

日本学会議主催学術フォーラム
多層多軸連関で捉えて対策する代謝症候群

本邦の腎臓病診療の現状と心血管・ 腎・代謝症候群

川崎医科大学 高齢者医療センター
柏原直樹

日本腎臓学会 COI 開示

発表者名： 柏原直樹

□研究倫理・医療倫理に関する研修を受講しました

過去3年間において

演題発表内容に関連し、開示すべきCOI関係(過去3年間)にある企業

講演料：アストラゼネカ・小野薬品、ノボノルディスク、大塚製薬・日本ベーリンガーインゲルハイム・イーライリリー・ノバルティス・第一三共・協和キリン・田辺三菱製薬・アステラス製薬

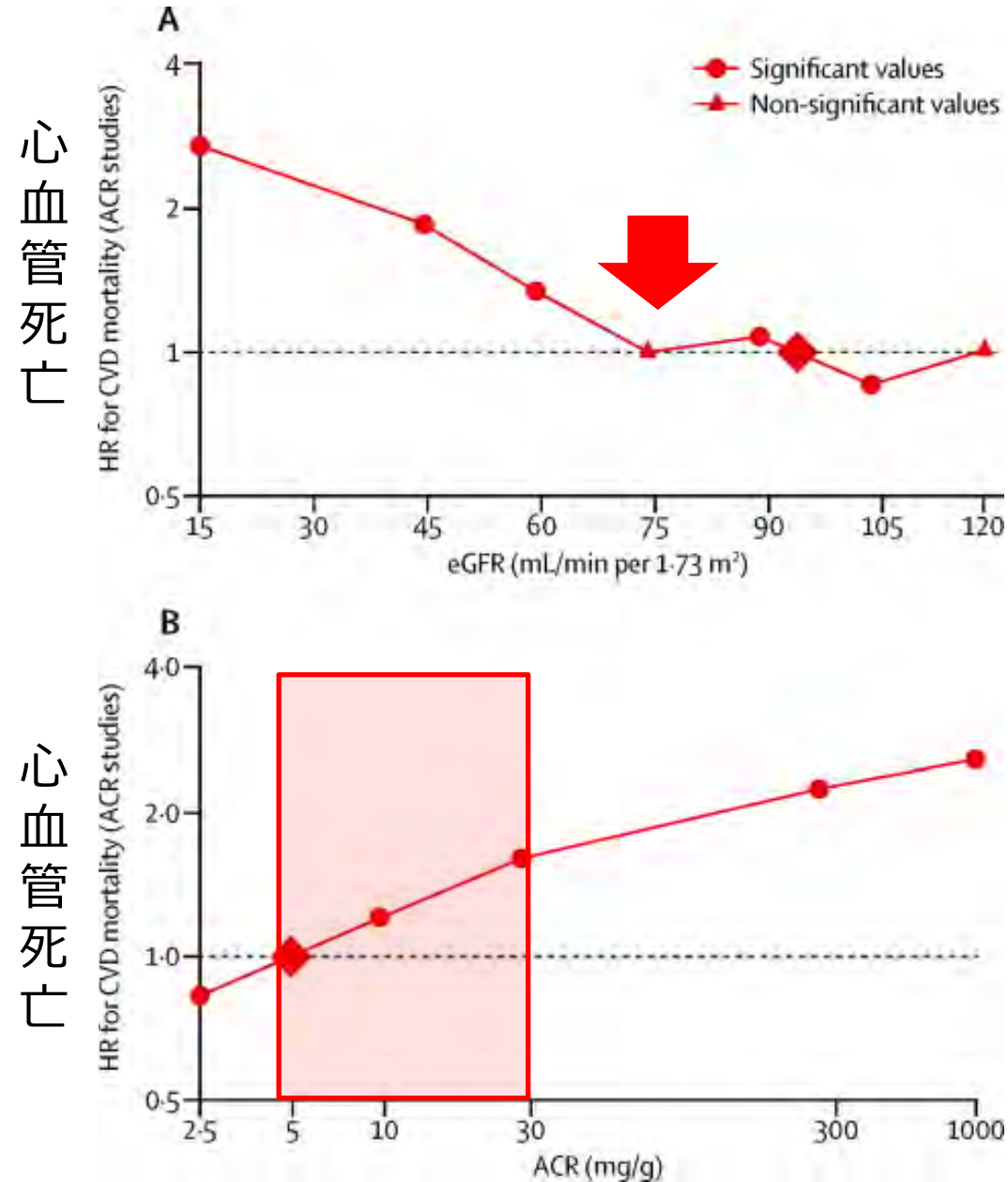
受託研究・共同研究費：第一三共・アストラゼネカ・バイエル薬品・ノーベルファーマ・日本ベーリンガーインゲルハイム

奨学寄付金：アステラス製薬・帝人ファーマ・アストラゼネカ・協和キリン・バイエル薬品・中外製薬・大塚製薬・日本ベーリンガーインゲルハイム・第一三共・武田薬品工業

糖尿病関連腎臓病

1. 我々は今どこにいるのか
長寿化、疾病負荷の変化
2. 腎臓病の薬を求めて
A journey from RENAAL to FLOW
3. リスクの最小化をめざして
Our journey ahead

腎機能低下とアルブミン尿・タンパク尿が心臓病、脳卒中等と関連する

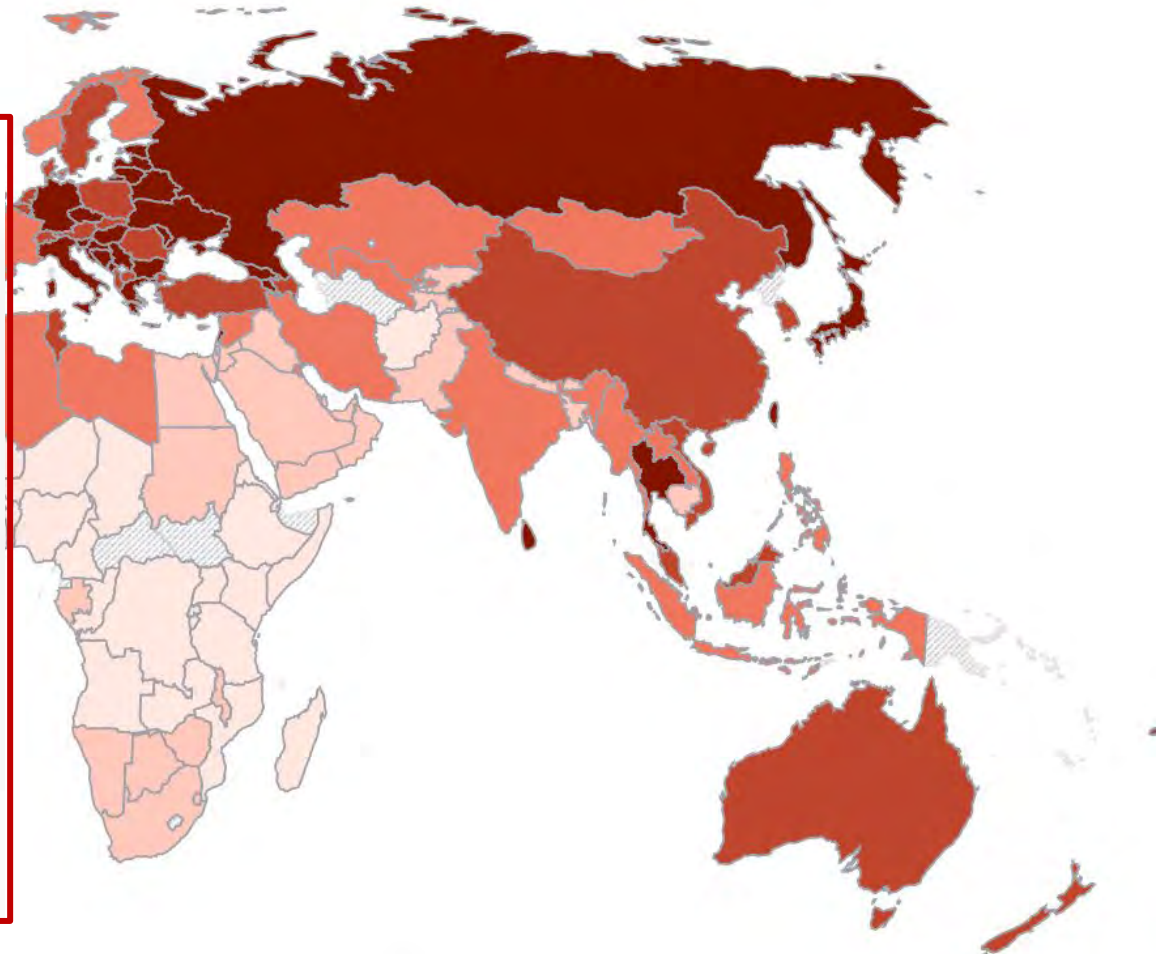
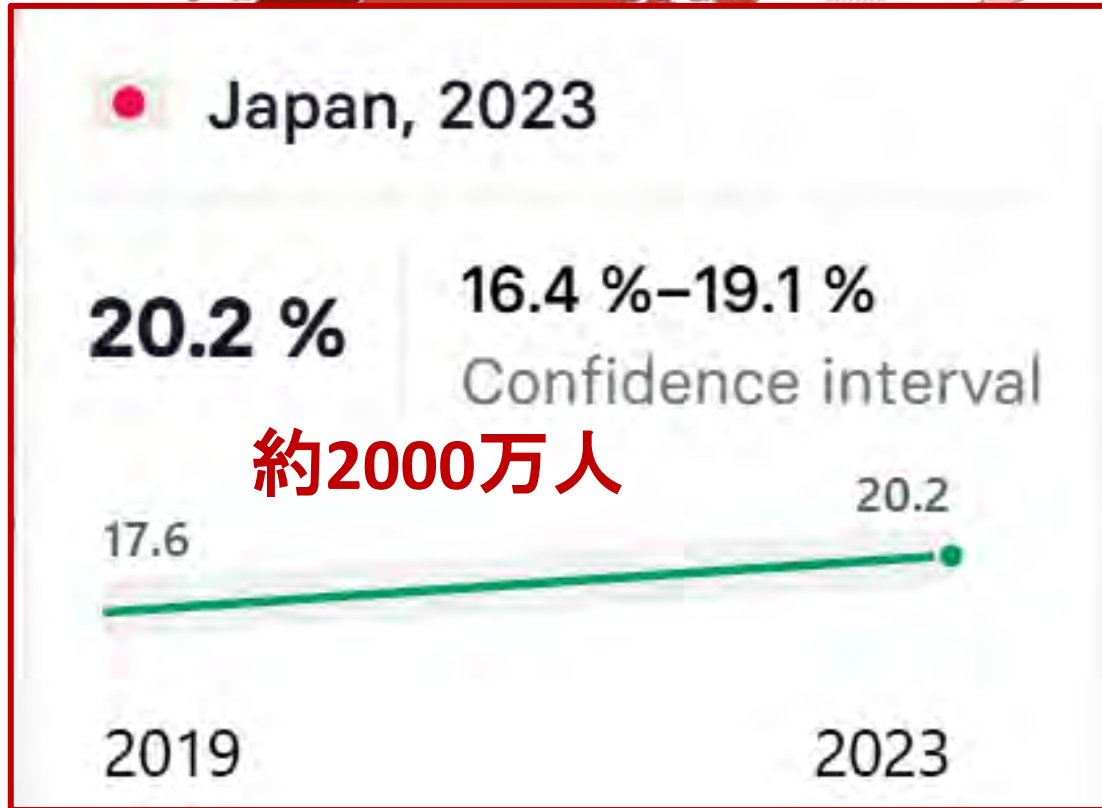
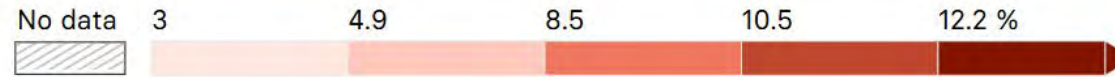


超微量アルブミンが
心臓病、脳卒中等
と関連する

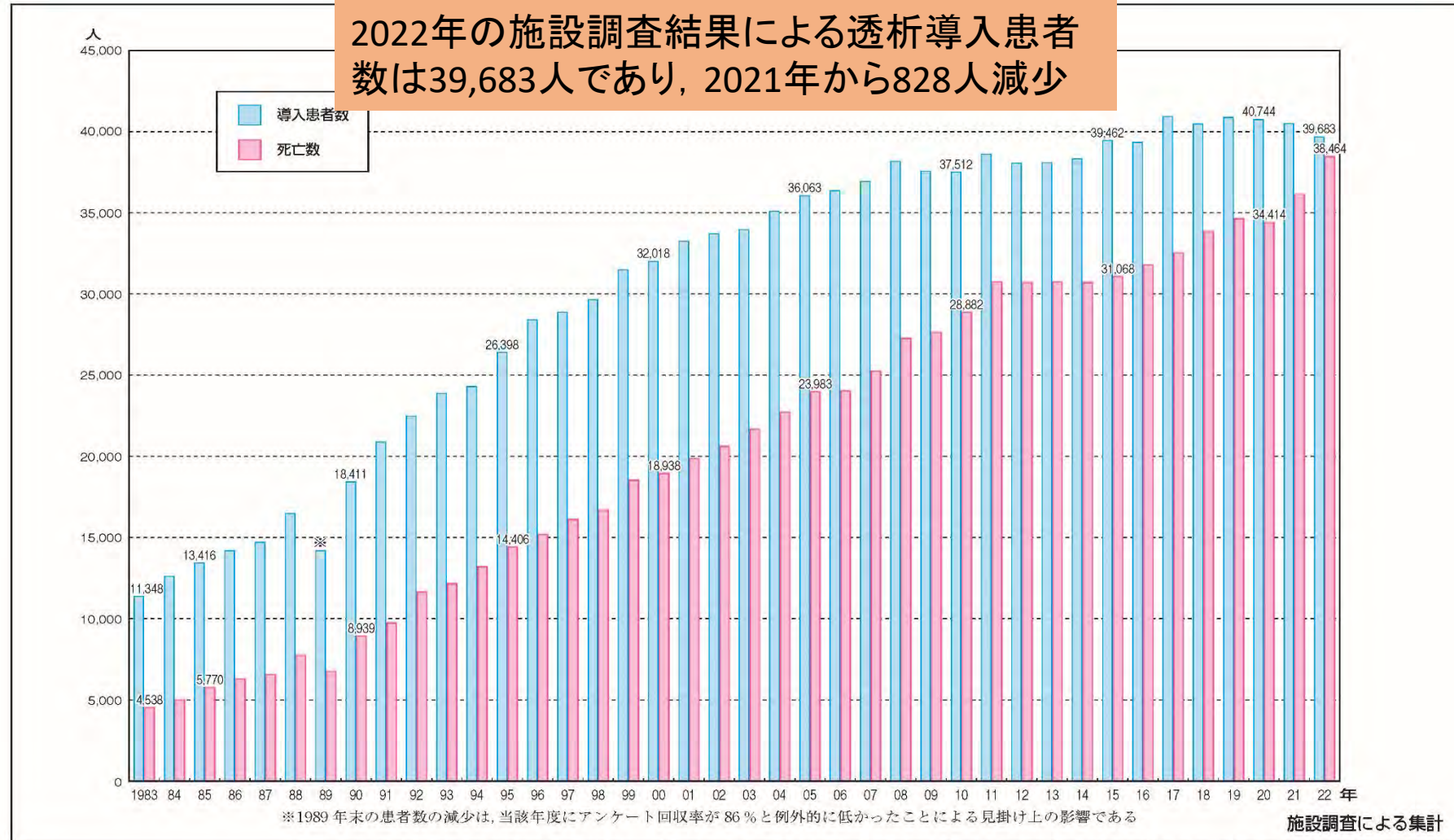
世界のCKD有病率

▶ 2019 ————— ● 2023

Select a country...

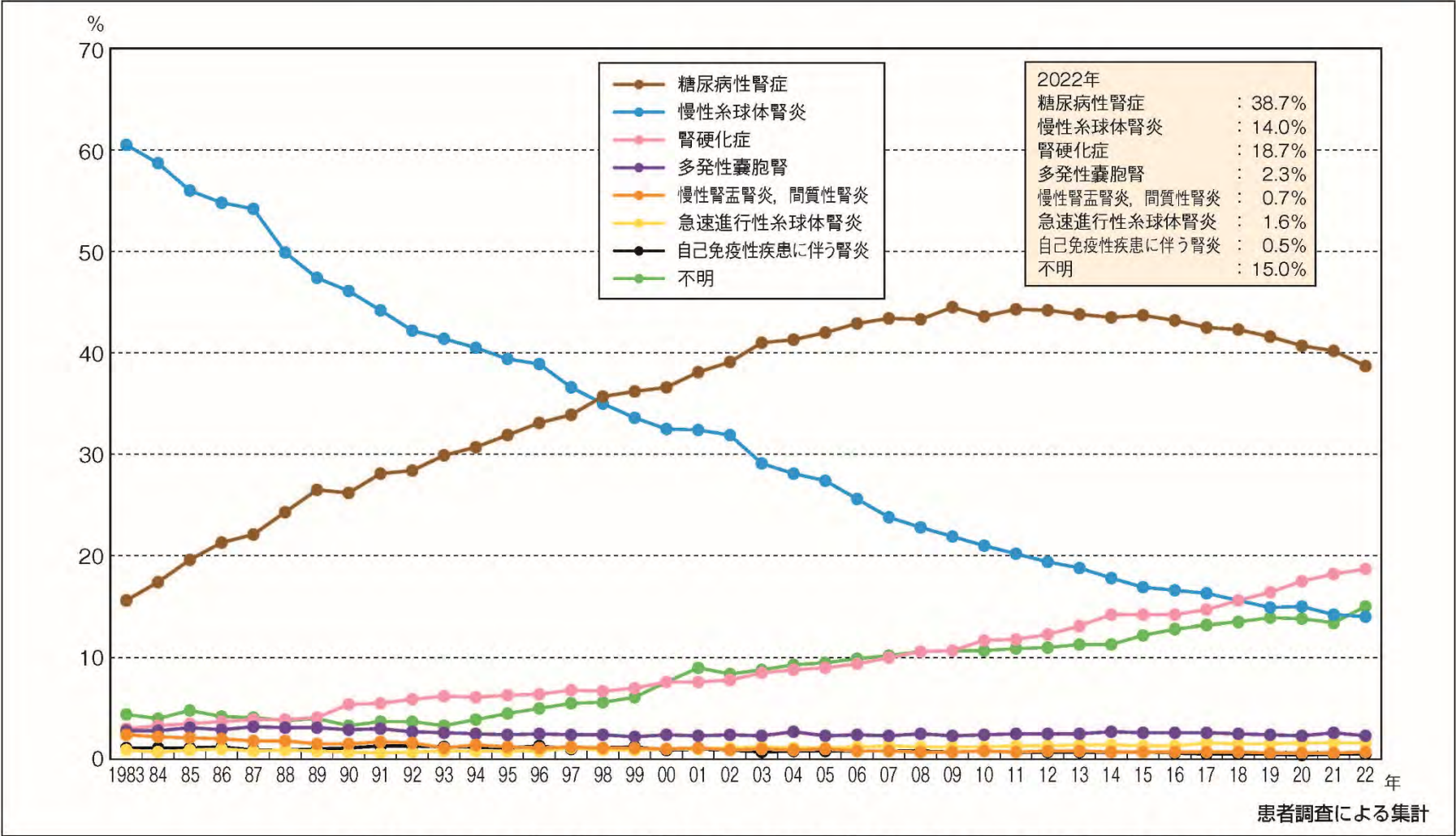


(2) 導入患者数および死亡患者数の推移, 1983-2022年 (図2)



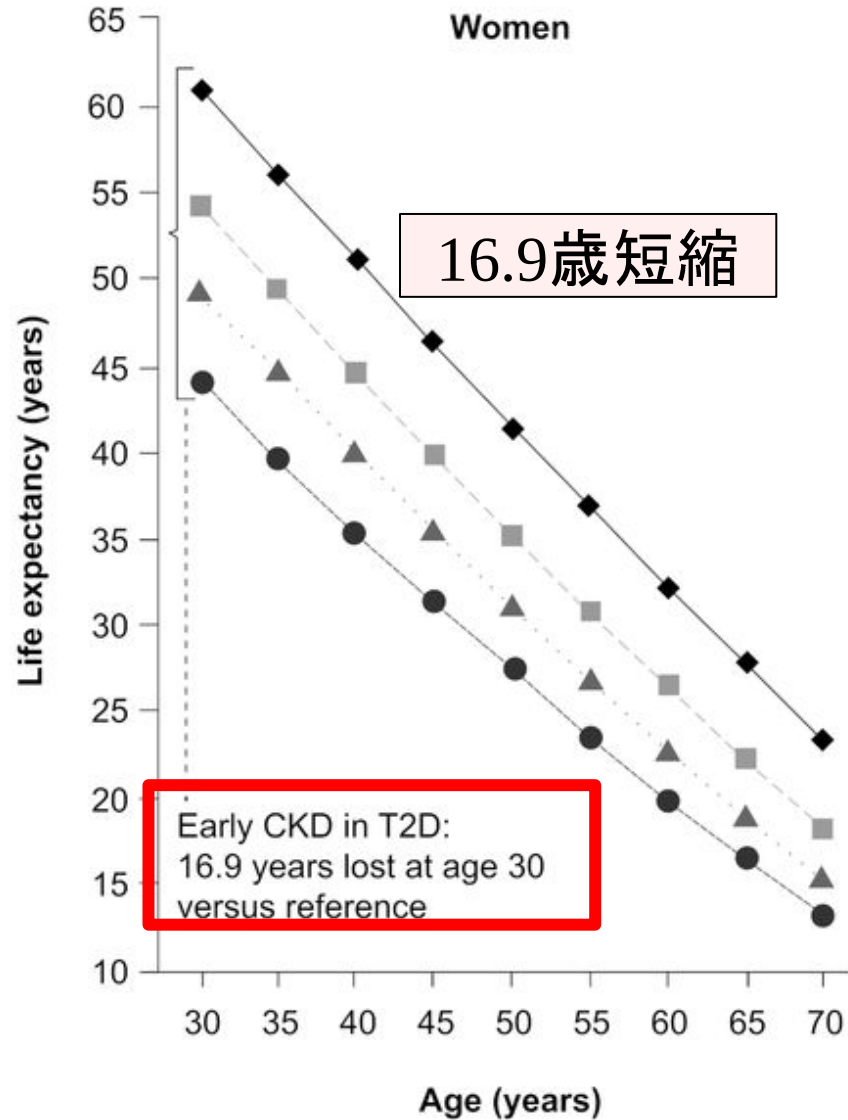
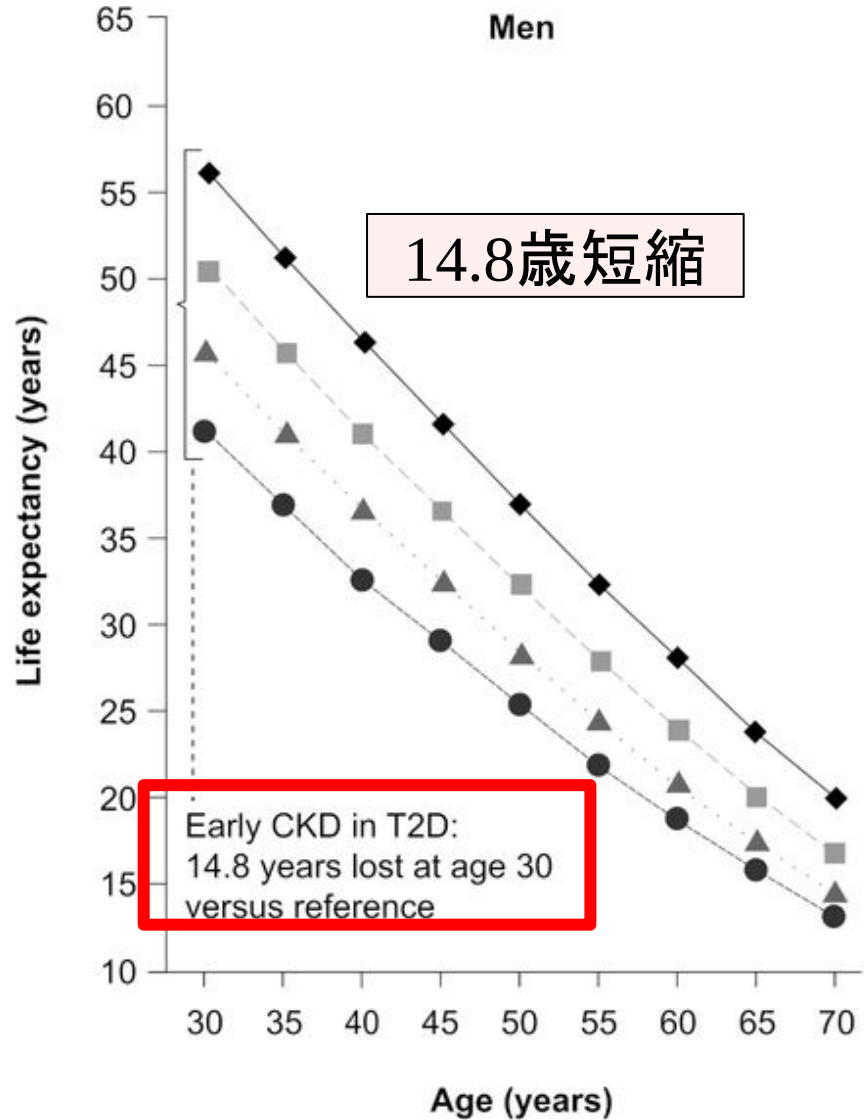
一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2022年12月31日現在)」

(17) 導入患者 原疾患割合の推移, 1983-2022年 (図17)



一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2022年12月31日現在)」

CKD 合併2型糖尿病患者の平均寿命



Average life span loss for men and women at age 30 versus reference:

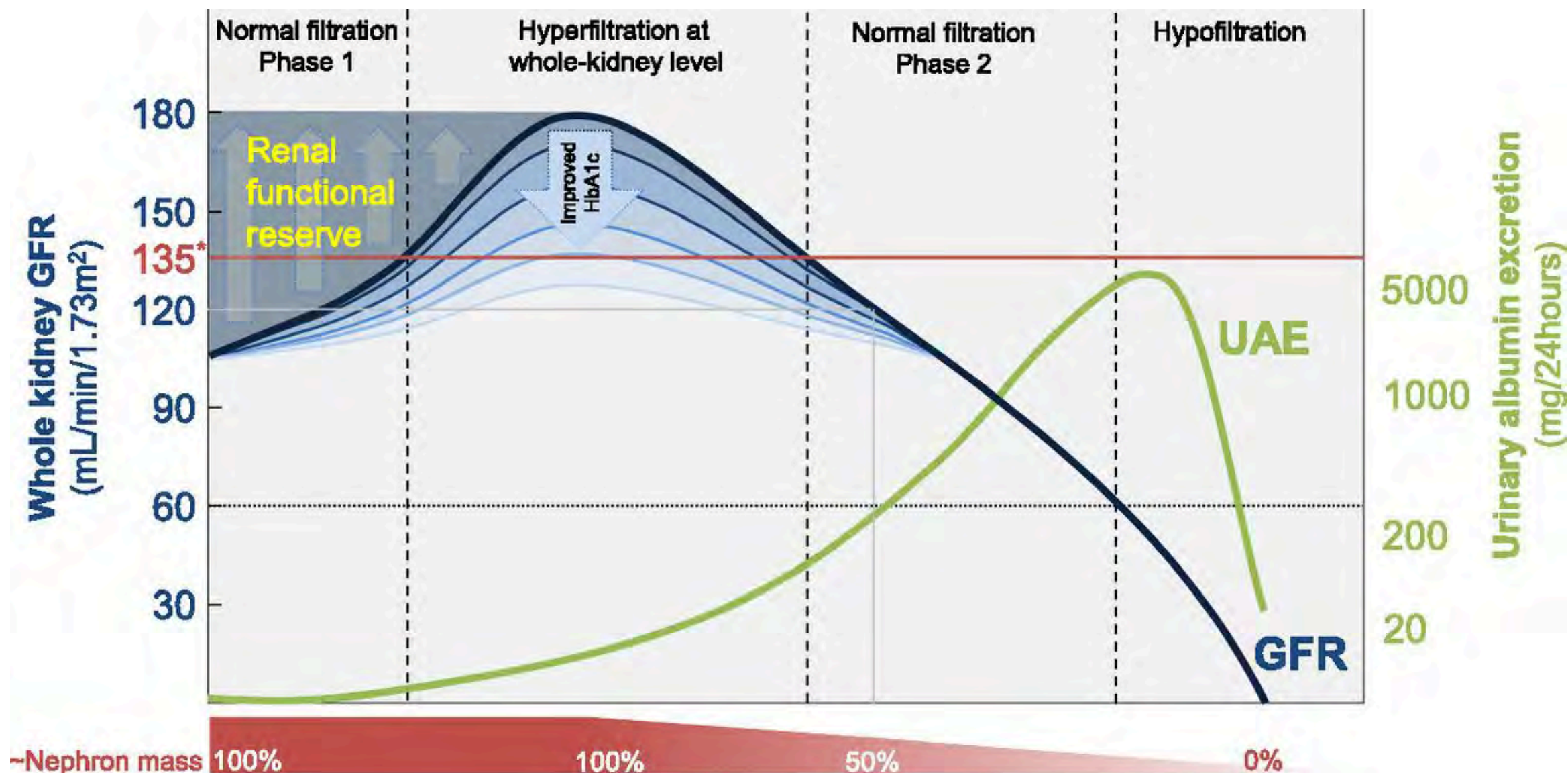
- Early CKD: 6 years
- Diabetes: 11 years
- Early CKD in T2D: 16 years





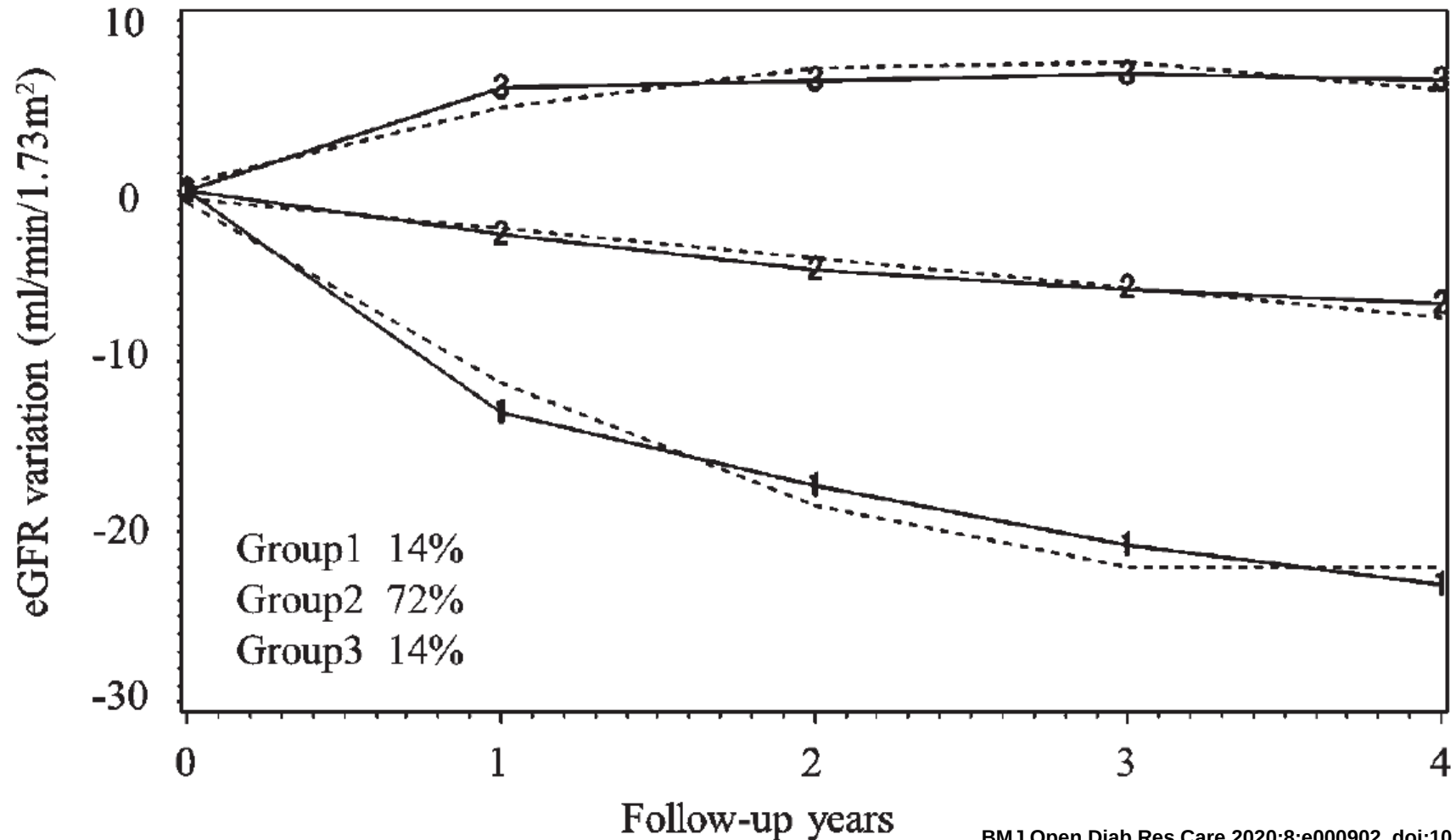
糖尿病患者の腎障害の 様相が変化している

Classic course of whole-kidney GFR and UAE according to the natural (proteinuric) pathway of DKD. Peak GFR may be seen in prediabetes or shortly after diabetes diagnosis, and can reach up to 180 ml/min in the case of two fully intact kidneys.



Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan

Yui Yoshida ^{1,2}, Kosuke Kashiwabara,^{1,3} Yosuke Hirakawa,² Tetsuhiro Tanaka,² Shinsuke Noso ⁴, Hiroshi Ikegami ⁴, Mitsuru Ohsugi,⁵ Kohjiro Ueki,⁶ Tomoya Mita ⁷, Hirotaka Watada,⁷ Daisuke Koya,⁸ Koki Mise,⁹ Jun Wada ⁹, Miho Shimizu,¹⁰ Takashi Wada,¹¹ Yumi Ito,¹² Ichiei Narita,¹² Naoki Kashiwara,¹³ Masaomi Nangaku,² Yutaka Matsuyama¹



糖尿病患者に合併する腎障害は多様化している

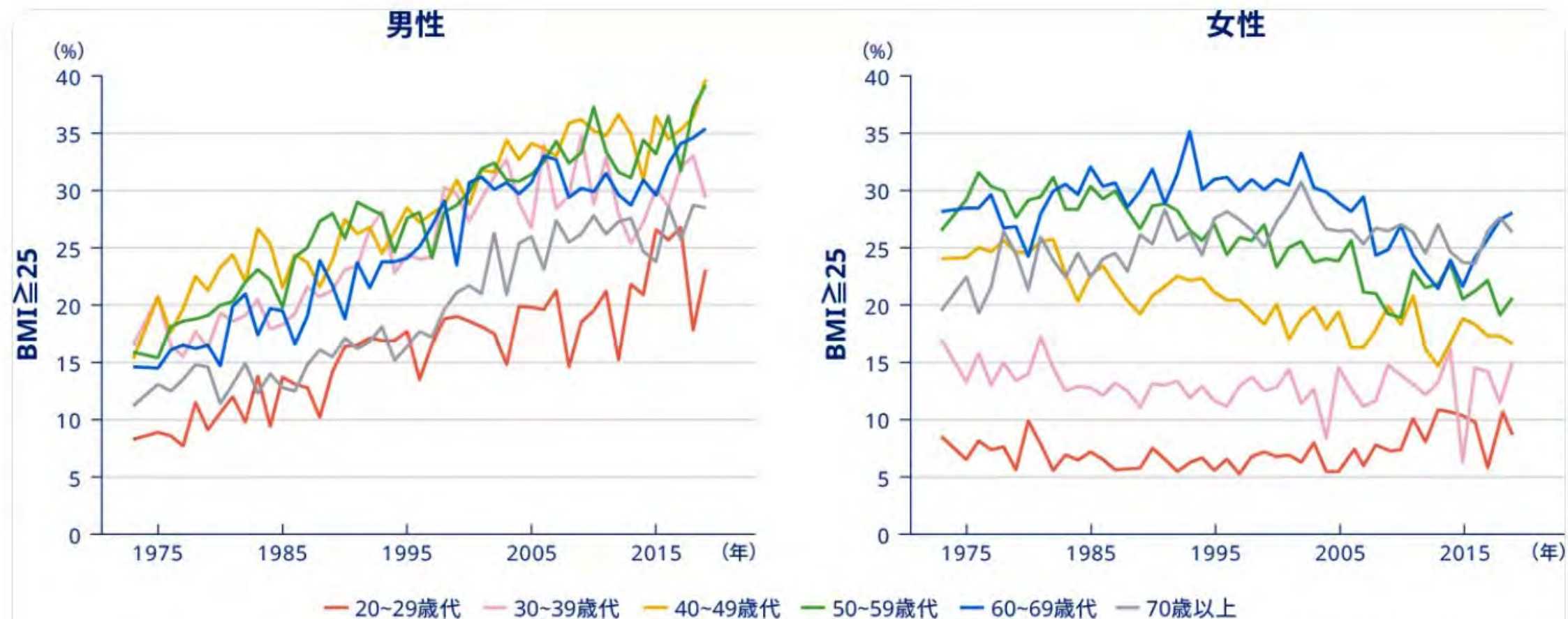
- Diabetic Nephropathy

糖尿病腎症

- Diabetic Kidney Disease(DKD)

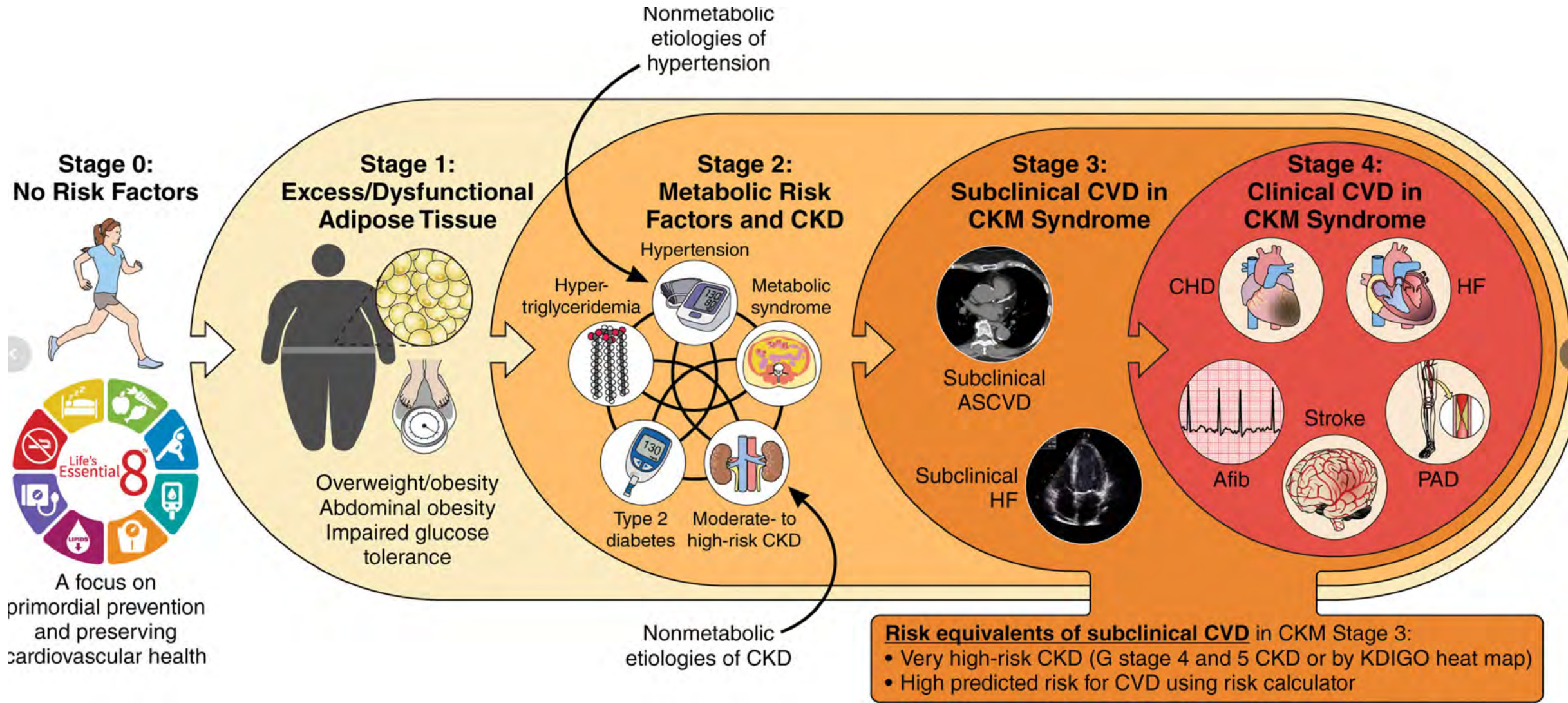
糖尿病関連腎臓病

1973~2019年の日本人成人の性・年齢階級別にみた肥満者 (BMI ≥ 25) の割合の推移^{[7][8]}

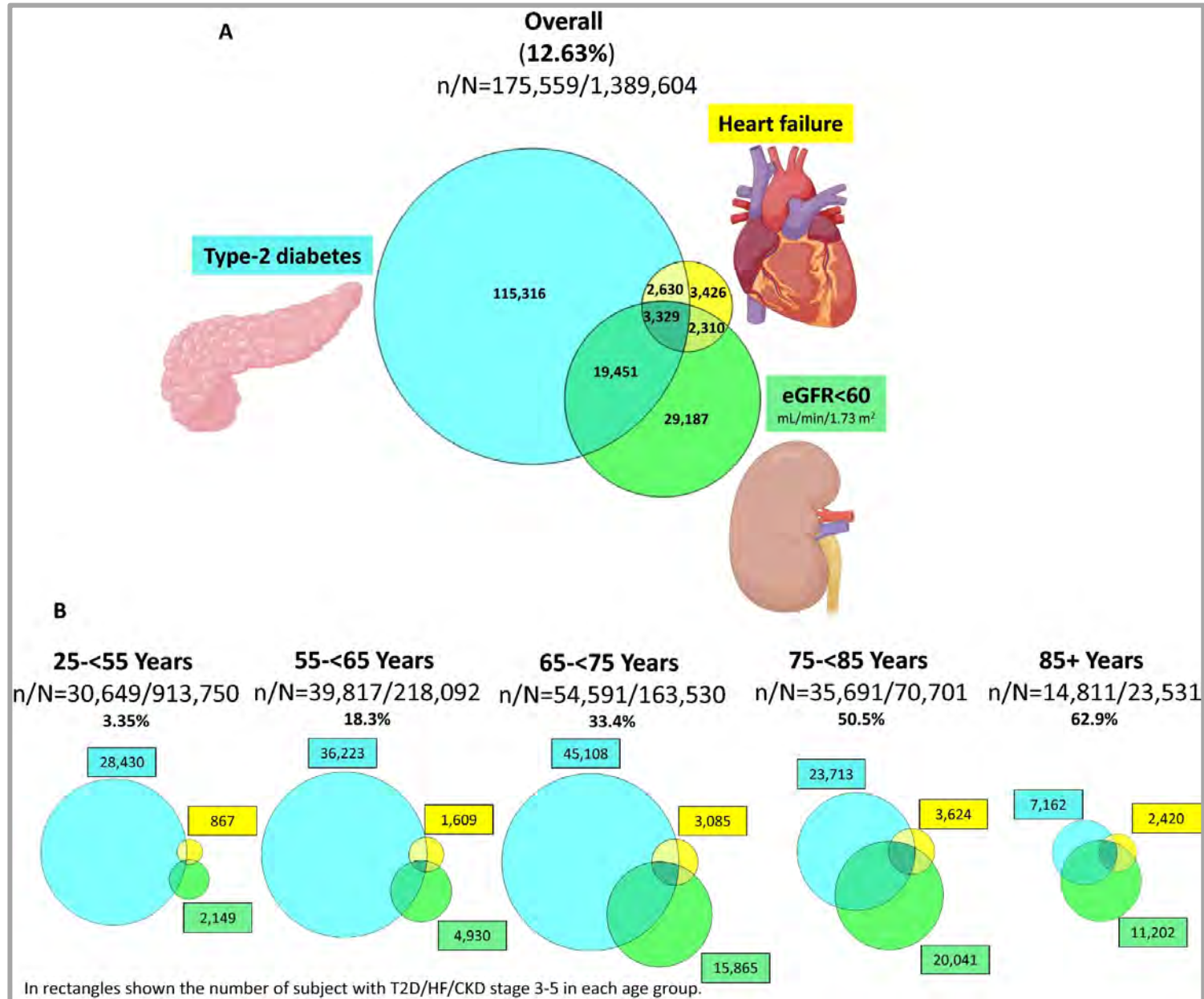


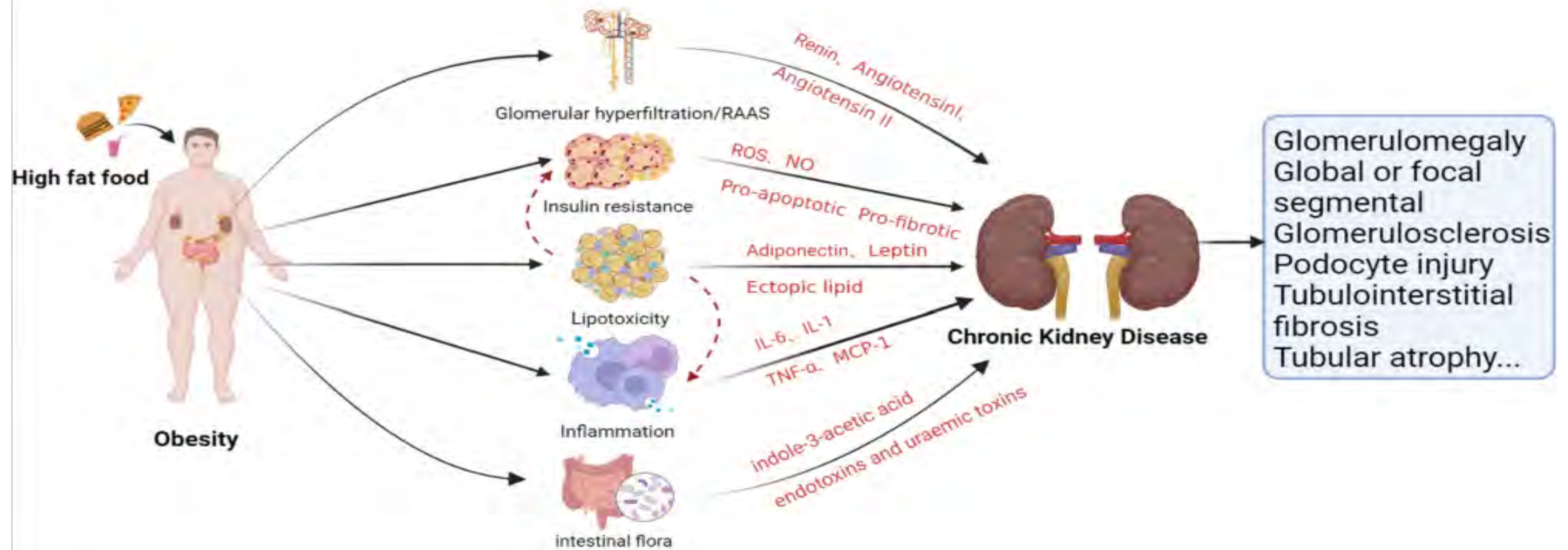
国立健康・栄養研究所. 健康日本21 (第二次) 分析評価事業. 国民健康・栄養調査より作図
注) 妊婦除外 (1985年までは授乳婦も除外)。1974年は身体状況調査未実施。2012年と2016年は抽出率などを考慮した全国補正値

心・腎・代謝症候群（CKM症候群）のステージ分類



心臓、CKD,糖尿病スペクトラムの疫学: 成人 140 万人の横断調査





A person is seen from behind, hiking up a rocky mountain trail. They are wearing a dark jacket and a beanie, and are holding a walking stick. The landscape is rugged with dry grass and scattered rocks. In the background, there are layers of misty, blue-toned mountain ranges under a clear sky. The overall mood is one of perseverance and a journey towards a goal.

腎臓病の薬を求めて

*Our journey started toward to
overcome kidney disease.*

“reno-protective medicine”

薬剤の“腎保護効果”を証明した
2つのLandmark研究

IDNT study, RENAAL study
2001年

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345

SEPTEMBER 20, 2001

NUMBER 12



RENOPROTECTIVE EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-RECEPTOR ANTAGONIST IRBESARTAN IN PATIENTS WITH NEPHROPATHY DUE TO TYPE 2 DIABETES

EDMUND J. LEWIS, M.D., LAWRENCE G. HUNSICKER, M.D., WILLIAM R. CLARKE, PH.D., TOMAS BERL, M.D.,
MARC A. POHL, M.D., JULIA B. LEWIS, M.D., EBERHARD RITZ, M.D., ROBERT C. ATKINS, M.D., RICHARD ROHDE, B.S.,
AND ITAMAR RAZ, M.D., FOR THE COLLABORATIVE STUDY GROUP*

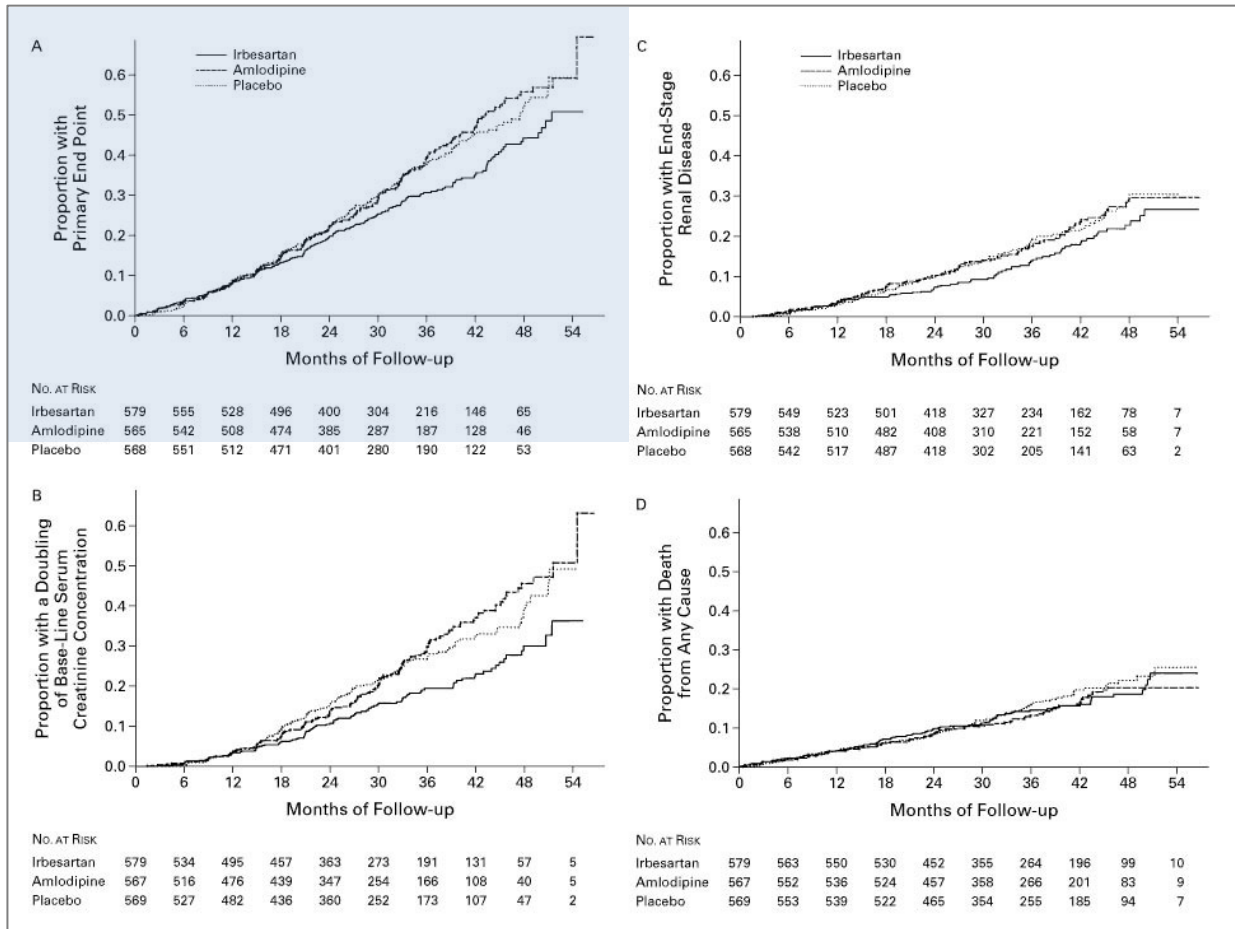
EFFECTS OF LOSARTAN ON RENAL AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY

EFFECTS OF LOSARTAN ON RENAL AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY

BARRY M. BRENNER, M.D., MARK E. COOPER, M.D., PH.D., DICK DE ZEEUW, M.D., PH.D., WILLIAM F. KEANE, M.D.,
WILLIAM E. MITCH, M.D., HANS-HENRIK PARVING, M.D., GIUSEPPE REMUZZI, M.D., STEVEN M. SNAPINN, PH.D.,
ZHONXIN ZHANG, PH.D., AND SHAHNAZ SHAHINFAR, M.D., FOR THE RENAAL STUDY INVESTIGATORS*

IDNT

RRR 23%

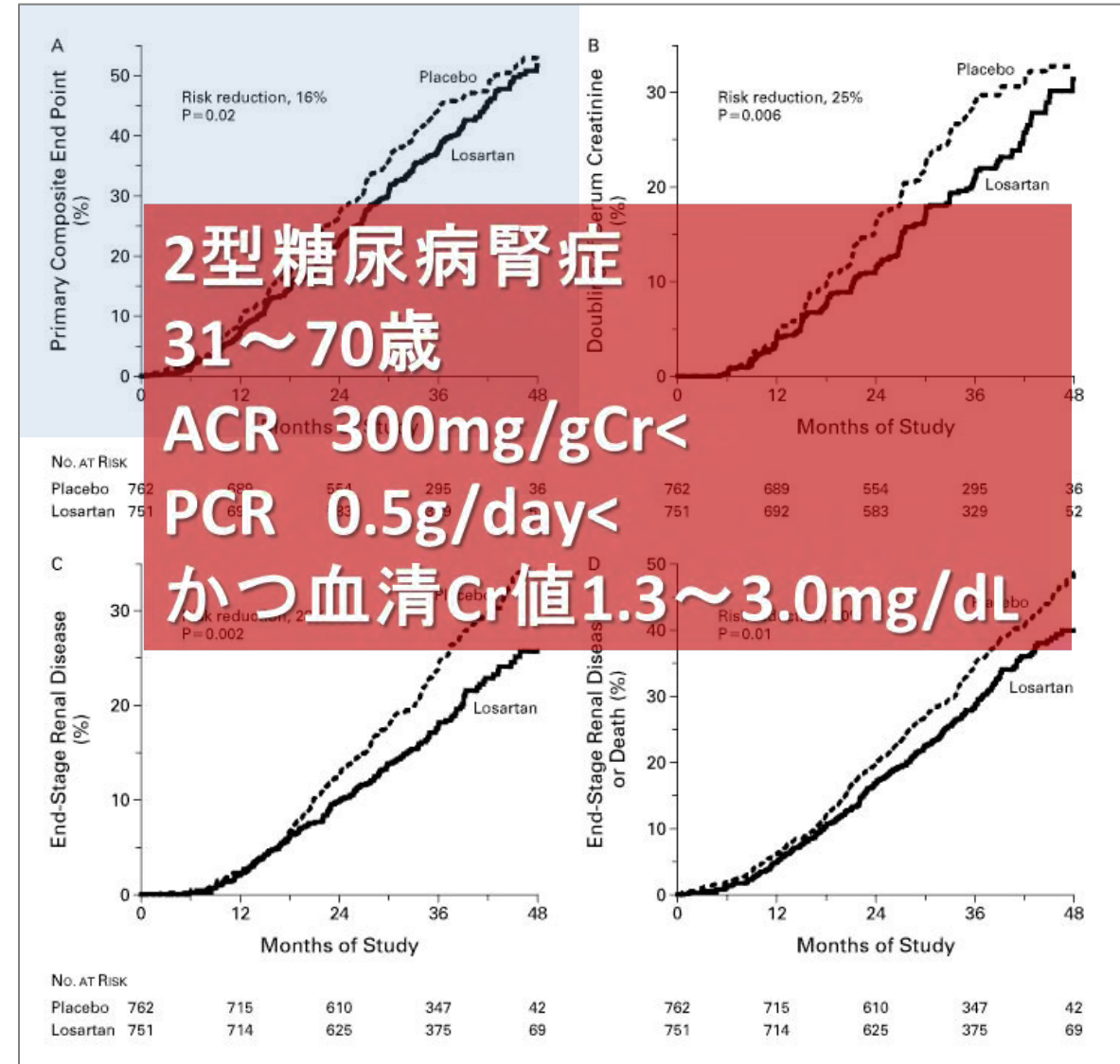


N Eng J Med vol 345, 2001

「条件や背景が異なる試験結果のため、直接比較できません。」

RENAAL

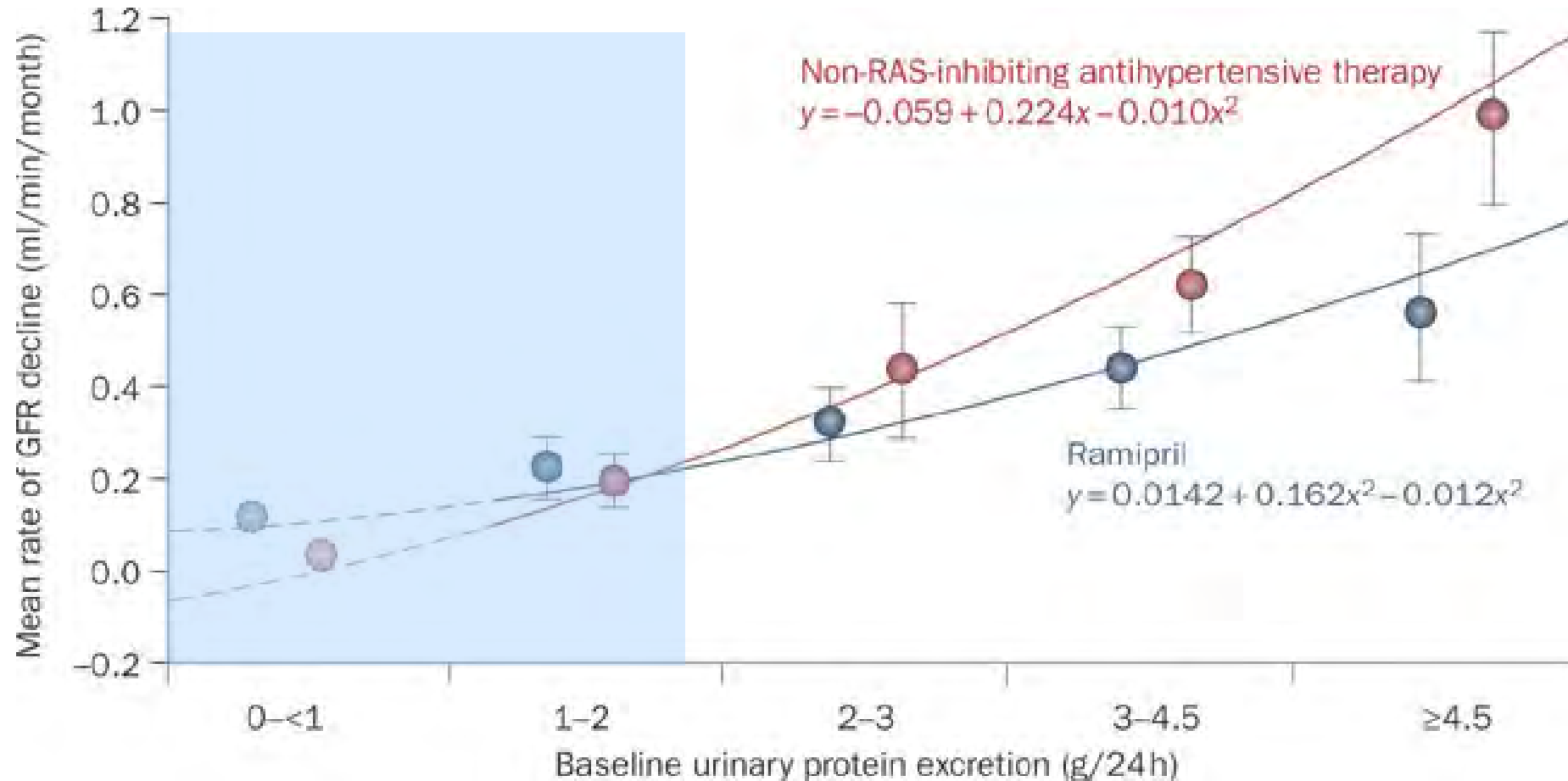
RRR 16%



N Eng J Med vol 345, 2001

Rate of GFR decline in 352 patients with nondiabetic proteinuric nephropathies included in the REIN trial according to treatment and range of 24h proteinuria at baseline

蛋白尿1g/日未満ではRAS阻害薬の優位性(ー)



Ruggenenti P. and Remuzzi G. (2009) Is the ONTARGET renal substudy actually off target?
Nat Rev Nephrol doi:10.1038/nrneph.2009.109

RAS阻害薬の課題

1. 単剤では24時間の降圧力、応答率不十分
2. 利尿薬併用で腎機能低下、尿酸値上昇、低ナトリウム血症リスク増大
3. 蛋白尿を有するDKDで腎保護効果を発揮
4. 投与時期も考慮すべき：進行例で効果減弱
5. 高塩食では、RAS阻害薬の腎保護効果減弱
6. 有害事象としての急性腎障害AKIへの懸念：高齢者

ある薬剤の「腎保護効果」を証明するためには

1. 主要評価項目に腎に関するHard endpointを設定
2. RCTで実薬群＞対象群で優位差を証明
3. 国際共同治験では、日本人を一定数含む必要がある

Kidney specific hard endpoints

- 1) **doubling sCr (→30-40% ΔGFR)**
- 2) **ESKD, induction to RRT**
- 3) **death**

EFFECTS OF LOSARTAN ON RENAL AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY

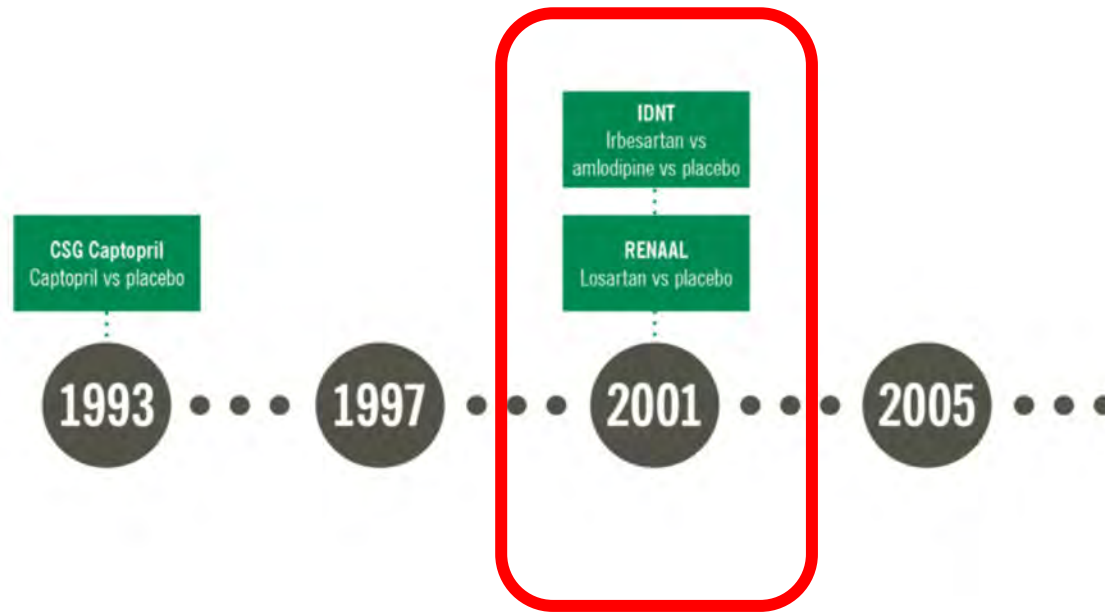
EFFECTS OF LOSARTAN ON RENAL AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY

BARRY M. BRENNER, M.D., MARK E. COOPER, M.D., PH.D., DICK DE ZEEUW, M.D., PH.D., WILLIAM F. KEANE, M.D.,
WILLIAM E. MITCH, M.D., HANS-HENRIK PARVING, M.D., GIUSEPPE REMUZZI, M.D., STEVEN M. SNAPINN, PH.D.,
ZHONXIN ZHANG, PH.D., AND SHAHNAZ SHAHINFAR, M.D., FOR THE RENAAL STUDY INVESTIGATORS*

*A Long Journey
To conquer kidney disease*



DKD治療薬開発の進展



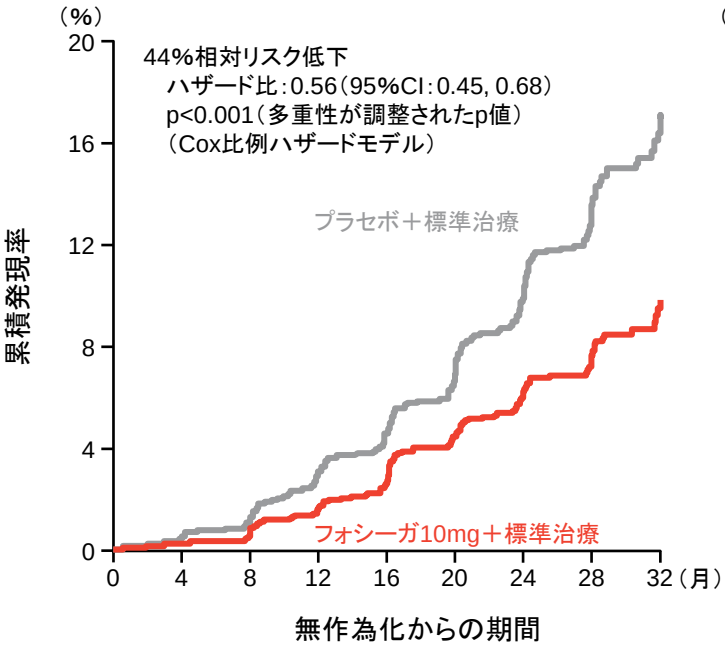
■ ACE-I or ARB ■ SGLT2 Inhibitors ■ GLP-1 Agonists ■ Non-Steroidal MRA ■

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators*

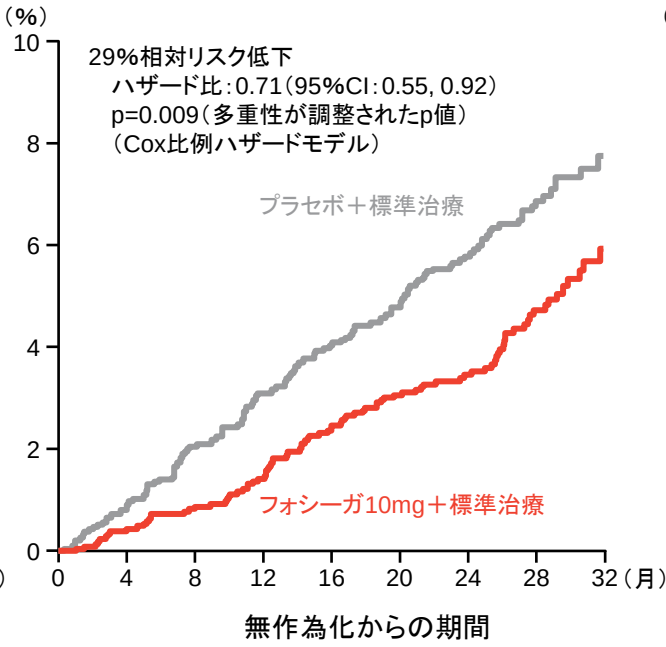
■ 腎複合エンドポイント*¹のうち、
いずれかの初回発現までの期間
(副次的評価項目)



No. at Risk	2,152	1,993	1,936	1,858	1,791	1,664	1,232	774	270
プラセボ	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309
フォシーガ10mg	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309

*1 eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死

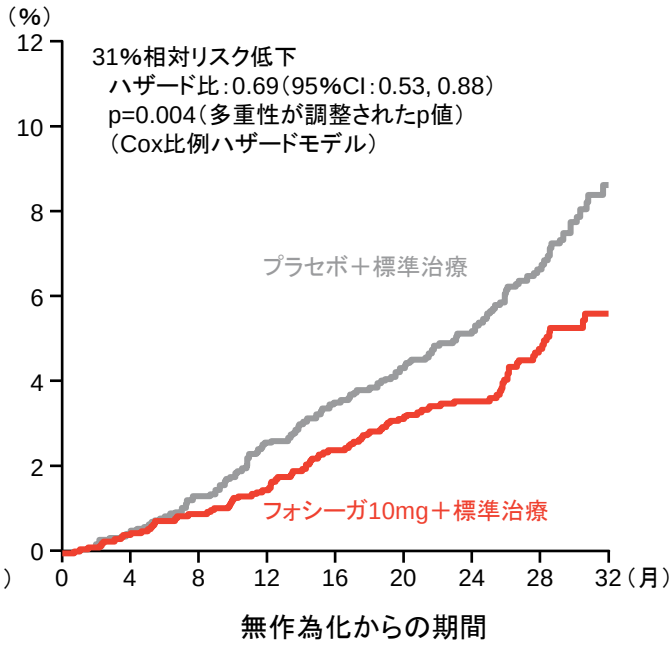
■ 心血管複合エンドポイント*²のうち、
いずれかの初回発現までの期間
(副次的評価項目)



2,152	2,023	1,989	1,957	1,927	1,853	1,451	976	360
2,152	2,035	2,021	2,003	1,975	1,895	1,502	1,003	384

*2 心血管死又は心不全による入院

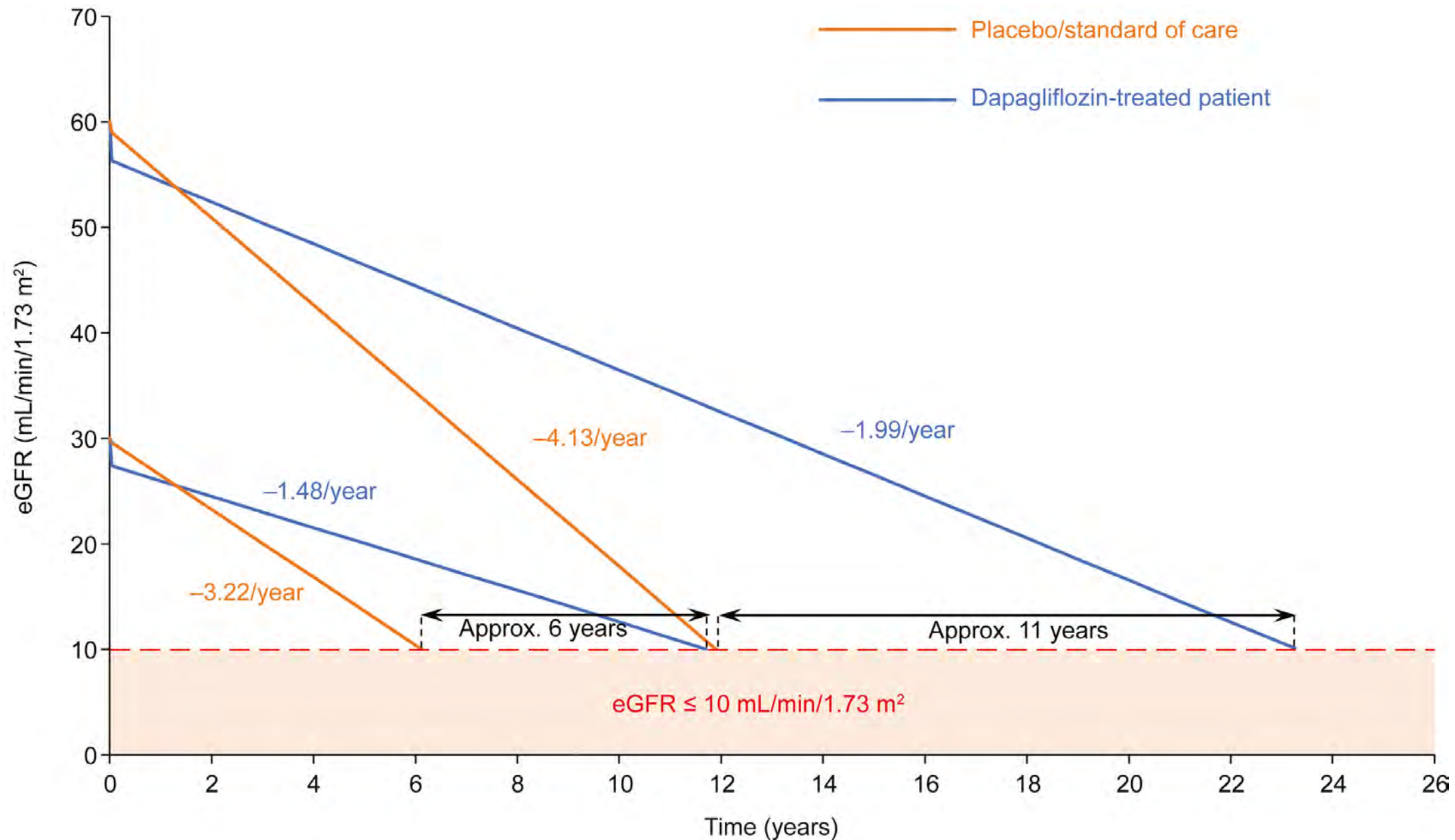
■ 全死亡(死因を問わない)までの期間
(副次的評価項目)

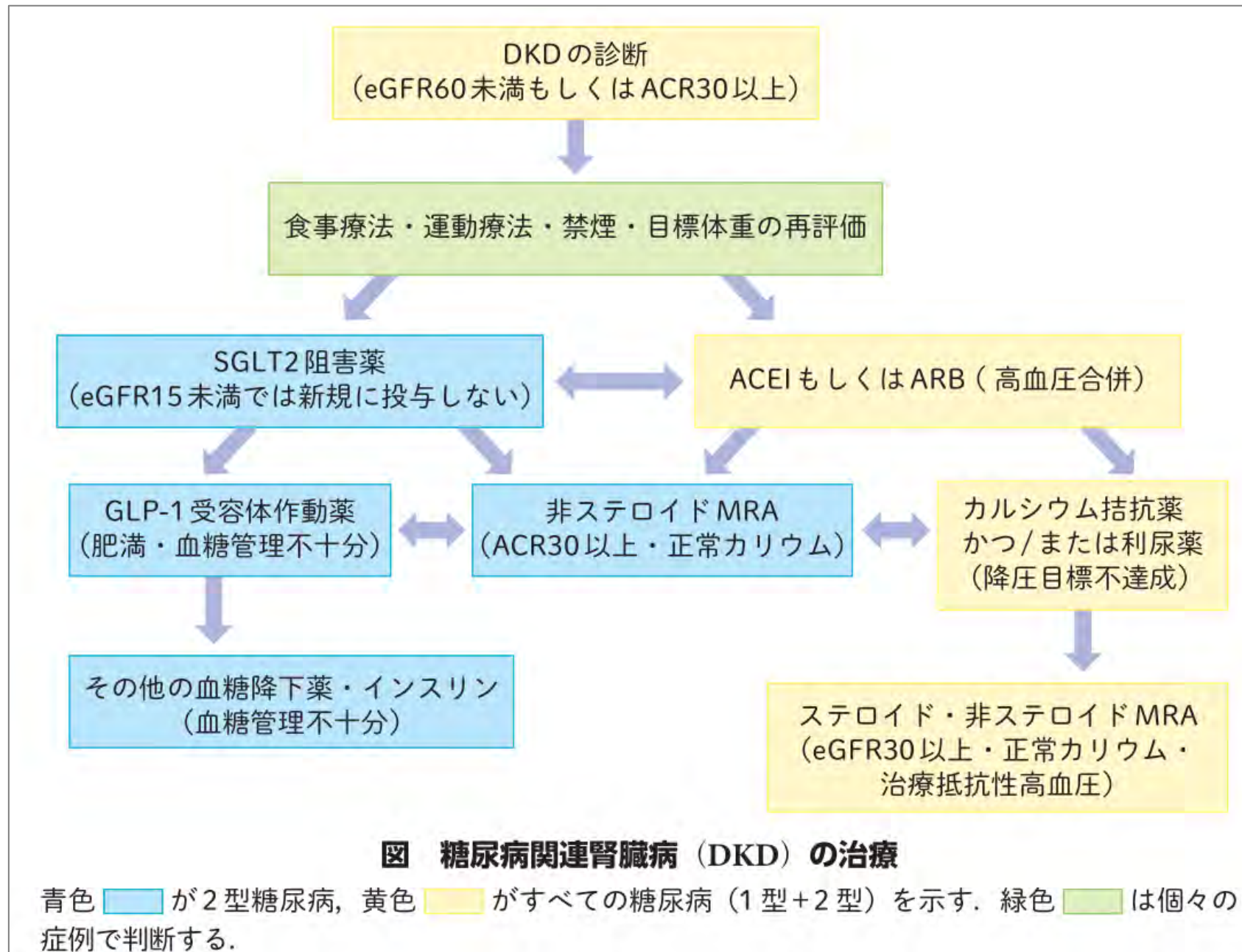


2,152	2,035	2,018	1,993	1,972	1,902	1,502	1,009	379
2,152	2,039	2,029	2,017	1,998	1,925	1,531	1,028	398

対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍多施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21ヵ国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

進行リスクが低い患者でも SGLT2 阻害剤の投与を開始すべきか

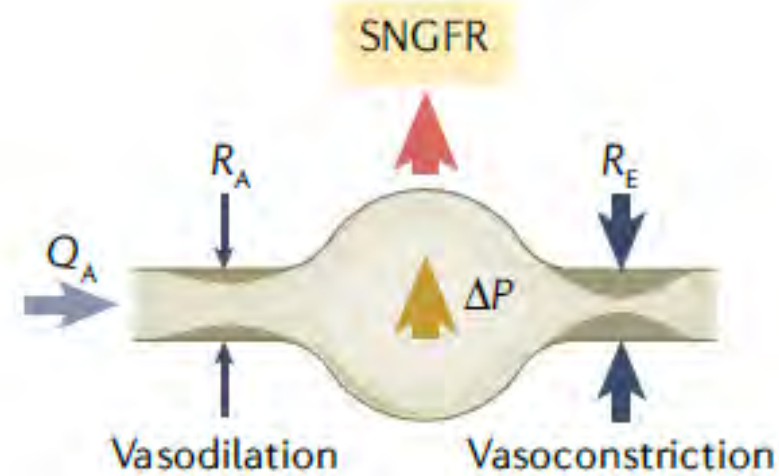




a Haemodynamic hypothesis

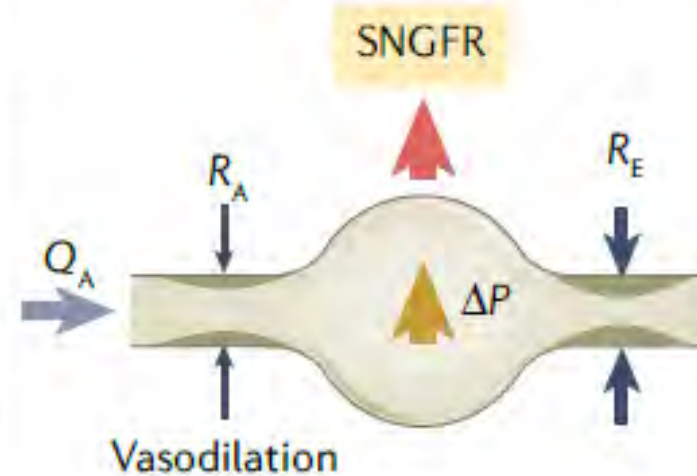
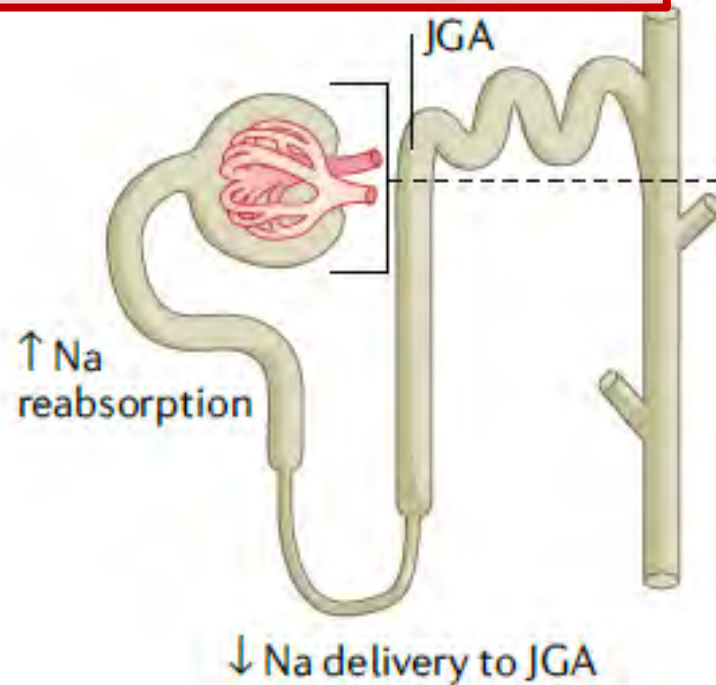
Imbalance of vasoactive mediators

- RAAS activation
- Activation of the endothelin-1 pathway
- COX2-derived prostanoids
- Nitric oxide



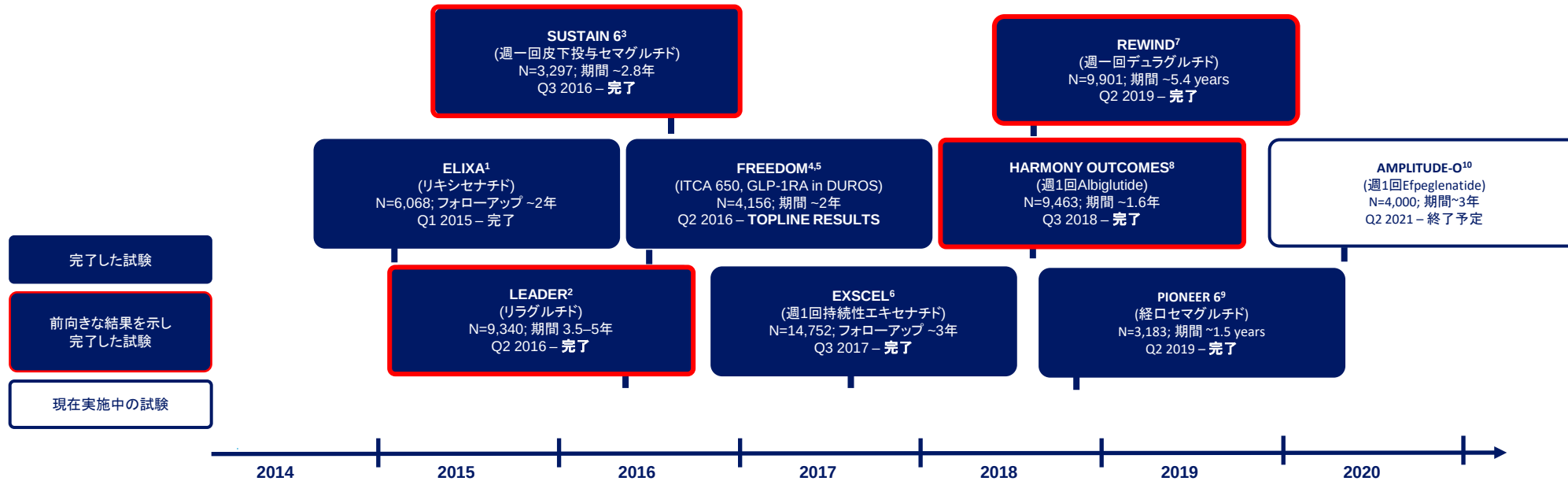
'Absolute' glomerular hyperfiltration

b Tubular hypothesis



'Absolute' glomerular hyperfiltration

GLP-1受容体作動薬の心血管疾患アウトカム試験



LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY, REWINDの結果から、心血管リスクの高い2型糖尿病患者においてGLP-1受容体作動薬は心血管リスクの低下をもたらすことが報告されている^{2,3,7,8}

Albiglutideは本邦未承認である
日本で承認されているデュラグルチドの最大用量は週一回0.75mgである

1. Pfeffer MA et al.: N Engl J Med 373(23):2247–2257, 2015; 2. Marso SP et al.: N Engl J Med 375(4):311–322, 2016;
 3. Marso SP et al.: N Engl J Med 375(19):1834–1844, 2016; 4. <https://www.intarcia.com/media/media-archive/press-releases/intarcia-announces-successful-cardiovascular-safety-results-in-p.html>. Accessed October 2019;
 5. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455896>. Accessed October 2019;
 6. Holman RR et al.: N Engl J Med 377(13):1228–1239, 2017; 7. Gerstein HC et al.: Lancet 394(30193):121–130, 2019;
 8. Hernandez AF et al.: Lancet 392(10157):1519–1529, 2018; 9. Husain M et al.: N Engl J Med 381(9):841–851, 2019; 10. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03496298>. Accessed October 2019.
- 文献2,3及び9はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された

FLOWGEP

Copenhagen, July 2024



Semaglutide, CKD, and Type 2 Diabetes

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

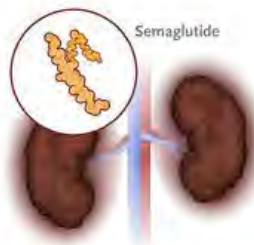
Based on the NEJM publication: Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes by V. Perkovic et al. (published May 24, 2024)

In this trial, researchers assessed whether the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide was effective in preventing progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD).

Type 2 diabetes is a frequent cause of chronic kidney disease, which can lead to kidney failure, cardiovascular events, and death.

WHY WAS THE TRIAL DONE?

Semaglutide has been shown to improve glycemic control, lead to weight loss, and reduce cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Its effect on kidney outcomes in patients who also have chronic kidney disease is incompletely understood.



HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

3533 participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease were randomly assigned to receive weekly subcutaneous semaglutide (1.0 mg) or placebo. The primary outcome was major kidney disease events, a composite of the onset of kidney failure (initiation of dialysis, kidney transplantation, or an estimated glomerular filtration rate [eGFR] of <15 ml per minute per 1.73 m²), at least a 50% reduction in eGFR from baseline, or death from kidney-related or cardiovascular causes.

Semaglutide
1.0 mg
weekly



1767 Participants

Placebo
weekly



1766 Participants

PARTICIPANTS



WHO 3533 adults

Mean age, 67 years

Men: 70%; Women: 30%

CLINICAL STATUS High-risk chronic kidney disease

Type 2 diabetes

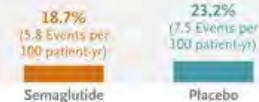
TRIAL DESIGN

- DOUBLE-BLIND
- RANDOMIZED
- PLACEBO-CONTROLLED
- LOCATION: 387 SITES IN 28 COUNTRIES

RESULTS

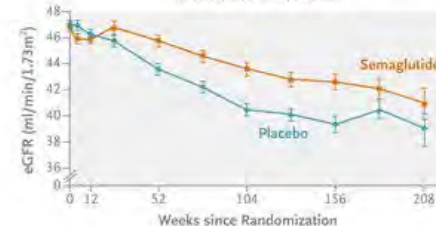
The trial was stopped early at a median follow-up of 3.4 years after an interim analysis showed efficacy. The semaglutide group had fewer primary-outcome events than the placebo group, equivalent to a 24% lower risk with semaglutide.

Major Kidney Disease Events
Hazard ratio, 0.76 (95% CI, 0.66–0.88); P=0.0003



Kidney function declined more slowly in the semaglutide group than in the placebo group.

Decline in Kidney Function
Difference in mean annual decline, 1.16 ml/min/1.73 m²
95% CI, 0.86–1.47; P<0.001



Serious adverse events were less common in the semaglutide group than in the placebo group.

KIDNEY OUTCOMES

Twenty people would need to be treated with semaglutide over a 3-year period to prevent one major kidney disease event.



LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and nonsteroidal mineralocorticoid-receptor antagonists were not yet approved for kidney protection when the trial began. Since few participants were receiving those drugs at baseline, the ability of the trial to assess the effects of combination therapy was limited.
- Kidney disease disproportionately affects Black and Indigenous people, who were underrepresented in this trial.
- The effects on kidney function may not be generalizable to other populations, such as persons at lower risk.

CONCLUSIONS

In adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease, semaglutide reduced the risk of clinically important kidney outcomes and death from cardiovascular causes.

LINKS: FULL ARTICLE | NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

FURTHER INFORMATION

Trial registration: ClinicalTrials.gov number, NCT03819153

Trial funding: Novo Nordisk

Full citation: Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2024;391:109–21. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347

For personal use only. Any commercial reuse of NEJM Group content requires permission. Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

B. Pitt, G. Filippatos, R. Agarwal, S.D. Anker, G.L. Bakris, P. Rossing, A. Joseph, P. Kolkhof, C. Nowack, P. Schloemer, and L.M. Ruilope, for the FIGARO-DKD Investigators*

ABSTRACT

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

ABSTRACT

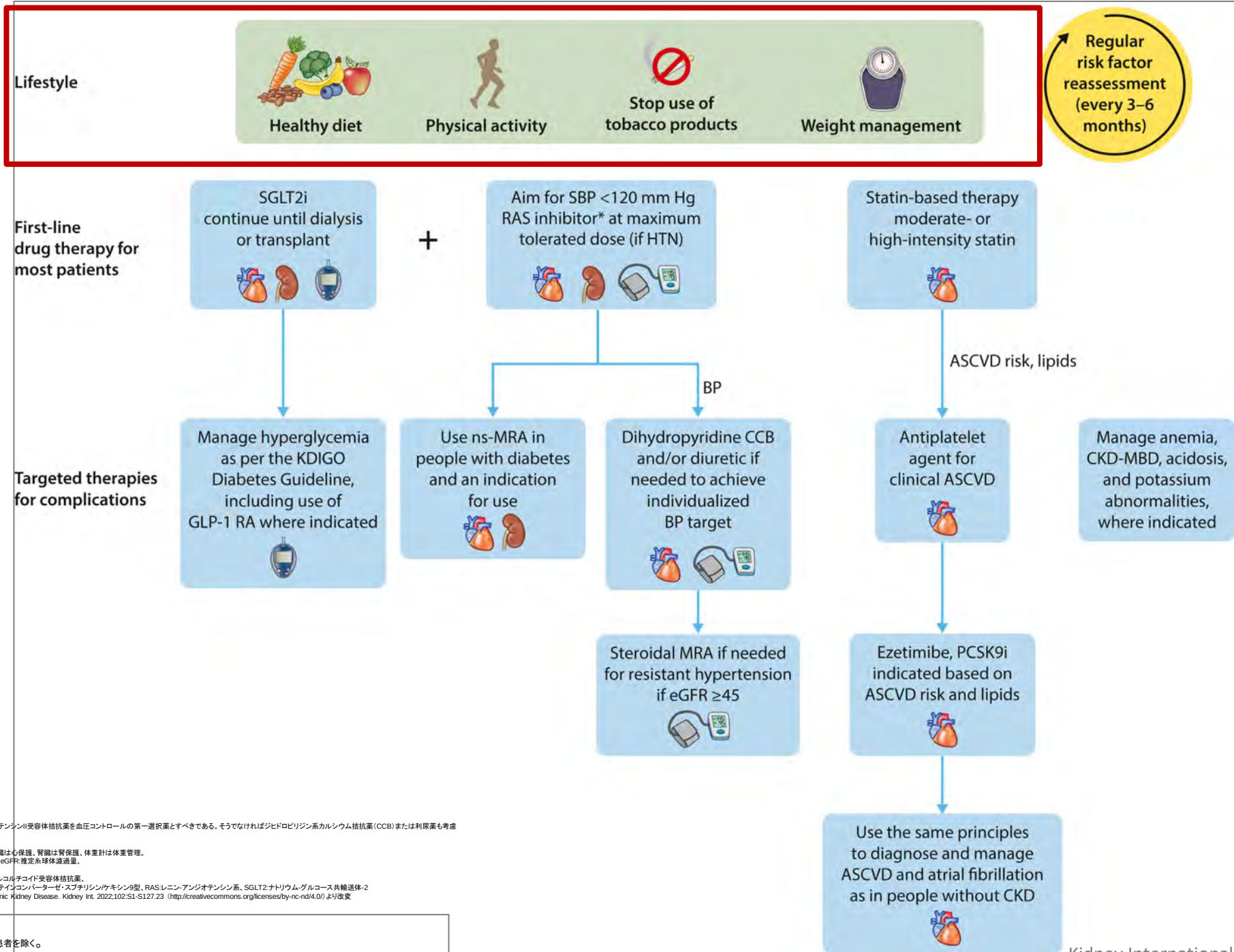


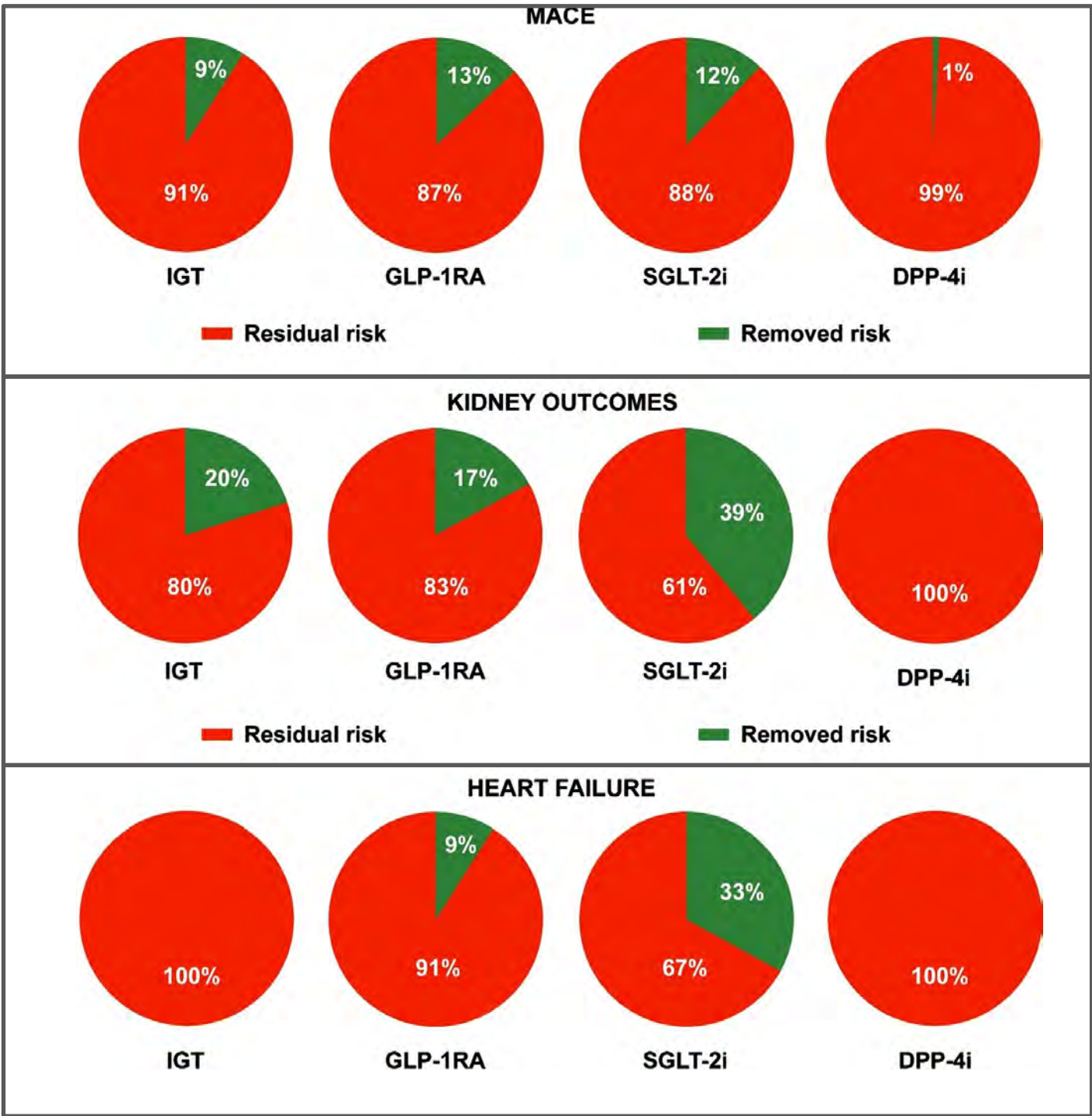
図18 慢性腎臓病 (CKD) 治療とリスクへの総合アプローチ
 *アルブミン尿がある場合、アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬を血圧コントロールの第一選択薬とすべきである。そうでなければジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 (CCB) または利尿薬も考慮できる。
 血圧目標を達成するためには、3つの薬剤すべてが必要となる場合が多い。
 アインについて、血圧計は血圧低下、グルコメーターはグルコース低下、心臓は心保護、腎臓は腎保護、体重計は体重管理。
 ASCVD: 動脈硬化性心臓病、CKD-MBD: 慢性腎臓病ミネラル・骨障害、eGFR: 推定糸球体濾過量、GLP-1 RA: グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬
 KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomesの略称、MRA: ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ns-MRA: 非ステロイド性ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、PCSK9: プロプロテインコンバーターゼ・スプレタリニン/ケキシン9型、RAS: レニン-アンジオテンシン系、SGLT2: ナトリウム-グルコース共輸送体-2
 KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102:S1-S127.23 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) より改変

4. 効能又は効果
 ○慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

糖尿病患者における各薬剤による心腎リスクの軽減

residual risk : red
removed risk : green

intensive glucose trials
(IGT)



Improved tubular structure, integrity, and function
(decreased sodium and glucose reabsorption and tubular energy expenditure)
• Dietary sodium restriction
• Glucose-lowering drugs
• SGLT2 inhibitors

糸球体血行動態 正常化

Low-protein diet,
weight loss, SGLT2
inhibitors

Vasoconstriction

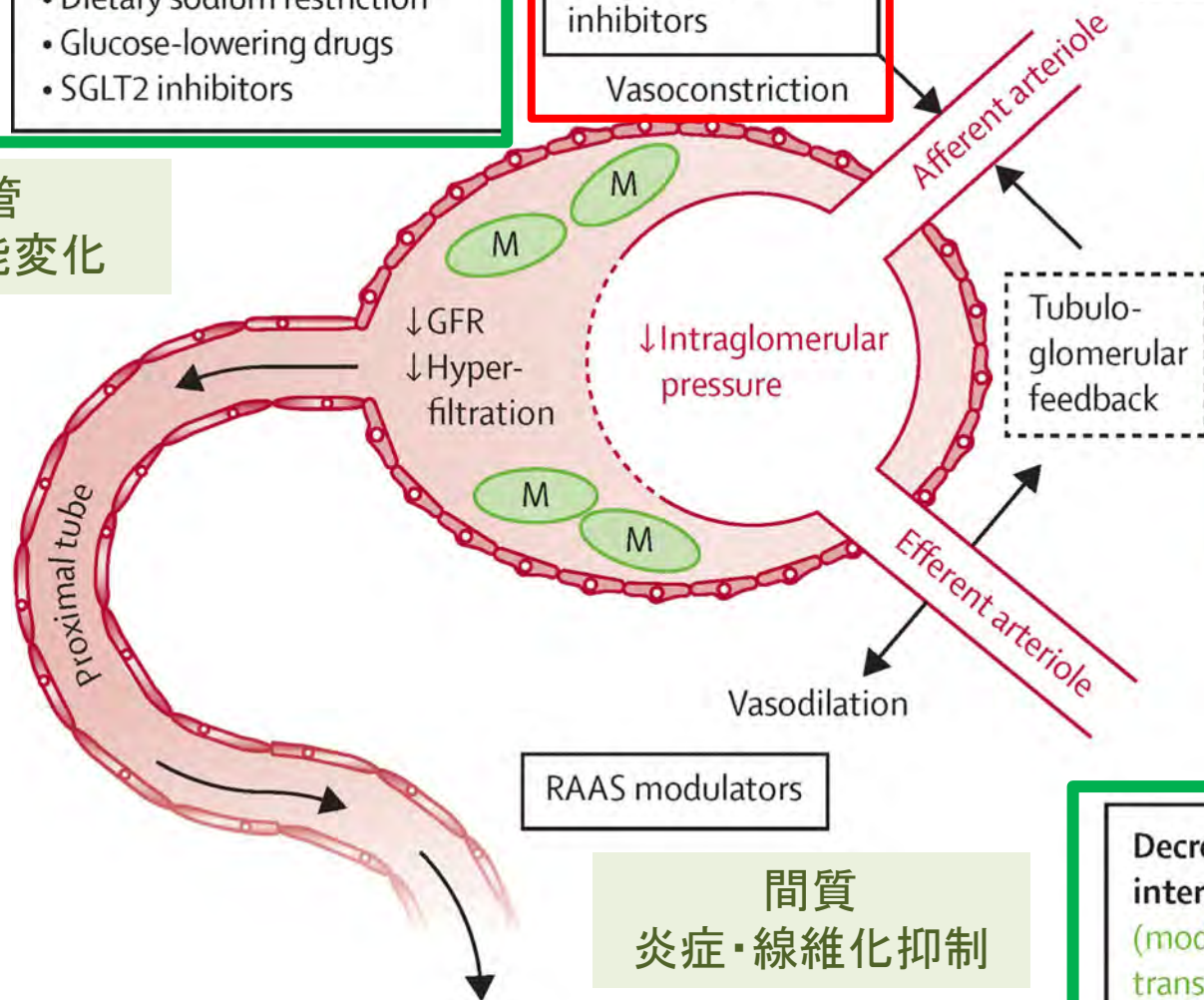
Low-salt diet, blood
pressure-lowering
agents

糸球体血行動態 正常化

**Reduction in
intraglomerular
pressure**
(modulation of
tubuloglomerular
feedback, afferent and
efferent arteriole tone,
and distal sodium and
chlorine delivery)
• Plant-dominant low
protein diet
• Acidosis mitigation
therapy
• SGLT2 inhibitors
• RAAS blockade

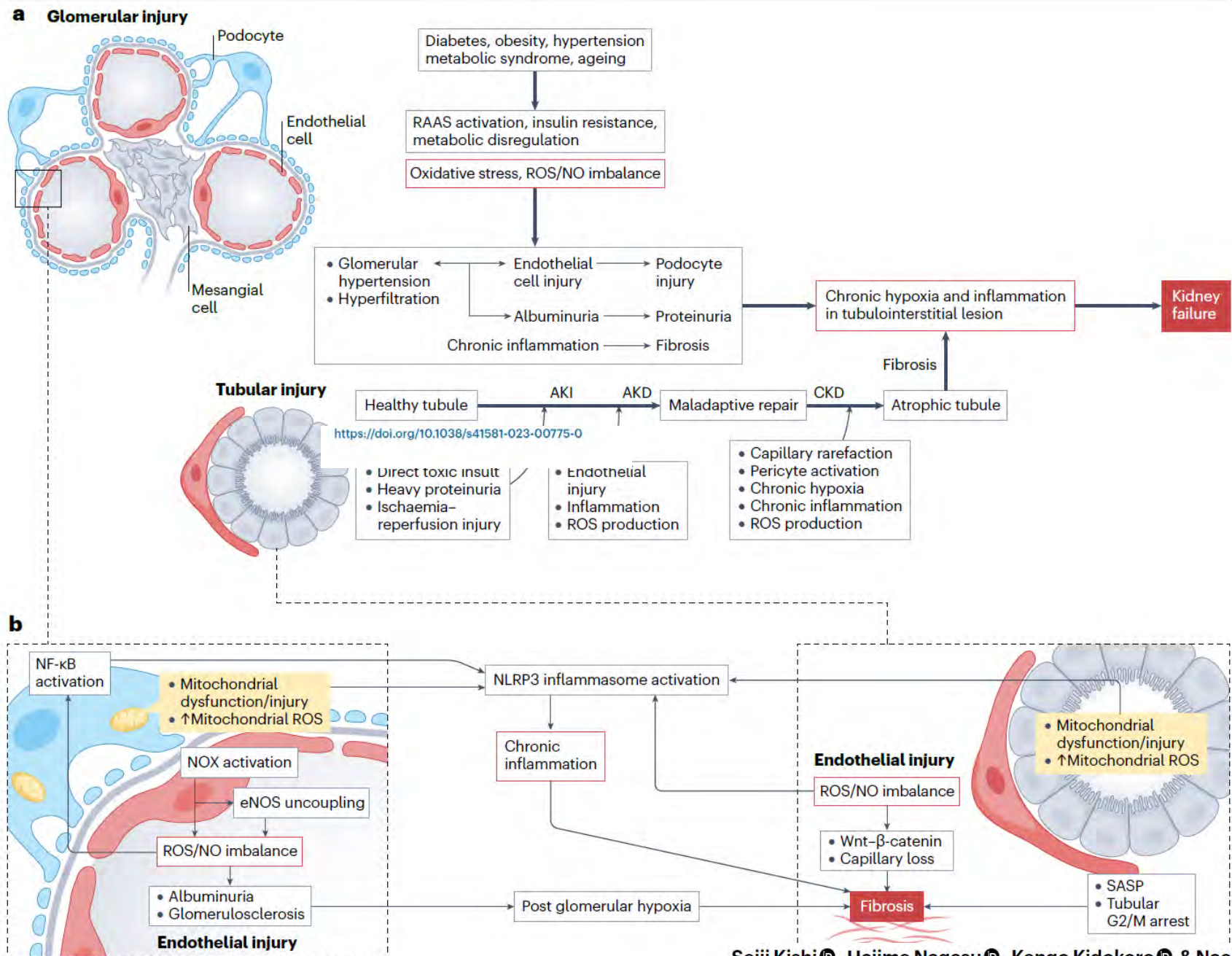
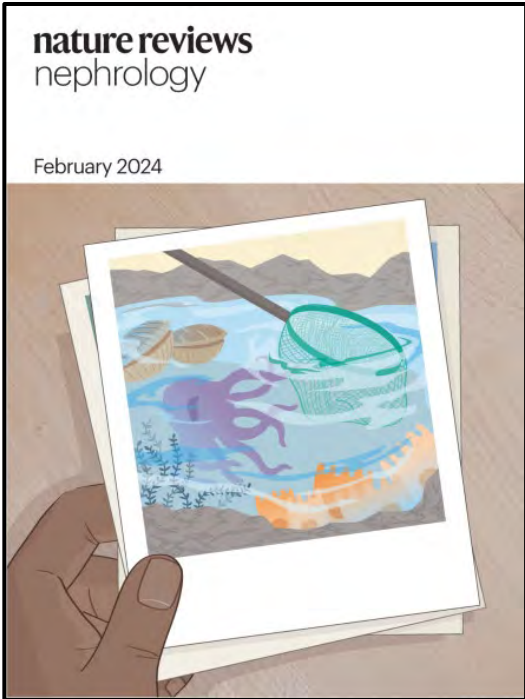
**Decreased inflammation and
interstitial fibrosis**
(modulation of mesangial cell and signal
transduction)
• Plant-dominant, low protein diet
• Mineralocorticoid receptor antagonists
• Disease-specific therapies

尿細管 構造・機能変化



間質 炎症・線維化抑制

↓ Reduction effect





章立て

第1章 高齢腎不全患者に対する保存的腎臓療法CKM

1. CKMの必要性
2. CKMの国際状況
3. 高齢腎不全医療の現状と課題
4. 透析の開始と継続に関する意思決定プロセス

第2章 高齢腎不全患者に対する共同意思決定 (SDM) のあり方

1. SDMの考え方
2. カンファレンスの方法 -CKMの選択を検討する事例を題材に
3. 療法選択 -腹膜透析を中心に
4. 予後予測：予後予測式の活用
5. SDMの実践

第3章 高齢腎不全患者に対するCKMのあり方

1. 高齢腎不全患者の特徴、臨床像
2. 高齢腎不全患者のCKMの概要
3. 高齢腎不全患者の全身管理
 - 1) 電解質管理
 - 2) 水・体液管理、心不全
 - 3) 認知症・脳血管疾患
 - 4) サルコペニア、フレイル
 - 5) 貧血管理

第4章 緩和ケア

1. 緩和ケアの総論
2. 緩和ケアのニーズ、アセスメント
3. 身体的苦痛の緩和
4. 精神・心理的苦痛への対応：抑うつ、不安、せん妄など
5. スピリチュアルペインとスピリチュアルケア
6. CKM患者と家族への緩和ケアにおける心理社会的支援
7. 家族等への対応
8. ライフスタイルとエンドオブライフケアを考える

第5章 長寿時代の腎不全診療の倫理と法的諸課題

エンドオブライフ・ケアの倫理

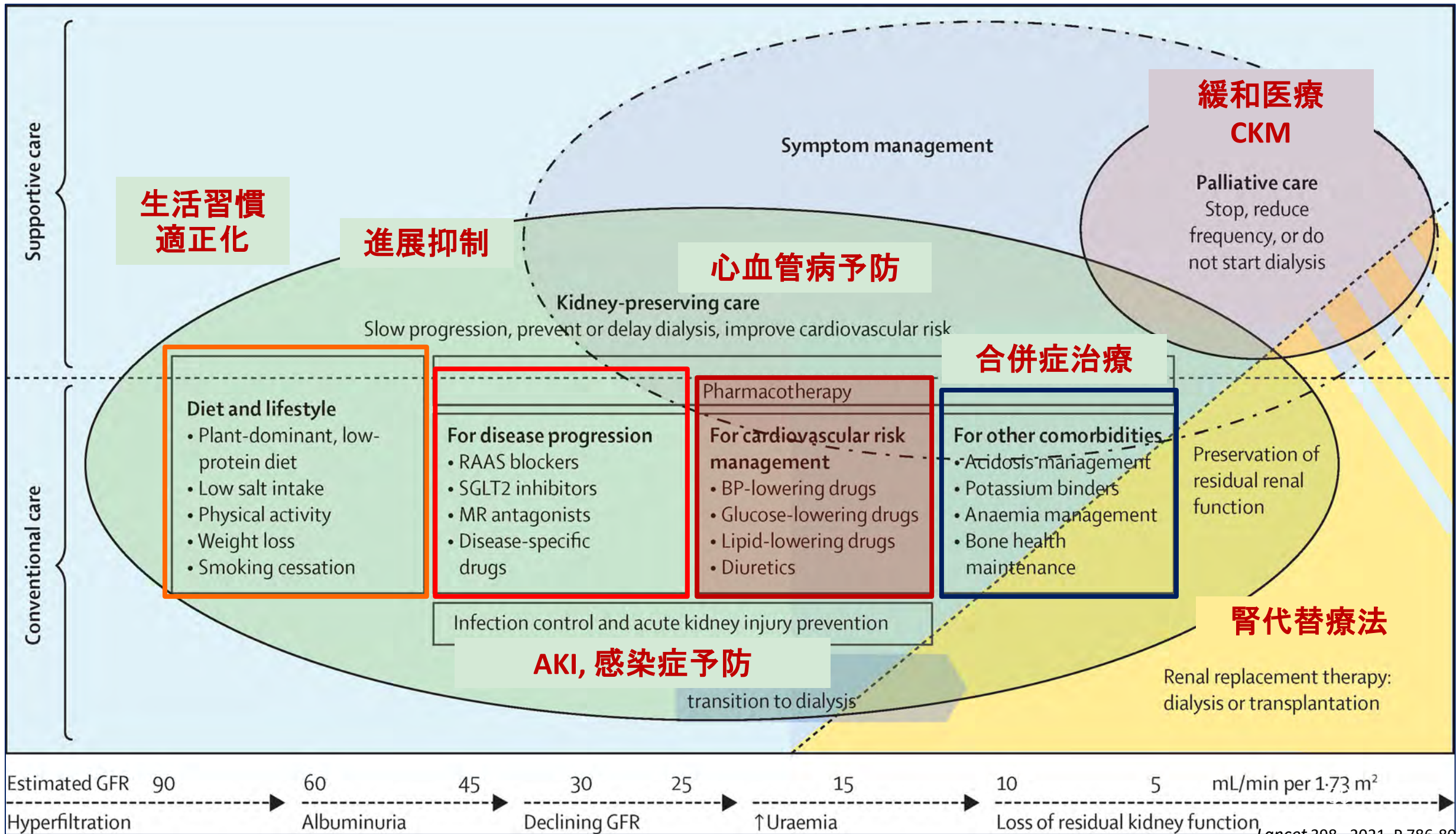
- 1) CKMの医療倫理—その人らしく最期まで生きることを支えるための倫理的視点
- 2) アドバンス・ケア・プランニング—エンドオブライフの意思決定支援と臨床倫理
2. 臨床倫理コンサルテーション
3. 法的諸課題

第6章 多職種連携によるCKM

1. 腎臓病療法指導士の役割
2. 在宅におけるCKM
 - 1) 在宅におけるCKMのあり方
 - 2) 高齢腎不全患者における透析見送り/終了、緩和医療の実態
3. 看護師の役割

第7章 公的支援、ソーシャルサポート

障害認定制度と医療費助成、介護保険





ISN
INTERNATIONAL SOCIETY
OF NEPHROLOGY

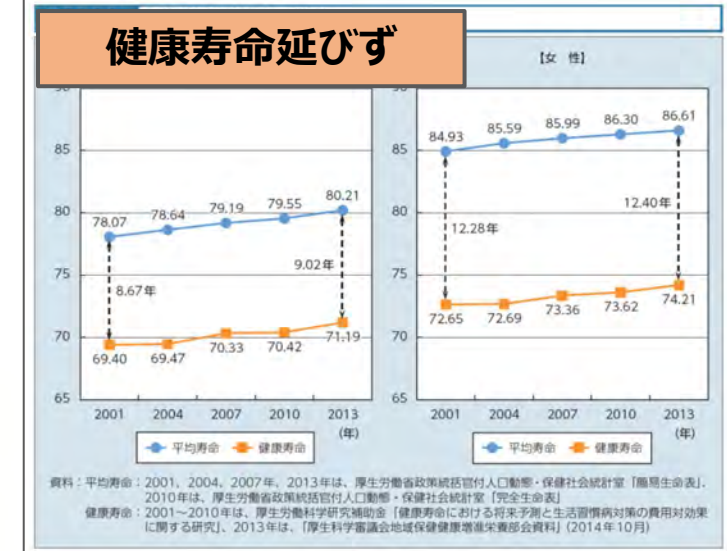
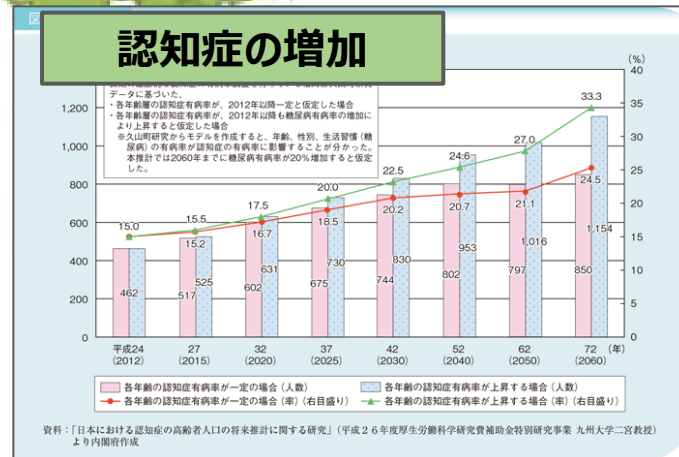
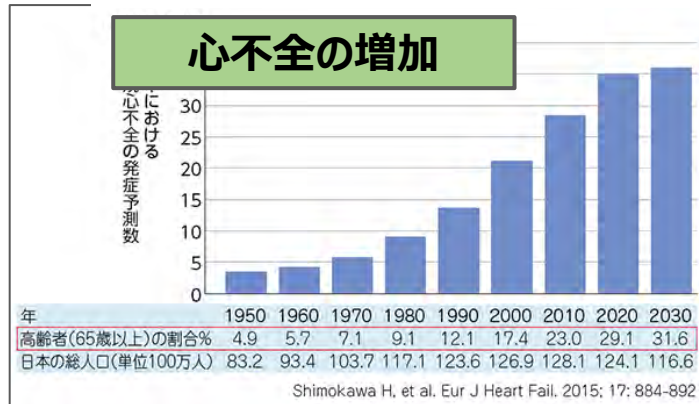
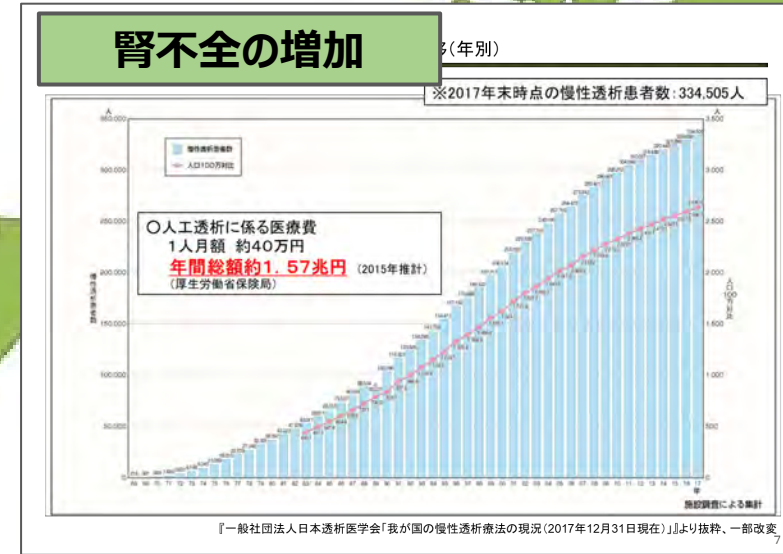
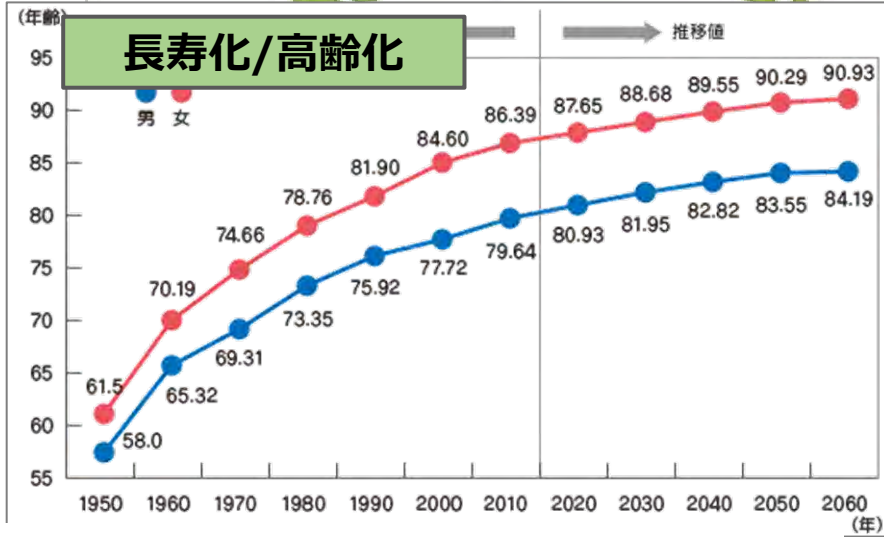
MARCH 28-31 , 2026
YOKOHAMA
JAPAN

Hosted by



WCN'26

日本は長寿化・高齢化の最先端国 長寿化実現の負の側面にどう対応するか



18歳以上65歳未満で65歳以上を支える場合

腎臓病克服

次世代への負荷を軽減したい

持続可能な堅牢な社会の構築に貢献したい

社会参画寿命の延伸

疾病を有しながら善く生きることのできる社会

Timeline of the key treatment milestones for diabetic kidney disease over the past 40 years

