

2021/12/24(Fri)-2022/1/23 (Sun)

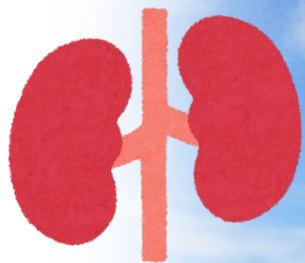
糖尿病重症化予防人材育成研修会

Web研修



糖尿病重症化予防のための薬剤の基礎知識

腎臓を守る「くすり」の話



三重中央医療センター 薬剤部
山本 高範



はじめに

糖尿病性腎症に血圧コントロールは有効か？

血圧コントロールは糖尿病性腎症の発症・進行抑制に有効である

【推奨グレードA】(合意率100%)

糖尿病性腎症に血糖コントロールは有効か？

血糖コントロールは糖尿病性腎症の発症ならびに早期腎症の進行抑制に有効である

【推奨グレードA】(合意率100%)

血糖

血圧

脂質

尿酸

腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件つきで推奨する

糖尿病性腎症に脂質コントロールは有効か？

糖尿病性腎症における脂質異常治療薬(フィブラート、スタチン)は腎機能の低下がない腎症の進行抑制に対して有効である可能性がある

【推奨グレードB】(合意率61%)

糖尿病性腎症と血糖管理

糖尿病性腎症に血糖コントロールは有効か？

- 血糖コントロールは糖尿病性腎症の発症ならびに早期腎症の進行抑制に有効である

【推奨グレードA】(合意率100%)



◆成人◆ 血糖コントロール(HbA1c)の目標値

空腹時血糖値: 130mg/dL未満
食後2時間血糖値: 180mg/dL未満

血糖正常化を
目指す際の目標値

6.0%未満

合併症予防
のための目標値

7.0%未満

治療強化が
困難な際の目標値

8.0%未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定



◆高齢者◆ 血糖コントロール(HbA1c)の目標値

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}		カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
		①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下, 基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

高齢者糖尿病治療ガイド2021

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、
高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。
 ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。



糖尿病の腎臓

-ブドウ糖代謝異常-

たくさんのブドウ糖が糸球体の細胞内に入ってくる



普通の代謝では処理できない



ブドウ糖代謝異常が生じる



有害な代謝物が細胞内にたまる



糸球体が痛み、アルブミンやたんぱくが尿中に漏れ出す

糖尿病治療薬を用いた良好な血糖コントロールは、
ブドウ糖代謝異常を改善して、糖尿病から腎臓を守る



糖尿病治療薬の分類

◆経口薬



インスリンを出しやすくする薬

- スルホニル尿素薬 (SU薬)
- 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)
- DPP-4阻害薬
- GLP-1受容体作動薬

インスリンを効きやすくする薬

- ビグアナイド薬
- チアゾリジン薬

糖の吸収や排泄を調節する薬

- α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)
- SGLT2阻害薬

◆注射薬

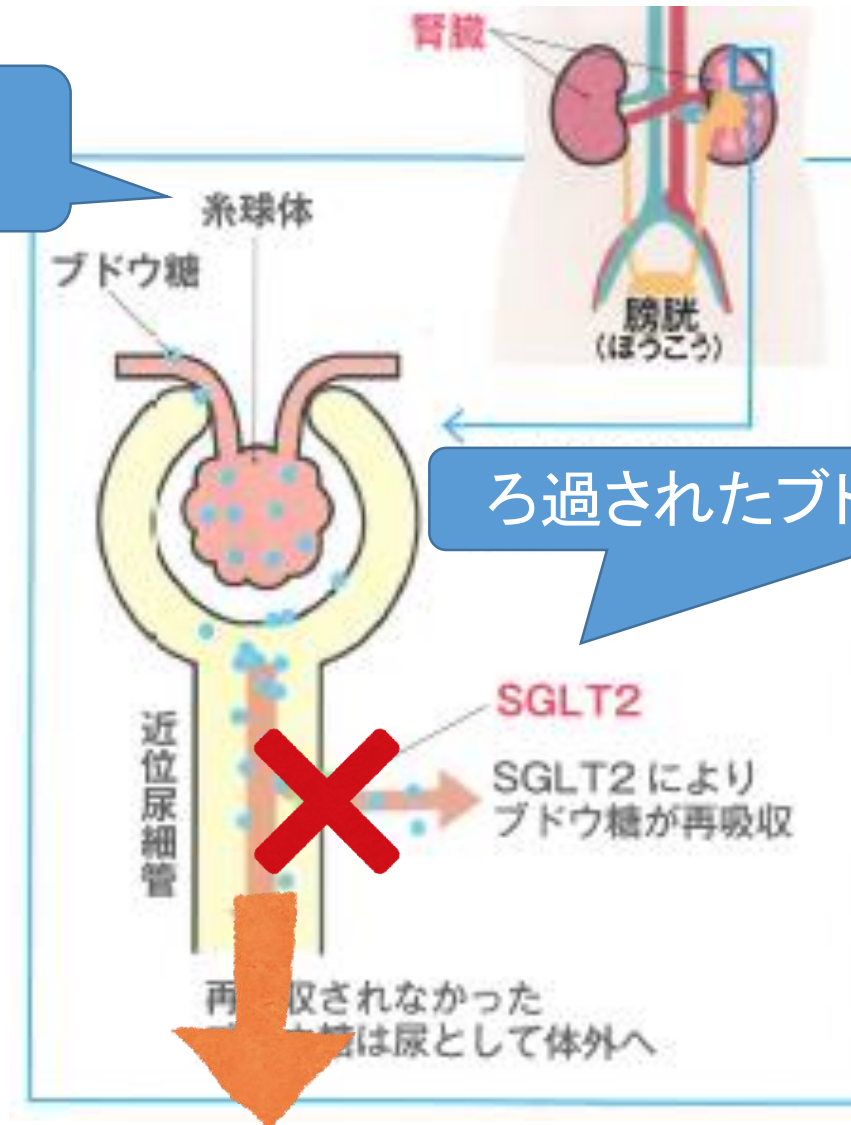
インスリン

GLP-1受容体作動薬



SGLT2阻害薬

血液中のブドウ糖を
すべてろ過する



ろ過されたブドウ糖の90%を再吸収

SGLT2

SGLT2により
ブドウ糖が再吸収

再吸収されなかった
ブドウ糖は尿として体外へ



糖尿病の腎臓

-酸化ストレス-

ブドウ糖の再吸収にかなりのエネルギーが必要

エネルギー工場であるミトコンドリアはフル稼働

その際の副産物としてたくさんの活性酸素が生じる

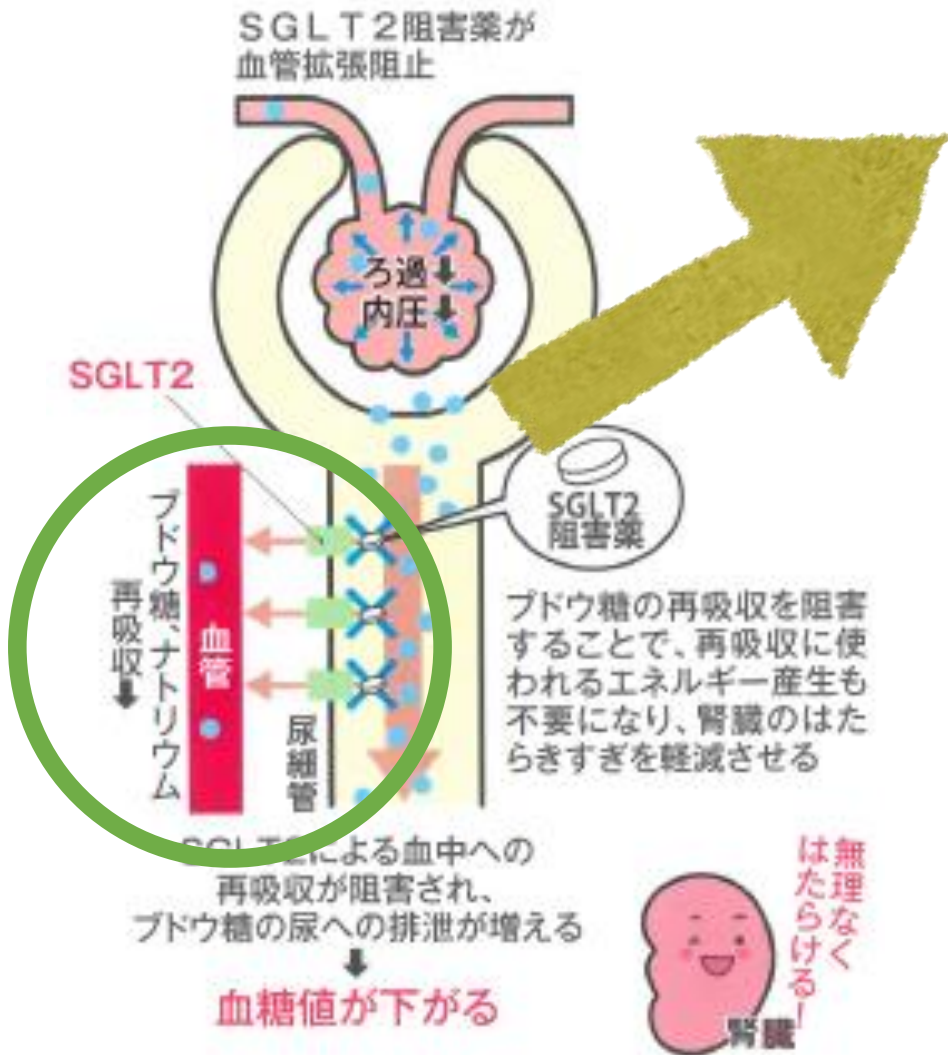
尿細管細胞を傷つける



排出されずに
再吸収されるブドウ糖が増える
↓
血糖値が上がる



「腎臓を守る」はたらき



ブドウ糖とナトリウムの再吸収を抑制

尿細管細胞の働きを軽減

尿細管細胞の負担を軽くし、腎臓を守る

糖尿病の腎臓

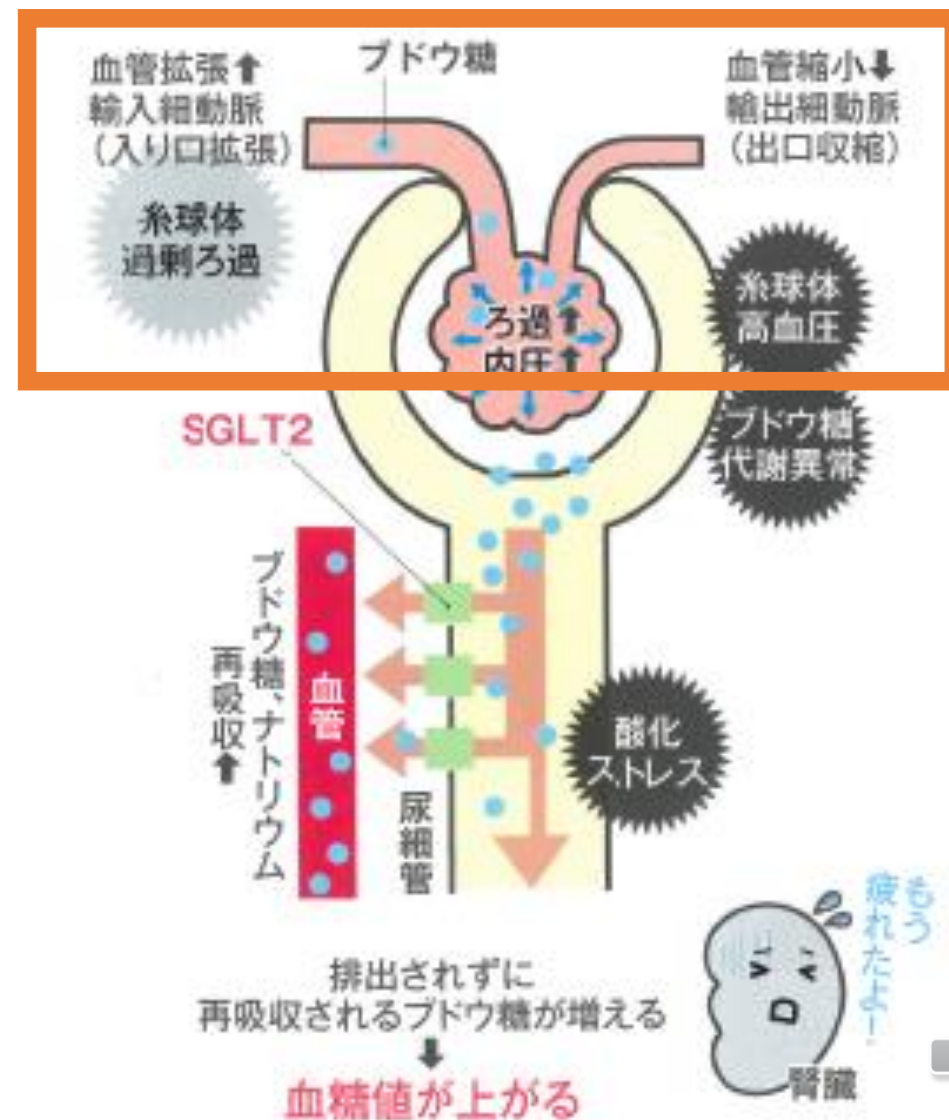
-糸球体過剰ろ過、糸球体高血圧-

糸球体への入り口が大きくなり、出口が狭くなる

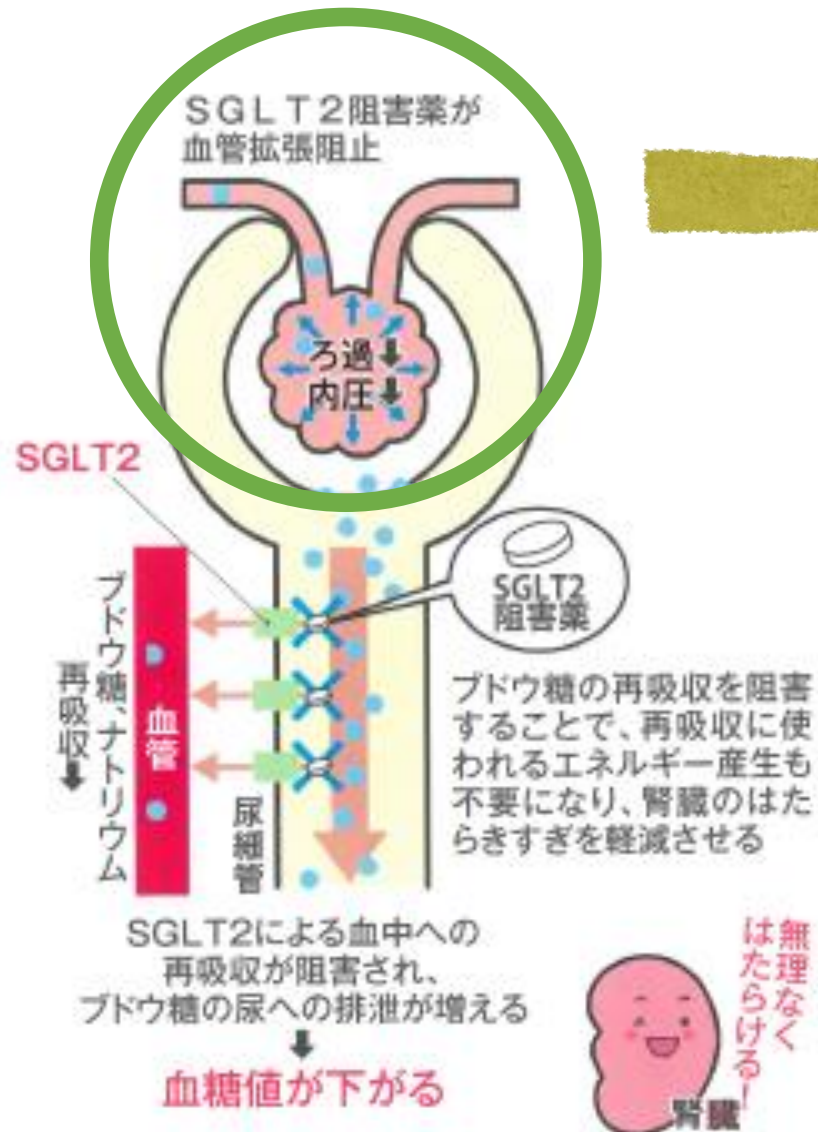
時間当たりのろ過量が必要以上に多くなる
(糸球体過剰ろ過)

糸球体にかかる圧力(内圧)が高くなる
(糸球体高血圧)

糸球体を傷つける



「腎臓を守る」はたらき



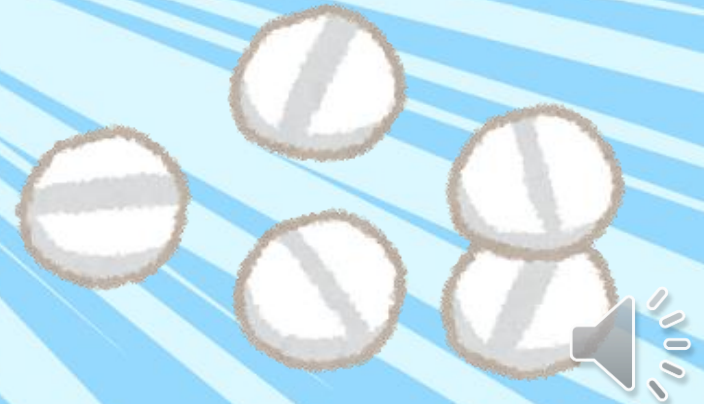
拡張した輸入細動脈を元へ戻す

糸球体過剰ろ過、糸球体高血圧を改善

糸球体の負担を軽くし、腎臓を守る

ほんとうのSGLT2阻害薬

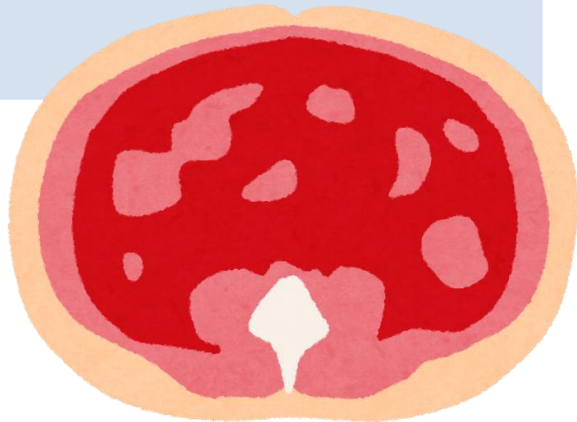
SGLT2阻害薬は血糖を下げる薬ですが、単に血糖値を下げるだけではなく、糖尿病があることによって腎臓がはたらきすぎて疲れ果ててしまわないように大事にしてくれる薬



服用中に知っておきたいこと

良いこと

- 内臓脂肪を減少
- 血圧を低下
- 脂質異常症を改善



悪いこと

- 脱水
- 性器感染症
- 低血糖



その他

- 水分補給
- シックデイには中止
- 尿糖は陽性



GLP-1受容体作動薬

食事をして体内に入った
栄養素に反応して、
小腸からGLP-1が分泌されます



小腸から分泌される
ホルモン

GLP-1

GLP-1は血糖値が高いときに、
膵臓にインスリンを分泌するようにはたらきかけて、血糖値を下げます

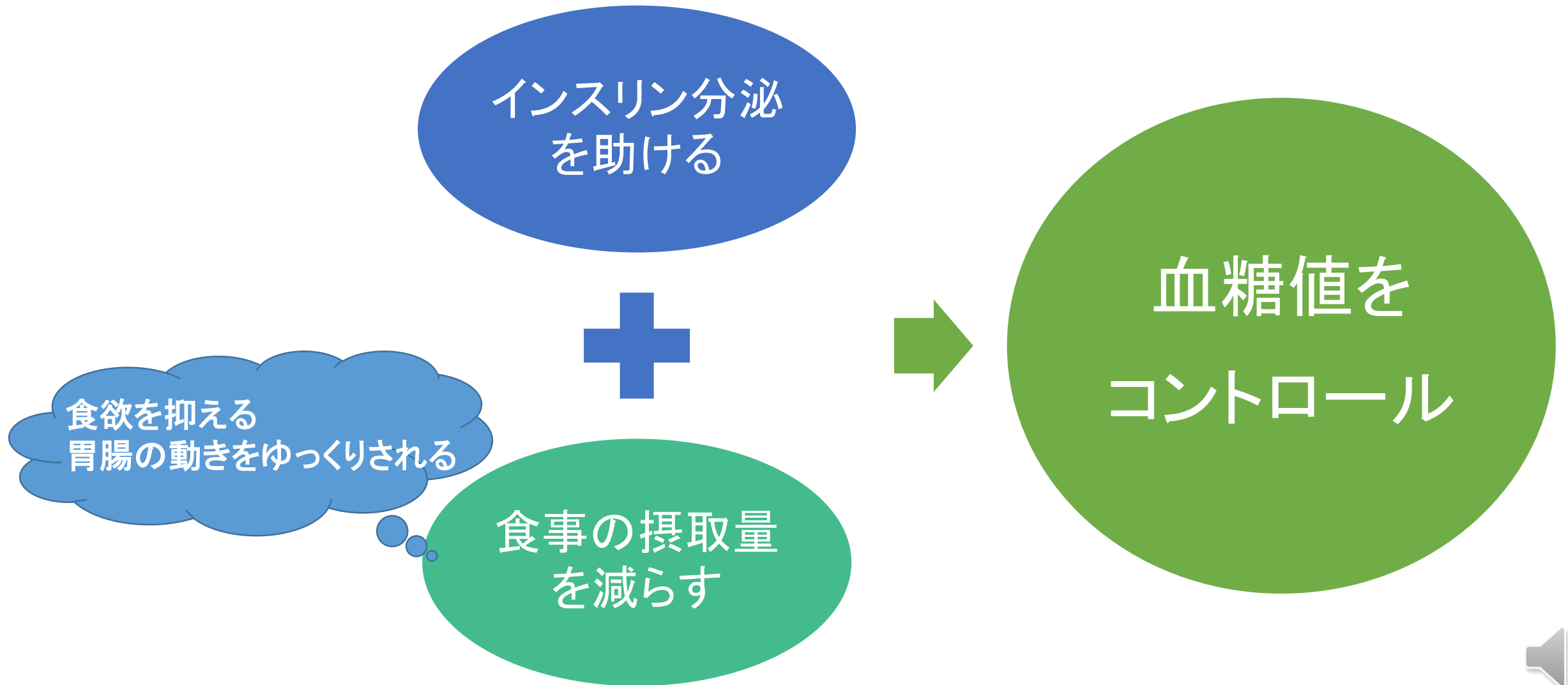
膵臓

受容体に結合することにより
薬理作用が発現する

インスリン

膵臓から分泌される
血糖値を下げるホルモン

GLP-1受容体作動薬



糖尿病の腎臓

-炎症、酸化ストレス、繊維化-

糸球体や尿細管細胞がはたらきすぎる



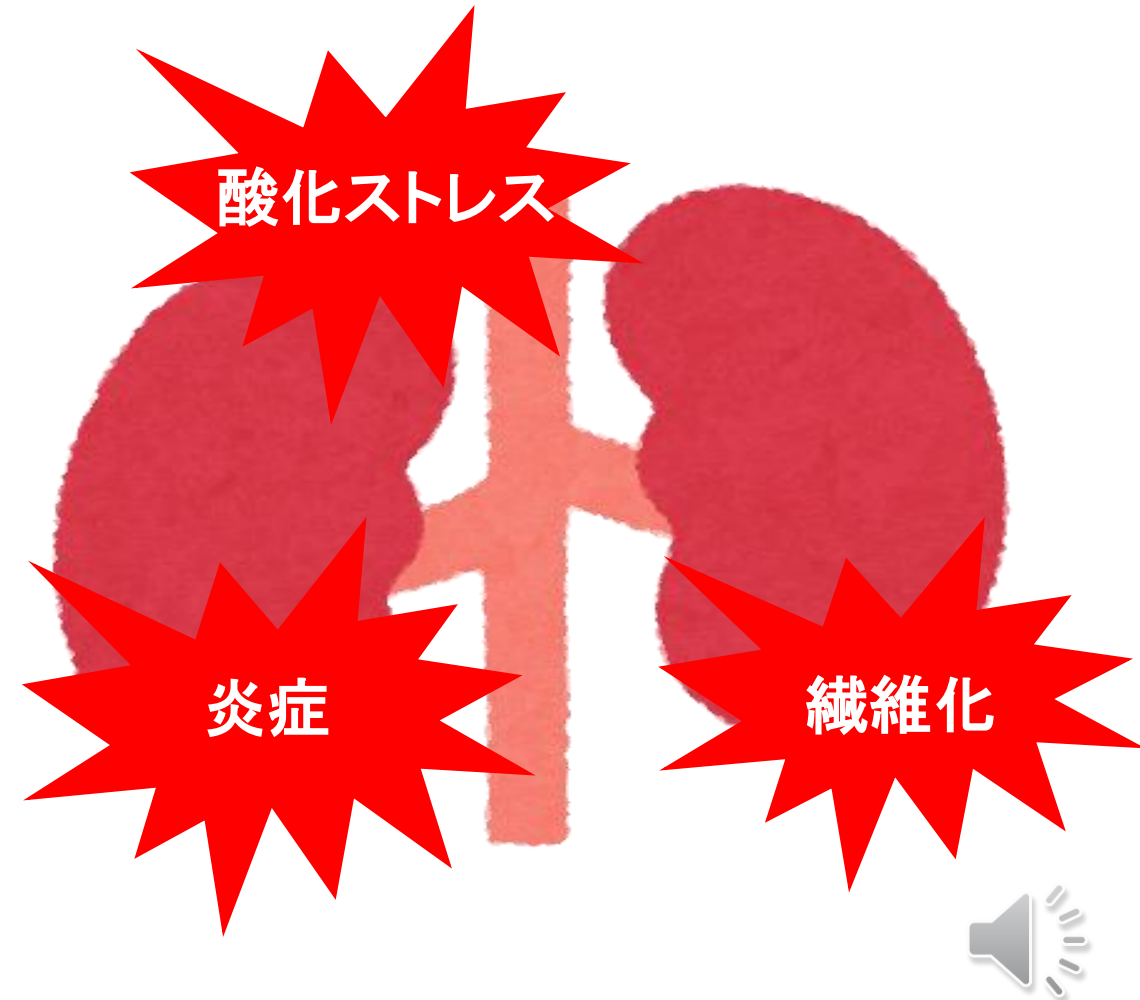
糸球体や尿細管細胞は機能を失う



炎症、酸化ストレス、繊維化が生じる

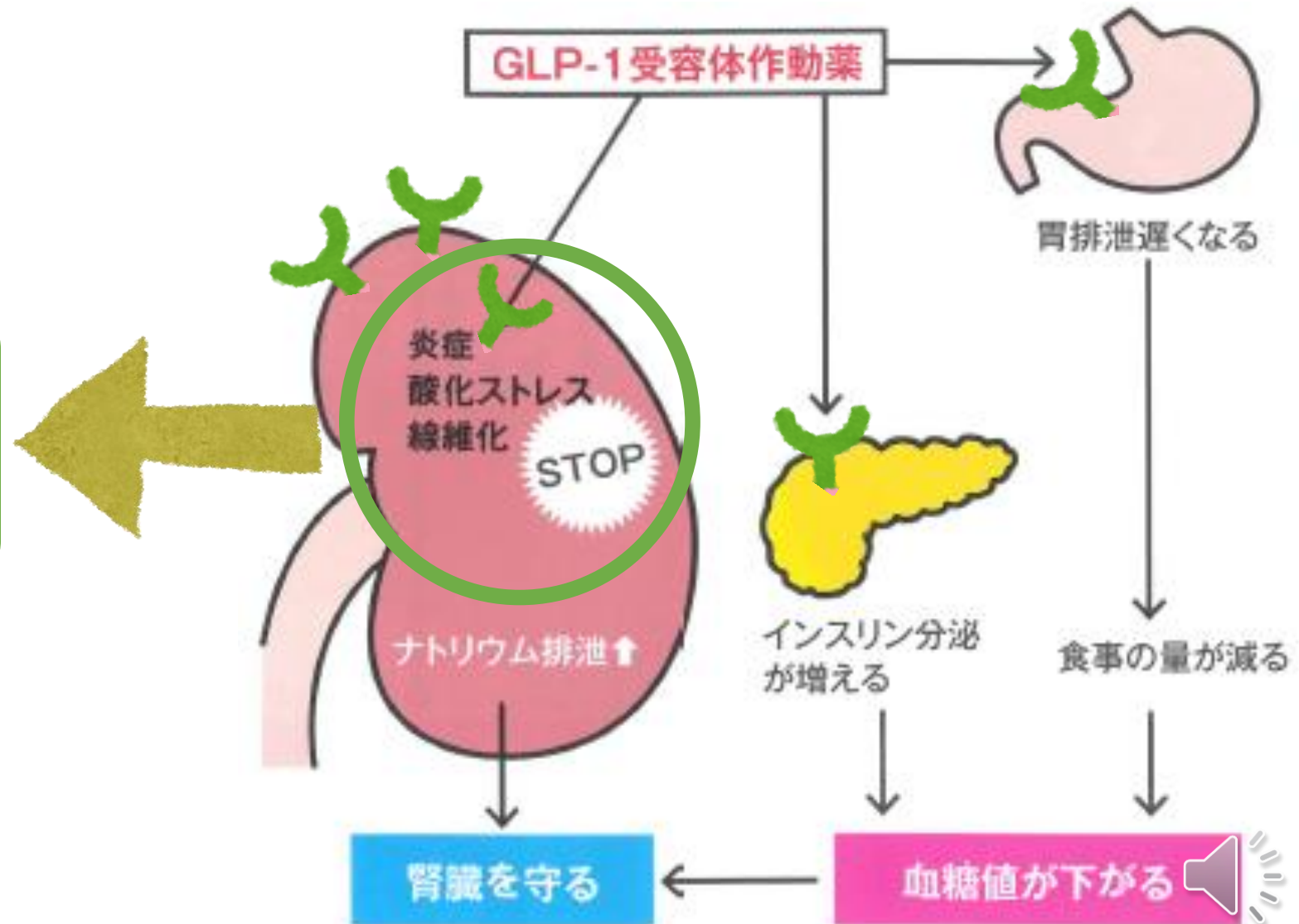


腎全体の高度な機能低下状態に進む



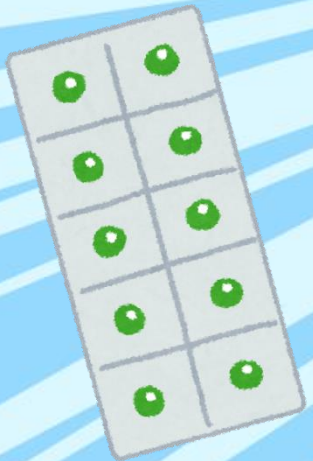
「腎臓を守る」はたらき

GLP-1受容体作動薬が直接
作用することにより、軽減



ほんとうのGLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬は血糖を下げる薬ですが、
単に血糖値を下げるだけではなく、腎臓の細胞
に直接はたらき、腎臓を守ってくれる薬



服用中に知っておきたいこと

良いこと

- 食事量減少



悪いこと

- 消化器症状
- 低血糖



その他

- 注射薬と飲み薬がある
- シックデイには中止も考慮



糖尿病性腎症と血圧管理

糖尿病性腎症に血圧コントロールは有効か？

- 血圧コントロールは糖尿病性腎症の発症・進行抑制に有効である

【推奨グレードA】(合意率100%)



血圧コントロールの目標値

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
75歳未満の成人*1 脳血管障害患者 （両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし） 冠動脈疾患患者 CKD患者(蛋白尿陽性)*2 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	<130/80	<125/75
75歳以上の高齢者*3 脳血管障害患者 （両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、 または未評価） CKD患者(蛋白尿陰性)*2	<140/90	<135/85

*1 未治療で診察室血圧130-139/80-89 mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し、高リスク患者ではおおむね1ヵ月以上の生活習慣修正にて降圧しなければ、降圧薬治療の開始を含めて、最終的に130/80 mmHg未満を目指す。すでに降圧薬治療中で130-139/80-89 mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し、高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて、最終的に130/80 mmHg未満を目指す。

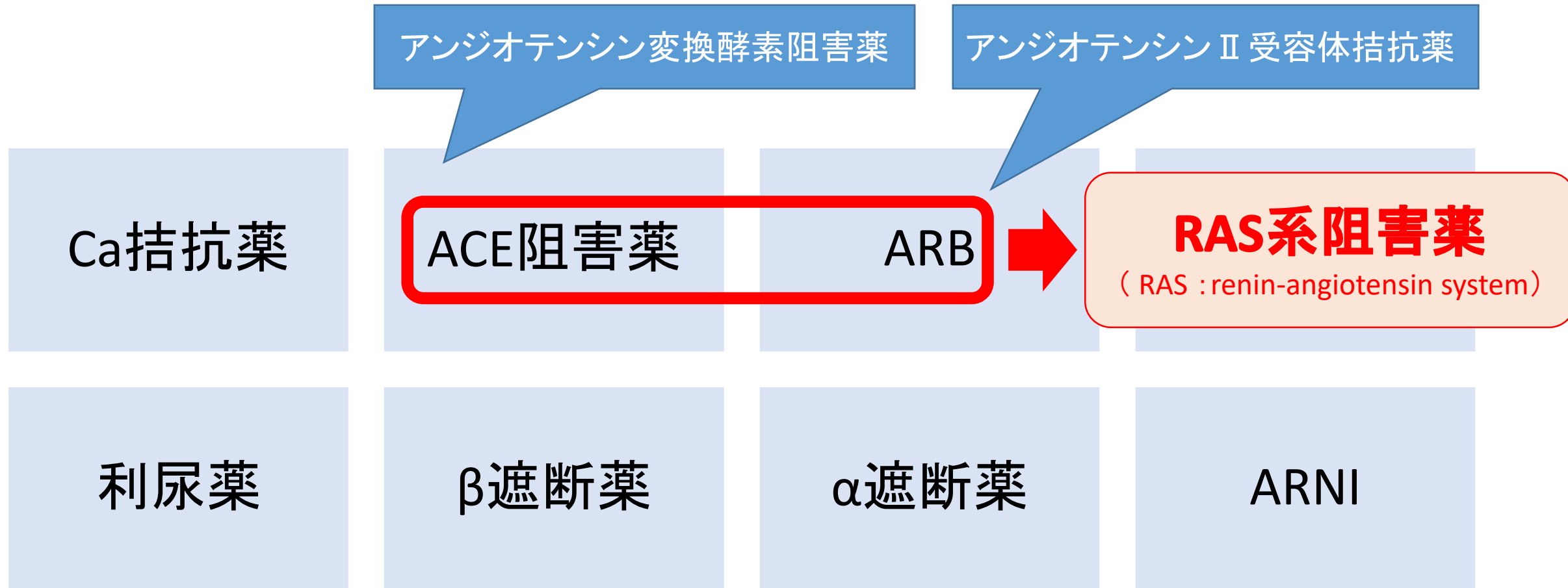
*2 随時尿で0.15 g/gCr以上を蛋白尿陽性とする。

*3 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80 mmHg未満とされる場合、75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80 mmHg未満を目指す。

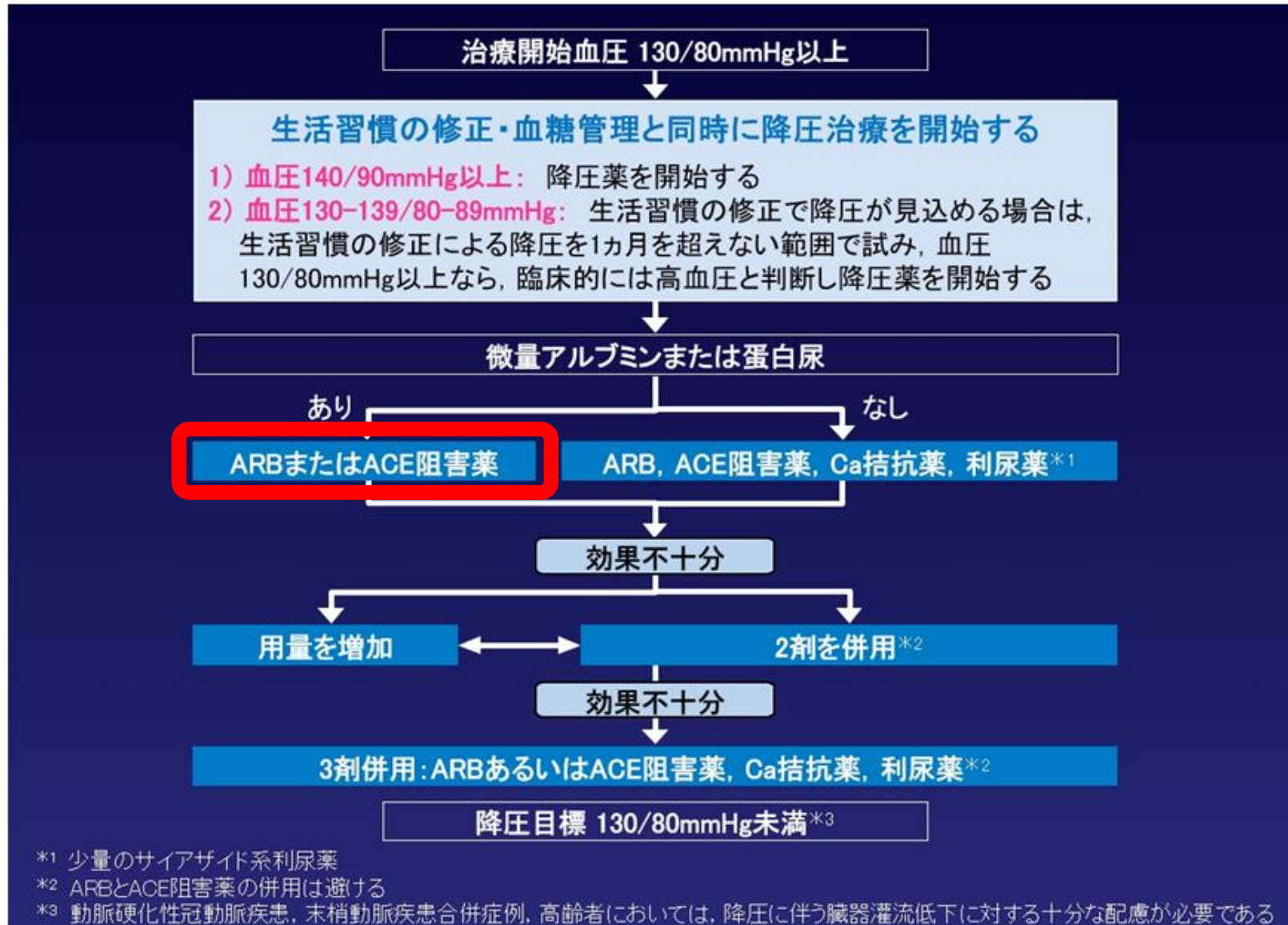
降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する。過降圧は、到達血圧のレベルだけでなく、降圧幅や降圧速度、個人の病態によっても異なるので個別に判断する。



高血圧治療薬の分類



血圧コントロールの薬剤選択



高血圧症の腎臓

アンジオテンシンⅡ

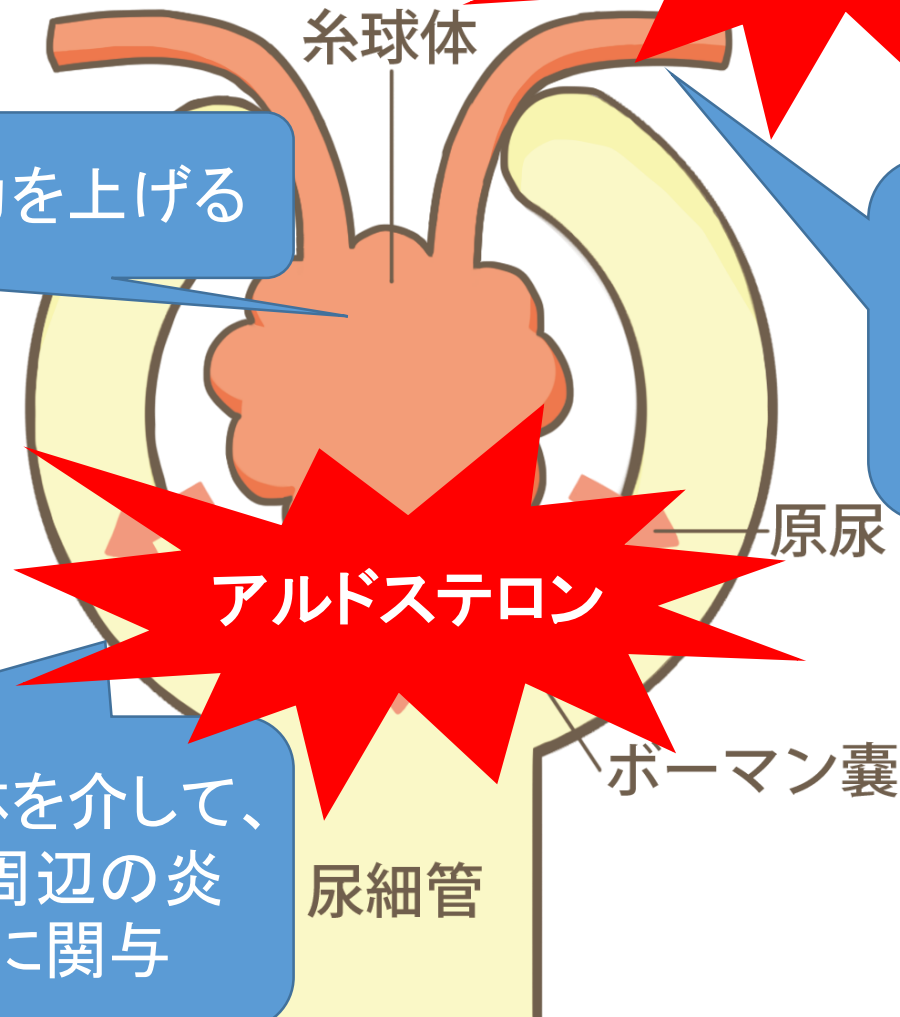
①直接的に糸球体内の圧力を上げる

②輸出細動脈を収縮
(ろ過装置の出口を狭める)
↓
糸球体内の圧力を上げる

アルドステロン

③ミネラルコルチコイド受容体を介して、
糸球体や尿細管細胞、その周辺の炎症や酸化ストレス、繊維化に関与

④ミネラルコルチコイド受容体のはたらきが強くなる



糖尿病性腎症とRAS系阻害薬

糖尿病性腎症に血圧コントロールの第一選択薬としてACE阻害薬・ARBは推奨されるか？

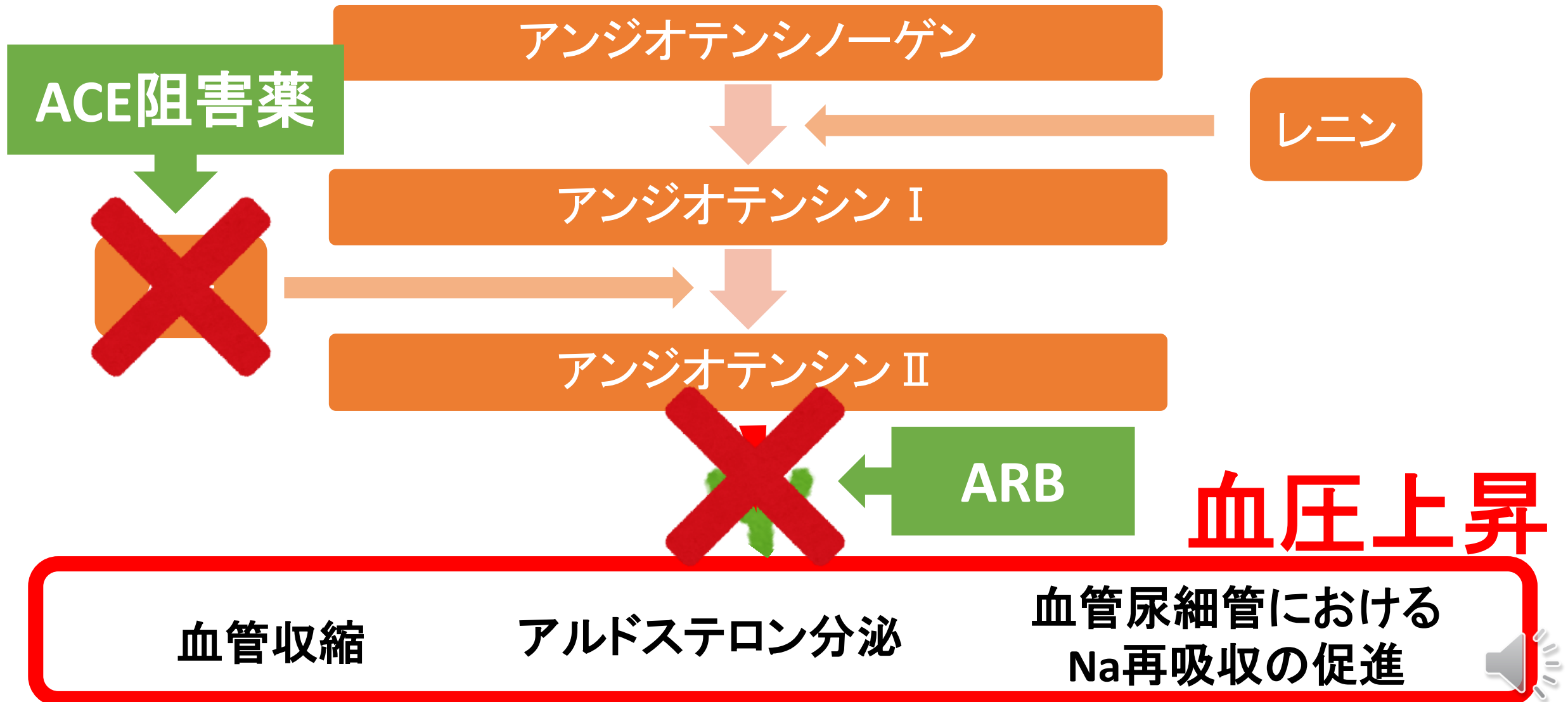
- 糖尿病性腎症における血圧コントロールの第一選択薬として、ACE阻害薬とARBが推奨される

【推奨グレードA】(合意率93%)

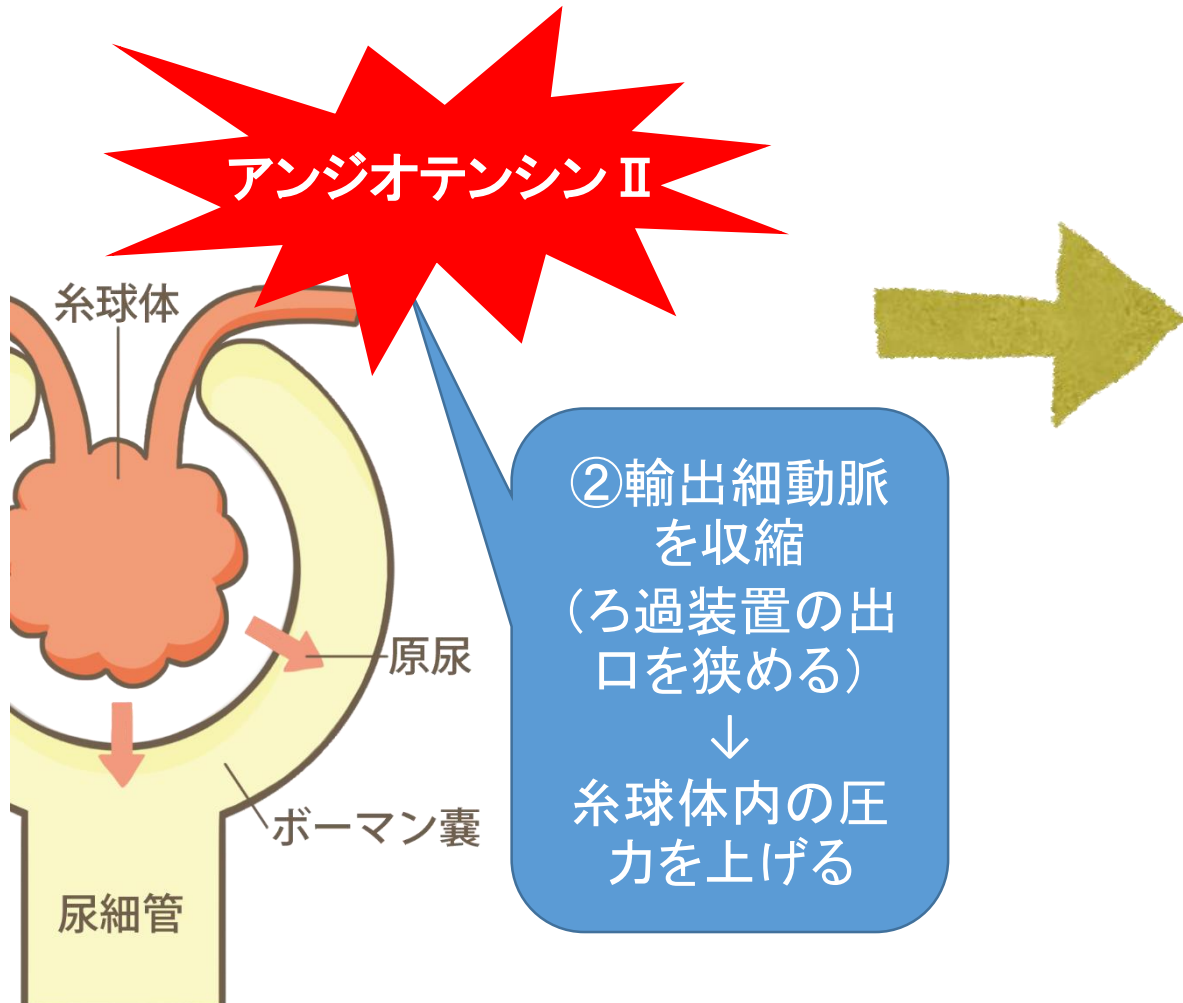


RAS系阻害薬

(RAS : renin-angiotensin system)



「腎臓を守る」はたらき



輸出細動脈の収縮を和らげる



糸球体内の圧力を下げる



糸球体の負担を軽くし、腎臓を守る



高血圧治療薬の分類

アンジオテンシン変換酵素阻害薬

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

Ca拮抗薬

ACE阻害薬

ARB

レニン阻害薬

利尿薬

β 遮断薬

α 遮断薬

ARNI

この中の・・・K保持性利尿薬

MRB

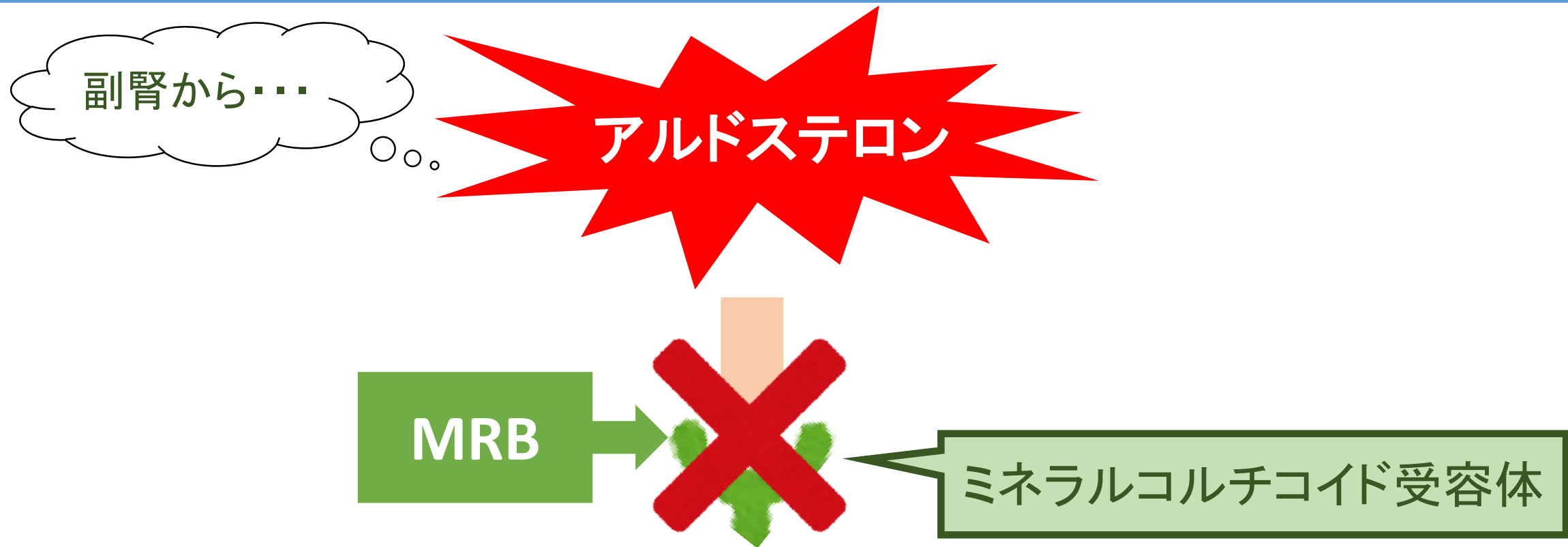
(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)

* 新しい薬に利尿作用は確認されていない



MRB

(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)



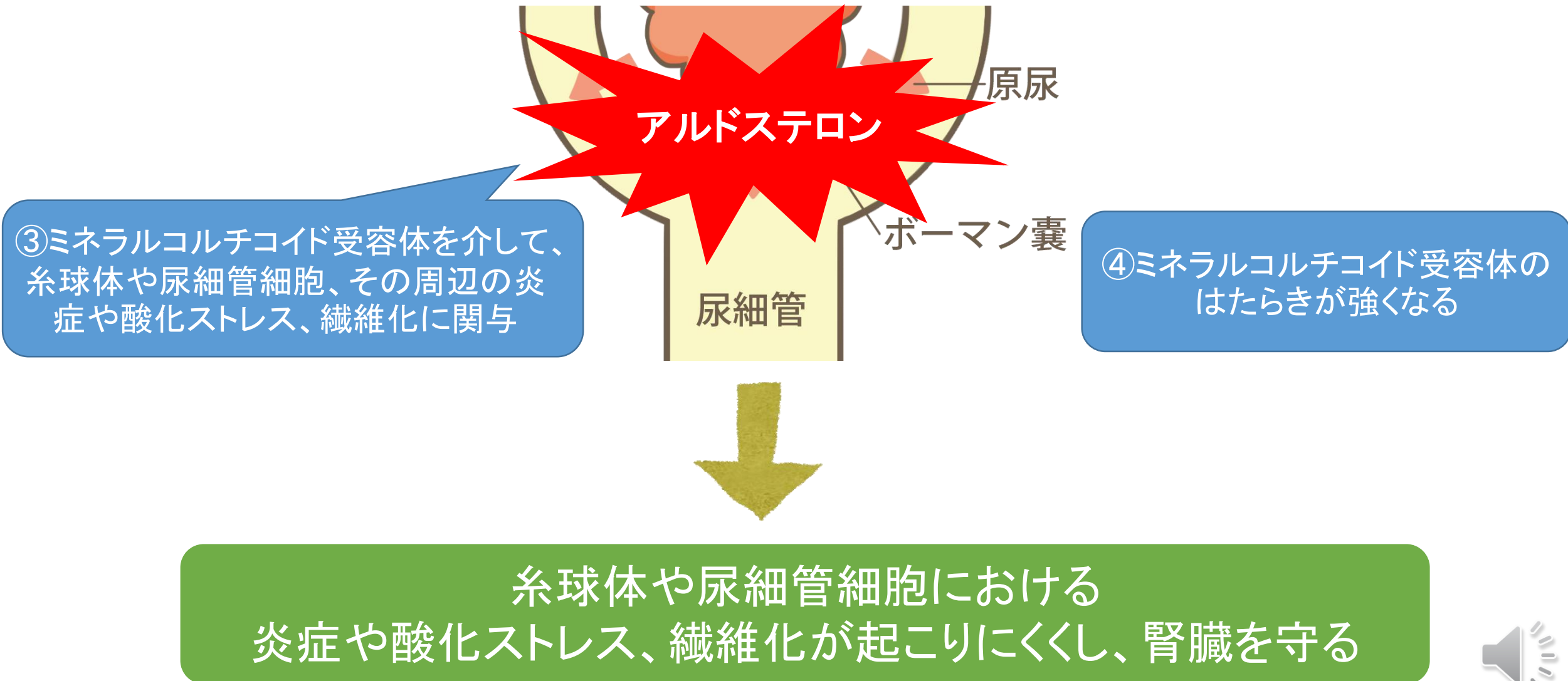
血管収縮

炎症・繊維化

血管尿細管における
Na再吸収の促進



「腎臓を守る」はたらき



RAS阻害薬とMRB

RAS阻害薬とMRBの併用で、年間当たりの腎機能の低下を緩やかにすることや、アルブミン尿が減少することが示されている



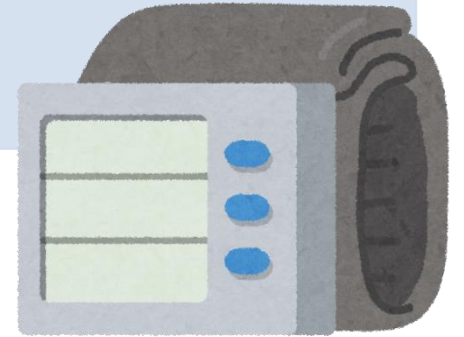
服用中に知っておきたいこと

悪いこと

- 高カリウム血症
- 空咳 (ACE阻害薬)

その他

- 家庭血圧を測定



糖尿病性腎症と脂質管理

糖尿病性腎症に脂質コントロールは有効か？

- 糖尿病性腎症における脂質異常治療薬（フィブラート、スタチン）は腎機能の低下がない腎症の進行抑制に対して有効である可能性がある

【推奨グレードB】（合意率81%）



目標値と治療薬

冠動脈疾患	脂質コントロール目標値 (mg/dL)			
	LDL-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C
既往なし	< 120	≥ 40	< 150	< 150
既往あり	< 100 (< 70)*			< 130 (< 100)*

* 家族性高コレステロール血症、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、細小血管症、メタボリックシンドローム、血糖コントロール不良状態の持続、主要危険因子の重複、喫煙などのリスクファクターを有する場合

糖尿病診療ガイドライン2019

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

◆高LDL-C血症の第一選択薬：**スタチン系薬**

◆高TG血症の第一選択薬：**フィブラート系薬**

✓共通の副作用：**横紋筋融解症**

腎機能低下時には注意が必要



おわりに

治療効果の高い薬も、糖尿病や高血圧の治療の基本である食事療法、運動療法がうまくいっていないと、その効果がだんだんと低下していく

食事療法、運動療法あつての薬物療法



参考

- 月刊 糖尿病ライフ さかえ
- 糖尿病診療ガイドライン2019
- 糖尿病治療ガイド2020-2021
- 高齢者糖尿病治療ガイド2021
- CKD診療ガイドライン2018
- 高血圧治療ガイドライン2019
- 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版
- 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版

