

糖尿病性腎症と透析療法

～元腎臓内科の視点から～

佐賀大学医学部附属病院
肝臓・糖尿病・内分泌内科
那須 俊甫

2014/05/01 第76回糖尿病療養指導公開講座



リラックスして聴いてください。
よろしくお願いします。



糖尿病性腎症

糖尿病内科の視点

- ・糖尿病性腎症は、網膜症、神経障害と並んで、糖尿病の三大合併症の一つであり、糖尿病性細小血管障害の代表.
- ・三大合併症の中では顕性化するのが一番遅く、糖尿病発症から10年以上はかかるとされる。
- ・日本人では2型糖尿病患者の32%が糖尿病性腎症を合併している。

Diabetes Care 2007;30:989-992

腎臓内科の視点

- ・二次性糸球体疾患に分類されており、**慢性腎臓病(CKD)**の最も重要な疾患の一つ。
CKD: chronic kidney disease
- ・**透析導入原因疾患の第一位**(年間全導入患者の44%)
- ・透析導入後も、網膜症、起立性低血圧、四肢の潰瘍・壊疽、心血管合併症などの**合併症を併発しやすく、生命予後は芳しくない**。

糖尿病性腎症の成因・病態生理

高血糖

高血圧

■細胞代謝異常 (網膜・神経・末梢神経・血管組織と共通)

- ①ポリオール経路↑
- ②AGEs形成経路↑
- ③酸化ストレス↑
- ④DAG-PKC
- ⑤ヘキサミン

■微小炎症

■ポドサイト(た

■遺伝子の関与

■形態異常(細

■血行動態異常

⇒糸球体高血

■糸球体硬化(病変の首座)

細胞外基質の増加, 蓄積

→糸球体基底膜の肥厚, メサンギウム拡大

糸球体の上皮・血管細胞傷害

糸球体周囲での異常血管の出現

ポドサイト(たこ足細胞)障害

■尿細管変化

尿細管間質の線維化

尿細管間質の血管不全・虚血

本日の内容

- ①慢性腎臓病からみた糖尿病性腎症
- ②透析療法からみた糖尿病性腎症
- ③糖尿病性腎症の治療

以上の3本立てです。
まずは慢性腎臓病(CKD)について！



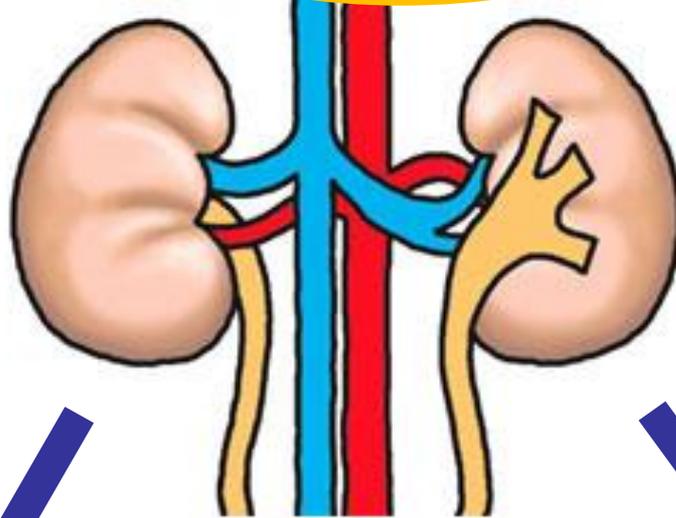
腎臓の機能

老廃物の排泄

酸・電解質の排泄

水の排泄

尿の産生

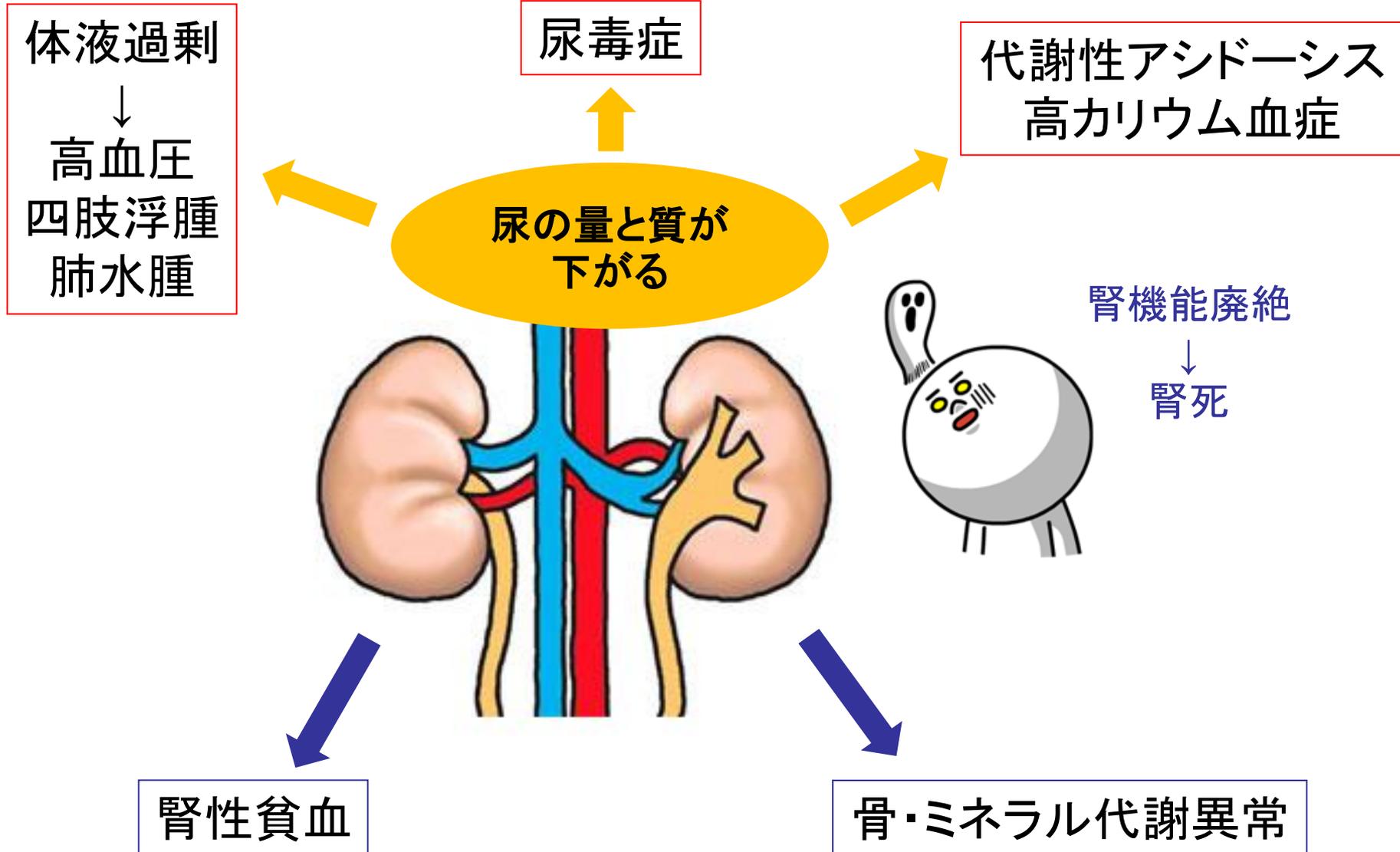


体の恒常性を
維持している！

エリスロポエチン産生
→貧血を防ぐ

ビタミンD活性化
→骨代謝の維持

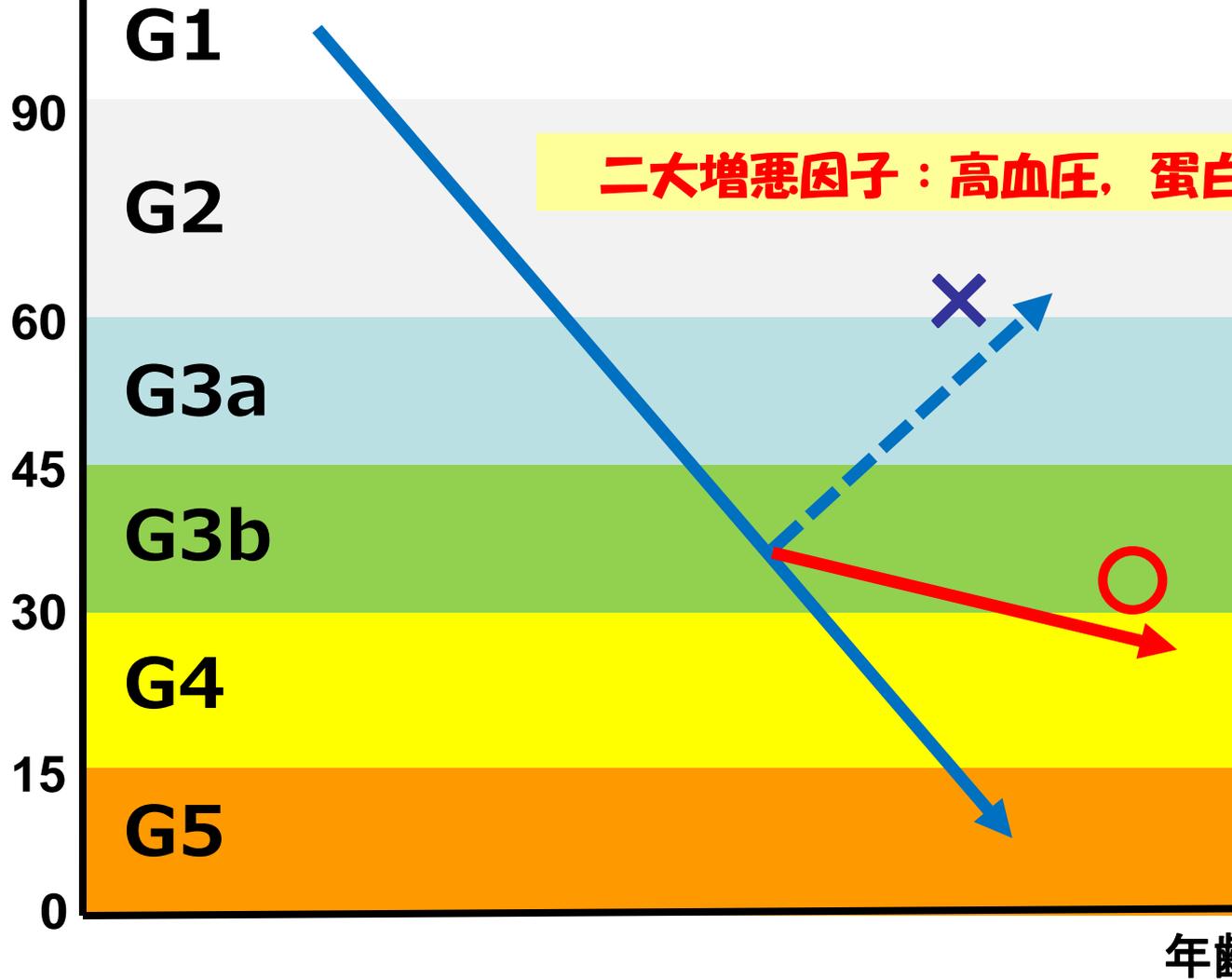
腎機能が悪くなると...



慢性腎臓病の経過：CKDステージ分類

eGFR(mL/min/1.73m²)

腎機能が何%あるか？



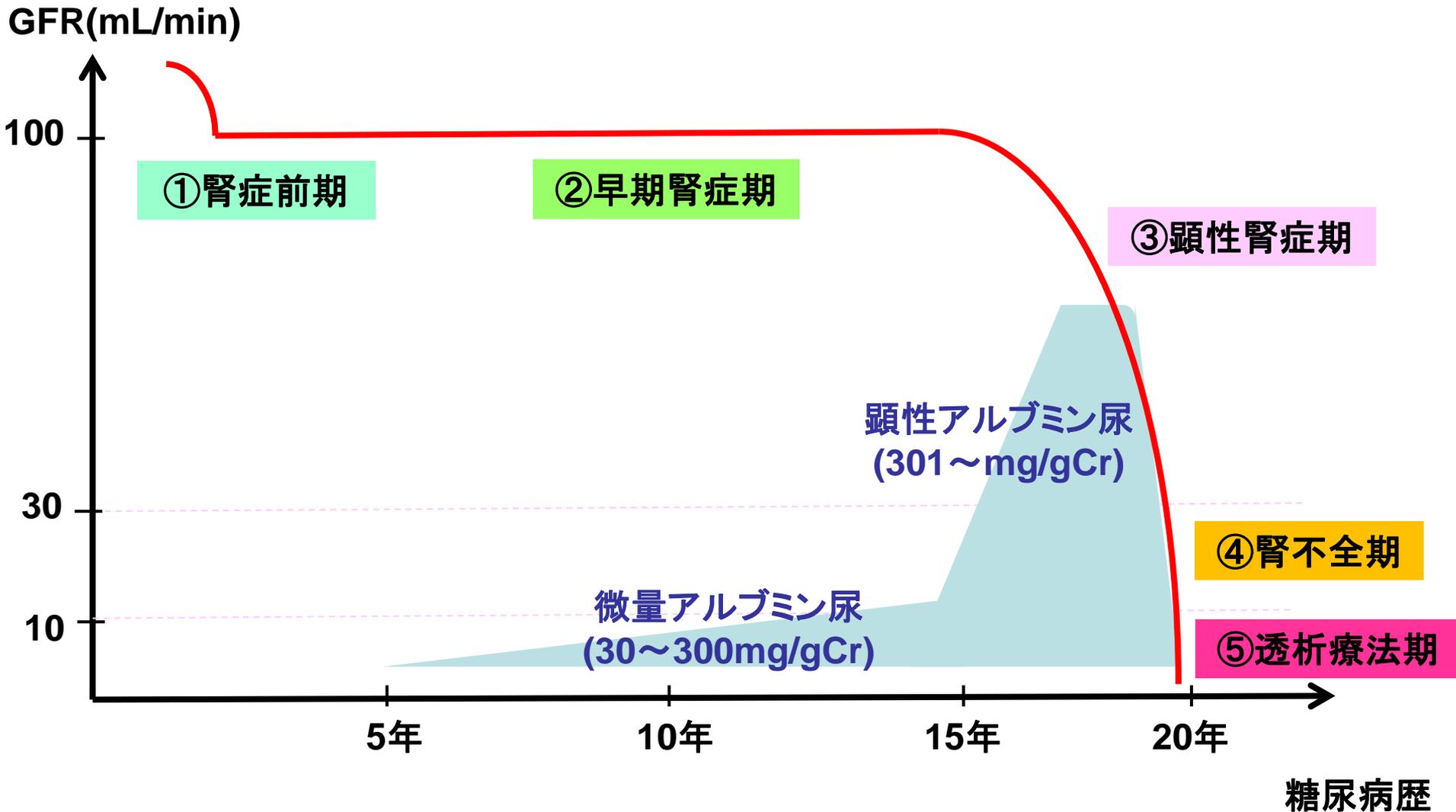
腎臓内科の介入

腎教育・透析準備

腎機能廃絶

透析療法へ
(腎臓移植)

糖尿病性腎症の典型的経過



糖尿病性腎症の診断

2型糖尿病＋アルブミン尿 ≠ 糖尿病性腎症
* 本当に診断するには、腎生検をしないといけない。

■糖尿病性腎症「らしい」所見

- ・糖尿病の罹病期間が少なくとも5～10年以上
- ・他に部位(特に網膜)の糖尿病性合併症の存在
- ・比較的速い腎機能低下(eGFR 5mL/min/year以上)
- ・腎臓のサイズが末期まで保たれる。
- ・進行した糖尿病性腎症(CKDステージG4以降)は高度蛋白尿
- ・高度な血尿はほとんどない(血尿があれば、尿沈渣・尿細胞診を追加)。
- ・糖尿病性腎症の家族歴がある。

■糖尿病性腎症以外の主要な鑑別(糖尿病性腎症に合併していることもあり)

- ・高血圧性腎硬化症:血尿・蛋白尿は陰性, 緩やかな腎機能低下。
- ・肥満関連腎症:軽度の蛋白尿, 緩やかな腎機能低下。
- ・慢性糸球体腎炎(IgA腎症, 膜性腎症など):血尿(非均一性赤血球)
- ・前立腺癌:血尿(均一性赤血球)

糖尿病性腎症病期分類

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

CKDガイドライン2012の重症度分類

どれくらいのスピードで腎臓が悪くなっていくか？

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
GFR区分 (ml/分/1.73m ²)	G1	正常or高値	≥90			
	G2	正常or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			

透析導入後はCKDステージG5D

残っている腎機能が何%あるか？

GFR(glomerular filtration rate:糸球体濾過量)

1分で腎臓のすべての糸球体により濾過される血漿量(mL/min).

★GFR 90mL/min以上が正常値.

★GFR 10mL/min未満が透析導入の一つの目安

厳密に測定するにはイヌリンクリアランスになるが、検査法が複雑で現実的ではない.

■クレアチンクリアランス(24時間法) [実測]

- ・24時間蓄尿して、尿量(mL)、尿中クレアチニン、血清クレアチニンから計算.
- ・クレアチンは尿細管で分泌されるため、GFRへの変換には×0.715を用いる.
- ・実測値であるが、蓄尿しないとイケないため、外来では非現実的.

■eGFR(estimated GFR:推測糸球体濾過量) = 推算式を使用する. 尿検査が不要.

- ・推算式: 75%の症例が実測GFR±30%の範囲に入る程度の正確度.

★eGFR_{creat}(mL/min/1.73m²): 年齢, 性別, **血清クレアチニン**を使用.

患者さんの体格(筋肉量)が平均的であることが前提であるため、注意が必要.

正常～軽度腎機能低下時(GFR>60mL/min)は、実測値からのずれが大きくなる.

顕性腎症期
以降向き

★GFR_{cys}(mL/min/1.73m²): 年齢, 性別, **血清シスタチンC**(測定は3ヶ月に1回のみ)を使用.

患者さんの体格に左右されない.

軽度腎機能低下時(GFR>60mL/min)でも実測値からのずれが小さい.

5～6mg/dLで頭打ちするため、高度腎機能低下時には使用しにくい.

早期腎症期～
顕性腎症期向き

蛋白尿・アルブミン尿の評価

■試験紙法(尿定性)

微量アルブミン尿があっても、 $- \sim \pm$.
糖尿病性腎症の評価には不向き.

試験紙法	蛋白濃度(mg/dL)
-	0
\pm	1~10
1+	15~30
2+	40~100
3+	150~

■24時間蓄尿検査[実測]

尿中蛋白定量orアルブミン定量(mg/dL) \times 1日尿量(dL)

* 一番正確な検査であるが、蓄尿する必要があるため、外来では困難.

■随時尿検査[推測]: UA/b/UCr, UP/UCr

尿中蛋白定量orアルブミン定量(mg/dL) \div 尿中クレアチニン(mg/dL)

* 外来で簡単に測定できるため、経時的な評価に便利。

* 1日尿中クレアチニン排泄量が1gであること(平均的体格・筋肉量)が前提.

★注意点

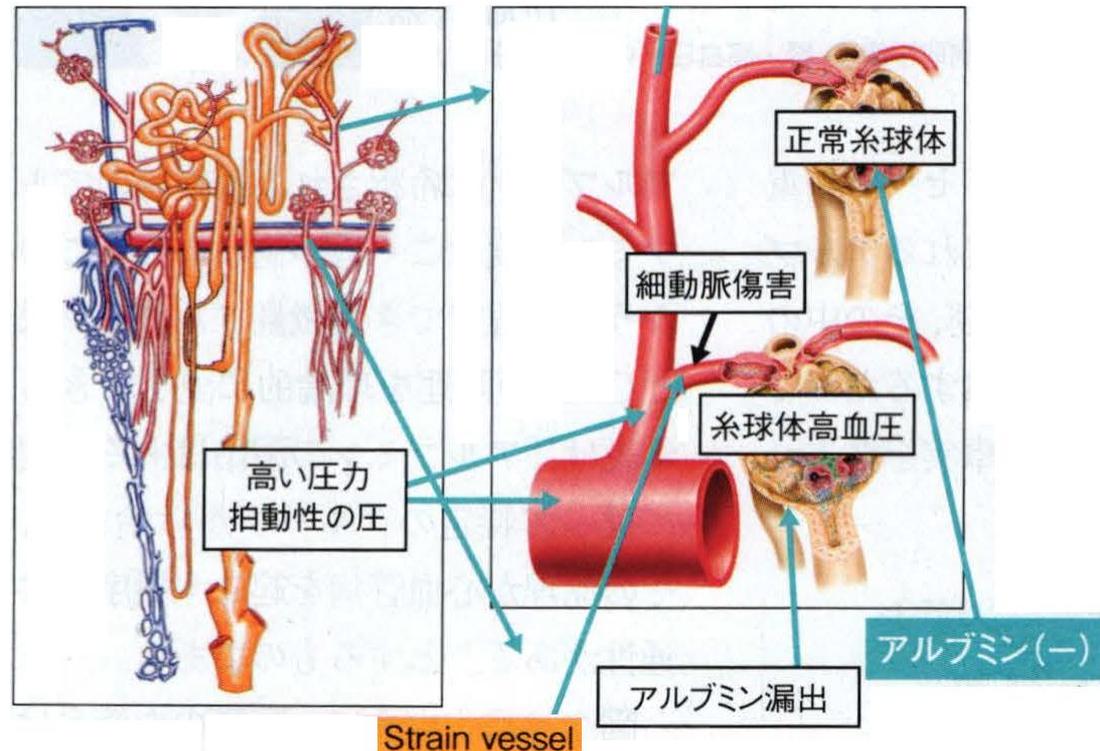
- ・早朝尿(外来では午前中)を用いて測定する (生理的蛋白尿の除外).
- ・日内変動や日差変動があるので、1回測定のみで評価しない
(早期診断基準では3回測定中2回が属するカテゴリーで診断することになっている).
- ・微量アルブミン尿は外来では3ヶ月に1回しか算定されないので注意が必要.

微量アルブミン尿の意味

・微量アルブミン尿の存在は、腎皮質深くに存在する糸球体輸入細動脈(**strain vessel**)の傷害を意味している。

* **strain vessel**:

太い血管から分岐した細い血管で、高い血圧に曝されているため緊張度が高く、高血圧や動脈硬化があると初めに傷害を受ける。



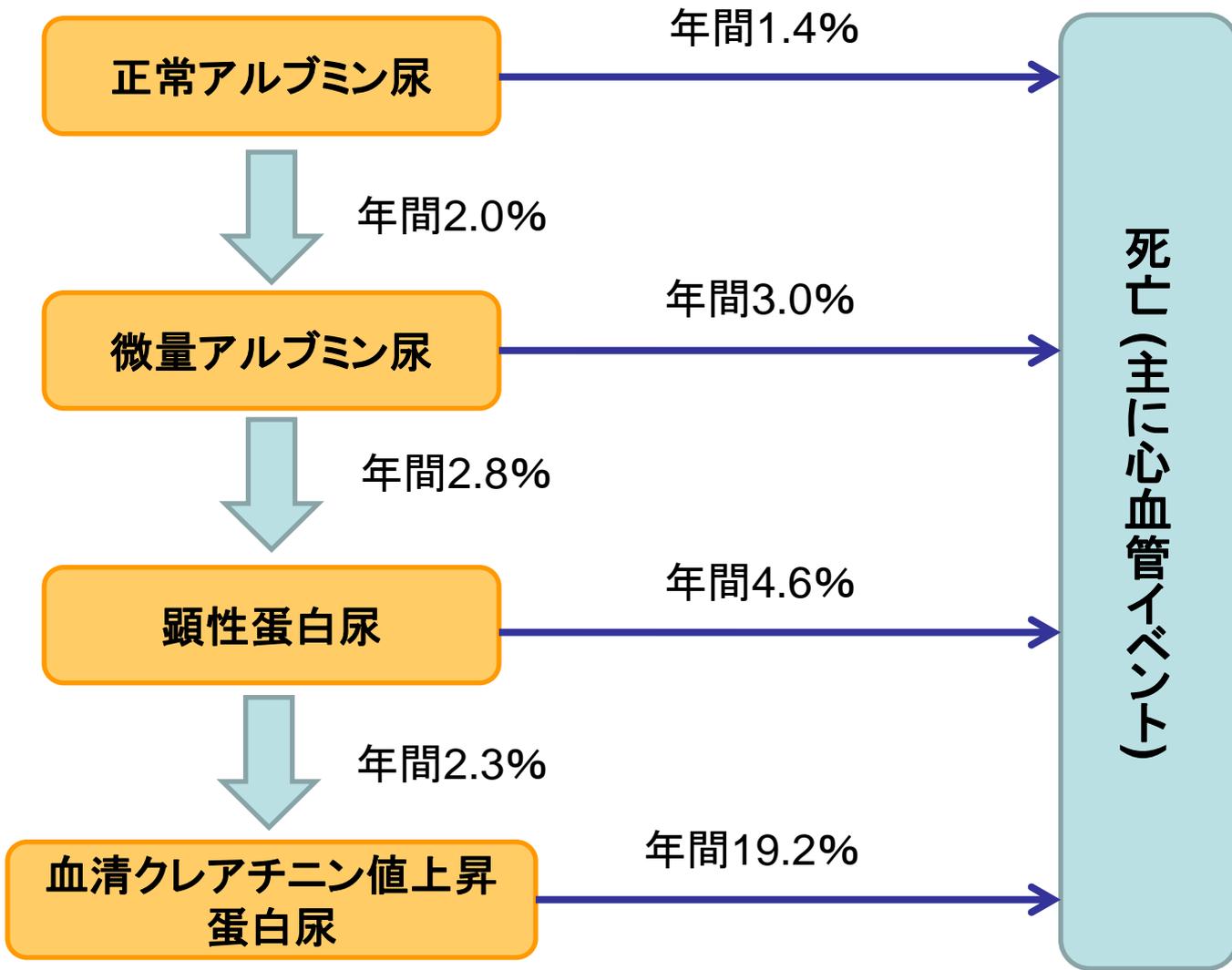
1. **微量アルブミン尿の出現・増加＝傷害を受けている糸球体の数の増加**
見た目のGFRは正常でも、現在進行形で糸球体傷害は進行している。

2. **脳心血管イベントのrisk factor**

脳や心臓にもstrain vesselは存在し、微量アルブミンの存在は腎臓と同様に脳や心臓でのstrain vesselの傷害が示唆される。

IMT(内膜中膜複合体肥厚)やPWV(脈波伝播速度)と強い相関を有する。

アルブミン尿・蛋白尿からみた腎症の進行頻度と死亡

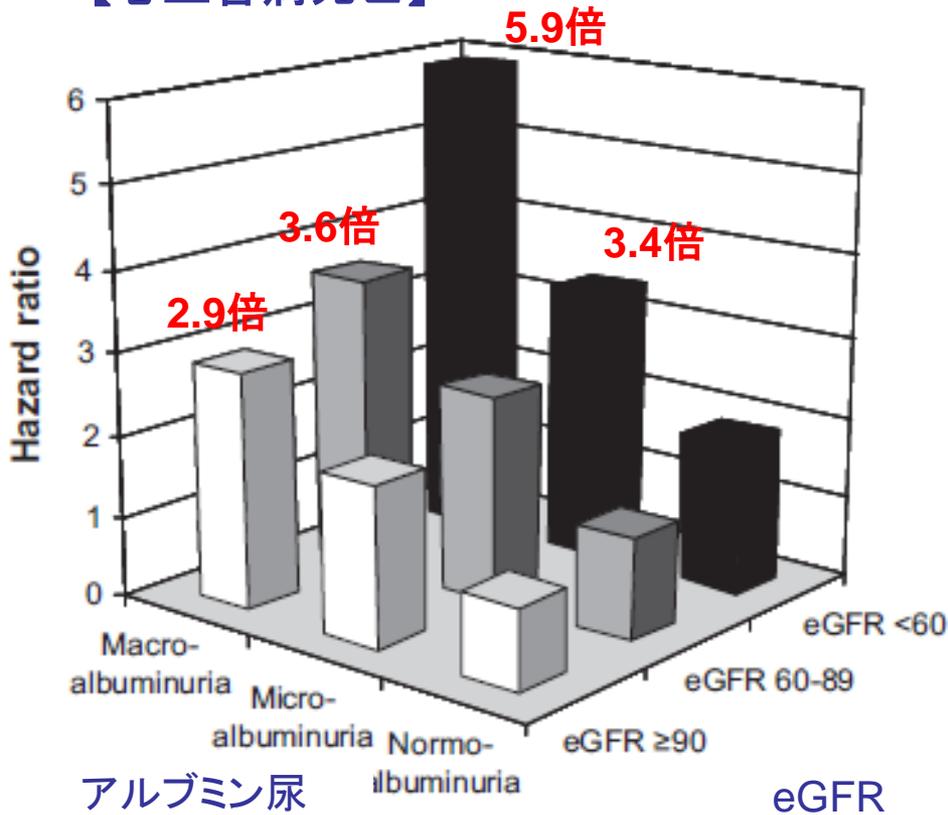


腎症が進む毎に心血管イベントを中心とした死亡が増加する

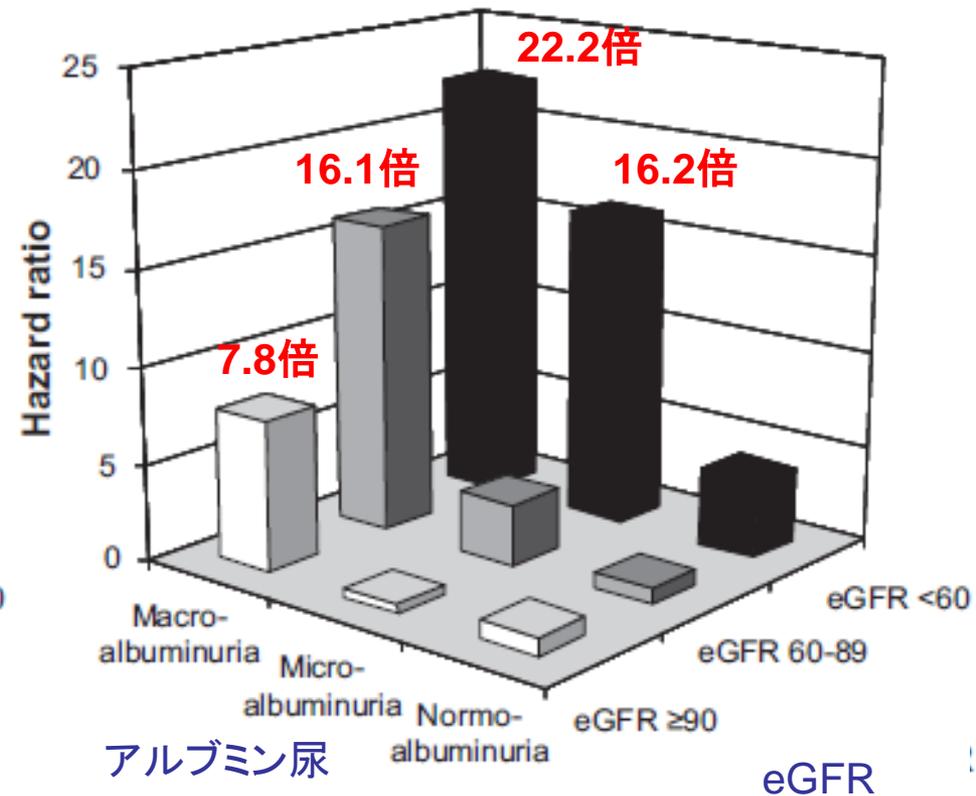
アルブミン尿増加とGFR低下は 心血管病死亡と腎不全発症のリスク

■ADVANCE試験: 55歳以上の高リスク2型糖尿病11,140人, 平均4.3年追跡.

【心血管病死亡】



【腎不全発症】



Take Home Messages : 慢性腎臓病

① eGFRとアルブミン尿・蛋白尿の2つで評価する.

* eGFR : 現在の腎臓が何%働いているか？

* アルブミン尿・蛋白尿 : 腎予後・心血管予後の重要な危険因子

② 微量アルブミン尿の存在は、腎臓だけでなく脳・心臓などの血管障害がすでに始まっていることを意味し、アルブミン尿・蛋白尿の増悪は心血管イベントと相関する.

③ GFR低下が進み始めると、加速的に腎機能が悪化する.

次は透析療法について！



透析療法(腎代替療法)

- ・末期腎不全に陥った腎臓の機能を**人工的に代替**する医療行為。
* 腎臓を治療するわけではなく、あくまでも腎臓の一部の代わりをするだけ。
- ・自然死が来るまで**休みなく続けなければならない延命治療の一つ**であるが、**社会復帰ができる**点が人工呼吸器などといった延命治療と大きく違う。
- ・**血液透析**と**腹膜透析**の2種類がある。
- ・1回の血液透析につき約5万円かかる(=一人当たり**1ヶ月で約50万円**)。特定疾病療養受療証が交付され、身体障害者手帳1級に認定されるため、**実際の自己負担額は月0~2万円程度**。



透析療法の歴史

1926年:ドイツで人体に初めて施行も全員死亡.

1960年:シアトルで初めて維持透析に成功.

1967年:血液透析の保険適用

週2回月30~40万！(保険適応でも3~5割負担)

(当時の年間平均国民所得50万円前後)

多くの方が透析できずに死んで行った…

金の切れ目が命の切れ目

1972年:透析療法が更生医療の適用に

1984年:高額医療費制度(限度額が月1万), 腹膜透析の保険適応

**お金が無くて透析できずに亡くなった方々と
税金を納めている多くの方々のおかげで成り立っている
ありがたい、素晴らしい医療です。
日本は水資源が豊富で、透析のレベルも最高水準！**



本邦における透析の疫学 (2012年12月31日現在)

■慢性透析患者総数 310,007人(1万人あたり約24人),
→年々増加しているが, 2000年代に入り徐々に鈍化. 2021年にピークになると予想.
うち血液透析 96.9%, 腹膜透析3.1%

■年間新規導入患者数 38,055人(2008年以降はほぼ横ばい)

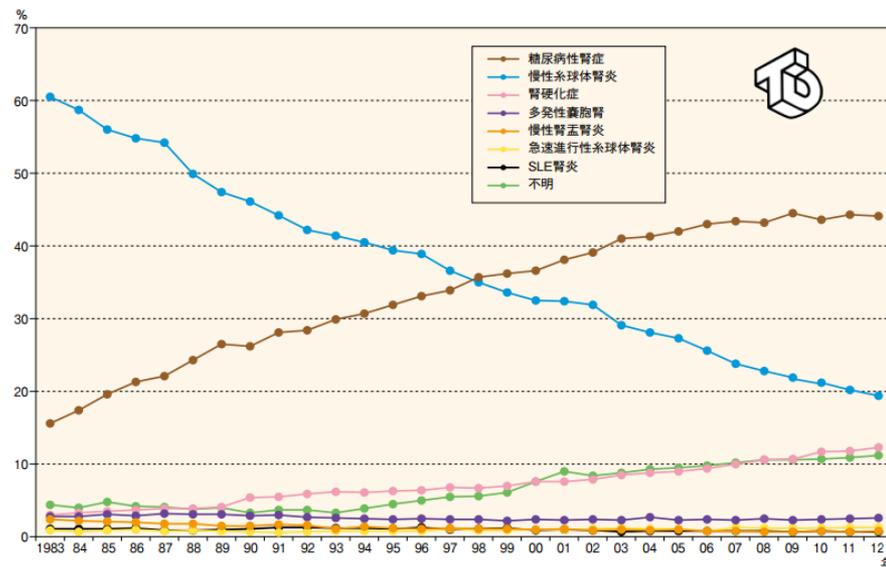
原疾患: **糖尿病性腎症 44.2%**
慢性糸球体腎炎 19.4%
高血圧性腎硬化症 12.3%

■年間死亡者数 30,710人

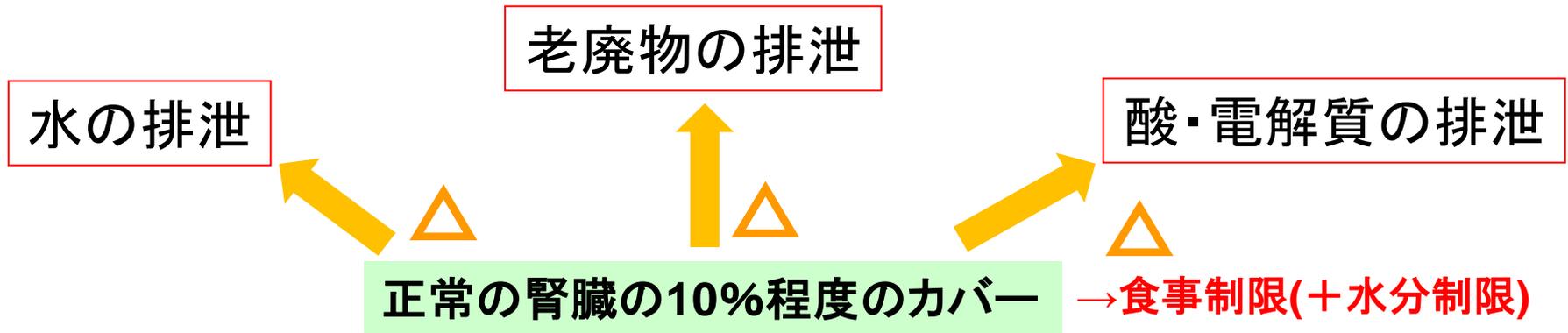
死亡原因: 感染症 25.7%
心不全 25.5%
悪性腫瘍 10.6%
その他 11.2%

■透析にかかる費用

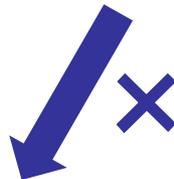
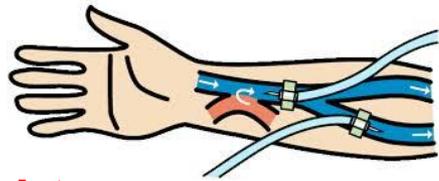
1人あたり年間500万~600万円.
日本全体の医療費としては約1兆5,000億円(国民医療費の約4%).



腎代替療法：血液透析・腹膜透析



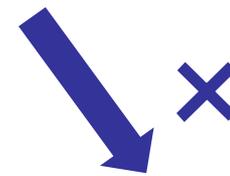
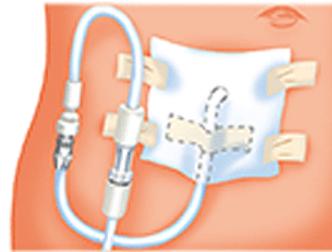
血液透析



エリスロポエチン産生

→エリスロポエチン製剤

腹膜透析



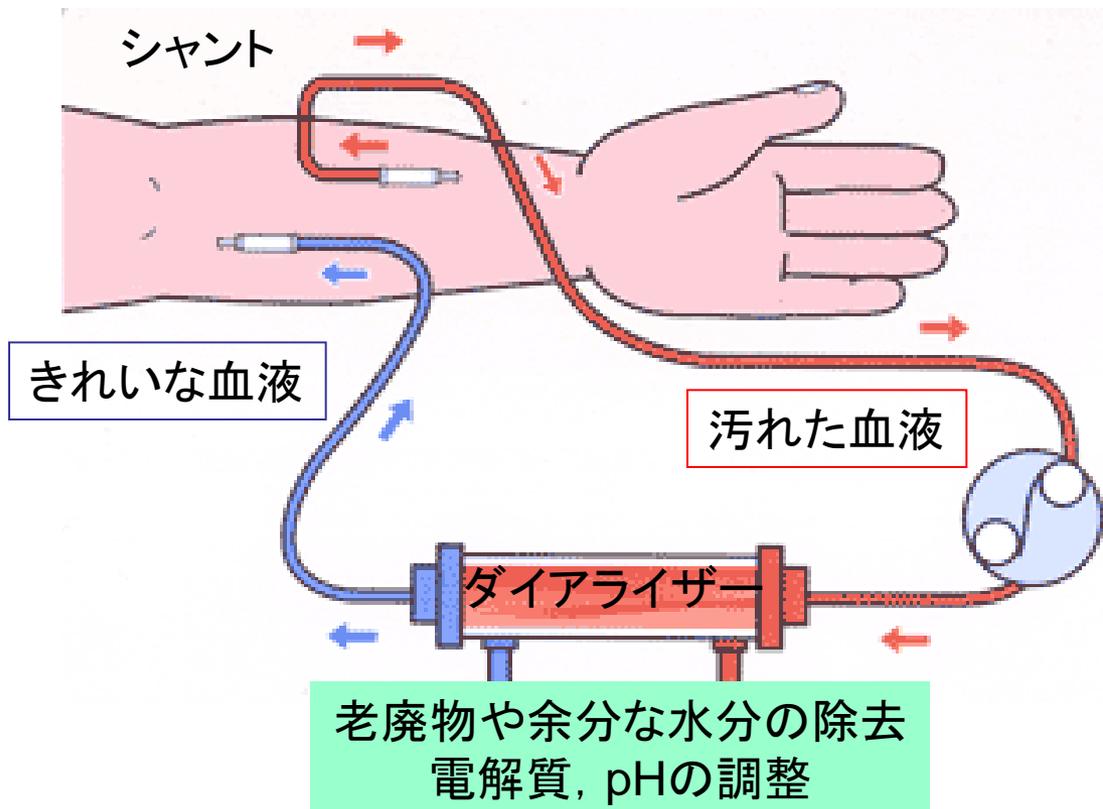
ビタミンD活性化

→ビタミンD製剤など

血液透析(HD: hemodialysis)

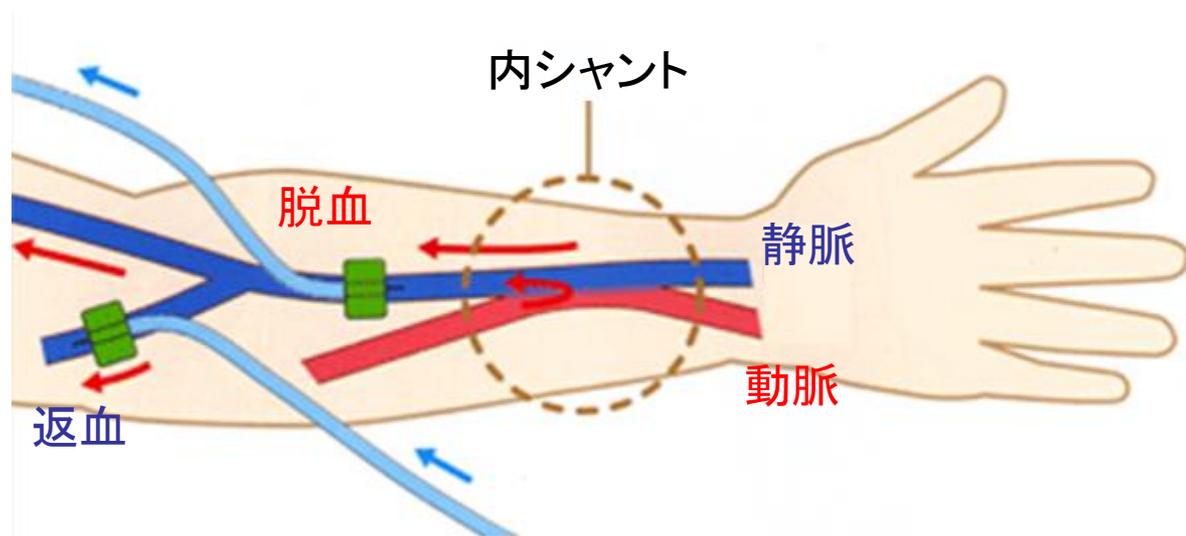
- ・週3回(月水金or火木土)
- ・4～6時間の安静
- ・通常は通院が必要(透析の機械, 介助するスタッフ)
- ・食事制限: 塩分制限, カリウム・リン制限, 水分制限, 蛋白制限

残腎機能は消失する
(=尿はでなくなる)



シャント

- ・動脈と静脈を直接つなぎ合わせた血管(動脈の強い血流を穿刺のしやすい静脈に流す).
- ・血液透析では1分間に200mL程度の脱血をする必要がある(静脈穿刺では全然足りない).
* シャントがない場合は中心静脈にカテーテル留置して透析するが、外来透析では無理.
- ・脱血と返血に2ヶ所穿刺し、穿刺に用いる針は16~19G(穿刺痛が強い).
- ・新規にシャントを作成した場合には、穿刺できるまで2週間程度寝かせる必要がある.
- ・シャント作成術の際には、きれいな傷のない上腕・前腕の静脈であることが重要!
⇒腎不全の人には上腕や前腕の静脈穿刺を避ける(手背はOK).
穿刺した部分の血管は周囲組織と癒着して、将来のシャント狭窄の種に...



* 自己血管で作成困難な場合は人工血管(グラフト)

腹膜透析(PD: peritoneal dialysis)

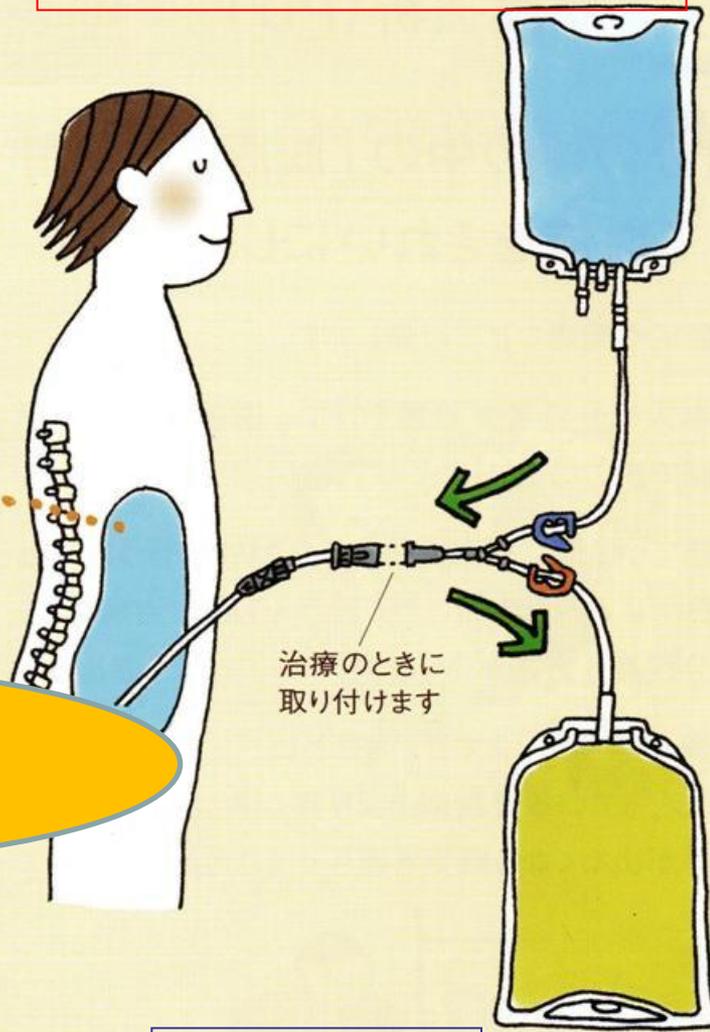
- ・毎日: CAPD(日中3~4回) or APD(夜間)
透析液交換時間以外は自由
- ・通院は月に1回(メンテナンス)
- ・介助者は不要(自分でする:重要)
- ・食事制限: 塩分制限, 水分制限(ゆるめ)
カリウム制限はなし, リン・蛋白制限

残腎機能は温存
(消失したらHDへ)

ポータブルな透析

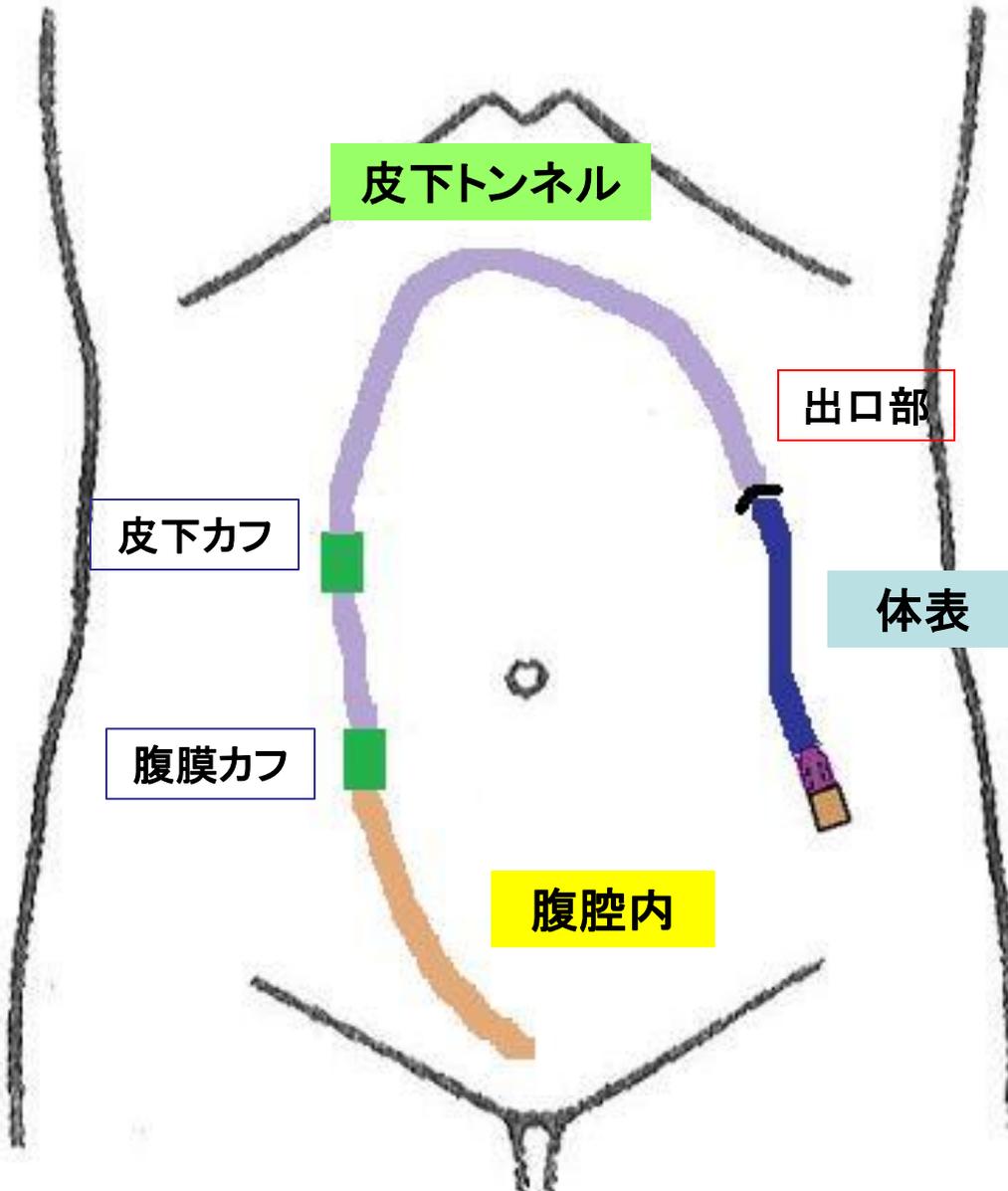


きれいな透析液
(ブドウ糖 or イコデキストリン)



汚れた透析液

PDカテーテル



■合併症

- ・腹膜炎
- ・出口部感染
- ・被嚢性腹膜硬化症(EPS)

↓
PDは最長でも5年とするところが多い。



血液透析か腹膜透析かの選択

- ・血液透析, 腹膜透析, 腎移植について十分に説明した上で, 患者が納得して腎代替療法を選択し, 受け入れることができるようにする.
→末期腎不全の症状がでておらず, 時間的余裕のある**CKDステージG4の段階で説明を行う**のが望ましい.
- ・最近の選択比率は**血液透析 約90%, 腹膜透析 約10%**.

■血液透析の説明ポイント

- ・在宅透析を除けば, 週3回外来透析施設に**通院**する必要がある(通院手段の確保).
- ・尿が出なくなるため, 塩分制限・カリウム制限に加え, **水分制限**が必須になる.
- ・**シャント作成**をする必要があり, 作成後もシャントトラブルが生じうる.

■腹膜透析の説明ポイント

- ・外来通院が月1~2回であるが, **自分で透析管理**を行う必要がある.
- ・尿がでている分, 水分制限はゆるめであり, **カリウム制限もない**.
- ・残腎機能が残っているのが前提で, 被嚢性腹膜硬化症の問題もあり, 最長5年程度で**血液透析に移行しないといけない**.
- ・糖尿病性腎症の場合, ①ネフローゼ症候群の状態であるため, 体液管理に難渋しやすく, 残腎機能の消失も早い, ②易感染で腹膜炎・出口部感染のリスクが高い, ③糖が体内に吸収されるため, 血糖コントロールが不安定になりやすい.

透析導入の流れ

eGFR(mL/min/1.73m²) * 1/Crも使用する

透析準備・透析導入のタイミングの決め手は
血清クレアチンを元にした時系列です。
腎臓内科へ紹介する際には情報提供をお願いします。

腎臓内科へ紹介

⇒ 腎教育(食事指導, 透析・腎移植の情報提供など)

HDかPDの選択(先行的腎移植の選択肢も)

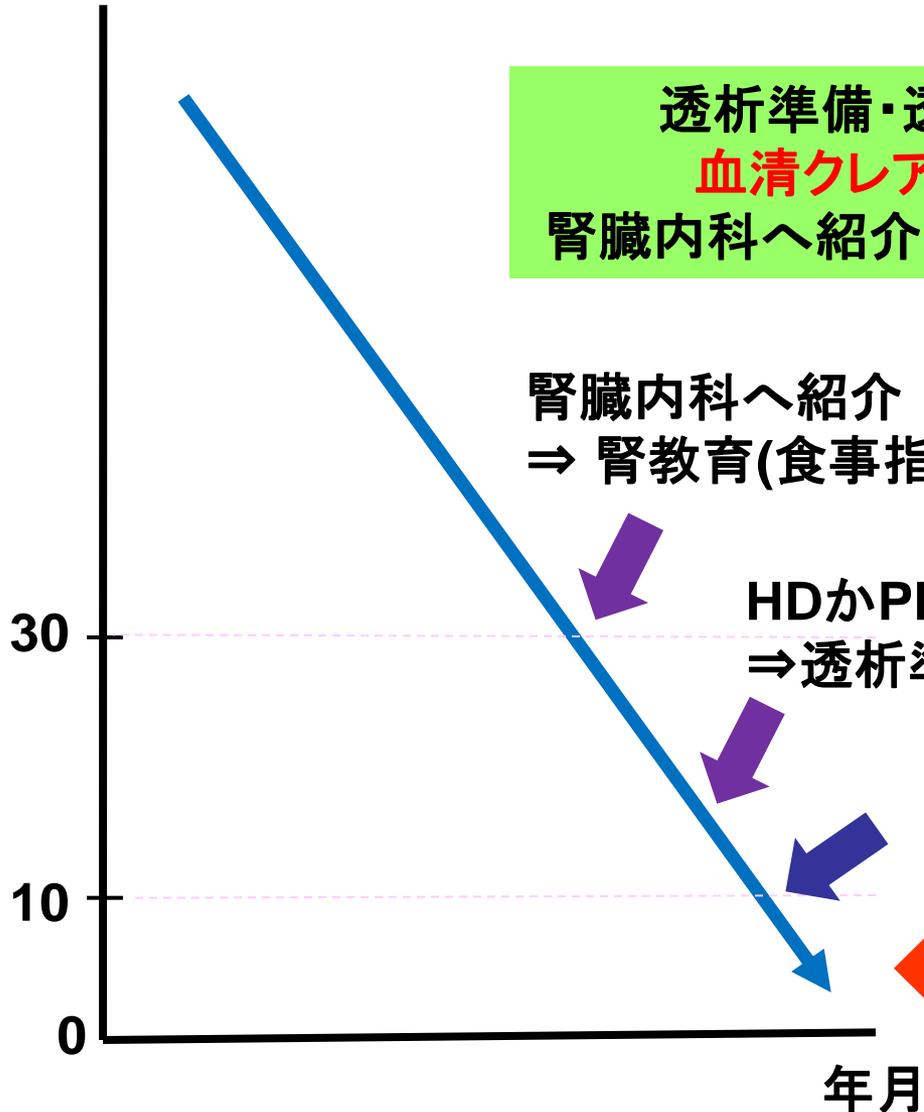
⇒透析準備:シャント or PDカテーテル

腹膜透析導入

(PDファースト:残腎機能保持)

血液透析導入

(尿毒症, 体液過剰などの出現)



透析主要合併症

■ 血管系合併症

高血糖による動脈硬化進展

・心血管系, 脳血管系, 末梢動脈系(PAD)

■ 高血圧

■ 低血圧(透析低血圧)

自律神経障害

■ 骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD: Mineral and Bone Disorder)

・Ca, P代謝異常
・副甲状腺関連合併症

血管石灰化(異所性石灰化)

■ 透析アミロイドーシス(手根管症候群, 破壊性脊椎症など)

■ 腎性貧血

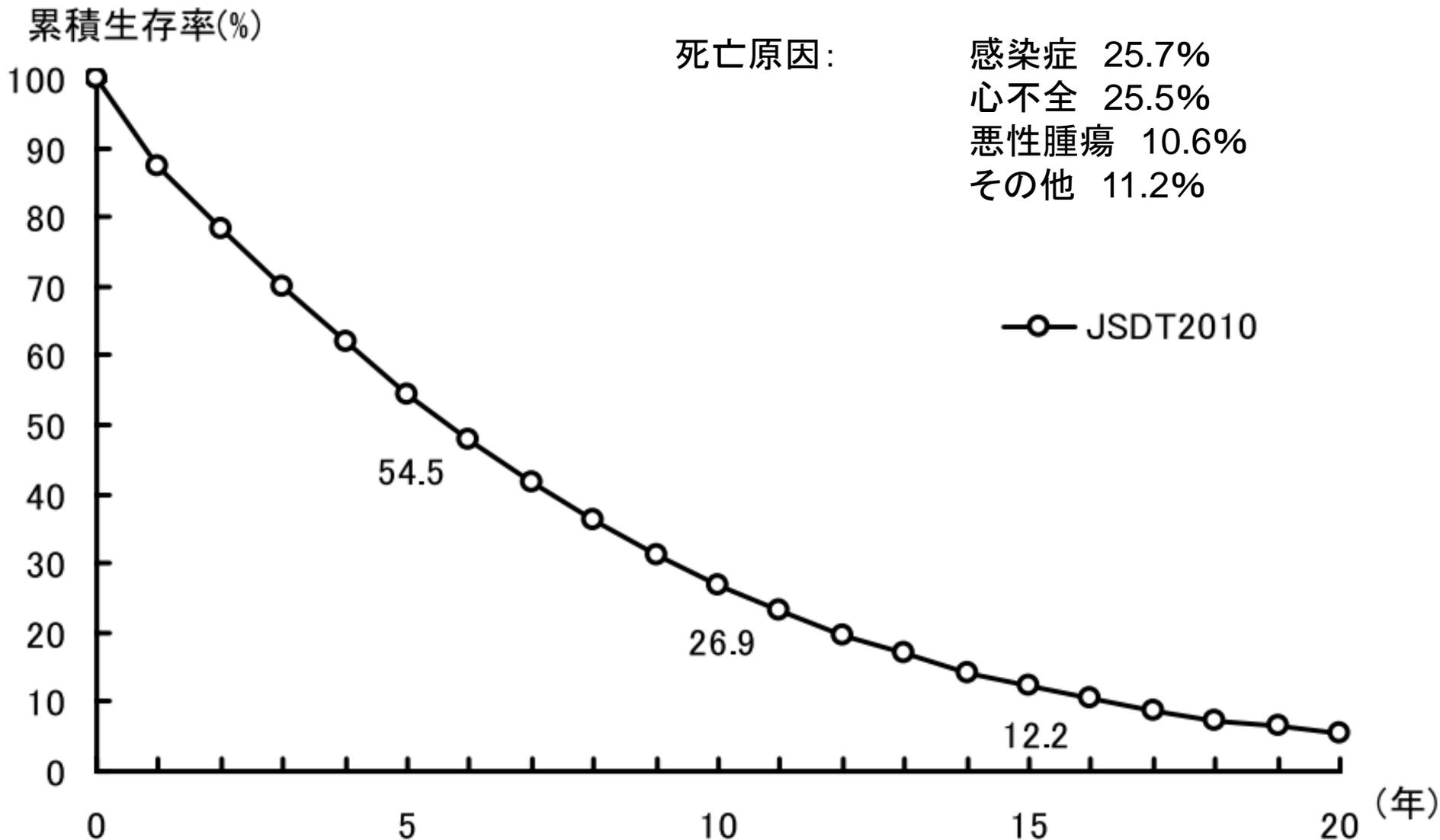
心・腎・貧血症候群

■ 栄養障害

■ 感染症(液性・細胞性免疫低下, 好中球異常)

高血糖による易感染性増悪

透析導入後の累積生存率：糖尿病性腎症



Take Home Messages : 透析療法

- ①日本の透析療法は，社会保障・福祉制度が充実しており，質も最高水準．
- ②しかし，あくまでも「腎代替療法」であって，CKD保存期の食事制限に加え，新たに時間的拘束，身体的負担，水分制限・リン制限が加わり，生活の質を下げる．
- ③透析特有の病態も加わり，さらに血管系合併症・感染症のリスクもあがるため，導入後の予後は芳しくない．
- ④透析導入する前に，患者さんの透析療法への理解・受容，シャント作成術・PDカテーテル留置術といった下準備が必要．eGFRが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (目安)をきった段階で一度腎臓内科へ紹介を(血清クレアチニンの推移を添えて)．

いかに透析導入させないかが重要！
最後は糖尿病腎症の治療についてです．



糖尿病性腎症の集約的治療

■ 寛解・進展予防を目指した治療

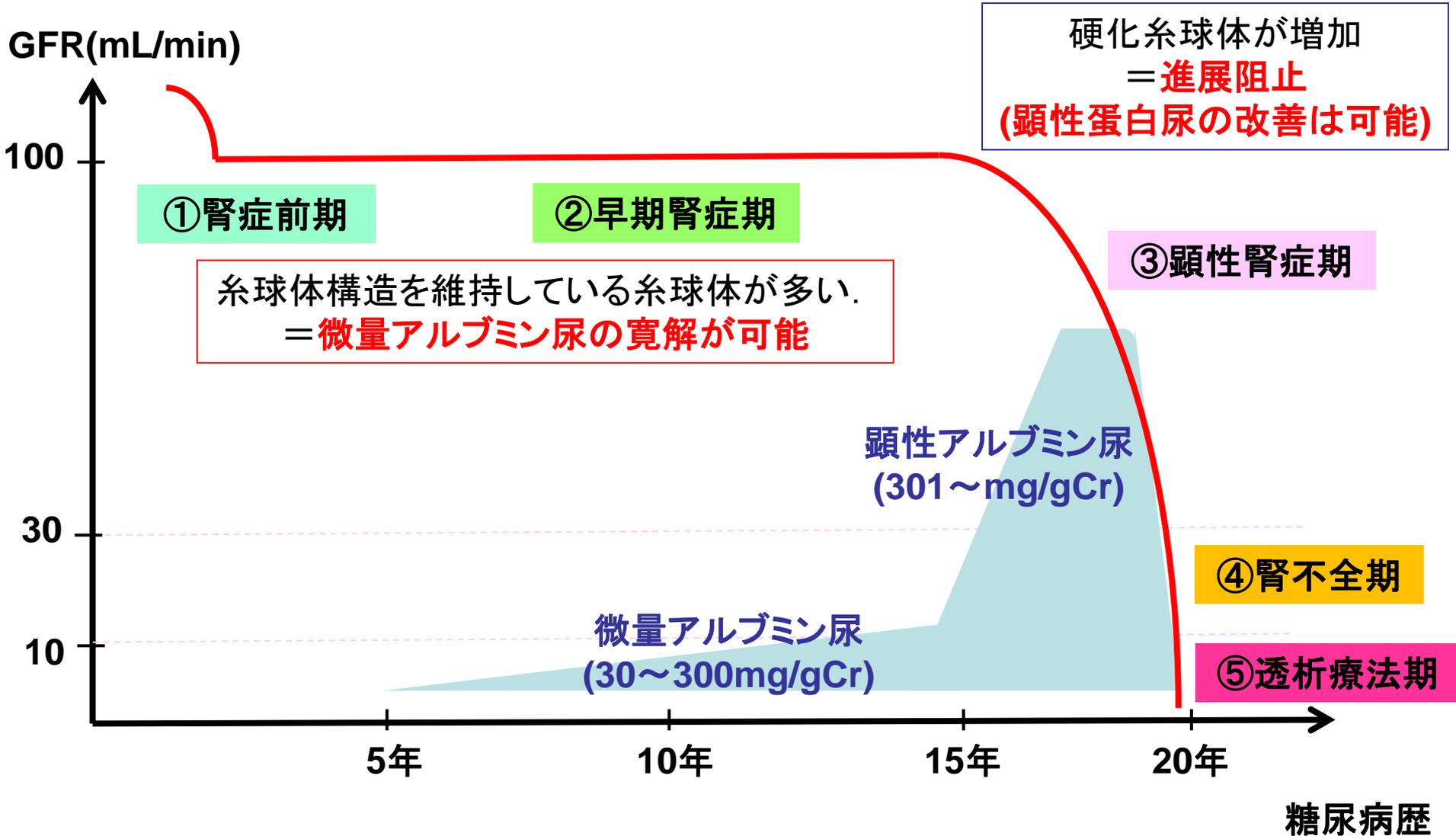
- ① 血圧管理 (RAS阻害薬)
- ② 血糖管理
- ③ 脂質管理
- ④ 食事療法
- ⑤ 腎毒性のある薬剤を避ける

■ CKD特有の病態の治療[CKDステージG4(腎不全期)以降]

- ① 腎性貧血
- ② 高カリウム血症対策
- ③ 代謝性アシドーシスへの介入
- ④ 球形吸着炭
(高尿酸血症, 高リン血症については割愛)



糖尿病性腎症の寛解・進展予防



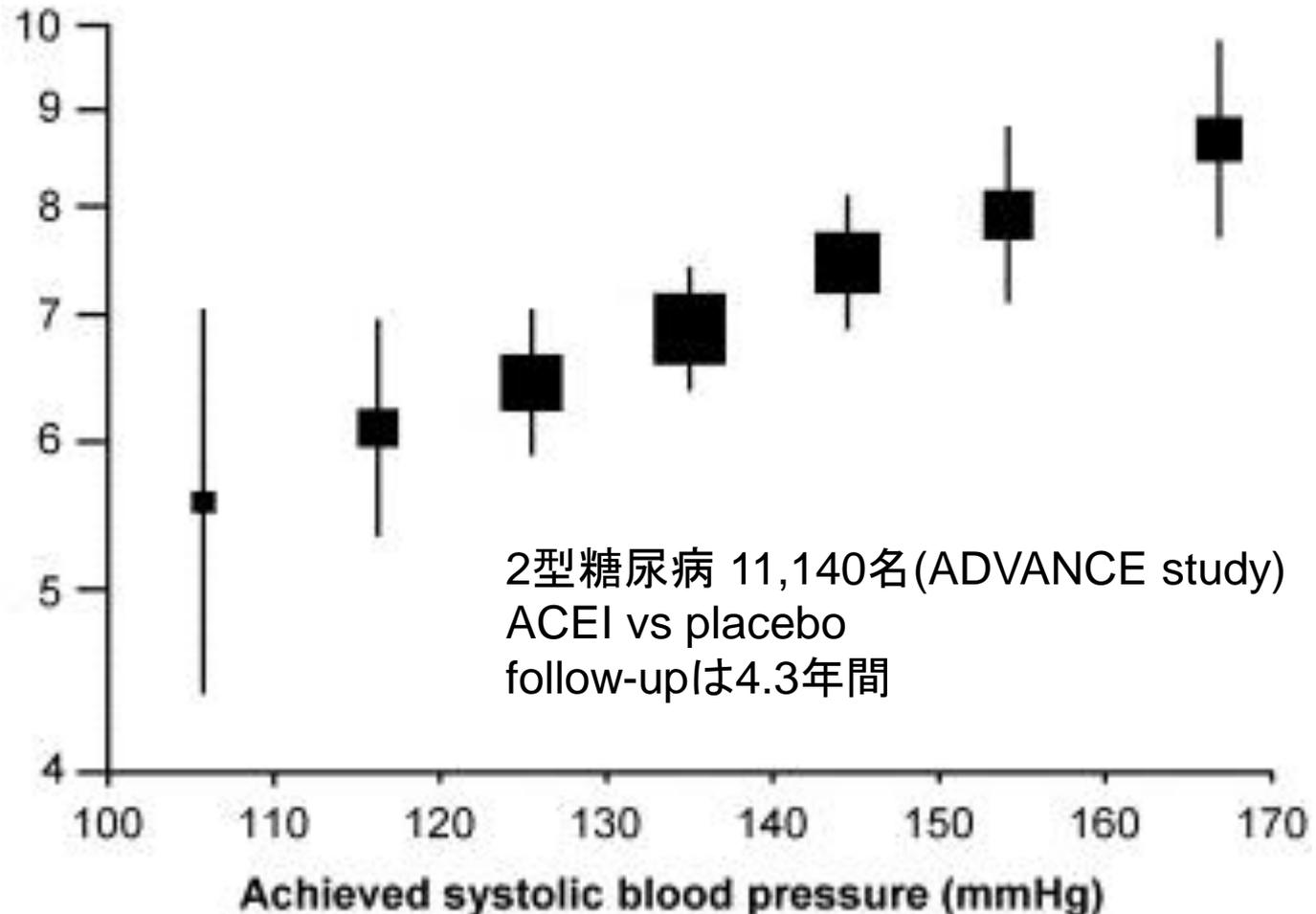
血圧管理の目標値

診察室血圧 130/80mmHg未満
家庭血圧 125/75mmHg未満

高血圧治療ガイドライン2014

【新規発症率(%)】
微量アルブミン尿の出現
顕性アルブミン尿
Cr倍増
末期腎不全

CKD管理では
最重要事項！



血圧管理：血圧手帳(家庭血圧)

高血圧治療ガイドライン2014では**診療室血圧より家庭血圧を優先**することを明記。

血圧・脈拍、体重を記載。
1日2回(朝・寝る前)が理想だが、1日1回朝からでも十分。

- 降圧薬の治療評価
- 自己管理の習慣づけ
- 服薬アドヒアランスの向上
- 体重の変動の確認
- 早朝高血圧の発見
- 診察室血圧との比較
(白衣高血圧, 仮面高血圧)
- 利尿薬や降圧薬の細かい指示ができる



血圧の管理：塩分制限(1日3g以上6g未満)

■塩分制限の重要性

- ・糖尿病では高インスリン血症による一酸化窒素の増大や尿細管でのNa再吸収が亢進し、体液量が増大する。
- ・CKDではGFRが低下しているため、細胞外液量過剰に陥りやすい。
- ・腎実質性高血圧では、RA系や交感神経系が活性化されているため、細胞外液量過剰に対するネガティブフィードバックが働かない。
- ・細胞外液量過剰の状態では、RAS阻害薬の効果が乏しい。

■1日塩分摂取量の推定

- ・随時尿で尿中Na濃度と尿中Cr濃度を測定すれば、予想できる(利尿薬内服時は無効)。

$$\begin{aligned} \text{1日塩分摂取推測量(g/日)} &= \{21.98 \times (\text{U-Na/U-Cr}) \times 24\text{時間尿Cr排泄量推定値}\}^{0.392} \times 0.0585 \\ \text{24時間尿Cr排泄量推定値(mg/日)} &= -2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重(kg)} + 16.14 \times \text{身長(cm)} - 2244.45 \end{aligned}$$

■治療介入

・栄養指導が基本

- ・塩分制限が困難な場合は利尿薬を検討する。
 - * 利尿薬使用時は低K血症，高尿酸血症，糖・脂質代謝異常，脱水に対する注意が必要
- ・過度な塩分制限による高齢者の脱水には注意

血圧の管理：降圧薬

【第一選択】

RAS阻害薬(ARB or ACEI)

- ・腎症のどの病期においても、臨床試験で腎症進展予防の有効性が示されている。
- ・少量から開始。目標血圧になるまで少しずつ増量。
- ・腎機能悪化や高K血症に注意。
 - * CKDステージG4やG5, 高齢者(65歳以上)では特に注意
 - 腎機能悪化→3ヶ月後の時点で30%以上の悪化
 - 高K血症→血清K 5.5mEq/l以上
- ・ARBとACEIは併用しない(臓器保護効果が示されていない上に、高K血症のリスク↑)。
- ・ARB単剤高容量を用いるよりも、複数の薬剤を併用するほうが降圧効果に優れる。

【第二選択】

体液過剰がある場合

サイアザイド系利尿薬(CKDステージ1~3)

ループ利尿薬(CKDステージ4~5)

アルドステロン拮抗薬はGFR 50ml/min/m²以下のCKDでは避ける。

体液過剰がない場合

長時間作用型Ca拮抗薬

* 一部のCa拮抗薬には尿蛋白減少作用の報告あり。

- ・α遮断薬は糖尿病神経障害に基づく起立性低血圧を増悪させる。
- ・β遮断薬は糖代謝に悪影響を及ぼし、低血糖を自覚しにくくする。

一般名	製品名	降圧薬としての容量	新薬価	特徴(高血圧以外の適応症など)
アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)				★はジェネリックあり
乾性咳嗽が20~30%に起こる(2~3ヶ月後に消失することが多い).				
エナラプリル★	レニベース	1日1回5-10mg	5mg 66.5円	慢性心不全
ペリンドプリル★	コバシル	1日1回2-4mg(最大8mg)	2mg 70.1円	
リシノプリル★	ロンゲス	1日1回10-20mg	10mg 66.8円	
イミダプリル★	タナトリル	1日1回5-10mg	5mg 59.9円	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
テモカプリル★	エースコール	1日1回2-4mg	2mg 71.2円	
トランドラプリル★	オドリック	1日1回1-2mg	1mg 65.0円	
アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)				
顕性腎症期以降の腎保護効果のエビデンスが揃っている.				
ロサルタン★	ニューロタン	1日1回25-50mg(最大100mg)	50mg 136.5円	2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
カンデサルタン	ブロプレス	1日1回4-8mg(最大12mg) CKDありなら2-8mg	8mg 135.6円	慢性心不全 降圧効果は弱め
バルサルタン	ディオバン	1日1回40-80mg(最大160mg)	80mg 109.1円	
テルミサルタン	ミカルディス	1日1回20-40mg(最大80mg)	40mg 125.0円	胆汁排泄, メタボサルタン
オルメサルタン	オルメテック	1日1回10-20mg(最大40mg)	20mg 123.3円	降圧効果が強め
イルベサルタン	アバプロ	1日1回50-100mg(最大200mg)	100mg 123.4円	胆汁排泄, メタボサルタン
アジルサルタン	アジルバ	1日1回20mg(最大40mg)	20mg 140.6円	降圧効果強い, 日内変動少ない

一般名	製品名	降圧薬としての容量	新薬価	特徴(高血圧以外の適応症など)
カルシウム拮抗薬				★はジェネリックあり
アムロジピン★	アムロジン ノルバスク	1日1回2.5-10mg	5mg 53.3円 5mg 54.5円	主にL型ブロック 血中半減期が長い
長時間作用型 ニフェジピン★	アダラートCR	1日1回20-40mg (最大1日2回80mg)	40mg 61.5円	L型ブロック 降圧作用に特化
アゼルニジピン★	カルブロック	1日1回8-16mg	16mg 62.5円	L/T型ブロック(糸球体内圧改善)
シルニジピン★	アテレック	1日1回5-10mg	10mg 58.7円	L/N型ブロック(糸球体内圧改善)
ベニジピン★	コニール	1日1回2-4mg(最大8mg)	4mg 51.4円	L/T/N型ブロック(糸球体内圧改善)
利尿薬				
サイアザイド利尿薬はCKDステージG3まで ループ利尿薬はCKDステージG4以降 アルドステロン拮抗薬はCKDステージG2まで				
トリクロルメチアジド★	フルイトラン	1日1回1mg(最大8mg)	1mg 9.6円	サイアザイド利尿薬. 少量推奨.
インダパミド	ナトリックス	1日1回0.5-1mg	1mg 12.0円	サイアザイド類似利尿薬. 低K血症少.
フロセミド★	ラシックス	1日1~2回20mg-80mg	20mg 9.6円	ループ利尿薬
トラセミド	ルプラック	1日1回4-8mg	4mg 28.7円	ループ利尿薬. 低K血症少.
アゾセミド★	ダイアート	1日1回30-60mg	30mg 22.7円	ループ利尿薬, より持続.
スピロラクトン★	アルダクトンA	1日1回25-50mg	50mg 45.8円	アルドステロン拮抗薬.
エプレレノン	セララ	1日1回50mg(最大100mg)	50mg 91.0円	アルドステロン拮抗薬. 選択性高い.

配合剤	降圧薬としての容量	新薬価
アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)+利尿薬		
プレミネントLD/HD	ロサルタン 50mg/100mg + ヒドロクロロチアジド 12.5mg	139.7円/208.4円
エカードLD/HD	カンデサルタン 4mg/8mg + ヒドロクロロチアジド 6.25mg	72.3円/138.3円
コディオMD/EX	バルサルタン 80mg + ヒドロクロロチアジド 6.25mg/12.5mg	114.9円/116.1円
ミコンビAP/BP	テルミサルタン 40mg/80mg + ヒドロクロロチアジド 12.5mg	132.2円/194.0円
イルトラLD/HD	イルベサルタン 100mg/200mg + トリクロルメチアジド 1mg	129.3円/193.9円
アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)+カルシウム拮抗薬		
ユニシアLD/HD	カンデサルタン 8mg + アムロジピン 2.5mg/5mg	135.6円/135.6円
エックスフォージ	バルサルタン 80mg + アムロジピン 5mg	114.6円
ミカムロAP/BP	テルミサルタン 40mg/80mg + アムロジピン 5mg	127.3円/193.6円
アイミクスLD/HD	イルベサルタン 100mg + アムロジピン 5mg/10mg	141.4円/164.0円
レザルタスLD/HD	オルメサルタン 10mg/20mg + アゼルニジピン 8mg/16mg	80.9円/150.7円
ザクラスLD/HD	アジルサルタン 20mg + アムロジピン 2.5mg/5mg	?円/?円

■ 配合剤のメリット: 服薬アドヒアランスの向上, コストパフォーマンスがいい.

■ 配合剤のデメリット: 現在処方している降圧薬の把握が大変.

血圧管理が難しくなるCKDステージG4以降では使いにくい.

血糖管理

目標HbA1c(NGSP)<7.0%



早期腎症期[微量アルブミン尿]

厳格な血糖コントロールにて早期腎症の進展の抑制を期待できる。

(DCCT, Kumamoto Study)

顕性腎症期以降[顕性アルブミン尿]

糖尿病性腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかでない。
ただし、**心血管疾患(CVD)の合併予防・進展抑制の観点から推奨**される。

顕性腎症期以降では、**低血糖のリスクが高くなる(低血糖は心血管イベントを誘発)。**

- 1) 腎での糖新生の低下
- 2) 腎機能低下による薬物動態の変化
- 3) 腎におけるインスリン代謝の低下

HbA1cそのものよりも**安定した血糖**を重視

= 血糖変動を少なくし、低血糖・食後高血糖を是正する。

一般名	製品名	新薬価	早期腎症期	顕性腎症期	腎不全期以降
スルホニル尿素薬(SU薬) [尿中排泄が低下し, 遷延性低血糖 のリスクが増加する] ★はジェネリックあり					
グリクラジド★	グリミクロン	20mg(14.7円)	20mg-120mg	慎重投与	禁忌
グリメピリド★	アマリール	1mg(18.6円)	0.5-4mg	慎重投与	禁忌
速効型インスリン分泌促進薬 [尿中排泄が低下し, 低血糖 のリスクが増加する]					
ナテグリニド★	スターシス ファスティック	90mg(46.4円)	90-270mg	慎重投与	禁忌
ミチグリニド	グルファスト	10mg(54.5円)	15-30mg	慎重投与	慎重投与
レパグリニド	シュアポスト	0.5mg(59.5円)	0.75-1.5mg	慎重投与	慎重投与
ビグアナイド薬 [乳酸アシドーシス の恐れあり, S-Cr 男性1.3 mg/dL, 女性 1.2 mg/dL以上は禁忌]					
メトホルミン★	メトグルコ	250mg(10.2円)	750-1500mg	慎重投与→ 禁忌	禁忌
チアゾリジン誘導体 [腎不全患者の場合, 体液量過剰 を起こしやすいため禁忌]					
ピオグリタゾン★	アクトス	15mg(73.8円)	15-30mg	慎重投与	禁忌(Ccr<10)
α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI) [減量の必要なく, 使用可能]					
アカルボース★	グルコバイ	100mg(39.0円)	150-300mg	150-300mg	150-300mg
ボグリボース★	ベイスン	0.3mg(51.9円)	0.6-0.9mg	0.6-0.9mg	0.6-0.9mg
ミグリトール	セイブル	50mg(52.9円)	150-225mg	150-225mg	150-225mg
SGLT2阻害薬 [GFR 60mL/min未満では効果が乏しいため, 用いない]					

■ インクレチン関連薬

基礎実験レベルでは、糖尿病性腎症への保護効果があることが示されており、今後腎症の発症進展の抑制に大きく貢献することが期待されている。

一般名	製品名	新薬価	早期腎症期	顕性腎症期	腎不全期以降
DPP-4阻害薬 [減量が不要]					
リナグリプチン	トラゼンタ	5mg(188.4円)	5mg	5mg	5mg
ビルダグリプチン	エクア	50mg(87.7円)	50mg, 100mg	50mg, 100mg	50mg, 100mg
テネリグリプチン	テネリア	20mg(186.8円)	20mg, 40mg	20mg, 40mg	20mg, 40mg
DPP-4阻害薬 [減量が必要:腎排泄]					
シタグリプチン	ジャヌビア グラクティブ	12.5mg(65.8円) 25mg(80.5円) 50mg(149.3円) 100mg(224.8円)	25-100mg	25mg 50mg	12.5mg 25.0mg
アログリプチン	ネシーナ	6.25mg(53.9円) 12.5mg(100.0円) 25mg(186.9円)	25mg	12.5mg	6.25mg
GLP-1受容体作動薬 [エキセナチドは腎排泄で、消化器系副作用が増強される]					
エキセナチド	バイエッタ	300μg(¥9937.0)	10-20μg	用いない	禁忌
リラグルチド	ビクトーザ	250mg(¥10245.0)	0.3-0.9mg	0.3-0.9mg	0.3-0.9mg
リキセナチド	リクスミア	300μg(¥7171.0)	10-20μg	10-20μg	使用経験がない

脂質管理

目標LDLコレステロール<120 mg/dL

- ・LDLや酸化LDLは腎組織に蓄積し、脂肪毒性による腎障害を引き起こす。
⇒脂質低下療法で腎症の進展を抑制する効果が期待できる。
- ・脂質低下療法により、心血管合併症(CVD)発症の抑制ができる。
- ・スタチンによる腎機能障害の進行抑制効果、蛋白尿減少効果は臨床試験で支持されている。
(スタチンには脂質低下作用以外に、抗炎症作用や抗線維化作用がある。)
- ・スタチンは腎機能低下の軽度な時期に開始することが望ましい。
(CKDステージが進むとスタチンの腎機能保護効果が小さくなる可能性がある。)
- ・フィブラート系薬でも、有意なアルブミン尿の進展抑制の報告がある。

一般名	製品名	通常容量	新薬価	特徴
スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬) LDL-C↓↓↓, TG↓, HDL-C↑ ★はジェネリックあり 動脈硬化性疾患予防のエビデンスが豊富, 横紋筋融解症, 肝障害に注意				
プラバスタチン★	メバロチン	1日1回10mg(夕食後)	10mg 94.8円	スタンダード, 水溶性, 非代謝型
シンバスタチン★	リポバス	1日1回5mg(夕食後)	5mg 112.4円	スタンダード, 脂溶性, 代謝型
フルバスタチン★	ローコール	1日1回20-30mg(夕食後)	30mg 99.1円	スタンダード, 脂溶性, 代謝型
アトルバスタチン★	リピートル	1日1回10-20mg	10mg 107.9円	ストロング, 脂溶性, 代謝型
ピタバスタチン	リバロ	1日1回1-2mg	2mg 119.8円	ストロング, 脂溶性, 非代謝型
ロスバスタチン	クレストール	1日1回2.5-10mg CKDステージG4以降5mgまで	5mg 131.5円	ストロング, 水溶性, 非代謝型
フィブラート系薬 LDL-C↓, TG↓↓↓, HDL-C↑↑ S-Cr 2 mg/dL以上で禁忌 , 横紋筋融解症, 肝障害に注意				
ベザフィブラート★	ベザトールSR	1回200mgを1日2回	200mg 36.9円	
フェノフィブラート★	リピディル	1日1回106.6-160mg	80mg 39.5円	
小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 LDL-C↓↓, TG↓, HDL-C↑				
エゼチミブ	ゼチーア	1日1回10mg	10mg 199.9円	
多価不飽和脂肪酸 LDL-C-, TG↓, HDL-C-				
EPA製剤★	エパデール	1日3回600mgを毎食直後	600mg 81.6円	
ω-3脂肪酸エチル	ロトリガ	1日1回2g, 食直後	2g 261.3円	EPA-E + DHA-E

糖尿病性腎症の栄養管理指針

早期腎症期[微量アルブミン尿], 顕性腎症期[顕性アルブミン尿]

- ・ **血糖管理が一番重要**であり, 糖尿病食を主体にして, 血糖管理に努める.
- ・ 厳格な血圧管理のために, **減塩も非常に重要**.
- ・ 蛋白制限は, 尿蛋白の程度に関わらず, 糖尿病性腎症の尿蛋白・尿アルブミンを減少させるとされるが, **腎機能低下速度をアウトカムにした場合, 蛋白制限の効果は明らかではない**.

腎不全期(CKDステージG4以降)

- ・ 血糖管理よりも厳格な血圧管理が腎予後を左右するようになるため, **減塩がさらに重要**.
- ・ 高カリウム血症の対策で, **カリウム制限**が必要になってくる.
- ・ 蛋白制限は尿毒素や酸, リンの負荷が軽減され, 透析導入の延長や骨・ミネラル代謝異常の軽減ができる意味では有効性がある.

食事の蛋白制限(アメリカ糖尿病学会)

For people with diabetes and diabetic kidney disease (either micro- or macroalbuminuria), reducing the amount of dietary protein below the usual intake is not recommended because it does not alter glycemic measures, cardiovascular risk measures, or the course of glomerular filtration rate (GFR) decline. (A)

* Level of evidence A=Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized controlled trials that are adequately powered

糖尿病性腎症のある糖尿病患者に対して、蛋白制限食は推奨されない。なぜなら、血糖管理・心血管リスク・腎機能の経過に対して、何も影響がないからである。

蛋白質制限食については、塩分制限などに比べたら、優先順位は低い。

- ①有用性に賛否両論がある(本邦では推奨されている)。
- ②高齢者においてはエネルギー摂取不足になるリスクがある。
- ③腎機能低下速度を緩めるというエビデンスは乏しい。

腎毒性のある薬剤を避ける

■NSAIDs

○NSAIDsによる腎障害には、腎前性腎不全・急性尿細管壊死・急性間質性腎炎がある。

NSAIDs→シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害→プロスタグランジン(PG)産生抑制
→腎血管拡張系が低下→輸入腎動脈が収縮→腎血流低下→腎前性腎不全

○アセトアミノフェンを第一選択にする(末梢のPGにほとんど作用しない)。

○NSAIDsを使用せざるをえない場合は、

湿布薬を使用する、頓服にする、短期の期間限定にとどめるなどの工夫を行う。

長期の定期内服だけは避ける。

■ヨード造影剤

造影剤腎症(CIN: contrast induced nephropathy)の定義:

造影剤使用後72時間以内に血清Cr値が25%以上あるいは0.5mg/dl以上上昇する。

○機序: 腎尿細管細胞に対する毒性。詳細はまだ明らかになっていない。

○危険因子: CKD, 脱水状態, 糖尿病, 高齢者, 心不全, 多発性骨髄腫など

○予防: 造影剤を使用しない検査を検討する。

検査の6~12時間前から終了後4~12時間まで、生理食塩水を1ml/kg/hrのペースで点滴する。

糖尿病性腎症の集約的治療

■ 寛解・進展予防を目指した治療

- ① 血圧管理 (RAS阻害薬)
- ② 血糖管理
- ③ 脂質管理
- ④ 食事療法
- ⑤ 腎毒性のある薬剤を避ける

■ CKD特有の病態の治療[CKDステージG4(腎不全期)以降]

- ① 腎性貧血
- ② 高カリウム血症対策
- ③ 代謝性アシドーシスへの介入
- ④ 球形吸着炭
(高尿酸血症, 高リン血症については割愛)



腎性貧血

- ・腎性貧血は腎からのエリスロポエチン産生低下，尿毒症性物質による造血障害，赤血球寿命低下など多因子による。
- ・腎性貧血は腎機能障害の進展に関与しており，心不全の増悪因子にもなる。
- ・腎性貧血が出現する目安はCKDステージG4以降であり，CKDステージG1～G3では腎性貧血の可能性が低いため，他疾患の鑑別が必要となる。
- ・検査では，正球性正色素性貧血，網状赤血球の相対的減少，エリスロポエチン低反応。

■エリスロポエチン製剤:ESA(erythropoiesis stimulating agent)

・開始目安:Hb 10 g/dL以下

・治療目標Hb値:10～12 mg/dL(12 mg/dLを超えると減量)

→投与すると相対的な鉄欠乏になるため，少なくとも3ヶ月毎に鉄代謝の評価を行う。

■鉄補充の開始基準

TSAT \leq 20% かつ 血清フェリチン値 \leq 100 ng/mL

* TSAT(鉄飽和度)=Fe/TIBC

・中止基準:血清フェリチン \geq 250 ng/dL

・出血源のスクリーニングを忘れずに(便潜血，胃カメラ，大腸カメラ，婦人科的検索など)

ESAシリンジ製剤(皮下注射)

ネスプ® darbepoetin alfa (DA) 半減期:77~98時間	
μg	新薬価
30	7077円
40	8922円
60	12195円
120	21657円
180	30509円

← 開始量 (2週に1回) →

← 最大量 (2週に1回)

← 最大量 (4週に1回)

← 最大量 (4週に1回)

ミルセラ® epoetin beta pagol (CERA) 半減期:171~208時間	
μg	新薬価
25	7153円
50	12797円
75	18029円
100	22913円
150	32219円
200	40969円
250	49414円

← 開始量 (週に1回) →

← 最大量 (2週に1回) →

エポジン® epoetin beta 半減期:18~31時間	
IU	新薬価
6000	8555円
9000	11876円
12000	14340円

開始期(2週に1回)から維持期(4週に1回)に移行するときには量を倍にする。

高カリウム血症対策

CKDが進展すると、カリウム負荷によって、致死的な高カリウム血症の可能性が出現。
⇒血清カリウム値として、**4.0~5.4 mEq/L**の範囲内で管理する。
⇒血清カリウム値 **7.0 mEq/L以上は緊急治療の適応(心電図の確認)**。

■カリウム制限

・野菜類, 果物, 干した食品, 芋類, 豆類などを控える。

■代謝性アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム)

■体液過剰であれば, 利尿薬の使用(ループ利尿薬)

■陽イオン交換樹脂[便秘に注意]

いずれも散は内服しにくいので、**ドライシロップを処方**する(散は注腸時に使用)。

①ナトリウム型陽イオン交換樹脂: ケイキサレート®

・1gあたり2.81-3.45mEqのカリウムと交換される。

②カルシウム型陽イオン交換樹脂: カリメート®, アーガメイトゼリー®

・1gあたり1.36-1.82mEqのカリウムと交換される。

・アーガメイトゼリー®は美味しくないなので、フレーバーをつける。

代謝性アシドーシスへの介入

・CKDステージG3になるとアンモニウムイオン排泄障害が、さらにG4になるとリン酸など滴定酸排泄障害が顕性化し、それぞれanion gap正常ならびにanion gap開大した代謝性アシドーシスをきたす。

・アシドーシス自体がアンジオテンシンⅡおよびエンドセリン受容体ET-Aを介して、さらには腎内アンモニウムイオン蓄積も介して腎間質の線維化もきたし、最終的には双方により、腎不全を悪化させる。

・平均0.5mEq/kg/dayの炭酸水素ナトリウムによるアルカリ補充が血圧上昇を伴わずにCKDにみられるeGFR低下、血清クレアチニンやBUN・K・Cl上昇を軽減させ、さらには筋肉量を増加させた。

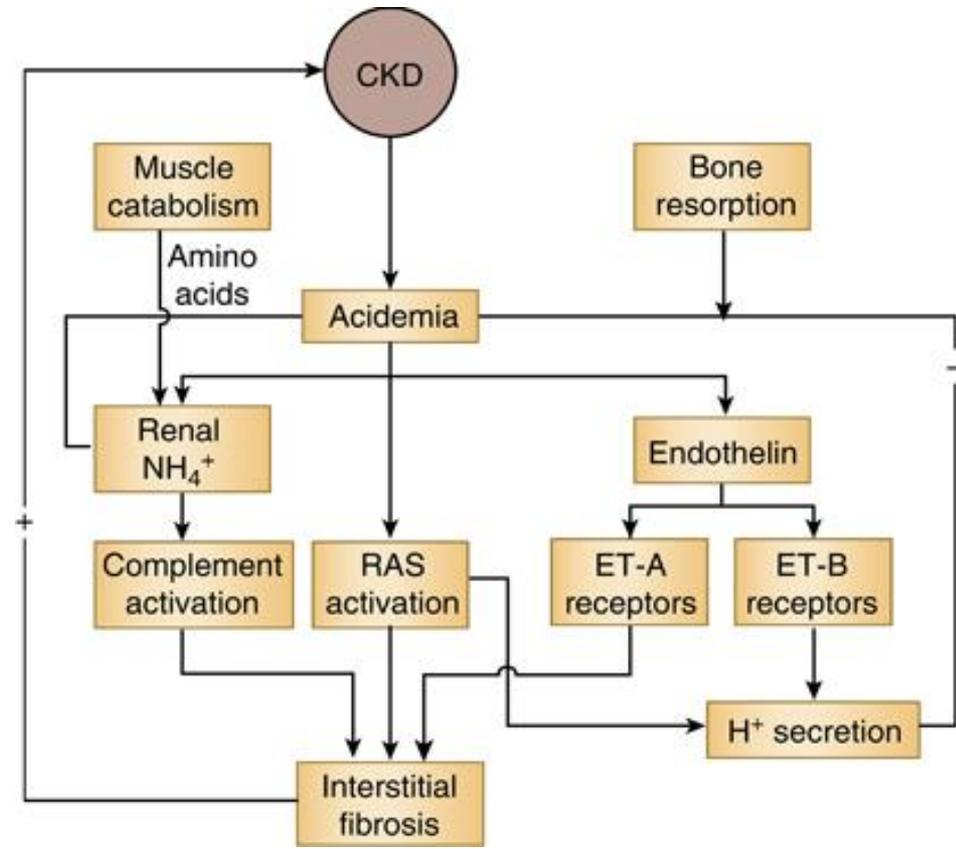
Am J Nephrol 2012;35:540-547
Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:714-720

■ 評価

- ・血液ガス(静脈血で可)
 - * 重炭酸濃度は動脈血とほぼ同じ
- ・「血清Na-血清Cl-12」で重炭酸濃度の予測 [anion gapを正常と仮定した場合]

■ 炭酸水素ナトリウムによるアルカリ補充

- ・静脈血の重炭酸濃度目標:22mEq/L以上.
- ・重曹1gに重炭酸イオンは12mEq含有.



球形吸着炭

クレメジン® マイラン®

- ・CKDステージG4～G5では球形吸着炭内服療法を併用することで、CKD進行の抑制効果と全身倦怠感などの尿毒症症状の改善を得られる可能性があるが、生命予後や腎代替療法開始といったハードエンドポイントに影響したという報告はない。
⇒CKD診療ガイドライン2013では「使用を推奨してもよい」といった控えめな推奨。
- ・毒素だけでなく、同時に服用した他の薬剤も吸着する必要があり、**食間内服が望ましい**。
→内服回数が3回増えるため、服薬遵守率アドヒアランスが悪くなりやすい
- ・便秘・食思不振などの消化器系合併症が生じることがあり、注意。
- ・クレメジン®にはAGEs吸収阻害作用があると考えられている。

Take Home Messages : 治療

- ① 早期腎症期までは、**厳格な血糖管理**、**血圧管理**、**脂質管理**により、**微量アルブミン尿の寛解を目指す**！**顕性腎症期以降も蛋白尿の軽減**が期待できる。
- ② 腎不全期以降は、**血圧管理が難しくなり**、**使える血糖降下薬にも制限が生じる**他、**CKD特有の治療介入も必要**になってくる。**患者さんの費用負担も著増**。
- ③ **そして、透析導入後はもっときつい...** (費用の心配がなくなっても)
- ④ **糖尿病性腎症は、先手必勝が重要**。それをいかに患者さんに伝えるか？

ご静聴ありがとうございました。

今回のスライドはシェアしますし、
ご指摘・ご質問があれば、
kingofnasubi@gmail.com まで

