in Follow-up Analysis

Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

社員がオーバーワークになったら

ブラック企業

優良企業

働き方改革

仕事量を減らさない
「君ならできる」
「期待しているよ」
「時間外手当つけるよ」
「がんばれ」

社員が過労で倒れる
退職してしまう

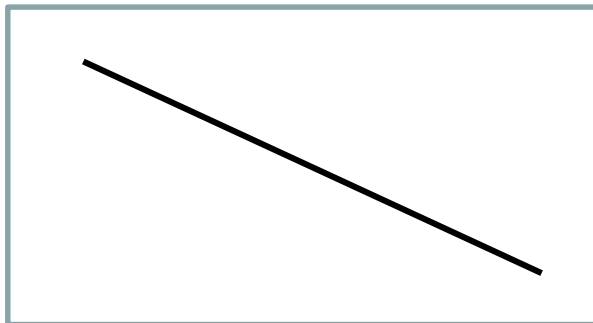
残った社員の負担が増える

仕事量を減らす
業績は低下する

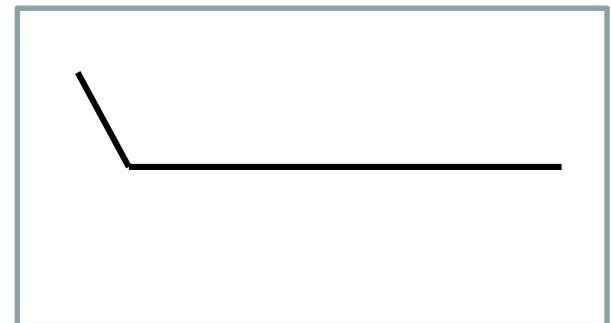
社員は余裕を持って働く
仕事への満足度が高まる
仕事への意欲が向上する

社員が健康で働く
退職する社員が減る

業績

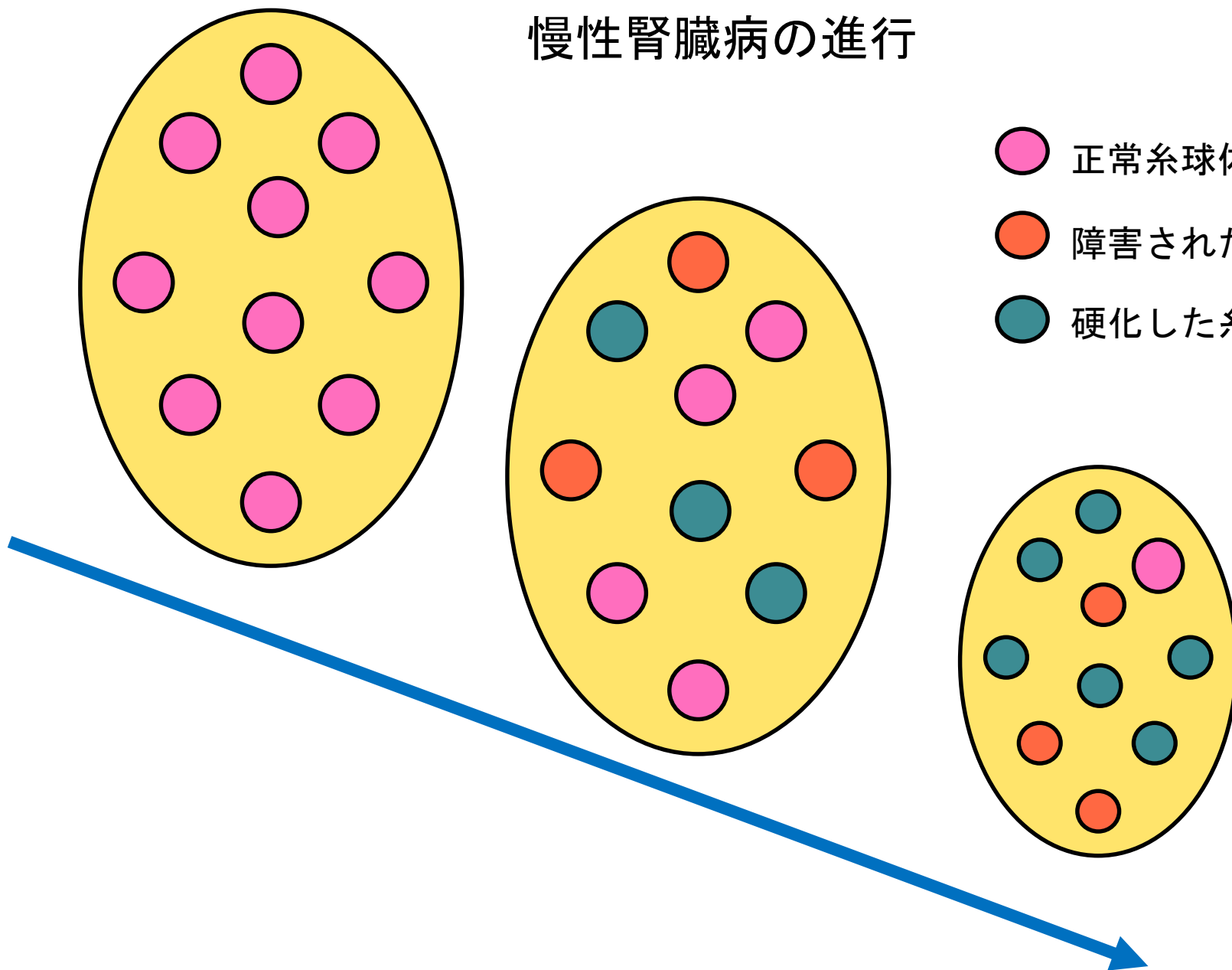


業績



慢性腎臓病の進行

- 正常糸球体
- 障害された糸球体
- 硬化した糸球体



糖尿病治療薬による腎保護

1. SGLT2阻害薬

尿細管のNa再吸収を抑制

2. GLP-1作動薬

アンギオテンシンⅡを抑制

尿細管のNa再吸収を抑制

3. DPP4阻害薬

アルブミン尿の減少

糖尿病性腎症と糸球体血圧のまとめ

- ・糖尿病では糸球体血圧が上昇する(糖尿病性腎症の原因の1つ)
- ・糸球体高血圧の是正は腎保護に有効である
- ・RAS阻害薬は糸球体高血圧を是正し、尿蛋白を減少させる
- ・SGLT2阻害薬も糸球体高血圧を是正し、尿蛋白を減少させる
- ・RAS阻害薬とSGLT2阻害薬の併用は有効である
(ただし、急性腎障害に注意が必要である)
- ・糖尿病患者では尿蛋白陰性で腎機能が低下する症例が見られる(腎硬化症)。このような症例ではRAS阻害薬は腎機能を悪化させる危険がある

腎硬化症と糸球体血圧

糸球体高血圧と糸球体虚血

腎硬化症の診断

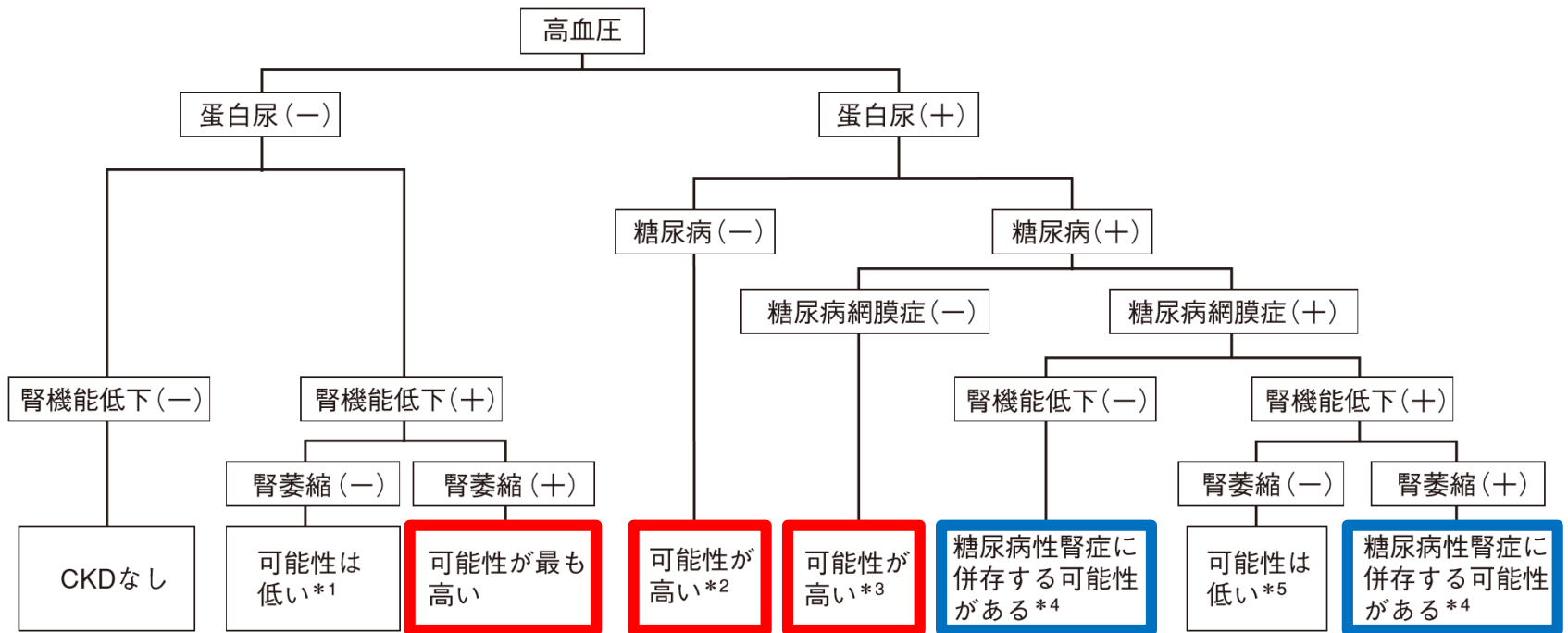


図 高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート

補足 1：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

補足 2：高血圧性腎硬化症では、検尿異常を認めることが少ないが、高度蛋白尿を呈することもある。

補足 3：腎機能低下は、推算 GFR 60mL/分/1.73m² 未満を目安とする。

補足 4：腎萎縮は、エコー検査や CT 検査などの画像診断により、皮質の菲薄化、表面凹凸、エコー輝度の上昇などを参考に判断する。

*1 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。

*2 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。

*3 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性があり、糖尿病性腎症も否定できない。

*4 糖尿病性腎症の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。

*5 糖尿病性腎症の可能性が最も高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患も否定できない。

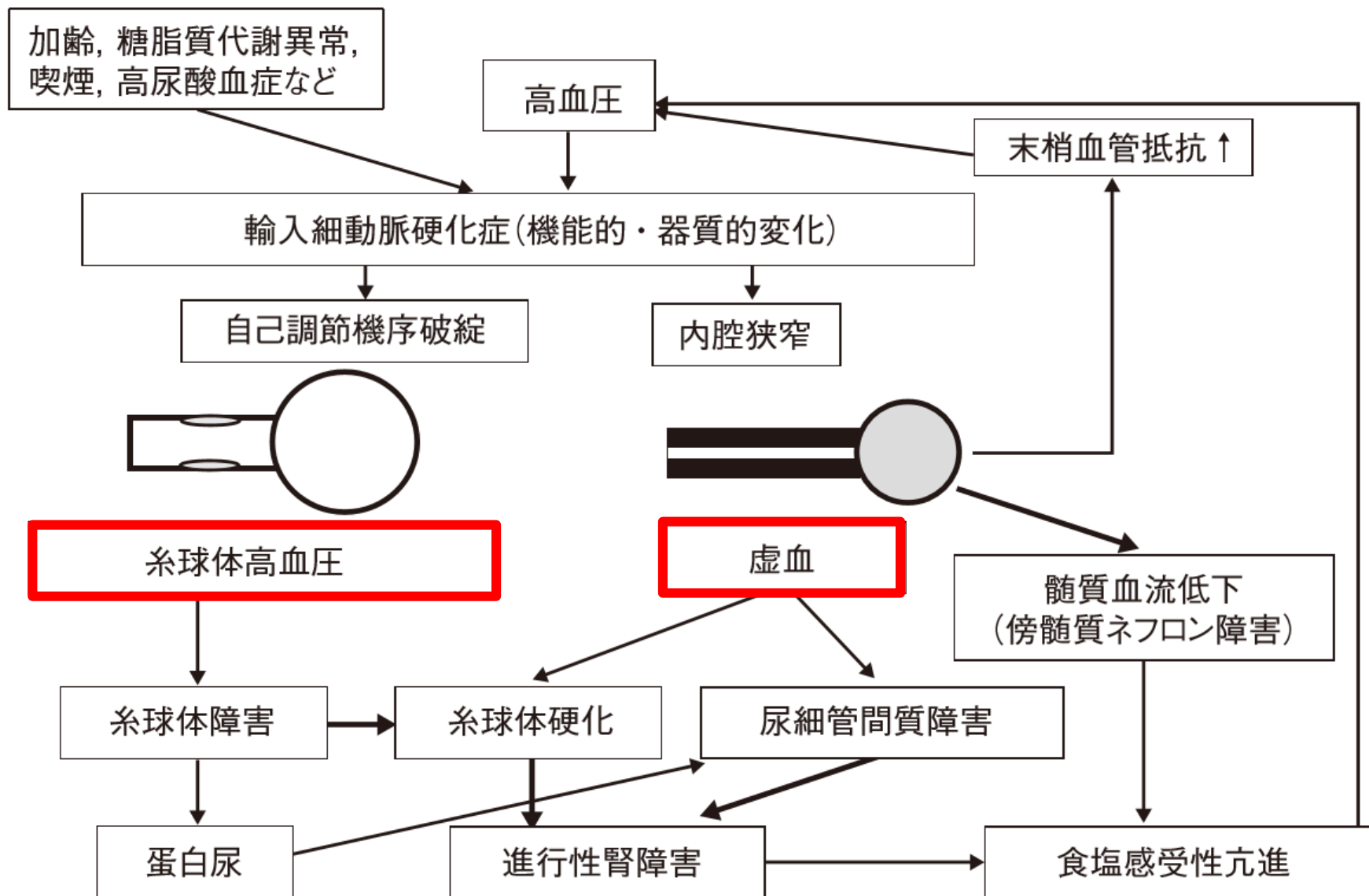


図4 輸入細動脈硬化症に関連した腎障害進展機序

糸球体虚血と糸球体過剰濾過（糸球体高血圧）

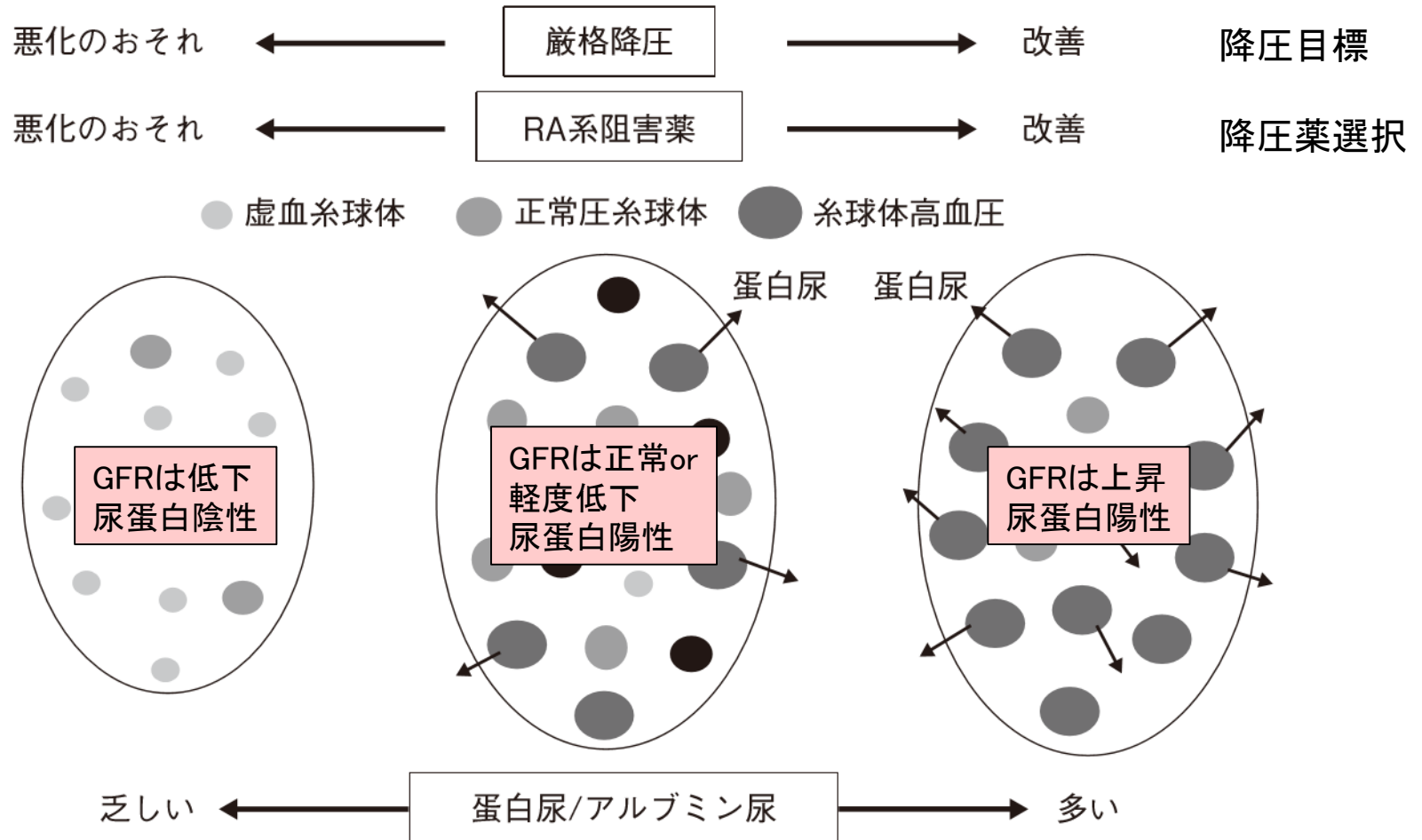


図5 (良性)腎硬化症の糸球体血行動態異常の多様性と治療

腎硬化症の降圧療法

第5章 腎硬化症・腎動脈狭窄症

CQ 1 高血圧を伴う腎硬化症によるCKDに厳格な降圧は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴う腎硬化症によるCKDにおいて、特に蛋白尿A1区分では収縮期血圧120 mmHg未満への厳格な降圧は、AKIのリスクがあるため行わないよう提案する。降圧目標としては、140/90mmHg未満への降圧を提案する C 2

腎硬化症と糸球体血圧のまとめ

- ・ 腎硬化症では尿蛋白陰性の場合と尿蛋白陽性の場合がある
- ・ 尿蛋白陰性例は糸球体血圧は低下している可能性がある（糸球体虚血）
- ・ 尿蛋白陽性例は糸球体血圧が上昇している糸球体が存在する可能性がある（糸球体高血圧）
- ・ 尿蛋白陰性例はCa拮抗薬を中心に降圧治療を行うが、過降圧にならないようにする
- ・ 尿蛋白陽性例はeGFRを確認しながらRAS阻害薬を慎重に使用する

糸球体血圧のまとめ

●糖尿病性腎臓病(DKD)

古典的な糖尿病性腎症では糸球体血圧上昇
腎硬化症では糸球体血圧低下
両者の合併も見られる

●腎硬化症

初期は糸球体血圧上昇
進行すると糸球体血圧低下
両者の混在が見られる

尿蛋白定量とeGFRを測定して、糸球体血圧を判断する

CKD病期分類と糸球体血圧

G1A3

eGFR 120ml/ml
尿蛋白 1g/gCr

糸球体血圧上昇
糸球体硬化なし

糸球体血圧を下げる
全身血圧を下げる

G3bA3

eGFR 40ml/ml
尿蛋白 1g/gCr

糸球体血圧上昇
糸球体硬化率60%

糸球体血圧を下げる
全身血圧を下げすぎない

G3bA1

eGFR 40ml/ml
尿蛋白 0.1g/gCr

糸球体血圧低下
糸球体硬化率60%

糸球体血圧を下げない
全身血圧を下げすぎない

糸球体血圧を下げる→ARB
全身血圧を下げる→Ca拮抗薬

高血圧治療ガイドライン 2019

表3-3 降圧目標

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
75歳未満の成人^{*1} 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) 冠動脈疾患患者 CKD患者(蛋白尿陽性)^{*2} 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	<130/80	<125/75
75歳以上の高齢者^{*3} 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり, または未評価) CKD患者(蛋白尿陰性)^{*2}	<140/90	<135/85

^{*1} 未治療で診察室血圧130-139/80-89 mmHgの場合は, 低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し, 高リスク患者ではおおむね1ヵ月以上の生活習慣修正にて降圧しなければ, 降圧薬治療の開始を含めて, 最終的に130/80 mmHg未満を目指す。すでに降圧薬治療中で130-139/80-89 mmHgの場合は, 低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し, 高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて, 最終的に130/80 mmHg未満を目指す。

^{*2} 随時尿で0.15 g/gCr以上を蛋白尿陽性とする。

^{*3} 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80 mmHg未満とされる場合, 75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80 mmHg未満を目指す。

降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する。過降圧は, 到達血圧のレベルだけでなく, 降圧幅や降圧速度, 個人の病態によっても異なるので個別に判断する。

CKD病期分類と降圧薬の選択

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90	RAS阻害薬 or Ca拮抗薬 or 利尿薬	RAS阻害薬	
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44	Ca拮抗薬	Ca拮抗薬 ＋ RAS阻害薬	
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

まとめ

- ・糖尿病性腎症および腎硬化症においては尿蛋白(尿アルブミン)陽性は糸球体高血圧を示唆する
- ・糸球体高血圧があれば、これを是正する治療を考える
RAS阻害薬
SGLT2阻害薬・GLP-1作動薬(糖尿病の場合)
- ・治療効果の判定(糸球体高血圧の是正)は尿蛋白(尿アルブミン)の減少を指標とする
- ・eGFRが低下し、尿蛋白(尿アルブミン)が陰性の場合はRAS阻害薬は使用を控える

最後に

Q. 何のために尿蛋白定量を行うのか？

A. 糸球体血圧が上昇しているかどうかを知るため。