



最新の糖尿病性腎臓病治療戦略 ～SGLT2阻害薬を含めて～

自治医科大学附属さいたま医療センター
腎臓内科 平井 啓之

本日の講演内容

- 糖尿病性腎臓病の病態と関連因子
- 糖尿病性腎臓病の血圧管理
- 糖尿病性腎臓病の血糖管理
- 糖尿病性腎臓病の脂質管理
- 糖尿病性腎臓病の食事療法



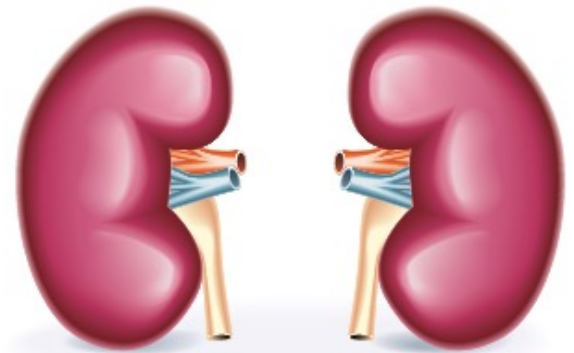
糖尿病性腎臓病の病態と 関連因子

糖尿病性腎臓病 (DKD) の定義

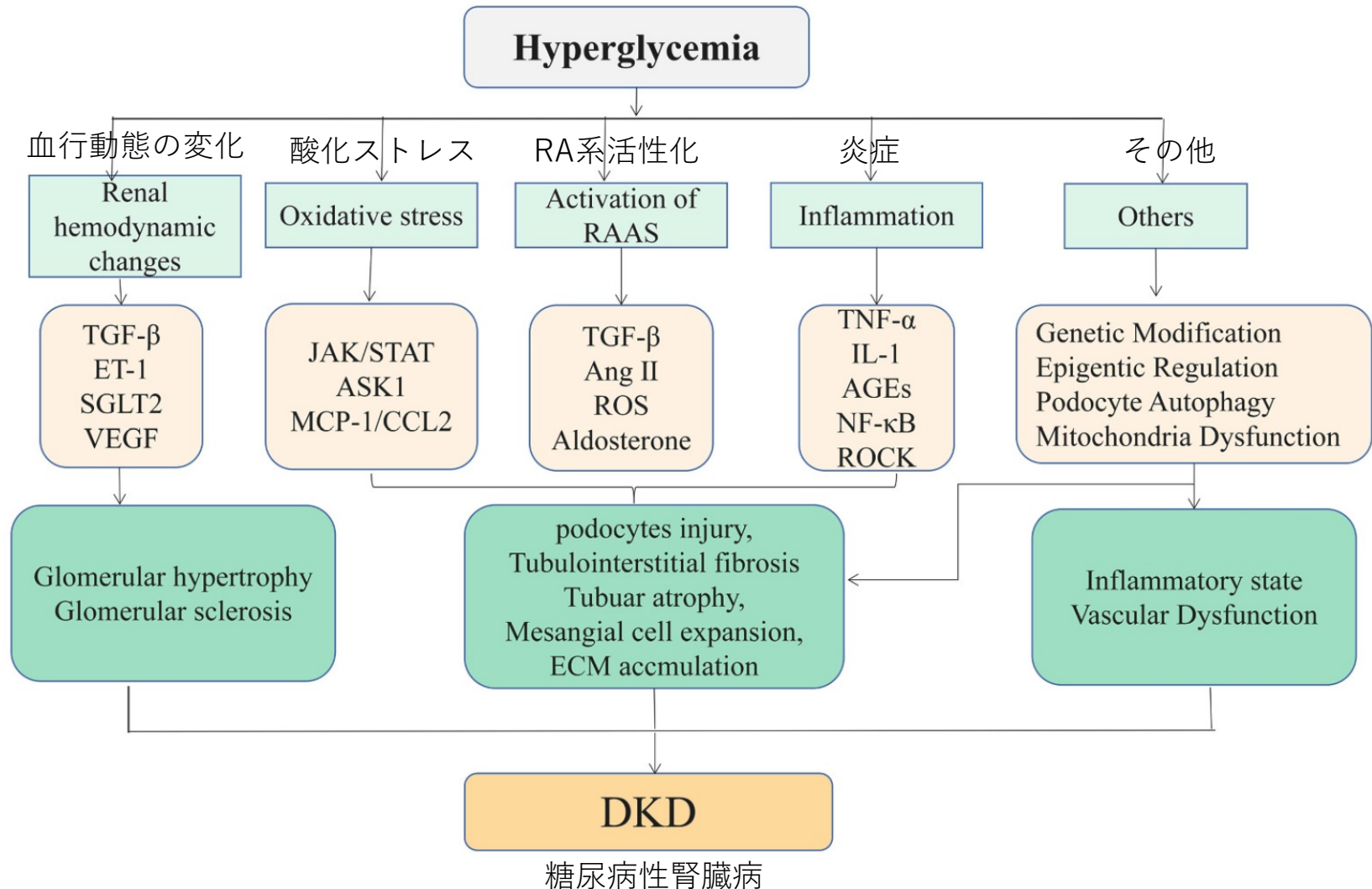
■ Diabetes Care 2014;37:2864-2883

以下のどちらかを満たすもの

- eGFR 60ml/min/1.73m²未満
- アルブミン尿 30mg/gCr以上



糖尿病性腎臓病の病態生理



糖尿病性腎症の腎機能低下速度と 関連する因子

- Kidney Int 2001;59:702-709 デンマーク
糖尿病性腎症を有する I 型糖尿病患者 301 名
前向き観察研究 7年間
腎機能低下速度と関連する因子を検討

Table 2. Multiple linear regression analysis of progression promoters in type 1 diabetic patients suffering from diabetic nephropathy

Variable	Slope (95% CI)	P value
Dependent variable		
Rate of decline in GFR <i>mL/min/year</i>		
Independent variables		
Mean arterial blood pressure <i>per 10 mm Hg</i> 血圧	1.18 (0.59-1.77)	<0.001
Albuminuria <i>log₁₀</i> アルブミン尿	2.04 (1.07-3.01)	<0.001
Hemoglobin A _{1c} % HbA1c	0.73 (0.36-1.10)	<0.001
Serum cholesterol <i>mmol/L</i> コレステロール	0.66 (0.27-1.05)	0.001

R² adj.: 0.29

➤ 糖尿病性腎症の進行を止めるには血圧管理、血糖管理、脂質管理が重要

糖尿病性腎臓病の急速な腎機能低下と関連する因子

■ Kidney Int 2019;95:178-187 香港
eGFR \geq 60ml/minのⅡ型糖尿病患者6330名
前向き観察研究 13年間
急速な腎機能低下と関連する因子を検討

急速進行型と関連する因子

Predictor	Adjusted OR (95% CI)	P
Age, yr	1.01 (0.99–1.03)	0.172
Sex, male	1.12 (0.78–1.59)	0.537
Smoking		
Ex-smoker	1.05 (0.67–1.63)	0.837
Current smoker	1.81 (1.17–2.8)	0.007
BMI	1.00 (0.96–1.04)	0.938
HbA1c level	1.25 (1.16–1.35)	1.99×10^{-8}
LDL cholesterol	0.72 (0.6–0.85)	2.05×10^{-4}
log(eGFR)	0.11 (0.04–0.33)	4.77×10^{-9}
Hypertension	1.41 (1.03–1.94)	0.034
Sensory neuropathy	1.83 (1.32–2.53)	2.99×10^{-4}
Retinopathy	2.50 (1.84–3.41)	6.01×10^{-9}
Microalbuminuria	2.88 (2.11–3.93)	3.23×10^{-11}

現在の喫煙

HbA1c

LDL-C

腎機能

高血圧

糖尿病性神経障害

糖尿病性網膜症

アルブミン尿

➤ 糖尿病性腎臓病の進行を止めるには禁煙、血糖管理、脂質管理、血圧管理が重要

糖尿病性腎臓病の血圧管理

慢性腎臓病 (CKD) 患者における 降圧目標と薬剤選択

■ 高血圧治療ガイドライン2014

	降圧目標	第一選択薬
糖尿病 (+)	130/80mmHg未満	RA系阻害薬
糖尿病 (-) 蛋白尿 無	140/90mmHg未満	RA系阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬
蛋白尿 有	130/80mmHg未満	RA系阻害薬

- 蛋白尿: 軽度尿蛋白 (0.15g/gCr) 以上を「蛋白尿有り」と判定する
- GFR 30mL/分/1.73m²未満, 高齢者ではRA系阻害薬は少量から投与を開始する
- 利尿薬: GFR 30mL/分/1.73m²以上はサイアザイド系利尿薬, それ未満はループ利尿薬を用いる
- 糖尿病, 蛋白尿 (+) のCKDでは, 130/80mmHg以上の場合, 臨床的に高血圧と判断する

血圧110mmHg未満はCKD患者の死亡・心血管イベントを増加させる

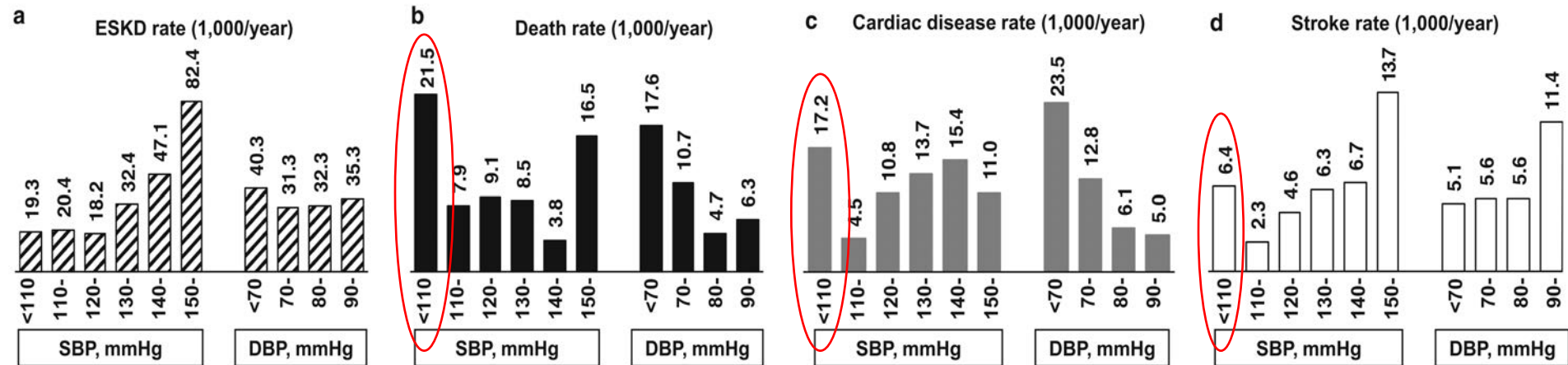
- Clin Exp Nephrol 2015;19:878-886 Gonryo study
eGFR<60または蛋白尿を有する保存期CKD患者2655名
前向き観察研究 3年間
主要評価項目は死亡、心血管イベント、透析導入

透析導入

死亡

心疾患

脳卒中



血圧110mmHg未満では死亡・心疾患・脳卒中イベントが増加する

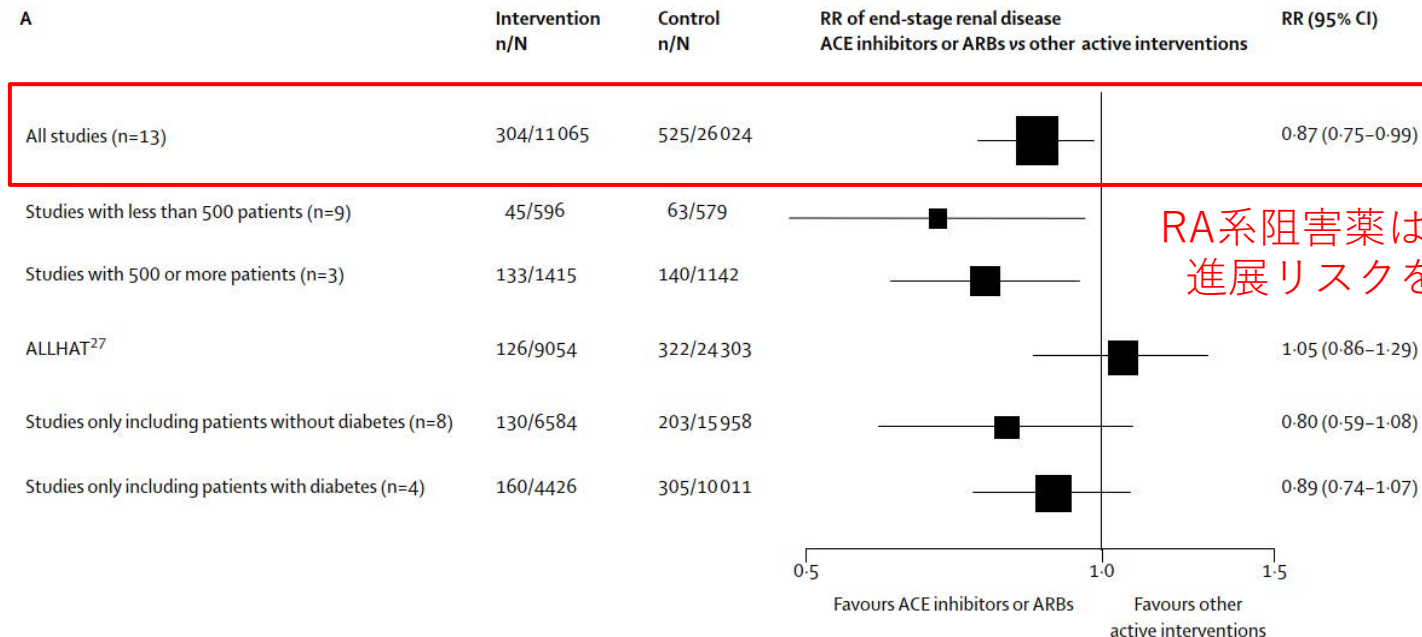
RA系阻害薬は末期腎不全への進展を抑制する

■ Lancet 2005;366:2026-2033

降圧薬の腎保護効果を評価したランダム化比較試験127本

RA系阻害薬の末期腎不全への進展抑制効果をメタ解析にて評価

末期腎不全への進展リスク



RA系阻害薬は末期腎不全への進展リスクを13%抑制する

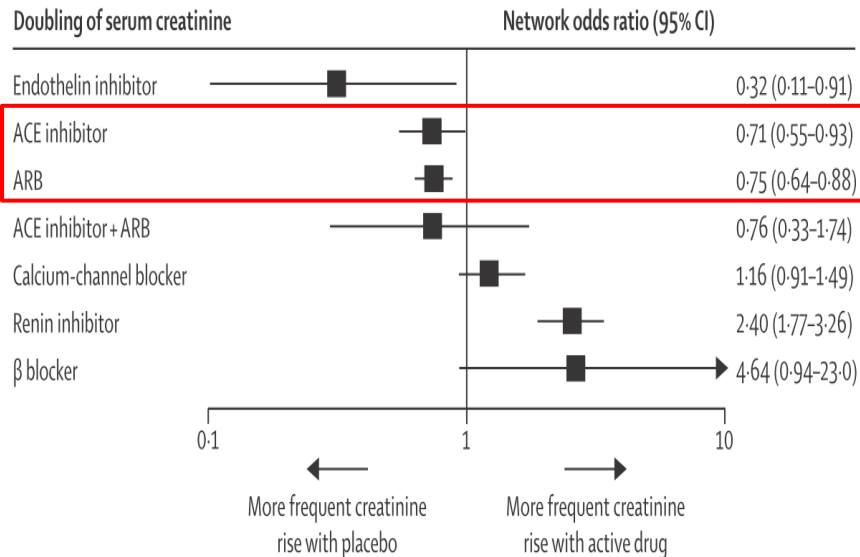
ARBはACEIよりも糖尿病性腎症の腎機能低下を抑制する

■ Lancet 2015;385:2047-2056

糖尿病性腎症を対象とした降圧薬のランダム化比較試験157本

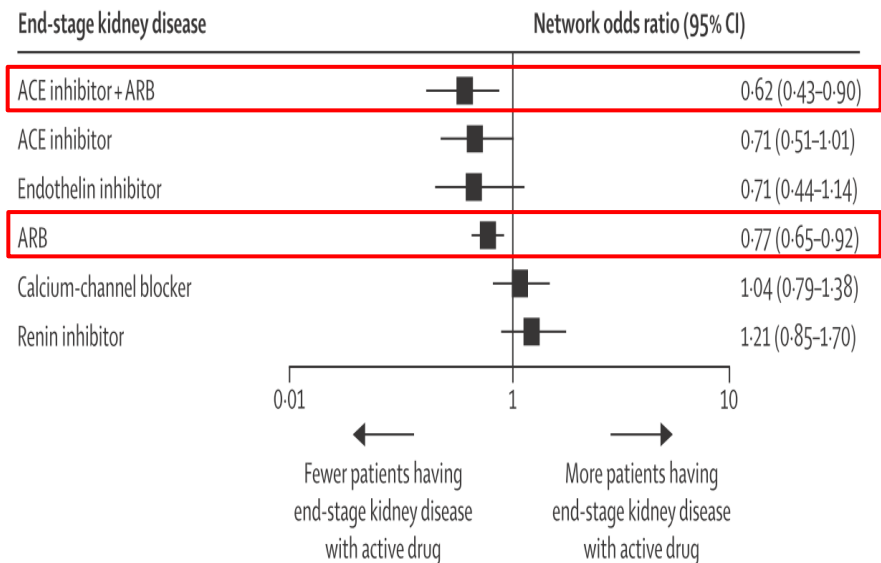
総死亡、透析導入、急性腎不全、血清Cr倍化、アルブミン尿消失をメタ解析にてプラセボと比較した

血清Cr倍化



ACEI、ARBで有意に少ない

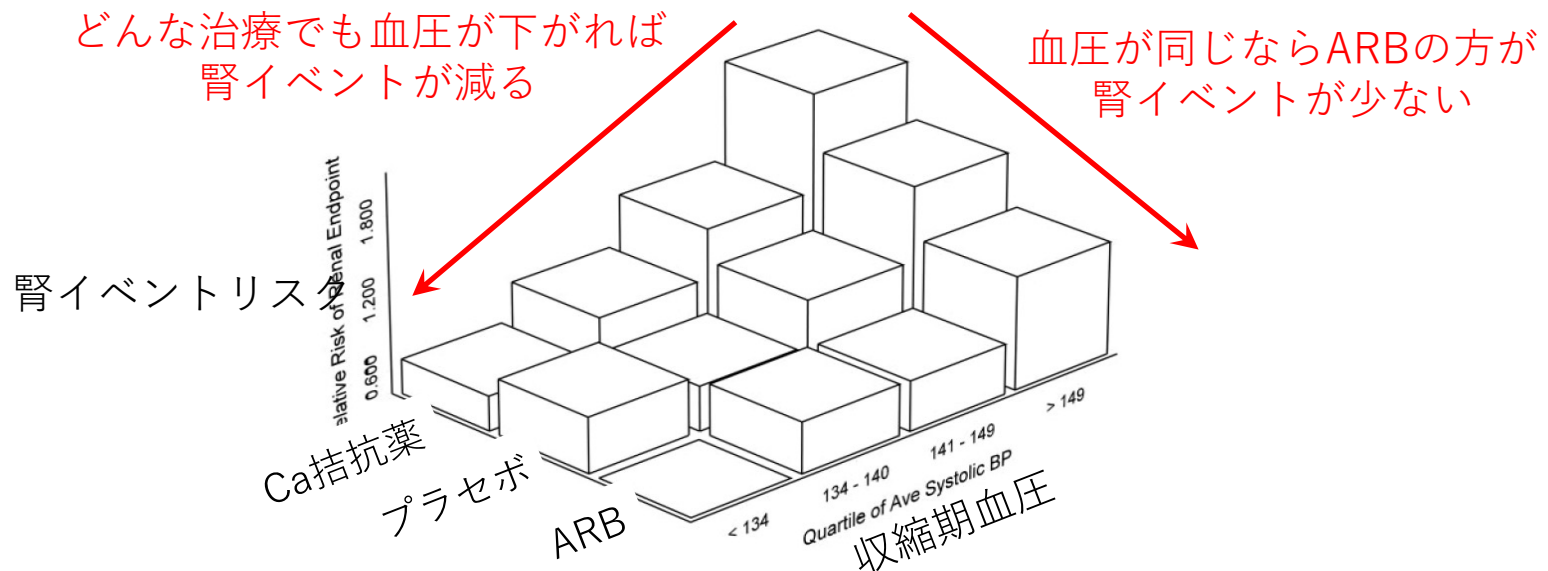
透析導入



ACEI+ARB、ARBで有意に少ない

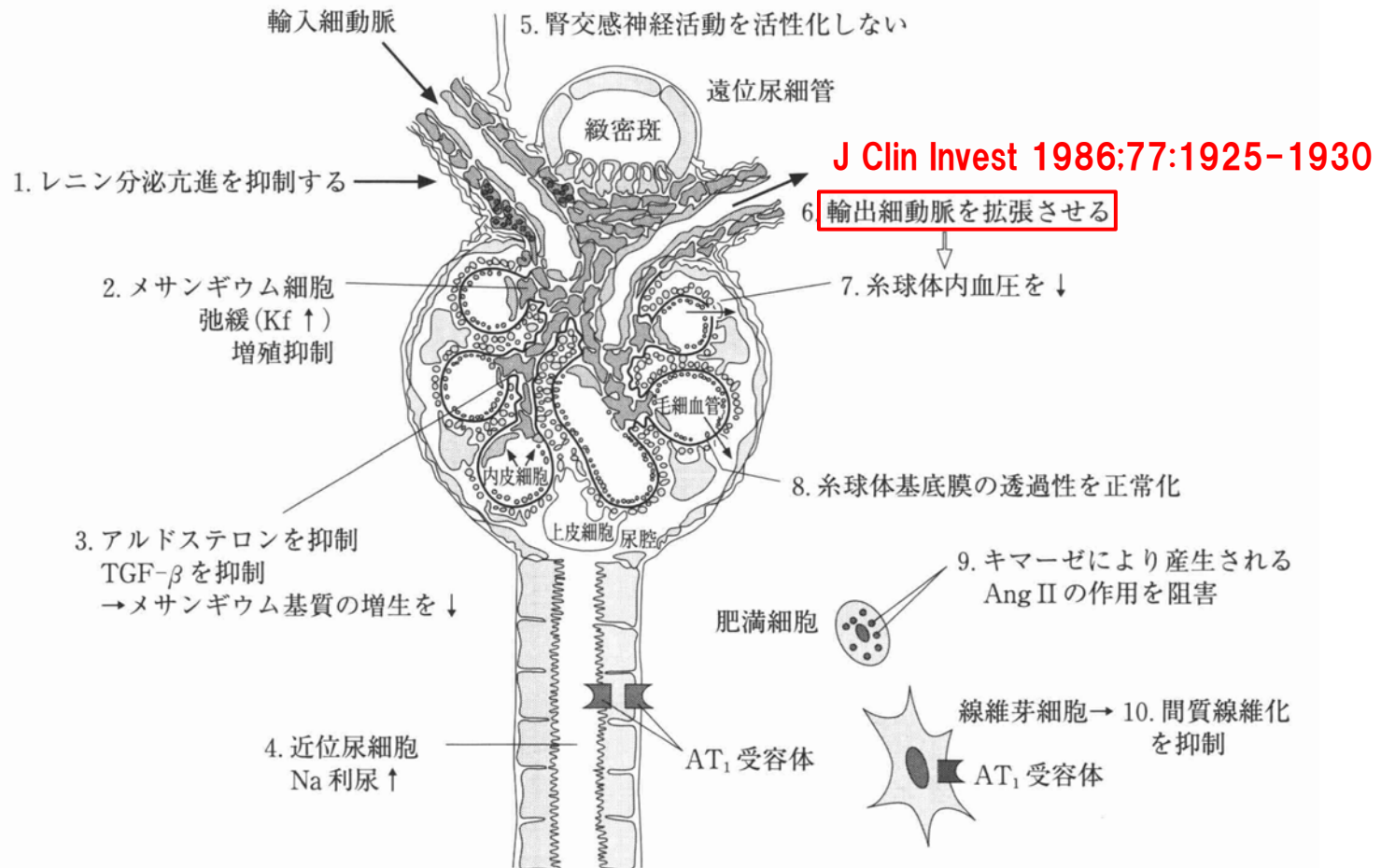
ARBは降圧作用とARB特異的な作用で腎イベントを抑制する

- J Am Soc Nephrol 2005;16:3027-3037 IDNT試験
- 高血圧と顕性腎症を合併したⅡ型糖尿病患者1513名
- 腎機能はCr1.0-3.0mg/dl 尿蛋白は0.9g/day以上
- 二重盲検ランダム化比較 2.6年間
- イルベタン300mg vs アムロジン10mg vs プラセボ
- 収縮期血圧および治療薬と腎イベント発症リスクを評価








ARBによる腎保護作用の機序

■ Nihon Rinsho 2002;60:2005-2013



糸球体の血行動態に関する因子と ACEI・ARB

-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



糸球体の血行動態に関する因子を有する患者にACEIやARBを導入する場合、
少量（最小用量の半量）から導入するのが安全！！

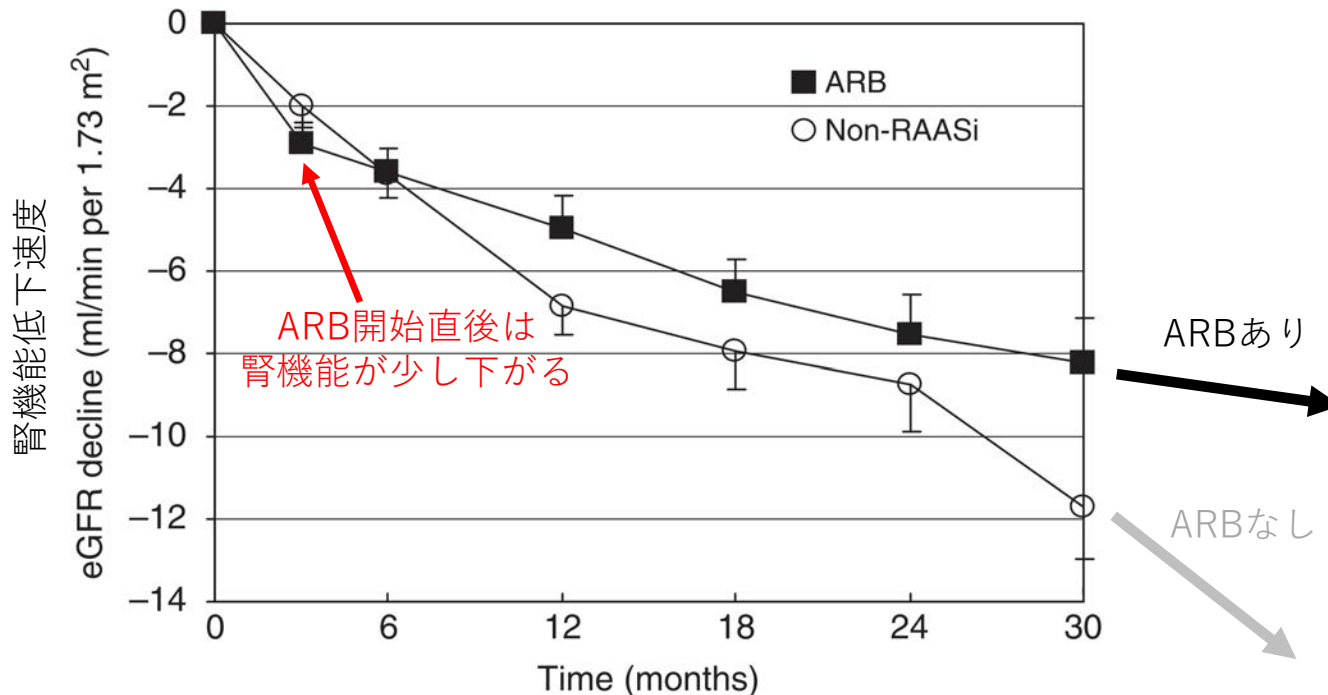
ARBの導入後の腎機能の推移

■ Kidney Int 2012;82:330-337 RENAAL & IDNT試験の統合解析

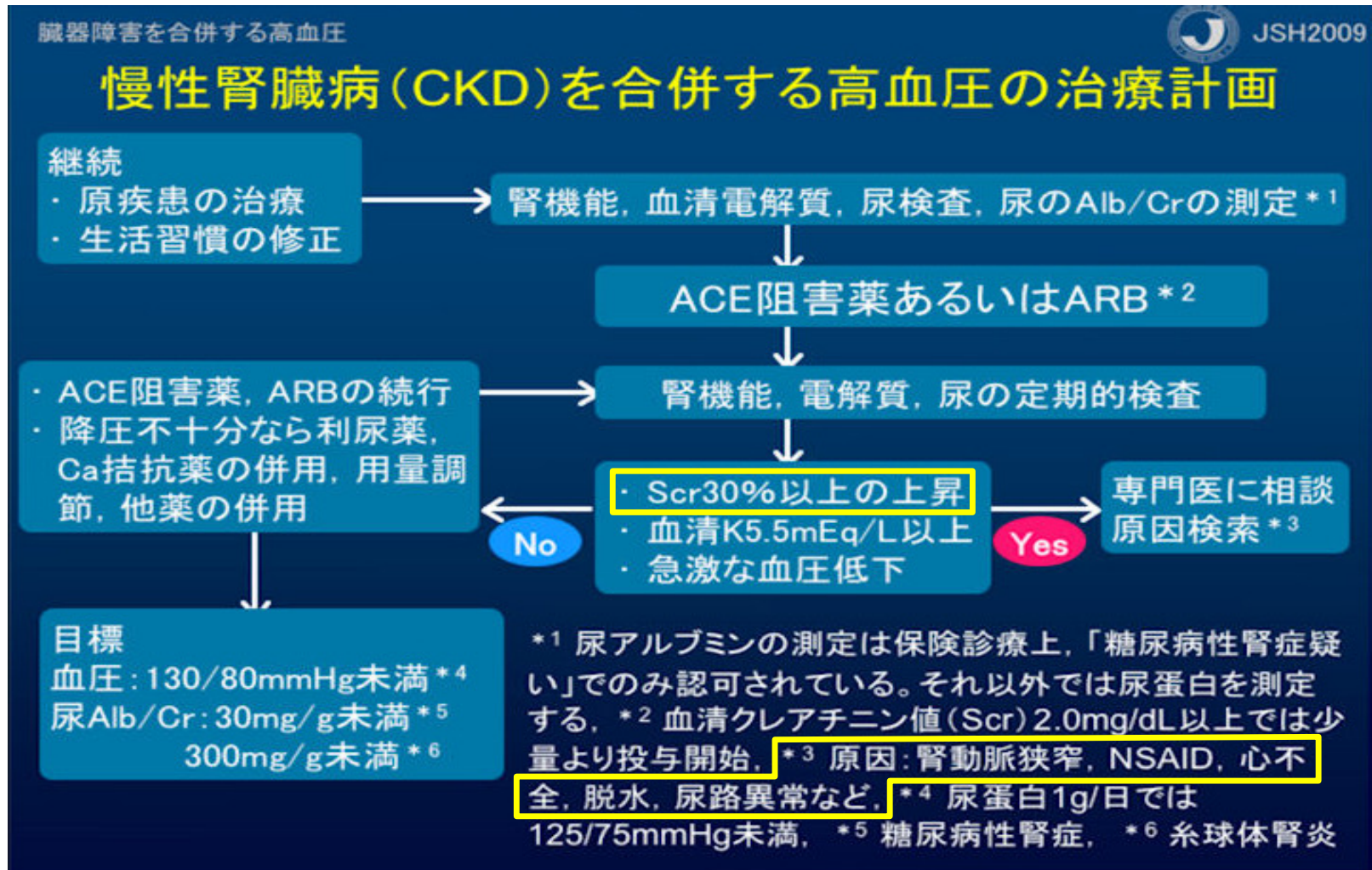
Ⅱ型糖尿病性腎症1177名

ARB投与群 vs ARB非投与群

24時間蓄尿による尿中Na排泄と心血管イベントの関連性を評価



ACEI・ARBを腎機能障害患者に導入する際のアルゴリズム

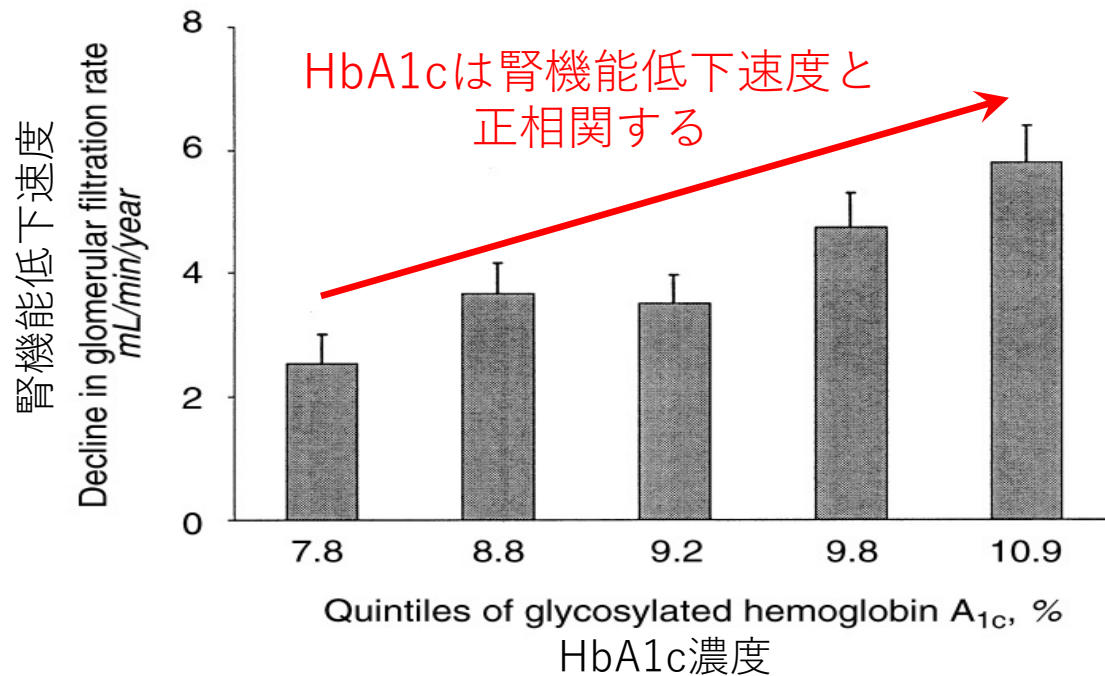


➤ 30%以上のCr上昇が見られたら薬剤を中止し、原因検索を行う

糖尿病性腎臓病の血糖管理

HbA1cは糖尿病性腎症の腎機能低下速度と関連する

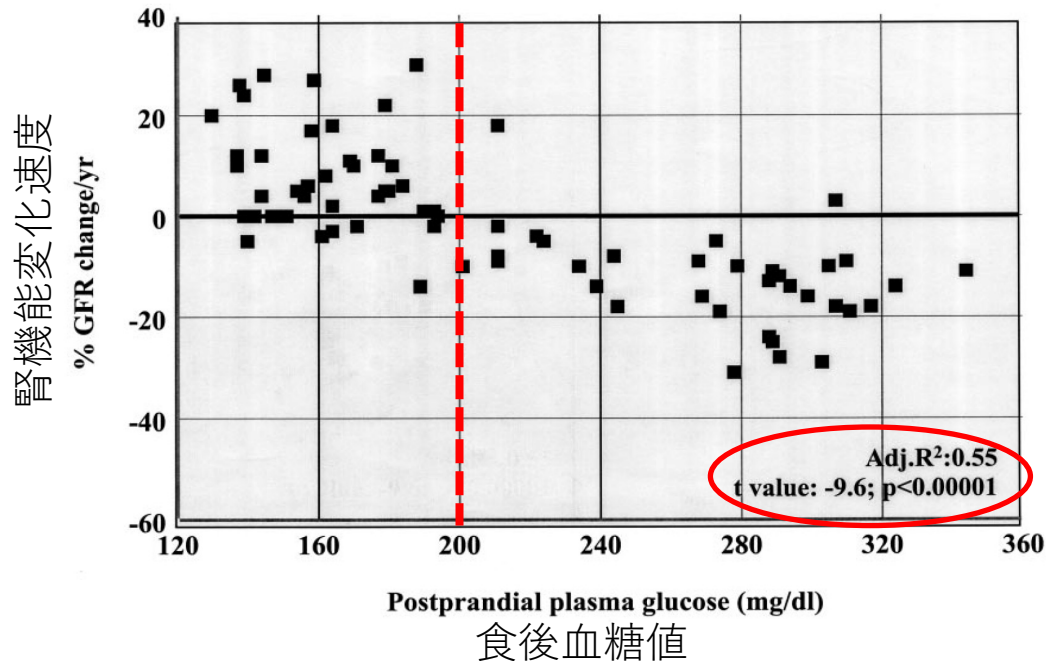
- Kidney Int 2001;59:702-709 デンマーク
糖尿病性腎症を有する I 型糖尿病患者301名
前向き観察研究 7年間
腎機能低下速度と関連する因子を検討



食後高血糖は腎機能低下速度を早める

■ J Am Soc Nephrol 2004; 15: S1-S5
アルブミン尿を伴うⅡ型糖尿病患者74名
前向き観察研究 4年間
食後血糖値と腎機能変化速度の関連性を検討

食後血糖<200では腎機能改善 食後血糖 \geq 200では腎機能悪化



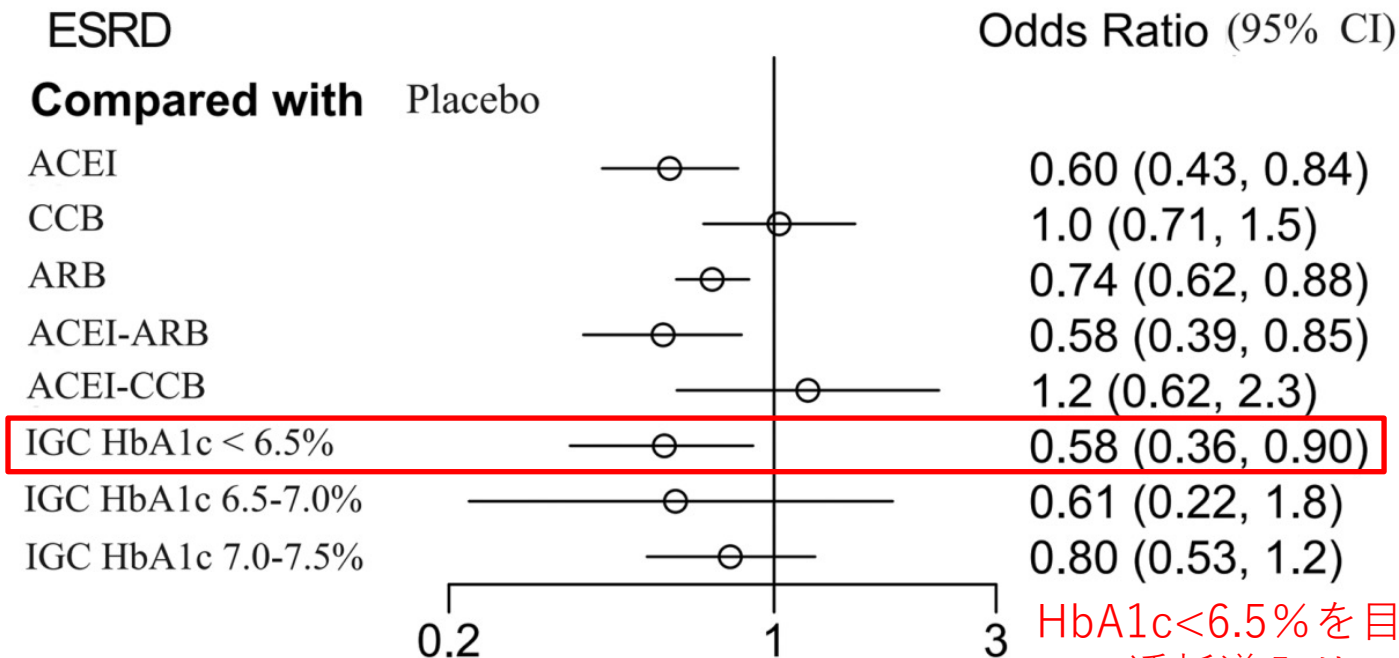
食後血糖値は腎機能低下速度と強く相関する

厳格な血糖管理は透析導入を減らす

■ Iran J Kidney Dis 2019; 13:36-47

糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験73本

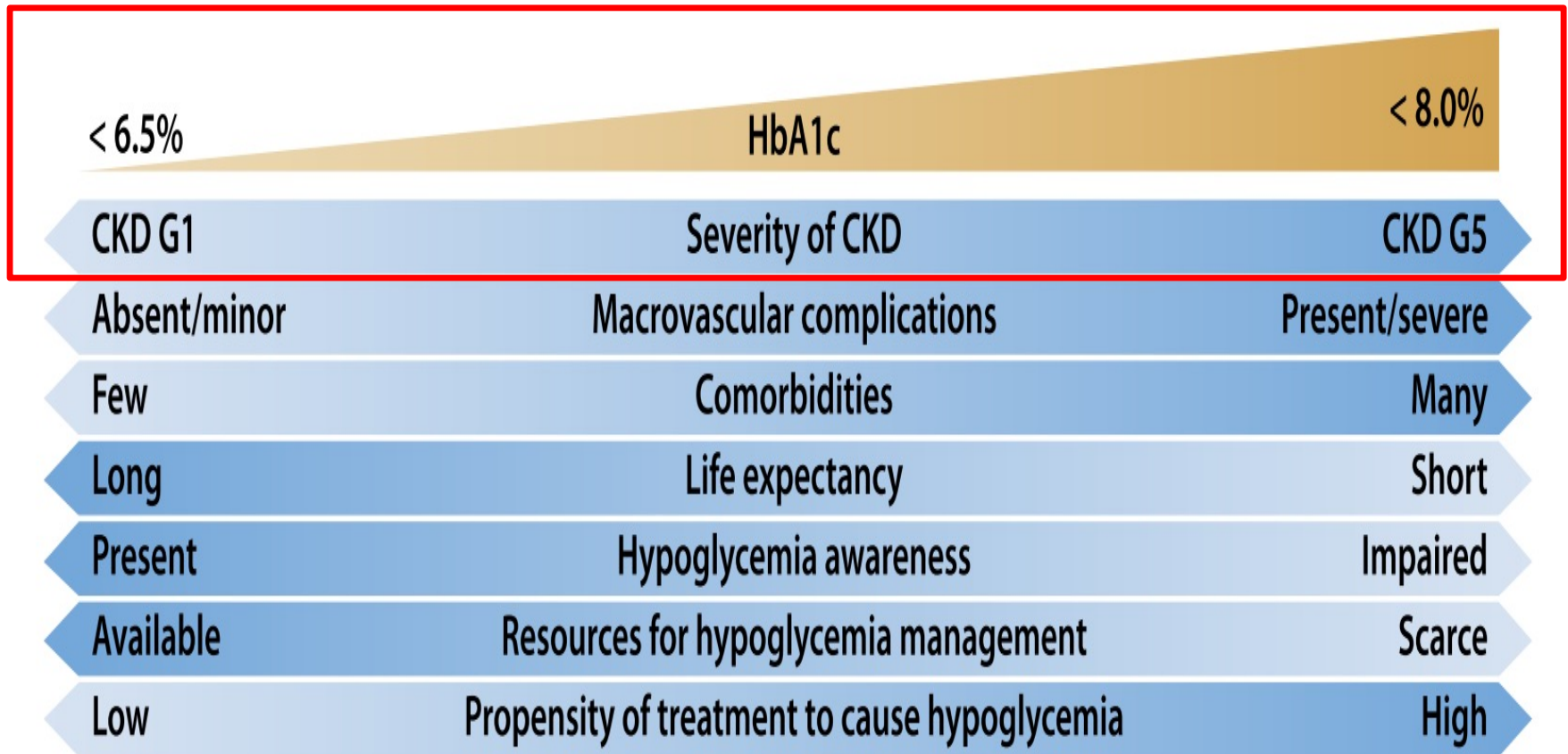
厳格な血糖管理の透析導入抑制効果をメタ解析にて評価



HbA1c<6.5%を目標とする血糖管理は透析導入リスクを42%減らす

CKD患者の血糖管理目標 (KDIGOガイドライン 2020)

■ Kidney Int 2020;98:S1–S115

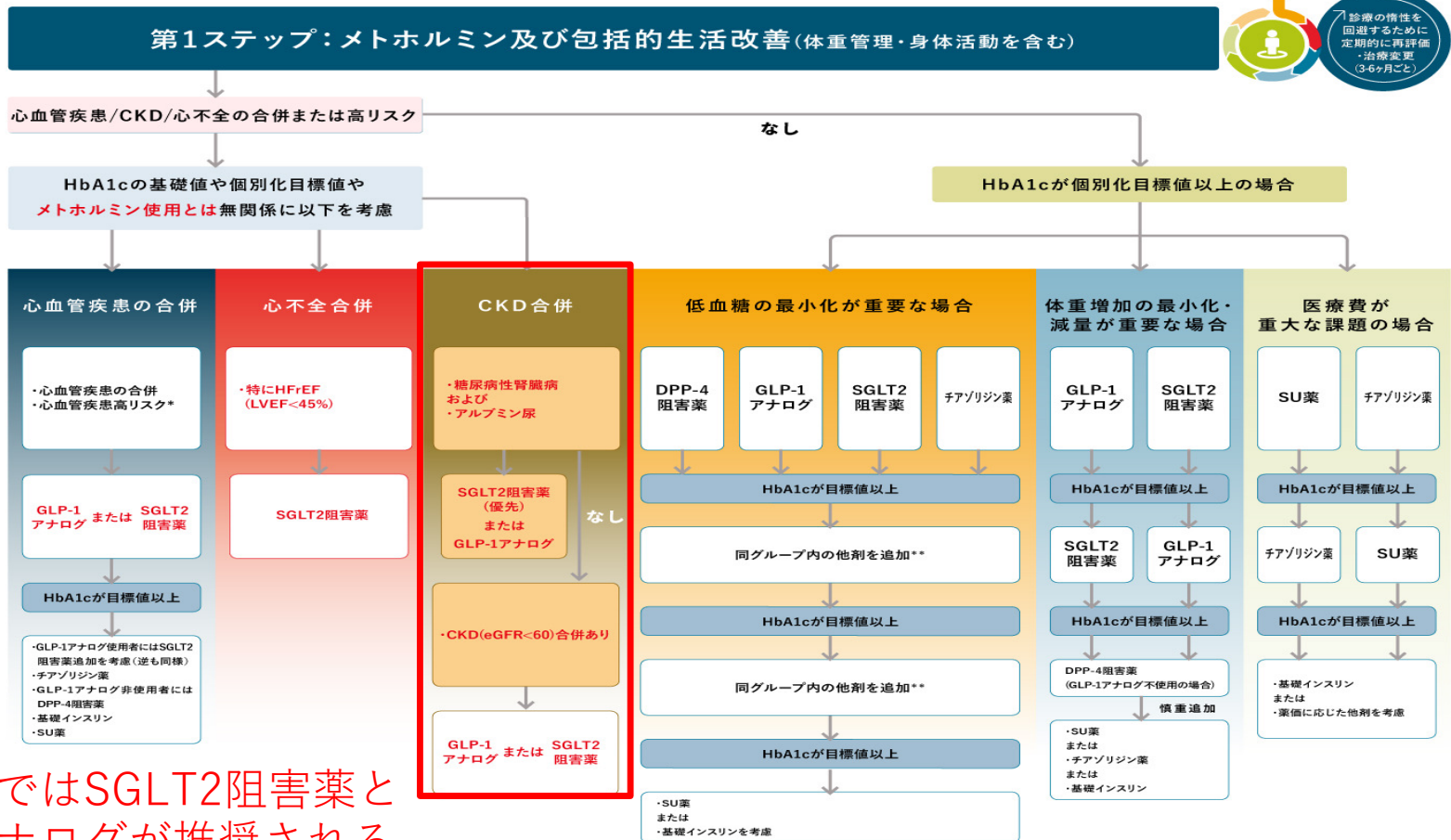


➤ 腎機能の低下に伴い血糖管理目標を緩めることも検討

Ⅱ型糖尿病治療における薬剤選択のアルゴリズム

■ Diabetes Care 2021;44:S111-S124

ADA; アメリカ糖尿病学会
EASD; 欧州糖尿病学会



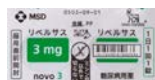
CKD患者ではSGLT2阻害薬とGLP-1アナログが推奨される

*は 左室肥大を合併



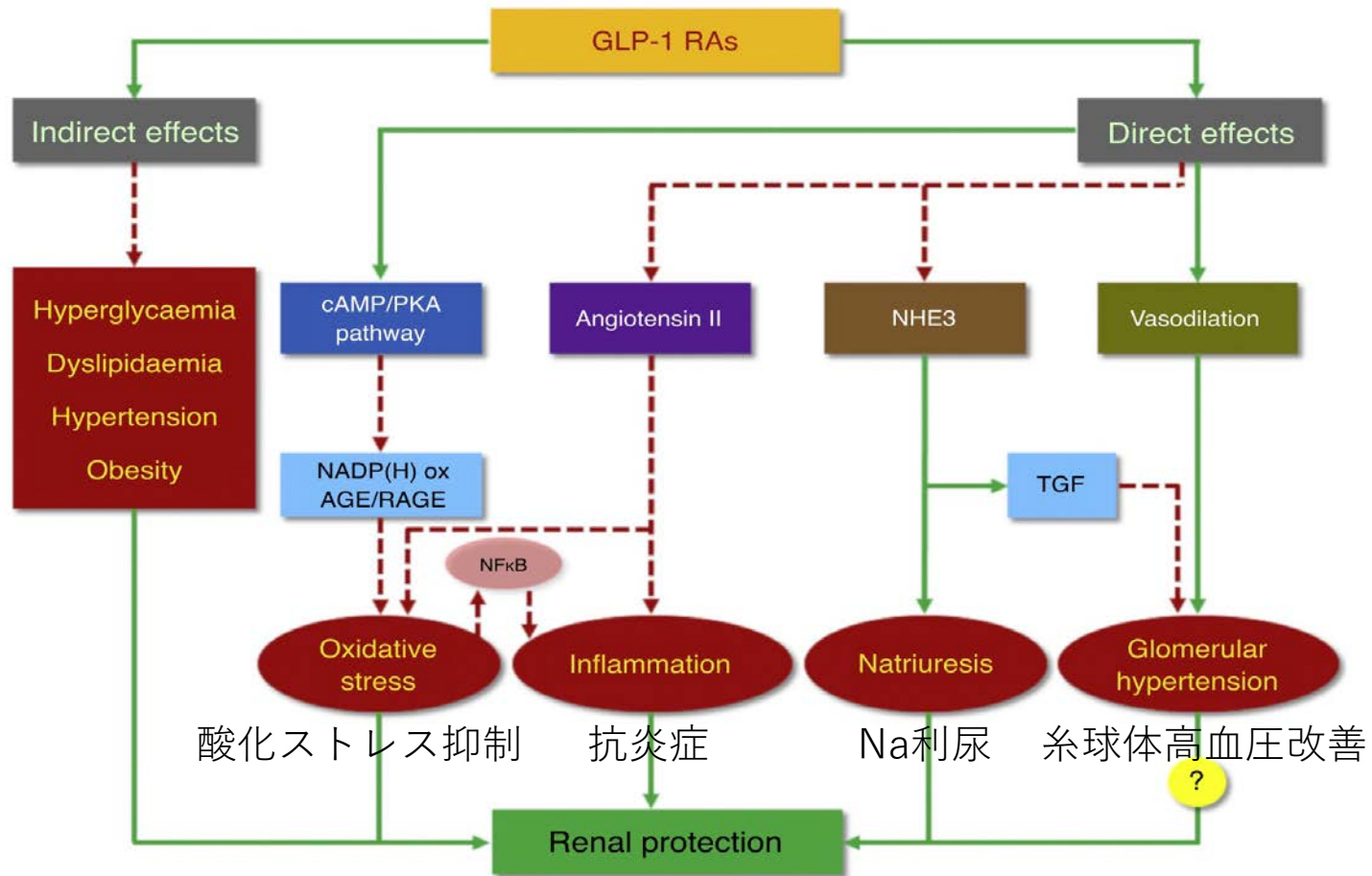
GLP-1受容体作動薬の比較

分類	ヒトGLP-1由来				Exendin-4由来	
一般名	セマグルチド		リラグルチド	デュラグルチド	リキセナチド	エキセナチド
商品名	リベルサス	オゼンピック	ビクトーザ	トルリシティ	リキスミア	ビデュリオン
投与回数と投与経路	1日1回内服	週1回皮下注	1日1回皮下注	週1回皮下注	1日1回皮下注	週1回皮下注
作用機序	インスリン分泌↑、グルカゴン分泌↓		インスリン分泌↑、グルカゴン分泌↓		胃蠕動運動抑制、食欲抑制	
空腹時血糖	良く下げる		良く下げる		下げる	
食後血糖	下げる		下げる		良く下げる	
消化器系の副作用	少ない		少ない		多い	
心血管イベント抑制効果	あり (PIONEER-6試験)	あり (SUSTAIN-6試験)	あり (LEADER試験)	あり (REWIND試験)	なし (ELIXA試験)	なし (EXSCEL試験)
腎イベント抑制効果	不明	あり (SUSTAIN-6試験)	あり (LEADER試験)	あり (AWARD7試験)	不明	不明
腎機能による調節	不要	不要	不要	不要	不要	eGFR<30は禁忌
基礎インスリンとの併用	可能	可能	可能	可能	可能	可能
増量法	3mg→7mg→14mg (4週間ごとに増量可)	0.25mg→0.5mg→1.0mg (4週間ごとに増量可)	0.3mg→0.6mg→0.9mg (1週間ごとに増量可)	0.75mgのみ	10μg→15μg→20μg (1週間ごとに増量可)	2mgのみ



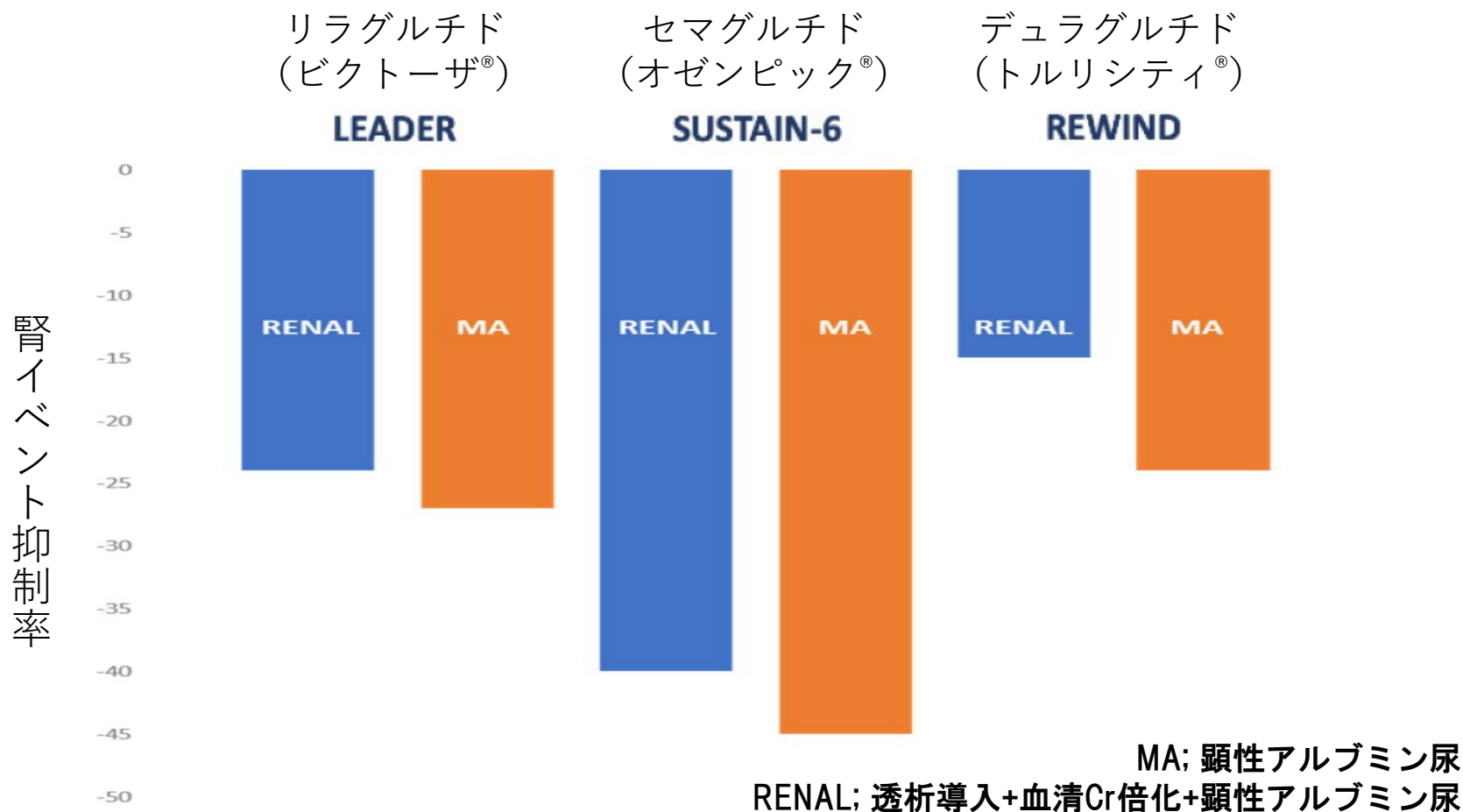
GLP-1受容体作動薬による腎保護作用の機序

■ Curr Opin Pharmacol 2020;54:91-101



GLP-1受容体作動薬は 腎イベントを10~40%抑制する

■ J Clin Med 2020;9:947



GLP-1受容体作動薬の主な副作用

- 吐き気
- 嘔吐
- 食欲低下
- 胸焼け
- 便秘

吐き気と嘔吐は最も頻度が高いうえに患者のQOLを大きく低下させるため十分な対策が必要



GLP-1受容体作動薬による 副作用を予防する方法

■ DPP4阻害薬から切り替える

まずDPP4阻害薬を導入して**インクレチン製剤に慣れさせる**



DPP4阻害薬



GLP-1受容体作動薬

■ ガスモチン、プリンペランを併用する

最初の1-2ヶ月間は腸管蠕動促進薬(**ガスモチン**)を併用

通常は1日3回だが、1日2回でも十分な効果がある

吐き気・嘔吐が出現した場合は制吐薬(**プリンペラン**)を併用



ガスモチン



プリンペラン

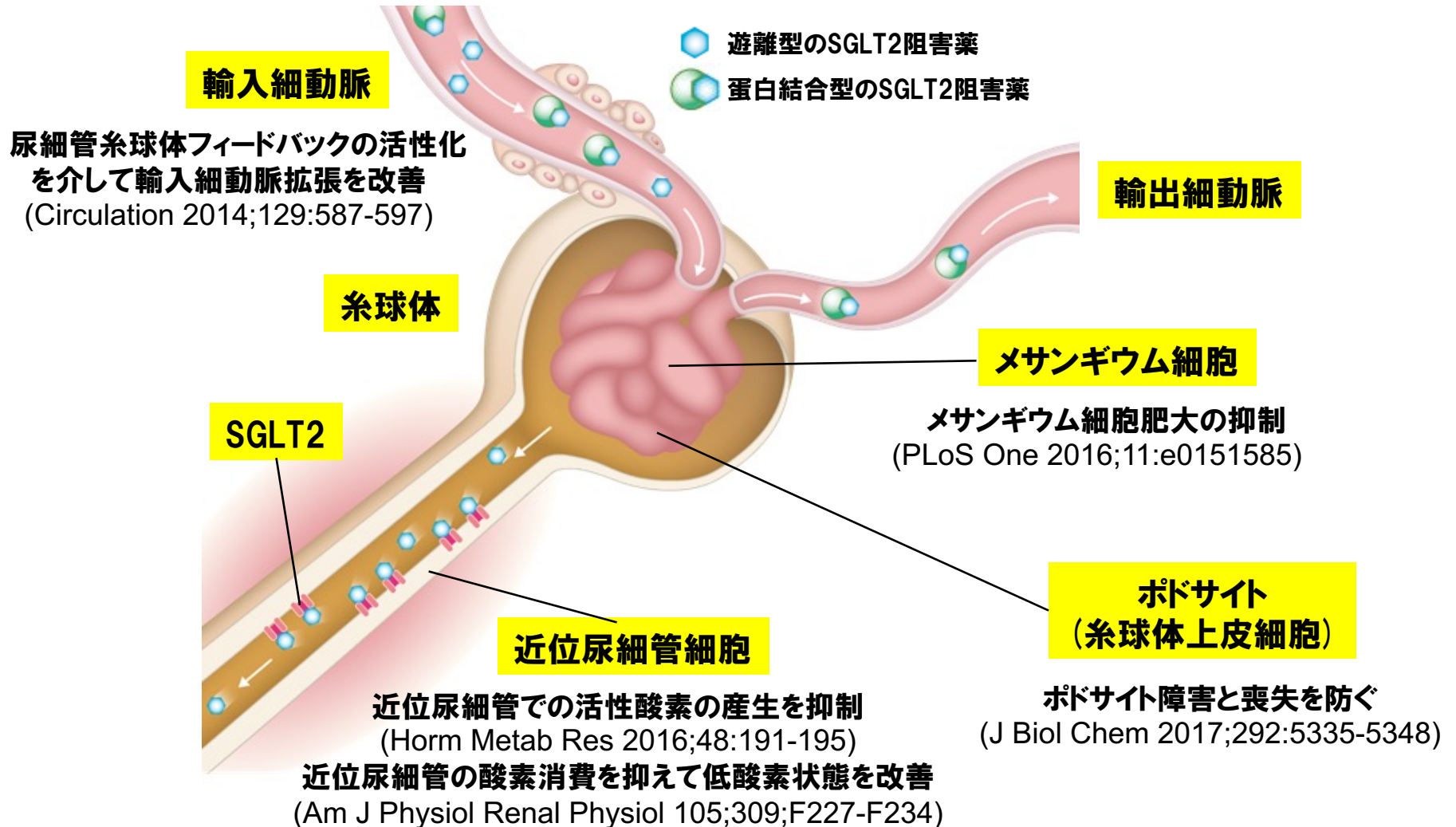
SGLT2阻害薬一覧

一般名	イプラ グリフロジン	ダパ グリフロジン	ルセオ グリフロジン	トホ グリフロジン	カナ グリフロジン	エンパ グリフロジン
商品名	スーグラ	フォシーガ	ルセフィ	デベルザ	カナグル	ジャディアンス
用法	1日1回朝食前または朝食後					
規格	25mg、50mg	5mg、10mg	2.5mg、5mg	20mg	100mg	10mg、25mg
通常量	50mg	5mg	2.5mg	20mg	100mg	10mg
最大量	100mg	10mg	5mg	20mg	100mg	25mg
半減期 (時間)	15.0	12.1	11.2	5.4	13.1	10.2
心血管・腎 アウトカム 試験		DECLARE-TIMI DAPA-HF DAPA-CKD			CANVAS CREDENCE	EMPA-REG EMPEROR-Reduced EMPEROR-Preserved



各薬剤の添付文書・インタビューフォームより作成

SGLT2阻害薬による腎保護作用の機序

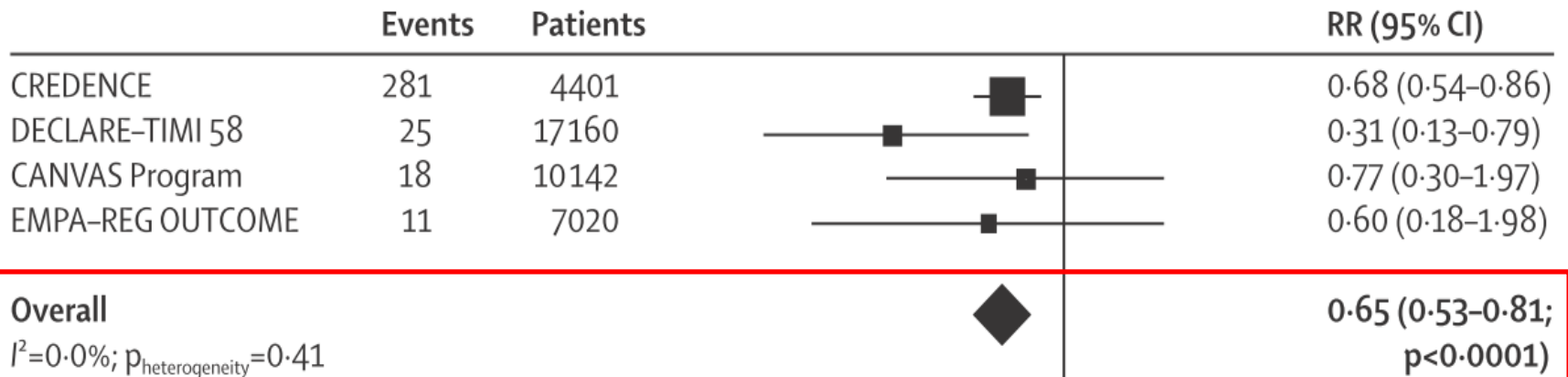


SGLT2阻害薬は透析導入を抑制する

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-854

Ⅱ型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の有効性を検証したランダム化比較試験4本(EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE) SGLT2阻害薬の腎イベント抑制効果をメタ解析にて評価した

A ESKD



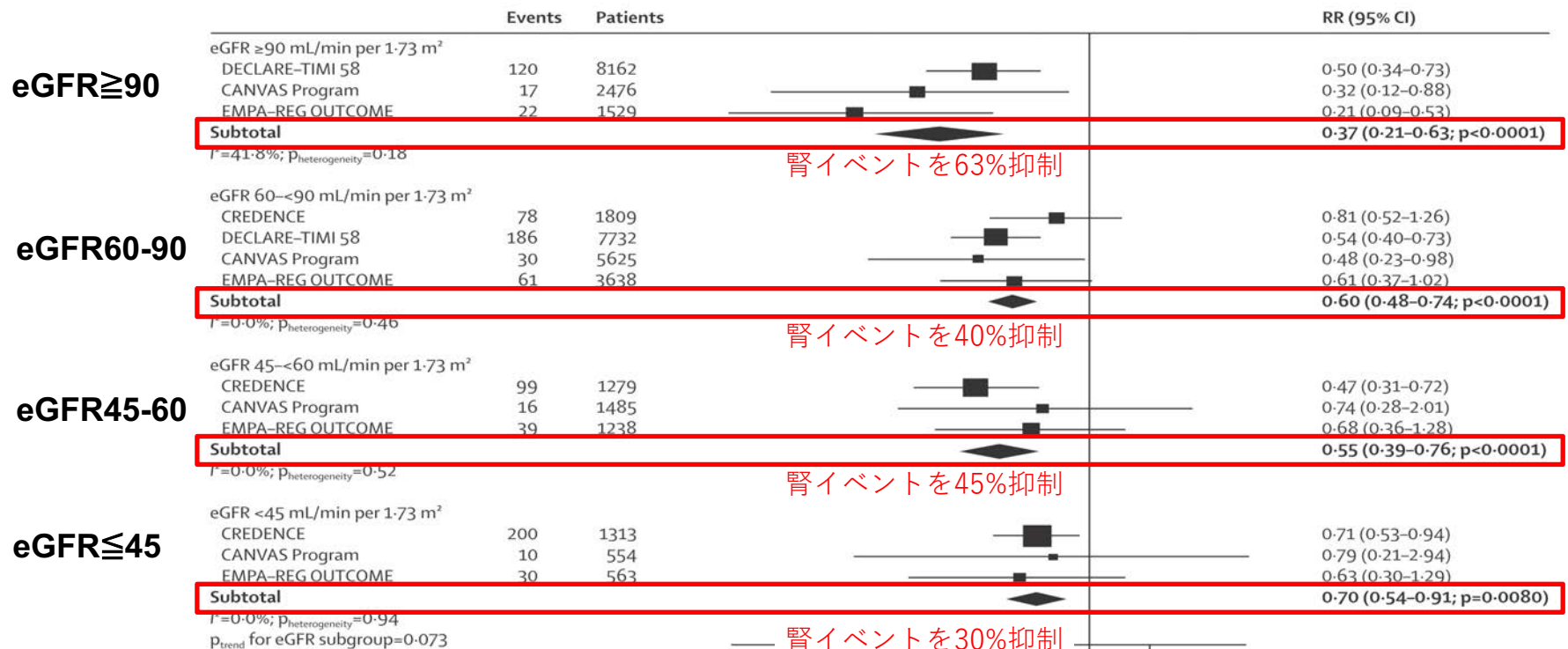
透析導入を35%減らす

SGLT2阻害薬は腎機能に関わらず 腎イベントを減らす

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-854

Ⅱ型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の有効性を検証したランダム化比較試験4本(EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE)

SGLT2阻害薬の腎イベント抑制効果をメタ解析にて評価した

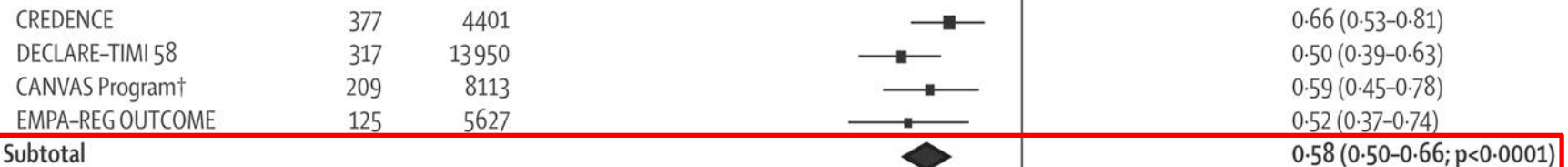


SGLT2阻害薬はRA系阻害薬と併用した場合のみ腎イベントを減らす

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-854

Ⅱ型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の有効性を検証したランダム化比較試験4本(EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE) SGLT2阻害薬の腎イベント抑制効果をメタ解析にて評価した

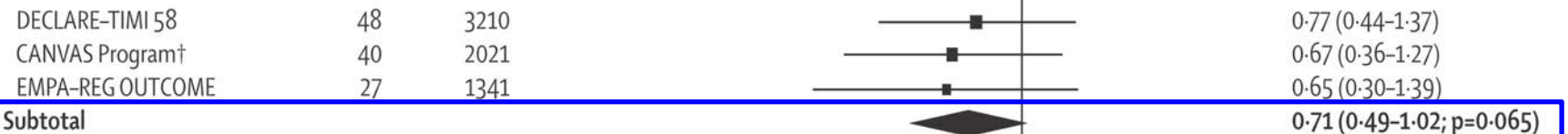
RA系阻害薬あり



$I^2=8.7\%$; $p_{\text{heterogeneity}}=0.35$

腎イベントを42%抑制

RA系阻害薬なし



$I^2=0.0\%$; $p_{\text{heterogeneity}}=0.92$

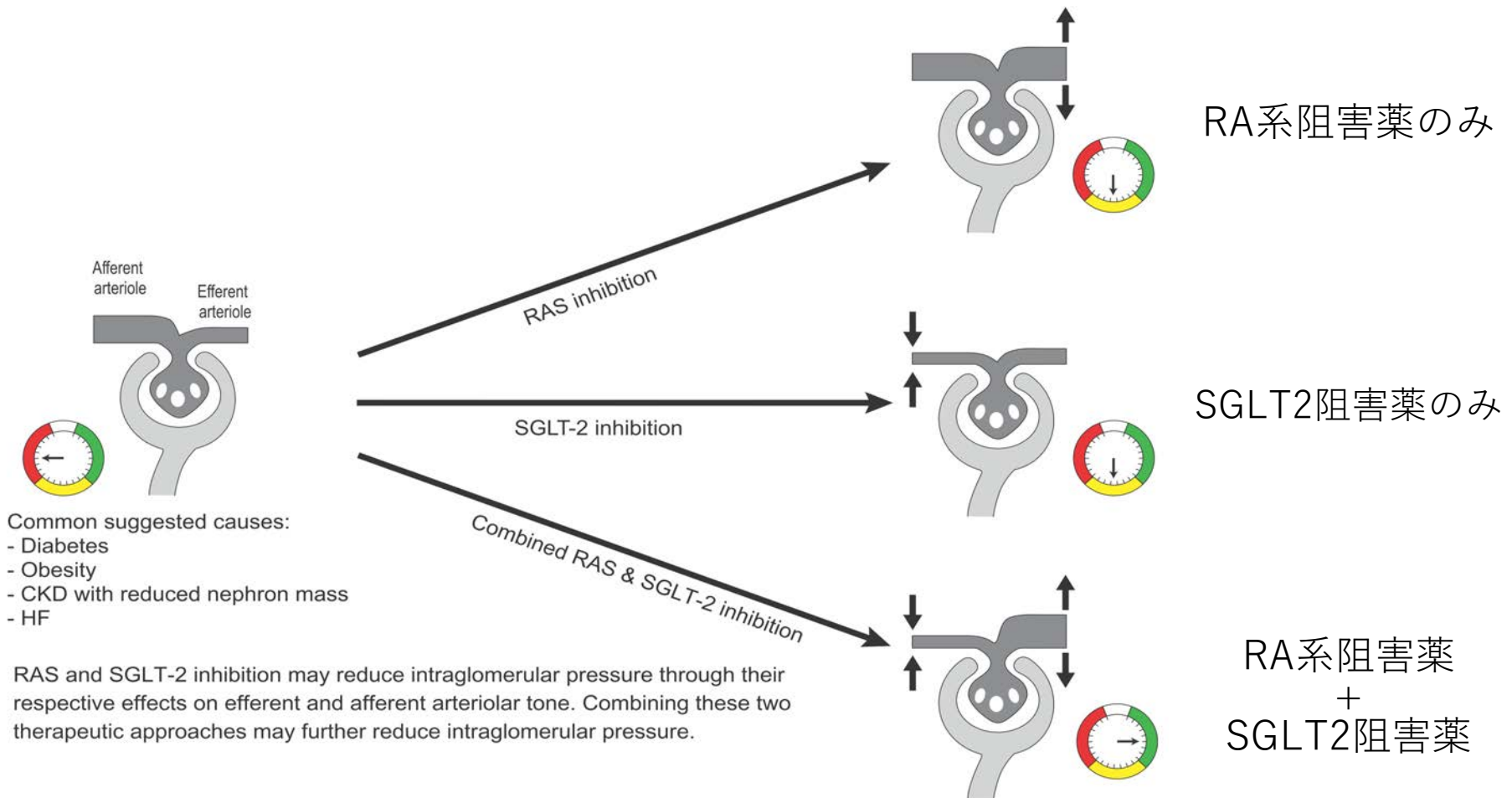
$p_{\text{heterogeneity}}$ for use of RAS inhibition=0.31

有意差なし



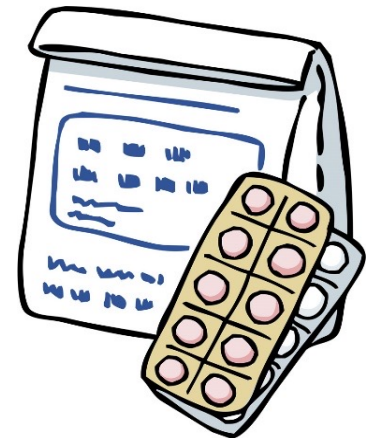
SGLT2阻害薬とRA系阻害薬を併用すると糸球体内圧が正常化する

■ Clin Kidney J 2018;11:749-761



腎不全患者におけるSGLT2阻害薬 の開始用量について

- 浮腫などの**体液貯留**があれば**通常量**で開始。
- 利尿薬内服中の患者では**ラシックス20-40mg = SGLT2阻害薬1錠**として切り替える。
- **体液貯留がない**患者では**通常量の半量**で開始を考慮(腎不全患者はRA系阻害薬の内服率が高く、急性腎不全の発症を防ぐため)。



腎不全患者におけるSGLT2阻害薬 開始時の飲水励行について

- 浮腫などの体液貯留あれば飲水励行は行わない。
- 利尿薬からSGLT2阻害薬に切り替えた患者では飲水励行は行わない。
- 体液貯留がない患者では小さなペットボトル1本分(200-300ml)の飲水量を増やすよう指示。



SGLT2阻害薬による急性腎障害

Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms

Kai Hahn¹, A. Ahsan Ejaz², Mehmet Kanbay³, Miguel A. Lanaspá⁴ and Richard J. Johnson⁴

SGLT2 inhibitors have shown great promise in the management of diabetes mellitus and the prevention of cardiovascular complications, but increasing evidence suggests that their use can be associated with an increased risk of acute kidney injury. Insights into the mechanisms involved might help to identify individuals who are at risk of renal injury.

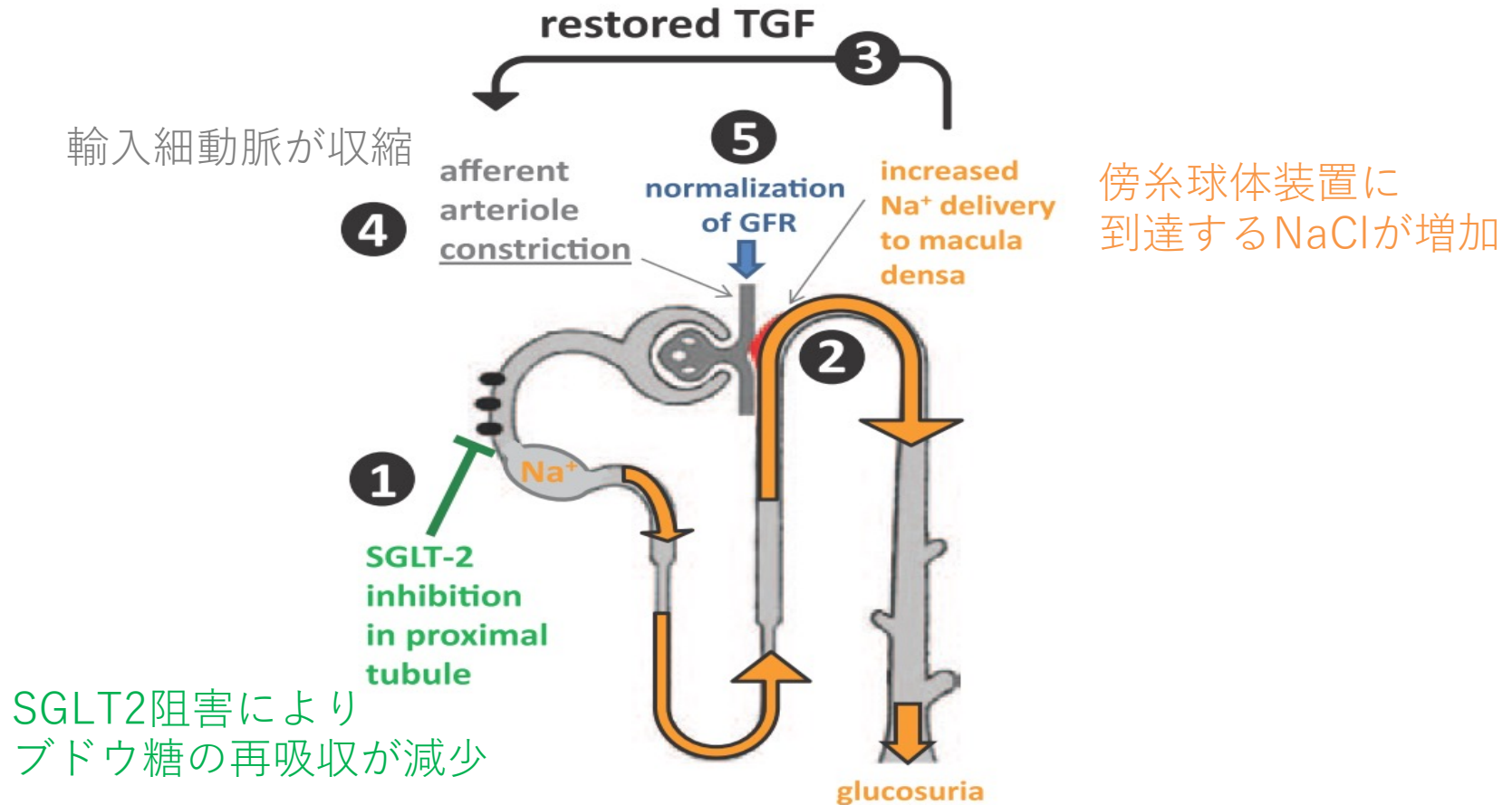
Nat Rev Nephrol 2016;12:711-712



SGLT2阻害薬は輸入細動脈を収縮させる

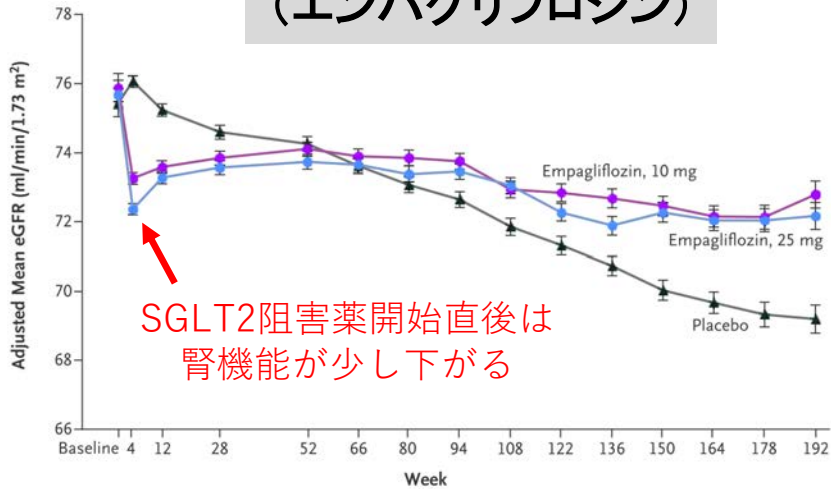
■ Circulation 2014;129:587-597

尿細管系球体フィードバックを活性化

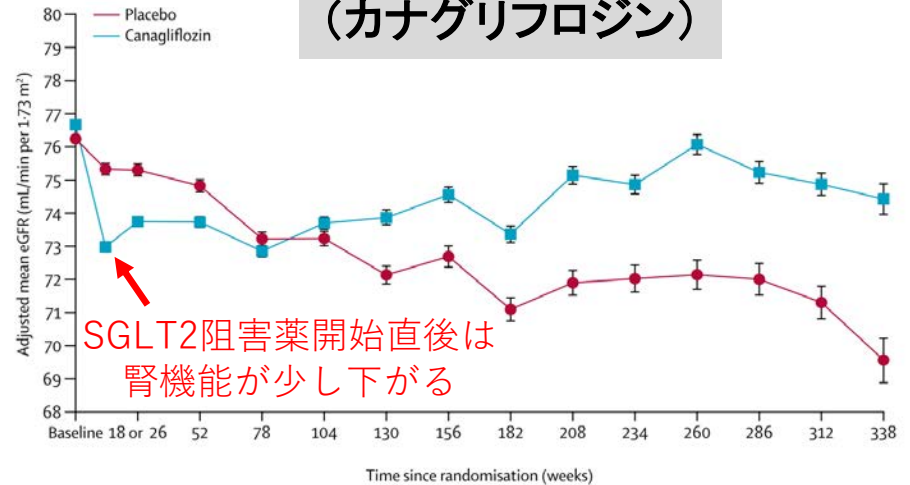


SGLT2阻害薬導入後の腎機能の推移

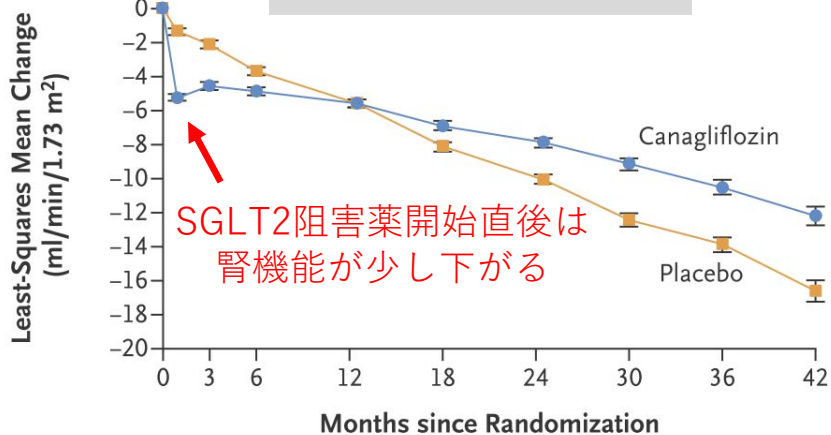
EMPA-REG試験 (エンパグリフロジン)



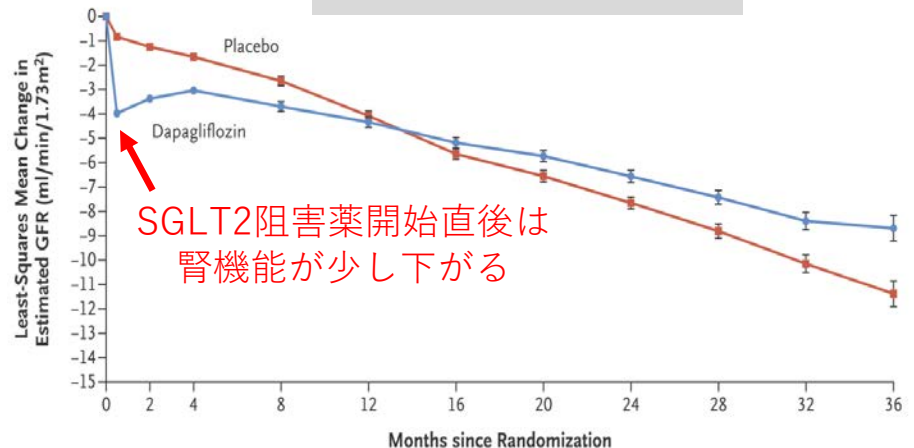
CANVAS試験 (カナグリフロジン)



CREDESCENCE試験 (カナグリフロジン)



DAPA-CKD試験 (ダパグリフロジン)

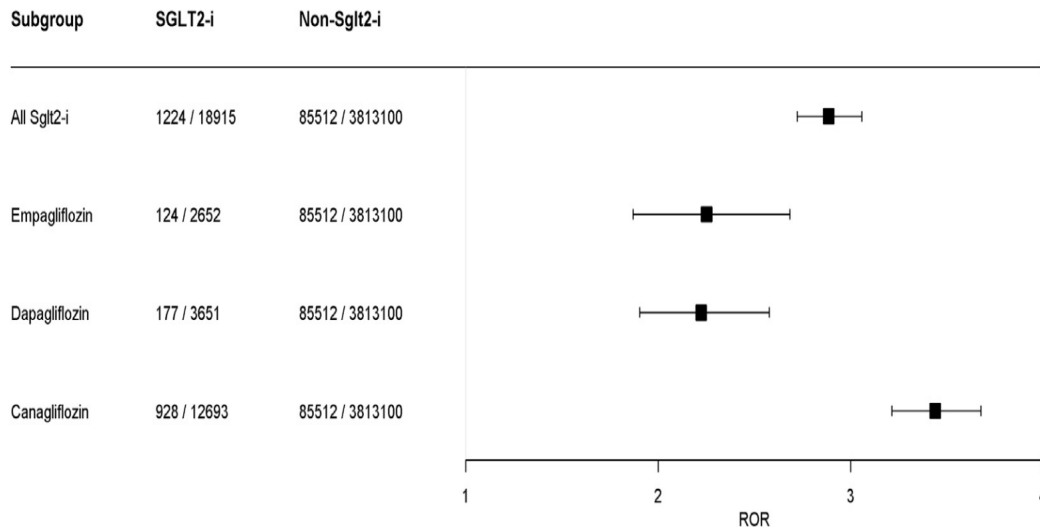


SGLT2阻害薬は急性腎不全の発症リスクを高める

■ Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017:1108-1113

アメリカ食品医薬品局のデータベースに登録された3832015名 SGLT2阻害薬の急性腎不全発症リスクおよび関連因子を検討

SGLT2阻害薬の急性腎不全発症リスク



急性腎不全発症リスク2.88倍






急性腎不全発症の関連因子

	Cases with renal failure (n = 1224)	Cases with other adverse events (n = 17,691)
Age, years, mean (SD)	59.6 (11)	58.1 (12)
Weight, kg, mean (SD)	99 (26)	94.7 (25)
Female, n (%)	603 (49.3%)	10,643 (60.2%)
ACEI or ARBs	246 (20%)	2688 (15.2%)
Diuretics	130 (19.6%)	831 (4.7%)
NSAID	35 (2.8%)	537 (3%)

Abbreviations: ACE-I = angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARBs = angiotensin II receptor blockers; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs.

RAS阻害薬、利尿薬が危険因子






糸球体の血行動態に関する因子とSGLT2阻害薬

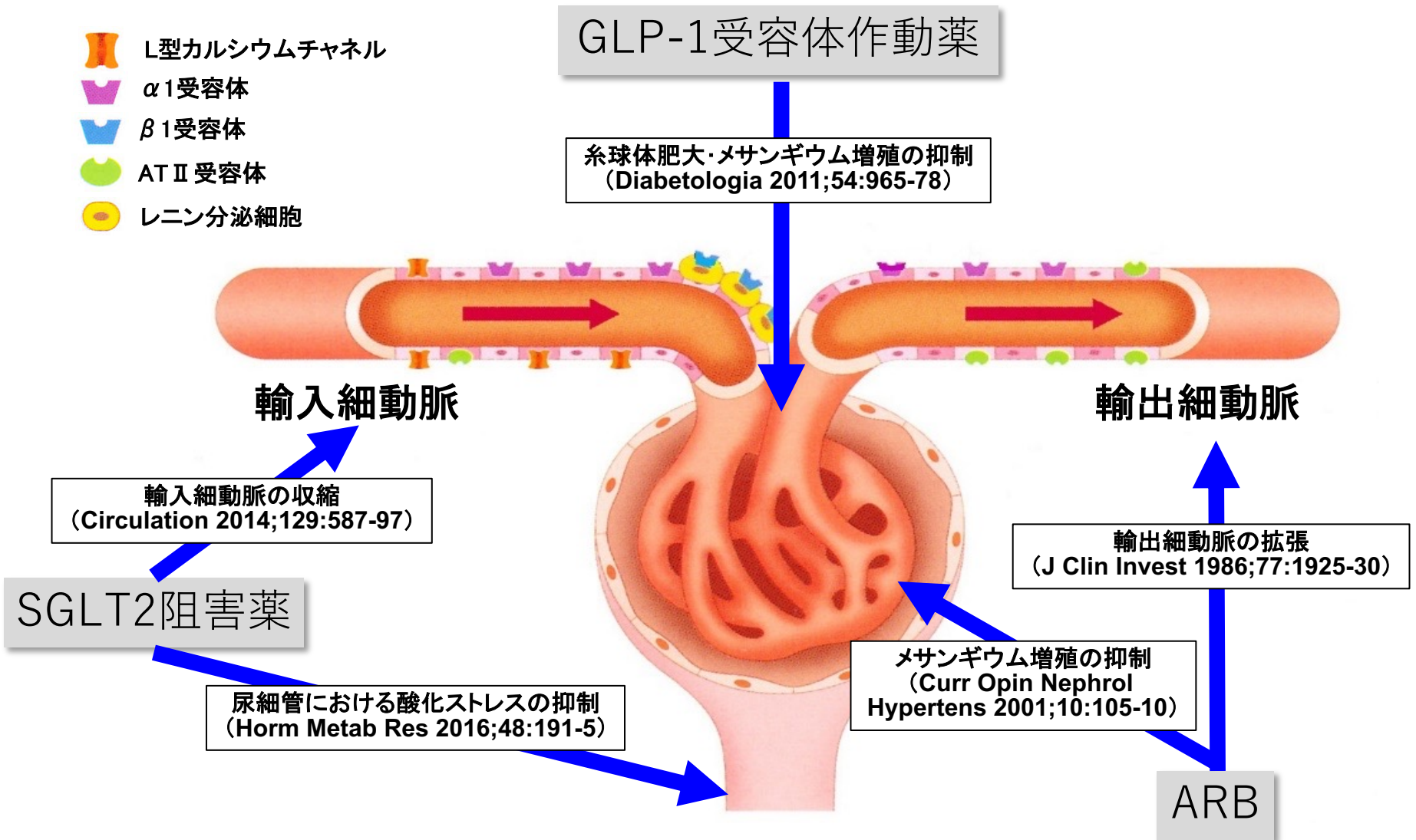
-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



糸球体の血行動態に関する因子を有する患者にSGLT2阻害薬を導入する場合、
少量(通常量の半量)から導入するのが安全！！

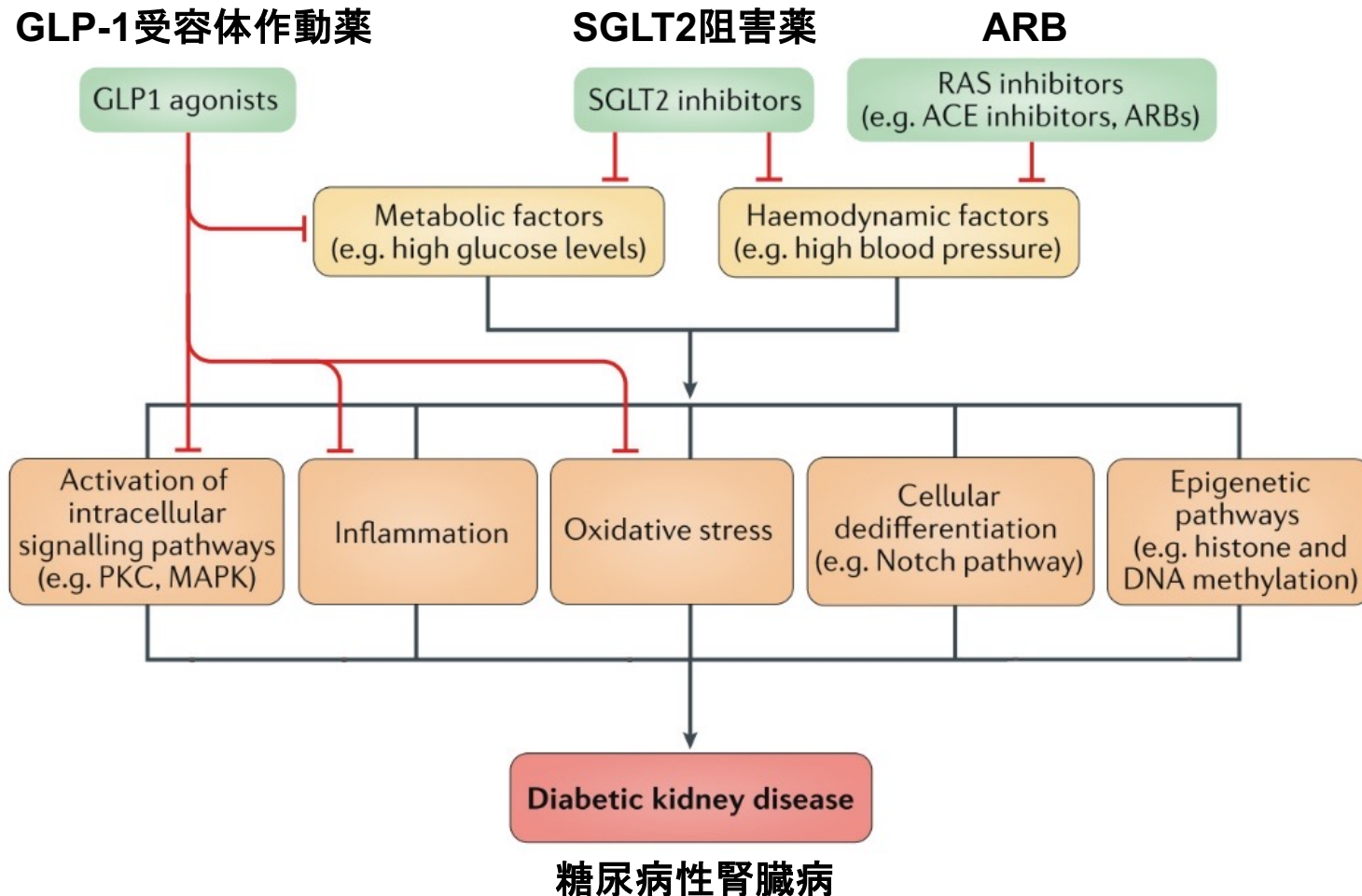
ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬によるTriple therapyの作用機序

-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬による triple therapyは糖尿病性腎臓病に相乗的に働く

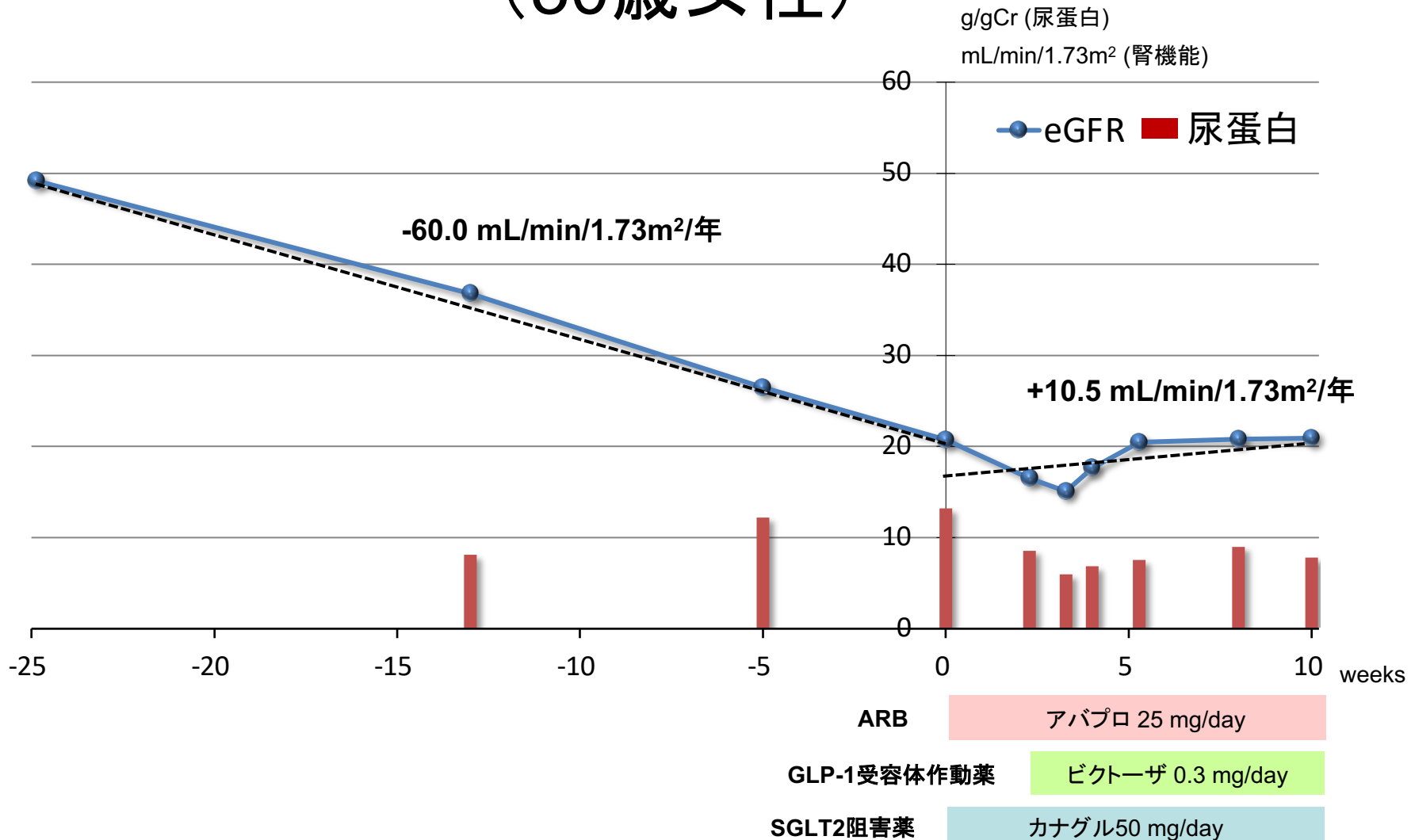
■ Nat Rev Nephrol 2019;15:68-70



ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬 によるTriple therapyが奏功した1例 (59歳男性)



ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬 によるTriple therapyが奏功した1例 (30歳女性)



ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2 阻害薬の腎保護機序と副作用

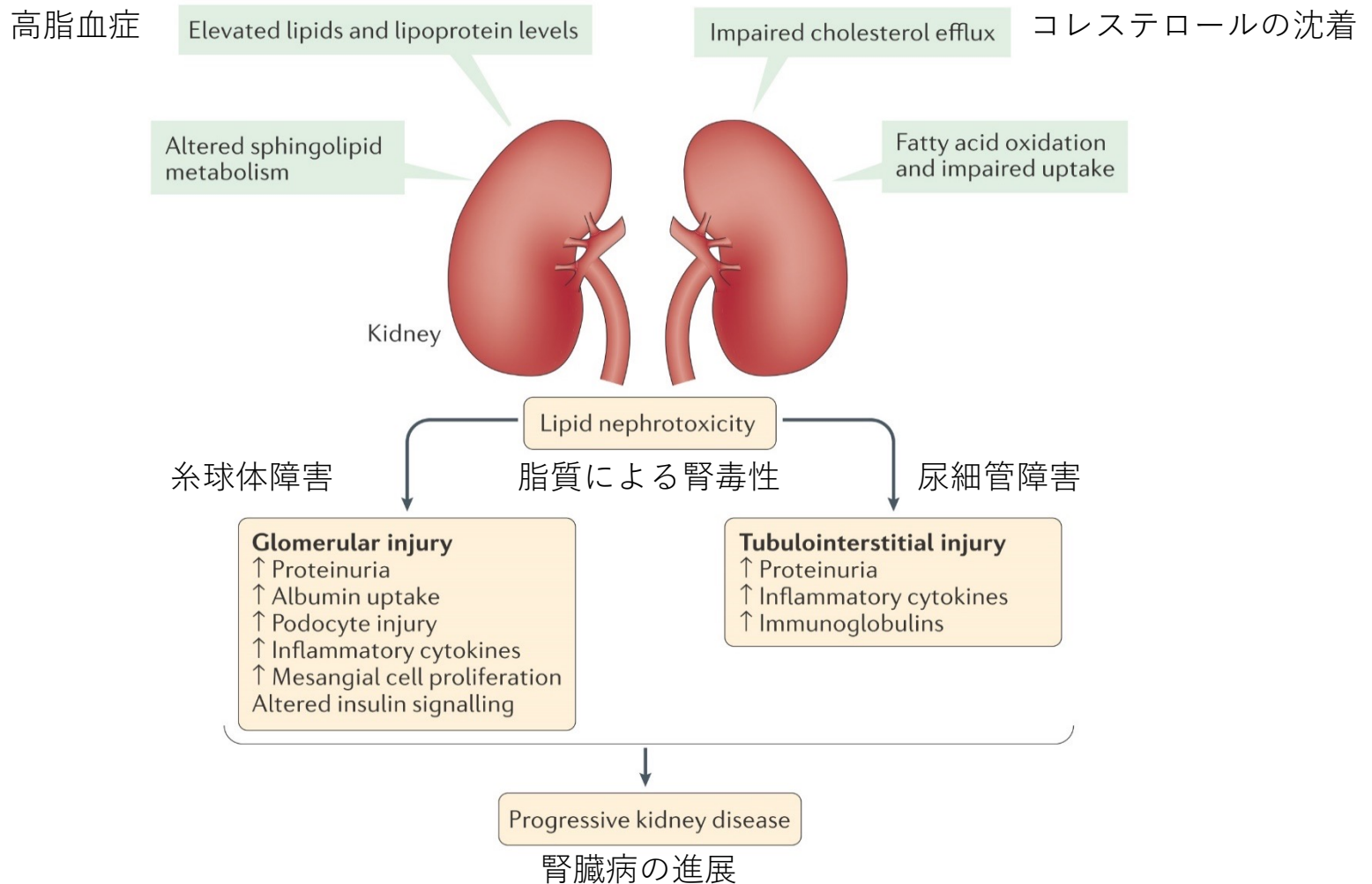
	ARB	GLP-1受容体作動薬	SGLT2阻害薬
腎保護の機序	輸出細動脈拡張	アンジオテンシンⅡシグナル遮断	輸入細動脈収縮
	メサンギウム増殖抑制	メサンギウム・糸球体肥大抑制	尿細管酸化ストレス軽減
効果	腎機能改善	腎機能改善	腎機能改善
	血圧を下げる	血糖値を下げる	尿量を増やす
副作用	高K血症	悪心・嘔吐	脱水
	腎機能増悪	低血糖	腎機能増悪

➤ 少量より投与を開始し、副作用の発現には十分に注意する

糖尿病性腎臓病の脂質管理

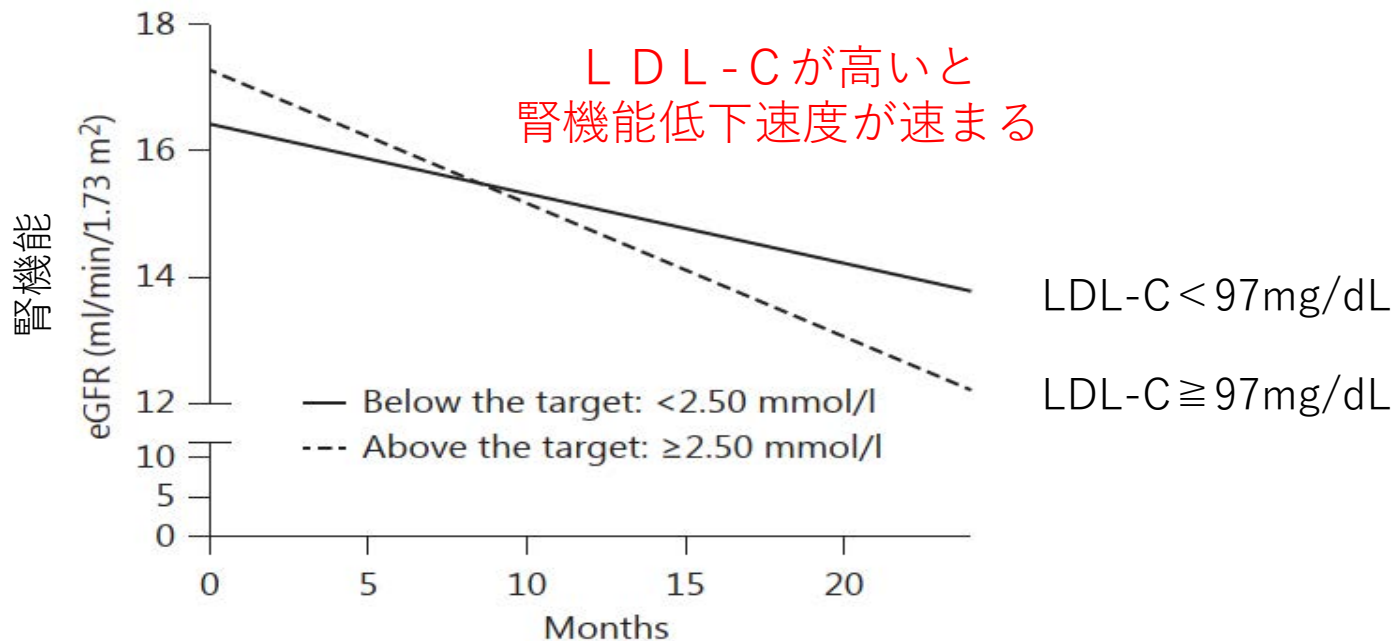
脂質による腎毒性 (Lipid nephrotoxicity)

■ Nat Rev Nephrol 2018;14:57-70



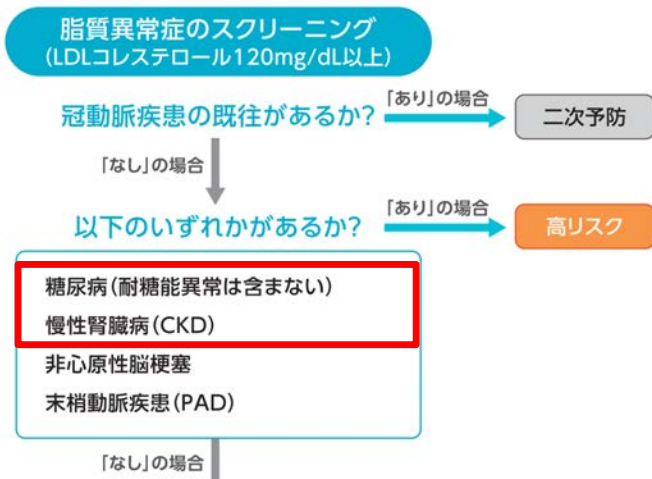
LDL-Cは腎機能低下速度と関連する

- Nephron Extra 2015;5:19-29 PREPARE-2研究
保存期CKD患者306名
前向き観察研究 2年間
血清脂質と腎機能低下速度の関連性を検討



糖尿病性腎臓病患者のLDL-C 管理目標

■ 動脈硬化疾患予防ガイドライン 2017



LDL-C 120mg/dl以下

以下の危険因子の個数をカウントする

- ①喫煙 ②高血圧 ③低HDL-C血症 ④耐糖能異常
⑤早発性冠動脈疾患家族歴(第1度近親者かつ発症時の年齢が男性55歳未満、女性65歳未満 注:家族歴等不明の場合は0個としてカウントする。)

危険因子の 個数	男性		女性	
	40~59歳	60~74歳	40~59歳	60~74歳
0個	低リスク	中リスク	低リスク	中リスク
1個	中リスク	高リスク	低リスク	中リスク
2個以上	高リスク	高リスク	中リスク	高リスク

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後 薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

- *家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態(表3bを参照)を合併する時はこれに準ずる。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 第5章参照)。
 - まずLDL-Cの管理目標値を達成し、その後non-HDL-Cの管理目標値の達成を目指す。
 - これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となり得る。
 - 高齢者(75歳以上)については動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 第7章を参照。

脂質異常症の治療薬一覧

■ 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017

表2 脂質異常症治療薬の薬効による分類

分類	LDL-C	TG	HDL-C	non HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓~ ↓↓↓↓	↓	—~↑	↓↓↓~ ↓↓↓↓	プラバスタチン, シンバスタチン, フルバスタチン, アトルバスタチン, ピタバスタチン, ロスバスタチン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	↓↓	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓	↑	↑	↓↓	コレスチミド, コレスチラミン
フィブラート系薬剤	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート, フェノフィブラート, クリノフィブラート, クロフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニセリトロール, ニコモール, ニコチン酸トコフェロール
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール
多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル, オメガ-3 脂肪酸エチル
PCSK9 阻害薬	↓↓↓↓	↓~↓↓	—~↑	↓↓↓↓	エボロクマブ, アリロクマブ
MTP 阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタピド

*ホモ FH 患者が適応

↓↓↓↓ : -50%以上

↓↓↓ : -50~-30%

↓↓ : -30~-20%

↓ : -20~-10%

↑↑ : 20~30%

↑ : 10~20%

— : -10~10%

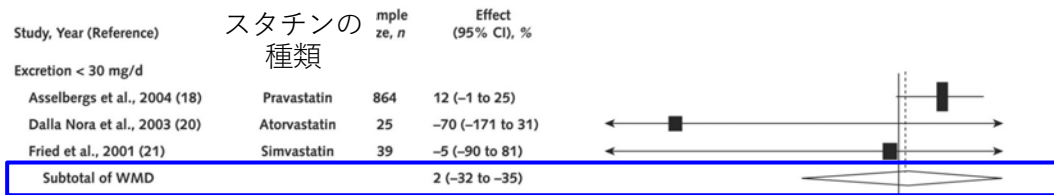
スタチンは尿蛋白を減らす

■ Ann Intern Med 2006;145:117-124

尿蛋白に対するスタチンの有効性を検証したRCT15本

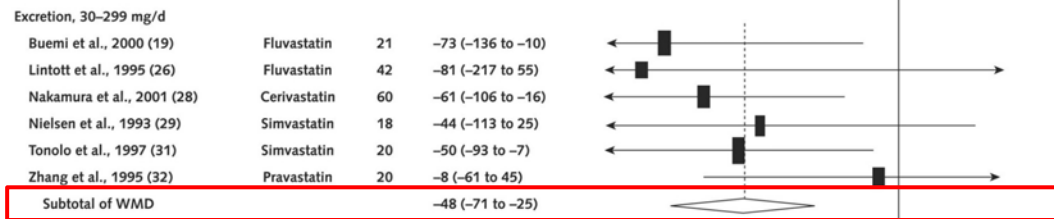
プラセボと比較したスタチンの尿蛋白抑制効果をメタ解析にて評価

アルブミン尿
<30mg/日



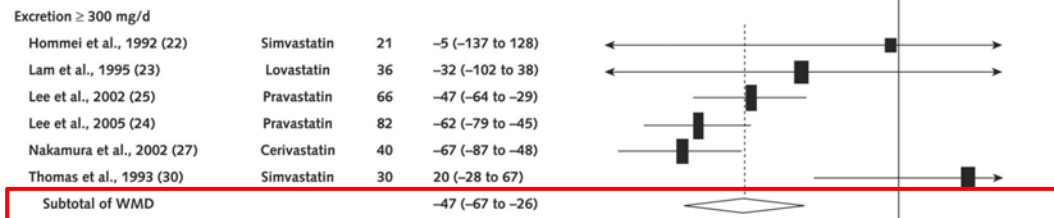
有意差なし

アルブミン尿
30-300mg/日



スタチンはアルブミン尿を
48%減らす

アルブミン尿
≥300mg/日



スタチンはアルブミン尿を
47%減らす

-0.9 0.0 0.3

WMD

Favors Statin

Favors Placebo

スタチンが良い プラセボが良い

リピトールは腎機能を改善する

■ Circ J 2012;76:1259-1266

クレストールまたはリピトールの有効性を検証したRCT16本
腎機能、尿蛋白に対する効果をメタ解析にて評価

腎機能に対する効果

プラセボ
VS
クレストール

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
01 RSV vs. Control (placebo, no statins, or usual care)								
Abe et al ¹⁵ (2011)	-0.4	11.85	52	-0.9	2.31	52	0.6%	0.06 [-0.33, 0.44]
JUPITER ²³ (2011)	-7.9	13.5	8143	-8.4	13.3	8136	98.6%	0.04 [0.01, 0.07]
Sawara et al ¹⁶ (2008)	2.6	3.2	22	-2.2	16.72	16	0.2%	0.42 [-0.23, 1.08]
Verma et al ²⁴ (2005)	4.8	11.84	48	2.1	14.12	43	0.5%	0.21 [-0.21, 0.62]
Subtotal (95% CI)			8265			8247	100.0%	0.04 [0.01, 0.07]
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.00, df = 3 (P = 0.57); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.52 (P = 0.01)								

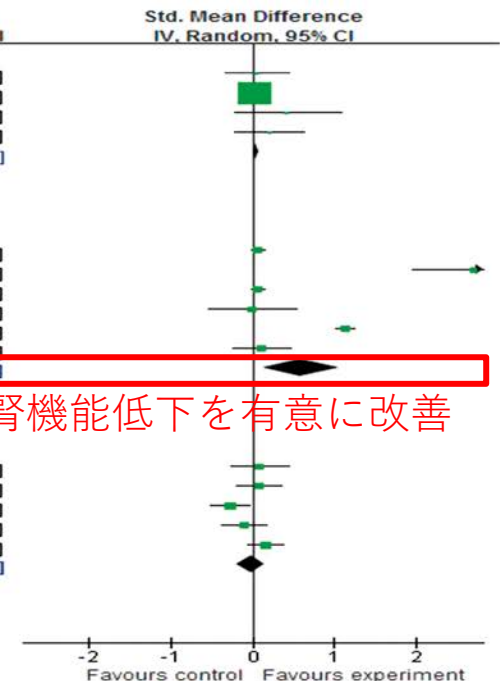
プラセボ
VS
リピトール

02 ATV vs. Control (placebo, no statins, or usual care)								
ALLIANCE ²⁵ (2009)	0.8	28.61	1217	-1.36	32.2	1225	18.6%	0.07 [-0.01, 0.15]
Bianchi et al ²⁶ (2003)	-1	1.75	38	-5.8	1.73	18	12.5%	2.71 [1.95, 3.48]
CARDS ²⁷ (2009)	0.99	7.13	1154	0.55	6.94	1159	18.6%	0.06 [-0.02, 0.14]
Goicoechea et al ²⁹ (2006)	-1.4	23.46	44	-1.3	24.92	19	15.0%	-0.00 [-0.54, 0.53]
GREACE ³⁰ (2004)	8	11.79	783	-5	11.14	703	18.5%	1.13 [1.02, 1.24]
LORD ³¹ (2010)	-1.04	3.84	58	-1.47	3.74	65	16.9%	0.11 [-0.24, 0.47]
Subtotal (95% CI)			3294			3189	100.0%	0.59 [0.12, 1.06]
Heterogeneity: Tau ² = 0.31; Chi ² = 325.70, df = 5 (P < 0.00001); I ² = 98%								
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)								

リピトール
VS
クレストール

03 RSV (experiment) vs. ATV (control)								
ATOROS ³² (2006)	2	26	60	0	20.52	60	14.5%	0.08 [-0.27, 0.44]
PATROL ³³ (2011)	1.3	4.57	96	0.5	13.47	96	19.0%	0.08 [-0.20, 0.36]
PLANET ¹³ (2010)	-5.56	17.86	222	-1.16	12.77	101	22.6%	-0.27 [-0.51, -0.03]
PLANET ²¹⁴ (2010)	-3.04	12.63	145	-1.74	13.96	75	19.3%	-0.10 [-0.38, 0.18]
URANUS ³⁴ (2006)	2.3	13.5	172	0.1	13.46	172	24.6%	0.16 [-0.05, 0.37]
Subtotal (95% CI)			695			504	100.0%	-0.01 [-0.18, 0.16]
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 8.24, df = 4 (P = 0.08); I ² = 51%								
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)								

リピトールは腎機能低下を有意に改善



糖尿病性腎臓病の食事療法

慢性腎臓病の食事療法基準

■ 日腎会誌 2014;56:553–599

塩分制限が
最も重要！！

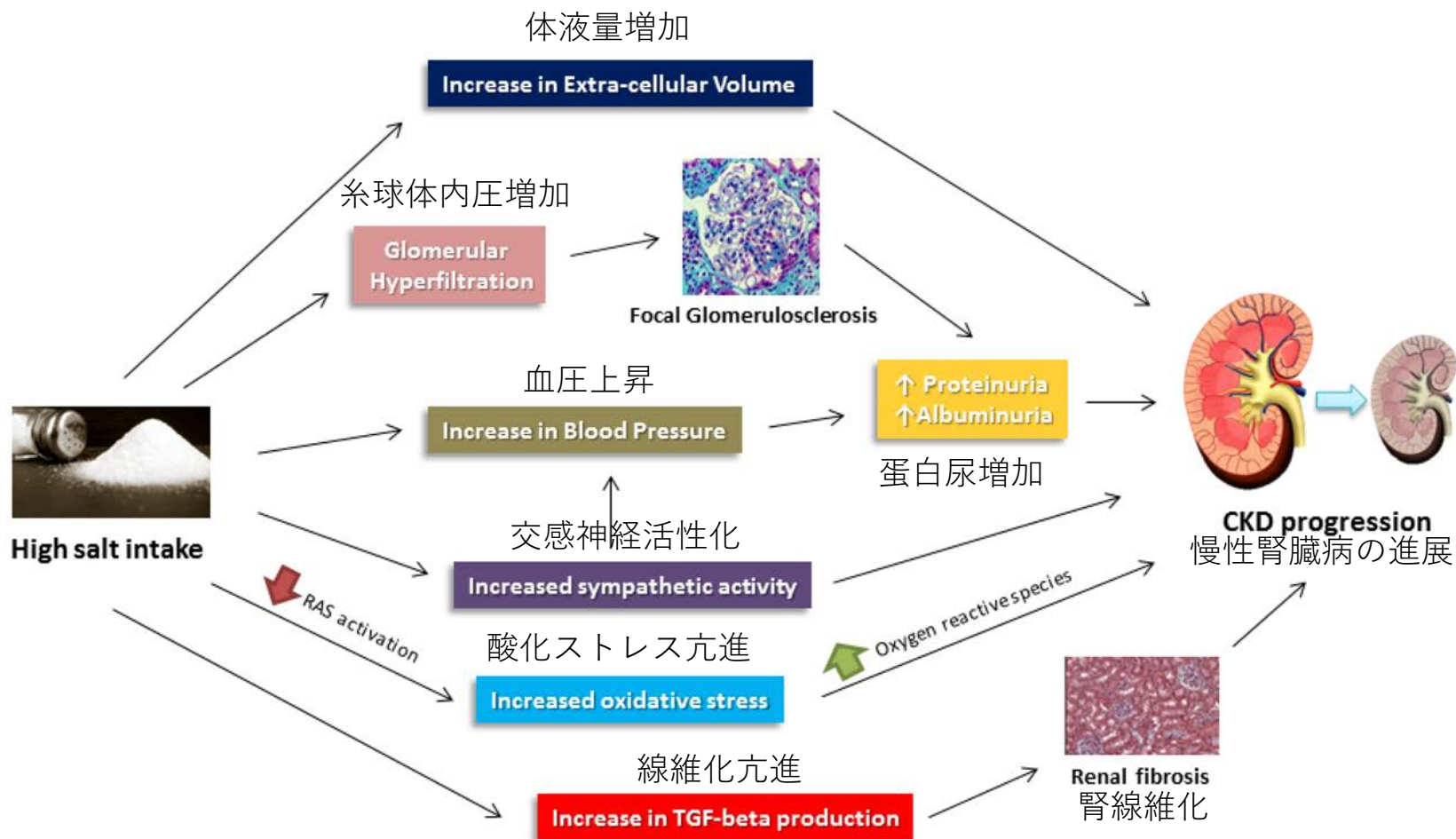
ステージ (GFR)	エネルギー (kcal/kgBW/日)	たんぱく質 (g/kgBW/日)	食塩 (g/日)	カリウム (mg/日)
ステージ 1 (GFR \geq 90)	25~35	過剰な摂取をしない	3 \leq <6	制限なし
ステージ 2 (GFR 60~89)		過剰な摂取をしない		制限なし
ステージ 3a (GFR 45~59)		0.8~1.0		制限なし
ステージ 3b (GFR 30~44)		0.6~0.8		\leq 2,000
ステージ 4 (GFR 15~29)		0.6~0.8		\leq 1,500
ステージ 5 (GFR<15) 5D (透析療法中)		0.6~0.8		\leq 1,500
別表				

注) エネルギーや栄養素は、適正な量を設定するために、合併する疾患（糖尿病、肥満など）のガイドラインなどを参照して病態に応じて調整する。性別、年齢、身体活動度などにより異なる。

注) 体重は基本的に標準体重（BMI=22）を用いる。

塩分摂取過剰が腎臓病を進展させるメカニズム

■ Kidney Blood Press Res 2014;39:124-128



塩分制限が出来たときのみARB の腎保護効果が発揮される

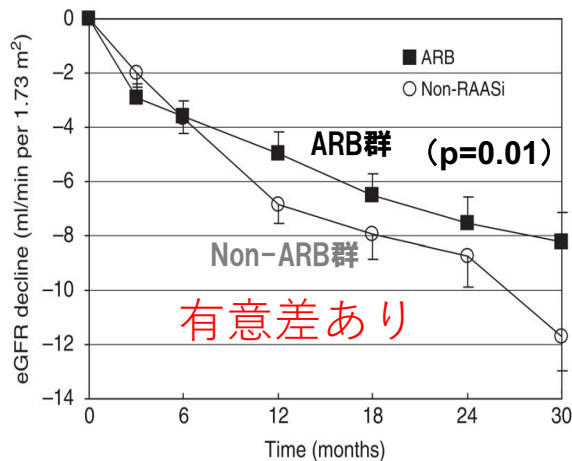
■ Kidney Int 2012;82:330-337 RENAAL & IDNT試験の統合解析

Ⅱ型糖尿病性腎症1177名

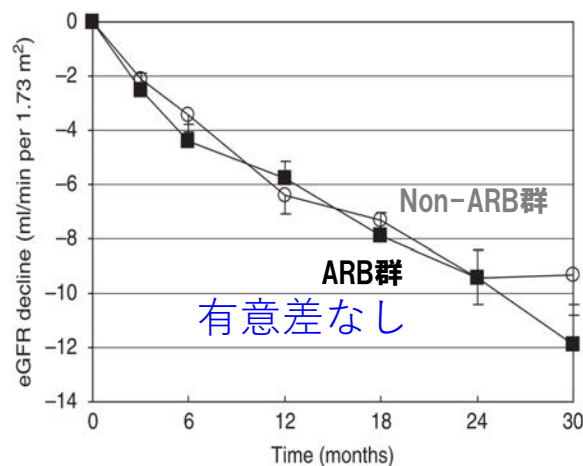
ARB投与群 vs ARB非投与群

24時間蓄尿による尿中Na排泄量と腎イベントの関連性を評価

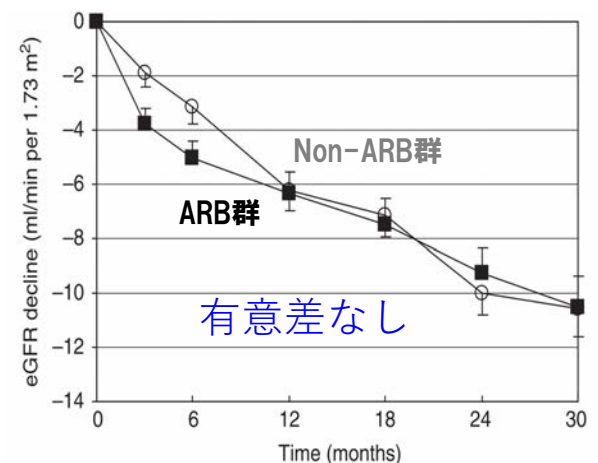
腎機能低下速度
(塩分摂取 <7g/day)



腎機能低下速度
(塩分摂取 7-9g/day)



腎機能低下速度
(塩分摂取 >9g/day)



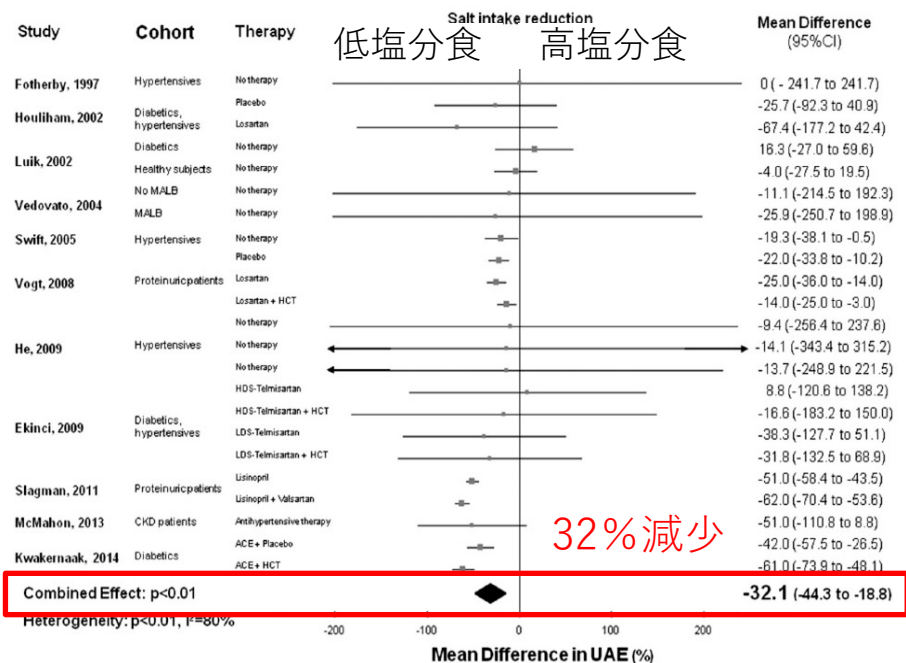
塩分制限が不十分だとARBの腎保護効果が得られない

塩分制限は蛋白尿を30%減らす

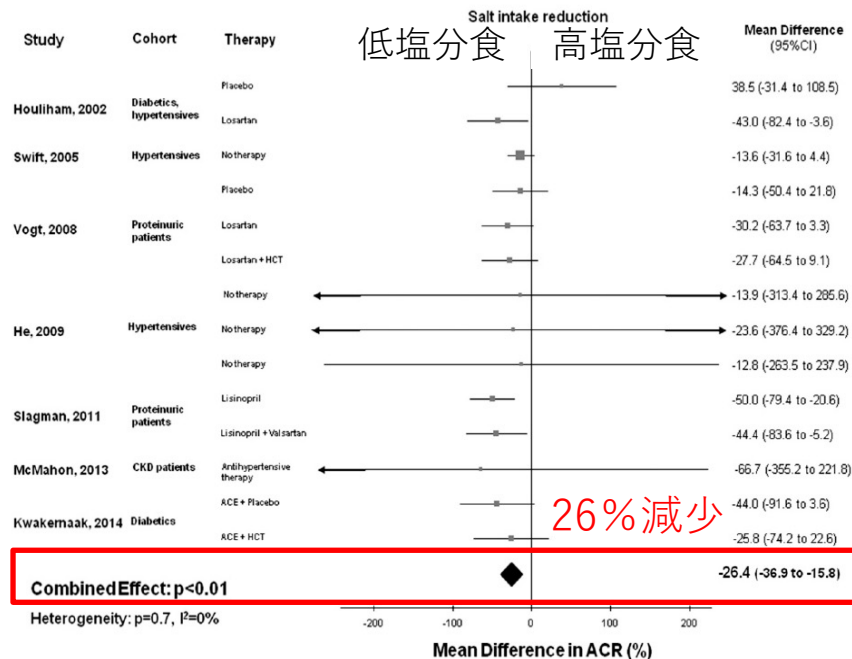
■ Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1542-1552

塩分制限食の有効性を検証したランダム化クロスオーバー試験
高塩分食と比較した低塩分食の効果をメタ解析にて評価

尿中アルブミン排泄量（蓄尿）



尿中アルブミン排泄量（随時尿）



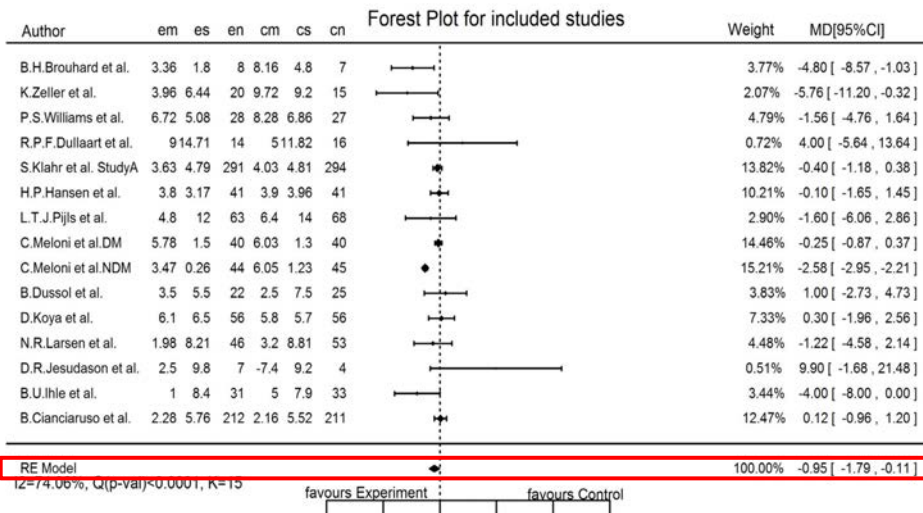
蛋白制限食は糖尿病性腎症以外の腎疾患と若年者で効果がある

■ PLoS ONE 2015;10:e0145505

蛋白制限食の腎保護効果を検討したランダム化比較試験15本
腎機能悪化速度に対する効果をメタ解析にて評価

腎機能悪化速度

サブグループ解析



Parameter	Subgroup	K	Effect Estimate (ml/min/1.73m ² /year)	Lower limit CI	Upper limit CI	Sig. estimate	I ² (%)	Q (p value)
Difference in Protein diet between group	Significant	12	-1.15	-2.11	-0.18	S	80	S
Etiology	Not significant	12	-0.93	-1.88	1.55	NS	0	NS
	T2DM	4	-0.17	-1.88	1.55	NS	0	NS
Study duration (months)	excl. T2DM	9	-1.50	-2.73	-0.26	S	83	S
	>24	6	-0.25	-0.81	0.30	NS	0	NS
GFR	≤24	7	-1.17	-2.14	-0.19	S	79	S
	≥60	8	0.35	-1.40	0.70	NS	0	NS
Age (years)	<60	7	-1.26	-2.41	-0.11	S	88	S
	>40	12	-0.59	-1.42	0.24	NS	75	S
Number of subjects in study (n)	<40	3	-4.69	-7.14	-2.24	S	0	NS
	>45	9	-0.61	-1.58	0.35	NS	81	S
Design of study	<45	6	-2.28	-4.44	-0.12	S	51	NS
	ITT	10	-0.59	-1.45	0.27	NS	79	S
sensitivity of MDRD	excl. ITT	5	-3.17	-5.21	-1.14	S	8	NS
	MDRD use only	2	3.24	-5.69	12.18	NS	63	NS
Imputation for primary effect size	excl. MDRD use	13	-0.88	-1.72	-0.04	S	76	S
	Imputation only	2	-1.25	-8.68	6.19	NS	56	NS

蛋白制限食は腎機能悪化速度を抑制する
(0.95ml/min/yearの差あり)

* K, number of studies included in analysis; CI, 95% confidence interval; Sig. estimate, significance of effect estimate; I², variability due to heterogeneity; Q, chi-squared test for heterogeneity; S, significant; NS, not significant; T2DM, Type 2 Diabetes Mellitus; ITT, Intention-to-treat analysis.

本日のまとめ

- 糖尿病性腎臓病の進展と関連する因子は、**高血圧、高血糖、高脂血症**である。
- 血圧管理には**ARB**を用いて、**収縮期血圧110-140mmHg**にコントロールする。
- 血糖管理には**GLP-1受容体作動薬**と**SGLT2阻害薬**を用いて、**HbA1c<6.5%、食後血糖値<200mg/dl**にコントロールする。
- ARB+GLP-1受容体作動薬+SGLT2阻害薬の**triple therapy**は、**相乗的な腎保護効果**が期待できる。
- 脂質管理には**スタチン**を用いて、**LDL-C<120mg/dl**にコントロールする。
- 食事療法は**塩分制限(<6g/day)**が重要である。

