

令和4年11月15日

第26回鹿児島市域糖尿病医療連携体制講習会

# DKD患者における外来ステップアップ： 一般検尿検査から、カルシウム、リン、 アシドーシスへの対応まで

鹿児島市立病院 腎臓内科

野崎 剛

# 本日の内容

➤ 尿検査、Cr・eGFRについて

➤ 糖尿病性腎症の腎病理

➤ CKDの治療あれこれ



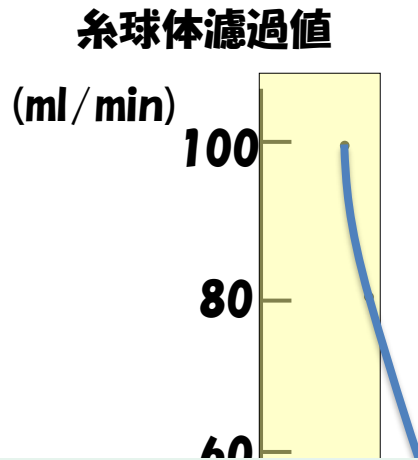
# CKDの重症度分類 (2012版)

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30~299	300以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上	
GFR区分 (mL/分 /1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑 ■ のステージを基準に、黄 ■ ，オレンジ ■ ，赤 ■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

# GFRとCrの関係



$$GFR(\text{ml}/\text{min}) \div Ccr(\text{ml}/\text{min}) = \frac{\text{尿中Cr} \times \text{尿量}}{\text{血清Cr} \times 60 \times 24}$$

## 日本人のGFR推算式

男性

$$eGFR_{\text{creat}}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$eGFR_{\text{cys}}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

女性

$$eGFR_{\text{creat}}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

$$eGFR_{\text{cys}}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$$

(mg/dl)

eGFR式:CKD診療ガイド、図は野崎作成



# 尿定性検査は尿の濃さでかいたい違します



	A	B	C
尿比重	1.005	1.010	1.030
尿蛋白	+	+	+
尿潜血	+	+	+

U-Cr  
30mg/dL程度

U-Cr  
60mg/dL程度

U-Cr  
200mg/dL程度

この数値は尿の濃さを示します

この3つの(+)は だ  
いぶ違します

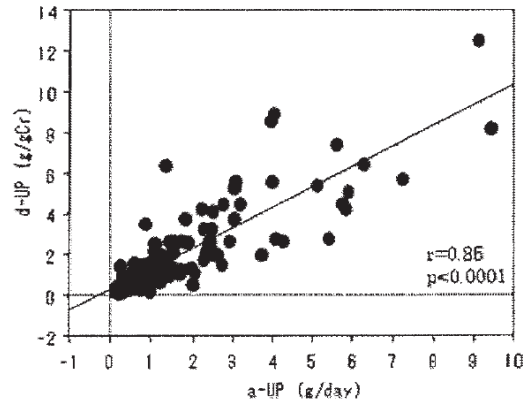
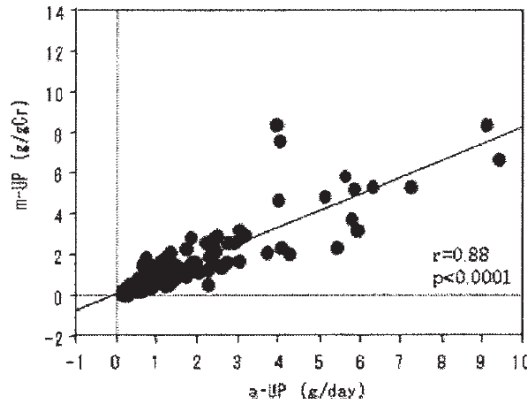
# 尿蛋白／クレアチニン比

- クレアチニンは筋肉由来で、尿中に出るクレアチニンは同じ人ならほぼ一定（通常：1g/日）。
- 随時尿で、尿蛋白を尿中クレアチニンで割って比を出すことにより、1日の尿蛋白量を推定することができる。

尿中クレアチニンに対する尿蛋白の比 = U-Prot / U-Cr

(例) 尿蛋白 =  $90 / 120 = 0.75$  (g/gCr)  
(mg/dl) (mg/dl)

後付けの単位



# 検査結果のみかた（患者さん説明用）

- **クレアチニン（Cr）**：腎機能を見る指標です。この数値は低い方がいいです。  
ただし、筋肉量に影響を受けるので、男性と女性で正常値が異なります。普通の体格の人だと、**男性 0.7-0.8**（高齢者は0.9くらいまで）、**女性 0.4-0.6**（高齢者は0.7くらいまで）です。筋肉からの老廃物で、筋肉量に影響を受けるため、男性と女性で正常値が異なります。普通の体格の人だと、男性 0.7~0.8（高齢者は0.9くらいまで）、女性 0.4~0.6（高齢者は0.7位まで）です。
- **eGFR（イージーエフアール）**：クレアチニンと年齢、性別から計算して推定した腎機能の指標です。この数値は高い方がいいです。  
20歳くらいだと100mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上あります。  
その数字を見て、例えば50だったら、腎機能が若いときの50パーセントくらい、  
と思って頂ければわかりやすいと思います。  
高齢になると動脈硬化などで普通の人でも腎機能は少しずつ低下するので、  
通常の80歳位の方で60ちょっとになります。  
この数値が60を切ると慢性腎臓病（CKD）という状態になります。

シスタチンC(3か月に1回のみ保険算定できます)

eGFRcys

# 血清 Cr の変動

腎機能は一定ではなく、食事、運動、体液量変化が影響する。また、クレアチニンの尿細管分泌を抑制する薬物はSCr 値を増加させる。加熱調理した肉類やクレアチンを含むサプリメントを摂取するとクレアチニンの吸収によるSCr 値の増加がみられるので、SCr 値の変動に関して以下の点に留意が必要である。

- ① SCr 値には10%程度の日内変動がある。
- ② SCr 値は、激しい運動時や肉の大量摂取時には上昇し、蛋白摂取制限時には低下する。
- ③ シメチジン、トリメトプリムは尿細管のクレアチニン排泄を減少させ、SCr値を上昇させる可能性がある。



## 検査結果のみかた（2）（患者さん説明用）

➤ **U-TP/U-Cr**：尿蛋白と尿中クレアチニンの比のことで、尿にどれくらい蛋白がでているかというものです。この数値は低い方がいいです。

全く正常なら0.05程度で、正常上限が0.15くらいまでです。

ネフローゼという尿蛋白が多く出る病気だと3.5以上になります。

IgA腎症という尿潜血と尿蛋白がでる病気の場合、0.5以上なら、腎生検という精密検査をしたほうがいいと言われています。

➤ **慢性腎臓病（CKD）**：下記のいずれか、もしくは両方が3カ月以上持続するもの。

① 尿蛋白がある、もしくはその他の検査で腎障害が存在する状態

② eGFRが60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満

慢性腎臓病は腎不全の予備軍であるばかりでなく、心血管疾患（心不全、心筋梗塞、脳卒中など）の危険性を上昇させるものだといわれています。

# 本日の内容

➤ 尿検査、Cr・eGFRについて

➤ 糖尿病性腎症の腎病理

➤ CKDの治療あれこれ

# 症例：61歳 男性

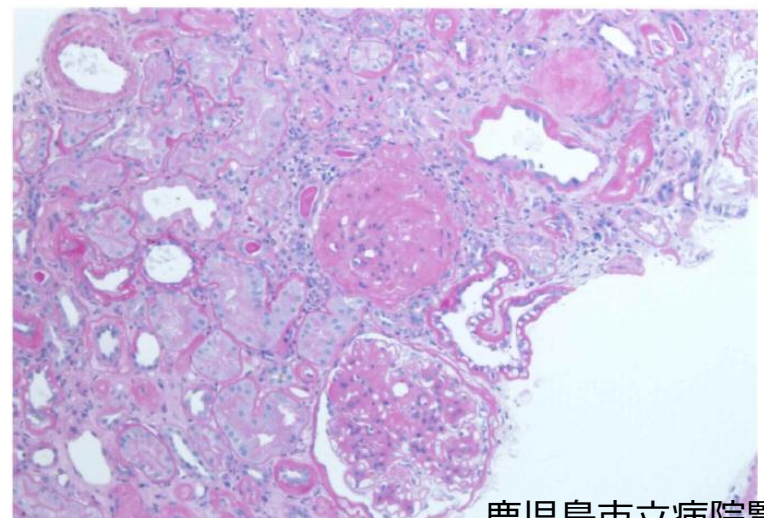
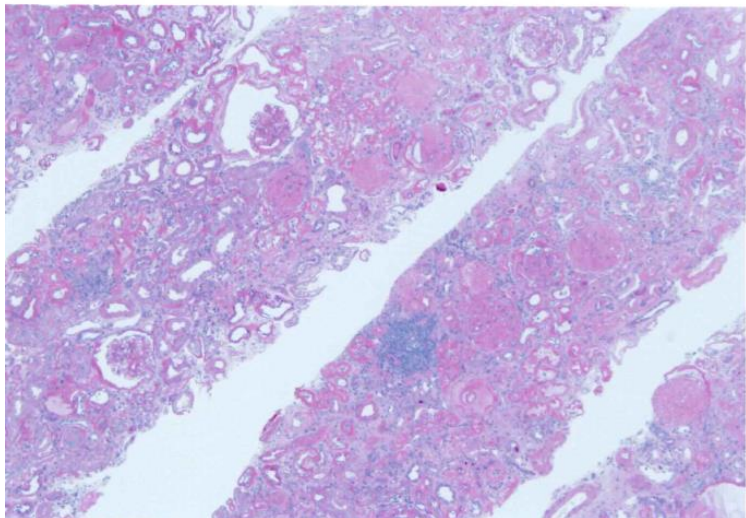
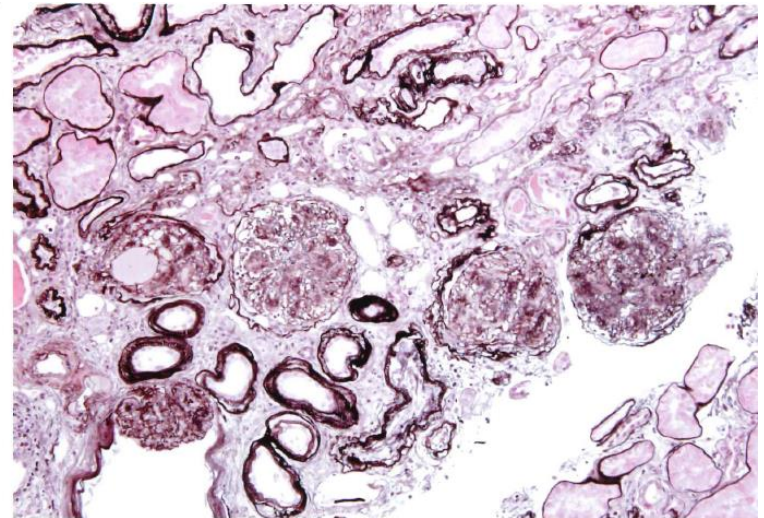
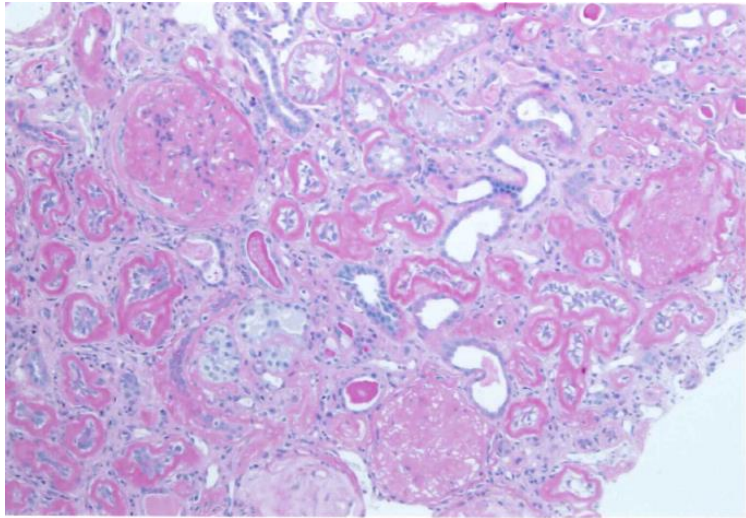
15年前より糖尿病の治療をされていた。以前より腎機能障害を指摘されていたが、X年前半に腎機能の急激な低下（Cr 1.8→2.6）を認め当科紹介となった。

糖尿病性腎症がベースにあると思われたが、尿中NAG高値（max70 IU/gCr）を認め、間質性腎炎の可能性も考えられた。またその後もCrが持続的に上昇したため、腎生検を行うこととなった。

眼底所見では前増殖性網膜症はあるがレーザー治療歴はなし。  
生検時のCr 3.42、尿蛋白：5.5g/gCr

# 腎生検所見（61歳男性）

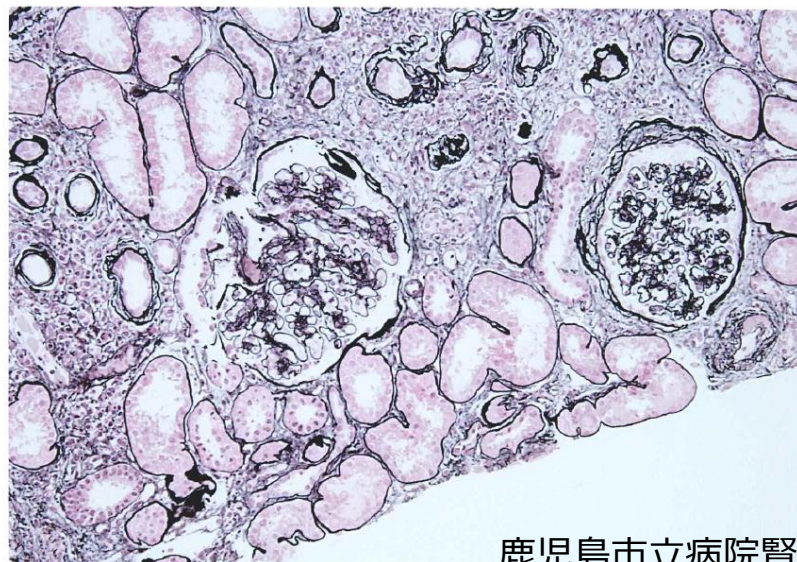
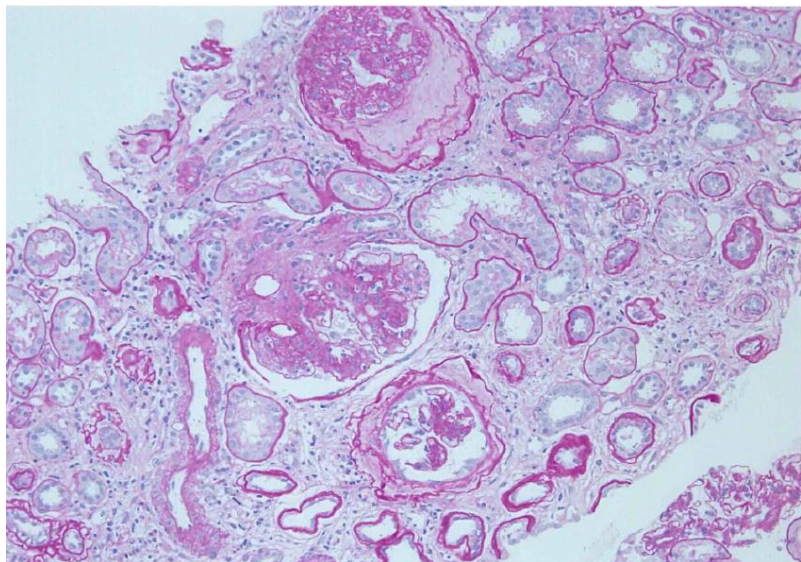
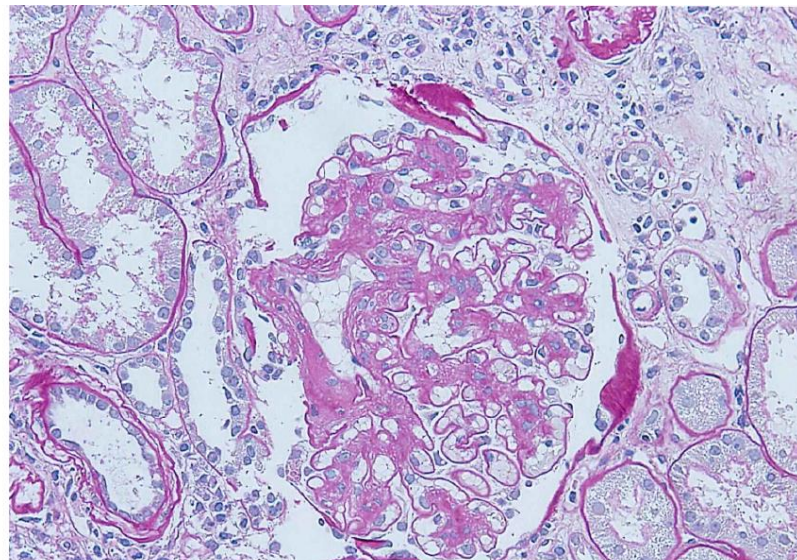
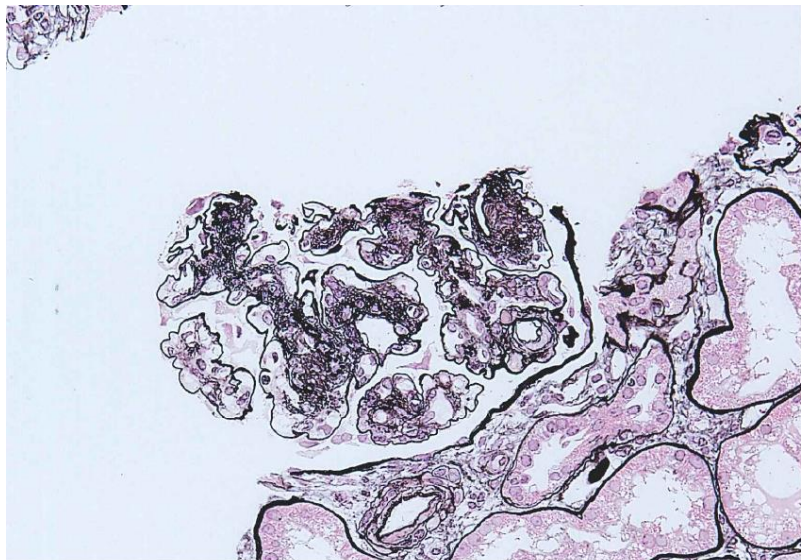
総糸球体数67個、そのうち55個は全硬化、1個虚脱、8個は高度のメソグウム増殖、3個は中等度のメソグウム増殖、高度の動脈硬化も認めた。結果的には糖尿病性腎症の末期像であった。 →腎機能が悪化した段階では治療介入しても手遅れの状態となっています。





# 15年来のDM、33歳女性の腎生検所見 (Cr1.14、尿蛋白3.3g/gCr)

総糸球体数16個、そのうち3個は全硬化、2個虚脱、7個は高度のメソグリア増殖、4個は中等度のメソグリア増殖所見であった。 **Cr1.1でもかなり進行した糖尿病性腎症であった。**



# 本日の内容

- 尿検査、Cr・eGFRについて
- 糖尿病性腎症の腎病理
- CKDの治療あれこれ

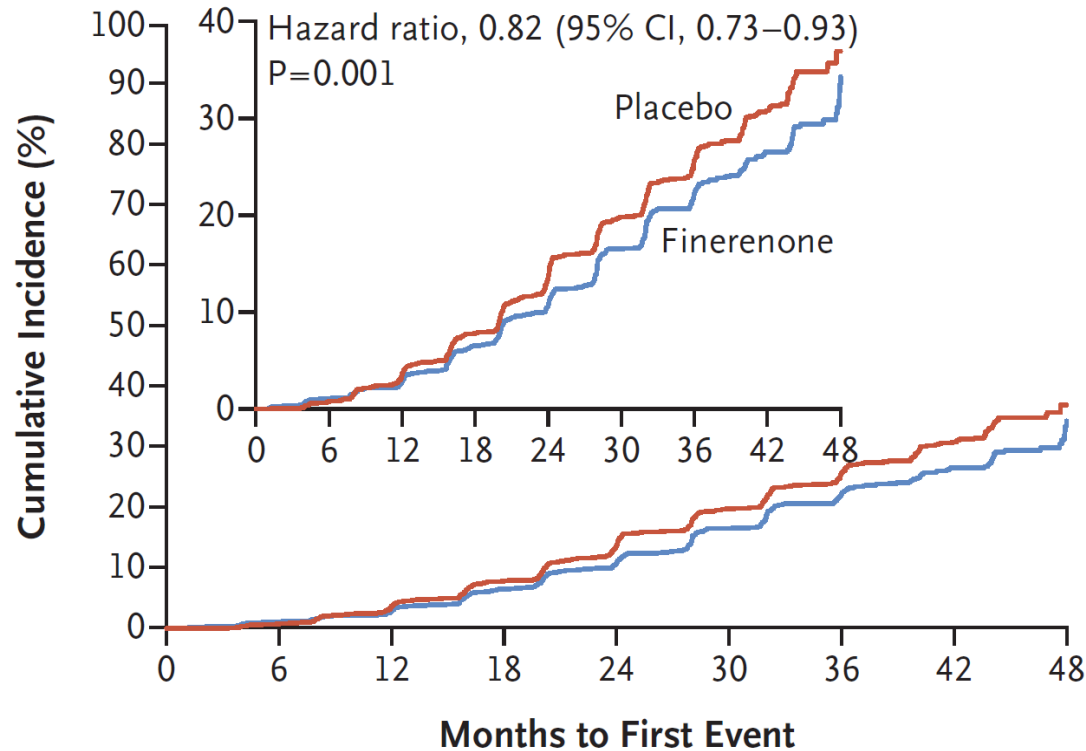


# CKDの治療

CKDステージ	ハイリスク群 ステージ1 ステージ2	ステージ3	ステージ4	ステージ5
推算GFR値 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	90以上 60~89	30~59	15~29	15>
治療の目的	腎障害治癒のための積極的治療	腎障害低下抑制のための集学的治療	腎障害低下抑制のための集学的治療	腎代替療法(透析等)の準備
医療連携	一般医>専門医	専門医>一般医	専門医	
生活習慣改善	禁煙・BMI<25			
食事指導	高血圧があれば減塩6g/日未満		減塩6g/日未満・蛋白質制限(0.6g~0.8g/kg/日)	
			高カリウムがあれば摂取制限	
血圧管理	130/80mmHg未満 蛋白尿が少ない例では140/80mmHg未満でもOK 原則的にACE阻害薬やARBを処方/降圧目標達成のため多剤併用療法も必要			
血糖値管理	HbA <sub>1c</sub> 7.0%未満(NGSP)			
脂質管理	食事療法・運動療法		LDL-C120mg/dL未満	
K・アシドーシス対策	K制限、ループ利尿薬、陽イオン交換樹脂・重曹による補正			

# MR拮抗薬はACE-i、ARB投与下でも CKDの進行抑制を認めた

FIDELIO-DKD

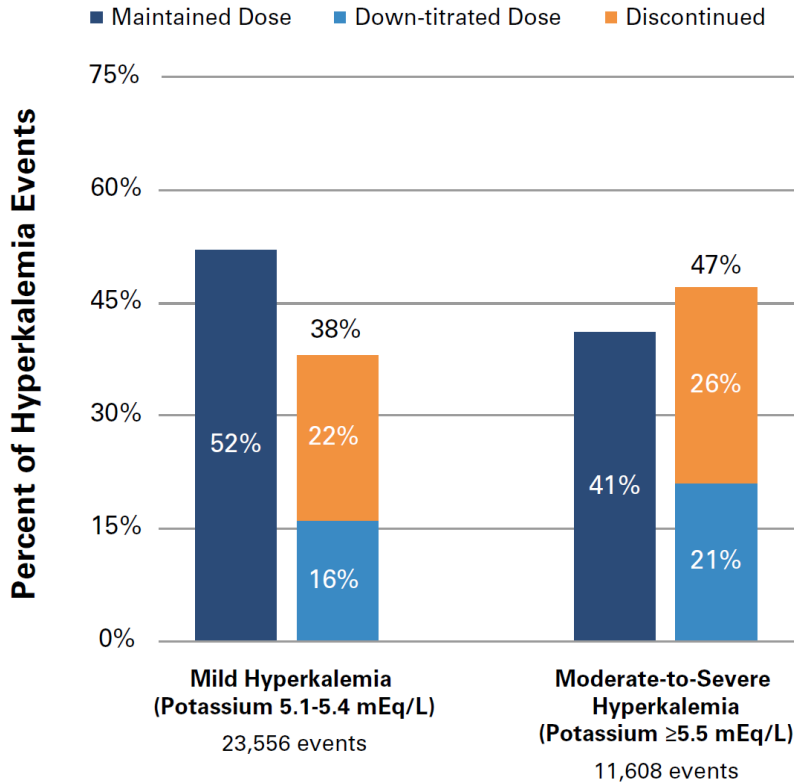


## No. at Risk

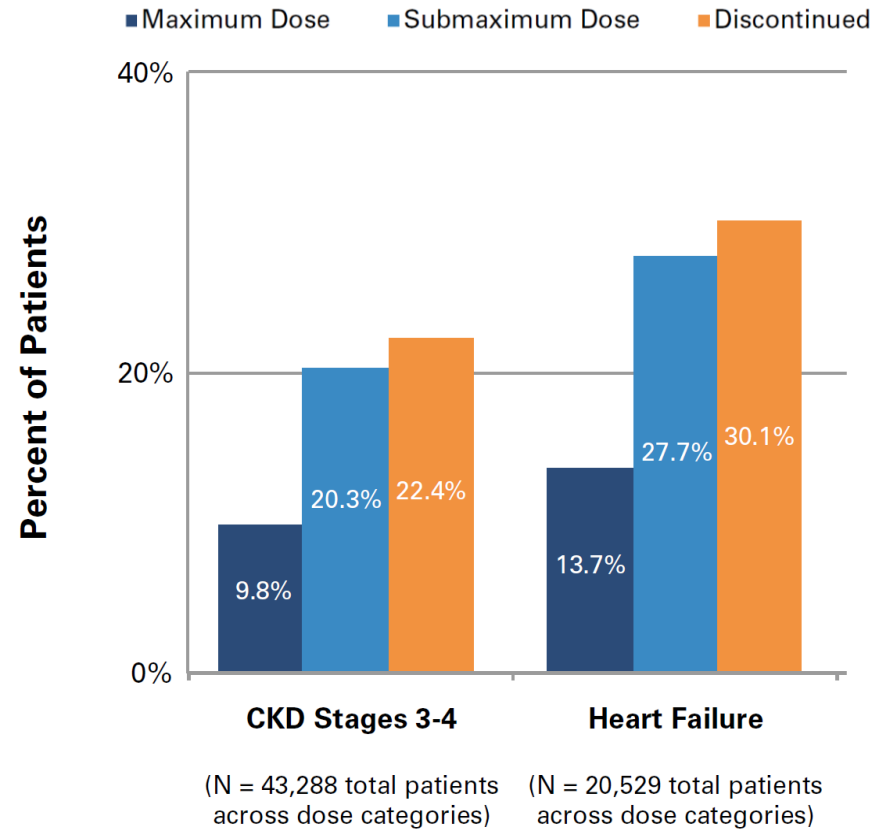
Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83

# RAAS阻害薬はできれば最大投与量で？

## RAAS-i最大投与量の時に 高Kが生じた後の薬剤調整



## RAAS-i使用量別の死亡率



対象：米国の診療データベース（Humedica社）において2007年から2012年に2回以上血清カリウム値の測定記録がある5歳以上の医療記録の中から、2009年7月以前の12カ月以上の診療記録があり、1回以上RAAS阻害薬の外来処方を受け、末期腎不全ではない患者 201,655例。

方法：診療データベースから、高カリウム血症イベント発現後のRAAS阻害薬処方の変化、RAAS阻害薬の中止・減量による臨床アウトカム等について統合的に検討。

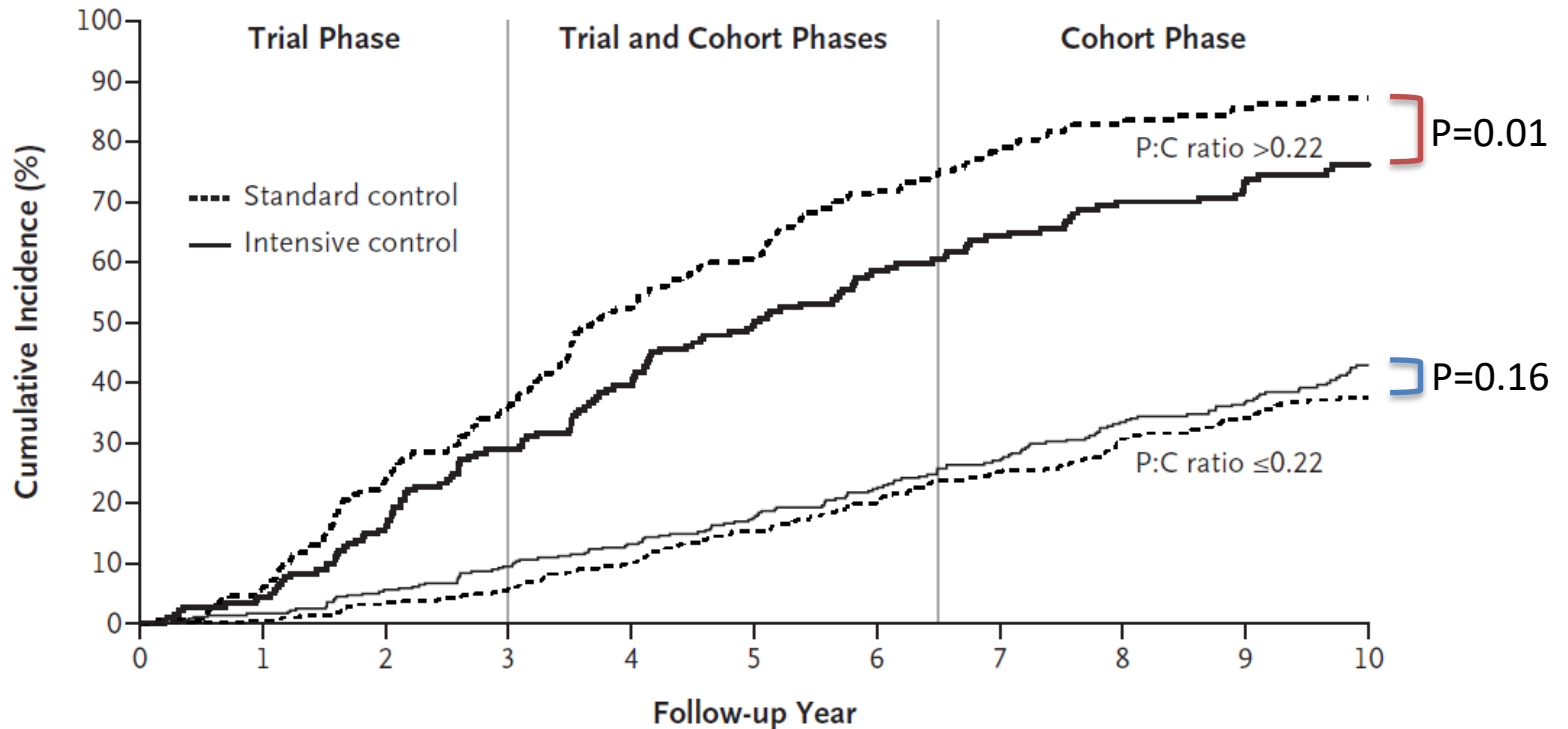
# 腎硬化症でも尿蛋白があれば血圧コントロールが重要

## AASK研究

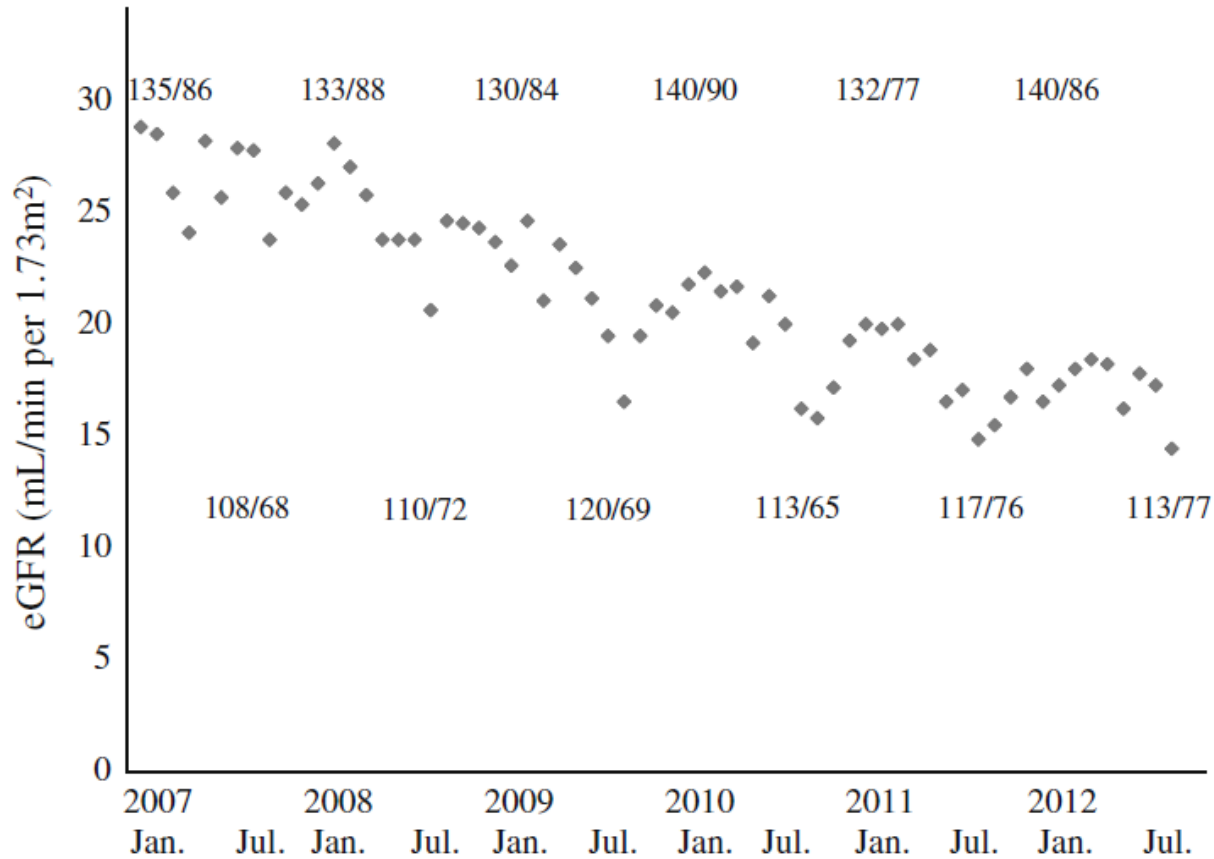
エンドポイント

Crの2倍化  
ESRD  
死亡

---- 標準治療群: 平均血圧 141/86  
— 強化治療群: 平均血圧 130/78



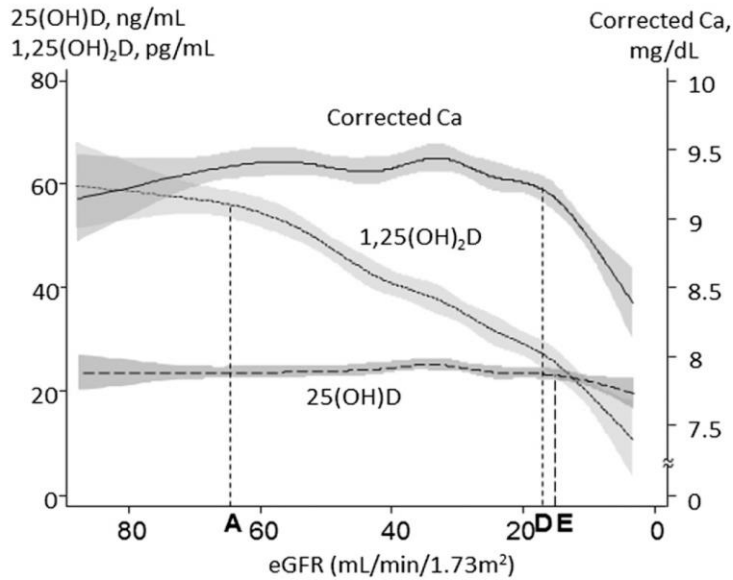
# 夏場などは低血圧に注意。 腎機能が低下することがあります



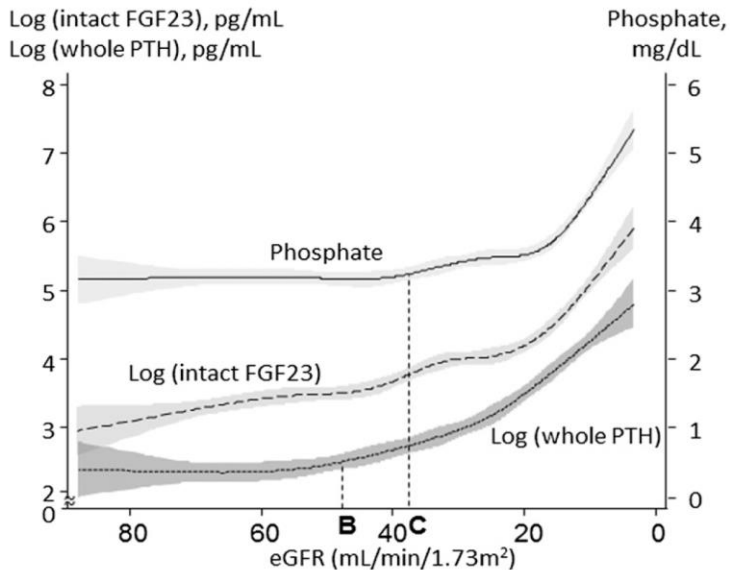
Imai E CEN 2013

サウナや畑仕事、草取りなど(の時の脱水)で腎機能を悪化させる人は結構います

# eGFRと各種CKD-MBDマーカー

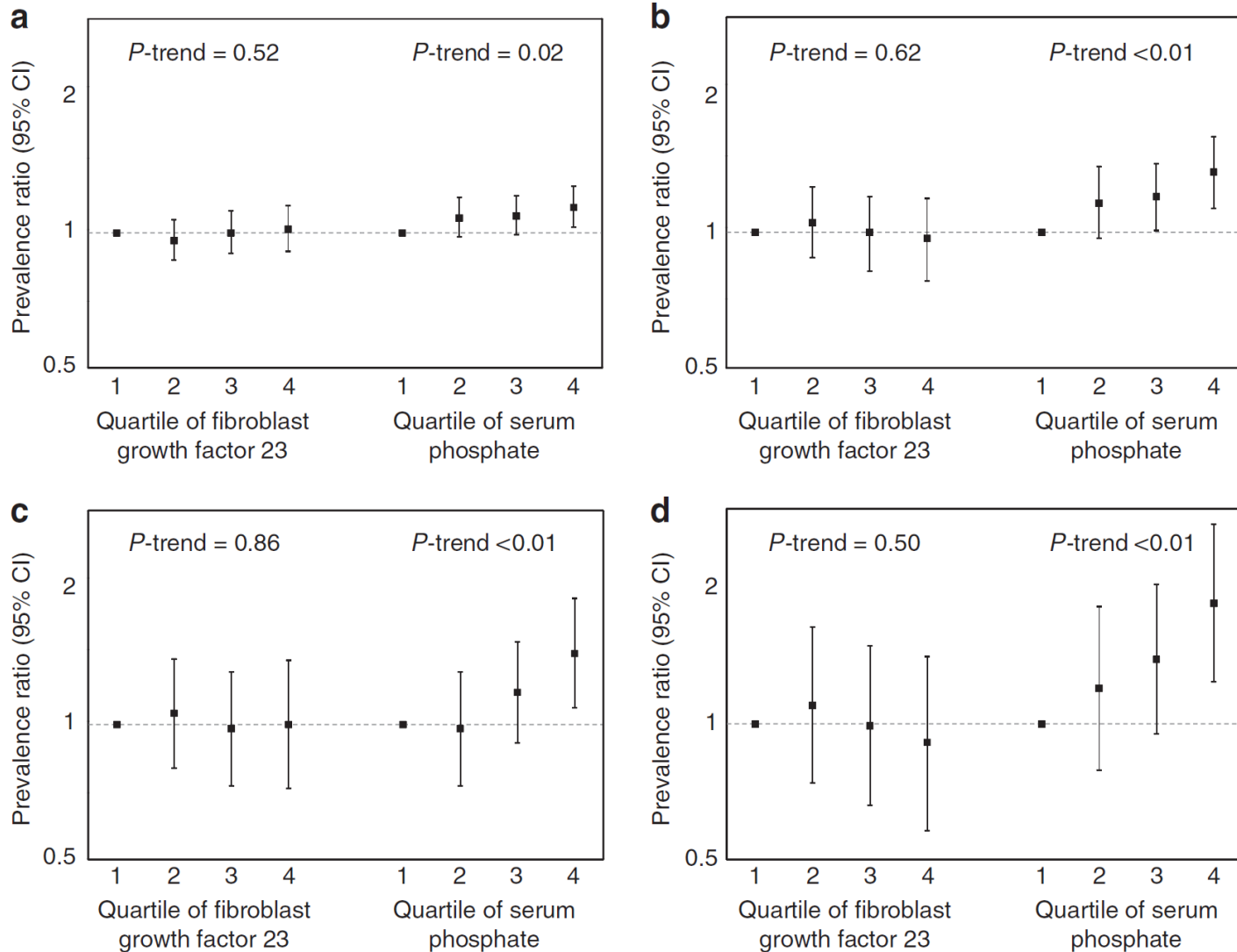


**PTHの上昇はステージ2~3から、  
高P血症、低Ca血症はステージ4以降  
から出現する**





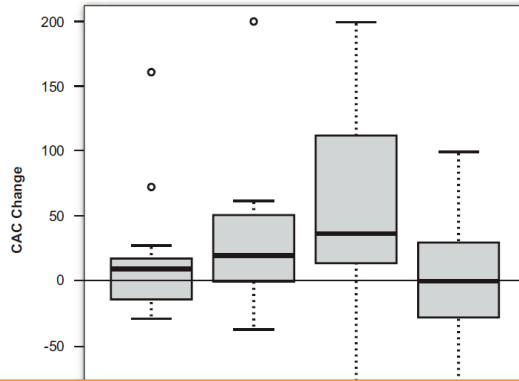
# 保存期CKDで血清リンは血管石灰化に関与する



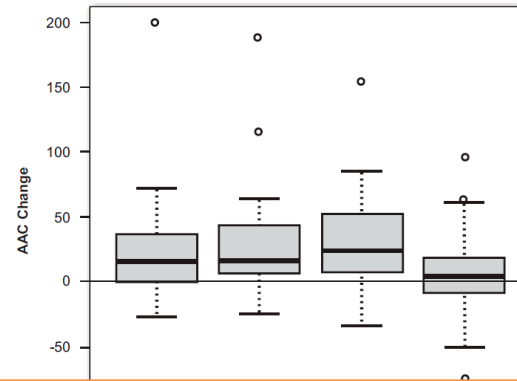
- 冠動脈石灰化指数別に血清FGF23とPの4分位毎の相関を検討。
- FGF23は相関がなく、血清P値は冠動脈石灰化指数と相関した。

# 保存期CKDにリン吸着薬を使用したか、冠動脈と大動脈の石灰化指数は上昇した

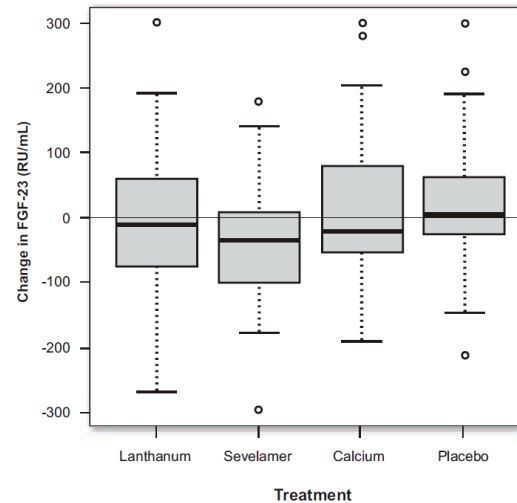
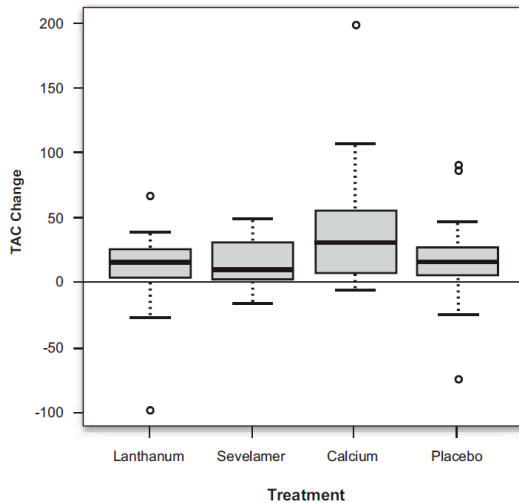
**A** Change in Coronary Artery Calcium Volume



**B** Change in Abdominal Aorta Calcium Volume



保存期CKDでのリン吸着薬は、リンが正常上限以上になってからでよいと考えられます。



# 食事のリン

➤ たんぱく質は1g中に15mgのリンを含んでいるが、食品により生物学的利用率が異なる。

○植物性食品：20-40%

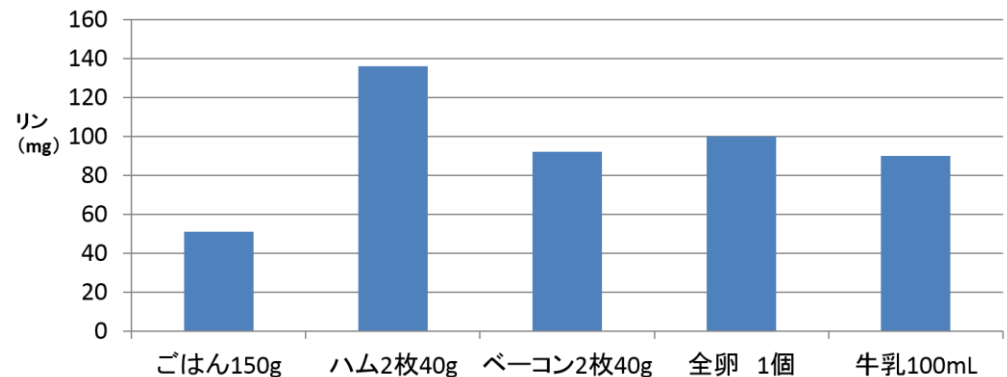
○動物性由来食品：40-60%

○無機リン：約100% . . . 添加物

➤ 食品添加物には多くのリン酸塩が含まれている。

コーラ系の炭酸を含む清涼飲料水は350mL1缶あたり40~70mgのリン酸塩を含んでいる。

腎と透析 2015 ; 79 (5) : 739-42



# 急激な腎機能低下をきたした症例

- 70歳女性
- リウマチにて整形外科で加療されていた。
- X年Y月、嘔気・めまいが出現。近医を受診したところ、Cr 4.29（Y-5月は0.84）、Ca14.5を指摘され、当院緊急受診。

高Caをきたすような血液疾患、癌はなし。

エルデカルシトール0.75 $\mu$ gを内服している。

デノスマブを半年前に投与されていた。

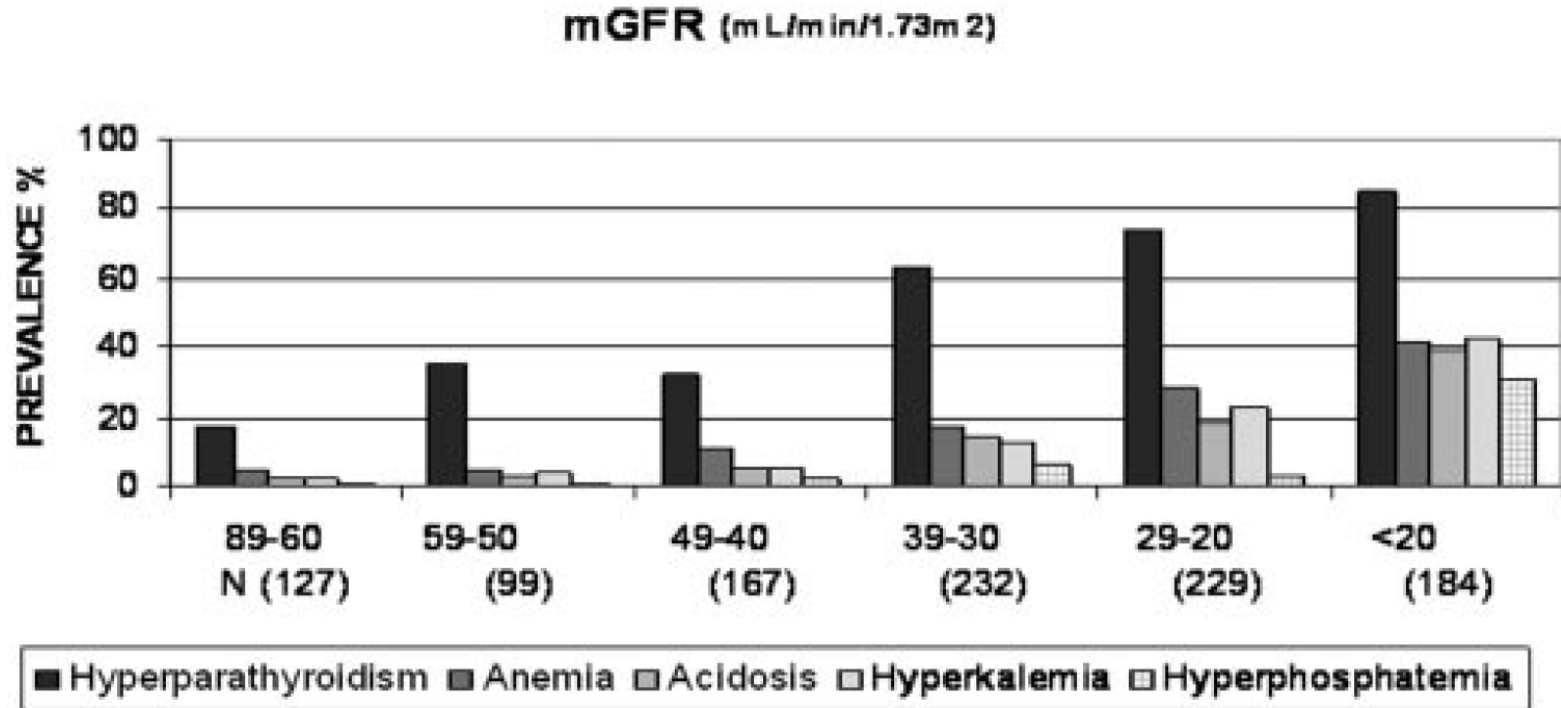


VitD製剤による高Ca血症。

デノスマブの効果が切れてきたため、Caが高くなりやすいところに牛乳、ヨーグルト（骨粗鬆症のためと思って積極的に）等の食事の影響もあった。

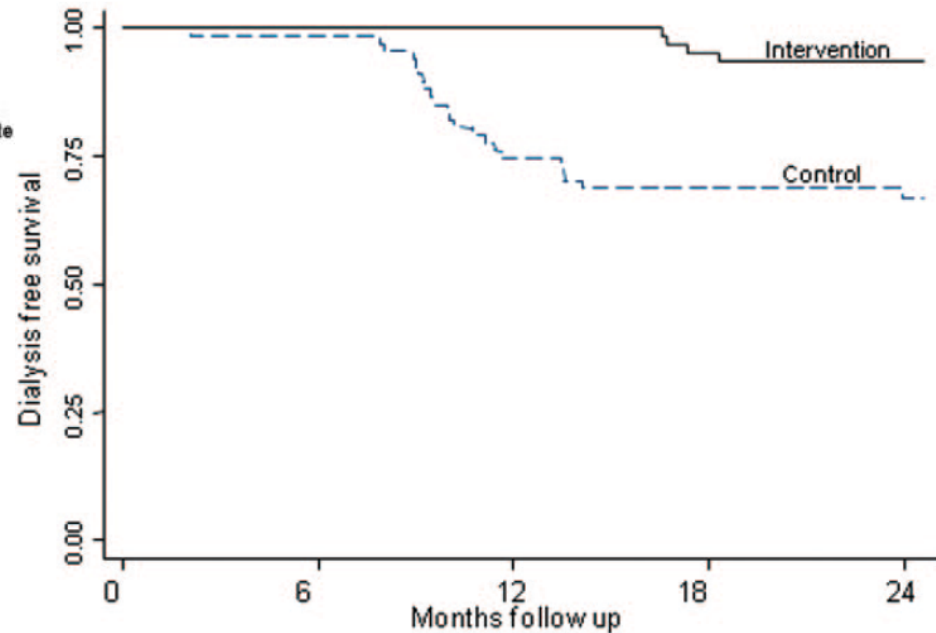
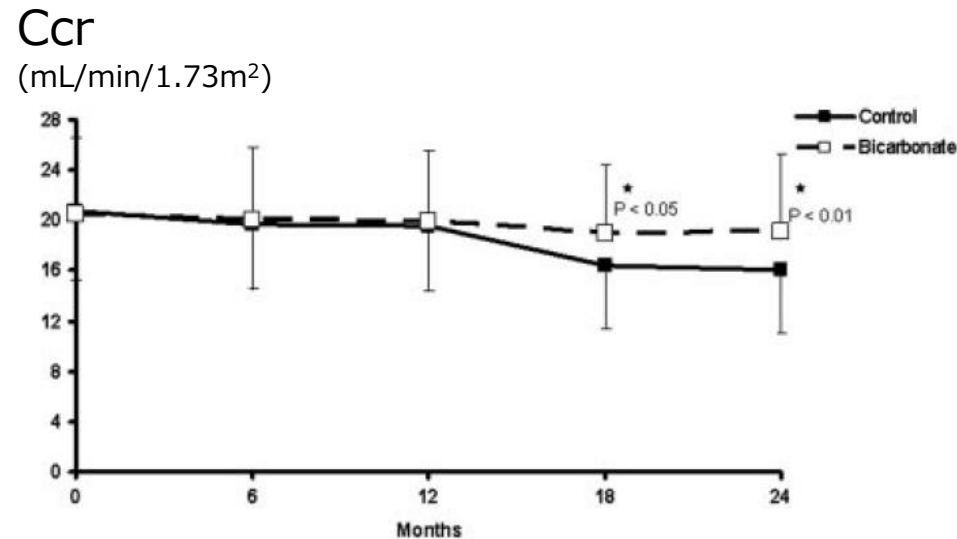
高齢者では時々見かけます。  
薬剤を処方する医療機関で  
採血が行われていますか？

# CKDと代謝合併症の頻度



# 重曹投与で腎保護効果が認められた

C K DステージG 4～5，重炭酸濃度16～20mEq/Lの  
134例に対するR C T

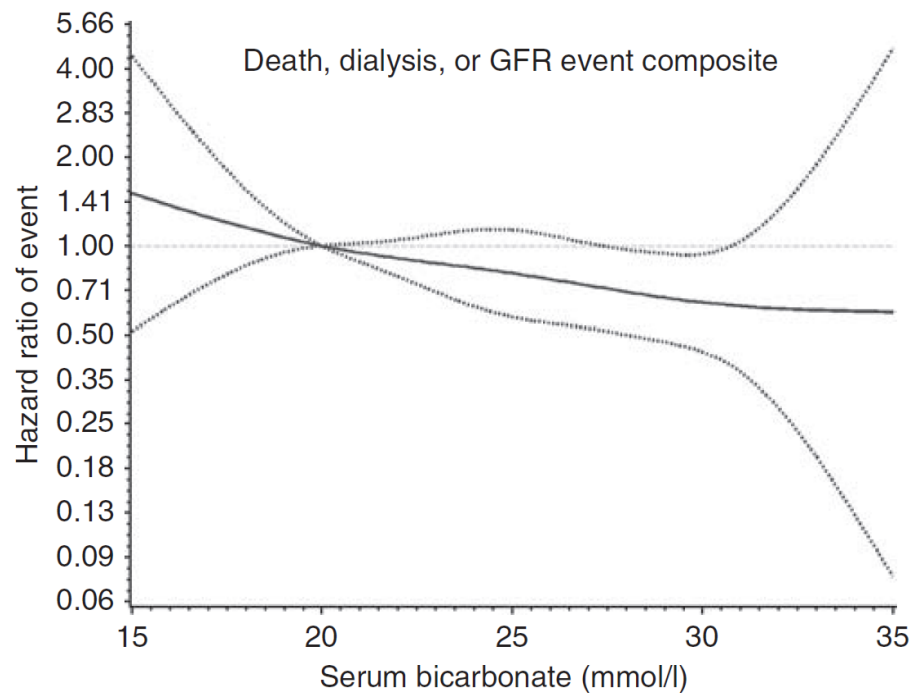
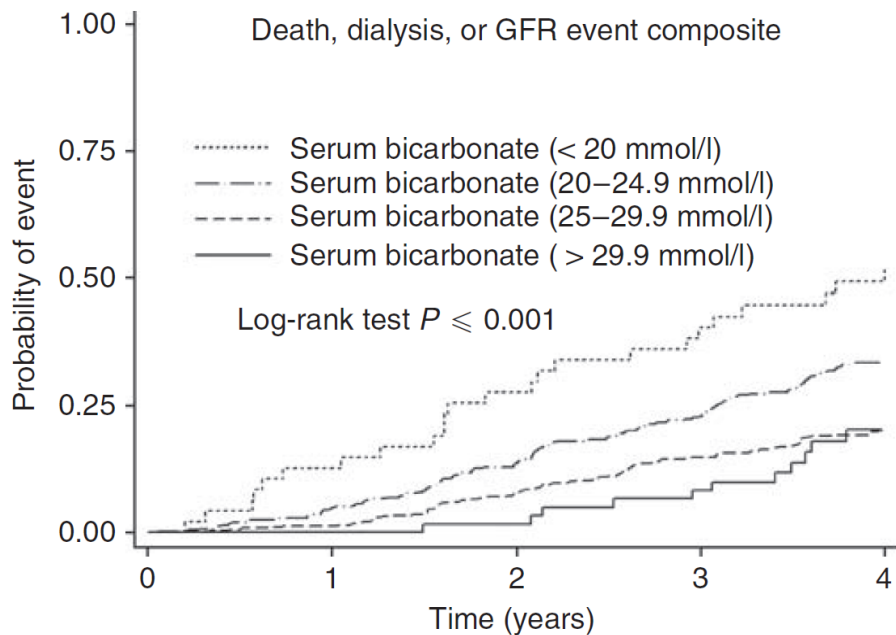


Bicarbonate群は重炭酸濃度が23mEq/L以上となるように重曹を投与した群では、対照群に比して腎機能の低下が抑制され、急速に腎機能が低下する症例の頻度も低く、末期腎不全も少なかった。また栄養学的パラメーターも改善し、ナトリウム負荷による上昇が懸念される血圧に関して対照群と比較して差はなかった。

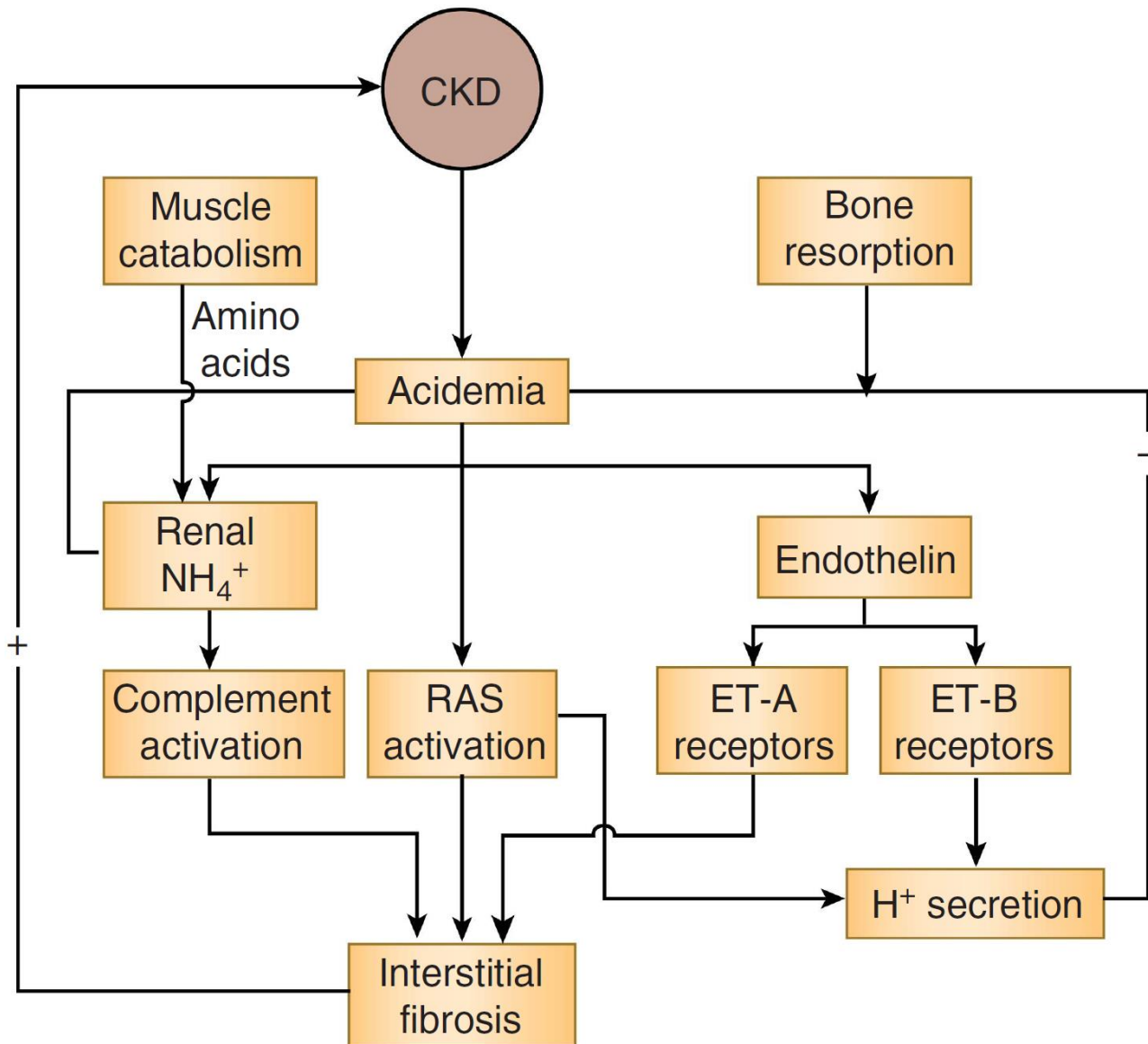


# 血清重炭酸濃度と腎機能・生命予後

AASK研究のデータを用いた解析

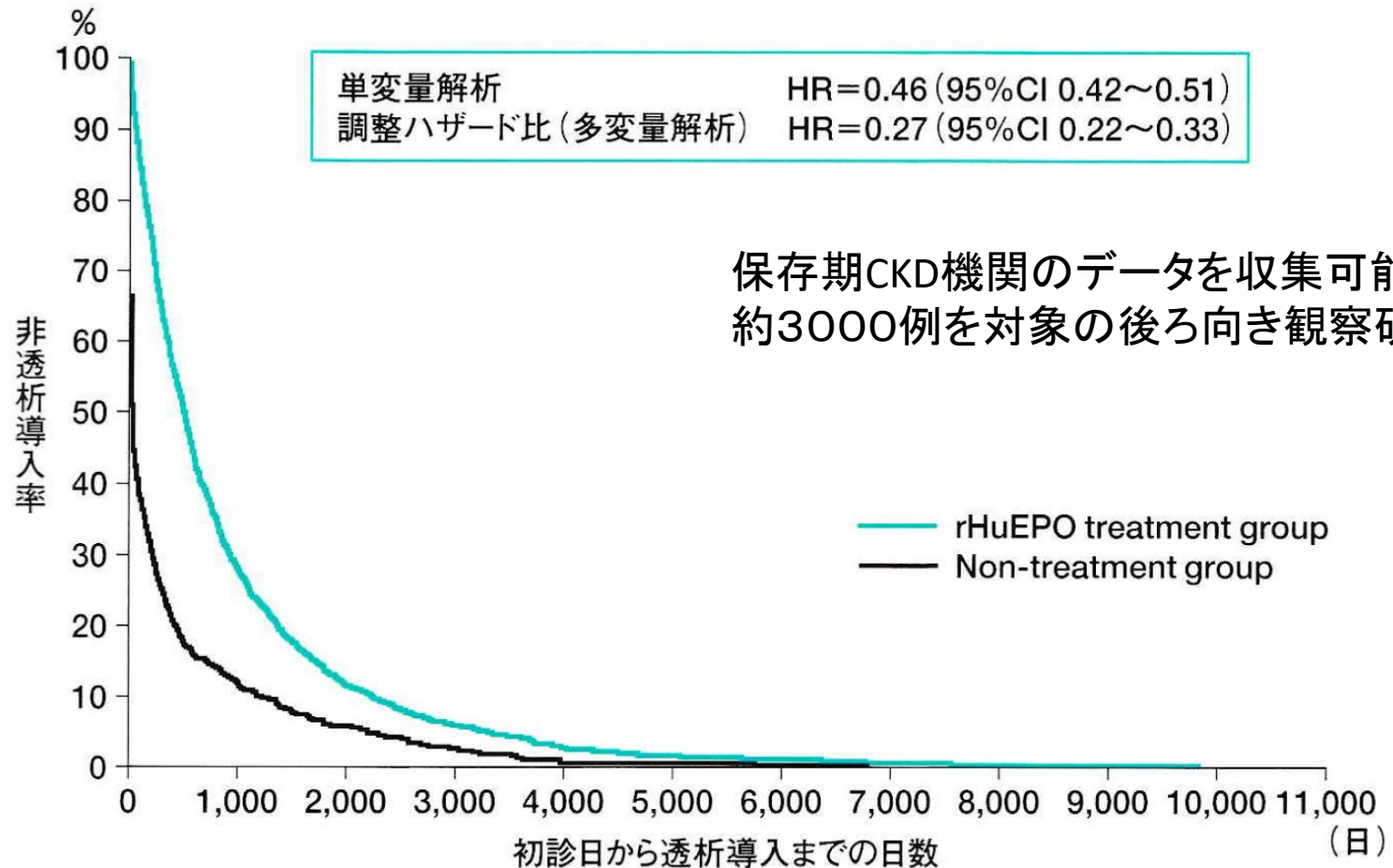


# アシドーシスとCKDの進行



# 保存期ESA投与の透析導入遅延効果

Co-JET study



# HIF-PH阻害薬

- 低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬は、HIF- $\alpha$ を分解するPHを阻害することで生体内でのエリスロポエチン（EPO）の産生を増加させる新規薬剤。

【NDD-CKD の腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験】

【対象】  
NDD-CKD の腎性貧血患者（ESA による前治療あり（Conversion 集団）  
又はなし（Correction 集団））

【用量】  
バダデュスタット錠：  
（1）初回投与量  
1 日1 回300mg  
（2）維持投与量  
1 日1 回150～600mg とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。

ダルベポエチンアルファ注：  
（1）初回投与量  
Correction 集団：2 週に1 回30mg  
Conversion 集団：使用中のESA 製剤の種類や週あたりの投与量を基に、  
用量調節ガイドラインに従い初回投与量及び投与間隔を決定した。  
（2）維持投与量  
1 回15～180mg、投与間隔は、1 週に1 回、2 週に1 回又は4 週に1 回と  
し、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。

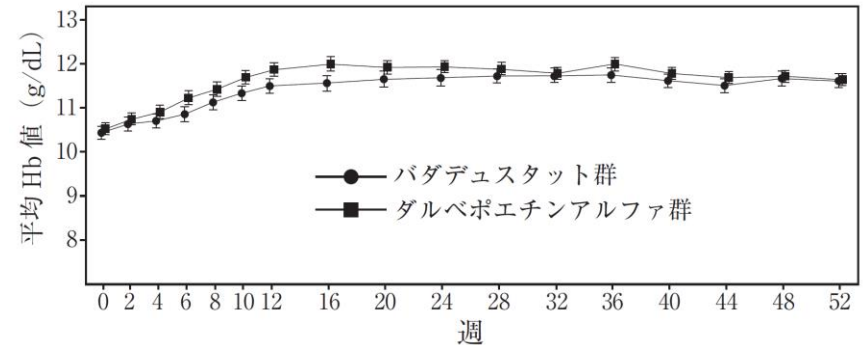


図 Hb 値の推移（Correction 集団）

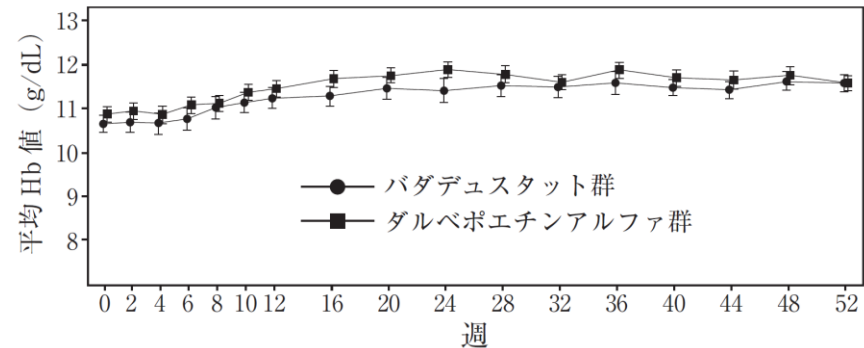


図 Hb 値の推移（Conversion 集団）

バフセオインタビューフォームより

# HIF-PH阻害薬適正使用に関する recommendation

- 腎性貧血は十分な鉄補充のあと、ESAもしくはHIF-PH阻害薬を用いる。
- 保存期CKDのターゲットHbは11～13g/dL、透析期CKDのターゲットHbは10～12g/dLを参考値として、個々の病態に応じて治療する。
- ESAとHIF-PH阻害薬との併用は想定されておらず、行うべきではない。
- HIF-PH阻害薬を使用する際は、事前に悪性腫瘍、網膜病変の検査を推奨する。
- 添付文書に血栓塞栓症の警告がされていることから、虚血性心疾患、脳血管障害や末梢血管病（閉塞性動脈硬化症や深部静脈血栓症など）のある患者については、そのリスクを評価したうえで適応の可否を判断する必要がある。
- 血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓、心筋梗塞、脳梗塞、バスキュラーアクセス血栓等）の既往のある患者では投与の是非を慎重に検討することと血栓塞栓症を思わせる症状がHIF-PH阻害薬投与中にみられた場合には中止する。
- 肝機能異常、高血圧症、高カリウム血症、血管石灰化、肺高血圧症/心不全、多発性嚢胞腎での嚢胞の増大、糖・脂質代謝への影響についても注意する。

# Take Home Messages

- 腎機能評価で、筋肉量の変化や脱水、血圧の状態をみるのは重要です。
- RAAS阻害薬は可能ならば最大用量がいいかも。
- 高Kは食事についてよく説明し、あとはK吸着剤投与も検討。
- Na-Cl 32未満で重曹投与を考慮。
- 保存期CKDではPは正常上限の4.5mg/dLを超えたら治療開始を。
- 腎臓内科紹介の時には、できれば2-3年分は腎機能（Cr、eGFR）、尿所見のデータをお願いします。