

SU薬	グリメピリド グリクラジド	禁忌	禁忌
グリニド系	レバグリニド	慎重投与	慎重投与
	ナテグリニド	禁忌	禁忌
	ミチグリニド	慎重投与	慎重投与
ビグアナイド	メトホルミン	禁忌	禁忌
チアゾリジン系	ビオグリタゾン	禁忌	禁忌
DPP-4 阻害薬	シタグリブチン	減量	減量
	ビルダグリブチン	減量	減量
	アログリブチン	減量	減量
	リナグリブチン		
	テネリグリブチン		
	アナグリブチン	減量	減量
	サキサグリブチン	減量	減量
α-グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース		
	ボグリボース		
	ミグリトール	慎重投与	慎重投与
SGLT2 阻害薬		効果の発揮が期待できない可能性	禁忌
腎機能	GFR (ml/分/1.73 m ²) GFRステージ	<30 4	<15 5

図1 腎不全期における経口糖尿病治療薬

では、その選択に十分な注意が必要である。同病期においては、スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬は原則禁忌、一方で、DPP-4阻害薬は用量調整が必要な薬剤があるものの、すべての薬剤で投与が可能である(リナグリブチン、テネリグリブチンは用量調節不要、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、アナグリブチン、サキサグリブチンは用量調節を要する)。α-グルコシダーゼ阻害薬は、ミグリトールが慎重投与である以外は他の2剤で投与可能、またグリニド系薬のうちレバグリニドおよびミチグリニドは低血糖に注意しつつ慎重に投与することが可

能である(図1)。なお腎不全期におけるSGLT2阻害薬は尿糖排泄促進を介した血糖降下の効果が不明であるため高度の腎機能低下例では原則として用いない。現在のところ腎症の発症・進展抑制効果に対するそれぞれの糖尿病治療薬間の優劣は明らかにされていないため個々の糖尿病の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し、血糖コントロールに努める。一方で、近年、糖尿病治療薬のなかでSGLT2阻害薬ならびにインクレチン関連薬(DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬)の腎保護効果についてのエビデンスが種々の臨床研究の結果から蓄積されつつある。これら

の糖尿病治療薬は血糖の改善効果のみならず、血糖改善とは独立した腎保護効果も期待されるが、今後さらなる詳細な分子機序の解明が必要である。本稿では、糖尿病合併CKDに対する経口糖尿病薬として、SGLT2阻害薬およびDPP-4阻害薬についての腎保護効果に関する最近の臨床研究・試験の報告を中心に概説する。

SGLT2阻害薬の腎保護効果

エンバグリフロジン

EMPA-REG OUTCOME試験

EMPA-REG OUTCOME試験は、心血管疾患のリスクが高い2型糖尿病患者において、標準治療へのエンバグリフロジンの追加は心血管疾患による死亡、心血管疾患および全死亡の発症率を有意に低下させるという結果を示し、糖尿病診療に多大なるインパクトを与えた⁵⁾。エンバグリフロジンの腎保護効果は、同試験における事前設定二次アウトカム(腎アウトカム)として解析された⁶⁾。対象患者は、心血管疾患の既往を有しeGFR \geq 30 ml/分/1.73 m²の2型糖尿病患者7020人である。本試験では、エンバグリフロジン10 mg:25 mg:プラセボ=1:1:1にランダム化が行われたが、腎アウトカムでは、エンバグリフロジン10 mgと25 mg投与群を統合して解析が行われた。平均治療期間2.6年、平均観察期間は3.1年である。試験開始時の腎機能および微量あるいは顕性アルブミン尿を有する割合は、それぞれeGFR 45~60 ml/分/1.73 m²:17.8%、30~44 ml/分/1.73 m²:7.7%、微量アルブミン尿:28.7%、顕性アルブミン尿:11.0%であった。顕性腎症の発症[尿アルブミン/クレアチニン(Cr)比(UACR)>300 mg/g Cr]、eGFRが45 ml/分/1.73 m²以下となり血清クレアチニン値が倍化する、腎代替療法の導入、腎疾患による死亡の4つのアウトカムを“腎症の発症・進展”として、

Cox比例ハザードモデルによる解析が行われた。その結果、エンバグリフロジンの標準療法への追加治療がプラセボ群と比べて腎症の発症・進展を39%、顕性アルブミン尿への進行を38%、血清クレアチニン値の倍化を44%、腎代替療法の導入を55%減少することが示された。しかし腎症を伴わない患者が早期腎症(UACR \geq 30 mg/g Cr)を発症するリスクはエンバグリフロジン投与群とプラセボ群間で有意な変化を示さなかった。さらに腎機能については、プラセボ群ではeGFRが経時的に緩やかに低下するのに対して、エンバグリフロジン投与群では、投与量(10 mgあるいは25 mg)にかかわらず、一過性にeGFRが2~3 ml/分/1.73 m²低下するが、その後回復傾向を示し、最終的にプラセボ群に比べてeGFRの経時的な低下を抑制した。また同試験に参加した対象者の80.7%は、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬が処方されていたが、同治療薬に上乗せした場合でもエンバグリフロジンの腎に対する保護効果が認められた。なお種々の有害事象については試験開始時の腎機能の程度を問わずエンバグリフロジン投与群とプラセボ群との間で差を認めなかった。

さらに同試験に対する探索的解析として、ベースラインにおけるUACRの区分(正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿)によるエンバグリフロジンのUACRの低下効果およびeGFRの変化の差異を検証した結果が報告されている⁷⁾。エンバグリフロジン群(10 mg、25 mg投与群を統合)では、ベースラインにおけるUACR区分にかかわらず、12週後からプラセボ群よりUACRの有意な低下を示し[それぞれ正常アルブミン尿:-7%、p=0.013 vs プラセボ、微量アルブミン尿:-25%、p<0.0001 vs プラセボ(図2-A)、顕性アルブミン尿:-32%、p<0.0001 vs プラセボ(図2-B)]、その低下は164週後においても維持されていた(それぞれ正常アルブミン尿:-13%、p=0.0072 vs プラセボ、微量アルブミン尿:-30%、p<0.0001 vs プラセボ、顕性アルブミン尿:-32%、p=0.0020 vs プラセボ)。また、48ヵ月における微量ア