

# 1. CKD 合併糖尿病患者の管理 1

## 尿アルブミン測定, 血糖管理目標

### Points

- DKD は新規透析導入原疾患の第 1 位である。
- 尿アルブミン測定は DKD の診断や予後判定をするうえで重要な検査項目であり、定期的な測定が推奨される。
- 厳格な血糖マネジメントは DKD の発症や進展を抑制することが期待できる。
- DKD では治療に伴う低血糖のリスクや併存症への影響を考慮し、HbA1c 7.0 未満を目安としながらも、血糖マネジメントに関する目標は個別に設定する。
- 正常～微量アルブミン尿の段階から集約的治療を実践することが、DKD の発症・進展や心血管イベントリスクの低減につながることを期待できる。

### はじめに

DKD (diabetic kidney disease) の訳語は、日本腎臓学会と日本糖尿病学会の両学会において「糖尿病関連腎臓病」とすることとなった。今までは DKD の訳語として「糖尿病性腎臓病」が用いられてきたが、「糖尿病性腎症」と「糖尿病性腎臓病」は、いずれも「糖尿病性」が語頭にあるため、糖尿病の関与に違いが感じられず、DKD が「糖尿病性腎症」と同様に「糖尿病によって本質的に発症している」との誤解を招く。一方「糖尿病関連腎臓病」とすると、糖尿病、糖尿病に関連する病態、併存疾患、あるいは治療の影響など、その関連の程度にかかわらず包含するという意図が伝わり、非典型的な症例も含めた概念として理解しやすくなる。そこで本「CKD 診療ガイド 2024」では「糖尿病関連腎臓病」という訳語を用いた。

### I. 尿アルブミン測定の意義

- ・尿アルブミン測定は DKD 早期診断に不可欠である。DKD の病期分類は、尿アルブミンと eGFR の値を組み合わせる (表)。

- ・DKD の早期診断、予後判定、治療効果判定に尿アルブミン測定が重要である。
- ・DKD においてアルブミン尿の増加は末期腎不全・透析導入のリスクを増加させる。アルブミン尿を低下させると末期腎不全・透析導入のリスク減少につながる。

### II. 尿アルブミン測定で注意すべきポイント

- ・尿アルブミンは変動することがあり、複数回の測定をすることが望ましい。
- ・尿アルブミン定量は尿中アルブミンを尿中クレアチニンで除して補正する (mg/gCr)。30 mg/gCr 以上が微量アルブミン尿、300 mg/gCr 以上が顕性アルブミン尿である。
- ・早期診断のため、糖尿病患者には少なくとも半年に 1 回は尿アルブミン定量検査を実施する。
- ・DKD の診断確定後の定期的な尿アルブミン定量の測定は 3 カ月に 1 回を目安とする。
- ・DKD ではアルブミン尿が陰性であっても腎機能低下を示すことがある。

表 糖尿病性腎症病期分類 2023<sup>注1</sup>

病期	尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR, mg/g) あるいは 尿中蛋白・クレアチニン比 (UPCR, g/g)	推算糸球体濾過量 (eGFR, mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>注3</sup>
正常アルブミン尿期 (第1期) <sup>注2</sup>	UACR 30 未満	30 以上
微量アルブミン尿期 (第2期) <sup>注4</sup>	UACR 30～299	30 以上
顕性アルブミン尿期 (第3期) <sup>注5</sup>	UACR 300 以上あるいは UPCR 0.5 以上	30 以上
GFR 高度低下・末期腎不全期 (第4期) <sup>注6</sup>	問わない <sup>注7</sup>	30 未満
腎代替療法期 (第5期) <sup>注8</sup>	透析療法中あるいは腎移植後	

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。また評価の際には、腎症病期とともに、付表を参考として慢性腎臓病 (CKD) 重症度分類も併記することが望ましい。

注2：正常アルブミン尿期は糖尿病性腎症の存在を否定するものではなく、この病期でも糖尿病性腎症に特有の組織変化を呈している場合がある。

注3：eGFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外のCKDが存在しうするため、他のCKDとの鑑別診断が必要である。なお血清クレアチニンに基づくeGFRの低下を認めた場合、血清シスタチンCに基づくeGFRを算出することで、より正確な腎機能を評価できる場合がある。

注4：微量アルブミン尿を認めた患者では、糖尿病性腎症早期診断基準 (糖尿病 48：757-759, 2005) にしたがって鑑別診断を行ったうえで、微量アルブミン尿期と診断する。微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の早期診断に必須のバイオマーカーであるのみならず、顕性アルブミン尿への移行および大血管障害のリスクである。GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上であっても微量アルブミン尿の早期発見が重要である。

注5：顕性アルブミン尿の患者では、eGFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 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6：CKD重症度分類 (日本腎臓学会, 2012年) との表現を一致させるために、旧分類の「腎不全期」を「GFR高度低下・末期腎不全期」とした。

注7：GFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例は、UACRあるいはUPCRにかかわらず、「GFR高度低下・末期腎不全期」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CKDとの鑑別診断が必要である。

注8：CKD重症度分類 (日本腎臓学会, 2012年) との表現を一致させるために、旧分類の「透析療法期」を腎移植後の患者を含めて「腎代替療法期」とした。

### Ⅲ. 血糖マネジメントの目標値

- ・HbA1c 7.0%未満にマネジメントすることにより、DKDの発症や進展を抑制することが期待できる。
- ・HbA1c 7.0%未満にマネジメントすることで網膜症など細小血管合併症の進展抑制が期待でき

る。しかしながら、重症低血糖や心血管イベントのリスクが高い症例も多く存在するため、一律の推奨は行わない。治療内容や併存症など患者背景に応じて個別に設定する (図)。

- ・血糖マネジメントの指標としてグリコアルブミンの測定も活用する。
- ・インスリン使用患者では持続血糖モニターを適

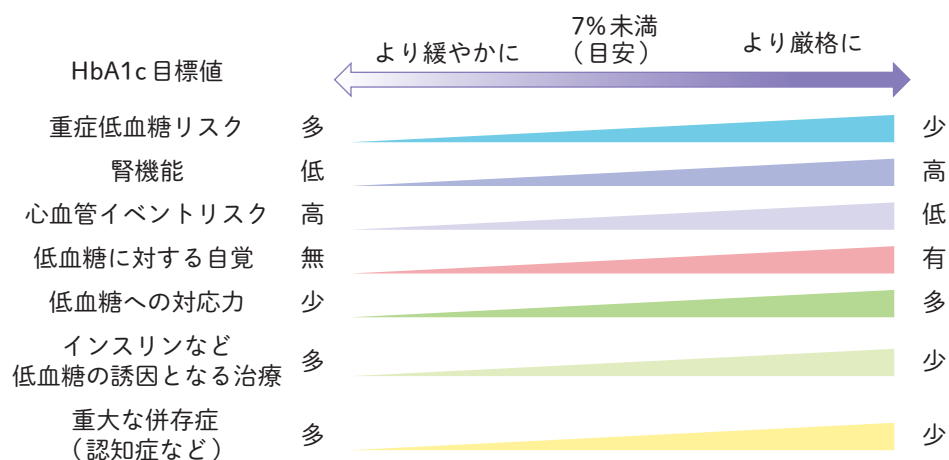


図 DKD における血糖マネジメントの考え方

HbA1c 7%未満を目安として、重症低血糖や心血管イベントリスクなどの患者背景を考慮して目標値を個別に設定する。

宜使用する。血糖変動の評価や低血糖の検出に有用である。

#### IV. 血糖マネジメントにおいて注意すべきポイント

- 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 が偽性低値を示すことがある。
- 低アルブミン血症を呈する場合、グルコアルブミンが低値を示すことがあり、結果の解釈には注意を要する。
- 厳格な血糖マネジメントはアルブミン尿の抑制に対しては有効であるが、腎機能に与える影響

は確立されていない。

- DKD の発症、進展を抑制するためには集約的治療が推奨される。集約的治療には血糖、血圧、脂質の厳格なコントロールに加えライフスタイル介入（食事療法、運動療法、禁煙指導）が含まれる。
- 正常～微量アルブミン尿の段階から集約的治療を開始するべきである。
- 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。

## 2. CKD 合併糖尿病患者の管理 2

### 薬剤：利尿薬，降圧薬，SGLT2 阻害薬

#### Points

- DKD 患者において SGLT2 阻害薬は第一選択薬である<sup>1</sup>。
- 蛋白尿を有する高血圧症に対しては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を投与する。
- 降圧目標が達成されない場合には、Ca 拮抗薬や利尿薬の併用を行う。
- アルブミン尿が持続し、降圧目標が達成されない場合に、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）を投与する。
- 血糖マネジメントのため、病態に応じて血糖降下薬を併用するが、GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果が期待できる。

#### I. DKD 患者における SGLT2 阻害薬

- ・ DKD 患者においてはエビデンスを有する SGLT2 阻害薬（カナグリフロジン，ダパグリフロジン，エンパグリフロジン）を積極的に投与する。微量アルブミン尿・顕性アルブミン尿を呈し、アルブミン尿が多い患者ほど有効性が高く、正常アルブミン尿患者でもある程度の有効性が期待される。
- ・ SGLT2 阻害薬は eGFR 20 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上の患者に投与するが、eGFR 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満では新規に開始しない。継続して eGFR 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満となった場合でも、副作用に注意しながら継続する。
- ・ SGLT2 阻害薬投与開始後早期に eGFR の低下を認めるため、開始 2 週間～2 カ月程度に eGFR を評価し、その後も eGFR が維持され、アルブミン尿が抑制されていることを確認する。
- ・ SGLT2 阻害薬は肥満、高血圧、高尿酸血症、貧血、高カリウム血症を改善することが期待される。
- ・ 1 型糖尿病患者においてはインスリン療法が基本であるが、血糖管理目的で SGLT2 阻害薬を

併用する場合や、肥満やインスリン抵抗性を有する患者で併用する場合も想定され、病態に応じて適応を考慮する。

#### II. DKD 患者における降圧薬

- ・ 蛋白尿を有する DKD 患者に高血圧症を合併した場合には、ACE 阻害薬または ARB を投与する。ACE 阻害薬と ARB の併用は効果がなく、高カリウム血症や急性腎障害のリスクを増加させる。
- ・ 蛋白尿のない DKD 患者に高血圧を合併した場合には RA 系抑制薬に加え、Ca 拮抗薬や利尿薬が第一選択となる。
- ・ SGLT2 阻害薬投与と同様、開始後早期に eGFR を測定し、その後も eGFR が維持されアルブミン尿が抑制されていることを確認する。血清 K 値が 5.5 mEq/L 以上の場合は減量を考慮し、6.0 mEq/L 以上の場合には中止を考慮する。
- ・ ACE 阻害薬/ARB と SGLT2 阻害薬の併用は推奨される。
- ・ 降圧目標が達成されない場合には、RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬や利尿薬の併用を行い、外来血圧 130/80 mmHg 未満、家庭血圧 125/75 mmHg

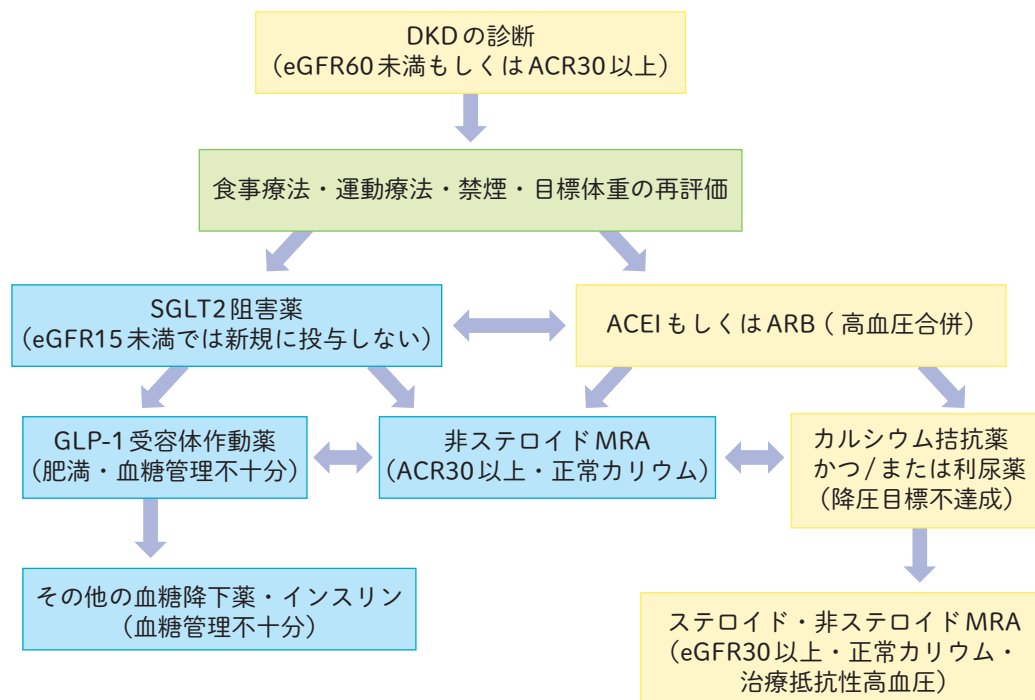


図 糖尿病関連腎臓病 (DKD) の治療

青色  が2型糖尿病, 黄色  がすべての糖尿病 (1型+2型) を示す. 緑色  は個々の症例で判断する.

ACE阻害薬: angiotensin converting enzyme 阻害薬, ACR: albumin creatinine ratio (mg/gCr), ARB: angiotensin I receptor blocker, GLP-1: glucagon like peptide-1, eGFR: estimated glomerular filtration rate (mL/分/1.73m<sup>2</sup>), MRA: mineral corticoid receptor antagonist, SGLT2: sodium glucose transporter 2.

未満を目指す.

- ACE阻害薬/ARBが投与され血清Kが正常の患者で, 微量アルブミン尿・顕性アルブミン尿を呈する場合, 非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) の投与を考慮する. フィネレノンがCKD合併2型糖尿病を, エサキセレノンが高血圧症を適応症としている. eGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の場合, フィネレノンは10 mg/日から, エサキセレノンは1.25 mg/日の少量から開始して, 血清K値, eGFRに応じて増量する.

### Ⅲ. DKD患者における血糖降下薬

- わが国の2型糖尿病患者はDPP-4阻害薬, メトホルミンを内服している場合が多い. 2型糖

尿病DKD患者において, メトホルミンの1日最高用量は45 ≤ eGFR < 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>で1,500 mg, 30 ≤ eGFR < 45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>で750 mgとして, eGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満で中止する (表●).

- デュラグルチド, リラグルチド, セマグルチドは腎機能にかかわらず, また末期腎不全患者でも投与可能である. 2型糖尿病DKD患者を対象とした臨床試験の結果は報告されていないが, アルブミン尿を抑制する効果が期待できる. 2型糖尿病患者で肥満とCKDを合併していて, 減量が必要な場合よい適応である.

#### 引用文献

- Navaneethan SD, et al. Ann Intern Med 2023; 176: 381-387.

表● CKD ステージ G4 以降における糖尿病治療薬

経口糖尿病治療薬		
α グルコシダーゼ阻害薬		用量調節不要，ただしミグリトールは慎重投与
チアゾリジン誘導体		禁忌
SU 薬		禁忌
ビグアナイド薬		禁忌
グリニド系	ナテグリニド	禁忌
	ミチグリニド	慎重投与
	レパグリニド	慎重投与
DPP-4 阻害薬	アログリプチン	慎重投与，用量調節 6.25 mg に減量
	ビルダグリプチン	慎重投与，用量調節 50 mg に減量
	シタグリプチン	禁忌
	リナグリプチン	用量調節不要
皮下注の糖尿病治療薬		
GLP-1 アナログ	リラグルチド	慎重投与，用量 0.3～0.9 mg
	エキセナチド	禁忌
インスリン製剤		投与量の調節