

あなたも名医!

ジエイメド  
jmed 90

阿部雅紀

日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野主任教授

〔編〕

ガイドライン改訂で変わる

# 糖尿病関連腎臓病

## (DKD)診療

BEST PRACTICE FOR DKD BASED ON REVISED GUIDELINES

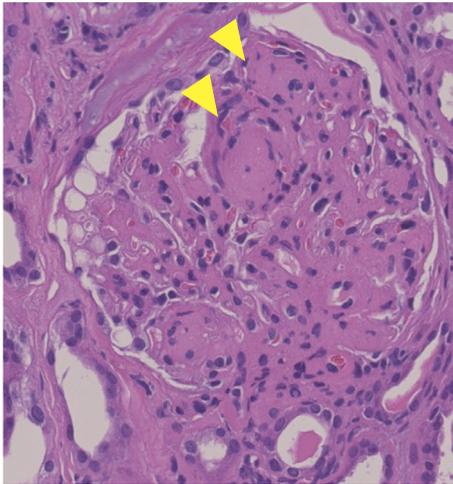
日本医事新報社

## 2 2023年分類における各病期名の変更

- ▶ 「腎症前期」という2014年分類の病期名からは、腎症の合併がない時期と解釈される場合が多かった。ただし腎症前期の糖尿病患者においても、腎生検の結果、典型的な糖尿病性腎症の所見を示すことがあることは以前から知られている。
- ▶ 「早期腎症期」も腎症が軽症の時期と認識され、早期治療に結びつかないことが懸念された。アルブミン尿が顕性化する以前の微量アルブミン尿期を見逃さず、この時期に積極的な治療を行うことが重要であることから、早期という病期名は適切でないと考えられた。
- ▶ 2023年分類では、2014年分類の基本的な枠組み、すなわち各病期におけるアルブミン尿区分およびeGFR値は変更せず(表2)、日本腎臓学会からのCKD重症度分類や国際的な表記と、より整合性がとりやすくなるよう、「第1期(腎症前期)」を「正常アルブミン尿期(第1期)」、「第2期(早期腎症期)」を「微量アルブミン尿期(第2期)」、「第3期(顕性腎症期)」を「顕性アルブミン尿期(第3期)」、「第4期(腎不全期)」を「GFR高度低下・末期腎不全期(第4期)」、「第5期(透析療法期)」を「腎代替療法期(第5期)」へ変更した(表1, 2)。
- ▶ 「正常アルブミン尿期(第1期)」はアルブミン尿が正常で、eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上と定義され、糖尿病性腎症あるいは他の慢性腎臓病の存在を否定しているわけではない。アルブミン尿が正常であっても特にeGFRが60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糖尿病患者では、糖尿病性腎症以外の腎疾患の鑑別が必要であることを明記した。
- ▶ 第1～5期という表記は広く認知され、糖尿病透析予防指導管理料などの基準にも用いられていることから、現場の混乱を回避するため、今回の改訂でも残すこととした。

## 3 eGFRのカットオフ値

- ▶ 第1～3期と第4期をわけるeGFRのカットオフ値は、2014年分類における30mL/分/1.73m<sup>2</sup>を踏襲した。その理由として、腎症の転帰を評価項目とした内外における種々の介入・観察研究においても、現時点でeGFRによる定義変更の必要性を示唆する新たなエビデンスが発出されていないことが挙げられた。
- ▶ eGFRカットオフ値の引き上げは、特に高齢者糖尿病における腎症有病率を著しく増加させること<sup>8, 9)</sup>(図1)、またそのことがスティグマにつながる可能性を考慮し、今回の改訂では変更しなかった。



**図1 糖尿病性腎症の典型的な病理像の一例**  
 糖尿病性腎症の典型的な病理像の一例を示す。メサンギウム細胞および基質の増加を伴うびまん性病変とともに、黄色矢頭で示すごとく結節性病変を認める

糖尿病性腎症にみられる病変 高血圧性腎硬化症でもみられる病変	<b>糖尿病性腎症に特徴的な糸球体病変</b>
	びまん性病変 (メサンギウム拡大, 基質増加)
	糸球体基底膜二重化・内皮下腔の拡大
	滲出性病変
	結節性病変 (結節性硬化)
	メサンギウム融解・微小血管瘤
	糸球体門部小血管増生
	<b>糖尿病性腎症・腎硬化症に共通する糸球体病変</b>
	全節性糸球体硬化・糸球体虚脱 (虚血性糸球体硬化)
	分節性糸球体硬化
	糸球体肥大
	<b>尿細管間質病変 (糖尿病性腎症・腎硬化症共通)</b>
	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)
	間質の細胞浸潤
	<b>血管病変 (糖尿病性腎症・腎硬化症共通)</b>
細動脈硝子化	
動脈硬化 (内膜肥厚)	

**図2 糖尿病性腎症にみられる病理学的変化** (文献1をもとに作成)

## 2 腎生検所見と予後との関連

▶ 腎病理と腎予後についての検討はこれまでも数多く報告されており、糸球体の結節性病変やメサンギウム融解、間質の線維化や尿細管の萎縮が蛋白尿や腎機能低下と関連して

CKD患者では早期より活性型ビタミンD濃度が低下する。活性型ビタミンDの低下は低Ca血症の原因となるとともに、副甲状腺からのPTH分泌を刺激し、二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism ; SHPT) に至る (図1)。

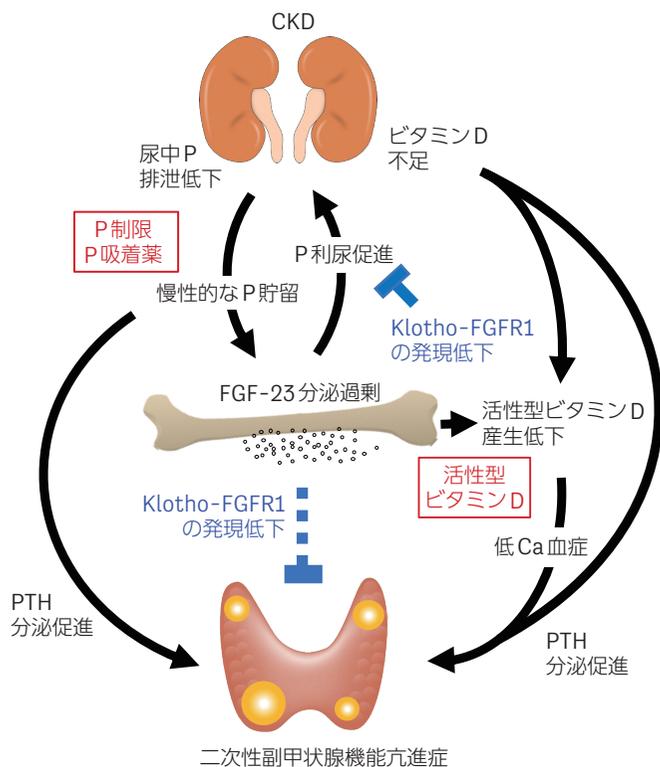


図1 CKD-MBDの病態  
FGFR1: fibroblast growth factor receptor 1 (文献2を参考に作成)

- ▶ CKD患者では、活性型ビタミンDのみならず、その元となるビタミンDが不足している頻度も高く、早期からのPTH上昇の一因となる。
- ▶ CKD stage 4に至ると、FGF-23やPTHによるP代償機構が破綻し、血清P濃度上昇および血清Ca濃度低下が始まるとともに、活性型ビタミンD濃度もさらに低下する。
- ▶ CKD stage 5の患者では、高P血症や低Ca血症が顕在化しPTH分泌が慢性的に刺激されることで、SHPTがより顕著になる。
- ▶ DKDでも基本的な病態は同じであるが、糖尿病以外を原疾患とするCKD患者と比較して、FGF-23やPTHの上昇が緩徐で高P血症をきたしやすいことが知られている<sup>4)</sup>。
- ▶ DKD患者では、酸化ストレスなど糖尿病特有の病態により骨細胞や副甲状腺細胞の機能が障害され、FGF-23、PTHの分泌亢進が抑制されることにより尿中P排泄が減少し、高P血症を助長している可能性が想定されている。
- ▶ またDKD患者、特に顕性蛋白尿を呈する場合は、ビタミンD不足の頻度も高いことが知られている。
- ▶ ビタミンDは、ビタミンD結合蛋白と複合体を形成し、糸球体から濾過され尿細管細胞に取り込まれる。尿蛋白が多い場合、蛋白と結合したビタミンDの尿中への漏出が増加

# 6. KDIGO ガイドライン 2022

## ポイント

- ▶ 国際腎臓病予後改善機構 (Kidney Disease : Improving Global Outcomes ; KDIGO) ガイドライン “Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD” の2022年改訂版<sup>1)</sup>の第1章では、糖尿病と慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) を合併する患者に対して、CKDの進行と心血管疾患の抑制のために、包括的な治療の重要性が強調されている。
- ▶ ライフスタイルの改善や自己管理を基本として第一選択の薬剤を使用し、次に残余リスクの評価に基づいて腎・心保護効果を有する薬剤、必要に応じてさらに薬剤の追加を検討する。
- ▶ 糖尿病、高血圧およびアルブミン尿を合併する場合は、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE) 阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker ; ARB) を開始し、承認用量内で最大忍容量まで用量調整を行うことが推奨されている。
- ▶ 2型糖尿病とCKDを合併し、 $eGFR \geq 20\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ の患者にはナトリウム・グルコース共役輸送体2 (sodium-glucose cotransporter 2 ; SGLT2) 阻害薬による治療が推奨されている。
- ▶ 2型糖尿病かつ $eGFR \geq 25\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ で血清カリウム (K) 正常、最大忍容量のレニン-アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system ; RAS) 阻害薬の使用下でアルブミン尿 ( $\geq 30\text{mg}/\text{gCr}$ ) を伴う場合は、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist ; MRA) による治療が推奨されている。

## 1 KDIGO ガイドラインとは

- ▶ KDIGOは、2003年に全米腎臓財団 (National Kidney Foundation ; NKF) によって設立された組織に由来する。国際的な腎臓病学のエキスパートによって構成される実行委員のもとで、科学的なエビデンスに基づく腎臓病の診療ガイドラインを作成して診療に浸透させることを目的に運営されている<sup>2)</sup>。
- ▶ “Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD” は、2020年に刊行され<sup>3)</sup>、2022年に改訂された。2022年の改訂版では<sup>1)</sup>、SGLT2阻害薬の有効性と安全性のエビデンスをふまえ、2型糖尿病患者に対する推奨における $eGFR$ の下限が $eGFR \geq 20\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ に引き下げられ (改訂前 $eGFR \geq 30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ )、MRAの項目が新たに追加された。
- ▶ 推奨は、エビデンスレビューチームによるシステマティックレビューによりエビデンスの質が高いと判断された場合に作成され、推奨度 (level 1 : “strong” または level 2 : “weak”) とエビデンスの質 (A : “high”, B : “moderate”, C : “low” または D : “very low”) とともに示されている。ステートメント (practice point) はワークグループのコンセンサ

スに基づいて作成されている<sup>1)</sup>。

- ▶ “diabetic kidney disease” という用語は、CKDの原因が典型的な糖尿病に伴う病理所見に由来するとの誤解をまねく可能性があるため、KDIGOガイドラインでは使用を避けられている。また、“diabetic nephropathy”は古い用語で定義のコンセンサスも不十分なため、同様に使用されていない<sup>1)</sup>。
- ▶ 以下に、KDIGOガイドラインの要点、特に2022年に改訂された項目を中心に概説するが、KDIGOガイドラインは意思決定を補助する目的で作成されていること（標準治療を定義するためではない）、また、わが国のエビデンスや診療・保険収載の状況を考慮して作成されたガイドラインではないことに留意する必要がある。
- ▶ わが国の診療実態に即した推奨については、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」<sup>4)</sup>などの、わが国の最新のガイドラインを参考にすることが必要である。

## 2 糖尿病とCKDの包括的な管理 (図1, 2)<sup>1)</sup>

- ▶ 糖尿病とCKDを合併する患者では、CKDの進行と心血管疾患を抑制するために、包括的



図1 腎・心リスク因子に対する治療

(文献1より改変)

# 7. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023

## ポイント

- ▶ 2023年、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」(以下、ガイドライン)が5年ぶりに改訂された。
- ▶ 第4章に「糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease ; DKD)」の項が追加され、尿アルブミン測定的重要性、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist ; MRA) を含む利尿薬使用の推奨、血糖管理、集約的治療の有用性、さらに「DKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？」などが検討され、推奨と解説が明記された。
- ▶ DKD予後判定と進行の評価に関して、尿アルブミンやeGFRスロープを使用することの重要性が示された。
- ▶ 第11章の薬物治療の項に、糖尿病非合併の慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) 患者に対する腎保護効果についてのメタ解析の結果、ナトリウム・グルコース共役輸送体2 (sodium-glucose cotransporter 2 ; SGLT2) 阻害薬がDKD患者のみならず、糖尿病非合併CKD患者に対しても心腎保護効果を有することが示された。

## 1 DKD 予後判定・進行の評価

- ▶ ガイドラインの第4章「糖尿病性腎臓病」に、DKDの重症度評価として「DKD患者の尿アルブミン測定は推奨されるか？」というクリニカル・クエスチョン (CQ) が設定され、“予後判定に有用であり、行うことを強く推奨する [1B]”と明記された。
- ▶ 尿アルブミンはDKDの早期診断に必須の検査であり、わが国の糖尿病性腎症の早期診断基準においても、アルブミン尿を3回測定して2回以上30~299mg/gCrが検出された場合に早期糖尿病性腎症と診断することが示されている。
- ▶ さらに、尿アルブミンは腎予後のみならず、心血管病発症や死亡を予測するマーカーでもある。しかし、早期CKD・DKDに対する薬剤介入の効果を検証するために、末期腎不全 (end-stage kidney disease ; ESKD) や透析・移植導入をアウトカムとした大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) を行う場合、アウトカムの差を観察するには長期の研究期間が必要であることから、早期CKD・DKDを対象とした場合、腎アウトカムをESKDや透析導入・腎移植に設定することは現実的ではなく、薬剤投与の際の早期CKDのサロゲートエンドポイントとして、アルブミン尿の変化を用いることが可能であることが報告されている。
- ▶ 41の薬剤にて介入したRCTを用いたメタ解析において、アルブミン尿30mg/gCr以上のCKD群では、治療介入によるアルブミン尿30%の減少が、プラセボと比較してESKD, eGFR < 15mL/分/1.73m<sup>2</sup>, 血清クレアチニン (Cr) 値の倍化 (eGFR 57%低下に

相当)の腎複合エンドポイント発症リスクを27%低下させることが報告されている<sup>1)</sup>(図1)。

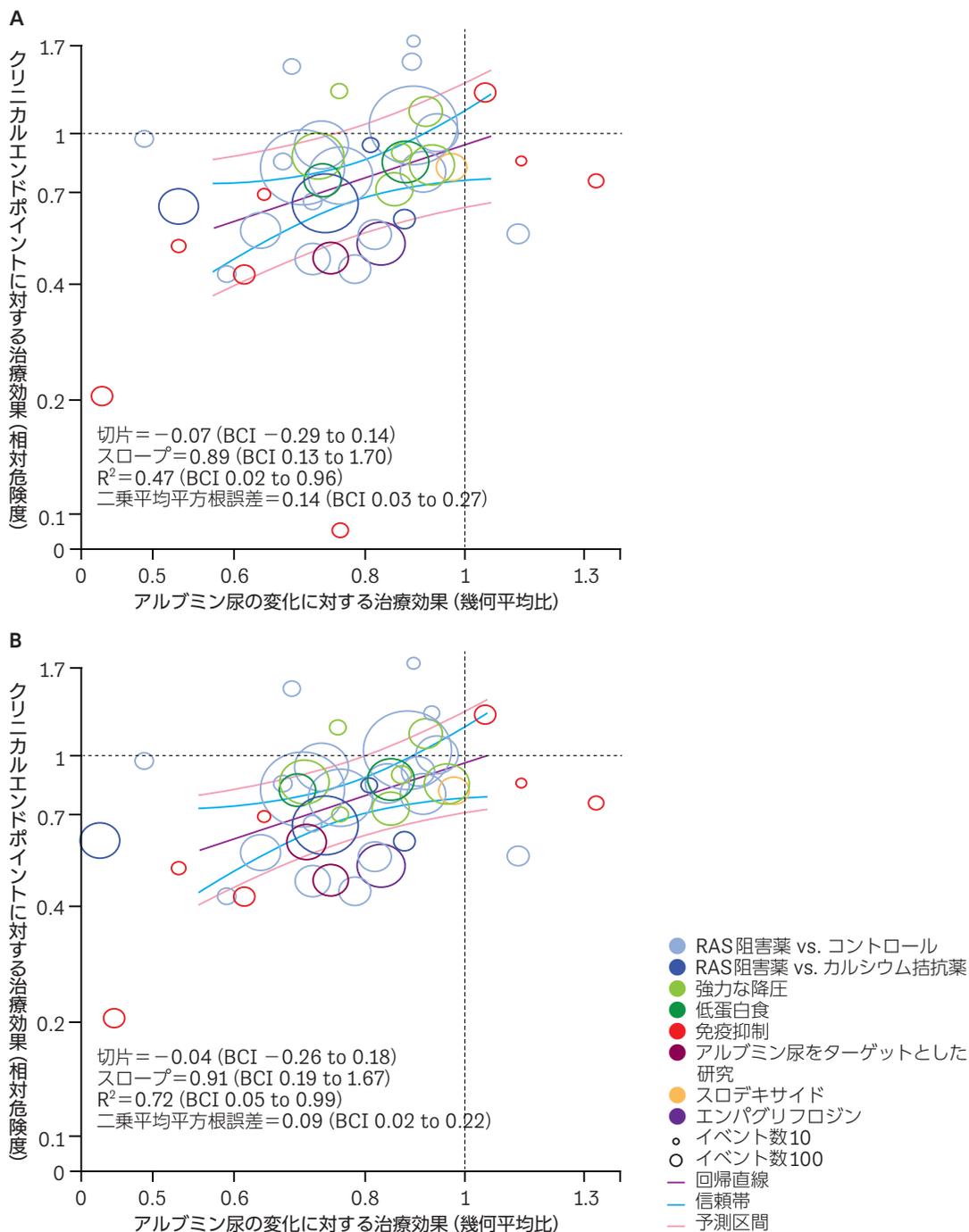


図1 治療介入6カ月前後のアルブミン尿の変化と腎クリニカルエンドポイントとの関係

A:全RCT, B:ACR $\geq$ 30mg/g

(文献1より改変)

血管死、腎死の複合腎アウトカム発症リスクを49%低下させた。

- ▶ 糖尿病非合併CKDを原疾患別に解析すると、SGLT2阻害薬が最も有効であった疾患は、IgA腎症を含む慢性糸球体腎炎であり、心血管死を含む腎複合アウトカム達成リスクを71%軽減した。
- ▶ EMPA-KIDNEY試験には、腎機能がeGFR 20mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上45mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の場合にはアルブミン尿の有無は問わない、またはeGFR 45mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満かつアルブミン尿200mg/gCr以上を有するCKD患者がエントリーされたが、結果としてDAPA-CKDと比較しさらに多くの糖尿病非合併CKD患者が試験に組み入れられた(56%)。
- ▶ その結果、eGFR < 10mL/分/1.73m<sup>2</sup>もしくはeGFR 40%以上の低下、ESKD、腎死、心血管死で構成された腎複合アウトカムの発症リスクを28%低下させ、腎特異的複合アウトカムも同様に29%低下させた。
- ▶ 層別解析において、正常・微量アルブミン尿を呈する糖尿病合併・非合併CKD患者においてエンパグリフロジンの腎保護に対するベネフィットは確認できなかったが、eGFRスロープを改善することが示された。
- ▶ EMPA-KIDNEY試験の期間中央値は2年と、これまでのSGLT2阻害薬を使用したRCTの中で最短であること、アルブミン尿を伴わない糖尿病非合併CKD患者の腎機能低下は緩徐であることなどから、ハードな腎アウトカムを評価するには試験期間が短すぎた可能性がある。
- ▶ 今回のガイドラインでは、以上の背景を持つ4つのRCTを用いて、ESKD(腎代替療法の導入もしくはeGFR 15mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満への進行)、eGFRの40%以上の低下もしくは血清Cr値の倍化、心血管イベント(心不全を含む)、全死亡をアウトカムとして個別にメタ解析が行われている。その結果、SGLT2阻害薬は全死亡を含むいずれのアウトカムにおいても有意にそれぞれのリスクを軽減していた(図3)<sup>9)</sup>。
- ▶ 対象となるRCTに非直線性があるため、エビデンスレベルはBとなったが、メタ解析やこれまでの大規模RCTの結果によって腎保護に対するベネフィットが明らかとなっていることに鑑み、「糖尿病非合併CKD患者において、蛋白尿を有する場合、SGLT2阻害薬は腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制が期待できるため、投与を推奨する[1B]」と明記された。
- ▶ さらに前述のように、正常・微量アルブミン尿を呈する糖尿病合併・非合併CKD患者におけるSGLT2阻害薬の効果は限定的であり、「蛋白尿を有さない場合や、eGFR 20mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満でのSGLT2阻害薬の開始についてはエビデンスがない[なしD]」と記載された。
- ▶ 「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関する recommendation」では、糖尿病非合併CKD患者において、尿蛋白を有する場合にはSGLT2阻害薬を積極的に使用するが、尿蛋白陰性の糖尿病非合併CKDに対しては、「ベネフィットを勘案し使用を慎重に検討」との記載にとどめられている<sup>5)</sup>。

注目!