

## 慢性腎臓病について（その5）

## 10) CKDを伴う糖尿病治療薬について

基本的な治療薬は一般の糖尿病患者に利用される糖尿病治療薬になります。ただし腎排泄型の糖尿病薬は腎機能の低下状態によっては減量や禁忌になっていますので注意が必要です。また副作用の低血糖は9)でも記しましたが1回でも起こすとリスクと考えたフォローが必要です。

①ビグアナイド系薬（メトホルミン「メグロ<sup>®</sup>他」）

- 一般に糖尿病治療薬の第一選択薬の位置づけになっていますが、糖尿病治療ガイド(2022-2023)を見ても第一選択薬であるとの記載はありません。旧来より第一選択薬として利用されてきたスルホニルウレア系薬(グリペングラミド「オイグル<sup>®</sup>」、(グリクラシド「グリミク<sup>®</sup>」、グリメピリド「アミール<sup>®</sup>」)と比較すると以下のような違いがあるとされています。

分類	HbA1c 低下作用	低血糖リスク	体重
ビグアナイド薬	強い	少ない	不変～減少
スルホニルウレア薬	強い	中等度	増加

つまりHbA1cを下げる効果はスルホニルウレア系薬なみに強いとされながら低血糖のリスクが少ない特徴が挙げられるので今では第一選択薬として利用されているのだと思われます。

## 【良い点】

- \* 3大合併症予防効果以外に大血管症の死亡減少効果のエビデンスがあります(UKPDS 研究)。
- \* 用量依存的にHbA1cを低下させます。

## 【悪い点】

- \* 用量依存的に下痢、悪心など消化器系副作用頻度が上がります。
- \* 警告対象の乳酸アシドーシスの副作用があり、その発現が用量依存ではない点に注意が必要。
  - ☛つまり、どの用量でも起こりうるという意味になります。
- \* 腎機能低下によって1日最高用量に制限があり標準化eGFR 30未満では禁忌です。

## ②ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）4阻害薬

- 本成分は血糖値に応じた膵臓からのインスリン分泌をするという特徴があるため比較的low血糖を起こしにくい糖尿病薬の位置づけになります。現在9成分の製剤がありますが、このうちテネリグリプチン(テリア<sup>®</sup>)は肝腎両排泄型と考えられ腎機能低下に伴う投与制限はなく、リナグリプチン(トラゼンタ<sup>®</sup>)は胆汁排泄型で腎機能低下に伴う用量変更はありません。
- その他の成分については腎機能低下に伴う何らかの用量・用法上の注意があります。

## ③ナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2阻害薬

- 本成分は近位尿細管のSGLT2を阻害して尿中のブドウ糖の再吸収を抑制して血糖値を下げます。ビグアナイド薬と同様にインスリンに依存せず血糖低下が期待できる位置づけになります。
  - ☛近位尿細管には2種類のSGLTが存在していますがSGLT2は90%、SGLT1が10%の割合なので本成分はSGLT2を選択的に阻害するためかなりの量のブドウ糖が再吸収されなくなります。
- 最近ではSGLT2阻害薬が糖尿病の合併の有無を問わずCKD患者に積極的に投与されるようになってきましたが、その背景には複数の臨床試験でアルブミン尿の抑制効果を伴う腎保護作用が示されていることが挙げられます。
  - ☛現在(2024年5月)、CKDに適応を持つSGLT2阻害薬は、ダパグリフロジン(フォシーガ<sup>®</sup>)、カナグリフロジン(カガール<sup>®</sup>：ただし2型糖尿病合併)、エンパグリフロジン(ジャディアンス<sup>®</sup>)

・ SGLT2阻害薬を新規に投与した際に現われるeGFRの一時的な低下を**eGFRのイニシャル・ディップ**（詳細は13項で言及）と呼んでいます。開始前の**10～30%低下**する例が多く、**2ヵ月程度で回復**し、その後維持されるとされています。従って早期（2週間～2ヵ月程度）にeGFRを評価することが望ましく、2ヵ月を超えてもeGFRが低下している症例はイニシャル・ディップとは考えにくいのでSGLT2阻害薬の効果は無いと判断するべきでしょう。

☛ SGLT2阻害薬はeGFRが低下するほど効果が発揮できなくなるので、どこまで腎機能が低下したかの把握が必要になります。日本腎臓学会が出した recommendation(2022年11月)では標準化eGFRが15未満になった場合には新規の患者には投与せず、継続投与の患者では副作用に注意しながら継続するとあります。

・ 一方でナトリウムとブドウ糖の尿細管での濃度が高くなるため浸透圧の効果で尿細管細胞内の水が再吸収されにくくなり、さらに体内の水分の尿細管つまり尿中への移行が進み浮腫の改善効果(利尿効果)も期待できます。その結果として左室駆出率の低下した慢性心不全患者で心血管イベントを改善したという臨床試験結果があり一部の薬は心不全の適応症をもっています。

☛ 現在(2024年5月)、慢性心不全に適応があるSGLT2阻害薬はダパグリフロジン(フォセガ®)とエンパグリフロジン(ジャディアンス®)の2成分になります。

**\* SGLT2阻害薬の主な副作用は下記になります。**

#### ・ 尿路感染症と性器感染症

ブドウ糖が尿糖として多く排泄されるためそのブドウ糖が細菌等の栄養源になります。性器付近にいる細菌等が上行して尿路感染症を引き起こしたり、性器周辺に感染症を引き起こしたりします。性器付近を清潔に保つような配慮が必要になります(特に在宅療養でおむつをしている人等)。なお学習会では尿路感染よりも性器感染症が多いという報告を紹介しました。

#### ・ 脱水

利尿効果を持つため脱水を起こしやすい高齢者には注意が必要ですが、学習会時では意外と頻尿などを訴える患者は少ないとの話だったと記憶しています。重大な副作用の一つでもあり、最近の夏は酷暑が多く、今年も例外では無いと予想されるので注意は必要で、次のケトアシドーシスとの関連も含めて考慮すべきと思われます。

#### ・ 糖尿病性ケトアシドーシス

インスリンの絶対的欠乏で起こりやすく本来は高血糖を示すのですが、SGLT2阻害薬服用中は尿糖排泄増加により血糖があまり上昇せずに**正常血糖値でのケトアシドーシス**を起こす特徴があります。初期症状の「悪心・嘔吐、食欲減少、腹痛、口渇、倦怠感、呼吸困難」等を注意深く観察する必要があります。さらに前項の脱水にも注意が必要になります。

☛ インスリンの作用不足でエネルギー源のブドウ糖を細胞内に取り込むことが出来ず、代わりに脂肪酸をエネルギー源として利用しようとします。すると脂肪酸の代謝過程で生じるアセト酢酸、βヒドロキシ酪酸の酸性物質が血中に大量に入って血液が酸性になりアシドーシスを起こし、重度の場合は意識障害や昏睡を起こしてしまいます。(続く)

参考資料：

糖尿病治療ガイド2022-2023、日本腎臓学会講演内容2023年、長澤將著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、その他CKDガイド(2023年版、2012年版)、アステラス製薬ホームページ「スーグラ®」、CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関する recommendation(2022年：日本腎臓学会)