



### 本日のMenu

- 糖尿病性腎症の成り立ち
- 糖尿病性腎症の診断
- Diabetic Nephropathy(DN)と Diabetic Kidney Disease(DKD)
- 糖尿病性腎症の管理(血糖・血圧・脂質・薬剤・運動・食事)
- 血液透析と糖尿病
- 血糖Monitoringと目標値
- 透析起因性高血糖
- 透析と糖尿病薬剤
- 透析と糖尿病合併症
- 移植後糖尿病(NODAT)
- 糖尿病透析予防管理料

### 最終糖化産物 AGEs

- ◆ ブドウ糖はたんぱく質のアミノ基の部分を非酵素酵素的に糖化修飾して毒性が強く、糖まみれに劣化、変性したたんぱく質「最終糖化産物(Advanced glycation end products :AGEs)」を形成
  - ◆ AGEsは血糖コントロールの程度と持続期間により生体内で不可逆的に生成・蓄積され「高血糖の呪い」といわれている
  - ◆ 血管がAGEs化されることにより、動脈硬化、炎症反応、血管内皮障害を引き起こす
- 腎臓の周皮細胞に類似したメサンギウム細胞があり、AGEsによってこの細胞が傷害されることで糖尿病腎症が進展

### 糖尿病性腎症の成り立ち

#### 高血糖



#### 酸化ストレス

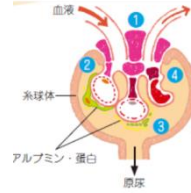


(Normal)ブドウ糖はクエン酸回路を経て、最終的にはミトコンドリアの電子伝達系でエネルギーに変換

高血糖状態では、ミトコンドリアの電子伝達系から活性酸素を過剰に産生

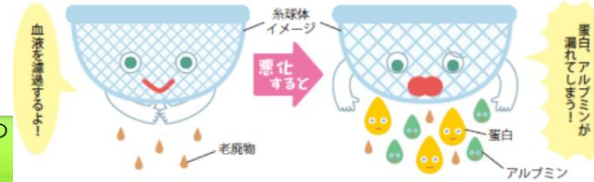
高血糖は生体内蛋白の糖化を促進し、プロテインキナーゼcやポリオール経路の活性化⇒酸化ストレスを産生

血管内皮機能障害や血栓傾向、炎症反応が引き起こされ、大血管症・細小血管症の合併症惹起



RA系の亢進⇒糸球体高血圧

- ①糸球体濾過圧の上昇
  - ②微量アルブミン尿の出現
  - ③顕性タンパク尿の出現
  - ④糸球体硬化による濾過量の低下
- 腎症の進行



山岸昌一:糖尿病ケア,2017  
桃枝真由美:糖尿病ケア,2017

### 糖尿病性腎症の診断

確定診断は腎生検！  
でも全例には難しい

一定以上の糖尿病罹病期間が存在すること(少なくとも5年間)

尿アルブミン排泄の増加あるいは顕性アルブミン尿が認められる

糖尿病網膜症が存在する

高度の血尿が存在しない

尿路感染症が存在しない

病歴上他の腎疾患の既往がないOR診察上他の腎疾患の所見がない

腎疾患を起こしうる糖尿病以外の全身性疾患(膠原病など)がない

守屋達美;プラクティス,2017

### Diabetic Nephropathy(DN)と Diabetic Kidney Disease(DKD)

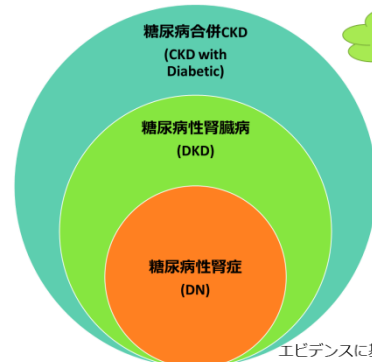
**Diabetic Nephropathy(DN)**は元来糖尿病性糸球体硬化症という組織学的特徴を持つ腎疾患に対する病名

しかし、2型糖尿病の増加に伴い全例において腎生検を施行することが困難になるにつれ、典型的な臨床経過と症候(糖尿病歴・微量アルブミン尿～顕性アルブミン尿を経てGFR低下・高度血尿(-)、糖尿病網膜症・糖尿病神経障害)などを伴い、臨床的に他の腎疾患が強く疑われない場合にDNと診断

**Diabetic Kidney Disease(DKD)**はアルブミン尿を経ずGFRの低下を引き起こす、非典型的な糖尿病関連

腎疾患を含む概念であり元来のDNも含む糖尿病の病態が関与するCKD全般を包含した概念

**CKD with Diabetes(糖尿病合併CKD)**は糖尿病患者がIgA腎症がPKなどの糖尿病と直接関係のない腎疾患を合併している場合に使用されるより広い概念



GFR>60で正常アルブミンだった患者 51.8%という事実



# 糖尿病性腎症の管理

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)場合があり、適宜グリコアルブミン・血糖値による血糖管理を考慮する

## 血糖管理

- 糖尿病性腎症患者におけるHbA1c7.0%未満の血糖管理は、早期腎症から顕性腎症への進行を抑制するために推奨されるが、顕性腎症以降の進行抑制に関するエビデンスは不十分
- HbA1c7.0%未満の血糖管理では低血糖に注意する



## 血圧管理

- 糖尿病腎症の血圧コントロールは全ての病期で有効である
- 血圧を低下させることで、微量アルブミン尿、タンパク尿、腎症の発症・進展抑制、末期腎不全・透析導入の抑制が見込まれる
- 130/80mmHg以下を目標にする
- 血圧コントロールの第一選択薬として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)が推奨される

## 脂質管理

- 糖尿病腎症における脂質コントロールは、腎機能低下がない腎症の進行抑制に対して有効
- スタチン・フィブラートともにアルブミン尿抑制効果を示す可能性がある
- スタチンはeGFR低下抑制が期待されるが、フィブラートには開始直後のeGFRの低下、血清クレアチニンの増加が認められる
- 腎機能低下に伴い禁忌となる場合もあるため注意する
- 血清脂質目標：LDL-cho 120mg/dL、HDL-cho 40mg/dL、中性脂肪150mg/dL)



糖尿病診療ガイドライン2016

## 薬剤管理

- 腎症第1期から3期までは腎機能低下が無ければ基本的にどの糖尿病薬も使用可能
- 腎症第4期になると腎排泄軽の薬剤は使用禁忌になり、ほとんどの薬剤も慎重投与となる
- スルホニル尿素薬(SU剤)は腎不全時には薬剤や代謝物の半減期が延長するため、重症目づ選延性の低血糖を起こすため、禁忌
- ピグアナイド薬も腎不全時には禁忌であり乳酸アシドーシスを起こす危険性がある
- SGLT-2は尿糖排泄量を増加させ血糖を低下させる薬剤のため、腎機能低下例では使用しない

## 食事管理

- 糖尿病腎症における食塩摂取制限は、血圧を低下させると共にRAS系阻害薬の腎保護効果を増強するため有効である
- 糖尿病腎症におけるたんぱく質摂取制限は腎保護のために有効である可能性があるが、エビデンスは低い
- BMI目標値：22未満



# 糖尿病性腎症の運動推奨

病期	腎症前期	運動の推奨	運動強度
第1期	腎症前期	原則として糖尿病の運動療法を行う	5～6メッツ
第2期	早期腎症期		
第3期A	顕性腎症前期	原則として運動可 ただし病態によりその程度を調節する、 過度な運動は避ける	4～5メッツ
第3期B	顕性腎症後期		
第4期	腎不全期	体力を維持する程度の運動は可	3～4メッツ
第5期	透析療法期	原則として軽運動、過度は運動は不可	

# 透析と糖尿病-糖尿病薬剤



スルホニル尿素薬、ピグアナイド薬、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬のうちナテグリニド、DPP-4阻害薬のうちシタグリプチンは透析患者では禁忌

透析患者に使用可能な経口血糖降下薬は、速効型インスリン分泌促進薬のうちミチグリニド・レバグリニド、αグルコシターゼ阻害薬のうちアカルボース・ボグリボース・ミグリトール、DPP-4阻害薬のうちシタグリプチン以外

# 透析と糖尿病-Monitoringと目標値



透析開始前の随時血糖およびグリコアルブミン値(GA)を血糖コントロールの指標として推奨

随時血糖値を180-200mg/dL未満、GA値を20.0%未満(低血糖傾向がある場合はGA24%未満)にする

透析患者は赤血球寿命の短縮に加え透析による失血や貧血のため、HbA1cは低値になるため血糖コントロールを過小評価する

測定頻度：インスリン使用者は透析開始前後の随時血糖を毎回測定  
経口血糖降下薬使用者は透析前随時血糖を週1回  
GAは月に1回測定



インスリン治療中の血液透析患者の血中インスリン濃度は透析中に低下する  
インスリン濃度低下の程度は、ダイアライザによって異なりPS膜で低下しやすくPEPA膜で低下しにくい

血糖値と血中インスリン濃度は血液透析によって大きく影響を受けるため、血糖管理を良好にするには透析日と非透析日のインスリン投与量と時間を変更する

# 透析と糖尿病-合併症



腎症により透析導入に至った糖尿病患者では網膜症も高度に進行している場合が多く、透析導入時に37-85%の患者で増殖網膜症を合併し、視力0.1以下は47-54%とされている

透析導入後も網膜症は進行するため定期的な眼科受診が必要

# 透析と糖尿病-透析起因性高血糖



血糖は透析によって糖が多く透析液に除去され低下するので、透析中に高血糖になることは少ない

透析中にインスリン不足になることと、透析によって糖が除去され急激な血糖低下により、グルカゴン、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモンなどの血糖上昇ホルモンによって透析後に血糖上昇が生じることがある



糖尿病性自律神経障害のある患者では、反射の障害から透析終了時の起立性低血圧が起こりやすい

起立直後のみならず数分後に血圧が下がる場合もあるため注意を要する



糖尿病透析患者では透析導入期より高度の動脈硬化や血管石灰化を認める場合が多い  
糖尿病透析患者の末梢動脈疾患PADの罹患率は、非糖尿病に比べ約4倍多い

足病変の有無や足背動脈の触診を最低半年に1回は行う

# 移植後発症糖尿病(NODAT)

移植後に発症する糖尿病 New Onset diabetes after Transplantation(NODAT)

	既存要因	移植に関連した要因
修正不可能なもの	年齢 男性 非白人 家族歴	移植腎のインスリン代謝
修正可能なもの	肥満 運動不足 C型肝炎	移植後体重増加 ステロイド薬 CNI

## NODATスクリーニング項目

項目	内容
糖尿病歴	妊娠糖尿病も含めた病歴聴取
空腹時血糖測定, OGTT	全ての移植前患者に対して
メタボリックシンドローム	腹囲、高TG血症、低HDL血症、高血圧
心血管系リスク	喫煙、心血管病の家族歴、高LDL血症、肥満、高齢
HCV感染	
人種	

## 透析予防管理料

糖尿病性腎症2期以上の外来患者に対して、疾病管理の手法を用いて医師・看護師(または保健師)・管理栄養士からなるチームによる指導介入を行い、1年後にその臨床アウトカム(HbA1c, 腎機能)を報告することを前提に、**毎月1回350点算定**できる

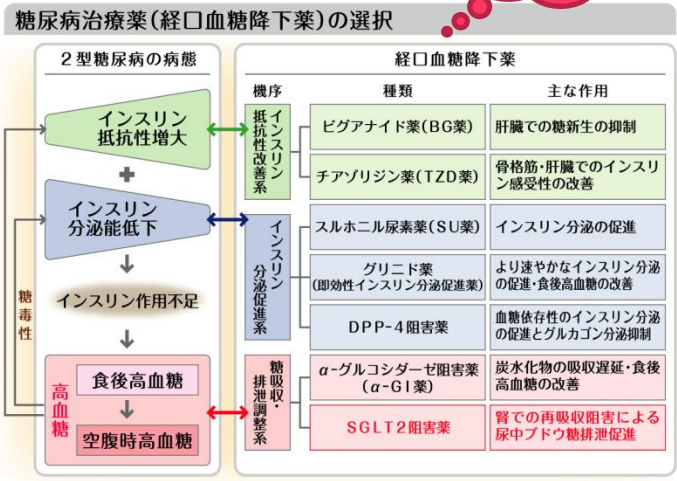
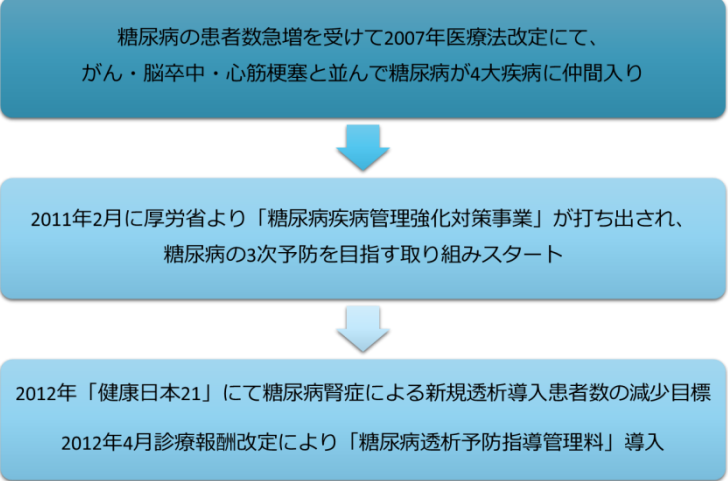


表1 経口糖尿病薬の排泄経路, 透析性, 投与量 (2012年11月現在)

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
スルホニル尿素薬	トルブタミド	ラスチノン	肝	-	250-2,000	禁忌
	アセトヘキサミド	ジメリン	肝	-	250-1,000	禁忌
	クロロプロバミド	アベマイド	肝(腎20%)	-	100-500	禁忌
	グリクロピラミド	デアメリンS	腎(ラット)	-	250-500	禁忌
	グリベンクラミド	オイグルコン/ダオニール	肝	-	1.25-10	禁忌
	グリクラジド	グリミクロン	肝	-	40-160	禁忌
	グリメピリド	アマリール	肝	-	0.5-6	禁忌
速効性インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス/ファスティック	肝(腎5-16%)	-	270-360	禁忌
	ミチグリニド	グルファスト	肝	-	30	慎重投与
	レバグリニド	シュアポスト	肝	-	0.75-3	慎重投与
ビグアナイド薬	メトホルミン	グリコラン メトグルコ	腎80-100% 腎80-100%	+ +	500-750 500-2,250	禁忌 禁忌
	ブホルミン	ジベトス	腎84.5%	+	50-150	禁忌
チアゾリジン薬	ビオグリタゾン	アクトス	肝	-	15-45	禁忌
α-グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	グルコバイ	糞便	該当せず	150-300	常用量
	ボグリボース	ベイスン	糞便	該当せず	0.6-0.9	常用量
	ミグリトール	セイブル	腎30%	+	150-225	慎重投与
DPP-4阻害薬	シタグリブチン	ジャヌビア/グラクティブ	腎79-88%	3.5-13.5%	50-100	禁忌
	ビルダグリブチン	エクア	肝(腎23%)	3%	50-100	慎重投与
	アログリブチン	ネシーナ	腎	7.2%	25	6.25
	リナグリブチン	トラゼンタ	胆汁	-	5	5
	テネリグリブチン	テネリア	肝(腎21%)	15.6%	20-40	常用量
	アナグリブチン	スイニー	腎	-	200-400	100

