

## 9章 糖尿病性腎症

### Q 9-1 尿中アルブミン排泄の増加は腎症における腎機能低下のリスクとなるか？

#### 【ポイント】

- 尿中アルブミン排泄の増加は腎症における腎機能低下のリスクとなる。
- 尿中アルブミン排泄の減少は腎機能低下の抑制につながる。

糖尿病性腎症（腎症）は、慢性的な高血糖状態に起因した腎構成細胞・組織障害と腎血行動態異常の結果生じる細小血管症である。典型的な腎症は、糸球体障害に起因した尿タンパク（尿アルブミン）の出現と、その増加に伴い尿細管障害が進行し、ネフロン数の減少とともに進行性に腎機能低下をきたす。一度低下した腎機能の回復は困難であるため、腎予後の改善には早期診断・早期治療介入による腎機能低下の阻止が重要となる。

現在、尿中アルブミンの測定が腎症の診断法として確立されている。また、尿中アルブミン排泄量（アルブミン・クレアチニン比、UACR）の程度に基づき、微量アルブミン尿期（30～299 mg/gCr）、さらに顕性アルブミン尿期（300 mg/gCr 以上）と診断する<sup>a)</sup>。

日本人糖尿病患者における微量アルブミン尿の出現ならびに顕性アルブミン尿への進行、すなわち、尿中アルブミン排泄の増加が腎機能低下のリスクとなることは、多くのコホート研究・観察研究にて示されている<sup>1-7)</sup>。さらに、治療経過中のアルブミン尿の寛解あるいは減少が、その後の腎機能低下の抑制につながることも報告されている<sup>3,6,8,9)</sup>。なお、腎症を含むCKDの重症度分類では、アルブミン尿/タンパク尿区分、GFR区分、原疾患を考慮に入れ、末期腎不全・死亡・心血管疾患に対するリスクを低い順から緑→黄→オレンジ→赤と視覚的にわかりやすく捉えるべく作成されている<sup>b)</sup>。

以上より、尿中アルブミン排泄量の増加は腎機能低下の予測因子であると同時に、現時点での腎症に対する治療効果判定に最も有用な指標となるため、腎症の早期診断・早期治療介入・治療効果の判定とさらなる治療強化を目的として、尿中アルブミンを継続的に測定し、経過を動的視点から評価することが重要である。

一方、尿中アルブミン排泄量は採尿条件によって変動するため正確な評価には複数回の測定を要すること、また腎症以外の慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）でも排泄増加が認められることから、疾患特異性が低いことに留意が必要である。また、近年、患者の高齢化などに関連して、正常アルブミン尿のまま、あるいはアルブミン尿の増加がないにもかかわらず、GFRが低下している糖尿病患者の存在が注目されている<sup>4,5)</sup>。そこで、そのような糖尿病性腎症とは異なる非典型的経過を辿る糖尿病状態に関連するCKDを包括する概念が必要となり、日本糖尿病学会と日本腎臓学会はその呼称としてdiabetic kidney disease（DKD）

を採用した。そして2023年より、これに対応する日本語訳を「糖尿病関連腎臓病」とし、その概念を定義した<sup>4)</sup>。すなわち、糖尿病関連腎臓病は、①タンパク尿（アルブミン尿）の出現と増加の後に腎機能が低下する典型的な糖尿病性腎症と、②アルブミン尿の増加がないにもかかわらず腎機能が低下する、糖尿病状態に関連すると考えられる腎疾患の両方を包含した疾病概念であり、糖尿病症例において、その他の明確なCKDの原因（糸球体腎炎・嚢胞腎・間質性腎炎など）が存在する場合はDKDに含まない（糖尿病併存その他の慢性腎臓病）とした<sup>4)</sup>。そして、このようなアルブミン尿がなく腎機能低下を呈する患者の背景にある病態やその予後に関しては、今後のさらなる検証が必要である。

## **CQ** 9-2 タンパク質の摂取制限は糖尿病性腎症の進行抑制に有効か？

### **【ステートメント】**

- 顕性アルブミン尿期以降において、その進行抑制に対して、栄養障害のリスクのないタンパク質摂取制限は有効である可能性があるが、臨床的エビデンスは十分ではない<sup>27,28,31)</sup>。

**【推奨グレードU】**（合意率100%）

1型および2型糖尿病患者に対する糖尿病性腎症（腎症）の進行抑制に対するタンパク質摂取制限の効果を、尿タンパク/尿アルブミンの減少あるいは腎機能低下の抑制をアウトカムとして検証した小規模な介入研究<sup>11~23)</sup>、ならびに、いくつかのRCTに対するメタ解析・系統的レビューの結果が報告されているが<sup>24~32)</sup>、一定した結論は得られていない。その理由として、介入期間・タンパク質摂取制限量・対象患者の腎症病期・タンパク質摂取制限の達成度が一定していない、あるいは、各症例間における薬物療法を一律にすることが困難であるなど、研究デザイン上の問題点が多く存在することが影響していると考えられる。したがって、腎症の進行抑制に対するタンパク質摂取制限の効果は、臨床的エビデンスが十分ではないといわざるを得ない。

一方、13件のRCTに対するメタ解析において、タンパク質制限に対するアドヒアランスの確保（遵守）が可能であった場合に、タンパク質摂取制限（0.6~0.8g/体重kg/日）は対照群（1.0~1.6g/体重kg/日）と比較してeGFRの改善を認めたこと<sup>27)</sup>、さらに、9件のRCTを対象にしたメタ解析では、達成されたタンパク質の摂取量別（0.8g/kg/日未満、0.8~1.0g/kg/日、1.0g/kg/日以上）に、対照群と比較した結果、0.8g/kg/日未満の患者で、有意な尿タンパクの減少およびeGFRの低下抑制効果が示されている<sup>31)</sup>。また、単一施設の後向きコホートの観察研究ではあるが、顕性アルブミン尿あるいは腎不全を呈する日本人2型糖尿病患者を対象に、推定タンパク質摂取量と腎代替療法開始との関係を解析した結果、タンパク質摂取量0.1g/体重kg/日の減少ごとに腎代替療法開始への到達率は低下すること、タンパク質摂取量0.7g/体重kg/日未満の患者では、腎代替療法開始の有意なリスク低下と関係するが、栄養障害のリスク（Geriatric Nutritional Risk Index $\leq$ 98）を有する場合には死亡率が上昇したことが報告されている<sup>4)</sup>。

以上の結果から、栄養障害のリスクがなくタンパク質摂取制限の実施が達成された場合、

その有効性を期待できる可能性がある。しかし、タンパク質の必要量は、年齢、個々の栄養状態により異なっているため、腎保護のみを期待した画一的なタンパク質の摂取制限は不適切である。したがって、腎症の進行阻止を目的とした包括的治療の一環としてのタンパク質摂取制限は、末期腎不全への進行リスクの高い症例、すなわち腎機能低下速度が早い ( $\geq -3$  ( $-5$ ) mL/分/1.73m<sup>2</sup>/年) 症例、顕性アルブミン尿/持続的タンパク尿を有する症例、腎不全期の症例に対して、年齢、サルコペニア/フレイルを含む栄養状態、アドヒアランス、生活の質 (QOL) などを総合的に判断し、タンパク質制限の有効性が栄養障害を含むリスクを上回ると判断した場合に、その実施を検討する<sup>9)</sup>。そして、実施の際には、栄養障害や QOL の低下を生じないように、専門医・管理栄養士の指導体制のもと、確実に実施することが肝要である。現時点において、タンパク質の摂取制限を行う場合の摂取量は、0.6~0.8g/目標体重 kg/日を基軸とするが、高齢あるいはサルコペニア/フレイル症例では、0.8g/目標体重 kg/日に緩和するなど、個別に対応する<sup>9)</sup>。

なお、タンパク質摂取制限は、腎症の進行抑制に対する臨床的エビデンスは不足しているが、原疾患の違いによらず末期腎不全期における尿毒症症状に対しては、有効であるため、個々の状態や透析療法の導入を含む治療方針に応じて実施を検討することが肝要である。

#### 【抽出した PICO の概略】

P：糖尿病患者

I：タンパク質摂取制限を行う場合

C：標準食の場合 (タンパク質摂取制限を行わない場合)

O：アルブミン尿・タンパク尿の減少、腎機能低下 (eGFR 低下、クレアチニン倍加)、透析導入

#### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

メタ解析、系統的レビューならびに、主要評価項目を腎イベントとした RCT

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：~2022年10月27日

検索用語 (キーワード)：diabetic nephropathy, diabetic kidney disease, protein-restricted diet, low protein diet

#### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目は、タンパク質摂取制限の腎症進行予防効果を支持するには不十分であるため、タンパク質摂取制限を行うことも行わないことも推奨しない (推奨グレードU) と判定した

投票 21名, 賛成 21名, 反対 0名 (合意率 100%)

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	RCT（エビデンスレベル1）、MA（エビデンスレベル2）において、タンパク質摂取制限による腎症の進行抑制効果は限定的である。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	いいえ	後ろ向きコホート研究ではあるが、栄養障害を有する場合、タンパク質摂取制限は有害となる可能性が示されている。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	いいえ	食事介入はアドヒアランスの確保が困難である場合があるため、患者の価値観は一樣ではないと思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	腎予後改善を目的としたタンパク質摂取制限のcost-effectivenessは不明である。

### CQ 9-3 RAAS 阻害薬は腎症の発症・進行抑制に有効か？

#### 【ステートメント】

- ① アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は、アルブミン尿を有する腎症の進行抑制に有効であるため推奨される<sup>38-42</sup>。  
【推奨グレードA】（合意率94%）
- ② ACE阻害薬あるいはARBによる治療中でアルブミン尿を有する糖尿病患者において、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬（フィネレノン）は、腎症の進行抑制に寄与し得る<sup>50</sup>。  
【推奨グレードB】（合意率89%）

#### 1. アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

ACE阻害薬とARBは、糖尿病性腎症（腎症）の進行予防に有効であることが示されている。ACE阻害薬あるいはARBと他の降圧薬の腎症に対する有効性を比較検討した臨床試験のなかでも、両群間で試験中の平均血圧値に差のないものを抽出し、ACE阻害薬あるいはARBの腎症に対する有効性を検証した。

正常アルブミン尿期の1型糖尿病患者を対象に、新規アルブミン尿の発症に対するACE阻害薬（エナラプリル）あるいはARB（ロサルタン）の効果を検討した試験では、ACE阻害薬、ARBによる腎症発症予防効果は示されなかった<sup>33</sup>。2型糖尿病患者を対象に行われたBENEDICT試験<sup>34,35</sup>、ROADMAP試験<sup>36</sup>では、それぞれACE阻害薬（トランドラプリル）、ARB（オルメサルタン）による血圧非依存的なアルブミン尿発症予防効果が示されているが、現時点では、ACE阻害薬とARBによる腎症の発症予防には十分なエビデンスは示されていない。

微量アルブミン尿期の2型糖尿病患者を対象としたARB（バルサルタン）とカルシウム拮抗薬（アムロジピン）の比較検討では、24週間の観察期間中に両群の血圧は同程度に低下したが、尿中アルブミン排泄はバルサルタン群で有意に減少した<sup>37</sup>。このようなARBによる微量アルブミン尿減少効果はMAでも実証されている<sup>38,39</sup>。

顕性アルブミン尿期の2型糖尿病患者を対象としたIDNT試験において、ARB（イルベサルタン）群とカルシウム拮抗薬（アムロジピン）群とを比較した際、イルベサルタン群で有意な腎複合エンドポイント（血清クレアチニン倍化、末期腎不全、全死亡）の改善がみられている<sup>40)</sup>。同様の効果は、2型糖尿病を対象にARB（ロサルタン）の効果を検証したRENAAL試験<sup>41)</sup>、1型糖尿病を対象にACE阻害薬（カプトリル）の効果を検討したCollaborative試験でも示されている<sup>42)</sup>。

このように、病型を問わず糖尿病患者において、少なくとも微量アルブミン尿期以降におけるACE阻害薬あるいはARBのアルブミン尿抑制効果を示すエビデンスは十分に存在するため、アルブミン尿を有する糖尿病患者に対する血圧コントロールの第一選択薬としてACE阻害薬、ARBを推奨する。正常血圧の微量アルブミン尿期においてもARB（テルミサルタン）によるアルブミン尿減少効果が確認されているが、腎複合エンドポイントを評価した研究ではなく、その有効性は現時点で不明である<sup>43)</sup>。現時点で、ACE阻害薬とARBのいずれかの優位性は示されていないが<sup>44)</sup>、この欧米からの報告で使用されたACE阻害薬（エナラプリル）の用量はわが国で使用可能な最大用量よりも多いことから、この結果をそのまま日本での実診療に当てはめるには留意が必要である。また、ACE阻害薬には空咳などの副作用があり、治療継続率が低くなる傾向にある。正常アルブミン尿期における血圧コントロールにおいては、年齢などの患者背景に応じて、ACE阻害薬やARB以外のカルシウム拮抗薬や利尿薬での管理も検討する。

## 2. ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬

MR拮抗薬による腎症の進行抑制効果が報告されている。1型、2型糖尿病ともに、ACE阻害薬やARB投与下にスピロラク톤を上乗せすることで、有意な血圧改善とアルブミン尿減少効果が示されている<sup>45~47)</sup>。同薬剤には女性化乳房などの副作用が懸念されていたが、近年、このような副作用の少ない非ステロイド型MR拮抗薬が開発され、その腎症に対する効果が報告されている。高血圧と微量アルブミン尿を呈する日本人2型糖尿病患者を対象に、ACE阻害薬あるいはARB投与下に、エサキセレノン投与することで、用量依存的な降圧効果をもたらし、アルブミン尿の減少やアルブミン尿の寛解率を増加させたと報告されている<sup>48,49)</sup>。

これらの結果はすべて、血圧改善効果やアルブミン尿の減少効果を確認したものであったが、近年のフィネレノンを用いたFIDELIO-DKD試験により、はじめてMR拮抗薬の腎複合エンドポイントに対する効果が実証された。同試験では、ACE阻害薬やARB投与下に、微量アルブミン尿（UACR 30~300 mg/gCr）かつeGFR 25~60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>、あるいは、顕性アルブミン尿（UACR 300~5,000 mg/gCr）かつeGFR 25~75 mL/分/1.73m<sup>2</sup>の腎症を有する2型糖尿病において、フィネレノン投与による降圧効果は軽度であったにもかかわらず、プラセボに比し、腎不全、持続的なeGFR 40%以上の低下と腎死で定義される腎複合エンドポイントの発症が有意に抑制された<sup>50)</sup>。さらにこのFIDELIO-DKD試験と慢性腎臓病を有する2型糖尿病患者を対象に心血管イベントを主要評価項目としたFIGARO-DKD試験の2つの結果を合わせた解析したFIDELITY試験でもフィネレノンによる腎予後改善効果が確認された<sup>51,52)</sup>。このように、ACE阻害薬やARBでの治療中にアルブミン尿が残存する2型糖尿病患者に対して、MR拮抗薬によるアルブミン尿改善効果、腎予後改善効果が示されており、その使用が推奨される。ただし、ACE阻害薬やARB投与下にMR拮抗薬を追加する際には、高カリ

ウム血症への留意が必要であり、定期的な血清カリウム値のモニタリングを推奨する。

### 【抽出した PICO の概略】（ステートメント①②共通）

P：糖尿病患者

I：RAAS 阻害薬（ACE 阻害薬/ARB/MR 拮抗薬）を使用する場合

C：RAAS 阻害薬（ACE 阻害薬/ARB/MR 拮抗薬）を使用しない場合

O：アルブミン尿・タンパク尿の減少，腎機能低下（eGFR 低下，クレアチニン倍化），透析導入

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】（ステートメント①②共通）

ACE 阻害薬/ARB に関しては，エビデンスレベルの高い 2 編のメタ解析，ならびに，ACE 阻害薬あるいは ARB と他の降圧薬の腎症に対する有効性を比較検討した RCT のなかで，両群間で試験中の平均血圧値に差のないものを選択した。MR 拮抗薬に関しては，腎予後を主要評価項目とする RCT 1 編を選択した。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2022 年 10 月 19 日

検索用語（キーワード）：angiotensin converting enzyme, angiotensin II receptor, mineral corticoid receptor, diabetic nephropathy

### 【推奨グレード判定の説明】（ステートメント①）

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，正確な費用対効果は不確かであるが，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）は，いずれも ACE 阻害薬，ARB の腎症に対する有効性を支持しており，総合的に強い推奨（推奨グレード A）と判定した。投票 18 名，賛成 17 名，反対 1 名，辞退 3 名（合意率 94%）

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが 1 + または 1 のものが含まれているか？	はい	ACE 阻害薬 / ARB に関しては，複数の RCT（エビデンスレベル 1），MA（エビデンスレベル + 1）において腎症進行抑制効果が示されている。
②益害/バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	高カリウム血症，急性腎障害の害が存在するものの，ACE 阻害薬 / ARB による腎症予後の改善が期待されるため，益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	ACE 阻害薬 / ARB の腎症に対する有益性，副作用に対する懸念に関する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益 - 害）に見合うものか？	いいえ	腎症に関して，日本人を対象とした ACE 阻害薬 / ARB の費用対効果を示す報告はないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

## 【推奨グレード判定の説明】（ステートメント②）

推奨グレード決定のための4項目のうち、患者の価値観、正確な費用対効果は不確かであるが、エビデンス総体の確実性、益害バランスはMR拮抗薬の腎症に対する有効性を支持しており、総合的に弱い推奨（推奨グレードB）と判定した。

投票 18名、賛成 16名、反対 2名、辞退 3名（合意率 89%）

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	MR拮抗薬に関して1編のRCT（エビデンスレベル1）により腎症進行抑制効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	高カリウム血症、急性腎障害の害が存在するものの、MR拮抗薬による腎症予後の改善が期待されるため、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	いいえ	MR拮抗薬の腎症に対する有益性、副作用に対する懸念に関する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	腎症に関して、日本人を対象としたMR拮抗薬の費用対効果を示す報告はないため、現時点では、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

## CQ 9-4 SGLT2 阻害薬は腎症の進行抑制に有効か？

## 【ステートメント】

- アルブミン尿を有する2型糖尿病患者の腎症の進行抑制にSGLT2阻害薬が推奨される<sup>57-62)</sup>。  
【推奨グレードA】（合意率100%）

近年の多数の臨床試験から、SGLT2阻害薬がその血糖降下作用に加えて、糖尿病性腎症（腎症）の進行予防に有効であることが示されている。心血管疾患リスクの高い2型糖尿病患者を対象とし、心血管イベントを主要評価項目とした大規模臨床試験（EMPA-REG OUTCOME試験、CANVAS試験、DECLARE-TIMI58試験、VERTIS CV試験、EMPEROR/Reduced試験）のサブ解析において、SGLT2阻害薬による腎複合イベント抑制効果が示され<sup>53-56)</sup>、その効果はこれらの試験を含むメタ解析<sup>57,58)</sup>や、アジア人のみを対象とした解析でも確認されている<sup>59)</sup>。

さらに近年、腎複合イベントを主要評価項目とするSGLT2阻害薬の有効性を検証した3つの大規模臨床試験、CRENDENCE試験、DAPA-CKD試験、EMPA-KIDNEY試験により、その有効性に明確なエビデンスが示された<sup>60-62)</sup>。CRENDENCE試験では、顕性アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者（eGFR30～90 mL/分/1.73m<sup>2</sup>、尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）300～5,000 mg/gCr）を対象にカナグリフロジンの有効性が検証され、SGLT2阻害薬による有意な腎複合イベントの抑制効果が示された（HR 0.66, 95%CI 0.53～0.81,  $p < 0.001$ ）<sup>60)</sup>。DAPA-CKD

試験では、67.5%に2型糖尿病を有する慢性腎臓病患者（eGFR 25~75 mL/分/1.73m<sup>2</sup>，UACR 200~5,000 mg/gCr）を対象にダパグリフロジンの有効性が評価され、腎複合イベント抑制効果が示された（HR 0.56，95%CI 0.45~0.68，*p*<0.001）<sup>61</sup>。また、DAPA-CKDの事前規定解析では、ダパグリフロジンの腎保護効果（腎複合イベントの減少，アルブミン尿の減少，eGFR低下速度の改善）が、糖尿病患者のみを対象とした解析でも確認された<sup>63-65</sup>。EMPA-KIDNEY試験では、46.2%に糖尿病を有する慢性腎臓病患者（アルブミン尿によらず eGFR 20~45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>，あるいは，UACR 200 mg/gCr 以上で eGFR 45~90 mL/分/1.73m<sup>2</sup>）を対象にエンパグリフロジンの有効性が評価され、腎複合イベントの減少が確認された。ただし、UACR 300 mg/gCr 未満の症例での解析ではイベント抑制効果は確認されなかった。これら3つ試験ならびに、これらを含む13の臨床試験のメタ解析結果より<sup>66</sup>，アルブミン尿（現時点ではUACR 200 mg/gCr 以上，eGFR 20 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上）を有する2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の腎保護効果のエビデンスが確立された。

EMPA-REG OUTCOME試験とCANVAS試験のサブ解析では、試験開始時のアルブミン尿期によらないSGLT2阻害薬によるeGFR低下速度の改善が報告されていた<sup>67,68</sup>。このことから、EMPA-KIDNEY試験で、アルブミン尿を伴わない腎機能低下症例における腎複合イベント抑制効果が主要評価項目として実証されることが期待されたが、その効果は確認されなかった<sup>62</sup>。その原因として、正常アルブミン尿期のイベント発生数が少なく短い観察期間中での評価が困難であった可能性が推察されている。しかしながら、この試験でも、UACR 300 mg/gCr 未満の症例において、エンパグリフロジン群で有意なeGFR低下速度の改善が確認されている<sup>62</sup>。よって、正常・微量アルブミン尿期症例において、他の腎疾患がなく、経年的なeGFR低下の進行が明らかな症例にはSGLT2阻害薬の投与も考慮される。

一方で、高度腎機能障害（現時点ではeGFR 20 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満）を合併した糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の腎保護効果に対するエビデンスはなく、この時期の新規SGLT2阻害薬投与による腎保護効果も結論にいたっていない。さらに、この時期には糖尿病治療薬としての血糖降下作用が期待できない点にも注意が必要である。

腎症の発症・進行抑制には厳格な血糖コントロールが重要であるが、このように、SGLT2阻害薬には、その血糖降下作用非依存的な腎保護効果の可能性が示されている。一方で、副作用には留意が必要である。大規模臨床試験のメタ解析でも、有意な副作用報告の増加はないものの<sup>58</sup>，同薬剤には尿路・性器感染症やケトアシドーシスをはじめとする特有の副作用があり、投与開始時には副作用予防に向けた指導が不可欠である。日本糖尿病学会が策定した「糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」<sup>8)</sup> や「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」<sup>9)</sup> を参考に、有効かつ安全な病態や患者背景、副作用を鑑み、適応を判断することが望まれる。

また、一部のSGLT2阻害薬が糖尿病の有無にかかわらず慢性腎臓病に対し使用が可能となったことから、日本腎臓学会からも「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」<sup>1)</sup> が策定された。このなかで、糖尿病患者に関しては、「アルブミン尿（タンパク尿）、腎機能に関係なく腎保護効果が期待されるため、クリニカルエビデンスを有するSGLT2阻害薬の積極的な使用を考慮する（eGFR 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満では新規に開始しない。継続投与して15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する）」と記載されており、腎予後改善を目的とした使用が勧められている。また、初期のeGFR低下や脱水、急性腎障害などに関する留意事項も記載されており、糖尿病患者へのSGLT2阻害薬



の使用の際には、この点にも留意が必要である。

### 【抽出した PICO の概略】

P：糖尿病患者

I：SGLT2 阻害薬を使用する場合

C：SGLT2 阻害薬を使用しない場合

O：アルブミン尿・タンパク尿の減少，腎機能低下（eGFR 低下，クレアチニン倍化），透析導入，心血管死亡，総死亡

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

メタ解析，系統的レビューならびに，主要評価項目を腎イベントとした RCT

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2023年6月22日

検索用語（キーワード）：diabetes mellitus, sodium glucose transporter 2 inhibitors, chronic kidney disease, cardiovascular diseases, heart failure, death

### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目中3項目で SGLT2 阻害薬の腎症進行予防効果を支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した。

投票 14 名，賛成 14 名，反対 0 名，辞退 7 名（合意率 100%）

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	RCT（エビデンスレベル1），MA（エビデンスレベル1+）において，SGLT2 阻害薬による腎症進行抑制効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	MA でも SGLT2 阻害薬による有意な有害事象の増加は示されておらず，腎症予後の改善が期待されるため，益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	SGLT2 阻害薬の腎症に対する有益性，副作用に対する懸念に関する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益-害）に見合うものか？	いいえ	腎予後改善を目的とした SGLT2 阻害薬の費用対効果を示す報告はないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

## 【ステートメント】

- 2型糖尿病患者の腎症の進行抑制に GLP-1 受容体作動薬は有効である<sup>74,75)</sup>

【推奨グレード B】 (合意率 100%)

最近の臨床試験から、GLP-1 受容体作動薬が血糖降下作用に加えて糖尿病性腎症（腎症）の進行予防に有効である可能性が示されている。心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とし、心血管イベントを主要評価項目とした大規模臨床試験、ELIXA 試験（リキシセナチド）<sup>69)</sup>、LEADER 試験（リラグルチド）<sup>70)</sup>、SUSTAIN-6 試験（セマグルチド）<sup>71)</sup>、REWIND 試験（デュラグルチド）<sup>72)</sup>、AMPLITUDE-O 試験（エフペグレナチド）<sup>73)</sup> における副次評価項目として、そして、これらの試験を含むメタ解析において<sup>74,75)</sup>、GLP-1 受容体作動薬による腎症進行の予防効果が示されている。

急性冠症候群発症後 6 ヶ月以内の 2 型糖尿病患者を対象とした ELIXA 試験ではアルブミン尿増加の抑制効果が示されている<sup>71)</sup>。心血管疾患の既往、慢性腎臓病、心不全のいずれかを有する 50 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした LEADER 試験では、顕性アルブミン尿の新規発症、持続的な腎機能低下、腎代替療法、腎関連死を含む腎複合イベントに対して、リラグルチドの優位性が示されている (HR 0.78, 95%CI 0.67~0.92,  $p=0.003$ )<sup>70)</sup>。また、同様の腎複合イベントに対して、心血管疾患の既往、心不全、慢性腎臓病のいずれかを有する 50 歳以上、または少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 60 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした SUSTAIN-6 試験ではセマグルチドの優位性が (HR 0.64, 95%CI 0.46~0.88,  $p=0.005$ )、心血管疾患の既往を有する 50 歳以上、大血管病変、慢性腎臓病を有する 55 歳以上、または少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 60 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした REWIND 試験ではデュラグルチドの優位性が (HR 0.85, 95%CI 0.77~0.93,  $p=0.0004$ )、心血管疾患の既往を有する 18 歳以上、または慢性腎臓病（と少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 50 歳以上（男性の場合）または 55 歳以上（女性の場合）の 2 型糖尿病患者を対象とした AMPLITUDE-O 試験ではエフペグレナチドの優位性 (HR 0.68, 95%CI 0.57~0.79,  $p<0.001$ ) がそれぞれ示されている<sup>71~73)</sup>。また、これら試験に、対象者の約 70% に心血管疾患の既往を有する成人 2 型糖尿病患者を対象とした ESXCEL 試験（持続性エキセナチド）<sup>76)</sup> の解析を加えたメタ解析でも、GLP-1 受容体作動薬による腎複合イベントの抑制効果が証明されている (HR 0.79, 95%CI 0.73~0.87,  $p<0.0001$ )<sup>74)</sup>。さらに、このメタ解析では腎機能低下をアウトカムとした解析も行われており、その他の試験と対象症例をやや異にする ELIXA 試験を除外して解析した場合、腎複合イベントの抑制に加え、腎機能低下抑制効果に関しても GLP-1 受容体作動薬の優位性が確認されている (HR 0.82, 95%CI 0.69~0.98,  $p=0.030$ )。ただし個々の試験における腎複合イベントのうち、LEADER 試験および SUSTAIN-6 試験では、顕性アルブミン尿抑制効果に対してのみ有意性が認められていることに留意する必要がある。

腎症の発症・進行抑制には厳格な血糖コントロールが重要であるが、このように GLP-1 受容体作動薬には、比較的心血管イベントリスクの高い症例において、その血糖降下作用非依存的な腎保護効果の可能性が示されている。しかしながら、上述の試験では海外用量での試

験も含まれているため、その解釈には注意が必要である。また、現時点で、腎イベントを主要評価項目とした GLP-1 受容体作動薬の効果を示すエビデンスはなく、GLP-1 受容体作動薬には悪心をはじめとする消化器症状の副作用も存在するため、その使用に関しては日本糖尿病学会から出される「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」<sup>1)</sup>を参考に、有効かつ安全な病態や患者背景、副作用を鑑み適応を判断することが望まれる。

### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者  
 I：GLP-1 受容体作動薬を使用する場合  
 C：GLP-1 受容体作動薬を使用しない場合  
 O：アルブミン尿・タンパク尿の減少，腎機能低下（eGFR 低下，クレアチニン倍化），透析導入，心血管死亡，総死亡

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

腎症を主要評価項目とした RCT はなく，メタ解析，系統的レビューを採用した。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2022年10月11日

検索用語（キーワード）：type 2 diabetes, cardiovascular outcomes, GLP-1

### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目中2項目で GLP-1 受容体作動薬の腎イベント抑制効果を支持しているが、腎イベントを主要評価項目とした RCT はなく、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないことから、弱い推奨（推奨グレード B）と判定した。

投票 17 名，賛成 17 名，反対 0 名，辞退 4 名（合意率 100%）

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	複数の RCT（エビデンスレベル 2），MA（エビデンスレベル 1+）においてのみ，GLP-1 受容体作動薬による腎症進行抑制が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	GLP-1 受容体作動薬による有意な腎障害の増加は示されておらず，腎症予後の改善が期待されるため，益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	GLP-1 受容体作動薬の腎症に対する有益性，副作用に対する懸念に関する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	腎症に関する GLP-1 受容体作動薬の cost-effectiveness を示す報告はない。

[引用文献]

- 1) Babazono T, Nyumura I, Toya K, et al: Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* **32**: 1518-1520, 2009
- 2) Wada T, Haneda M, Furuichi K, et al; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* **18**: 613-620, 2014
- 3) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al; Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development: Two-year longitudinal trajectory patterns of albuminuria and subsequent rates of end-stage kidney disease and all-cause death: a nationwide cohort study of biopsy-proven diabetic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* **9**: e002241, 2021
- 4) Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al; JDDM Study Group: The Prognosis of patients with type 2 diabetes and nonalbuminuric diabetic kidney disease is not always poor: Implication of the effects of coexisting macrovascular complications (JDDM 54). *Diabetes Care* **43**: 1102-1110, 2020
- 5) Yamamoto Y, Hanai K, Mori T, et al: Kidney outcomes and all-cause mortality in people with type 2 diabetes exhibiting non-albuminuric kidney insufficiency. *Diabetologia* **65**: 234-245, 2022
- 6) Oshima M, Toyama T, Hara A, et al: Combined changes in albuminuria and kidney function and subsequent risk for kidney failure in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* **9**: e002311, 2021
- 7) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension: Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **36**: 3655-3662, 2013
- 8) Araki S, Haneda M, Koya D, et al: A Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **56**: 1727-1730, 2007
- 9) Yokoyama H, Araki S, Honjo J, et al: Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care* **36**: 3227-3233, 2013
- 10) Ohta M, Babazono T, Uchigata Y, Iwamoto Y: Comparison of the prevalence of chronic kidney disease in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Med* **27**: 1017-1023, 2010
- 11) Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, et al: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* **62**: 220-228, 2002
- 12) Koya D, Haneda M, Inomata S, et al: Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* **52**: 2037-2045, 2009
- 13) Narita T, Koshimura J, Meguro H, et al: Determination of optimal protein contents for a protein restriction diet in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Tohoku J Exp Med* **193**: 45-55, 2001
- 14) Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, et al: Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* **16**: 483-492, 1993
- 15) Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, et al: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* **14**: 1445-1453, 1999
- 16) Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, et al: Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* **14**: 208-213, 2004
- 17) Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al: Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr* **60**: 579-585, 1994
- 18) Brouhard BH, LaGrone L: Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med* **89**: 427-431, 1990
- 19) Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* **2**: 1411-1415, 1989
- 20) Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **324**: 78-84, 1991
- 21) Velazquez Lopez L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, et al: Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Nutr Hosp* **23**: 141-147, 2008

- 22) Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al: Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* **173**: 1682-1692, 2013
- 23) Dussol B, Iovanna C, Raccach D, et al: A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr* **15**: 398-406, 2005
- 24) Pan Y, Guo LL, Jin HM: Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* **88**: 660-666, 2008
- 25) Robertson LM, Waugh N, Robertson A: Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002181, 2007
- 26) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **124**: 627-632, 1996
- 27) Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al: Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* **3**: e002934, 2013 [レベル 2]
- 28) Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y: Protein diet restriction slows chronic kidney disease progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials using glomerular filtration rate as a surrogate. *PLoS One* **10**: e0145505, 2015 [レベル 2]
- 29) Zhu HG, Jiang ZS, Gong PY, et al: Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* **17**: 141, 2018
- 30) Li XF, Xu J, Liu LJ, et al: Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* **18**: 82, 2019
- 31) Li Q, Wen F, Wang Y, et al: Diabetic kidney disease benefits from intensive low-protein diet: updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* **12**: 21-36, 2021 [レベル 2]
- 32) Sohoulí MH, Mirmiran P, Seraj SS, et al: Impact of low-protein diet on cardiovascular risk factors and kidney function in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* **191**: 110068, 2022
- 33) Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al: Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **361**: 40-51, 2009
- 34) Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **351**: 1941-1951, 2004
- 35) Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, et al: Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* **17**: 3472-3481, 2006
- 36) Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr, et al: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **364**: 907-917, 2011
- 37) Viberti G, Wheelton NM: MicroAlbuminuria Reduction With VSI. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* **106**: 672-678, 2002
- 38) Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* **366**: 2026-2033, 2005 [レベル 1+]
- 39) Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al: Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* **385**: 2047-2056, 2015 [レベル 1+]
- 40) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**: 851-860, 2001 [レベル 1]
- 41) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 861-869, 2001 [レベル 1]
- 42) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* **329**: 1456-1462, 1993 [レベル 1]
- 43) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al: Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res* **31**: 657-664, 2008
- 44) Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **351**: 1952-1961, 2004
- 45) Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, et al: Beneficial effects of adding spironolactone to recommended anti-hypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Dia-*

- betes Care **28**: 2106-2112, 2005
- 46) Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al: Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* **68**: 2829-2836, 2005
  - 47) Kato S, Maruyama S, Makino H, et al: Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol* **19**: 1098-1106, 2015
  - 48) Ito S, Shikata K, Nangaku M, et al: Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) for the treatment of type 2 diabetes with microalbuminuria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **14**: 1161-1172, 2019
  - 49) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al: Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **15**: 1715-1727, 2020
  - 50) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **383**: 2219-2229, 2020 [\[レベル 1\]](#)
  - 51) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al: Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **385**: 2252-2263, 2021
  - 52) Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* **43**: 474-484, 2022
  - 53) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375**: 323-334, 2016
  - 54) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **377**: 644-657, 2017
  - 55) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **380**: 347-357, 2019
  - 56) Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al: Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* **64**: 1256-1267, 2021
  - 57) Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al: SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 845-854, 2019 [\[レベル 1+\]](#)
  - 58) Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, et al: Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* **21**: 47, 2022 [\[レベル 1+\]](#)
  - 59) Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al: Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *J Diabetes Investig* **10**: 760-770, 2019 [\[レベル 2\]](#)
  - 60) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **380**: 2295-2306, 2019 [\[レベル 1\]](#)
  - 61) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* **383**: 1436-1446, 2020 [\[レベル 1\]](#)
  - 62) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* **388**: 117-127, 2023 [\[レベル 1\]](#)
  - 63) Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al: Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 22-31, 2021
  - 64) Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al: Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 755-766, 2021
  - 65) Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al: Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 743-754, 2021
  - 66) Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium: Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* **400**: 1788-1801, 2022 [\[レベル 1\]](#)
  - 67) Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al: Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol* **29**: 2755-2769,

- 2018
- 68) Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al: Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol* **30**: 2229-2242, 2019
  - 69) Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **373**: 2247-2257, 2015
  - 70) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375**: 311-322, 2016
  - 71) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375**: 1834-1844, 2016
  - 72) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **394**: 121-130, 2019
  - 73) Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al: Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **385**: 896-907, 2021
  - 74) Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 653-662, 2021 [\[レベル 1+\]](#)
  - 75) Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 776-785, 2019 [\[レベル 1+\]](#)
  - 76) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al: Effects of Once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **377**: 1228-1239, 2017

#### [参考とした資料]

- a) 糖尿病性腎症合同委員会・糖尿病性腎症病期分類改定ワーキンググループ：糖尿病性腎症病期分類 2023 の策定. *糖尿病* **66**: 797-805, 2023
- b) 日本腎臓学会：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 東京医学社, 2023
- c) 金崎啓造, 植木浩二郎, 南学正臣：糖尿病関連腎臓病の概念と定義. *糖尿病* **67**: 43-49, 2024
- d) Tauchi E, Hanai K, Babazono T: Effects of dietary protein intake on renal outcome and mortality in patients with advanced diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* **24**: 119-125, 2020
- e) Yamauchi T, Kamiya H, Utsunomiya K, et al: Medical nutrition therapy and dietary counseling for patients with diabetes-energy, carbohydrates, protein intake and dietary counseling. *Diabetol Int* **11**: 224-239, 2020
- f) サルコベニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討ワーキンググループ：サルコベニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言. *日本腎臓学会誌* **61**: 525-556, 2019
- g) 日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2022 年 7 月 26 日改訂)  
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf> [2024 年 4 月 22 日閲覧]
- h) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴ほか：2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (第 2 版). *糖尿病* **66**: 715-733, 2023
- i) 日本腎臓学会「CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation」作成委員：「CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation」2022 年 11 月 29 日 (策定)  
[https://jsn.or.jp/medic/data/SGLT2\\_recommendation20221129.pdf](https://jsn.or.jp/medic/data/SGLT2_recommendation20221129.pdf) [2024 年 4 月 22 日閲覧]

## アブストラクトテーブル [9章]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
27) Nezu U, 2013 MA/SR [レベル2]	腎症を有する1型および2型糖尿病患者. RCT 13 研究 (1型糖尿病単独6報, 2型糖尿病単独5報), 計779例. 2012/12/10までの検索 [日本人を対象とした研究を含む]	低タンパク質食 vs. 標準 (コントロール) 食に対する MA	低タンパク質食では, 標準食に比べ, 試験終了時 (中央値 18 ヶ月) の GFR が 5.82mL/分/1.73m <sup>2</sup> 有意に高く GFR 保持効果を示したが, この効果はタンパク質摂取制限が遵守された場合にのみ認められた. また, 低タンパク質食の GFR 保持効果は, 糖尿病の型, 腎症の病期によらず同じ傾向を示した. なお低タンパク質食のタンパク尿減少効果は示されなかった	はい	はい	いいえ	はい	はい
28) Rughooputh MS, 2015 MA [レベル2]	腎症を有する1型および2型糖尿病患者を含む CKD 患者を対象に, 少なくとも12 ヶ月以上の観察期間を設けた RCT 15 研究 (1型糖尿病単独4報, 2型糖尿病単独6報), 計1,965例. 2014/9/24までの検索 [日本人を対象とした研究を含む]	低タンパク質食 vs. 標準 (コントロール) 食に対する MA	低タンパク質食は, 標準食に比べ, 年間 GFR の低下を 0.95mL/分/1.73m <sup>2</sup> 抑制し, 特に非糖尿病性腎症 + 1型糖尿病患者における年間 GFR の低下を, 1.5mL/分/1.73m <sup>2</sup> 抑制した. 2型糖尿病のみの解析では, 年間 GFR の低下は, 0.17mL/分/1.73m <sup>2</sup> と有意差はなかった	はい	はい	いいえ	はい	はい
31) Li Q, 2021 MA/SR [レベル2]	1型および2型糖尿病患者, 低タンパク質食: 0.8g/kg/日未満, 4 ヶ月以上の観察期間を設けた RCT 9 研究 (1型糖尿病単独5報, 2型糖尿病単独2報), 計506例. 2020/3までの検索 [日本人を対象とした研究を含む]	低タンパク質食 vs. 標準 (コントロール) 食に対する MA	実際の摂取タンパク質量 < 0.8, 0.8 ~ 1.0, ≥ 1.0g/kg/日別の解析において, 摂取タンパク質量 < 0.8g/kg/日未満が達成された場合のみ, 標準食と比較して, GFR の低下およびタンパク尿の有意な改善が得られた. また, 低タンパク質食は, CKD stage1 ~ 3 の腎症に対して, タンパク尿の減少を示した	はい	はい	いいえ	はい	はい
38) Casas JP, 2005 MA/SR [レベル1+]	150 件の RCT を含む MA, 73,514 人 (73% が糖尿病), 腎症 3 期, GFR 86.9mL/分, 血清 Cr 113 μmol/L, アルブミン尿 600mg/日 [日本人を対象とした研究を含む]	150 件の RCT のうち 48 件は ACE 阻害薬または ARB vs. プラセボ, 77 件は ACE 阻害薬または ARB vs. その他の降圧薬	糖尿病患者 (4,772 人) において, ACE 阻害薬または ARB は, その他の降圧薬に比べ, アルブミン尿の減少に有効であった	はい	はい	はい	はい	はい
39) Palmer SC, 2015 MA/SR [レベル1+]	157 件の RCT を含む MA (1 型, 2 型糖尿病患者 43,256 人) [日本人を対象とした研究を含む]	降圧薬の種類が末期腎不全に及ぼす影響を検討した研究の MA	糖尿病患者において, ACE 阻害薬と ARB 併用療法ならびに, ARB は末期腎不全への進行抑制に有効であった. これらの効果はその他の降圧薬では確認されなかった	はい	はい	はい	はい	はい



論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
40) Lewis EJ, 2001 RCT [レベル1]	高血圧と900mg/日以上の尿タンパクを有する成人2型糖尿病患者(1,715例). 30~70歳. 血清Cr濃度:女性1.0~3.0mg/dL,男性1.2~3.0mg/dL	2型糖尿病患者において, イルベサルタンまたはアムロジピンが, 降圧作用とは独立して腎障害進行を抑制するかを検討した研究 (IDNT)	イルベサルタンはタンパク尿を有する成人2型糖尿病患者において, 腎予後改善に有効であった. その効果は降圧作用に依存しない可能性が示された	はい	はい	—	はい	—
41) Brenner BM, 2001 RCT [レベル1]	アルブミン尿300mg/gCr以上または尿中タンパク排泄量0.5g/日以上,かつ血清Cr値1.3~3.0mg/dLの成人2型糖尿病患者(1,513例) 31~70歳	腎症を伴う2型糖尿病患者において, プラセボに対するロサルタンの腎および心血管保護効果を検討した研究 (RENAAL)	ロサルタンはアルブミン尿を有する成人2型糖尿病患者において, 腎予後改善に有効であった. その効果は降圧作用に依存しない可能性が示された	はい	はい	—	はい	—
42) Lewis EJ, 1993 RCT [レベル1]	尿中タンパク排泄量 $\geq$ 500mg/日,かつ血清Cr $\leq$ 2.5mg/dLの成人IDDM患者(409例)	腎症を伴うIDDMにおいて, プラセボに対するカプトプリルの降圧効果と腎保護作用について検討した研究 (Collaborative Study)	カプトプリルは腎症を有するIDDM患者において, 腎症の進行だけでなく, 全死亡も抑制した. その効果は降圧作用に依存しない可能性が示された	はい	はい	—	はい	—
50) Bakris GL, 2020 RCT [レベル1]	アルブミン尿30~<300mg/gCrかつeGFR25~<60mL/分/1.73m <sup>2</sup> あるいは, アルブミン尿30~5,000mg/gCrかつeGFR25~<75mL/分/1.73m <sup>2</sup> の慢性腎臓病を有する成人2型糖尿病患者(5,674例). 平均年齢65.6歳	慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者において, 心血管/腎不全アウトカムに対するフィネレノンの効果を検討した研究 (FIDELIO-DKD)	フィネレノンは慢性腎臓病を有する成人2型糖尿病患者において, 腎予後改善に有効であった. その効果は, 心血管疾患既往を有する患者においてより大きかった	はい	はい	—	はい	—
57) Neuen BL, 2019 MA/SR [レベル1+]	4件のRCTを含むMA(成人2型糖尿病患者38,723人,実施国イギリス)[東アジア人も対象とした研究を含む]	SGLT2阻害薬の腎予後に対する効果を検討した研究のMA	SGLT2阻害薬は腎予後改善に有効であった	はい	はい	はい	はい	はい
58) Kaze AD, 2022 MA/SR [レベル1+]	8件のRCTを含むMA(成人2型糖尿病患者26,106人,実施国イギリス)[東アジア人も対象とした研究を含む]	SGLT2阻害薬の心血管予後, 生存率, 腎予後, 安全性に対する効果を検討した研究のMA	8件中, 腎予後を副次項目として解析した5件のRCTを用いて評価された. SGLT2阻害薬は腎予後改善に有効であった	はい	はい	はい	はい	はい
59) Kadowaki T, 2019 RCT [レベル2]	成人2型糖尿病患者(1,517人). アジア人のみを対象	エンパグリフロジンのMACE, 安全性評価を目的としたEMPA-REG OUTCOME trialにおいて, アジア人のみを対象にSGLT2阻害薬の腎予後に対する効果を検討した研究	エンパグリフロジンはアジア人においても腎予後改善に有効であった	はい	はい	—	はい	—
60) Perkovic V, 2019 RCT [レベル1]	アルブミン尿300~5000mg/gCr(eGFR30~90mL/分/1.73m <sup>2</sup> )の慢性腎臓病を有する成人2型糖尿病患者(4,401人). 平均年齢63歳	カナグリフロジンの腎イベント, 心血管イベント, 死亡に対する効果を検討した研究 (CREDENCE)	カナグリフロジンはアルブミン尿を有する成人2型糖尿病患者において, 腎予後改善に有効であった	はい	はい	—	はい	—

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
61) Heerspink HJL, 2020 RCT [レベル 1]	アルブミン尿 200 ～ 5,000 mg/ gCr (eGFR 25 ～ 75mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) の成人慢性腎臓病患 者 (4,304 人)。平均 年 齢 61.8 歳。2 型 糖尿病患者 67.5%	ダパグリフロジンの 腎イベント、死亡に 対する効果を検討し た研究(DAPA-CKD)	ダパグリフロジンは アルブミン尿を有す る成人慢性腎臓病患 者において、糖尿病 の有無にかかわらず 腎予後改善に有効で あった	はい	はい	—	はい	—
62) Herrington WG, 2023 RCT [レベル 1]	アルブミン尿によ ら ず eGFR 20 ～ 45mL/分/1.73m <sup>2</sup> , あるいは, UACR 200mg/gCr 以上で eGFR 45～90mL/ 分/1.73m <sup>2</sup> の成人慢 性腎臓病患者(6,609 人, うち日本人612 名)。平均年齢 63.8 歳。2 型糖尿病患者 46.2%	エンパグリフロジンの 腎イベント、死亡 に対する効果を検 討した研究 (EMPA- KIDNEY)	エンパグリフロジンは アルブミン尿を有 する成人慢性腎臓病 患者において、糖尿 病の有無にかかわら ず腎疾患進行また は心血管死を抑制し た。ただし、試験期 間が短く、正常・微 量アルブミン尿期で はその効果を確認で きなかった	はい	はい	—	はい	—
74) Sattar N, 2021 MA/SR [レベル 1 +]	8 件の RCT を含む MA (成人 2 型糖尿 病患者 60,080 人, 実施国イギリス) [東 アジア人も対象とした 研究を含む]	GLP-1 受容体作動薬 の心血管予後、生存 率、腎予後に対する 効果を検討した研究 の MA	8 件中、腎予後を 副次項目として評 価した 6 件の RCT を用いて解析され、 GLP-1 受容体作動薬 は腎予後改善に有効 であった	はい	はい	はい	はい	はい
75) Kristensen SL, 2019 MA/SR [レベル 1 +]	7 件の RCT を含む MA (成人 2 型糖尿 病患者 56,004 人, 実施国イギリス) [東 アジア人も対象とした 研究を含む]	GLP-1 受容体作動薬 の心血管予後、生存 率、腎予後に対する 効果を検討した研究 の MA	7 件中、腎予後を 副次項目として評 価した 5 件の RCT を用いて解析され、 GLP-1 受容体作動薬 は腎予後改善に有効 であった	はい	はい	はい	はい	はい