

## 第9章 糖尿病性腎症

### 他学会による査読意見

日本糖尿病学会 (理事・宇都宮一典: 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科)

回答

以下の部分は指示に従い改訂致しました。

CQ1 P2

腎および心血管障害が進行することが示されている<sup>4)</sup>

CQ5 P17

ジルチアゼム投与にくわえて

CQ7 P25

ステージ別で検討したサブ解析では

非致死性脳卒中には降圧により発症抑制効果

その他の部分についてもご指摘いただきました点を修正させて頂きました。

日本腎臓病薬物療法学会 (理事長・平田純生: 熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

日本腎臓病薬物療法学会の複数の評議員数名でみせていただきました。薬剤師ですので病態に関して強くないこと、あるいは失礼な表現が多々あるかもしれません。また、些細な事を取り上げていることもあり、気分を害されるかもしれません。しかし、このようなガイドラインを見せていただくだけでも我々にとっては、非常に勉強になりました。心より感謝申し上げます。

**CQ4: 糖尿病腎症における血糖コントロールの第一選択薬は何が推奨されるか?**

※薬品名・分類名は、糖尿病学会、CKD診療ガイドにあわせました。

※チアゾリジン系薬→チアゾリジン薬、メトホルミン→メトホルミン(いずれも下記以外に数カ所あり)

P.12 【背景・目的】の1-2行目: 経口糖尿病薬(SU薬, チアゾリジン系薬, ビグアナイド,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬・インクレチン関連薬など) → 経口糖尿病薬(SU薬, チアゾリジン系薬, ビグアナイド薬,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬<sup>+</sup>, インクレチン関連薬など)

P.12 【解説】中に数カ所あり: チアゾリジン系薬→チアゾリジン薬

P.12 【解説】中に数カ所あり: メトホルミン→メトホルミン

P.12 【解説】6行目: インスリン<sup>+</sup>SU薬→インスリン、SU薬

Page12 7行目

糖尿病の薬物療法としては、インスリン療法と経口糖尿病薬(…  
他の箇所との語句の統一が適切と考えられます。経口糖尿病薬⇒経口血糖降下薬。

回答:上記のご指摘の点に関しまして修正と語句の統一をさせて頂きました。

P.12【解説】10行目:グリクラジドMR薬を基本として→ グリクラジドMR薬(グリクラジドの徐放性製剤:本邦未発売)を基本として

回答:修正と追加をさせて頂きました。

Page12 line29

さらに、ACCORD では、強化療法群での血糖降下治療薬に制限はなく、…  
他の箇所との語句の統一が適切と考えられる。血糖降下治療薬⇒血糖降下薬。

回答:修正させて頂きました。

P.13【解説】9行目:腎機能低下による薬物代謝動態が変化し、低血糖の危険が高まるため、注意が必要である→ 腎機能低下により薬物代謝動態が変化し、低血糖の危険性が高まるため、注意が必要である

回答:以下のように修正と必要と思われる文章を追加致しました。“顕性腎症後期以降では、腎での糖新生の低下、腎機能低下による薬物動態の変化、腎におけるインスリン代謝の低下などにより低血糖の危険が高まるため注意が必要である”

P.13【解説】10-11行目:経口糖尿病薬としては、腎排泄性のSU薬・グリニド薬は慎重投与あるいは減量が望ましく、→経口血糖降下薬としては、活性代謝物を有するSU薬(グリベンクラミド、アセトヘキサミド)、グリニド薬のうちナテグリニドの3薬剤は腎不全患者では活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすい。本邦において、すべてのSU薬は重篤な腎機能障害のある患者に禁忌であり、グリニド薬のうちナテグリニドは活性代謝物が蓄積するため、透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者に禁忌である。SU薬はクロルプロパミドの尿中排泄率が20%あるいは47%と報告によって異なりますが、この薬物以外は尿中排泄率はほぼゼロに近い値であり、明らかな腎排泄型SU薬はありません。グリニド系もナテグリニドが5~16%とやや高いもののすべて腎排泄性ではありません。したがって「腎排泄性の」という表現は不適切と言えます。

尿中に代謝物として排泄される薬物、つまり尿中回収率が高い薬物であっても、まず肝代謝によって消失しているため、肝代謝性薬物に分類されます。ただしSU薬・グリニド薬によって分泌が促進されたインス

リンは34%が腎で代謝を受けますので腎不全患者では低血糖が遷延しやすいです。もう1つ付け加えますとグリベンクラミド、アセトヘキサミド、ナテグリニドの活性本体は未変化体ですが(プロドラッグではありません)、これらは代謝物に血糖降下作用があり、代謝物は親化合物よりも親水性が増しているため、腎不全患者では特に低血糖が遷延しやすく、腎不全では特に要注意の薬物です。

Inoue T, et al: Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. Clin Nephrol 60: 90-95, 2003 (レベル4)

Black WD, Acchiardo SR.: Acetohexamidhypoglycemia: treatment by peritoneal dialysis. South Med J70:1240-1241, 1977 (レベル5)

Harrower AD: Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. Clin Pharmacokinet 31: 111-119, 1996 (レベル6)

回答：上記のご指摘を踏まえ、以下のように文章の変更をさせていただきました。“経口血糖降下薬のうち本邦においては、すべてのSU薬は重篤な腎機能障害のある患者には禁忌である。その中でも特にグリベンクラミド、アセトヘキサミドはそれら薬剤の活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすい。また、速効型インスリン分泌促進薬のうちナテグリニドも腎不全患者ではその活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすいため禁忌である。”

Page13 line17

インクレチン関連薬は種類により腎機能障害にあわせて減量投与(ビルダグリプチン, アログリプチン, エキセナチド), 高度腎機能障害では禁忌(シタグリプチン, エキセナチド), いずれの腎機能でも容量調節の必要なし(リナグピプチン, テルネグリプチン, リラグルチド)とされているが, …

シタグリプチンは添付文書上に中等度腎機能障害( $30 \leq \text{Ccr} < 50$ )において減量投与の記載があり、腎機能障害にあわせて減量投与のグループに含まれると考えられます。

容量調節は用量調節の、リナグピプチンはリナグリプチンの、テルネグリプチンはテネリグリプチンの誤字とそれぞれ考えられます。

回答：ご指摘の点の修正をさせていただきました。

腎機能低下患者ではSU薬とインクレチン関連薬の併用で低血糖が発生しやすいことについての注意喚起も必要かもしれません。

回答：SU薬は腎機能低下時には禁忌と記載させて頂きましたので、この点は今回は入れないこととさせていただきます。

#### CQ5

P.16 【解説】33行目：ジルチアゼム投与くわえて→ ジルチアゼム投与に加えて

回答;指示に従い改訂しました。

#### CQ6

※薬品名・分類名は、CKD診療ガイドにあわせますか？ RA系阻害薬→RAS阻害薬

対応;今回は全文を通してRA系阻害薬に統一しております。

P.19 【解説】4行目：テルミサルタン投与が容量依存性に顕性アルブミン尿への移行を抑制した7) → テルミサルタン投与が用量依存性に顕性アルブミン尿への移行を抑制した7)

回答;指示に従い改訂しました。

P.20 【解説】24-25行目+ 27行目+ 33行目の3か所：アムロジン → アムロジピン

対応;指示に従い改訂しました。

P.21 【解説】4-7行目:また、テルメサルタンとオルメサルタンによるARB間での比較検討では、52週の観察期間で、血圧低下には両群間で差はなかったが、尿アルブミン低下率はロサルタンに比しテルミサルタンで強かった24) → テルミサルタンと~~オルメサルタン~~ロサルタン(24の文献を見ると、おそらくロサルタンだと推測)によるARB間での比較検討では、…

回答;指示に従い改訂しました。

#### CQ7

P.23 【解説】11 行目:1,715 例を対象とした、イルベサルタンあるいはアムロジン投与による検討では→ 1,715 例を対象とした、イルベサルタンあるいはアムロジピン投与による検討では

回答;指示に従い改訂しました。

## CQ8

P.26 3行目:【推奨グレード:B】(保健適用外) → (保険適応外)

回答;指示に従い改訂しました。

Page26 line31 このように、正常血圧の2型糖には、・・・→2型糖尿病の誤字と考えられる。

回答;指示に従い改訂しました。

P.27 2行目:ACEIであるペリンドプリルと利尿剤であるイミダゾドの→ACE阻害薬であるペリンドプリルとインダパミド (ACE阻害薬は他とあわせた)

回答;指示に従い改訂しました

## CQ10

P.33 3行目:スタチン薬→スタチン

回答:ご指摘の点の修正をさせていただきました。

## 日本薬剤師会(常務理事・宮崎長一郎)

### CQ4の解説

腎機能低下による薬物代謝動態が変化し→腎機能低下により薬物動態が変化し  
容量調節→用量調節

リナグピプチン→リナグリプチン

テルネグリプチン→テネリグリプチン

ミグリトールは50~100%が未変化体のまま吸収され→ミグリトールは約60%が未変化体のまま吸収され (※インタビューフォームより引用)

回答:ご指摘いただきました点に関しまして修正させていただきました。

CQ8の解説中の「なお、アリスキレンとRAS阻害薬の併用により、高カリウム血症・腎機能低下・脳梗塞の頻度が増加する可能性があり注意が必要である」の記載は他の

項目でも述べられているように、糖尿病患者では原則併用禁忌であることを述べるべきであると考える。

回答：

A；指摘に従い，以下のように改訂しました

可能性があり注意が必要である原則併用禁忌である。

## 指定査読者の査読意見

馬場園哲也:東京女子医科大学糖尿病センター内科

糖尿病性腎症；性を入れるかどうかの統一

回答：入れるで統一

### CQ1 P1

早期診断に有用か を 腎予後や心血管障害を予測する上で有用か に変更するよ  
うにとのコメント

回答；CQ は簡易で分かりやすい現状のままとする。なお、解説の冒頭に “アルブ  
ミン尿と eGFR の糖尿病性腎症早期診断における有用性については、アルブミン尿と  
eGFR が腎予後や心血管障害を予測できるかという観点から検討した” と明記し、本  
CQ に対する解説の視点を明らかに示してある。

アルブミン尿の測定は**必須**である。(指示に従い改訂)

また心血管イベント予測 の前で改行， (指示に従い改訂)

### P2

症例をアルブミン尿で 12.5 mg/L **未満**，12.5～30 mg/L，31～299 mg/L， 300 mg/L  
**以上**に群分けして (指示に従い改訂)

腎症の診断が予後判定に重要である 以後の文を削除 (指示に従い改訂)

カットオフ値，**さらにはその性差**については (指示に従い追記)

15 ～150  $\mu\text{g}/\text{分}$  ；打ち出す際の変換の違いか？原本の画面上は指示通り。

**糸球体過剰濾過** (指示に従い追記)

**アルブミン尿**の有無に関わらず (指示に従い改訂)

同様の結果が日本人の **2 型糖尿病患者を対象としたコホート研究からも報告されて  
いる<sup>7)</sup>**。(指示に従い追記，文献追加)

### P3

同様の結果が日本人の**2型糖尿病患者を対象としたコホート研究からも報告されてい  
る<sup>7)</sup>**。(指示に従い追記，文献追加，NDTは本文中の正常アルブミン尿低eGFRのデータが無い  
ため採用せず)

早期の腎症が存在する可能性があり (早期の腎症に改訂)

早期の腎症の判定基準 (早期の腎症に改訂)

CQ5 P16

(11g/日)としたところ (指摘により改訂)

アルブミン排泄量が 10~200  $\mu$ g/分 (元原稿は~と指示通り)

ジルチアゼム投与にくわえて (指示に従い改訂)

CQ6 P19

プラセボに対して収縮期血圧低下とともに (指摘により改訂)

P20

テルミサルタン投与が用量依存性 (指示に従い改訂)

微量アルブミン尿への進展は、それぞれプラセボより悪化および同程度であった (指摘により改訂)

アリスキレンの用量依存性 (指示に従い改訂)

P21

ALTITUDE 試験の中間解析において (指示に従い削除)

~~非致死性脳卒中、~~腎合併症、 (指指示に従い削除)

しかしながら、RA 系阻害薬と他剤との同等性を示した結果もある (指示に従い改訂)

P22

ACE 阻害薬 (指摘により改訂)

P23

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 337-414. (指示に従い追加)

CQ7 P25

サブ解析では (指示に従い改訂)

CQ8 P27

正常血圧の 2 型糖尿病 (指示に従い改訂)

P28

イミダパミド (指示に従い改訂)

収縮期血圧 120mmHg 未満 (指示に従い追記)

アリスキレンとロサルタンの RA 系 (指示に従い改訂)

アリスキレンと RA 系阻害薬 (指示に従い改訂)

増加する可能性があり原則併用禁忌である。 (指示に従い改訂)

CQ9

回答：たんぱく質制限の項に関しましては、CKD と栄養の項と整合性をもたせるべく、以下のように文章の変更を致しました。

“【推奨グレード：B】たんぱく質摂取制限は、糖尿病性腎症の進展を抑制するエビデンスに乏しいが、一定の腎症抑制効果が期待できる可能性はあるため推奨される。ただし、たんぱく質の制限量は個々の病態、リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して設定されるべきである。”

本分の最後の段落：

“以上より、たんぱく質摂取制限の腎症の進展抑制に対する効果は明かではない（特に2型糖尿病）。しかし、たんぱく質摂取制限の腎症の進展抑制に対する効果を否定するものではなく、一定の腎保護効果は期待できる。したがって、CKD ステージ G3: 0.8-1.0g/kg 標準体重、G4: 0.6-0.8g/kg 標準体重のたんぱく質制限を基本として推奨する。超低たんぱく質食(標的たんぱく質摂取 0.5g/kg 標準体重/日未満)については、さらなるエビデンスの蓄積は必要であるが、個々の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して行われるべきと考えられる。”

その他の部分についてもご指摘いただきました点を修正させて頂きました。

CQ2：糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

- ・早期腎症と顕性腎症ではエビデンスレベルが異なりますので、  
「早期腎症の発症・進展を抑制するために、厳格な血糖コントロールを推奨する（グレード A）。顕性腎症以降では、腎症の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はない。」  
とすべきではないでしょうか？

回答：  
推奨グレード A とするだけのエビデンスは明らかではなく（アルブミン尿を評価項目とした場合のエビデンスの蓄積はあるが、腎機能低下に対するエビデンスは明らかではないため）推奨グレードは B のままとして、“【推奨グレード：B】早期腎症の発症・進展の抑制を抑制するため、厳格な血糖コントロールを推奨する。  
さらに、下記の HbA1c の目標値の下に、以下を加えました。  
“顕性腎症以降では、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はない。”

HbA1c の目標値はエビデンスが明らかではないので、記載しなくても良いかと考えます。

回答：  
日本糖尿病学会に血糖コントロール指針において、合併症予防のための目標 HbA1c 7.0%未満と本年中に改定されるとのことであり、糖尿病学会との整合性を考慮して、“【推奨グレード：B】早期腎症では HbA1c の目標値を 7.0% (NGSP) 未満とする。”と致しました。

CQ4:糖尿病性腎症における血糖コントロールの第一選択薬は何が推奨されるか？

「糖尿病腎症前期-早期腎症においては、厳格な血糖コントロールのための治療薬としてインスリンあるいは経口血糖降下薬を推奨する。」

- ・GLP-1 受容体作動薬を除くと、糖尿病の治療薬は経口血糖降下薬とインスリン以外にはありませんから、この文章は意味がなさそうに思います。CQ2 と同じで、血糖

コントロールが有効であることを示していますが、第一選択薬として何が推奨されるかという点においては、エビデンス無しではないでしょうか？早期腎症においては、腎症の有無によって糖尿病治療薬を選択することはないので、この設問は早期腎症に関しては削除して、顕性腎症に限定しては如何でしょうか？

回答：

御指摘の点を踏まえ以下のように変更致しました。“【推奨グレード：B】糖尿病性腎症の発症・進展における糖尿病治療薬間の優劣は明らかではない。早期腎症では個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し、顕性腎症後期以降では、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。”

- ・糖尿病性腎症と糖尿病腎症が混在していますので、統一が必要です。

回答：糖尿病性腎症に統一致しました。