

特集 糖尿病腎症の診断と治療 Up To Date

IV. 糖尿病腎症克服に残された課題へ挑戦

インクレチン
関連薬への期待高垣雄太¹⁾，金崎啓造^{1, 2)}，古家大祐^{1, 2)}1) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学
2) 金沢医科大学 先制分子食料科学寄附講座

糖尿病に関連する腎疾患は世界的に重要な問題であり，国際糖尿病連盟（IDF）によると糖尿病患者の3割に何らかの病期の腎症が合併する。血糖コントロール，レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬を用いた血圧管理，スタチンを用いた脂質管理などの糖尿病に対する治療戦略が確立していくなかでも，本邦において最近20年近く糖尿病腎症は透析導入となる一番の原因疾患である。糖尿病腎症の成因・発症進展機構の詳細はいまだ不明なことも多く，既存の治療では腎症の発症・進行抑制に関しては不十分である。インクレチン関連薬は2009年に臨床に登場して以来，急速に普及し今日の糖尿病治療において中心的な存在になりつつある。インクレチン関連薬はその血糖低下作用に加えて，多彩な膵外作用が報告されており，腎臓・心臓・脳神経系においてはその臓器保護作用にも注目が集まり，現在多くの研究がなされており，糖尿病腎症の発症・進展抑制においては理論的な治療戦略と考えられる。

今回は，糖尿病腎症における線維化のメカニズムについて最近の知見，治療戦略を含めた今後の展望についてインクレチン関連薬を中心として，筆者らが関与してきた研究成果を含めて紹介する。

糖尿病患者で一度，腎機能が悪化し始めると腎合併症のみならず，心・大血管合併症の頻度も増加する²⁾。腎症の克服は糖尿病研究の重要なテーマであり，病期進行に関係する分子機構の詳細な検討が必要である。腎症の病因として多くの学説が唱えられているが，個々の理論では説明できないことも多々存在する。

血糖値の正常化は重要な糖尿病治療のひとつである。実際，糸球体硬化を伴う腎症患者に腎移植を行うと腎糸球体硬化および線維化の改善を認めるとの報告が存在する。ただし，この変化には10年近くの歳月が必要であるとされている³⁾。しかしながら，血糖の正常化を目指し行われたACCORD試験で明らかとなったように，厳格な血

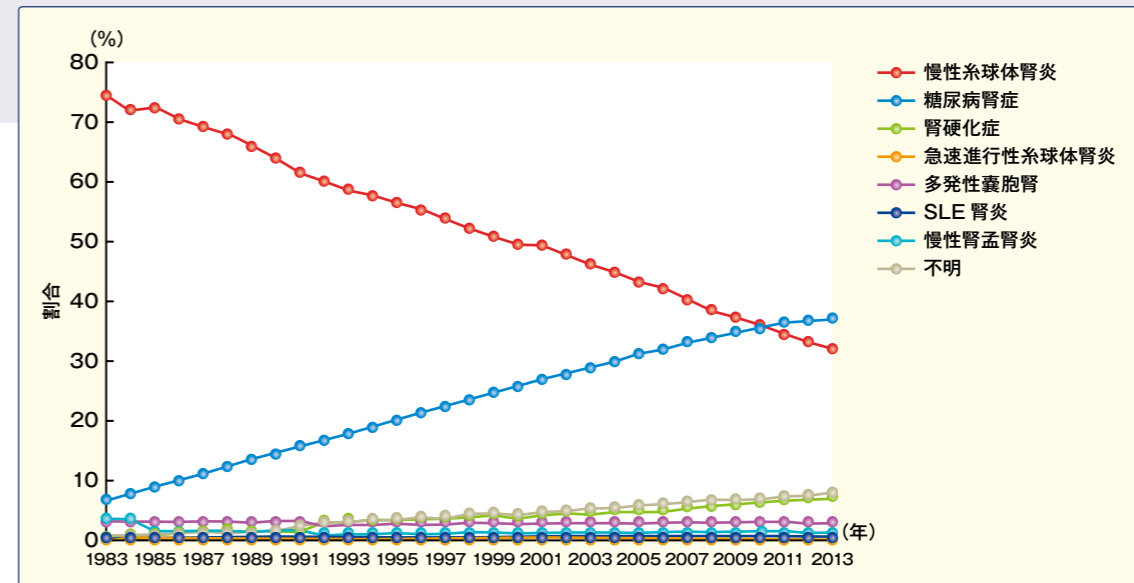


図1 本邦の透析患者における主要疾患の割合推移(文献1)

現在透析の新規導入原因は15年連続糖尿病が1位であり，透析患者における糖尿病患者が占める割合は2011年に初めて，透析学会の集計開始以来第1位であった慢性糸球体腎炎を上回りトップとなった。

糖コントロールは予後改善が認められないばかりでなく重症低血糖発作の頻度を増加させ死亡率の上昇に寄与した⁴⁾。また，厳格な血糖コントロールは尿アルブミン値の増悪を抑制する一方で，臨床腎臓病のアウトカムには有意な差を認めないとの報告もある⁵⁻⁷⁾。ゆえに現在の医療技術では血糖の適切な管理に加えて新規の合併症予防の治療戦略が必要なのは明らかである。

尿アルブミンや尿蛋白は尿細管のアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 活性化や炎症経路を介して腎症進行に関与する。RAS阻害薬を用いた治療では尿蛋白を減少させ腎保護に働くとの報告がある⁸⁾。また，糸球体内圧上昇は腎症の発症・進展の原因になりうる。ACE阻害薬 (ACE-I) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は尿蛋白を減少させるのみでなく血圧のコントロールを行い病期の進行を緩徐にする。しかし，腎障害を伴う糖尿病症例の約30%は尿蛋白を認めないことから，他の経路を介した機序が示唆され，最近の臨床試験でも強力なRAS阻害の重要性に疑問がもたれている。FujitaらはARBに加え，dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害を行うことで早期の腎症患者の尿アルブミン値を減少させることを報告した⁹⁾。近年，インクレチン関連薬の多面的な作用について注目が集まっており，インクレチン関連薬についての最

近の知見も含め紹介する。

インクレチン関連薬

インクレチンホルモンは消化管から栄養素（主にグルコース・脂質）が吸収された際消化管から分泌され，膵β細胞からのインスリン分泌を促すホルモンの総称で，小腸上部のK細胞から分泌されるGlucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) や小腸下部のL細胞から分泌されるGlucagon-like peptide-1 (GLP-1) が知られている。血中に分泌されたインクレチンホルモンはペプチド分解酵素であるDPP-4によりすみやかに分解される。インクレチンホルモンはグルコース依存性に膵β細胞からのインスリン分泌を促し，現在GLP-1受容体作動薬およびDPP-4阻害薬がインクレチン関連薬として臨床利用されている。

2009年末に，日本で初めてのインクレチン関連薬としてDPP-4阻害薬であるシタグリブチンが上市し，5年が経とうとしている。DPP-4阻害薬はインスリン分泌増強作用をもつGLP-1を含むインクレチンホルモンを分解するDPP-4

はじめに

本邦において，糖尿病腎症(腎症)は1998年より新規透析導入となった患者数の43.8%を占め第1位であり，第2位の慢性糸球体腎炎の18.8%と比較してもかなりの割合を占める。2011年からは全透析患者のなかで腎症の患者が占める割合も1位となっている(図1)¹⁾。腎症により透析中の患者は10万人を上回り，さらに患者1人あたりの人工透析にかかる費用は年間約500万円と高額であるため医療経済面でも重大な問題である。