

インクレチン関連薬と糖尿病治療の最近の話題

石垣 泰

平成 24 年 12 月 2 日/宮城県「第 41 回宮城県腎不全研究会」

はじめに

我が国の糖尿病有病者の増加とともに、糖尿病性合併症の増大は大きな社会問題となっており、腎機能障害を有する糖尿病患者の管理の重要性が増している。腎機能障害の進行を食い止めるために、糖尿病治療薬を的確に使用し良好な糖尿病コントロールを目指すなければならない。

1 高度腎障害における糖尿病治療の問題点

腎機能障害をともなった糖尿病症例に対する血糖管理にはいくつかの特有の問題点が存在する。まず、腎機能障害の進行とインスリン抵抗性増大が相関することが知られている。さらに腎障害が進行すると、腎排泄の薬剤やインスリンのクリアランスが低下するため、血中濃度が増大しやすいことから低血糖のリスクが増大する。腎障害の進行に伴って腎臓からの糖新生が低下してくることも一因である。一方で、腎障害が進行すると蛋白制限が必要となることが多く、それまで糖尿病のために遵守してきたカロリー制限食と相反することがあり混乱を招く。

血糖コントロール指標の HbA1c は、貧血やエリスロポエチン製剤投与下では赤血球寿命が短縮しているため偽性低値を示すことがあり、グリコアルブミンが腎障害における血糖コントロールの指標として推奨されることが多い。

高血糖の場合は透析中に血糖低下がみられることがある反面、インスリンが透析膜に吸着された場合には

血糖値は上昇するため、血糖変動の予測が立てにくい。透析患者においても高血糖は生命予後の予測因子であり、血糖管理の意義は大きいと考えられる。

CKD グレード 4 以降で使用できる糖尿病治療薬は少ない。スルホニル尿素剤は遷延性低血糖、ビグアナイド[®]薬は乳酸アシドーシスのリスクのため使用禁忌となっている。チアゾリジン誘導体は欧米では透析患者に対しても用いられているが、日本では禁忌である。従来[®]の経口剤の中では、体内への吸収率の低い α グルコシダーゼ阻害薬と作用時間の短い速効型インスリン分泌促進薬が使用可能であるが、血糖低下作用は弱い。3 年前から国内で使用可能となった DPP 4 阻害薬は比較的腎障害においても処方しやすい薬剤で、腎障害に対する糖尿病治療薬として重要な位置づけになろう。

腎障害を伴う糖尿病治療の中心はインスリンであるが、透析患者など高度腎機能障害における治療法のスタンダードは確立しておらず、超速効型インスリンや持効型インスリンが適宜使い分けられているのが現状である。

2 インクレチン関連薬

インスリン分泌作用を持つインクレチンは、食事内容物の腸管通過によって分泌されるものの、血中に存在する分解酵素 DPP 4 によって数分で不活化してしまうことが治療に向けての大きな問題点であった。この DPP 4 のはたらきを阻害することで、インクレチンの作用を持続させる経口薬が DPP 4 阻害薬であり、DPP 4 の作用を受けにくい構造を有しながら GLP-1

受容体に作用する注射薬が GLP-1 受容体作動薬である。

インクレチン関連薬の優れた点は、まず単剤では低血糖を引き起こす危険が少なく、減量効果が期待されることである。また食後のインスリン分泌低下改善作用が主であることから、日本人の病態に合った治療薬であるといえる。どの薬剤と併用しても確実に血糖改善が得られ、薬剤によって併用可能薬の制限はあるものの、単独投与でも他剤への上乗せでも 0.5~0.9% 程度の HbA1c 低下が期待できる。一方、注射剤である GLP-1 受容体作動薬は GLP-1 作用を強く発揮することから、DPP 4 阻害薬に比較して HbA1c 低下作用が 0.5~2% と大きく、体重減少も期待されることが利点である。

インクレチン関連薬には、これまでの糖尿病治療に上乗せすることでコントロールを改善させる効果と、これまでの糖尿病治療にはみられなかった新しい作用の双方が期待される。

3 持続血糖モニタリング

最近の糖尿病臨床における大きな話題の一つは、持

続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring; CGM) の保険収載である。これまで、インスリン治療患者は自己血糖測定機を用いて、1日1~4回程度の血糖を測定し、治療の適正化や低血糖回避に役立ってきた。しかしながら、こうした数回の血糖測定では測定時刻の“点”として血糖値を評価するため真の血糖の流れを見ることはできない。CGMでは、5分ごとに皮下浸出液のブドウ糖濃度を測定するため、血糖変化を“線”として捉え、血糖変動全体を把握することができる。本装置の使用が認可される医療機関は限られるが、予想以上に上昇する食後高血糖の評価や、気づかれていなかった夜間低血糖の評価でき、高度腎障害を有する糖尿病患者においても安全な血糖管理を行ううえで、試行する価値の高い検査であると考えられる。

おわりに

血糖管理のみならず、血圧管理や蛋白制限を中心とした食事療法に関しても積極的に取り組み、腎障害の進行が認められた場合には、腎臓専門医への相談のタイミングを逸しないことが大切である。

* * *