

GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 receptor agonist

四方 賢一

Kenichi SHIKATA

はじめに

糖尿病患者において、アルブミン尿と腎機能低下が心血管死のリスクと相関すること、アルブミン尿の陰性化によって、腎不全のみならず心血管イベントが抑制されることが知られている。したがって、糖尿病診療において、アルブミン尿と eGFR を定期的に測定して、腎症を早期に診断して集約的な治療を行うことは、腎不全への進行を防止するのみならず、心血管死の予防と生命予後の改善につながる。

厳格な血糖管理により腎症の発症・進展が抑制されることは、Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)、United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)や Kumamoto study などの臨床研究によって明らかにされた。さらに、より厳格な管理目標値を設定した ADVANCE や ACCORD でも、血糖管理によって腎症の発症・進展が抑制された。これらの試験の多くは腎機能低下のない患者を対象としているが、腎症の治療における血糖管理の重要性は明らかである。近年、糖尿病治療薬の開発が進み、7種類の内服薬と2種類の注射剤が使用可能となったが、海外で行われた新規糖尿病治療薬の安全性を検証するための大規模臨床試験において、SGLT-2 阻害薬と glucagon-like peptide-1(GLP-1)受容体作動薬が心血管疾患を予防するとともに、アルブミン尿の増加や腎機能低下を抑制することが報告された。本稿では、LEADER 試験と SUSTAIN-6、AWARD-7 を取り上げて、GLP-1 受容体作動薬の効果について解説する(表)^{1,2)}。

1. LEADER 試験^{3,4)}

概要：心血管疾患リスクの高い2型糖尿病患者において、

liraglutide の心血管イベントに対する効果を検討した。

主要評価項目：心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合エンドポイント

腎エンドポイント：顕性アルブミン尿の新規発症、血清クレアチニン(Cr)値の2倍化、末期腎疾患、腎疾患による死亡

試験デザイン：多施設(32カ国, 410施設)、無作為化、二重盲検

試験期間：追跡期間中央値3.8年、治療期間中央値3.8年

対象患者：心血管疾患リスクの高い2型糖尿病でHbA1c $\geq 7.0\%$ の患者

対象患者の特徴：糖尿病罹病期間 平均12.8年、平均HbA1c 8.7%、心血管疾患合併 72.4%、CKD ステージ3以上合併 24.7%

症例数：9,340例

試験方法：Liraglutide 群(1.8 mg, 4,668例)とプラセボ群(4,672例)に無作為化割付

結果：主要評価項目の発生は、liraglutide 群でプラセボ群に比較して有意に少なかった(ハザード比(HR) 0.87, 非劣性の $p < 0.001$, 優越性の $p = 0.01$)。心血管死(HR 0.78, $p = 0.007$)、全死亡(HR 0.85, $p = 0.02$)は liraglutide 群で有意に少なかった。非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全による入院も liraglutide 群で少なかったが群間に有意な差はみられなかった。重症低血糖は liraglutide 群のほうが有意に少なかった($p = 0.02$)。liraglutide の治療中止となった有害事象で最も多かったのは消化管事象であった。

腎エンドポイント：複合腎エンドポイントの発生率は、プラセボ群 19/1,000 症例/年、liraglutide 群 15/1,000 症例/年で、liraglutide 群で有意に低かった($p < 0.003$)。

2. SUSTAIN-6⁵⁾

概要：2型糖尿病患者において、GLP-1 受容体作動薬

表 GLP-1 受容体作動薬の大規模臨床試験における腎エンドポイント

試験の名称	症例数	薬剤名	試験デザイン	対象症例	腎エンドポイント	結果※
LEADER	9,340	Liraglutide	最大 1.8mg vs. placebo	2 型糖尿病 HbA1c $\geq 7\%$ Prevalent CVD ベースライン eGFR : eGFR ≥ 90 : Placebo 35.4% Liraglutide 34.7% eGFR 60~89 : Placebo 41.4% Liraglutide 42.3% eGFR 30~59 : Placebo 20.0% Liraglutide 21.4% eGFR < 30 : Placebo 2.3% Liraglutide 2.5% ベースライン UACR 微量アルブミン尿・蛋白尿 : Placebo 26.4% Liraglutide 26.2%	・アルブミン尿の新規発症 ・血清 Cr 値の 2 倍化 ・Ccr < 45 への低下 ・透析・腎移植 ・腎疾患による死亡	イベント発生率 Placebo : 19/1,000 症例/年 Liraglutide : 15/1,000 症例/年 Liraglutide 群で placebo 群に比較して有意に低値 (p < 0.003)
SUSTAIN-6	3,297	Semaglutide	0.5 mg vs. 1.0 mg vs. placebo	2 型糖尿病 HbA1c $\geq 7\%$ 年齢 ≥ 50 歳 + CVD/CKD ステージ 3~5 年齢 ≥ 60 歳 + CVD リスク因子 ベースライン GFR : eGFR ≥ 90 : 30% eGFR 60 ~ < 90 : 41.5% eGFR 30 ~ < 60 : 25.2% eGFR 15 ~ < 30 : 2.9% eGFR < 15 : 0.4%	・UACR ≥ 300 ・血清 Cr 値の 2 倍化 ・eGFR < 45 への低下 ・透析・腎移植	イベント発生率 : Placebo : 6.1% Semaglutide : 3.8% Semaglutide 群で placebo 群に比較して有意に低値 (p = 0.005)
AWARD-7	576	Dulaglutide	Dulaglutide 0.75 mg・1.5 mg + prandial lispro vs. Insulin glargine + prandial lispro	2 型糖尿病 HbA1c : 7.5~10.5% eGFR 15~60 ベースライン eGFR (cystatin C) Dulaglutide 1.5 mg : 37.3 Dulaglutide 0.75 mg : 37.7 Insulin glargine : 38.3 ベースライン UACR Dulaglutide 1.5 mg : 213.7 Dulaglutide 0.75 mg : 233.6 Insulin glargine : 195.6	eGFR と UACR のベースラインからの変化	eGFR の変化 (52 週) Dulaglutide 1.5mg : -0.7 Dulaglutide 0.75mg : -0.7 Insulin glargine : -3.3 Dulaglutide 群は Insulin glargine 群と比較して有意に低下抑制していた。(Dulaglutide 1.5mg : p = 0.0324, Dulaglutide 0.7mg : p = 0.0324) UACR の変化 (顕性アルブミン尿症例, 52 週) Dulaglutide 1.5 mg : -29% Dulaglutide 0.75 mg : -12.3% Insulin glargine : +0.1% (Dulaglutide 1.5 mg 群で Insulin 群より有意に低下, p = 0.02)

UACR: 尿アルブミン/クレアチニン比 (mg/gCr), eGFR: estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²), Ccr: creatinine clearance (mL/min/1.73 m²), CKD: chronic kidney disease, CVD: cardiovascular disease

LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (文献 3, 4 より引用).

SUSTAIN-6: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (文献 5 より引用).

AWARD-7: Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (文献 6 より引用) (文献 1 より引用, 改変)

※主な項目のみを記載

semaglutide の心血管疾患に関する安全性を検討した。

主要評価項目: 心血管疾患による死亡, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中

腎エンドポイント: 顕性アルブミン尿 (UACR ≥ 300 mg/

gCr) の発症, 血清 Cr 値の 2 倍化, eGFR < 45 への低下, 透析・腎移植

試験デザイン: 多施設 (20 カ国, 230 施設), 無作為化, 二重盲検

試験期間：治療期間 104 週，観察期間の中央値 2.1 年

対象患者：2 型糖尿病患者。HbA1c 7% 以上，50 歳以上で心血管疾患・心不全(NYHA II または III)，ステージ 3 以上の慢性腎不全を有する者，または 60 歳以上で 1 つ以上の心血管疾患リスク因子を有する者

症例数：3,297 例

対象患者の特徴：糖尿病罹病期間平均 13.9 年，平均 HbA1c 8.7%，虚血性心疾患 60.5%，心筋梗塞 32.5%，心不全 23.6%，虚血性脳卒中 11.6%，出血性脳卒中 3.3%，高血圧 92.8%

試験方法：Semaglutide 群(1,648 例)，プラセボ群(1,649 例)に無作為化割付

用量は 0.25 mg を 4 週間投与した後，0.5mg を 4 週間投与し，維持用量に達するまで増量した。

結果：主要評価項目の発生は，semaglutide 群でプラセボ群に比較して有意に少なかった(HR 0.74，非劣性の $p < 0.001$ ，優越性の $p = 0.002$)。非致死性心筋梗塞の発症率は両群で有意差がなく，非致死性脳卒中の発症率は semaglutide 群で低かった(HR 0.61， $p = 0.04$)。心血管疾患による死亡率は両群で同等であった。

腎エンドポイント：腎複合エンドポイントの発生率は，プラセボ群(6.1%)に比較して semaglutide 群(3.8%)で有意に低かった($p < 0.005$)。

3. AWARD-7⁶⁾

概要：CKD ステージ 3～4 を伴う 2 型糖尿病患者に対する dulaglutide の効果を検討した。

主要評価項目：HbA1c のベースラインからの変化

腎エンドポイント：eGFR と UACR のベースラインからの変化

試験デザイン：多施設(9 カ国，99 施設)，無作為，オープンラベル

試験期間：26 週間

対象患者：ステージ 3～4 の CKD を有する 2 型糖尿病患者

試験方法：Insulin lispro との併用で，dulaglutide(1.5 mg または 0.75 mg)週 1 回投与と insulin glargine 1 日 1 回投与を比較した。

結果：ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の低下は，dulaglutide 群と insulin glargine 群の間に差は認められなかった。

腎イベント：52 週において，dulaglutide 1.5mg 投与群と 7.5mg 投与群では insulin glargine 群と比較して，シスタチン C による eGFR が有意に高く($p = 0.005$ ， $p = 0.009$)，ベース

ラインからの GFR の低下が有意に小さかった。

Dulaglutide 投与群ではベースラインから UACR が有意に低下し，顕性アルブミン尿を伴う群では，dulaglutide 1.5mg 投与群で insulin glargine 群に比べて 52 週での UACR の低下が大きかった($p = 0.02$)。

GLP-1 受容体作動薬の腎保護作用のメカニズム

GLP-1 は GLP-1 受容体を介して，膵β細胞からのインスリン分泌を促進するとともに，グルカゴンの分泌を抑制する。GLP-1 受容体の発現部位については，必ずしも一致した見解が得られていないが，膵臓，心臓，腸，肺，肝臓，甲状腺，血管平滑筋とともに腎臓にも発現していることが報告されている⁷⁾。

腎臓における GLP-1 受容体の分布には種差が認められ，糸球体，近位尿細管，輸入細動脈，緻密斑などに発現していると報告されているが，確立した見解には至っていない^{7～10)}。

GLP-1 受容体作動薬は cAMP の産生を刺激して Na⁺/H⁺ exchanger 3 を活性化することによりナトリウム(Na)排泄を亢進させる可能性がある¹¹⁾。GLP-1 受容体作動薬による Na 排泄増加はヒトにおいても認められる^{12,13)}。この GLP-1 受容体作動薬による Na 利尿効果が腎保護作用のメカニズムの一つであると推論されている。また，cAMP の増加は血管の収縮を低下させる^{8,14)}。一方，GLP-1 レセプター作用薬が抗炎症作用や抗酸化作用を示すことが報告されている。ヒトにおいては，dulaglutide が 2 型糖尿病 15 患者で血清 CRP を低下させた¹⁶⁾。また，2 型糖尿病患者の GLP-1 受容体作動薬による臨床試験のメタアナリシスから，血清 CRP 値の低下が認められている¹⁷⁾。GLP-1 受容体作動薬の抗炎症効果のメカニズムは明らかにされていないが，酸化ストレスの抑制はそのメカニズムの一つであると考えられる。

動物モデルでは，GLP-1 受容体作動薬が腎臓での酸化ストレスと炎症を抑制して腎障害を軽減することを示したいくつかの報告がある^{18～21)}。われわれは streptozotocin によって 1 型糖尿病を発症させたラットに exenatide を投与すると，血糖値や血圧は変わらず，糸球体過剰濾過の抑制，炎症と酸化ストレスの抑制とともに，アルブミン尿の減少と腎組織障害の抑制が起こることを報告した¹⁹⁾。Fujita らは，KK/Ta-Akita マウスを用いて，liraglutide が，腎臓での proteinA 活性と cAMP を増加させ，NAD(P)H oxidase 活性とアルブミン尿を減少させることを示した²⁰⁾。

GLP-1 受容体作動薬の腎保護作用のメカニズムはいまだ不明であるが、上記のように抗酸化作用、抗炎症作用、血管拡張作用がかかわっていることが想定される。

おわりに

GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果について、最近の臨床試験の結果を中心に解説した。本稿で取り上げた臨床試験の主要エンドポイントはすべて複合心血管イベントであり、腎エンドポイントは副次評価項目として設定されている。したがって、これらの試験は GLP-1 受容体作動薬の腎臓に対する効果を評価するためにデザインされたものではないが、結果としてアルブミン尿減少効果や eGFR 低下速度の減少効果がみられたことは、この薬剤が糖尿病性腎症の治療薬になりうることを強く期待させる。SGLT-2 阻害薬では、糖尿病性腎臓病 (DKD) や CKD 患者を対象として、腎エンドポイントを主要評価項目とした治験が進行中であり、これらの試験から SGLT-2 阻害薬の腎保護効果が明らかにされることが期待されている。GLP-1 受容体作動薬に関しても、腎保護作用を評価することを目的とした臨床試験が実施されることが望まれる。

利益相反自己申告：日本イーライリリー (講演料, 研究費・助成金), 日本ベーリンガーインゲルハイム (講演料), ノボルディスクファーマ (講演料)

文 献

- Dieter BP, Alicic RZ, Tuttle KR. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease : from the patient-side to the bench-side. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018 ; 315 : F1519-F1525.
- 糖尿病トライアルデータベース. 東京 : ライフサイエンス出版, 2019.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes (Letter). *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2197-2198.
- 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 : 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1834-1844.
- Tuttle KR, Lakshmanana MC, Rayner B, Busch RS, Zimmerman AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7) : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 ; 6 : 605-617.
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaasstrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue : novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014 ; 155 : 1280-1290.
- Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BP, Lessa LM, Malnic G, Girardi AC. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 301 : F355-F363.
- Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, Holstein-Rathlou NH, Deacon CF, Jensen BL, Holst JJ, Sorensen CM. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 ; 308 : F867-F877.
- Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues : potential for *in vivo* targeting. *J Nucl Med* 2007 ; 48 : 736-743.
- Carraro-Lacroix LR, Malnic G, Girardi AC. Regulation of Na/H exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 297 : F1647-F1655.
- Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) : effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : E664-E671.
- Skov J, Pedersen M, Holst JJ, Madsen B, Goetze JP, Rittig S, Jonassen T, Frøkiær J, Dejgaard A, Christiansen JS. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes : a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2016 ; 18 : 581-589.
- Ronn J, Jensen EP, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Sorensen CM. Glucagon-like peptide-1 acutely affects renal blood flow and urinary flow rate in spontaneously hypertensive rats despite significantly reduced renal expression of GLP-1 receptors. *Physiol Rep* 2017 ; 5 : e13503.
- Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, Jiang HH, Threlkeld RJ, Robertson KE, Geiger MJ. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014 ; 64 : 731-737.
- Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginian RM, Heine RJ, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, Smith U. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care* 2010 ; 33 :

- 1734–1737.
17. Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, Ferns GA. Treatment with GLP1 receptor agonists reduce serum CRP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2017 ; 31 : 1237–1242.
 18. Park CW, Kim HW, Ko SH, Lim JH, Ryu GR, Chung HW, Han SW, Shin SJ, Bang BK, Breyer MD, Chang YS. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1227–1238.
 19. Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54 : 965–978.
 20. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy : possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 579–589. doi : 10.1038/ki.2013.427.
 21. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, Yokomizo H, Hirata E, Sonoda N, Takayanagi R. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012 ; 61 : 1422–1434.