

インクレチン関連薬と糖尿病透析患者

前川きよし*1 稲葉雅章*2

*1 藤井寺白鷺クリニック *2 大阪市立大学大学院医学研究科・代謝内分泌病態内科学

key words : インクレチン関連薬, DPP-4 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬, 糖尿病透析患者, 血糖コントロール

要旨

糖尿病透析患者は2013年には透析患者の41.6%を占めるまでに増加した。糖尿病透析患者は重症の低血糖を起こしやすい、1日の血糖変動幅が大きいなどの血糖コントロール上の問題点が多いが、インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬)は低血糖を起こしにくく、食後血糖改善効果が強いので、糖尿病透析患者の血糖コントロールに有用である。

はじめに

日本透析医学会統計調査委員会の報告¹⁾によると、本邦における透析患者数は年々増加して、2013年末には314,000人を超えた。そのうち、糖尿病性腎症は、新規透析導入患者数では1998年に、年末患者数では2012年に原疾患別患者数の第1位となり、以後も増加の一途をたどっている。また、従来から糖尿病性腎症以外の腎疾患を原疾患とする糖尿病透析患者や、透析導入時以降に糖尿病を発症した患者の存在が知られていたが、日本透析医学会の2013年の統計調査で、「糖尿病の既往」という質問項目が加えられ、その結果、本邦の糖尿病透析患者の実態が初めて明らかとなった。すなわち、年末患者のうち、原疾患が糖尿病性腎症でない糖尿病透析患者は18,865名も存在し、糖尿病性腎症を原疾患とする患者111,709名を加えると、透析患者全体の41.6%を糖尿病透析患者が占めるこ

とがわかった。

本稿では、増え続ける糖尿病透析患者における血糖コントロールの意義と血糖コントロール上の問題点をあげ、糖尿病透析患者におけるインクレチン関連薬の役割と使用上の注意点について述べる。

1 糖尿病透析患者に血糖コントロールは必要か？

糖尿病の血管合併症、特に細小血管症の発症・進展を抑制するためには良好な血糖コントロールが必要であることは言うまでもないが、糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者ではすでに細小血管症は進展し、大血管症もかなり進行していることが多い。生命予後を考慮した場合、このようないわゆる“burnt-out diabetes”に対して、取えて厳格な血糖コントロールを行う必要があるのかということは、依然、議論の的となっている。

最近の大規模な観察研究からは、血糖コントロール指標をHbA1cとした場合、明らかな高値(HbA1c 8%以上)や低値(HbA1c 6%以下)では、糖尿病透析患者の死亡率が上昇することが報告されている²⁾。この場合、低値の予後不良は栄養状態不良と低血糖が原因であって、この結果は血糖コントロールの意義を否定するものではないと考えられており、大血管症のさらなる進展、あるいは感染症増加などによる生命予後の悪化を防ぐためにも、低血糖を避けつつ、ある程度の血糖コントロールを目指すことは必要であろう。

Incretin therapy in patients with diabetes undergoing dialysis

Fujiedera Shirasagi Clinic

Kiyoshi Maekawa

Metabolism, Endocrinology, and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine

Masaaki Inaba

表1 糖尿病透析患者における血糖コントロールの意義と指標・目標値

1. 透析開始前の随時血糖値（透析前血糖値）およびグリコアルブミン（glycated albumin: GA）値を血糖コントロールの指標として推奨する。
2. ヘモグロビン A1c（HbA1c）値は貧血や赤血球造血刺激因子の影響により低下し、透析患者の血糖コントロール状態を正しく反映しないため参考程度に用いる。
3. 随時血糖値（透析前血糖値；食後約2時間血糖値）180~200 mg/dL未満、GA値20.0%未満、また、心血管イベントの既往歴を有し、低血糖傾向のある対象者にはGA値24.0%未満を血糖コントロールの暫定的目標値として提案する。しかし、確定値の設定には今後の研究成果を待つ必要がある。
4. 低血糖のリスクを回避しつつ、生命予後の向上を目指して随時血糖値（透析前血糖値）、GA値などを総合的に判断しながら、血糖コントロールをする必要がある。

文献3より引用。

また、前述の少なからず存在する糖尿病性腎症以外の腎疾患を原疾患とする患者や、透析導入後に糖尿病を発症した患者においては、網膜症の発症、進展を抑制し、大血管症の進行を抑えるためにも、十分な血糖コントロールが必要であると考えられる。透析患者の血糖コントロールの意義と指標・目標値については日本透析医学会からガイドラインが出されており³⁾、これを表1に示す。

2 困難な糖尿病透析患者の血糖コントロール

糖尿病性腎症が進行すると、食事が低下し、内因性インスリンのクリアランスの低下により血糖コントロールが改善する症例が多い。加えて、腎性貧血の進行によりHbA1cが過小評価されることから、糖尿病性腎症における血糖コントロールは従来軽視されてきた。

しかし、導入期を乗り切って元気になった糖尿病透析患者は、食欲も回復して血糖コントロールが再び悪化することが多い。それに透析患者特有のさまざまな因子が加わって、血糖コントロールがきわめて困難になる症例も多い。表2に筆者が考える糖尿病透析患者において血糖コントロールを困難にする要因をあげる。

① 重症低血糖をおこしやすい

腎不全を合併する糖尿病患者では、腎での糖新生の

低下と糖尿病性神経障害による交感神経反応の低下から、低血糖が重症化しやすいことが知られている⁴⁾。

② 尿糖が出ない

尿糖排泄閾値を超える高血糖になると尿糖が排泄されるが、コントロール不良の糖尿病患者では1日に100g以上の尿糖を排泄することがあり、これは高血糖の代償機構であると考えられている。continuous glucose monitoring (CGM) による検討で、糖尿病透析患者では食後の血糖値が高く、1日の血糖変動幅が大きいことが知られているが、無尿となった糖尿病透析患者では、この代償機構を失ったことが食後高血糖の原因のひとつと考えられる。

③ 糖尿病性胃腸障害の合併

進行した糖尿病性胃腸障害を有する患者では、摂食量や消化吸収にかかる時間に日差変動や日内変動を生じ、これも血糖コントロールの大きな妨げとなる。

④ 視力障害の合併

視力障害の合併は、インスリン自己注射や自己血糖測定の影響となるだけでなく、治療のモチベーションを大きく低下させる。

⑤ 透析日と非透析日の違い

血液透析は週3回施行されることが多いので、週3日の透析日と週4日の非透析日ができる。血液透析では、透析による血糖の除去、ダイアライザーや回路へのインスリンの吸着、透析で尿毒症物質が除去されることによるインスリン抵抗性の改善など、さまざまな血糖への影響がある。加えて、食事を摂る時間が透析日と非透析日で変わったり、透析後の倦怠感で食欲が低下するなどの影響があり、透析日と非透析日でインスリンの投与量などを変更せざるをえない症例も多い。

⑥ DPP-4 阻害薬以外に使える経口血糖降下薬が少ない

表2 糖尿病透析患者において血糖コントロールを困難にする要因

1. 重症低血糖をおこしやすい
2. 尿糖が出ない
3. 糖尿病性胃腸障害の合併
4. 視力障害の合併
5. 透析日と非透析日の違い
6. DPP-4 阻害薬以外に使える経口血糖降下薬が少ない

表3 DPP-4 阻害薬以外の経口血糖降下薬の代謝・排泄経路と透析患者での投与の可否

経口血糖降下薬	代謝・分解	排泄経路	投与の可否
スルホニル尿素薬			
グリクラジド (グリミクロン [®])	肝	腎 (尿)	禁忌
グリメピリド (アマリール [®])	肝	腎 (尿)	禁忌
速効型インスリン分泌促進薬			
ナテグリニド (ファステック [®] , スターシス [®])	肝・腎	胆汁 (糞便), 腎 (尿)	禁忌
ミチグリニド (グルファスト [®])	肝・腎	腎 (尿)	慎重投与
レパグリニド (シュアポスト [®])	肝	胆汁 (糞便)	慎重投与
α グルコシダーゼ阻害薬			
アカルボース (グルコバイ [®])	大腸	消化管 (糞便)	慎重投与
ボグリボース (ベイスン [®])	(-) 未変化体	消化管 (糞便)	慎重投与
ミグリトール (セイブル [®])	(-) 未変化体	腎 (尿)	慎重投与
ビグアナイド薬			
メトホルミン (メトグルコ [®] など)	(-) 未変化体	腎 (尿)	禁忌
チアゾリジン薬			
ピオグリタゾン (アクトス [®])	肝	胆汁 (糞便)	禁忌
SGLT2 阻害薬			
イプラグリフロジン (スーグラ [®])	肝・腎	腎 (尿)	投与しない
ダパグリフロジン (フォシーガ [®])	肝・腎	腎 (尿)	投与しない
トホグリフロジン (デベルザ [®] , アブルウェイ [®])	肝・腎	腎 (尿)	投与しない
ルセオグリフロジン (ルセフィ [®])	肝・腎	腎 (尿)	投与しない
カナグリフロジン (カナグル [®])	肝・腎	腎 (尿)	投与しない

SGLT: sodium glucose co-transporter

後述する dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、透析患者にも比較的安全に使用できるが、その他の経口血糖降下薬は、腎不全による薬物代謝の遅延、活性代謝産物の排泄低下などにより遷延性の低血糖のリスクがあるため、その多くが禁忌あるいは慎重投与となっている (表3)。DPP-4 阻害薬登場以前は、使える経口血糖降下薬が少ないため、やむをえずインスリン治療に導入される透析患者が多かった。

3 個別管理が必要な糖尿病透析患者の血糖コントロール

日本糖尿病学会は、2013年に血糖コントロール目標を改定し、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するとした⁵⁾。糖尿病透析患者の血糖コントロールは、前項に述べた理由で困難であるため、われわれ透析医は、従来から、治療目標を患者個別に設定してきた。筆者は尿糖の有無、自律神経障害の程度、視力障害の程度、内因性インスリン分泌能、年齢、認知機能、治療のモチベーション、生活状況・介護者の有無の8項目を患者ごとに評価して、患者ごとに血糖コントロールの難易度を判定して、血糖コントロール目標

表4 糖尿病透析患者の患者個々の状況と血糖コントロールの難易度

	容易	困難
尿糖	あり	なし
自律神経障害	軽度	高度
視力障害	なし	失明
内因性インスリン分泌	あり	なし
年齢	若年	高齢
認知機能	良い	悪い
モチベーション	高い	低い
生活状況・介護者	入院, 介護者あり	独居

患者ごとに上記8項目を評価し、総合的に血糖コントロールの難易度を判定し、血糖コントロール目標を個々に設定する。

を個別に設定している (表4)。すべての項目が「困難」と評価される患者の血糖コントロールは事実上不可能で、ケトアシドーシスさえ起こさなければよいとの考えで、透析後に週3回持効型インスリンを看護師が施注するという方法を行ったこともある。

このように、糖尿病透析患者の血糖コントロールは困難であり、症例ごとに個別管理が必要である。しかし次に述べるインクレチン関連薬は、単独使用では低血糖を起こしにくい、食後血糖改善効果が大きい、などの特徴があり、糖尿病透析患者においてより有用である可能性がある。

4 インクレチン関連薬

20世紀初頭から腸管抽出物に血糖低下作用があることが知られており、腸管でのインスリン分泌増強因子の存在が示唆されていた。これはのちにインクレチンと名付けられたが、1960年代に、グルコースを経静脈的に投与するよりも腸管から投与するほうがインスリン分泌が多いことが報告され、インクレチン効果と考えられた。その後、空腸のK細胞から分泌される glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) と、回腸のL細胞から分泌される glucagon like peptide-1 (GLP-1) が主要なインクレチンであることが突き止められた。これらのインクレチンは蛋白分解酵素である DPP-4 によってすみやかに分解され不活化されるため、臨床応用されるまでには数十年を要した。現在、DPP-4 の分解を受けにくい GLP-1 受容体作動薬（注射薬）と、DPP-4 活性を阻害することにより内因性のインクレチンの濃度をあげる DPP-4 阻害薬（経口薬）が使用されている。

4-1 DPP-4 阻害薬

DPP-4 阻害薬は GIP、GLP-1 の分解酵素である DPP-4 を阻害して内因性のインクレチン作用を増強させることで、膵β細胞でインスリンを分泌させる。このインスリン分泌作用は血糖値依存的で、血糖値の高いときのみインスリンを分泌させるので、単独使用では低血糖を起こしにくい。また、糖尿病患者で分泌動態に異常を示すグルカゴンを抑制して血糖を改善させ

る作用もあわせ持つ。

2009年12月に発売されたシタグリプチンは、当初は透析患者では禁忌であった（2013年9月に常用量の1/4量の製剤が発売され、透析患者でも使用可能となった）が、翌年発売されたビルダグリプチンは慎重投与であったものの、透析患者で多く使用された。その後も DPP-4 阻害薬は次々と発売され、2014年現在7種類を数え、すべて透析患者にも使用可能である。

リナグリプチンとテネリグリプチン、ビルダグリプチンは減量は不要で、アナグリプチン、サキサグリプチンは半量に、シタグリプチンとアログリプチンは1/4量に減量が必要であるが、残存腎機能等での用量調節は不要である（表5）。

DPP-4 はインクレチン以外の蛋白質も基質とするため、当初は DPP-4 阻害薬の長期の安全性に対する懸念があったが、使用経験はわずか数年しかないものの、予期せぬ副作用は今のところ報告されておらず、透析患者でも安全に使用できるものと考えられている。

表2のように、糖尿病透析患者は重症低血糖を起こしやすく、無尿となって尿糖の代償機構を失えば食後の高血糖がより問題となるため、単独使用では低血糖を起こしにくく、食後血糖改善効果が大きい DPP-4 阻害薬は、透析患者においてより有用である。加えて、他の薬剤と同じタイミングで服用できる経口薬であることから、視力障害を合併する患者、治療のモチベーションの低下した患者にも投与できる。現時点ではきちんとした統計はないが、薬物治療中の糖尿病透析患者の半数以上は DPP-4 阻害薬で治療されているもの

表5 透析患者で使用可能なインクレチン関連薬

一般名	商品名	インスリンとの併用	透析患者での使用
DPP-4 阻害薬			
シタグリプチン	ジャヌビア [®] , グラクティブ [®]	可能 〃	1/4量への減量 〃
ビルダグリプチン	エクア [®]	可能	慎重投与
アログリプチン	ネシーナ [®]	可能	1/4量への減量
リナグリプチン	トラゼンタ [®]	可能	記載なし
テネリグリプチン	テネリア [®]	可能	記載なし
アナグリプチン	スイニー [®]	現時点では不可	1/2量への減量
サキサグリプチン	オングリザ [®]	可能	1/2量への減量
GLP-1 受容体作動薬			
リラグルチド	ビクトーザ [®]	可能	慎重投与
リキシセナチド	リクスミア [®]	持効型・中間型のみ	慎重投与

上記のほか、GLP-1 受容体作動薬のエキセナチド（バイエッタ[®]、週1回投与の徐放製剤はビュデリオン[®]）もあるが、腎排泄性で透析患者では禁忌となっている。

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4, GLP-1 : glucagon like peptide-1

と思われる。

DPP-4 阻害薬は糖尿病透析患者の血糖コントロールにきわめて有用で、単独では低血糖は起こしにくいですが、スルフォニル尿素薬や速効型インスリン分泌促進薬のようなインスリン分泌系の薬剤やインスリンとの併用時には低血糖を起こす可能性があり、十分に注意する必要がある。

また、この薬剤は内因性のインスリン分泌を介して効果を発揮する薬剤であり、内因性インスリン分泌能が保たれていることが投与の前提である。1日20単位以下の少量のインスリンを使用中の患者は、DPP-4阻害薬に置き換えることができる可能性が高いが、内因性インスリン分泌能が乏しい患者にインスリンを中止すれば、ケトアシドーシスを発症する危険性もあり、必ずインスリンにDPP-4阻害薬を上乗せして、血糖値をみながらインスリンを減量していき中止するという戦略をとるべきである。現在アナグプチン以外のDPP-4阻害薬はすべてインスリンとの併用投与が認められている(表5)。

4-2 GLP-1 受容体作動薬

糖尿病状態ではGIPのインスリン分泌刺激作用は弱いことが従来から知られており、インクレチンとしての創薬のターゲットはGLP-1に向けられた。アメリカドクトカゲの唾液腺から発見されたexendin-4の合成物であるエキセナチドは、DPP-4に抵抗性のGLP-1受容体作動薬であり、米国で2005年に承認された。ヒトGLP-1のアミノ酸を一部置換して脂肪酸を付加させることにより、DPP-4への抵抗性と長い血中半減期を実現したGLP-1受容体作動薬がリラグルチドである。その後、エキセナチドの週1回投与型の徐放製剤とリキシセナチドが発売されたが、エキセナチドは透析患者では蓄積するため禁忌である(表5)。

DPP-4阻害薬が内因性のGIPとGLP-1の、特に門脈中の濃度を上げることにより、膵臓でのインクレチン作用(血糖値依存的なインスリン分泌作用、およびグルカゴン分泌抑制作用)をきたすのに対して、GLP-1受容体作動薬は薬理量のGLP-1活性が全身に存在することになり、上記の膵作用以外に、胃の蠕動低下や中枢での食欲抑制作用などの膵外作用も期待できる。その結果として、DPP-4阻害薬にはない体重減少作用がみられ、肥満の患者への有用性が高い。この

胃蠕動抑制作用は、短時間作用型のエキセナチドやリキシセナチドでは強く、長時間作用型のリラグルチドでは弱いとされているが、この効果が強ければ、より体重減少作用が期待できる反面、透析患者では糖尿病性胃腸障害を合併している可能性が高く、胃麻痺の副作用には十分な注意が必要である。

GLP-1受容体作動薬も単独では低血糖を起こしにくいですが、DPP-4阻害薬と同様にインスリン分泌系の薬剤やインスリンとの併用時には低血糖を起こす可能性がある。また、内因性インスリン分泌能が保たれていることが投与の前提であることも同様である。現在、リキシセナチドは持効型および中間型インスリンと、リラグルチドはすべてのインスリン製剤との併用が認められており、インスリン使用中の患者に投与するときは、インスリンは中止せずに減量したうえで併用して、血糖値をみながらインスリンを減量していく方針とすべきである。

4-3 インクレチン関連薬の透析患者における今後の課題

インクレチン関連薬は、単独使用では低血糖を起こしにくく、食後血糖改善効果が大きいことから、糖尿病透析患者の血糖コントロールに有用であるが、長期投与における安全性は確認されておらず、現場の臨床医であるわれわれが注意深い観察を続けていく必要がある。

また、GAやHbA1cを改善するだけでなく、低血糖を起こしにくく、食後血糖改善効果が大きいインクレチン関連薬は、心血管合併症の発症や生命予後にも好影響をおよぼすはずである。今後発表される臨床試験の結果に注目したいものである。

まとめ

本稿では、今後も増え続けると予想される糖尿病透析患者における血糖コントロールの意義と血糖コントロール上の問題点をあげ、糖尿病透析患者でのインクレチン関連薬の役割と使用上の注意点を概説した。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の実況(2013年12月31日現在)、日本透析医学会、2014。
- 2) Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. : Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes : a 6-year cohort study. Diabetes, 61; 708-715, 2012。

- 3) 日本透析医学会：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012, 透析会誌, 46(3)：311-357, 2013.
- 4) Haneda M, Morikawa A : Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? Nephrol Dial Transplant, 24; 338-341, 2009.
- 5) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2014-2015; 文光堂, 東京, 2014.