

# 「諦めない・止めない」 2型糖尿病合併CKD G4-5期治療



虎の門病院腎センター内科医長

## 山内真之

2004年京都府立医科大学医学部卒業。ハーバード大学公衆衛生大学院にて公衆衛生学修士号取得後、ジョスリン糖尿病センター研究員、金沢大学大学院（医学博士）を経て2021年より現職。糖尿病合併CKDの診療・学術活動を行っている。

1 はじめに	p02
2 G4-5期の現状と課題：疫学とエビデンスの空白	p03
3 RAS阻害薬（ACE阻害薬/ARB）	p06
4 SGLT2阻害薬	p12
5 非ステロイド型MR拮抗薬（フィネレノン）	p17
6 GLP-1受容体作動薬	p22
7 おわりに	p27

### アイコン説明

 注意事項/課題・問題点

 補足的事項/エッセンス

 お役立ち/スキルアップ



関連情報へのリンク

Link

### HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することをご利用いただけます。

### 無料会員登録

無料会員登録の手順の解説です。

### オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナルWebコンテンツや関連書籍を検索できます。

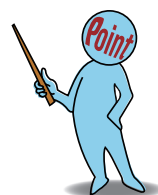
### ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

## 私が伝えたいこと

- G4-5期は「終わり」ではなく、腎・心血管イベントや死亡リスクが最も高まる「最後の介入チャンス」のステージであり、この時期の治療がその後の透析予後や生命予後を左右する。
- RCTの適格基準の制約ゆえにG4-5期の一次エビデンスは乏しい。しかし、RCTの事後解析、系統的レビュー/メタ解析、RWDを統合すると、RAS阻害薬、SGLT2阻害薬、非ステロイド型MR拮抗薬、GLP-1受容体作動薬は、いずれも「G4-5期だから一律に諦める薬剤ではない」ということが見えてくる。
- eGFRが30や15を下回ったという数値だけを理由とした機械的中止や新規導入の躊躇を支持するデータはない。安全性（高カリウム血症、低血圧、栄養障害など）が担保される限り、原則は継続を軸にしつつ、必要に応じて新規導入も検討すべきである。
- 「G4-5期だから、もう仕方がない」と治療をゆるめるのではなく、血清K値、血圧、栄養状態などを総合的に評価しながら、これらの薬剤を基盤に、「どこまで攻めるか/どこで引くか」を患者とともに決めていく「諦めない・止めない」治療戦略を実践したい。



## 1 はじめに

G4-5期(eGFR < 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)、とりわけ2型糖尿病合併CKDでは、腎・心血管イベントの発生率が高く、死亡リスクも上昇している<sup>1)2)</sup>。この残存リスクをいかに減らすかが臨床上の課題である。

一方で、eGFR < 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>(以下、単位は省略)を広く含む心腎保護薬の無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は限られ、ガイドラインの推奨には空白が残る<sup>3)~7)</sup>。では、「推奨が薄い=導入をためらう/中止する」べきなのだろうか。

本稿では、このエビデンスの薄い領域で臨床医がどのように治療戦略を組むべきかを、

- ① RCTの事後解析・サブ解析
- ② 系統的レビュー/メタ解析
- ③ リアルワールドデータ(real-world data: RWD)

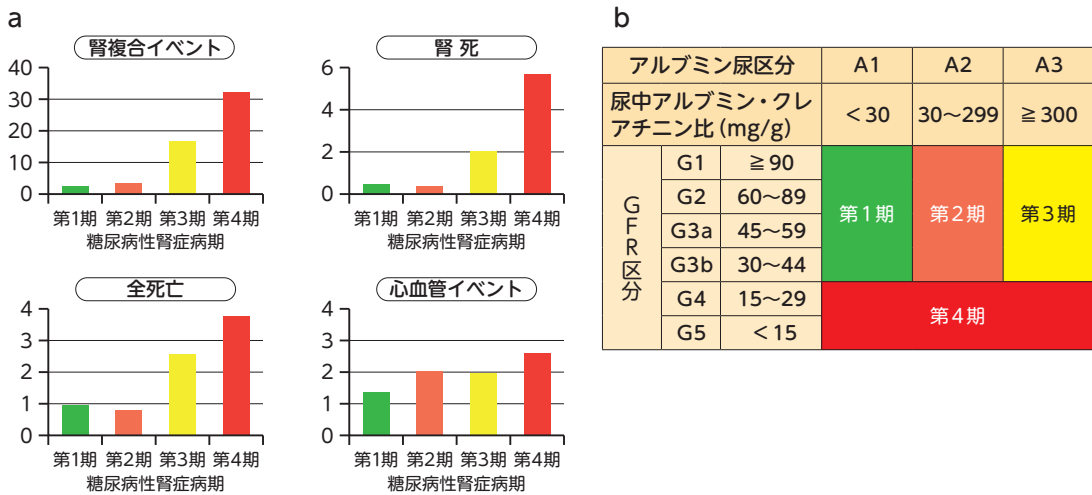
という3つの情報源を横断的に読み解き、提示する。

## 2 G4-5期の現状と課題：疫学とエビデンスの空白

### 1 イベントリスクの高さ

わが国の「糖尿病性腎症病期分類2023」において、第4期はCKD G4-5期に相当する<sup>8)</sup>。Furuichiらの報告<sup>1)</sup>では、病期が進むにつれて腎・心血管イベントのみならず死亡も増加することが示されている。特に、G4-5期では、腎複合イベント(透析導入、血清Cr値の倍化、またはベースラインからのeGFRが50%以上低下)が、100人年当たり32件と高頻度である(図1)<sup>1)</sup>。

図1 CKD G4-5期における腎・心血管イベント、死亡の発生率(文献1より作成)



a: 「糖尿病性腎症病期分類」から見た各アウトカムの発現率(100人年あたり)の比較, b: 糖尿病性腎症病期分類(2023)腎複合イベントは、透析、血清Cr値の倍化、またはeGFRの半減と定義される。腎死は、透析または腎移植と定義される

加えて、海外コホートも含めた検討では、進行CKDにおいて心血管イベント、感染症、死亡のリスクが著明に増加することが繰り返し報告されており<sup>2)</sup>、G4-5期は「腎だけでなく全身のイベント多発期」であることを念頭に置く必要がある。

### 2 心腎保護「四本柱」のエビデンス：現状と限界

2型糖尿病合併CKDでは、腎・心血管イベント抑制の「四本柱」(RAS阻害薬、SGLT2阻害薬、非ステロイド型MR拮抗薬、GLP-1受容体作動薬)が、複数のガイドラインで推奨されている(図2, 表1)<sup>3)~7)</sup>。しかし、いずれの薬剤もG4-5期を広く含むRCTは総じて限られており、「G4-5期にどこまで攻めてよいか」が臨床上の悩みとなっている。本項では、各薬剤の概要を整理し、詳細は各項目で述べる。

ではRCTの実施が難しいテーマが多く、TTEはこうしたエビデンスの空白を補う一助となる。

一方で、TTEはあくまでも観察研究であるため、未測定交絡を完全に排除することはできず、設計や解析が不十分であれば、不死時間バイアスなどの誤差が入りうる。したがって、TTEはRCTを代替するものではなく、RCTでカバーしきれない領域を補完する手段として位置づけるのが妥当であろう。

## 5 eGFR < 30 / < 15 でRAS阻害薬を中止するか

臨床現場では、「eGFRが<30あるいは<15になった時点で、RAS阻害薬を中止すべきか」という問いがしばしば議論される。前述のRWDに加え、これに関連するRCTおよび系統的レビュー/メタ解析も報告されている。

スウェーデンの全国レジストリを用いたTTEでは、G4期へ進行した患者を対象に、6カ月以内にRAS阻害薬を中止した群は、継続した群と比べて5年の全死亡(54.9% vs. 40.9%) およびMACE(59.5% vs. 47.6%)の発生率が明らかに高く、腎代替療法開始(27.9% vs. 36.1%)はわずかに少ない程度であった。このことから、「生命予後・心血管予後のリスクを増やす代わりに、わずかな透析導入遅延を得る」というトレードオフが示唆された<sup>12)</sup>。

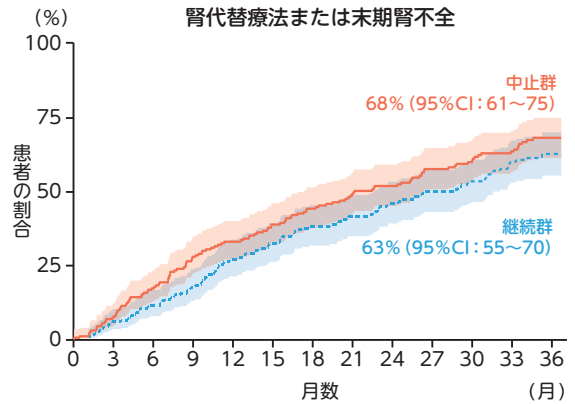
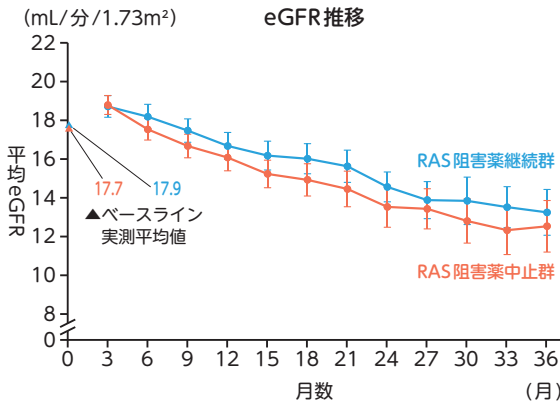
続いて実施された多施設RCTであるSTOP-ACEi試験では、G4-5期のCKD患者を対象にRAS阻害薬の継続 vs. 中止を比較した結果、中止した群では3年後のeGFRは改善せず(差0.7mL/分/1.73m<sup>2</sup>, P=0.42)、腎代替療法への移行もむしろ多い傾向〔HR 1.28 (95% CI: 0.99~1.65)〕を示し、死亡・心血管イベント発生率も中止した群で改善はみられなかった(図4)<sup>16)</sup>。

さらに、G3-5期を対象とした系統的レビュー/メタ解析でも、RAS阻害薬中止は腎代替療法への移行や心血管イベント、全死亡のリスクを高める方向であることが一貫して報告されている<sup>11)14)30)</sup>。

### 筆者のまとめ

eGFRが30や15を下回ったという数値だけを理由に、RAS阻害薬を機械的に中止することは、RCTおよびRWDのいずれでも支持されていない。むしろ、継続のほうが、腎・心血管アウトカムおよび生命予後に有利である可能性が高い。したがって、高カリウム血症や症候性低血圧、急性腎障害(acute kidney injury: AKI)などの安全性上の問題がない限り、原則は継続と考えるべきである。

図4 STOP-ACEi試験の主要結果



RAS阻害薬中止群において、投与中止3年後のeGFR、有害事象ともに改善はみられず、腎代替療法への移行割合は多い傾向を示した

3年後の重篤な有害事象

項目	中止群	継続群
患者数-イベント数/総数 (%)	107/206 (52%)	101/205 (49%)
総イベント数	237	253
心血管イベント数	108	88

(文献16より作成)

## 6 筆者の方針

G4期では、アルブミン尿(A2/A3)があり、高血圧を伴う症例では、RAS阻害薬の新規導入を第一選択肢とし、ガイドラインが推奨するように可能な限り最大耐容量をめざす。ただし、正常血圧かつ正常アルブミン尿(A1)の症例では、RAS阻害薬のベネフィットは明確でないため、慎重に判断する。

開始・増量後は2~4週で血清Cr値と血清K値を確認し、血清Cr値の上昇がベースライン比で30%以内かつ血清K値<5.5mEq/Lであれば継続や増量を検討する。SGLT2阻害薬や利尿薬と併用しつつ、血清K値、血圧、体液量のバランスを管理しながら、心腎保護効果の最大化を図る。

G5期では、蛋白尿が多く、血圧や血清K値が許容範囲の症例に限り、低用量からの慎重導入を選択肢とする。高カリウム血症に対しては、食事指導、利尿薬、K吸着薬などを積極的に併用し、可能な限りRAS阻害薬を継続する方向で工夫する。

急性疾患、周術期、急性腎障害時には、一時中断を徹底し、原因が是正されれば再開を検討する。eGFRの数値だけを理由とした「機械的中止」は避け、アルブミン尿、血圧、血清K値、体液量、患者の希望などを総合的に評価して、導入、継続、減量、中止、再開を判断することを基本方針としている。

## Memo ② RAS阻害薬の「最大耐容量」の考え方

G4-5期でしばしば見かけるのが、「RAS阻害薬を開始しただけで、心腎保護が得られたつもりになってしまう」パターンである。ガイドラインが強調しているのは、十分な血圧低下とアルブミン尿抑制が得られる範囲での可能な限りの増量、すなわち最大耐容量(maximal tolerated dose)であり、初期投与量はあくまでもスタート地点にすぎない。古典的RCTはいずれも、ほぼ最大量に近い用量で心腎保護効果が示されており、アルブミン尿抑制にも用量依存性が報告されている。

実臨床では、高カリウム血症やeGFR低下を恐れて増量を躊躇しがちだが、①導入・増量後2~4週の血清K値と血清Cr値のチェック、②eGFR低下、血清Cr値上昇は、おおむねベースライン比で30%以内なら許容とする「30%ルール」を意識した評価、③必要に応じたK吸着薬や利尿薬の併用、といった工夫を組み合わせることで、多くの症例で「安全に攻める」余地が生まれる。つまり、RAS阻害薬は「入れたかどうか」だけでなく、「どこまで用量を詰められたか」が心腎保護の鍵になりうることを、G4-5期でも意識しておきたい。

## 4 SGLT2阻害薬

### 1 G4-5期におけるガイドライン上の位置づけ

SGLT2阻害薬の主要なRCTにおける組み入れ下限は、CREDESCENCE試験(カナグリフロジン)<sup>17)</sup>ではeGFR $\geq$ 30, DAPA-CKD試験(ダパグリフロジン)<sup>18)</sup>ではeGFR $\geq$ 25, EMPA-KIDNEY試験(エンパグリフロジン)<sup>19)</sup>ではeGFR $\geq$ 20である(表4)。したがって、eGFR<30の患者を広く含む直接比較RCTエビデンスは限定的であり、国内外の添付文書や解説には、「慎重投与」「腎保護効果が十分に得られない可能性」「新規投与は推奨しない場合がある」といった注意喚起が記載されている。

しかし、これらの記載は直接比較RCTの適格基準に起因するエビデンスの空白を反映する表現であり、G4-5期での有効性や安全性そのものの否定を意味するものではない。本項では、事後解析・サブ解析、メタ解析、RWDの結果を統合し、G4-5期での治療戦略を検討する。