

# 慢性腎臓病の治療 (糖尿病腎症, 貧血管理, 薬物治療の注意点など)

森永裕士<sup>a\*</sup>, 杉山 斉<sup>b</sup>, 榎野博史<sup>a</sup>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 <sup>a</sup>腎・免疫・内分泌代謝内科学, <sup>b</sup>慢性腎臓病対策腎不全治療学

## Clinical practice guidelines and recommendations for diabetic nephropathy, anemia and medication in chronic kidney disease

Hiroshi Morinaga<sup>a\*</sup>, Hitoshi Sugiyama<sup>b</sup>, Hirofumi Makino<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine and Clinical Science, <sup>b</sup>Center for Chronic Kidney Disease and Peritoneal Dialysis, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

### 糖尿病患者における注意

#### 1. CKD からみた糖尿病腎症

糖尿病腎症は最も頻度の高いCKDの一つであり, 糖尿病発症から約10~15年で顕性腎症を発症するとされる。このほかにも糖尿病と腎疾患が合併するケースは存在するが, 本稿では最重要課題である糖尿病腎症の発症・進展の抑制に重点を置いて患者マネジメントについて述べる。

糖尿病腎症は1998年より新規透析導入原因疾患の第一位となり, 以後も増加を続け, 日本透析医学会の統計によると2007年末で43.4%となった(図1)<sup>1)</sup>。糖尿病腎症から透析導入となった患者の5年生存率は40%~50%と他の原疾患と比較して不良である。糖尿病患者において腎症の発症・進展の抑制が急務であるが, 糖尿病腎症においては尿中アルブミンの測定がまだ一般に浸透しておらず, 患者の自覚症状もないため発見が遅れやすい。近年蛋白尿減少効果や腎保護作用を持つレニン・アンギ

オテンシン系(RAS)阻害薬が治療に導入され, CKD患者の腎予後改善が報告されている。糖尿病腎症においても大規模臨床試験にてその有用性が示されつつある。

糖尿病腎症病期分類とCKDステージ分類(表1)は一対一の対応ではないが, 腎症第3期Aと第3期Bの間は腎機能のみに着目すればCKDステージ2と3の間に相当する。糸球体濾過率(GFR)60mL/分/1.73m<sup>2</sup>という数値的な区切りのみならず, これ以前は可逆的と考えら

れている点, そしてこれ以前と以降で血糖コントロール・血圧管理の重要性のウエイトが入れ替わるという点で重要な区切りである。

#### 2. 食事療法・運動療法・生活指導

CKDであっても糖尿病治療の基本は食事療法と運動療法である。腎疾患においては異化予防の観点から必要十分なエネルギー摂取が望ましいが, 日本腎臓学会編のCKD診療ガイド<sup>2)</sup>にて, 糖尿病腎症の病期に応じた具体的数値が示されている。第3期Aまでは25~30kcal/標準体

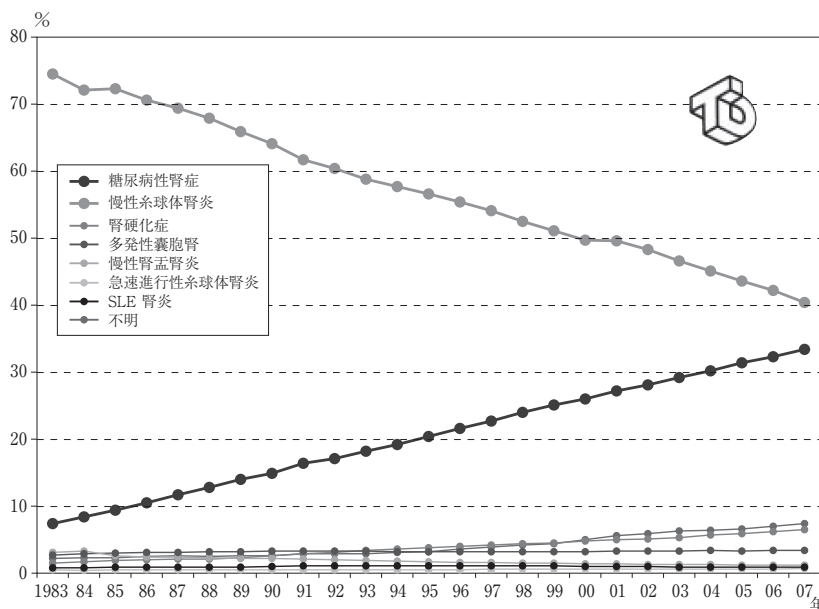


図1 年別透析導入患者の主要原疾患の推移<sup>1)</sup>

平成20年10月受理  
\*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1  
電話: 086-235-7235  
FAX: 086-222-5214  
E-mail: morinaga@md.okayama-u.ac.jp

表1 糖尿病腎症病期分類

糖尿病腎症 病期分類	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)	(参考) CKD ステージ 分類	
	尿蛋白 (アルブミン)	GFR (Ccr)				
第1期 (腎症前期)	正常	高値～正常	びまん性病変 なし～軽度	血糖コントロール	ハイリスク群～ ステージ1	
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常～高値	びまん性病変 結節性病変	軽度～中等度 時に存在	厳格な血糖コントロール 降圧療法	ステージ1
第3期-A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	正常	びまん性病変 結節性病変	中等度 多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧療法・蛋白制限食	ステージ1～2
第3期-B (顕性腎症後期)		低下	びまん性病変 結節性病変	高度 多くは存在	厳格な降圧療法 蛋白制限食	ステージ3～4
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清 Cr 上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧療法 低蛋白食・透析導入	ステージ4～5	
第5期 (透析療法期)	透析療法中			移植	ステージ5 D	

(厚生省糖尿病調査研究報告書：平成3年度，糖尿病性腎症に関する合同委員会報告 一部改変)

重 kg/day，第3期 B 以降は 30～35kcal/標準体重kg/dayであり，この範囲で体格や身体活動量に応じて決定し，血糖コントロールが悪化する場合は運動および薬剤にて補完していくのが良いと考えられる。蛋白制限食は糖尿病腎症の進展を抑制させる可能性があり，腎機能低下があれば0.6～0.8g/標準体重kg/dayまで減少させる。脂質は動脈硬化予防の観点から総摂取量は総エネルギー量の25%以内とする。食塩の摂取量はCKDの立場からは一日当たり6g未満が基本である。

運動療法は，特に2型糖尿病患者においてインスリン抵抗性や肥満，高血圧，脂質代謝異常を改善させ血糖コントロールの改善につながる。腎症を有する患者にも運動療法が勧められるが，微量アルブミン尿や軽度の顕性蛋白尿を有する患者に対する運動の長期的な影響は十分に検討されておらず，顕性腎症前期（第3期 A）以降は過度の運動は制限すべきである。中等度以上の蛋白尿（1g/日以上）や糸球体濾過率の低下が認められる場合（腎症第3期 B以降）は体力維持程度の運動にとどめる。

なお，運動療法開始前に必ず他の心血管系および眼科的合併症のチェックを行うこと，運動量は徐々に増加させることに留意する。

生活指導に関しては，リスクファクターの観点から禁煙が推奨される。その他，腎症の病期に応じた生活指導基準表については文献2を参照されたい。

### 3. 血糖コントロール

糖尿病腎症での血糖管理目標はHbA1cで6.5%未満である。ただし，HbA1cやグリコアルブミンはそれぞれ貧血や低アルブミン血症があるときには血糖の管理状態を正確に反映しないため，腎性貧血の患者やネフローゼを呈した患者，栄養状態の不良な患者においてはこれらの数値の評価に注意が必要である。

#### 1) 経口血糖降下薬

糖尿病において長期的予後の改善が確立されている薬物はスルホニル尿素 (SU) 薬と，著しい肥満糖尿病患者におけるメトホルミン (ビグアナイド薬) である。しかし，腎機能低下を有する腎症第3期 B以降の患者において，前者は低血糖を遷延させる危険が増加し，後者については

禁忌である。また，チアゾリジン誘導体も重篤な腎機能障害のある患者では禁忌とされている。

したがって，1型糖尿病においてはインスリン療法が基本となるが，2型糖尿病では糖尿病腎症第3期 Aまでの患者においては，食事療法・運動療法に加えて，インスリン分泌促進薬 (SU 薬，グリニド系薬)，インスリン抵抗性改善薬 (チアゾリジン誘導体，ビグアナイド薬)， $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬またはインスリンを病態に応じて使い分ける。糖尿病腎症第3期 Bの患者においては，ビグアナイドは中止し，インスリン分泌促進薬やインスリンは減量を検討する。腎症第4期以降の患者においてはインスリン療法が中心となる。

#### 2) インスリン治療

経口血糖降下薬で良好な血糖コントロールが得られない場合はインスリンの積極的な導入が望ましい。しかし腎機能低下患者においてはインスリンの半減期が延長するため，特に長時間作用型のインスリン製剤は少量から経過をみながら開始する。加えてインスリンの食欲増進作用に

は注意が必要であり、インスリン増量にも関わらず血糖コントロールが不良な場合や体重が増加してくる場合には、食事療法が守られているかどうか今一度見直す必要がある。

#### 4. 血圧の管理

MDRD 研究<sup>3)</sup>によれば尿蛋白 1 g/日以上以上の患者においては125/75 mmHg未満を目標にすべきであるが、CKD 診療ガイドではもう少し踏み込んで腎症第2期（アルブミン尿）以降で125/75mmHg未満を管理目標としている。糖尿病腎症における過去の臨床研究において、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は1型糖尿病腎症患者や2型糖尿病早期腎症の患者で有効性が多数報告されている一方、ARB に関しては2型糖尿病患者（顕性腎症患者を含む）でのエビデンスが多数あり、日本人を含んだものでは INNOVATION 研究<sup>4)</sup>や RENAAL 研究<sup>5)</sup>が知られる。また、いくつかの試験で、長時間作用型 Ca 拮抗薬は ACE 阻害薬と同等の効果を有すると報告されている。

したがって、糖尿病腎症患者に合併した高血圧治療において、第一選択薬として ARB および ACE 阻害薬が推奨される。これらの薬剤は、糸球体濾過圧の低下に伴う可逆性の腎機能の低下や高カリウム血症を引き起こすが、徐々に腎機能が低下してくることはこれらの薬剤の中止の理由とはならない。投与初期にみられる血清クレアチニン値の軽度（～30%または1 mg/dLのいずれかまで）の上昇に関しては腎保護作用として慎重に経過をみればよいとされる。腎機能低下は通常投与後数日で明らかになるため、投与前と投与後1～2週間とで血清クレアチニン値を比較する。腎動脈狭窄があると急激な腎機能低下をきたす場合があり、これらの薬剤の投与にあたっては腎血管性高血圧症を除外の上で最少用量

から投与を開始し、2～3か月かけて徐々に降圧を図る。血清クレアチニン値が過度に上昇する場合や血清カリウム値が高値となる場合は他の腎機能低下の原因（脱水や NSAID 過剰投与など）を除外した上で腎臓専門医にコンサルトする。ARB や ACE 阻害薬を可能な限り増量しても目標値が達成されない場合は、Ca 拮抗薬、もしくは少量の利尿薬（血清クレアチニン 2 mg/dL程度まではサイアザイド系、それ以降はループ利尿薬）などを併用する。ARB や ACE 阻害薬は食塩過剰により効果が減弱すること、糖尿病腎症では水分貯留をきたしやすいことから、少量の利尿薬の併用が奏功しやすい。

#### 5. 脂質コントロール

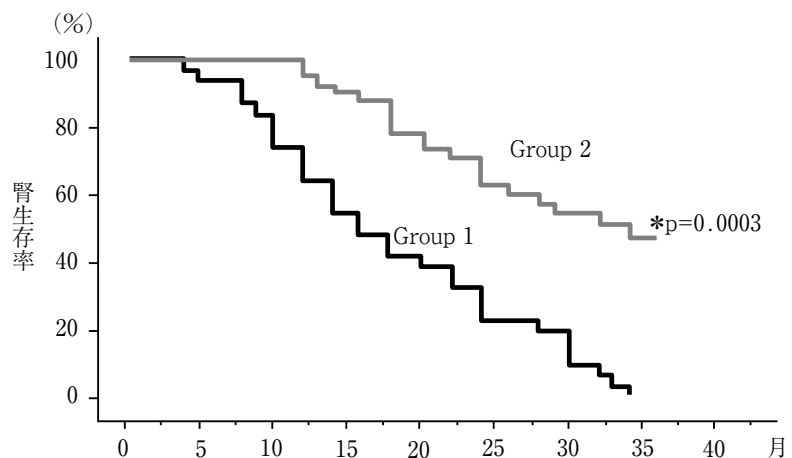
糖尿病患者において、大血管障害の合併が問題となる。UKPDS 研究<sup>6)</sup>において、糖尿病腎症の各ステージで心筋梗塞や脳卒中による死亡がみられ、腎症の病期の進展とともにその割合が上昇することが明らかとなった。したがって糖尿病患者は腎症を有してなくても、また腎症のどのステージにおいても心血管イベントの抑制は重要課題である。この観

点から脂質のコントロールが推奨される。無論先述の食事療法・運動療法は重要であるが、薬物療法としては糖尿病患者ではスタチン系薬剤が第一選択薬である。高中性脂肪血症の場合にはフィブラート系薬剤の投与を検討する。高脂血症治療薬の副作用として、スタチン系薬剤やフィブラート系薬剤を使用する場合には、横紋筋融解症などに注意する必要がある。特に腎機能低下時や免疫抑制薬の投与中にはこれら薬剤の使用が禁忌となる場合がある。薬剤によってこれらの薬剤が使用できない場合には、プロブコール、ニコチン酸製剤または陰イオン交換樹脂などを考慮する。

#### 貧血管理における注意

##### 1. CKD における貧血

CKD では腎性貧血をきたしうる。腎性貧血は腎からのエリスロポエチン産生低下、尿毒症性物質による造血障害、赤血球寿命短縮などにより緩徐に進行する正球性正色索性貧血である。エリスロポエチン濃度は正常～低値を示す。貧血は心不全増悪因子であるほか、遺伝子組換えヒト



Group 1 : 無治療群 (n=31) では Hb は 9.3g/dL から 8.4g/dL と悪化した  
Group 2 : エリスロポエチン製剤による治療群 (n=42) では Hb は 8.5g/dL から 11.8g/dL に改善し、腎生存率は有意に高かった。

図2 貧血治療による腎機能保持の可能性（文献7より引用，改変）



エリスロポエチン製剤 (rHuEPO) の投与で腎障害進展抑制が示唆されており (図 2)<sup>7)</sup>, 治療介入が腎予後・生命予後改善につながる。しかし貧血がすべて腎性であるとは限らず, 消化管出血や悪性腫瘍など他の原因疾患の検索も必要である。

## 2. 腎性貧血の治療と目標

K/DOQI のガイドライン<sup>8)</sup>では, CKD 患者のHb値は11.0 g/dL以上に維持すべきであるとされている。一方上限についてのエビデンスは不十分であり, 保険診療においては12 g/dLを超えないように注意することが求められている。ダルベポエチンは現時点では保存期腎不全患者への保険適応はなく, 初期治療としてはrHuEPOを1回6,000国際単位皮下投与し, 維持量として1回6,000~12,000国際単位を2週に1回皮下投与する。開始時期と投与量に関しては腎臓専門医による決定が望ましい。

## 3. 鉄欠乏の評価と治療

rHuEPOの投与により相対的な鉄欠乏をきたすため, 血清フェリチン>100ng/mLかつTSAT(鉄飽和度)>20%を目標に鉄剤投与を行う<sup>8)</sup>。経口投与もしくは静注にて投与を行うが, 特に静注の場合には過剰投与やアレルギー, ヘモジデロシスの合併に注意し, モニタリングを行う。

## 薬物投与における注意

### 1. CKD における薬物療法の注意点

腎機能の低下した患者に腎排泄型薬剤を使用する際には, 腎機能に応じて薬剤の減量や投与間隔の延長を行う必要がある。また, 一部の薬剤は腎障害をきたす危険が大きくなる。代表的なものについてのみ以下に述べる。

### 2. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

NSAIDsは腎障害の危険を増大させる可能性がある。急性腎不全, 水・Naの貯留, 高血圧, 低Na血症, 高K血症, 間質性腎炎, ネフローゼ症候群をきたしうる。CKD患者へのNSAIDsの投与は最小限とし, 腎障害がみられたら速やかに中止すべきである。

### 3. 抗菌薬

抗菌薬は多くが腎排泄型であり, 腎機能の低下した患者では減量を要する。減量や投与間隔の延長の方法は各薬剤により異なる。特に腎障害をきたしうる代表的な抗菌薬であるアミノグリコシド, バンコマイシン, アムホテリシンB, 抗ウイルス薬であるアシクロビル・ガンシクロビルなどについて, 投与が必要な場合は治療によるメリットが副作用のデメリットを上回る場合にのみ投与し, 前2者では薬剤血中濃度モニタリング (TDM) が望ましい。

### 4. 抗悪性腫瘍薬

抗悪性腫瘍薬の中には腎機能に応じて投与量の調節が必要なものがある。特に白金製剤は腎障害を起こしやすく, 十分な尿量の確保が必要である。また, 増殖速度の速い腫瘍に対する化学療法時には治療による急速な細胞死に伴って腫瘍溶解症候群が起こりやすい。十分な水分補給や尿のアルカリ化を行い, 急性腎不全や高カリウム血症の発症に留意する。

### 5. 造影剤

造影剤腎症は造影剤使用後24時間で血清クレアチニン値が25%以上上昇するか0.5mg/dL以上上昇した場合と定義される。造影剤腎症のハイリスク群 (表2) においては, 造影検査が代替検査を凌駕し, メリットが造影剤腎症のリスクを上回る場合にのみ検討されるべきである。予防法として造影前後12時間に生理食塩水

表2 造影剤腎症のハイリスク群<sup>2)</sup>

腎機能低下
脱水状態
糖尿病
高齢者
心不全
多発性骨髄腫
腹膜透析
薬剤使用
利尿薬 (フロセミド, マンニトール)
NSAIDs
ビグアナイド
降圧薬
ジピリダモール
ポセタン
アミノグリコシド
バンコマイシン
アムホテリシンB

による補液 (1 mL/kg/hr) を行うことなどが知られている。造影剤の透析除去による造影剤腎症予防のエビデンスはない。

近年ガドリニウム含有MRI造影剤との関連が示唆されている腎性全身性線維症 (NSF) が問題となっている。皮膚における結合組織の過形成を特徴とし, 通常は四肢に局限するが時に体幹や内臓に及び, 死亡例も報告されている。有効な治療法は確立されておらず, 腎機能低下患者においては, GFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>の患者ではリスクが高まるため注意を要し, <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>ではガドリニウム含有造影剤の使用は慎むべきである。

## 文 献

- 1) 図説わが国の慢性透析療法の現況 2007年12月31日現在, 日本透析医学会編, 日本透析医学会, 東京 (2008)。
- 2) CKD 診療ガイド, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 東京 (2008)。
- 3) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control,

- proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* (1995) 123, 754-762.
- 4) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S; INNOVATION Study Group: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisaltan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2007) 30, 1577-1578.
- 5) Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R; RENAAL Study Investigators: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* (2003) 63, 1499-1507.
- 6) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* (2003) 63, 225-232.
- 7) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* (1997) 77, 176-185.
- 8) KDOQI; National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* (2006) 47, S11-145.  
[http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_anemia/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/index.htm)
- 注: 専門医向けにより詳細に記載されたCKD診療ガイドラインが日本腎臓学会より2009年に出版予定であり, 参照されたい.