

The Specialists

東邦大学医療センター大橋病院
腎臓内科

はやし とし ひで
講師 林 俊 秀



糖尿病性腎症における最新治療

はじめに

糖尿病人口は増加傾向にあり、2045年には全世界で約6億2,900万人に及ぶことが試算されています。現在、糖尿病性腎症は透析導入に至る慢性腎臓病のうち最も多い疾患であり、腎症の発症および進展抑制を見据えた治療戦略が課題となります。これまで腎症に対して血糖降下療法をはじめ、レニン-アンジオテンシン系抑制薬を中心とした降圧療法が行われてきましたが、微量アルブミン尿を有する患者の割合は低下している一方で、腎機能障害を有する患者の割合は増加していることも指摘されています。

近年登場したSGLT2阻害薬（Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor）は、尿糖排泄促進による血糖降下作用を有する経口薬であり、大規模臨床試験において心血管疾患の発症のみならず、腎症の進展を抑制することが報告されました。血糖コントロールによる腎保護効果は腎症前期および早期腎症期において明らかですが、顕性腎症期以降においては限定的であり、SGLT2阻害薬は新たな腎保護薬として注目されています。

SGLT機能とSGLT2阻害薬の薬理作用

陸上哺乳類は生命維持のため重要な栄養素であるブドウ糖と、重力に抗する血圧維持のため必須となる細胞外液の主たる陽イオンであるNa⁺喪失を防ぐため、腎臓の近位尿細管管腔側に発現しているNa⁺/グルコース経輸送体であるSGLTにより、ブドウ糖とNa⁺を再吸収する機構を有しています。尚、原尿中のブドウ糖のうち約90%が、近位尿細管のS1およびS2セグメントに存在するSGLT2により再吸収されます。糖尿病患者では血糖上昇と糸球体過剰濾過により尿中のブドウ糖排泄が増加するのに伴い、尿細管においてSGLTを介するブドウ糖再吸収が亢進しています。SGLT2阻害薬は尿細管管腔側からSGLT2と結合し、ブドウ糖とNa⁺の再吸収を抑制します。

大規模臨床研究で証明された腎保護効果

米国では新規糖尿病治療薬に関して、心血管疾患に対する非劣性試験が義務づけられていることから、いくつかの大規模臨床研究が行われましたが、SGLT2阻害薬は心血管疾患の発症のみならず、サブ解析において腎症の進展を抑制することが

報告されました。こうした中、顕性腎症期以降の2型糖尿病患者を対象に、SGLT2阻害薬であるカナグリフロジンの腎保護効果を検証することを主要評価項目としたCREDESCENCE試験（N Engl J Med 2019）が発表され、腎機能低下例においてもSGLT2阻害薬は腎予後を改善することが明らかにされました。この結果を踏まえて、米国糖尿病学会のposition statementでは、eGFR 30ml/分/1.73m²以上、とくにアルブミン尿 300mg/g Cr以上の患者においてSGLT2阻害薬の使用を推奨しています（Diabetes Care 2019）。

基礎研究で示唆される腎保護メカニズム

SGLT2を用いた基礎研究において、血糖降下作用とは独立した腎保護メカニズムが示唆されています。糖尿病性腎症における蛋白尿の原因として、糸球体過剰濾過による糸球体高血圧が挙げられます。SGLT2阻害薬を投与すると近位尿細管におけるNa⁺再吸収の抑制に伴い、遠位尿細管に到達するNa⁺およびCl⁻量が増加しますが、その情報は緻密斑を介して糸球体に伝達され、輸入細動脈の拡張を軽減する結果、糸球体内圧は減少することが考えられています。実際にKindokoroらは1型糖尿病モデルマウスを用いた検討で、SGLT2阻害薬により輸入細動脈径は減少することを明らかにしました（Circulation 2019）。実際に臨床現場では、SGLT2阻害薬を開始した早期にinitial dipと呼ばれるeGFR値の低下を経験します。

おわりに

糖尿病性腎症における最新治療として、SGLT2阻害薬について概説しました。糖尿病性腎症をはじめとする慢性腎臓病の早期対策には、ネットワークによる地域に根付いた病診連携が重要と考えます。私たちは近隣におけるかかりつけの先生方と基幹病院の腎臓専門医または代表者と関係団体の協働による取り組みを目的として、2018年に「CKD対策ネットワーク」（病院ホームページをご参照ください）を立ち上げました。診療方針（併診希望・逆紹介希望など）をお伺いしながら、かかりつけ医の先生方と各病院の二人主治医制度を進めていきたいと考えています。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

外来診療日：土曜午前

診療のご予約は・・・

病診連携部門あてに「診察・検査FAX予約申込書」をお送り下さい。

病診連携連絡先

病診連携部門

TEL: 03-3481-7385 FAX: 03-3468-6191



東邦大学
医療センター | 大橋病院
Toho University Ohashi Medical Center

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36 電話 03-3468-1251
http://www.ohashi_med.toho-u.ac.jp/
携帯用サイト http://www.ohashi_med.toho-u.ac.jp/m/

