

前文

糖尿病患者で、①腎障害の指標(30 mg/gCr以上のアルブミン尿, 尿沈渣の異常, 尿細管障害による電解質の異常, 病理組織検査や画像検査による形態異常, 腎移植), ②eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満のいずれかが3カ月を超えて存在してCKDと診断され, 臨床的に糖尿病がそのおもな原因と考えられる場合, 糖尿病性腎臓病(DKD)と診断する¹。10年以上の糖尿病の病歴, 年余にわたる持続的なアルブミン尿の増加とeGFRの低下, 糖尿病網膜症の存在, ほかのCKDの原因となる疾患が認められない場合が典型的である。

2型糖尿病は発症時期が明らかでない場合が多く, 診断時にDKDと診断されることもあり, また2型糖尿病によるDKDでは糖尿病網膜症が存在しない症例もある。DKDに対する治療が確立していなかった過去においては, ネフローゼ症候群に至るとともにeGFRが低下してESKDに至る症例が典型的であった。しかし, アルブミン尿を減少させる治療法の進歩や, 高齢化により, eGFRの低下があるがアルブミン尿が増加していない症例が増えてきている。

尿沈渣における顕微鏡的血尿, 白血球尿, 顆粒円柱の存在, 急速なアルブミン尿の増加, 急速に発症するネフローゼ症候群, 急速なeGFRの低下, 糖尿病網膜症が存在しない場合はほかの腎臓病の存在を疑い, 腎臓内科に紹介し, 腎生検の適応について検討すべきである。腎生検によりメサンギウム基質の増加, 結節性病変, 糸球体基底膜の肥厚が観察できれば, DKDの診断確定となるが, 多くはDKD以外の腎臓病の鑑別のために腎生検が施行されている。CKDの原因となる腎臓病が既に診断されており, 糖尿病も合併した場合はCKD with diabetesという用語が使用される場合もあるが, 本章ではおもにDKDを対象としたエビデンスについて述べる。

一方, わが国の糖尿病性腎症病期分類は, 1型糖尿病を対象としたMogensenの分類を参考に, 2型糖尿病を含めた糖尿病を対象に策定されたもので, 厚生省糖尿病調査研究班によって1991(平成3)年に報告された。アルブミン尿が増加して, その後eGFRの低下が観察される典型的な経過に基づいて策定されており, 治療が不十分である場合や, 未治療・治療中断がある場合にこのような経過をたどる。しかし, eGFRの低下があるがアルブミン尿が増加していない症例が増加するに至り, このような症例は病期分類のどこにも当てはまらないことが問題となった。2013年12月, 糖尿病性腎症合同委員会によって, そのような非典型的な症例も分類できるように糖尿病性腎症病期分類が改訂された。糖尿病性腎症の病期と予後との関連も検証され, 付表「糖尿病性腎症病期分類(改訂)とCKD重症度分類との関係」によってCKD重症度分類との整合性が図られた。

なお, ADAのガイドラインではDKD¹を, KDIGOのガイドラインではDiabetes and CKD^a(糖尿病合併慢性腎臓病)が用いられており, どのように呼称すべきか世界的に統一されていない。糖尿病患者を診療する場合は, 糖尿病合併症の1つとしてDKDという診断名を用いるのが自然であるが, CKD患者を診療する場合は, 腎生検が施行されていない患者で, 糖尿病の関与を推測するのが困難な場合があり, Diabetes and CKDという用語を用いている。

日本では多くのガイドライン, 保険病名, 行政における疾患対策などで糖尿病性腎症病期分類が用いられてきた。一方, わが国でも国際的な潮流に合わせてDKDという病名を使用することが求められており, 日本腎臓病学会と日本糖尿病学会の両理事会において, DKDに糖尿病性腎臓病という日本語名を当てることとした(図²)。基本概念としてDKDはCKDの重症度分類と, 糖尿病性腎症は病期分類とセットとなっている。したがって, DKDはCVDイベントや予後(死亡)を重視しており, 糖尿病性腎症は進行の自然史に重きが置かれている。なお, カナグリフロジンやフィネレノンのように治験のエントリー基準を考慮して「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」を適応症とする薬剤も登場している。

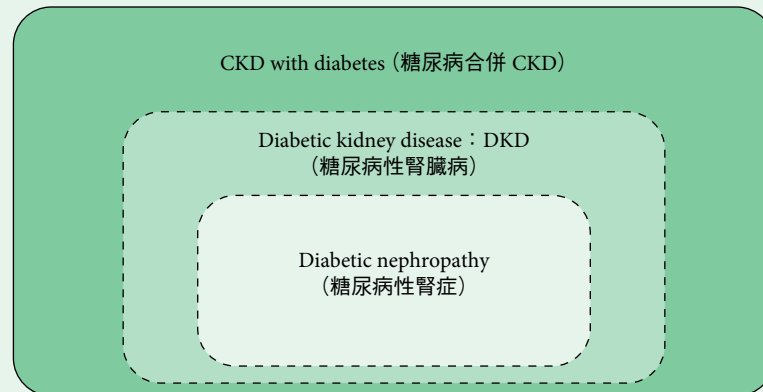


図 DKDの概念図

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。DKDと糖尿病性腎症はCKDの重症度分類と、糖尿病性腎症病期分類によって明確に分類されるが、腎生検なしに糖尿病の関与を推測するのが困難な場合があるため、その範囲は破線で示した。

(文献2, 改変)

参考文献

- a. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease Work Group. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf 2022年〇月〇日アクセス

引用文献

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2022 ; 45 : S175–84.
2. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

CQ 4-1

DKD患者の尿アルブミン測定は推奨されるか？

【推奨】 DKD患者の定期的な尿アルブミン測定は予後判定に有用であり、推奨される【B1】。

【解説】

糖尿病はCKDやESKDの最も重要な原因である。DKDは糖尿病が原因と考えられるCKDであるが、多くの症例で腎生検が施行されていないので、正確な診断は困難である。日常臨床や多くの臨床試験では糖尿病の病歴、アルブミン尿とeGFRの経時的な変化によって診断されている。典型的な経過をとる症例では、糖代謝異常が長期間持続したのちに、微量アルブミン尿の出現によって検出され、持続性蛋白尿を呈する顕性アルブミン尿期を経て、腎機能が進行性に低下しESKDに至る。糖尿病患者では、正常アルブミン尿(30 mg/gCr未満)から微量アルブミン尿(30~299 mg/gCr)、顕性アルブミン尿(300 mg/gCr以上)への進行に伴い、腎・CVDイベントのリスクが増加することから、アルブミン尿値は2014年に策定された糖尿病性腎症病期分類^aに含まれており、その測定は早期診断に不可欠である。

一方、2018年に全米腎臓財団(NKF)、米国食品医薬品局(FDA)および欧州医薬品庁(EMA)が共同開催したワークショップにおいて、介入(治療)による尿アルブミンの低下が、早期CKD患者におけるESKDのサロゲートエンドポイント候補として検討された。CKD患者を対象としたメタ解析^bにおいて、介入(治療)による尿アルブミンの低下は複合クリニカルエンドポイント(ESKD, eGFR<15 mL/分/1.73 m², 血清Cr倍化)のリスク低下を予測した。その結果、糖尿病症例を抽出したサブグループ解析においても同様であることが報告された。このような背景を踏まえて本CQでは、DKD患者における、尿アルブミンの変化の予後判定上の有用性について検討を行った。なお、本CQの文献検索とスクリーニングによって抽出した6つのRCTのサブ解析(あるいはRCT後の追跡調査)^{1~7}では、尿アルブミンの評価期間、基準となる変化率または対照群の尿アルブミン

に関する選択基準が試験ごとに異なり、定量的な評価に必要な情報の入手も困難であったため、定性的SRを実施した。

3つのRCT(CREDENCE¹, ALTITUDE², RENAAL^{3,4})のサブ解析と1つのRCT後の追跡調査(ADVANCE-ON⁵)において、尿アルブミンの減少/増加と、ESKD・透析導入(またはこれらを含む複合腎イベント)および総死亡のリスクが評価されている。尿アルブミンが6カ月間で30%(CREDENCE¹, ALTITUDE², RENAAL^{3,4})低下した群ではESKD・透析導入(またはこれらを含む複合腎イベント)リスクの有意な低下が示されている(詳細はアブストラクトテーブルを参照)。逆に、尿アルブミンの増加により(CREDENCE¹ 6カ月間で≥30%, ADVANCE-ON⁵ 2年間で≥40%, RENAAL³ 6カ月で>40%), ESKD・透析導入(またはこれらを含む複合腎イベント)のリスクが有意に増加することが示されている。なお、LEADER試験のサブ解析⁶において、尿アルブミンの低下(1年間で30%以上)により、ESKD・透析導入を含む複合腎イベントの発生リスクの低下が示されている。しかし、複合腎イベントがeGFR 45 mL/分/1.73 m²以下、血清Cr倍化、腎代替療法または腎疾患死によって構成されており、「eGFR 45 mL/分/1.73 m²以下」がイベントの大半を占めていることが推測され、本CQにおいて採用したほかのRCTと同等のエビデンスとして扱うことが困難なため評価対象から除外した。また、ONTARGETとTRANSCEND両試験を統合したサブ解析⁷において、尿アルブミンの変化と複合腎アウトカムおよび総死亡との関連が検討されているが、糖尿病患者の割合が全体の36.4%のみであるため、DKD患者を対象とする本CQの評価対象から除外した。観察研究では、わが国で実施されたThe Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study(JDNCS)⁸において、尿アルブミン

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17

がremission(顕性アルブミン尿が正常あるいは微量アルブミン尿へ改善)に至った症例では、ESKDの累積発症率が有意に低値であることが報告されている。

尿アルブミンの増加と総死亡のリスクについて、ADVANCE-ON⁵において、尿アルブミンが2年間に40%以上増加した群では、尿アルブミンの変化が少ない(-40%~40%)群と比較し、総死亡リスクが有意に増加することが報告されているが、RCT後の追跡調査であること、バイアスリスクと非直接性が中等度存在することから、推奨文への記載から除外した。以上より、DKD患者の定期的な尿アルブミン測定は予後判定に有用であり、推奨される。

RCTのエビデンスが複数存在するが、サブ解析あるいはRCT後の追跡調査の報告であり、バイアスリスクと非直接性も考慮のうえ、エビデンスの強さはB(中)とした。しかしながら、いずれのエビデンスも一貫して上記推奨を強く支持する結果であるため、「行うことを強く推奨する」とした。

本CQの策定に用いたRCTでは、正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿の症例が含まれており、いずれにおいても尿アルブミンの変化の予後判定に関する一定のエビデンスが存在する。また治療法の進歩により顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿に改善する症例も多く存在するため、DKDの早期発見、予後・進行度・治療効果の判定のためすべてのDKD患者において3カ月に一度の尿アルブミン測定が有効である。なお、本ガイドラインが刊行された時点で、尿アルブミン定量の保険収載は、「糖尿病又は糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの(糖尿病性腎症第1期又は第2期のものに限る。)に対して行った場合に、3カ月に1回に限り算定できる。」と規定されており、顕性蛋白尿を伴う場合は保険適用外である。しかし、尿アルブミン定量の適応拡大については今後、議論の余地があり、今後の保険収載の動向も随時確認する必要がある。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1990年1月1日～2021年12月31日

検索式：「"diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR "dia-

betic nephropathies"[Title/Abstract] OR ("diabetic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "diabetic kidney disease"[Title/Abstract] OR "DKD"[Title/Abstract] OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("chronic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "CKD"[Title/Abstract]) AND ("diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR "type 1 diabetes"[Title/Abstract] OR ("type 2"[Title/Abstract] AND "DM"[Title/Abstract]) OR ("type 1"[Title/Abstract] AND "DM"[Title/Abstract]) OR "T1DM"[Title/Abstract] OR "T2DM"[Title/Abstract])) AND ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[Title/Abstract] OR "urine albumin"[Title/Abstract] OR "urinary albumin"[Title/Abstract] OR "albumin excretion"[Title/Abstract] OR "albumin creatinine ratio"[Title/Abstract] OR "albumin to creatinine ratio"[Title/Abstract] OR "ACR"[Title/Abstract] OR "UACR"[Title/Abstract] OR "macroalbuminuria"[Title/Abstract] OR "microalbuminuria"[Title/Abstract] OR "normoalbuminuria"[Title/Abstract]) AND ("clinical study"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "observational study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) AND 1990/01/01:2021/12/31[Date - Publication]

参考文献

- a. 糖尿病性腎症合同委員会. 日腎会誌2014 ; 56 : 547-52.
- b. Heerspink HJL, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 ; 7 : 128-39.

引用文献

1. Oshima M, et al. J Am Soc Nephrol 2020 ; 31 : 2925-36.
2. Heerspink HJ, et al. Diabetes Obes Metab 2016 ; 18 : 169-77.
3. de Zeeuw D, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 2309-20.
4. Eijkelkamp WB, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1540-6.
5. Ohkuma T, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2019 ; 14 : 862-72.
6. Persson F, et al. Diabetes Care 2021 ; 44 : 1020-6.
7. Schmieider RE, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1353-64.
8. Shimizu M, et al. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 377-87.

CQ 4-2

DKD患者に利尿薬(ループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬, アルドステロン拮抗薬など)の使用は推奨されるか?

【推奨】 腎ループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬に十分なエビデンスはない**【推奨なし】**. DKD患者の尿アルブミンの改善を考慮した場合, アルドステロン拮抗薬の使用を提案する**【C2】**. DKD患者において, 体液過剰が示唆される場合にループ利尿薬は提案する**【D2】**.

【解説】

DKD治療における血圧コントロールの重要性は数多くの臨床試験により実証されている. その多くがRA系阻害薬を用いた試験であり, 血清Cr倍化やESKDへの進行が抑制されたとする報告である. 高血圧治療ガイドライン2019^aでも「糖尿病合併高血圧患者における第1選択薬となる降圧薬は, ARB, ACE阻害薬のみならず, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬も推奨する. ただし, 微量アルブミン尿, あるいは蛋白尿を併存する場合は, ARB, ACE阻害薬のいずれかを推奨する.」と記載されている.

本CQではDKD患者における利尿薬(ループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬, アルドステロン拮抗薬など)投与の尿アルブミンおよび腎機能に対する効果について, 文献検索とスクリーニングによってRCTを抽出した. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は利尿薬に分類されていないが, 作用機序が共通していること, DKDに対するエビデンスを有する薬剤が存在するため本項でまとめて取り扱った.

ループ利尿薬については, 利尿効果は強いものの, 高血圧治療に関する臨床成績はなく^b, 今回の文献検索でもDKD患者に限ったRCTは抽出されなかった.

降圧利尿薬として一般的にサイアザイド系利尿薬が多く使用されており, 1件のRCTが抽出された¹. 2021年に報告された保存期腎不全患者(76%が糖尿病)の高血圧に対するクロルタリドン(国内販売中止)の有効性の検討では, プラセボ群と比較してクロルタリドン群で尿アルブミンの改善が報告されている(-50%(95%CI -60%~-37%)). しかし, 高血圧患者(60%が糖尿病)を対象としベナゼプリル+アムロジピンとベナゼプリル+ヒドロクロロチアジドを比較したRCTであるACCOMPLISH試験におい

て, 血清Cr倍化あるいはESKDをアウトカムとしたサブ解析が行われており, アムロジピン群のリスクはヒドロクロロチアジド群より有意に低くなっており(HR 0.52, 95%CI 0.41~0.65, p<0.0001), サイアザイド系利尿薬の使用には腎機能に関する注意が必要である.

アルドステロン拮抗薬は腎臓の遠位尿細管および接合集合管のミネラルコルチコイド受容体に作用し, 利尿効果をもたらす(K保持性利尿薬)^c. 低レニン性高血圧, 治療抵抗性高血圧に対しても降圧効果が期待される. 新規非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるエサキセレノンは高血圧症に適応があり, フィネレノンは「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」が適応となっている.

アルドステロン拮抗薬(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を含む)については9つのRCT^{3~11}が抽出され, 9つすべてのRCTにおいて尿アルブミン減少率が評価されている. 評価期間や基準となる変化率はRCTごとに異なるため, 定性的SRを実施した. ACE阻害薬・ARB併用下で開始時点, あるいはプラセボと比較して33~68%の尿アルブミン減少がいずれの試験でも一貫して認められた.

2020年に報告された2型糖尿病を合併するCKD患者を対象にした, 非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬フィネレノンの有効性を検討したFIDELIO-DKD試験¹⁰では, フィネレノン群は主要エンドポイントである複合腎エンドポイント(ESKD, eGFR 40%以上低下, 腎関連死)を有意に低下させた(HR 0.82, 95%CI 0.73~0.93). FIGARO-DKD試験¹¹では, フィネレノン群は複合腎エンドポイントでは有意差はなかったものの, HR 0.87, 95%CI 0.76~1.01であった. また, この2試

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

験の統合解析である FIDELITY でも複合腎エンドポイントを有意に改善した (HR 0.77, 95%CI 0.67 ~ 0.88)¹² ことから、腎保護の観点より使用を提案する。

アルドステロン拮抗薬については、尿アルブミンの減少は認めるが、長期の腎機能低下をアウトカムとした RCT は 2 つであり、腎保護目的に使用することを支持する十分なエビデンスがあるとはいえず、バイアスリスク、非直接性に中等度の懸念もあるため、エビデンスの強さは C (弱) とした。アルドステロン拮抗薬はいずれの RCT においても高カリウム血症が報告されており、投与前の血清 K 値と腎機能を確認し、投与後も慎重なモニタリングが必要である。エプレレノン は、微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者、および CCr 50 mL/分未満の患者には禁忌である。エサキセレノンは血清 K 値が 5.0 mEq/L を超えた場合、eGFR 30 mL/分/1.73 m² 未満が禁忌である。フィネレノンは血清 K 値が 5.5 mEq/L を超えた患者で禁忌であり、eGFR 25 mL/分/1.73 m² 未満の患者ではリスクとベネフィットを考慮して慎重に投与する必要がある。

DKD 患者では浮腫をきたすケースが多く、体液過剰の是正目的でループ利尿薬が使用されている。ループ利尿薬抵抗性の場合、サイアザイド系利尿薬やアルドステロン拮抗薬の併用も考慮される^c。また、ループ利尿薬による体液管理が困難であった心不全を合併する糖尿病性腎症において、トルバプタンの有用性が指摘されている^{13, 14}。いずれの場合も、循環血漿量減少・高窒素血症を避け、血清 K 値を注意深くモニタリングしながらの使用が提案される。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1980年1月1日～2021年12月31日

検索式：「("diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR "diabetic nephropathies"[Title/Abstract] OR "diabetic nephropathy"[Title/Abstract] OR ("diabetic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "diabetic kidney disease"[Title/Abstract] OR "DKD"[Title/Abstract]) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "CKD"[Title/Abstract] OR "glo-

merular filtration rate"[Title/Abstract] OR "eGFR"[Title/Abstract] OR ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[Title/Abstract] OR "proteinuria"[Title/Abstract] OR "albumin excretion"[Title/Abstract] OR "albumin creatinine ratio"[Title/Abstract] OR "ACR"[Title/Abstract] OR "AER"[Title/Abstract])) AND ("diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "DM"[Title/Abstract])) AND ("diuretics"[MeSH Terms] OR "diuretics"[Title/Abstract] OR ("sodium potassium chloride symporter inhibitors"[Pharmacological Action] OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[MeSH Terms] OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[Title/Abstract] OR ("loop"[Title/Abstract] AND "diuretics"[Title/Abstract])) OR ("furosemide"[Supplementary Concept] OR "furosemide"[Title/Abstract] OR "frusemide"[Title/Abstract]) OR ("torsemide"[Supplementary Concept] OR "torsemide"[Title/Abstract] OR "torasemide"[Title/Abstract]) OR ("Azosemide"[Supplementary Concept] OR "Azosemide"[Title/Abstract]) OR ("bumetanide"[Supplementary Concept] OR "bumetanide"[Title/Abstract]) OR ("sodium chloride symporter inhibitors"[Pharmacological Action] OR "sodium chloride symporter inhibitors"[MeSH Terms] OR "sodium chloride symporter inhibitors"[Title/Abstract] OR ("thiazid*" [Title/Abstract] AND "diuretics" [Title/Abstract])) OR ("thiazides"[MeSH Terms] OR "thiazid*" [Title/Abstract] OR "trichlormethiazide"[Supplementary Concept] OR "trichlormethiazide"[Title/Abstract]) OR ("indapamide"[Supplementary Concept] OR "indapamid*" [Title/Abstract]) OR ("mefruside"[Supplementary Concept] OR "mefruside"[Title/Abstract]) OR ("tripamide"[Supplementary Concept] OR "tripamide"[Title/Abstract]) OR ("mineralocorticoid receptor antagonists"[Pharmacological Action] OR "mineralocorticoid receptor antagonists"[MeSH Terms] OR "mineralocorticoid receptor antagonists"[Title/Abstract] OR ("aldosterone"[Title/Abstract] AND "antagonist"[Title/Abstract])) OR ("spironolactone"[Supplementary Concept] OR "spironolactone"[Title/Abstract]) OR ("eplerenone"[Supplementary Concept] OR "eplerenon*" [Title/Abstract]) OR ("esaxerenone"[Supplementary Concept] OR "esaxerenone"[Title/Abstract]) OR ("finerenone"[Supplementary Concept] OR "finerenon*" [Title/Abstract]) OR ("triamterene"[Supplementary Concept] OR "triamteren*" [Title/Abstract]) OR ("tolvaptan"[MeSH Terms] OR

"tolvaptan"[Title/Abstract]) OR ("nppa protein human" [Supplementary Concept] OR "carperitide"[Title/Abstract]) OR ("sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination"[Supplementary Concept] OR "sacubitril"[Title/Abstract] OR "nephilysin"[MeSH Terms] OR "ARNI"[Title/Abstract])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized" [Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly" [Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals" [MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND ("english"[Language] OR "japanese"[Language]) AND 1980/01/01:2021/12/31[Date - Publication])」
2つの観察研究ならびに1つのRCTをハンドサーチ(2022年9月9日)で追加した。

参考文献

a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019, 2109. https://www.jpnsn.jp/data/jsh2019/JSH2019_noprint.pdf 2022年○月○日アクセス

b. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int* 2021 ; 99(3S) : S1–87.
c. Hoorn EJ, et al. Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*, 11th ed, Elsevier, 2020, 1708–40.

引用文献

1. Agarwal R, et al. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 2507–19.
2. Bakris GL, et al. *Lancet* 2010 ; 375 : 1173–81.
3. Wada T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2021 ; 25 : 120–30.
4. Ito S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 ; 15 : 1715–27.
5. Kato S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 1098–106.
6. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015 ; 314 : 884–94.
7. Nielsen SE, et al. *Diabet Med* 2012 ; 29 : e184–90.
8. van den Meiracker AH, et al. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 2285–92.
9. Epstein M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 940–51.
10. Bakris GL, et al. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2219–29.
11. Pitt B, et al. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 2252–63.
12. Agarwal R, et al. *Eur Heart J* 2022 ; 43 : 474–84.
13. Sato E, et al. *Int Heart J* 2014 ; 55 : 533–8.
14. Takada T, et al. *Nephrology (Carlton)* 2018 ; 23 : 883–6.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ 4-3

顕性アルブミン尿を呈するDKD患者にHbA1c 7.0%未満の血糖管理は推奨されるか？

【推奨】 顕性アルブミン尿を呈するDKD患者において、一律の推奨は難しいが、細小血管合併症の発症・進展抑制のため、目標値の目安としてHbA1c 7.0%未満の血糖管理を提案する。ただし、患者の血糖管理目標は臨床的背景を考慮して判断する【C2】。

【解説】

大規模な介入研究およびその後の観察研究において、厳格な血糖管理が細小血管合併症、総死亡、心血管死、ESKDに及ぼす影響について検討がなされた論文を検索し、17編のRCTおよび追跡調査を抽出した。このうち、DKDを含む細小血管合併症の発症・進展、腎複合エンドポイントやESKDの発生を評価項目に含むか、対象に顕性アルブミン尿患者を含むRCTおよびその追跡調査の論文11編を解析対象として定性的SRを行った。細小血管合併症については、1型糖尿病を対象としたDCCT/EDIC^{1,2}、2型糖尿病を対象としたKumamoto Study³、UKPDS⁴、ADVANCE⁵、ACCORD⁶、VADT⁷において厳格な血糖管理によってDKDを含む細小血管症の発症・進展が抑制されることが示されているが、これらの研究では顕性アルブミン尿を呈するDKD患者が対象に含まれていないか、もしくはその割合が少ない。UKPDS 33では蛋白尿を呈する患者が少数ながらも含まれており、強化療法が細小血管合併症の抑制につながることを報告されている⁴。10年を通じてのHbA1c中央値は、強化療法群で7.0%、従来療法群で7.9%であった。

総死亡、心血管死については、UKPDS 80⁸において、両群間のHbA1cの差が消失していたものの、強化療法群において総死亡が低下することが報告された。しかしながら、顕性アルブミン尿を有する群を対象とした解析はなされていない。ADVANCEでは顕性アルブミン尿患者を含む検討において、強化療法群(試験終了時HbA1c 6.5%)と従来療法群(同7.3%)の間には心血管死や総死亡に有意な影響はなかった⁹。一方で、ACCORDでは顕性アルブミン尿患者を含むDKD症例において強化療法群(試験終了

時HbA1c 6.7%)では従来療法群(同7.5%)に比して総死亡が増加すると報告され¹⁰、結果が一定していない。ESKDについては、ADVANCE終了後の追跡調査であるADVANCE-ON研究においてのみ、試験終了時のHbA1cは両群間で差がなくなっていたものの、強化療法がESKDへの進展抑制につながることを報告されている¹¹。いずれの研究においても、顕性アルブミン尿を呈するDKD患者への厳格な血糖管理が腎機能に与える影響については報告されていない。

これらの研究は、低血糖リスクのある薬剤を用いて強化療法が実施されている。近年、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬が、顕性アルブミン尿を有するDKD患者において、DKDの進展やESKD、CVDイベントの発症を抑制することが報告されているが、これらの効果はHbA1c低下作用とは独立していると考えられている。進行したDKD患者では、腎機能低下に伴いインスリンや薬物のクリアランスが低下し、腎での糖新生も低下することから重症低血糖のリスクが増加する。また、DKD患者に多く含まれる高齢者においては、年齢や認知機能、身体機能、使用薬剤に応じて個別に血糖コントロール目標を設定することが既存のガイドラインで示されている^a。

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Diseaseでは、DKD患者における糖尿病管理は、患者背景(CKDの重症度、大血管合併症、併存症、年齢、低血糖リスク、無自覚低血糖の有無、使用薬剤など)によってHbA1c目標値は6.5%未満~8.0%未満に個別化して設定することが推奨されている¹²。以上の結果より、細小血管合併症の発症・進展予防としては、HbA1c 7.0%未満の血糖管理を提案するが、CQに直接的に

答える研究はいまだ不足しており，顕性アルブミン尿を有するDKD患者のHbA1c 7.0%未満の血糖管理のベネフィットは明確に示されていない。Kumamoto Studyでは細小血管合併症の発症および進展予防の閾値がHbA1c 6.9%未満であったことや³，既存のガイドライン^bから考えて，低血糖リスクが少ない症例ではHbA1c 7.0%未満を目指すことを提案するが，血糖管理目標は個別化することが望ましい。なお，腎機能低下例では，赤血球寿命の短縮やエリスロポエチン製剤の影響により，HbA1c値が実際の血糖値を適切に反映しない(低値となる)場合がある。安全に治療目標を達成するため，低血糖リスクの少ない薬剤の選択やグリコアルブミンの測定を適宜行い，インスリン使用患者では持続血糖モニターや自己血糖測定を適切に用いることを考慮する。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1990年1月1日～2021年7月29日

検索式：「("Glycated Hemoglobin A"[MeSH Terms] OR "blood glucose"[MeSH Terms] OR "Glycated Hemoglobin A"[Title/Abstract] OR "HbA1c"[Title/Abstract] OR "glucose"[Title/Abstract]) AND (((("diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "DM"[Title/Abstract]) AND ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[Title/Abstract] OR "macroalbuminuria"[Title/Abstract] OR "proteinuria"[Title/Abstract] OR "albumin excretion"[Title/Abstract] OR "albumin creatinine ratio"[Title/Abstract] OR "ACR"[Title/Abstract] OR "AER"[Title/Abstract])) OR (("diabetic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "DKD"[Title/Abstract]) OR ("diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR "diabetic nephropathies"[Title/Abstract]

OR "diabetic nephropathy"[Title/Abstract])) AND (((("clinical study"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "observational study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND ("english"[Language] OR "japanese"[Language]) AND 1990/01/01:2021/07/29[Date - Publication])」

本検索式に加えて重要と思われる論文のハンドサーチを行った。

参考文献

- a. 日本老年医学会・日本糖尿病学会. 高齢者糖尿病診療ガイドライン2017, 南江堂, 2017.
- b. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂, 2019.

引用文献

- 1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-86.
- 2. The DCCT/EDIC Research Group. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2366-76.
- 3. Shichiri M, et al. Diabetes Care 2000 ; 23 Suppl 2 : B21-9.
- 4. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-53.
- 5. Perkovic V, et al. Kidney Int 2013 ; 83 : 517-23.
- 6. Ismail-Beigi F, et al. Lancet 2010 ; 376 : 419-30.
- 7. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009 ; 360 : 129-39.
- 8. Holman RR, et al. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1577-89.
- 9. The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72.
- 10. Papademetriou V, et al. Kidney Int 2015 ; 87 : 649-59.
- 11. Wong MG, et al. Diabetes Care 2016 ; 39 : 694-700.
- 12. KDIGO Diabetes Work Group. Kidney Int. 2020 ; 98 : S1-115.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ 4-4

糖尿病患者においてDKD発症・進行抑制のために集約的治療は推奨されるか？

【推奨】 糖尿病患者においてDKD発症・進行抑制のために集約的治療は推奨される【A1】。

【解説】

糖尿病患者の生命予後の改善やQOLの維持には、DKDを含む血管合併症の発症・進行を抑制することが重要となる。血管合併症の発症には高血糖以外にも、肥満、高血圧、血清脂質、喫煙などが共通のリスク因子として関与している。そのため、単一のリスク因子のみを厳格に管理するよりも、これらリスク因子を包括的に管理する集約的治療が推奨される。1型または2型糖尿病患者に対して集約的治療の効果を検証した論文を検索し、RCT 12編および観察研究4編を抽出した。このうちDKDステージの進行、アルブミン尿の改善、eGFR低下、腎複合アウトカムが評価項目に含まれる計10編の論文を解析対象として定性的SRを行った。DKDの発症・進行抑制については、日本人2型糖尿病患者を対象としたJ-DOIT3において、血糖、血圧、脂質の厳格な管理がDKDの発症・進行を抑制することが示されており¹、サブ解析では血糖の厳格な管理はDKDの発症抑制に寄与し、血圧の厳格な管理はeGFR低下抑制に寄与すると報告されている²。同様に、DKD発症抑制には、血糖・血圧・脂質の厳格な管理目標達成が重要であることが、2型糖尿病患者を対象とした観察研究で示されている³。

微量アルブミン尿の進行抑制については、集約的治療と通常療法を比較したRCT^{4,5}、1型糖尿病⁶および2型糖尿病患者を対象とした観察研究⁷において、集約的治療が有効であることが示されている。また、微量アルブミン尿の寛解には血糖、血圧の厳格な管理目標の達成、RA系阻害薬の使用が有効であることが日本人2型糖尿病患者を対象とした研究で報告されている⁸。心血管複合エンドポイント(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、血行再建術、下肢切断)については、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象に実施されたSteno-2において、

ライフスタイル介入(食事療法、運動療法、禁煙指導)および薬物療法からなる集約的治療によって、これらのリスクが抑制されることが示されている⁹。

一方、顕性アルブミン尿と腎機能低下(男性1.2～2.5 mg/dL、女性1.0～2.5 mg/dL)を有する進行したDKD患者を対象に実施されたDNETT-Japanでは、集約的治療は腎複合アウトカム(ESKD、血清Cr倍化、死亡)を低下させる傾向にあったが、有意差はなかった¹⁰。進行したDKD患者に対する集約的治療効果については、エビデンスが乏しいのが現状である。以上の結果から、DKD発症・進行抑制を得るためには、正常から微量アルブミン尿の段階から集約的な治療を実施することが望ましいと考えられる。集約的治療は多剤併用療法が必要となる場合があり、実施に当たっては費用対効果も考慮する。

糖尿病患者においては、DKDの発症・進行抑制のために、現行のガイドライン^aで推奨されている血糖(HbA1c 7.0%未満)、血圧(収縮期血圧130 mmHg未満かつ拡張期血圧80 mmHg未満)、血清脂質(LDLコレステロール120 mg/dL未満、HDLコレステロール40 mg/dL以上、中性脂肪150 mg/dL未満(早朝空腹時)、non-HDLコレステロール150 mg/dL未満)を管理目標値とした多因子介入による集約的治療を推奨する。しかしながら、多因子の厳格な治療管理目標値を目指す場合には必然的に投与薬剤数の増加と、投与薬剤に関連した低血糖、過降圧、浮腫、高カリウム血症などのリスクが高まる可能性があることに注意が必要である。そのため、適切な身体・検査所見のモニタリングを行うことと、個々の症例の臨床的背景を十分に勘案し、管理目標値を個別に設定することを推奨する。なお、アルブミン尿を伴わないDKDの発症・進行抑制における集約的治療の有効性はエビデンスが不十分であり、今後の検討課題である。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1990年1月1日～2021年7月29日

検索式：「("diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR "diabetic nephropathies"[Title/Abstract] OR "diabetic nephropathy"[Title/Abstract] OR ("diabetic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "DKD"[Title/Abstract]) OR ("diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "DM"[Title/Abstract]) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("chronic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "CKD"[Title/Abstract] OR "albuminuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[Title/Abstract] OR "macroalbuminuria"[Title/Abstract] OR "proteinuria"[Title/Abstract] OR "albumin excretion"[Title/Abstract] OR "albumin creatinine ratio"[Title/Abstract] OR "ACR"[Title/Abstract] OR "AER"[Title/Abstract])) AND (((("intensified"[Title/Abstract] OR "intensifies"[Title/Abstract] OR "intensify"[Title/Abstract] OR "intensifying"[Title/Abstract]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[Title/Abstract] OR "therapies"[Title/Abstract] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "therapy s"[Title/Abstract]) OR ("multifactorial"[Title/Abstract] AND ("intervention s"[Title/Abstract] OR "interventions"

[Title/Abstract] OR "interventive"[Title/Abstract] OR "methods"[MeSH Terms] OR "methods"[Title/Abstract] OR "intervention"[Title/Abstract] OR "interventional"[Title/Abstract])) AND (((("english"[Language] OR "japanese"[Language]) AND 1990/01/01:2021/07/29 [Date - Publication]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))]

本検索式に加えて重要と思われる論文のハンドサーチを行った。

参考文献

- a. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂, 2019.

引用文献

1. Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017 ; 5 : 951-64.
2. Ueki K, et al. Kidney Int. 2021 ; 99 : 256-66.
3. Tu ST, et al. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 155-61.
4. Fogelfeld L, et al. J Diabetes Complications 2017 ; 31 : 624-30.
5. Oellgaard J, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 982-8.
6. Perkins BA, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 2285-93.
7. Hsieh MC, et al. Eur J Clin Invest 2011 ; 41 : 870-8.
8. Araki S, et al. Diabetes 2005 ; 54 : 2983-7.
9. Gaede P, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.
10. Shikata K, et al. J Diabetes Investig 2021 ; 12 : 207-16.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ 4-5

DKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？

【推奨】 DKD患者に対して、腎予後の改善が期待されるため、SGLT2阻害薬の投与を推奨する【A1】。

【解説】

SGLT2(Sodium-glucose cotransporter 2)阻害薬は近位尿細管でのグルコースの再吸収を阻害することにより血糖降下作用をもたらす薬剤として開発されたが、CVDイベントに関する安全性を評価した複数の臨床試験において腎保護・心保護効果が示され、注目を集めている。SGLT2阻害薬のDKDにおける腎アウトカムを評価したRCTを対象としたSR・メタアナリシスを行った。2021年12月末までで9編のRCTが抽出された(EMPA-REG¹, CANVAS Program², DECLARE-TIMI 58³, CREDENCE^{4,5}, DAPA-CKD^{6,7}, DAPA-HF^{8,9}, VERTIS CV¹⁰, EMPEROR-Reduced¹¹, SCORED¹²)。ESKDに対する確立されたサロゲートエンドポイントである血清Cr倍化あるいはeGFR 40%低下のみでなく(HR 0.61, 95%CI 0.55~0.67, I²=0%), 透析導入・ESKDをアウトカムとした場合でも33%のリスク低下が得られている(HR 0.67, 95%CI 0.55~0.82, I²=0%)。SGLT2阻害薬の血糖降下作用は腎機能が低下すると減弱することが知られているが、腎機能低下が進行した患者(eGFR30~60 mL/分/1.73 m²)を対象とした場合でも腎保護効果は維持されている。また、CREDENCE試験におけるHbA1c 7%未満の集団や⁵、非糖尿病患者を含むDAPA-CKD試験においても腎保護効果が示されており^{6,7}、血糖降下作用と独立した効果が示唆されている。作用機序として、尿細管糸球体フィードバック機構による糸球体過剰濾過の適正化が指摘されている。近位尿細管におけるグルコースとNaの再吸収が抑制され、遠位尿細管の緻密斑へ到達するNa, Clが増加することで、輸入細動脈の拡張が是正される。実際に臨床試験においてeGFRは初期に一過性に低下し、その後は安定した推移をたどることが示されている。このほか、近位

尿細管細胞における低酸素状態の緩和、酸化ストレス・線維化の抑制、血圧低下や体重減少効果、sodium hydrogen exchanger(NHE)に対するオフターゲット効果など、さまざまな作用機序が提唱されている^e。

DKD患者で尿アルブミン300 mg/gCr以上かつeGFR 30 mL/分/1.73 m²以上の場合は有効性が示されているが、それ以外の症例では議論の余地がある。先行する6試験においてeGFR 30 mL/分/1.73 m²未満の症例は除外されており、腎不全期の患者における効果は一定の見解がない。2020年のKDIGOのガイドラインにおいては、eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満ではSGLT2阻害薬を開始しないことが示されていたが^e、それ以降にDAPA-CKD試験など、さらに腎機能が低下した症例を組み入れた臨床試験が報告されており、2022年のADAのガイドラインではeGFR 25 mL/分/1.73 m²以上のDKDにおいてSGLT2阻害薬開始が推奨されている^f。eGFR 25 mL/分/1.73 m²未満の症例でのSGLT2阻害薬の開始については、有効性、安全性のいずれについても今後の検討課題である。また、尿アルブミン300 mg/gCr未満の症例はCREDENCE試験では除外され、DAPA-CKD試験では尿アルブミン200 mg/gCr未満は組み入れられていない。一方、DECLARE-TIMIでは動脈硬化性CVD既往を有する、あるいは高リスクな集団を対象としているが、尿アルブミン300 mg/gCr未満で層別化した場合も腎保護効果が得られている。また、わが国のリアルワールドデータを用いたJ-CKD-DB-Ex研究においても蛋白尿の有無にかかわらずeGFR 50%低下あるいはESKDのリスクが低下することが示されており¹³、今後の知見の集積が待たれる。

解析可能な7試験においてSGLT2阻害薬による重症低血糖はプラセボと比較し、少なく(RR 0.83,

95%CI 0.73 ~ 0.95, I2=0%), DAPA-CKD, DAPA-HF, EMPEROR-Reducedにおける非糖尿病患者で重症低血糖は認めず, SGLT2阻害薬は比較的低血糖リスクが低い経口血糖降下薬に位置づけられている。糖尿病ケトアシドーシス(DKA)はDECLARE-TIMI 58試験, SCORED試験においてプラセボに比べ有意に増加がみられた。SGLT2阻害薬内服中のDKAは高血糖を伴わないことがあり(正常血糖ケトアシドーシス), 尿ケトン体のモニタリングを要する。また, DKAリスクのため術期では術前3日前からの休薬が推奨されている^b。個々の症例では浸透圧利尿による脱水に注意する必要があるが, AKIの発症リスクについてはむしろ低下することが示されている^{e, 14}。また, 性器感染症については注意が必要である。下肢切断はCANVAS Program試験においてプラセボと比較し有意に増加していたが, 他試験では差を認めていない。そのほか, 75歳以上の高齢者もしくは65歳以上で, 老年症候群(サルコペニア・認知機能低下・ADL低下など)がある場合には慎重に投与するように注意喚起がなされている^b。

1型糖尿病においてもイプラグリフロジン, ダパグリフロジンの2剤が承認されているが, 前述のようにDKAへの十分な注意が必要と思われる。DEPICT-1試験とDEPICT-2試験のプール解析で尿アルブミンの改善が示されており¹⁵, 心保護・腎保護効果について2型糖尿病と同様に期待されるが, 前述の9つのRCTではいずれも1型糖尿病患者は除外されており, 今後の報告が待たれる。

血糖降下作用とそれ以外の機序でDKDの進行を遅らせるため, eGFR 25 mL/分/1.73 m²以上かつ顕性アルブミン尿を呈する2型糖尿病のすべての患者において投与が考慮される。腎機能が高度に低下している症例, 正常から微量アルブミン尿, 1型およびそのほかの糖尿病におけるDKDにおいても有効性が期待されるが, 今後のエビデンスの集積に応じて適応を考慮する必要がある。

文献検索

データベース: PubMed

期間: 2010年1月~2021年12月

検索式: ["diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR "diabetic nephropathies"[Title/Abstract] OR "diabetic nephropathy"[Title/Abstract] OR (("diabetic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "diabetic kidney disease"[Title/Abstract] OR "DKD"[Title/Abstract]) OR (("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic"[Title/Abstract] AND "kidney"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR "CKD"[Title/Abstract] OR ("glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "eGFR"[Title/Abstract]) OR ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[Title/Abstract] OR "proteinuria"[Title/Abstract] OR "albumin excretion"[Title/Abstract] OR "albumin creatinine ratio"[Title/Abstract] OR "ACR"[Title/Abstract] OR "AER"[Title/Abstract])) AND ("diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "DM"[Title/Abstract])) AND ("sodium-glucose transporter 2"[MeSH Terms] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "gliflozin*"[Title/Abstract] OR "SGLT2"[Title/Abstract] OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[Title/Abstract]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[Title/Abstract]) OR ("canagliflozin"[Supplementary Concept] OR "canagliflozin"[Title/Abstract]) OR ("ipragliflozin"[Supplementary Concept] OR "ipragliflozin"[Title/Abstract]) OR ("ertugliflozin"[Supplementary Concept] OR "ertugliflozin"[Title/Abstract]) OR ("tofogliflozin"[Title/Abstract] OR "6 4 ethylphenyl methyl 3 4 5 6 tetrahydro 6 hydroxymethyl spiro isobenzofuran 1 3h 2 2h pyran 3 4 5 triol"[Supplementary Concept]) OR ("luseogliflozin"[Title/Abstract] OR "1 5 anhydro 1 5 4 ethoxybenzyl 2 methoxy 4 methylphenyl 1 thioglucitol"[Supplementary Concept]) OR ("sotagliflozin"[Title/Abstract] OR "2s 3r 4r 5s 6r 2 4 chloro 3 4 ethoxybenzyl phenyl 6 methylthio tetrahydro 2h pyran 3 4 5 triol"[Supplementary Concept]) OR ("remogliflozin etabonate"[Title/Abstract] OR "remogliflozin etabonate"[Supplementary Concept]) OR ("sergliflozin etabonate"[Title/Abstract] OR "sergliflozin etabonate"[Supplementary Concept])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

"trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND ("english"[Language] OR "japanese"[Language]) AND 2010/01/01:2021/12/31 [Date - Publication])]

DAPA-HFを除くRCT8試験の結果を得た。SGLT2阻害薬に関する主要な試験と考え、DAPA-HFをハンドサーチで追加した。EMPEROR-Preservedは糖尿病に関する層別化解析がまだ発表されておらず、含まれていない。いくつかの重要な観察研究の結果をハンドサーチで追加した。

参考文献

- a. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂, 2019. <http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/gl/GL2019-05.pdf> 2022.4.1 アクセス
- b. SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation. http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf 2022.04.01 アクセス
- c. KDIGO Diabetes Work Group. *Kidney Int* 2020 ; 98 : S1–115.
- d. Zoungas S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 ; 16 : 631–3.

- e. Tuttle KR, et al. *Diabetes* 2021 ; 70 : 1–16.
- f. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022 ; 45(suppl 1) : S175–84.

引用文献

1. Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 323–34.
2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644–57.
3. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 347–57.
4. Perkovic V, et al. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2295–306.
5. Cannon CP, et al. *Circulation* 2020 ; 141 : 407–10.
6. Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436–1446.
7. Persson F, et al. *Diabetes Care* 2021 ; 44 : 1894–7.
8. McMurray JJV, et al. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1995–2008.
9. Petrie MC, et al. *JAMA* 2020 ; 323 : 1353–68.
10. Cannon CP, et al. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1425–35.
11. Anker SD, et al. *Circulation* 2021 ; 143 : 337–49.
12. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 129–39.
13. Nagasu H, et al. *Diabetes care* 2021 ; 44 : 2542–51.
14. Nadkarni GN, et al. *Diabetes care* 2017 ; 40 : 1479–85.
15. Groop PH, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 ; 8 : 845–54.

* * *