

DIABETES NEWS

No.183 2022 Spring



糖尿病性腎症に対する SGLT2 阻害薬の効果

馬場園 哲也

東京女子医科大学 内科学講座 / 糖尿病・代謝内科学分野 教授・基幹分野長

最近、糖尿病性腎症に対する SGLT2 阻害薬の効果が注目されています。腎症のどのステージに SGLT2 阻害薬が有効であるかについて、私見を述べたいと思います。

◆ アメリカ糖尿病学会 (ADA) のガイドライン

近年の大規模心血管安全性試験で、SGLT2 阻害薬が心不全を中心とした心血管アウトカムのみならず、腎イベントも減少させる効果が明らかにされました。それらの結果をもとに ADA の Standards of Medical Care in Diabetes (2021) では、心不全あるいは慢性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者に対して メトホルミンよりも SGLT2 阻害薬を優先して使用することが推奨されました。これまで一貫してメトホルミンを 2 型糖尿病に対する第 1 選択薬としてきた ADA の画期的な方針転換といえます。

◆ 糖尿病性顕性腎症に対する効果

ただし腎症のどのステージにおいて SGLT2 阻害薬が有効であるかに関しては、まだエビデンスが不足しています。多くの心血管安全性試験では、腎イベントが副次評価項目であったからです。顕性腎症の進展・悪化を一次評価項目とした CREDENCE と DAPA-CKD では、SGLT2 阻害薬が腎イベントを有意に減らすことが示されました。

◆ 腎症のない患者に対する効果

正常アルブミン尿の糖尿病患者を対象とした SGLT2 阻害薬の腎保護効果を主要評価項目とした無作為試験はまだ公表されていません。ただ一部の心血管安全性試験のサブ解析では、正常アルブミン尿の糖尿病患者に対しても、SGLT2 阻害薬がアルブミン尿の発症あるいは腎複合イ

イベントの発生を有意に減らしています。ただし、そのインパクトはそれほど大きいものではなく、腎イベントは副次評価項目でした。

最近日本腎臓学会の多施設データベース研究の結果が報告されました (Diabetes Care 2021;44:2542-2551)。それによると、蛋白尿の有無に関わらず、SGLT2 阻害薬を開始された患者では、他の糖尿病薬に比べて腎機能低下速度がゆるやかであったことや、腎イベントが有意に少なかったことが明らかにされました。ただし蛋白尿がない場合は eGFR が 60 未満の患者が対象とされたことから、実臨床で多数を占める、腎機能が保たれた正常アルブミン尿患者にまでこの結果を応用することはできません。

◆ 腎機能が低下した患者に対する効果

最近慢性腎臓病に対しても効能が認められたフォシーガ® の添付文書には、eGFR が 25 未満の患者では、腎保護作用が十分に得られない可能性があるとして記載されています。その薬理作用から SGLT2 阻害薬は、GFR がある程度維持されていないと高血糖を改善することはできません。GFR が低下した糖尿病患者さんに SGLT2 阻害薬を使用する場合には、この薬は腎症に対して使用するのであって、血糖コントロールの改善は期待できないことを予めお知らせする必要があります。

DAPA-CKD 等の結果から、顕性腎症患者に対して SGLT2 阻害薬を使用することに異論はないと思います。ただし腎症前期から早期腎症期、あるいは腎不全期の糖尿病患者に対する腎保護効果については、今後検証が必要です。

SGLT2 阻害薬の多様な腎保護作用

佐藤 賢

有隣厚生会富士病院 糖尿病内科 部長

今回の Diabetes News の 1 頁で馬場園教授が SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関するエビデンスを紹介されましたので、私からはその作用機序に関する最近の報告をまとめてみました。

◆ 糖尿病性腎症に対する SGLT2 阻害薬の効果

SGLT2 阻害薬の腎保護作用に影響する全身性因子として、血糖コントロールの改善が関与することは確実です。さらに SGLT2 阻害薬による体重減少、血圧・尿酸低下作用、心不全改善効果なども、腎臓に対して保護的に働くことが知られています。

一方、SGLT2 阻害薬が他の糖尿病治療薬と大きく異なる点は、腎への直接作用といえます。具体的には、糸球体過剰濾過の是正、炎症・酸化ストレスの低下、腎低酸素状態の改善、さらにはケトン体の作用などが報告されています。

◆ 糸球体過剰濾過の是正

SGLT2 阻害薬の腎保護作用として有名なものは、尿細管糸球体フィードバック（以下 TGF）を介する糸球体過剰濾過の是正です。TGF とは、腎臓の傍糸球体装置を構成する遠位尿細管の緻密班細胞が尿細管腔の NaCl 濃度を感知し、輸入細動脈の血管抵抗を変化させることで糸球体濾過量を調節する生理作用です。

2014 年に Cherney らが、1 型糖尿病患者に SGLT2 阻害薬を投与することで、糸球体過剰濾過が改善することを報告しました。

◆ 腎低酸素状態および腎性貧血の改善効果

糖尿病性腎症は微小血管障害により、他の腎臓病に比べて腎臓の酸素供給量が低下しています。さらに SGLT2 の発現が増加した尿

細管では、ブドウ糖と Na の再吸収が亢進する結果酸素需要量が著しく増加するため、尿細管間質が低酸素状態に陥ります。これにより近位尿細管周囲間質に存在するエリスロポエチン産生細胞の機能低下が生じると報告されています。SGLT2 阻害薬が尿細管間質の低酸素状態を改善させることで、エリスロポエチン産生機能を回復させる可能性が考えられます。

最近われわれは、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を投与中の腎性貧血を伴った糖尿病性腎症患者に SGLT2 阻害薬を投与したところ、12 か月後に約半数の患者で ESA を中止しても目標ヘモグロビン値の維持が可能であったことを報告しました (Sato K, et al, Diabet Med 2022; 39: e14632)。貧血は腎症進展のリスク因子の一つであることから、SGLT2 阻害薬のエリスロポエチン産生増加作用は、腎症進展抑制に関与している可能性が高いと考えております。

◆ ケトン体の腎保護効果

ケトン体の増加が糖尿病ケトアシドーシスの原因となることから、ケトン体の腎保護効果という違和感を覚える方も多いと思います。詳細は省きますが、滋賀医科大学のグループは SGLT2 阻害薬によって産生が増加するケトン体が、糖尿病状態で障害されている腎での ATP 産生を回復させることで、腎保護に働く可能性を報告しています。

◆ おわりに

SGLT2 阻害薬は糖尿病性腎症のみならず、IgA 腎症などに対する効果も知られるようになりました。昨年一部の SGLT2 阻害薬が、糖尿病の有無にかかわらず慢性心不全や慢性腎臓病に対する適応が追加されました。同剤の新たな効用の解明に期待しています。

成人 1 型糖尿病管理に関する ADA と EASD の コンセンサスレポート

小林 浩子

東京女子医科大学 糖尿病・代謝内科 講師

1 型糖尿病は全糖尿病の 5-10% を占め、その発症のピークは思春期から成人早期ですが、どの年齢でも発症します。そして患児もやがては成人するので、1 型糖尿病全例で考えると、成人の占める割合が多くなります。全世界の 1 型糖尿病有病率は 1 万人に対し 5.9 人ですが、その発症率は急速に増加しています。

さらに近年、1 型糖尿病の治療や技術の進歩は目覚ましいものがあります。

このような背景をもとに、最近米国糖尿病学会 (ADA) と欧州糖尿病学会 (EASD) は共同で、成人 1 型糖尿病管理に関するコンセンサスレポートが発表されましたのでご紹介したいと思います (Holt RIG et al. Diabetes Care 2021 ;44:2589)。これまで 1 型糖尿病治療のガイドラインはありましたが、このコンセンサスレポートは医療者が成人 1 型糖尿病の管理をする上で考慮すべきことに焦点をあてられています。

◆ 成人における 1 型糖尿病の診断

実臨床では、1 型糖尿病と 2 型糖尿病の両方の特徴を併せ持つ症例や、2 型糖尿病であってもケトosis を繰り返す症例もあることから、成人期発症 1 型糖尿病の診断は必ずしも容易ではありません。実際、成人期発症 1 型糖尿病の 40% を 2 型糖尿病と誤診したとの報告があります。また 1 型糖尿病の診断において抗 GAD 抗体の測定は有用ですが、白人 1 型糖尿病の 5-10% は膵島関連自己抗体が陰性のため、抗 GAD 抗体が陰性であっても 1 型糖尿病の可能性を除外することはできません。

今回のコンセンサスレポートでは、成人発症糖尿病で 1 型糖尿病が疑われる症例、すなわち① 35 歳未満発症、② BMI 25 kg/m² 未満、③ 体重減少、④ ケトアシドーシス、⑤ 随時血糖 360 mg/dL 以上、などを有する場合には、

1 型糖尿病を疑い抗 GAD 抗体を測定することが奨励されています。抗 GAD 抗体が陰性の場合にはさらに IA-2 抗体および ZnT8 抗体を測定し、陽性であれば 1 型糖尿病と診断します。

なお膵島関連自己抗体が陰性であっても、随時 C-ペプチド値が 0.6 ng/mL 未満なら 1 型糖尿病、0.6-1.8 ng/mL であれば 5 年以内に再検査、1.8 ng/mL 以上であれば 2 型糖尿病と診断するとされています。35 歳未満では MODY など単一遺伝子の異常による糖尿病を除外診断します。

◆ 成人 1 型糖尿病の治療

管理目標は個々の患者の罹病期間、年齢、予後、重症低血糖の有無、合併症の状態等により設定します。一般に、HbA1c 7% 未満、持続皮下糖濃度測定 (CGM) を使用している場合はグルコース値が 70-180mg/dL である時間の割合 (time in range) を全体の 70% 以上、70 mg/dl 未満を 5% 未満 (うち 54 mg/dl 未満を 1% 未満)、180 mg/dL 以上 (time above range) を 30% 未満 (うち 250 mg/dL 以上を 5% 未満) とすることを目標としますが、さらに高齢者では低血糖を 1% 未満にすることが推奨されています。インスリン療法ではハイブリッドクローズドループを利用したインスリンポンプ療法が利便性、低血糖予防の上でもっともよいとされていますが、価格が高いのが難点です。持効型インスリンと超速効型またはウルトラ超速効型インスリンによる強化療法が標準的で、NPH 製剤や regular インスリンは利便性と低血糖予防の上ではやや劣ります。

◆ おわりに

その他、膵臓・膵島移植、SGLT2 阻害薬など他の薬剤による治療の可能性、各ライフス

次ページに続く

糖尿病センターからのお知らせ

2022年4月1日現在

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
初診	◆小林 浩子	◆大屋 純子	◎三浦 順之助	★中神 朋子	★馬場園 哲也	◎柳澤 慶香
午前	再診 ★馬場園 哲也 ★中神 朋子 ◆花井 豪 菅野 宙子 大澤 真里 (第2,4週) 武藤 和子 ◆大屋 純子 高崎 圭子 山本 由衣	★馬場園 哲也 菅野 宙子 ◆小林 浩子 高木 聡 東 晴名 志村 香奈子 (第2,4週)	★中神 朋子 金室 麗子 鈴木 奈津子 石澤 香野 高山 真一郎 (第2,4週) 長谷川 夕希子 井出 理沙 (第3週) 東谷 紀知子 (第1週)	◎三浦 順之助 (第1,3,5週) ★佐藤 麻子 ◆小林 浩子 哲翁 たまき ◆大屋 純子 神山 智子 高崎 圭子 山本 由衣 寛重 真紀 (第2週) 手納 信一 (第2週) 田中 瑞保 (第1,3,5週) 東 晴名 (第1,4週) 近藤 有一郎 (第1,4週) 保科 早里 (第3週)	★岩崎 直子 坂口 佐知代 (第2週) ◆大屋 純子 吉田 直史 保科 早里 加藤 ゆか 横山 陽一 (第3週)	吉田 宣子 (第2,4週) 高木 聡 吉田 直史 伊藤 新 (第2,4週) 寛重 真紀 (第2,4週) 渡部 ちづる (第1週) 田中 紗代子 (第2,4週) 東 晴名 神山 智子
	専門 外来	〈フットケア〉 井倉 和紀	〈肥満症〉 ★中神 朋子 〈フットケア〉 井倉 和紀	〈腎臓〉 ◆花井 豪	〈ポンプ・CGM 外来〉 ◎三浦 順之助 (第2,4週) 〈フットケア〉 加藤 ゆか 〈移植外来〉 入村 泉	〈フットケア〉 井倉 和紀
午後	再診 ◆小林 浩子 佐藤 明子 長谷川 夕希子 麻沼 卓弥 (第2,4週)	★馬場園 哲也 ◎三浦 順之助 大武 幸子 (第3週) 東 晴名	金室 麗子 ★佐藤 麻子 (第1,3週) 鈴木 奈津子 ◆花井 豪 高木 聡 石澤 香野 吉田 直史 加藤 ゆか	哲翁 たまき 長谷川 夕希子 甘楽 麗香 (第2,4週) 高崎 圭子 田中 瑞保 (第2,4週)	◇長谷 美智代 朝長 修 ※内潟 安子 (15:30~ 16:30) 品田 雅博 (第2,4週) 尾形 真紀子 (第1,3週) 東 晴名 滝田 美夏子	
	専門 外来	〈妊娠〉 ◎柳澤 慶香	〈神経〉 高山 真一郎	〈フットケア〉 井倉 和紀 〈妊娠〉 ◎柳澤 慶香	〈腎臓〉 ★馬場園 哲也 (第1,4,5週)	
		〈女性科・内科〉 ★中神 朋子 〈透析予防指導〉 ◆花井 豪		〈特診〉 ★馬場園 哲也	〈特診〉 ※内潟 安子	〈特診〉 ※内潟 安子 (11:00~ 12:00)

★：教授 ※：特任教授 ◎：准教授
◆：講師 ◇：准講師



お知らせ

QRコードからご登録いただくと2か月毎にDiabetes Newsを配信します。

※ホームページで本誌が読めます
●東京女子医科大学糖尿病センターのホームページ
<http://twmu-diabetes.jp/>に、
DIABETES NEWSのバックナンバーが掲載されています。

ページにおいて注意すべき点、心理社会的な問題、飲酒や運動など日常生活における注意など、多くのテーマが36ページにもわたって解説されています。成人1型糖尿病のすべて

の方に適切な治療を提供するためのエビデンスを蓄積し、必要な時に手を差し伸べることができる、患者に寄り添う医療を提供すべきである、とまとめられています。