

特集：糖尿病性腎症

糖尿病性腎症：治療の進歩

Diabetic nephropathy: advances in treatment

北田宗弘 古家大祐

Munehiro KITADA and Daisuke KOYA

はじめに

糖尿病性腎症(以下、腎症)は、進展すると末期腎不全へと至る慢性腎臓病(CKD)の主たる原因疾患である。わが国では、腎症を原疾患として透析療法が必要となる患者数は増加の一途をたどり、1998年以降、慢性糸球体腎炎を抜いて新規透析導入の原因疾患の第1位[43.7%, 16,072人(2015年末日本透析医学会データより)]となっている。ここ数年その患者数は横ばいとなっているが、これまで腎症の発症・進展を阻止すべく行われてきた多くの基礎的・臨床的研究の成果によるものかどうか、また横ばいから減少に転じるかどうか、今後の推移を観察する必要がある。

本稿では、腎症に対する治療の進歩として、腎症の発症・進展阻止に対する血糖および血圧コントロールと有用性を示しうる薬剤について、また、現在のところ腎症のみならず心血管疾患の発症を阻止すべく推奨されている包括的治療(食事・運動療法、適切な薬物を用いた血糖・血圧コントロールなどを含む)の意義について、さらに、現在臨床試験が進行中の腎症治療薬として期待される新規薬剤について概説したい。

血糖コントロールおよび糖尿病治療薬の腎症抑制効果

高血糖の持続が腎症を含む糖尿病合併症の発症・進展に最も寄与しているため、血糖コントロールは糖尿病ならびに腎症に対する治療の基本である。これまでに行われてきた1型あるいは2型糖尿病を対象とした大規模臨床研究は、早期腎症の発症阻止あるいは早期腎症から顕性腎症への進

展阻止に対する厳格な血糖コントロールの有効性を明確に示している¹⁾。近年の糖尿病治療薬の進歩は著しいが、腎症を有する糖尿病患者における糖尿病治療薬の選択は、個々の患者における糖尿病の病態を考慮しつつ、低血糖を生じないように注意を払い、腎症病期、特に腎機能に応じて行う必要がある。現在のところ、腎症の発症・進展抑制効果に対する糖尿病治療薬間の優劣は明らかにされていないが、糖尿病治療薬のなかでインクレチン関連薬(DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬)ならびにSGLT2阻害薬の腎保護効果についてのエビデンスが大小の臨床研究の結果から蓄積されつつある^{2,3)}。特に2016年相次いで発表されたSGLT2阻害薬エンパグリフロジンとプラセボの心血管疾患の発症率および死亡率に対する影響を比較することを目的としたEMPA-REG OUTCOME試験および腎アウトカムに関するサブ解析結果は、エンパグリフロジンの有意な心血管ならびに腎保護効果の可能性を示し、今後の糖尿病および腎症治療を考えるうえでわれわれに多大なるインパクトを与えた^{4,5)}。

SGLT2阻害薬の腎症抑制効果

EMPA-REG OUTCOME試験におけるサブ解析の結果⁵⁾

対象患者数は7,020例、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eGFR45～60 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%, 平均治療期間2.6年、平均観察期間は3.1年であった。顕性腎症の発症[尿アルブミン/Cr(UACR) > 300 mg/gCr], 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、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、エンパ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%減少させたことが示された。しかし、腎症を伴わない患者が早期腎症(UACR \geq 30mg/gCr)を発症するリスクはエンパ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したのに対して、エンパ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低下したが、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。同試験に参加した対象者の80.7%は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パグリフロジンの腎に対する保護効果が認められた。また、試験開始時の腎機能がeGFR \leq 59 mL/分/1.73 m²、あるいは顕性アルブミン尿を有する対象者についてのpost hoc解析による評価においても、エンパグリフロジン投与群は、試験開始時における腎機能の低下もしくはアルブミン尿の程度にかかわらず腎アウトカムのリスク低下を示した。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パ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。

以上のように、エンパグリフロジンは心血管疾患のリスクの高い2型糖尿病患者における腎症の進展を抑制する効果を有する可能性が示されたが、他のSGLT2阻害薬であるカナグリフロジンの腎イベントをエンドポイントとする臨床試験CREDESCO[Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (NCT02065791)]もまた2014年より進行中である⁶⁾。同試験は、CKDステージ2あるいは3のアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を最大量投与されている顕性アルブミン尿を有する2型糖尿病患者(約4,200例)を対象に、カナグリフロジン(100 mg/日66カ月)を投与し、末期腎不全への進展、血清クレアチニン値の倍化、腎あるいは心血管死を複合的・一次エンドポイントとする多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、Phase 3の臨床研究であり、その結果が期待される。SGLT2阻害薬が腎保護効果を発揮する機序としては、1)尿細管-糸球体フィードバック(tubule-glomerular feedback: TGF)機構の改善を介した糸球体過剰濾過/糸球体高血圧の是正、2)ケトン体による細胞組織保護、などが想定されている^{7,8)}。しかし、SGLT2阻害薬間に臓器保護

効果の差は存在するのか、さらに安全性・副作用、適正使用を含む臨床データの蓄積も併せて、臓器保護効果の詳細な機序の解明が今後望まれる。

血圧コントロール

高血圧は腎症の成因および進展因子であるが、特に糸球体高血圧の是正を目指した薬剤の選択が重要である。レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬は、糖尿病状態でみられる輸出細動脈のアンジオテンシンII感受性亢進に起因する輸出細動脈収縮を是正することで糸球体内圧を低下させ腎保護効果を発揮する。1993年Lewisらによる腎症を有する1型糖尿病に対するACEIの腎保護効果に関する報告以来⁹⁾、これまでに1型および2型糖尿病性腎症に対するRAS阻害薬の有効性を検証する多くの大規模なランダム化比較試験が行われた結果、ACEI、ARBともに、正常から早期腎症の発症、早期腎症から顕性腎症への進行、さらに顕性腎症における腎機能低下を有意に抑制することが示され、高血圧を合併した腎症症例におけるRAS阻害薬は第一選択薬の地位を確立したといえよう¹⁾。わが国では血圧130/80 mmHg未満を目標にRAS阻害薬の用量を適宜調整し、目標血圧を達成できない場合、Ca拮抗薬(特に心血管イベントの既往がある場合)、利尿薬(浮腫など体液過剰状態の場合)などを併用することが推奨されている。なお、RAS阻害薬を投与する際、投与後の急速な腎機能低下とカリウムの上昇には十分に注意を払う必要があり、特にACEIとARBあるいはレニン阻害薬の併用によりこれらの有害作用はより生じやすい¹⁰⁾。その他、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるスピロノラクトン、エプレレノンもまた腎保護効果を発揮すると考えられるが、高カリウム血症の危険性から使用が制限されている(エプレレノン)。なお、現在、ミネラルコルチコイド受容体への選択性の高い新規ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の開発と試験が進行中である(後述)。

包括的治療の意義と有用性

糖尿病治療の目標は、低血糖を生じない良好な血糖・血圧・脂質代謝のコントロールと適正体重の維持により腎症を含む細小血管合併症ならびに大血管障害の発症・進展を抑制し、健康寿命を確保することにある。糖尿病および糖尿病の合併症は、単なる薬物療法のみでは治療困難であり、食事療法、運動療法を含む包括的治療が重要である。

腎症を含むCKDでみられるアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下は、末期腎不全へのリスクおよび心血管疾患の発症リスクの増加にも寄与している。腎障害と心血管疾患の発症とその増悪は互いに影響を及ぼし“心腎連関”を形成しているため、腎症に対する治療は、心腎連関を断ち切り、末期腎不全への進展抑制ならびに心血管疾患の発症抑制を目指すことが肝要である。腎機能の悪化因子は、高血糖、高血圧のみならず、脂質異常、肥満、高尿酸、喫煙など多数あり、それらの多くは動脈硬化症の危険因子と共通しているため、これら両者に共通する多数の危険因子を適切かつ包括的に管理する必要がある。

デンマークのステノ糖尿病センターで行われたSteno-2 Studyは、腎症を含む糖尿病合併症に対する包括的治療の重要性を示した。微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に対して、医師、看護師、栄養士から成るプロジェクトチームにより、厳格な血糖・血圧管理に加え、血清コレステロールの管理、ACEIあるいはARBの投与、ビタミン/ミネラル投与、アスピリン投与、食事・運動指導を行った包括的治療の腎症を含む合併症の進展に対する効果が、通常治療群と比較検討された。この研究結果(7.8年間の観察)により、早期腎症から顕性腎症への進展は、通常治療群と比較して包括的治療群で61%減少しており、また30%の患者では微量アルブミン尿の正常化がみられ、さらに心血管疾患も包括的治療群で53%減少した¹¹⁾。試験終了後の5.5年間の追跡観察をした結果、血糖値、コレステロール値、血圧値に通常治療群と包括的治療群の間に差はなくなっていたが、試験開始から7.8年間の包括的治療が、総死亡率約50%低下をはじめ、心血管死、腎症の悪化の抑制に寄与していた¹²⁾。さらに介入開始後21.2年における観察において、試験開始時の包括的療法群は通常治療群と比較して中央値で7.9年生存が長く、ランダム化後から最初の心血管イベント発症までの期間も8.1年包括的治療群で長かった。また、末梢神経障害を除くすべての細小血管合併症の発症・進展に対するハザード比も包括的治療群で低下を認めた(HR 0.52～0.67)¹³⁾。これらの結果は、腎症を有する患者に対する早期からの包括的治療は、心血管疾患の発症、腎症を含む細小血管合併症の進展を抑制し、さらに長期的な生存を達成する可能性があることを示している。

包括的治療を医師、看護師、管理栄養士を中心に構成されるチームにより各職種が治療方針の計画と実施、患者教育について互いに連携して行うことにより、腎症の発症・進展阻止のみならず、寛解・退縮が期待できる^{14,15)}。さらに早期腎症から腎症前期への寛解は、腎機能の保持ならび

に心血管疾患の発症抑制にもつながる可能性があるため、腎症に対する早期診断、早期治療が重要である^{11,14,15)}。なお、2012年よりチーム医療による包括的治療に関して、厚生労働大臣が定める施設基準に適合し地方厚生局長などに届け出た保険医療機関においては糖尿病透析予防指導管理料350点の算定が可能となり(ただし、別に定められる特定地域では所定点数に代えて175点の算定が可能)、さらに2016年診療報酬改定において施設基準(一定数以上の糖尿病透析予防指導件数があり、かつ、腎機能あるいは蛋白尿における一定以上の治療効果を得ている)を満たした施設においては、腎不全期の患者に対して専任の医師が適切な運動療法を指導した場合に腎不全期患者指導加算として100点が所定点数に加算可能となった。今後、この取り組みが腎症の進展抑制に効果を発揮するかどうかの評価は必要ではあるものの、チーム医療による包括的治療に視点を置いた腎症進展抑制のための診療体制の構築の推奨もまた腎症治療の進歩と捉えられよう。

臨床試験が進行中の新規薬剤

腎症に対する新規治療薬の開発が進んでいるが、日本人を対象患者に含むそれら薬剤の試験概要を以下に示す。

1. エンドセリンA受容体拮抗薬(Atrasentan) (NCT01858532, Phase 3) : Study of diabetic nephropathy with Atrasentan (SONAR)

腎症を有する2型糖尿病患者(RAS阻害薬最大用量投与中、eGFR: 25~75 mL/分/1.73 m², UACR: 300~5,000 mg/gCr, 目標症例数334例)を対象に、腎アウトカム(血清クレアチニン値の倍化あるいは末期腎不全への進展)に対する選択的エンドセリンA受容体拮抗薬Atrasentanの効果を検証する多施設国際共同(日本、米国、EU、アジア太平洋地域)、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験が進行中である(2014年7月~2017年4月)。

2. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

新規ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は非ステロイド性であり、同受容体に高い選択性と結合性を有するため、従来のミネラルコルチコイド受容体による副作用を軽減できる可能性がある。

Finerenone (BAY-94-8862) (NCT01968668, Phase 2) :

日本人2型糖尿病性腎症を有しACEIあるいはARBの最低推奨用量を投与中の患者96例を対象に、90日間のUACRの変化率をprimary outcomeとしてFinerenone 7.5, 10, 15, 20 mg/日の効果が評価された(2014年11月終了)。なお、2014

年8月に終了している欧米での先行研究(Phase 2, 823例)の結果は、Finerenone 開始90日後におけるUACR変化率は、Finerenone 7.5mg: UACR-21%, 10mg: -24%, 15mg: -33%, 20mg: -38%と用量依存的に改善を示した¹⁶⁾。

MT-3995(NCT01889277, Phase 2): 2型糖尿病51例を対象にMT-3995の高用量20週間投与における副作用、血漿濃度(primary outcome)およびUACRと血圧の変化率(secondary outcome)を評価する試験も行われた(2015年1月終了)。

さらに、CS-3150(NCT02345057, Phase 2): 325例の2型糖尿病患者のUACRの変化率をprimary outcomeとした試験が進行中である(2017年3月終了予定)。

3. JAK1/2 阻害薬(Baricitinib) (NCT01683409, Phase 2)

Janus kinases(JAK)は、signal transduction and activators of transcription(STATs)とともにサイトカインやケモカインに対する反応を介するチロシンキナーゼである。ヒト糖尿病腎系球体および尿細管間質病変でのJAK/STATの高発現とeGFRと尿細管間質のJAK1, 2, 3とSTAT1との有意な関連性が報告されている¹⁷⁾。腎症を有する2型糖尿病患者(eGFR 25~70 mL/分/1.73 m², UACR 300~5,000 mg/gCr)129例を対象に、Baricitinib治療による24週間後のUACRの変化率(primary outcome)およびクレアチニンクリアランスの変化(secondary outcome)を評価した試験が行われている。

4. Nrf2 活性化薬(Bardoxolone methyl) (NCT02316821, Phase 2)

Nuclear factor erythroid 2-related factor2(Nrf2)はKelch-like ECH-associated protein1(Keap1)によるユビキチン化とプロテアソームでの分解を受け活性化され、抗酸化関連蛋白の発現に重要な役割を果たす転写因子である。Bardoxolone methylはKeap1-Nrf2経路活性化薬を介して抗酸化効果を発揮することで腎保護効果が期待できる薬剤である。GFR20~45 mL/分/1.73 m²の腎症を有する2型糖尿病患者に対するBardoxolone methyl臨床試験(BEAM試験)では52週間にわたる治療後にGFRの有意な上昇が認められた¹⁸⁾。しかし同薬剤のPhase 3試験においては、投与4週後から有意なGFRの上昇を示したものの、心不全などの有害事象が生じたため試験は中止となった¹⁹⁾。日本人における腎症患者の心疾患発症が欧米人に比較して低率であること、有害事象の多くが開始1カ月後に集中していることから、投与量の段階的な調節によりその危険性を回避できるとの仮説のもと、2015年日本における腎症に対するランダム化比較試験が再開された。試験概要は、腎症を有する2型糖尿病患者

72例に対して16週間、1例の患者において投与量を段階的に増量し、かつイヌリンクリアランスによるGFR変化率を評価する試験で、2017年12月終了予定とされている。

おわりに

これまでの多くの基礎的・臨床的研究の成果を基に腎症に対する治療の進歩がもたらされ、また、更なる新規治療薬の開発および臨床試験も進行中である。しかし、真の意味での腎症に対して特異的に有効性を発揮する治療法がいまだに確立されていないことも事実である。われわれも腎症に対する食事療法の腎保護効果の解明、オートファジー機構の是正と腎保護を中心に研究を進めているが、今後とも更なる腎症の病態の詳細な解明、鋭敏な診断方法の確立、それらを基盤としたより有効な治療法の開発が進展し、やがて腎症が治癒する時代が来ることを期待したい。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文献

1. Kitada M, Kanasaki K, Koya D. Clinical therapeutic strategies for early stage of diabetic kidney disease. *World J Diabetes* 2014; 5(3): 342-356.
2. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(5): 361-373.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334.
6. Janssen Research Development, LLC Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy(CREDENCE)[Accessed November 30, 2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

- ct2/show/NCT02065791?term=NCT02065791&rank=1. NLM identifier : NCT02065791.
7. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016 ; 39 (Suppl 2) : S165-171.
 8. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 ; 39(7) : 1115-1122.
 9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy : The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462.
 10. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1892-1903.
 11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348(5) : 383-393.
 12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358(6) : 580-591.
 13. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016 ; 59(11) : 2298-2307.
 14. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 (10) : 2983-2987.
 15. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56(6) : 1727-1730.
 16. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Kolkhof P, Joseph A, Pieper A, Kimmekamp-Kirschbaum N, Ruilope LM ; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 (9) : 884-894.
 17. Berthier CC, Zhang H, Schin M, Henger A, Nelson RG, Yee B, Boucherot A, Neusser MA, Cohen CD, Carter-Su C, Argetsinger LS, Rastaldi MP, Brosius FC, Kretzler M. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009 ; 58(2) : 469-477.
 18. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG ; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365(4) : 327-336.
 19. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Lambers Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, Chertow GM ; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013 ; 369(26) : 2492-2503.