

<特集「高齢糖尿病患者の管理」>

糖尿病性腎臓病の診断・治療

山下 紀行*, 塩津 弥生, 玉垣 圭一

京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease

Noriyuki Yamashita, Yayoi Shiotsu and Keiichi Tamagaki

*Department of Nephrology,**Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

我が国では、糖尿病に伴う慢性腎臓病を有する患者が増加している。なかでも高齢者の占める割合は急増しており、その病態も多様化している。そこで近年、典型的な糖尿病性腎症を含みながら、より広く糖尿病による腎障害をとらえることを目的とした、糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) という概念が登場し、定着しつつある。DKD は維持透析に至る最大の原因疾患であることに加えて、心血管疾患のリスク上昇にも大きく関与している。そのため、早期より介入を行い、生活習慣の是正と血糖・血圧・脂質などのリスク因子を包括的に管理することで、DKD の発症・進展を阻止することは非常に重要である。高齢 DKD 患者を診療する際には、血糖・血圧を含む治療管理目標、薬剤選択、食事療法のいずれも若年者と同様に考えるべきではなく、個々の背景を正確に把握した上で個別に包括的治療を考えていく必要がある。

キーワード：糖尿病性腎臓病, 高齢者, 糖尿病, 慢性腎臓病, 高血圧症。

Abstract

In Japan, the number of patients with chronic kidney disease associated with diabetes is increasing. Among them, the proportion of elderly patients is rapidly increasing, and their pathological conditions are diversifying. Therefore, in recent years, the concept of diabetic kidney disease (DKD) has been established, which includes typical diabetic nephropathy and aims to contain renal involvements due to diabetes more broadly. In addition to being the greatest cause of dialysis, DKD highly increases the risk of developing cardiovascular disease. Hence, it is very important to prevent the onset and progress of DKD by intervening from the early stage and comprehensively managing lifestyles and risk factors such as hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia. In case of treating elderly DKD patients, the treatment goals for blood glucose and blood pressure, drug selection, and diet should not be considered in the same way as in young adults. It is necessary to treat respectively according to the background.

Key Words: Diabetic kidney disease, Elderly, diabetes, Chronic kidney disease, Hypertension.

令和2年6月25日受付 令和2年6月28日受理

*連絡先 山下紀行 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

nori6099@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.08.577

はじめに

糖尿病患者は我が国をはじめ、世界的に増加している。糖尿病に伴って進展する慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は、糖尿病 3 大合併症のひとつである糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy) として広く知られている。我が国は超高齢社会であることに加え、65 歳以上の人口の約 5 人に 1 人が糖尿病であると推定されている。そのため、CKD を有する高齢糖尿病患者も急増しており、動脈硬化をはじめ併存疾患を多く有しているため、その臨床像も多様となっている。そこで近年、より広い概念で糖尿病に伴った CKD をとらえる、糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) という用語が登場して定着しつつある。また、DKD に関するエビデンスが構築されてきている一方で、実際にそれを認知機能や身体機能が低下した高齢者にそのまま適応して良いのかという問題も生じている。DKD 治療の柱である高血圧・糖尿病治療については、2017 年に「高齢者高血圧診療ガイドライン 2017」¹⁾ 及び「高齢者糖尿病ガイドライン 2017」²⁾ が刊行されており、高齢者に対する個別化治療の重要性が広く認識されてきている。本稿では DKD の病態・診断・

治療について最新の知見を紹介するとともに、高齢者における留意点も含めて概説する。

疫学

糖尿病性腎症は、透析導入症例の約 40% を占め第 1 位となっているが、この 10 年を見るとほぼ横ばいからわずかに減少している³⁾ (図 1)。一方で、加齢や高血圧に伴う動脈硬化を背景とした腎硬化症による透析導入症例が年々増加しており、長らく第 2 位であった慢性糸球体腎炎を上回りつつある³⁾ (図 1)。この背景には人口の高齢化が強く関与していると推測され、実際に 2015 年の統計では、透析導入時の平均年齢は糖尿病性腎症が 67.5 歳、慢性糸球体腎炎 66.9 歳に対し、腎硬化症は 74.3 歳と高齢者が多くなっている。糖尿病性腎症と腎硬化症は、リスク因子や血管病変を主体に進展するという特徴などの共通点が多く、オーバーラップする症例も少なくない。特に高齢者の複雑な病態の中では、厳密にこれらを区別することはしばしば困難である。

糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病

典型的な糖尿病性腎症の経過は、長期の糖尿病罹患を経て、GFR 低下をきたす前に微量ア

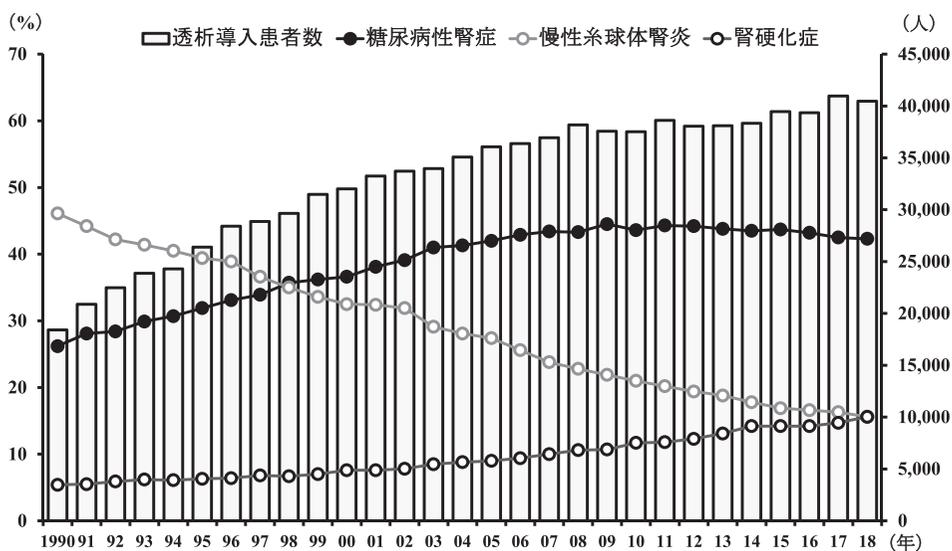


図 1 透析導入患者数と原疾患割合の推移 (文献 3 より引用して作図)*注

ルブミン尿がまず出現する。やがてそれが高度になり顕性蛋白尿になるとともに GFR が急激に低下して末期腎不全に至り、経過中に糖尿病性網膜症・神経症を高頻度で合併する。しかしながら、長期に罹患した糖尿病患者でありながらもこのような典型的経過を辿らない症例にしばしば遭遇し、臨床的にこれを糖尿病性腎症と捉えるべきか判断に迷うという問題があった。実際に我が国において、蛋白尿を全く伴わずに GFR が低下する糖尿病症例は少なくないことが報告され、これらの非典型例では網膜症や神経症の合併率が低く、糖尿病を有しながらも概ね腎硬化症に類似した病態で CKD が進展していると考えられている⁴⁾。そこで、典型的な糖尿病性腎症にこれらの非典型例も加えて、糖尿病の病態が関与する CKD を広く包括する「糖尿病性腎臓病 (DKD)」という概念が登場している (図 2)。

診 断

DKD の診断において腎生検で得られる情報は多いが、侵襲的検査である上に治療方針に影響しない可能性もあるため、典型例では回避さ

れることが多い。また高齢者では、体位を保持できない、抗血栓薬を内服している、すでに腎が萎縮している、などの問題により腎生検が実施困難となることもしばしば経験する。そのため、DKD は糖尿病罹病期間や経過、網膜症や神経症といった他の糖尿病合併症の有無などを加味して臨床的に診断し、腎機能やアルブミン尿・蛋白尿を評価して病期分類⁵⁾ (表 1, 2) を行うことが多い。DKD を早期に診断することは進展阻止のために非常に重要であり、定期的に検尿を行うことが重要である。蛋白尿を伴わない患者では GFR の低下により DKD と診断することになるが、高齢者では筋肉量の低下により血清クレアチニン値が低くなるため、血清クレアチニンを用いた eGFR では腎機能を過大評価してしまう可能性がある。そのため、症例によっては血清シスタチン C に基づく eGFR で評価することも有用である (保険診療では 3 月に 1 回に限り算定できる)。また、DKD の診断においては、検尿異常や腎機能障害をきたす他の疾患を除外することも重要である。網膜症を認めない場合や、尿沈渣で変形赤血球など活動性の糸球体腎炎を疑う所見がある場合、急

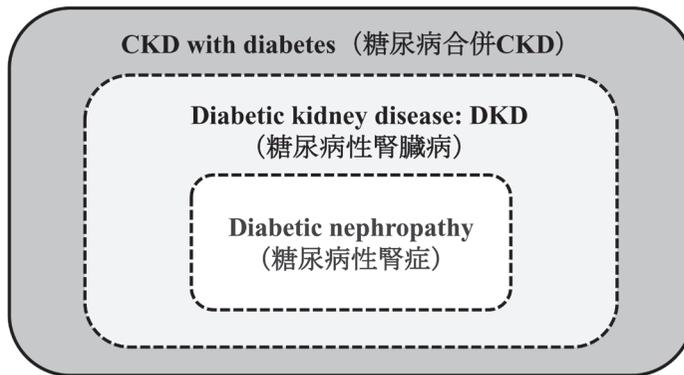


図 2 糖尿病性腎臓病 (DKD) の概念図 (文献 16 より引用して作図)
DKD は典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないまま GFR が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念である。さらに糖尿病合併 CKD は、糖尿病と直接関連しない腎疾患 (IgA 腎症、PKD など) 患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念である。(糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併 CKD は現時点で厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく、境界は破線で示した)

表1 糖尿病性腎症病期分類 2014^{注1} (文献5より引用改変)

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/1.73 m 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、厚生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。

注2: GFR 60 mL/分/1.73 m²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/1.73 m²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/1.73 m²未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に関わらず、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。

表2 糖尿病性腎症病期分類 2014 と CKD 重症度分類との関係 (文献5より引用改変)

		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)	G1	≥90	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
	G2	60~89			
	G3a	45~59			
	G3b	30~44	第4期 (腎不全期)		
	G4	15~29			
	G5	<15 (透析療法中)	第5期 (透析療法期)		

激な腎機能低下や尿蛋白増加がDKDの臨床経過に合致しない場合などには、他の疾患を考える必要がある。

腎病理所見

典型的(古典的)な糖尿病性腎症の糸球体所見としては、びまん性病変、結節性病変、滲出性病変が言われている。その中でもKimmelstiel-Wilson noduleと呼ばれる、細胞外基質の蓄積によってメサンギウム領域が類円形に拡大した結節性病変は、最も特徴的で診断的価値が高い組織像と考えられている(図3A)。滲出性病変は、内皮細胞傷害に伴って血管透過性が亢進

し、血漿成分が内皮下に付着して形成される病変であり、こちらも特徴的な所見である(図3A)。尿細管間質では、尿細管の萎縮や間質の線維化など、進行したCKDに共通する非特異的な所見を認める。血管病変としては、細動脈内皮下に血漿成分の滲み込みによる硝子様物質の沈着が認められ、特に輸入細動脈のみでなく輸出細動脈にも認められるのが特徴である。また、糸球体門部の小血管増生(polar vasculosis)を認めることも多い(図3B)。

DKD患者では動脈硬化性要因が加わるため、腎硬化症の所見も混在する(図3B, C, D)。前述した尿細管間質病変や血管病変に加え、糸

球体硬化や小葉間動脈・弓状動脈の動脈硬化病変は糖尿病性腎症と腎硬化症に共通の所見である(図3B, C)。蛋白尿を伴わないDKD患者の腎組織では、腎硬化症の血管間質病変が主体で、糖尿病性腎症に特徴的な糸球体病変の合併率は低いことが報告されている⁶⁾。

治療総論

DKD患者の治療においては、DKDの発症・進展を阻止するとともに、心血管疾患のリスクを低減し、生命予後の改善や生活の質の維持を目指す必要がある。適切な生活習慣の継続とともに、血糖・血圧の管理、脂質異常の管理(LDLコレステロール120 mg/dL未満)も含めてリスク因子を包括的に管理する集約的治療が重要である。生活習慣に関しては、食事・運動療法、適切な体重管理、節酒、禁煙が推奨されている。

デンマークから報告されたSteno-2研究とその後の追跡研究(最長21年)では、多職種からなる医療チームにより生活習慣を修正し、積極的に各々の治療管理目標を目指す集約的治療により、DKD進展抑制のみでなく、総死亡・心血管イベントのリスクも低下することが示されている^{7,9)}。

当科では集約的治療の一環として1週間のCKDパス入院を実施し、食事療法の実践、腎臓病とその療養生活についての学習、個々のリスク因子への介入、心血管合併症の検索などを積極的に行っている。身体機能や認知機能が個々に異なる高齢者の診療を行う中で、入院期間中に多職種で時間をかけて向き合うことで個々の患者背景について深く知ることが可能となり、その後の外来診療への良い橋渡しとなるケースもよく経験する。

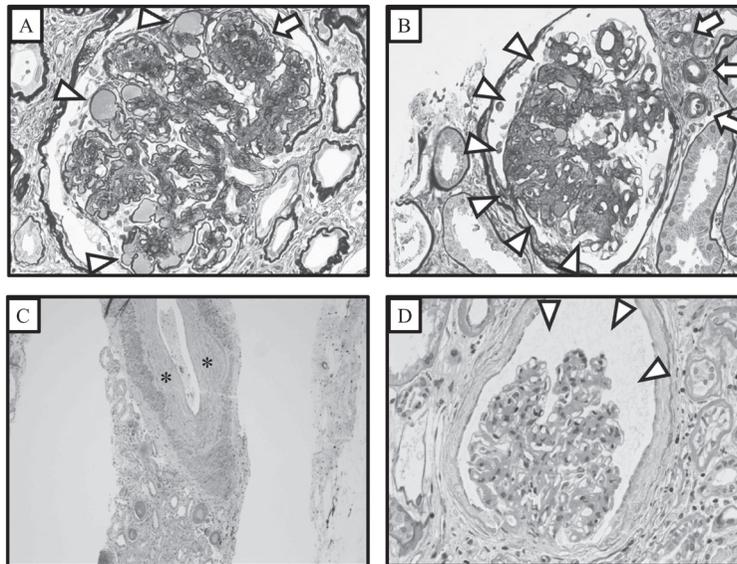


図3 糖尿病性腎臓病における腎病理所見

- (A) PAM染色(×400)。典型的な糖尿病性腎症を呈する40代男性。糸球体には特徴的な滲出性病変(矢頭)と結節性病変(矢印)を認める。
 (B) PAM染色(×400)。腎硬化症も合併した糖尿病性腎臓病の70代女性。滲出性病変を伴う部分糸球体硬化(矢頭)に加えて、糸球体門部の小血管増生(矢印)を認める。
 (C) PAS染色(×100)。(B)と同一症例。小動脈には動脈硬化所見である線維性内膜肥厚(*:肥厚した内膜)を認めている。
 (D) PAS染色(×400)。(B)と同一症例。動脈硬化に伴う血流障害により虚脱した糸球体(矢頭)を認める。

一方で、病期が進行して腎機能が低下すると、浮腫などの体液過剰、高尿酸血症、腎性貧血、電解質や酸塩基平衡の異常といったCKDの合併症への介入も必要となる。そのため高齢者では、管理目標への到達を目指すあまり、服薬剤数が過剰となることや、生活制限が過度になるなど、むしろ有害事象が前面に出てしまわないよう気を配る必要がある。

食事・運動療法

食事・運動療法はDKD治療の基本である。減塩（6g/日未満）は血圧管理や体液管理の面から一般的に推奨されている。その客観的評価として、専門施設では蓄尿検査を行う。蓄尿が難しい場合には、随時尿中クレアチニンとナトリウム値を用いて、おおよその前日の食塩摂取量を算出することで代用が可能である¹⁰。高齢者が減塩を実践する際には、脱水・低血圧・低Na血症・食欲低下などを来さないか観察することが重要である。蛋白制限は、DKD進展を抑制するとメタ解析の結果があり¹¹、若年者では実施されることが多い。しかしながら、高齢DKD患者ではその有用性は証明されておらず、栄養障害やフレイル、サルコペニア発症のリスクともなりうる蛋白制限は画一的には勧められない。

運動療法についてはインスリン抵抗性の改善、降圧、減量、フレイルやサルコペニアの予防などが期待でき、高齢者でも一般的に推奨されている。約半数がDMを有するCKD患者集団において、運動習慣を有する群は有さない群と比較して腎機能低下が緩徐であったという観察研究の結果もあり¹²、網膜症の状態や心・骨関節疾患への影響、転倒リスクなどを考慮しながら実施する。

DKD進展抑制を目指した血糖管理

1. 血糖管理目標

厳格な血糖管理により、早期腎症の改善や、顕性腎症への進展抑制が得られることが複数のRCTで示されている¹³⁻¹⁵。その結果も受け、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン

2018」では、早期腎症から顕性腎症への進展抑制および、神経症や網膜症を含めた細小血管症の進行を抑制するためにHbA1c 7.0%未満の血糖管理を推奨している¹⁶。一方で、顕性腎症期や腎不全期、高齢者においては、厳格な血糖管理がDKDの進展を抑制するエビデンスは不十分である。腎機能が低下した患者では、インスリンや薬剤の代謝・排泄が遅延することに加えて腎での糖新生も低下するため、低血糖をきたしやすくなる。その頻度は非CKD患者と比較して倍近くであるとも報告されている¹⁷。腎機能が低下した高齢DKD患者では低血糖リスクが一層高まると考えられるため、厳格な血糖管理よりも安全性を重視して、血糖管理目標はHbA1c 8.0%未満（下限7.0%）を目安に、個別の状況も鑑みて設定することが推奨されている¹⁶。また、HbA1cは最も一般的な血糖管理指標であるが、腎機能が高度に低下した症例では、腎性貧血の存在やエリスロポエチン製剤の使用、赤血球寿命の短縮などにより、実際の血糖値を適切に反映せず低値となることがある。症例によってはグリコアルブミン値や血糖値による評価を併用する必要がある。

2. 血糖降下薬の選択

現在、注射・内服を含め多くの血糖降下薬が使用されているが、高齢者や腎機能が低下した患者では選択できる薬剤が限られてくる。薬剤選択においては、低血糖を含む副作用のリスクが低く、かつ安定した血糖降下作用が得られ、DKD進展抑制効果も期待できる薬剤が理想的である。ここでは近年注目され、使用頻度も多いdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬とsodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 阻害薬について、その腎保護効果の見解も含めて記載する。

DPP-4阻害薬は、単剤では低血糖をきたすことが少なく安全に使用でき、透析症例も含めた腎機能低下症例でも使用可能であり、その使いやすさから日本の2型糖尿病患者のおよそ60~70%で使用されている。アルブミン尿の改善や早期腎症の進展抑制などの腎保護効果が報告されており、その効果は血糖値や血圧と独立していることも示されている^{18,19}。一方で、

2019年に報告されたCARMELINA試験では、DKDが進展した症例における腎イベント（腎疾患による死亡・末期腎不全・高度の腎障害進展）の抑制効果は証明されていない²⁰⁾。

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管でブドウ糖とナトリウムの共輸送体であるSGLT2を阻害することにより、尿中への糖排泄量を増加させて血糖値を低下させる薬剤である。近年、SGLT2阻害薬を用いた複数の大規模臨床試験が行われ、腎機能が保たれた症例でのDKD進展抑制効果が報告されている²¹⁾²²⁾。加えて、2019年にCREDESCENCE試験の結果が報告され、蛋白尿を伴い腎機能も低下したDKD症例（平均eGFR 56 mL/分/1.73 m₂）においても、腎イベントの抑制効果（34%減少）が得られている²³⁾。腎保護の主要な機序としては、SGLT2阻害薬の使用により近位尿細管での再吸収が抑制され、遠位尿細管へ到達するナトリウム量が増加することで尿細管糸球体フィードバック機構が改善し、DKDの進展に悪影響を及ぼす糸球体過剰濾過が是正される²⁴⁾。その他の機序についても知見が集積されており、我々の教室では糖尿病モデルマウスを用いた実験を行い、酸化ストレスの改善、糸球体過剰濾過の是正、腎組織低酸素の改善といった効果を示している²⁵⁾。SGLT2阻害薬はこれらの腎保護効果に加えて、単剤では低血糖を起こしにくいことも合わせ、使用頻度は今後も増加していくと考えられる。注意点として、腎機能が低下するとその血糖改善効果が減弱することに加え、特に高齢者では脱水や尿路感染症、長期使用時には骨格筋減少によりサルコペニアをきたしうる点が挙げられる。

DKD 進展抑制を目指した血圧管理

1. 血圧管理目標

高血圧はDKD進展のみならず、心血管疾患のリスク因子でもあるため、降圧療法は非常に重要である。DKD患者の一般的な降圧目標は、130/80 mmHg未満とされている（表3）。ただし、高齢者は高率に動脈硬化を有するため、厳格な降圧を目指すこととふらつきや急激な腎機能低下などの虚血症状を発症する懸念があり、その発症閾値も様々である。ACCORD試験では、収縮期血圧120 mmHg未満を目指した厳格降圧治療群は対照群（目標140 mmHg未満）と比較して、アルブミン尿の減少効果は認められるものの腎機能悪化症例は増加しており、過度の降圧治療は必ずしも腎保護に寄与しないことが指摘されている²⁶⁾。また、認知症を有する高齢者では、収縮期血圧128 mmHg未満に厳格降圧すると認知機能低下がより進行しやすくなることも指摘されている²⁷⁾。一方で、80歳以上を対象としたHYVET試験では、高齢者でも150/80 mmHg未満への降圧療法により脳血管障害を含めた心血管合併症が有意に減少することが示されている²⁸⁾。以上より、高齢者では個別の目標設定が必要であると考えられ、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」では、75歳以上の患者の目標血圧を150/90 mmHg未満と、75歳未満の患者とは区別して設定しており、忍容性を確認しながら140/90 mmHg未満を目指すことが推奨されている¹⁶⁾。

2. 降圧薬の選択

典型的な糖尿病性腎症では、単一ネフロンあ

表3 CKD患者への降圧療法（文献16より引用改変）

		75歳未満	75歳以上
糖尿病(-)	蛋白尿(-)	140/90 mmHg未満	150/90 mmHg未満
	蛋白尿(+)	130/80 mmHg未満	150/90 mmHg未満
糖尿病(+)		130/80 mmHg未満	150/90 mmHg未満

・75歳未満では、CKDステージを問わず、糖尿病および蛋白尿の有無により降圧基準を定めた。

・蛋白尿については、軽度尿蛋白（0.15 g/gCr）以上を「蛋白尿あり」と判定する。

・75歳以上では、起立性低血圧やAKIなどの有害事象がなければ、140/90 mmHg未満への降圧を目指す。

たりの糸球体濾過量が増加しており（糸球体過剰濾過）、糸球体内圧の上昇により糸球体が障害を受け、そのバリア機能が破綻して蛋白尿が出現する。降圧薬の中でもレニン・アンジオテンシン系（RAS）抑制薬は血圧を低下させることに加え、糸球体の輸入細動脈のみならず輸出細動脈も拡張し、この糸球体過剰濾過を是正して蛋白尿を減少させ、腎保護効果を発揮する²⁹⁾。そのため、DKD 患者における降圧薬は、RAS 抑制薬が第一選択となっている（表4）。ただし、75歳以上のDKDが進展した患者に対しては、脱水や虚血に対する脆弱性を考慮してCa拮抗薬が第一選択薬となっている（表4）。特に、高齢者では蛋白尿を伴わないDKD患者が多く、必ずしも糸球体内圧の上昇が生じているわけではない。そのためRAS抑制薬の使用により、糸球体過剰濾過を是正するどころか、高度の動脈硬化の影響も加わって糸球体内圧が急速に低下し、腎機能悪化や高K血症をきたすこともあるため注意を要する。

その他の降圧薬の選択としては、RAS抑制薬の中でもACE阻害薬は咳反射亢進により誤嚥性肺炎を減少させる可能性が示唆されており³⁰⁾、誤嚥性肺炎を繰り返す患者に対して使用が考慮される。サイアザイド系利尿薬は浮腫を有する患者や食塩感受性高血圧の患者に対して効果的であるが、HYVET試験のサブ解析では

高齢者における骨折抑制効果も示されており³¹⁾、骨折リスクの高い高齢者に対する使用も考慮される。

さいごに

DKDの概念から病態、治療戦略まで、高齢者医療の観点を含めて概説した。高齢者や蛋白尿を伴わない腎機能低下症例に対する適切な治療介入など、今後の検討課題も残されている。高齢者を診療する際には、血糖・血圧を含む治療管理目標、薬剤選択、食事療法いずれも若年患者と同様に考えるべきではない。近年のガイドラインでは、75歳以上を高齢者として管理目標を分けることも多いが、食欲旺盛で体格もよく、運動も行い、若年者と変わらない自立した生活を送る高齢者から、高度の腎機能障害を有する高齢者、認知症を有しADLも低下したフレイルの高齢者など非常に幅が広い。そのため、個々の背景を正確に把握した上で個別にDKDに対する包括的治療を考えていく必要がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

*注 「統計調査結果は日本透析医学会により提供されたものであるが、結果の利用、解析、結果および解釈は発表者・著者が独自に行っているものであり、同会の考えを反映するものではない。」

表4 CKD患者への推奨降圧薬（文献16より引用改変）

CKDステージ (DKD病期)	75歳未満		75歳以上
	糖尿病, 非糖尿病で蛋白尿(+)		非糖尿病で蛋白尿(-)
G1~3 (第1~3期)	第一選択薬	ACE阻害薬, ARB	75歳未満と同様
	第二選択薬 (併用薬)	Ca拮抗薬[CVDハイリスク], サイアザイド系利尿薬[体液貯留]	
G4, 5 (第4, 5期)	第一選択薬	ACE阻害薬, ARB	Ca拮抗薬
	第二選択薬 (併用薬)	Ca拮抗薬[CVDハイリスク] 長時間作用型ループ利尿薬[体液貯留]	

- ・軽度尿蛋白(0.15g/gCr)以上を「蛋白尿(+）」と判定
- ・糖尿病, 非糖尿病で蛋白尿(+))の第三選択薬(2剤目の併用薬)として, 利尿薬またはCa拮抗薬を考慮する。
- ・非糖尿病で蛋白尿(-)の併用薬は, ACE阻害薬とARBの併用を除く2剤または3剤を組み合わせる。
- ・ステージG4, 5でのACE阻害薬, ARB投与は少量から開始し, 腎機能悪化や高K血症などの副作用出現時は, 速やかな減量・中止またはCa拮抗薬への変更を推奨する。
- ・75歳以上のステージG4, 5でCa拮抗薬のみで降圧不十分な場合は, 副作用に十分注意しながらACE阻害薬, ARB, 利尿薬を併用する。

文 献

- 1) 高齢者高血圧診療ガイドライン 2017. 日老年医学会誌, 54: 236-298, 2017.
- 2) 日本老年医学会, 日本糖尿病学会 編・著. 高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017, 南江堂, 2017.
- 3) わが国の慢性透析療法の現況 (2018年12月31日現在). 日透析医学会誌, 52: 679-754, 2019.
- 4) Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*, 24: 1212-1219, 2009.
- 5) 糖尿病性腎症合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について. 日腎学会誌, 56: 547-552, 2014.
- 6) Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol*, 18: 305-312, 2014.
- 7) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348: 383-393, 2003.
- 8) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 35: 580-591, 2008.
- 9) Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*, 59: 2298-2307, 2016.
- 10) Imai E, Yasuda Y, Horio M, et al. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 15: 861-867, 2011.
- 11) Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 3: 1-11, 2013.
- 12) Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 25: 399-406, 2014.
- 13) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28: 103-117, 1995.
- 14) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 376: 419-430, 2010.
- 15) Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*, 83: 517-523, 2013.
- 16) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 日腎会誌, 60: 1037-1193, 2018.
- 17) Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*, 87: 649-659, 2015.
- 18) Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, Von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*, 36: 3460-3468, 2013.
- 19) Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 26: 361-373, 2016.
- 20) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*, 321: 69-79, 2019.
- 21) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375: 323-334, 2016.
- 22) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377: 644-657, 2017.
- 23) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.

- thy. *N Engl J Med*, 380: 2295-2306, 2019.
- 24) van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12: 700-710, 2017.
- 25) Kamezaki M, Kusaba T, Komaki K, Fushimura Y, Watanabe N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Kirita Y, Shiotsu Y, Sakai R, Fukuda T, Yamazaki M, Fukui M, Matoba S, Tamagaki K. Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep*, 8: 4029, 2018.
- 26) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 362:1575-1585, 2010.
- 27) Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*, 175: 578-585, 2015.
- 28) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 358: 1887-1898, 2008.
- 29) Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med*, 375: 2096-2098, 2016.
- 30) Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, et al. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens*, 12: 778-783, 1999.
- 31) Peters R, Beckett N, Burch L, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) \pm ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the hypertension in the very elderly trial (HYVET), *Age Ageing*, 39: 609-616, 2010.

著者プロフィール



山下 紀行 Noriyuki Yamashita

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学・病院助教

略 歴：2010年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2010年4月 京都第一赤十字病院 臨床研修医

2012年4月 京都第一赤十字病院 腎臓内科腎不全科 専攻医

2015年4月 京都府立医科大学 腎臓内科 大学院

2019年4月 済生会京都府病院 腎臓内科 医長

2020年4月～現職

専門分野：腎臓病・透析医療

- 主な業績：1. 山下紀行, 草場哲郎. CKDの症候と管理. 深川雅史, 安田隆. レジデントのための腎臓病診療マニュアル第3版. 東京: 医学書院, 233-239, 2017.
2. 亀崎通嗣, 山下紀行, 上原正弘, 草場哲郎. 急性腎障害における慢性腎臓病への進展と再生医療の可能性. *細胞*, **48**: 125-129, 2016.
3. Yamashita N, Kusaba T, Nakata T, Tomita A, Ida T, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Uehara M, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Intratubular epithelial-mesenchymal transition and tubular atrophy after kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, in press.
4. Uehara M, Kusaba T, Ida T, Nakai K, Nakata T, Tomita A, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Pharmacological inhibition of ataxia-telangiectasia mutated exacerbates acute kidney injury by activating p53 signaling in mice. *Sci Rep*, **10**: 4441, 2020.
5. Kamezaki M, Kusaba T, Komaki K, Fushimura Y, Watanabe N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Kirita Y, Shiotsu Y, Sakai R, Fukuda T, Yamazaki M, Fukui M, Matoba S, Tamagaki K. Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep*, **8**: 4029, 2018.