

糖尿病治療の新たな展開

古家大祐

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

key words : 糖尿病, 血糖, 低血糖, DPP-4 阻害薬, SGLT-2 阻害薬

要 旨

我が国における糖尿病患者数は増加の一途を辿り、約 1,000 万人と推計されている。さらに、大きな特徴は患者が高齢化してきていることである。したがって、安易にインスリン分泌促進薬であるスルフォニル尿素薬やインスリンにより血糖管理を薬物療法にて行うと、重症低血糖が生じてくるが多くなってきた。つまり、低血糖を起こすことなく、糖尿病腎症を含む血管合併症の発症・進展阻止には HbA1c 7% 未満を目指す時代になってきた。そこで望ましい糖尿病治療薬が、低血糖起こすことなく血糖管理ができる DPP-4 阻害薬と SGLT-2 阻害薬に大きな期待がかかっている。実際に、DPP-4 阻害薬は、維持透析糖尿病患者にも使用可能である。また、SGLT-2 阻害薬であるエンパグリフロジンとカナグリフロジンは、心血管疾患の既往のある患者において心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死性脳卒中を、プラセボと比べて有意に低下させたことが示された。さらに興味あるのは、糖尿病腎症の進行を阻止できることも示された。これら結果から、低血糖を生じることなく厳格な血糖管理を目指せるだけでなく、各都道府県の市町村で始まった「糖尿病性腎症の重症化予防」の対策として、重要な臨床的意義を示す可能性が出てきた。

はじめに

糖尿病腎症は、長期の糖尿病罹病期間の後に、微量

アルブミン尿にて発症し、持続性蛋白尿を呈する顕性腎症、さらに慢性腎不全へと至る。目標は、早期腎症の発症阻止、早期腎症から顕性腎症への進行阻止、顕性腎症から透析療法期への進行遅延であり、病期に応じた治療戦略が望まれる。目標達成には、厳格な血糖および血圧コントロール、レニン-アンジオテンシン系抑制薬の投与が有効である。治療効果の判定は、経時的な腎機能低下の阻止および尿アルブミン、あるいは尿蛋白量の減少によって判断できる。

顕性腎症においても、厳格な血糖および血圧コントロールを行い、生活習慣修正として食塩制限とたんぱく摂取の制限も行う。この病期の高血圧は治療抵抗性であり、レニン-アンジオテンシン系阻害薬に加えて、カルシウム拮抗薬あるいは少量の利尿薬を併用して目標血圧 130/80 mmHg 未満を目指す。

本稿では、血糖管理を主体に、新たな糖尿病治療薬そのものに血糖非依存性に腎保護作用があることも含めて紹介したい。

1 診 断

糖尿病腎症の早期診断には、尿の検査が必須である。まず、採尿して尿試験紙法にて尿蛋白が-から+/-であれば、たとえ初診の2型糖尿病患者であっても尿アルブミンの定量が必須である。その値が、30~299 mg/gCr であれば早期腎症、つまり糖尿病腎症第2期であり、30 mg/gCr 未満であれば正常、つまり第1期である。300 mg/gCr あるいは蛋白尿定量にて 0.5 g/

表 1 糖原病性腎症病期分類 (改訂)^{注1}

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは 尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73 m ²)
第 1 期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30 以上 ^{注2}
第 2 期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30~299) ^{注3}	30 以上
第 3 期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30 以上 ^{注4}
第 4 期 (腎不全期)	問わない ^{注5}	30 未満
第 5 期 (透析療法期)	透析療法中	

注 1: 糖尿病性腎症は必ずしも第 1 期から順次第 5 期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後 (腎、心血管、総死亡) を勘案した分類である (URL: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>, Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya Y, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura, H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The 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. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print])

注 2: GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満の症例は CKD に該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注 3: 微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。

注 4: 顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満から GFR の低下に伴い腎イベント (eGFR の半減、透析導入) が増加するため注意が必要である。

注 5: GFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。

しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFR 等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013 年 12 月 糖尿病性腎症合同委員会)

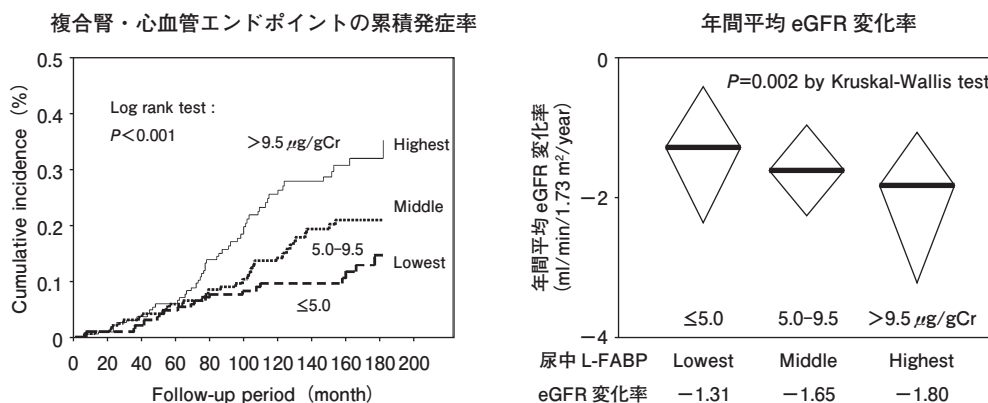


図 1 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) と心血管イベント・年間 eGFR 変化率

近位尿細管に発現する L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) 尿中排泄量が、正常および微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者の腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子 (中央値 12 年)。

(文献 2 より)

gCr 以上であれば顕性腎症期、つまり第 3 期である。第 4 期は、尿アルブミン値、あるいは蛋白尿の値がいかなる値であっても推算 GFR 値 (eGFR) < 30 ml/分/1.73 m² にて判定する (表 1)¹⁾。

また、先に述べたアルブミン尿の値、あるいは蛋白尿の値を経時的に診ていくことはきわめて重要である。つまり、なんらかの治療を開始してから尿アルブミン

量か尿蛋白量が経時的に減少すると、それらの治療が腎保護効果を発揮していることを知る事ができる。さらに、年間の eGFR 値の推移を診ることも忘れてはならない。通常、健常人においても 0.5~1 ml/分/1.73 m²/年の腎機能低下があるが、腎症が発症・進展すると年間 2 ml/分/1.73 m²、特に進行性に 5 ml/分/1.73 m² 以上の腎機能低下を呈する糖尿病患者もいる。し

たがって、年間の eGFR 値の推移から、進行性と判断されれば腎専門医との連携も必要となる。

「尿細管機能障害を伴う腎疾患」の早期診断に有用な L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は、腎症の予後および eGFR 低下リスクを知るマーカーである。図 1 に示すように、1 回 L-FABP を測定して 3 分位に分け中央値で 12 年コホート研究を行うと、L-FABP 値の高い群は複合腎心血管イベントを将来発症するハイリスク群であるとともに、年間 eGFR 低下速度も速いことが明らかとなった。したがって、L-FABP 測定によって、アルブミン尿と eGFR の推移に加えて、臨床的に重要な情報を知る事ができる²⁾。

2 治療

2-1 治療の基本

治療であるが表 2 に示すように、生活習慣の修正 (減量, 運動指導, 食塩制限, アルコールの過剰摂取制限, 禁煙指導) を基盤として、HbA1c < 7% を目指す厳格な血糖, および BP < 130/80 mmHg の血压管理, そして脂質異常があればその管理も重要である。また、腎症の病期が進行すると吸着炭の処方, 低たんぱく質の食事指導に加えて、重炭酸ナトリウムの処方も腎機能低下を遅延できる。

また、治療を行ううえで重要なポイントはチーム医療の実践である。我々医師が外来で診察して糖尿病治療薬を処方するだけでなく、様々な医療従事者 (看護師, 管理栄養士, 薬剤師, 運動療法士, 臨床心理士など) が患者と顔を合わせてかわりを持つことが、治療の向上に繋がるとともに、患者の満足度を高める。つまり、患者あるいは家族を含めて我々医療従事者が同じ輪を構築することが重要であることも強調しておきたい。本稿では、特に血糖管理の可能性を紹介した

表 2 糖尿病腎症の治療戦略

1. 生活習慣の改善
 - 減量, 運動, 食塩・アルコール制限, 禁煙
2. 厳格な血糖コントロール (HbA1c < 7.0%)
3. レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) の使用
 - BP < 130/80 mmHg になるよう増量
目標血压値が達成できない場合
 - Ca 拮抗薬, 利尿薬
4. スタチン/フィブラート, 活性型ビタミン D
5. たんぱく質制限食, 吸着炭, 重曹

い。

2-2 血糖管理

まず、血糖管理であるが、我が国では様々な治療手段、つまりインスリン、GLP-1 受容体作動薬、経口血糖降下薬によって加療することができる。糖尿病学会から推奨されているように、経口血糖降下薬に関しては個々の患者の病態に応じて、適切に薬剤を選択するようになっている。我々の施設での糖尿病患者の特徴は、平均年齢が 65.6 歳であり、かつ 65 歳以上の高齢者が 58% を占め、いわゆる高齢化が進んである。さらに、平均 HbA1c 値は 7.27% であり、HbA1c > 7% の患者が 62.3% を占める。つまり、現状の治療ではなかなか 7% 未満の HbA1c の達成は厳しいと言える。

さらに、厳格な血糖管理を目指すあまり、重症低血糖にて入院する患者数も増加の一途を辿っている。低血糖はブドウ糖内服、あるいは注射によって改善すればいいのか? この 10 年ほどで明らかになってきたように、重症低血糖は、認知症の発症や悪化、さらには合併症の進展と心血管死のリスクを高めることが明らかにされてきた。つまり、現状の治療法にて低血糖を起こすことなく厳格な血糖管理を目指すべき時代になってきた。したがって、自己インスリン分泌 (血清 C ペプチド測定, 24 時間尿 C ペプチド測定にて判定) があれば、なるべくインスリン、あるいはインスリン分泌促進薬 (SU 薬, グリニド薬) をさけて治療することが重要である。

2-3 DPP-4 阻害薬および SGLT-2 阻害薬

実際、すでに我が国における処方頻度がきわめて高い DPP-4 阻害薬、また、SGLT-2 阻害薬はそれぞれ単独では低血糖も生じることなく、厳格な血糖管理を目指す薬剤である。

我々の行った 1 型糖尿病モデルマウスの実験では (1 型糖尿病に DPP-4 阻害薬の保険適応はない)、血糖の改善は見られないが、最後の 4 週間だけリナグリプチンで治療を行うと腎線維化が顕著に改善することを見出した (図 2)³⁾。つまり、血糖非依存性に DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンに腎保護効果を発揮する可能性を見出した。つまり、他の低血糖を生じることのない経口糖尿病治療薬と組み合わせることによって、厳格な血糖管理とともに腎保護効果も期待できると考

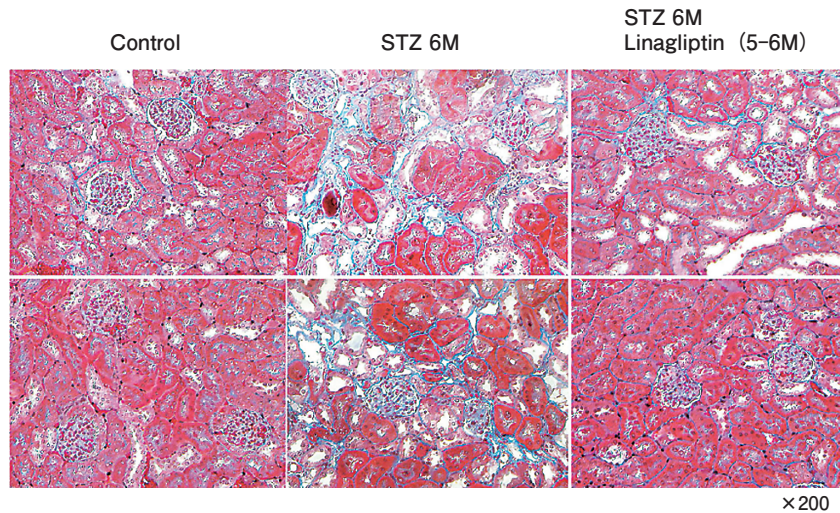


図2 DPP-4 阻害薬の効果

1型糖尿病マウスの既に障害されている腎病変が、DPP-4 阻害薬投与で改善する。(文献3より)

表3-1 EMPA-REG OUTCOME の対象患者の概要

	プラセボ (N=2,333)	エンパグリフ ロジン 10 mg (N=2,345)	エンパグリフ ロジン 25 mg (N=2,342)
心血管疾患の既往 (%)	2,307 (98.9)	2,333 (99.5)	2,324 (99.2)
脳卒中の既往	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)

文献4より。

表3-2 EMPA-REG OUTCOME の結果

- 主要評価項目の3P-MACE (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) は14% のリスク減少させた。
- 心血管死においても38% リスク減少させた。
- 非致死的心筋梗塞および非致死の脳卒中についても標準治療群との差は認められなかった。
- 総死亡は32% のリスク減少が認められた。
- 忍容性に関してはこれまでのデータ同様良好であった。

えている。

さらに、SGLT-2 阻害薬は、血糖が改善するのみならず、体重の減少、尿酸値の減少、中性脂肪の低下、HDL-C 増加、Ht 上昇に加えて、血圧の低下作用や異所性脂肪蓄積の減少効果も有する薬剤である。我が国における処方頻度は未だ20% 弱程度であるが、画期的なエビデンスも2015年に発表された⁴⁾。つまり心血管疾患の既往がほぼ100% 近い2型糖尿病患者に対して、プラセボとエンパグリフロジン10 mgあるいは25 mgが投与され、プラセボに比べて中央値3年間で非劣性のみならず、エンパグリフロジンの優越性が明らかにされた。表3-1、3-2のように、糖尿病治療薬のなかで世界で初めて画期的な成果として、心血管死の抑制と総死亡の抑制効果とともに、3-point mace

表4 糖尿病腎症の重症化予防対策のまとめ

1. 重症化予防には必須
 - 尿アルブミン値の増加を防ぐ、eGFR 低下速度を抑制
 - 尿 L-FABP にて腎機能低下例を抽出
2. 糖尿病腎症の血糖管理
 - 残された血糖管理の課題：低血糖なく HbA1c<7%
 - SGLT2i は、心・腎連鎖を克服できる可能性

(death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) 改善効果が明らかにされた。もちろん、有害事象は性器感染症が治験データと同様に、プラセボに比べて優位にエンパグリフロジン服用者で多かったとは報告されている。さらに、腎症の重症度の症例数は少ないもののエンパグロフロジンの腎保護作用も報告された⁵⁾。同様の結果が、カナ

グリフロジンの臨床研究においても報告された⁶⁾.

以上, 本日の講演内容を表4にまとめた.

文 献

- 1) Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, et al. : A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014 : a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Investig* 2015; 6 (2) : 242-246.
- 2) Araki S, Haneda M, Koya D, et al. : Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36(5) : 1248-1253.
- 3) Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. : Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014; 63(6) : 2120-2131.
- 4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22) : 2117-2128.
- 5) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4) : 323-334.
- 6) Neal B, et al. for the CANVAS program collaborative group : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 : 644-657.