

第8回多摩糖尿病先端医療研究会

～糖尿病性腎症腎不全保存期の最適な治療とは？～

2016年4月6日(水)

ホテル日航立川

一般社団法人 臨床糖尿病支援ネットワーク

第一部 「ショートレクチャー」

<座長> 東京医科大学八王子医療センター 糖尿病・内分泌・代謝内科 科長 大野 敦 先生

<演者> 東京医科大学八王子医療センター 糖尿病・内分泌・代謝内科 助教 小林 高明 先生

本日は『糖尿病性腎症腎不全保存期の血糖コントロールはどこまで必要か?』というテーマでディベートが用意されていますが、その前の確認事項として、糖尿病腎症の病期分類についての確認と、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインより糖尿病腎症関連のステートメントの確認、さらに腎症をターゲットにした血糖値の管理目標と薬物治療についての考察についてお示ししたいと思います。

まず糖尿病腎症の分類ですが、2014年に改定になり、従来の3期AとBの区分がなくなり3期で統一されました。また尿中アルブミンの程度にかかわらず、第4期以降はGFRが30未満ということで括られています。糖尿病治療ガイド2016-2017を参照すると糖尿病腎症の生活指導基準における治療、食事、生活のポイントとして、第1期、2期については『糖尿病食を基本とし血糖コントロールに努める』と記載されているのに対して4期、5期では『適切な血糖コントロール』とその表現には変化を認めます。

次に科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインから、そのステートメントにおいて重要な項目を抜粋すると、まず糖尿病腎症全体の治療の原則として厳格な血糖コントロール、血圧管理が腎症の発症や進展の抑制には関連があり、特に早期腎症の治療として厳格な血糖コントロールが腎症の進展抑制には極めて重要であることが示されており、さらに降圧治療として1型糖尿病ではACE阻害薬、2型糖尿病でも早期腎症においてACE阻害薬やARBによる血圧の管理が顕性腎症への進展を有意に抑制し、さらに顕性腎症の治療に関してもACE阻害薬、ARBを中心とした降圧治療が支持されていることが挙げられます。

そこで腎症をターゲットした血糖値の管理目標について検討します。2011年に発表されたJapan Diabetes Complications Studyの報告では約8年間の観察において顕性腎症への進行リスクが高いものとして尿中アルブミン・HbA1c・収縮期血圧・喫煙が指摘されています。これら危険因子の管理が腎症の進行の抑制に有効であると考えられますが、具体的には8年間の顕性腎症移行についての Kaplan-Meier 曲線からまず HbA1c について 9%以上で顕性腎症に移行するリスクが著しく高くなることが示唆されており、さらに血圧においては収縮期血圧 140mmHg 以上と 120mmHg 以下では約3倍リスクが拡大することが示唆され、喫煙についても禁煙者(もしくは非喫煙者)と喫煙者では約2倍の差が示されました。

次に海外の報告ですが2型糖尿病患者における血糖コントロールの強化によって、腎関連のアウトカムがどのくらい抑制されるか約2万7000人のメタ解析が発表されていて、ACCORD、ADVANCE、UKPDS、Kumamoto Study、VADT等がこのメタ解析に含まれていますが、この報告では微量アルブミン尿の発症と顕性蛋白尿の発症において、強化療法と

従来療法に有意な差が指摘されております。すなわち、HbA1cの低下度が高いほど微量アルブミン尿と顕性アルブミン尿の発現リスク低下が認められる一方で、GFRの低下を示唆する血清クレアチニンの2倍増加や末期腎不全による死亡といったエンドポイントには有意差がありませんでした。従ってGFR低下を伴わない早期から顕性腎症に対しては血糖の厳格な管理が重要と考えられますが、それに対してGFR低下を伴う糖尿病患者では、血糖管理の効果は期待しにくいという可能性が示唆されています。

さらに具体的に、どの程度までHbA1cを抑制すれば腎症の進行が予防できるかという点については、ACCORD、ADVANCEは6.5%以下という厳格な血糖管理を継続した結果、蛋白尿の出現は有意な抑制を示しました。したがって腎症に関しては網膜症や大血管障害と異なり、より厳格な徹底した血糖管理がその進行予防に有効である可能性が示唆されますが、その一方で心血管ハイリスク群を対象としたACCORDでは厳格管理群は標準治療群に比べて死亡リスクが有意に増加していることが示されています。以上の結果から総合的に考察すると、現在の推奨基準であるHbA1c7%未満、対応する血糖値の目安として空腹血糖値130mg/dl未満、食後2時間の血糖値180mg/dl未満について腎症3期前半までの治療目標として妥当な数値であると考えられます。

まとめますと、腎症保存期の糖尿病薬物治療では、血糖値について腎症2期から3期前半までは厳格な血糖コントロール維持が進展予防には極めて重要であり、まずHbA1c7%未満を治療目標として、その達成が可能な場合はその次の目標として6.5%未満を設定し低血糖の発現を避けるため、薬物治療の選択には病態を十分に考慮して、そのコントロールの維持に努めることが大切です。

一方で腎症3期以降ではいまだ明確な治療指針は存在せず、治療目標の具体的な決定には個別の薬物治療内容にも踏み込んだ今後のさらなる検討やそのエビデンスの蓄積が必要であろうと考えられます。

本日のディベートにおいても実臨床から提示された症例を通して、様々な角度からその目標を具体的にどのように設定するべきかがその論点となり、この点についての闊達な議論が期待できます。

第二部 ディベートセッション

テーマ『糖尿病性腎症腎不全保存期の血糖コントロールはどこまで必要か?』

<座長>東京医科大学八王子医療センター 糖尿病・内分泌・代謝内科 科長 大野 敦 先生

『しっかり (治療強化)』

<演者>稲城市立病院 腎臓内科 部長 河原崎 宏雄 先生
平嶺医院 副院長 平嶺 辰英 先生

『そこそこ (現状維持)』

<演者>医療法人社団樺会 北八王子クリニック 院長 菅野 靖司 先生
調布東山病院 糖尿病・内分泌科 熊谷 真義 先生

稲城市立病院 腎臓内科 部長
河原崎 宏雄 先生

しっかり派ということで、今日はお話させていただきます。ハイリスクで多数合併症がある方は、HbA1cを少し下げることによってどれほどの効果が見込めるのでしょうか。あまり効果が見込めないのに、患者負担になるようなことはする必要はないのでしょうか。

厳格な治療をするとむしろ予後が悪くなるかもしれない、という報告がいくつかあります。(細小血管合併症がすでにある) この症例ですと、HbA1c6.5%、6%を目指してしまうと死亡リスクや大血管障害を起こす可能性が考えられます。主な理由は、やはり低血糖を起こしやすいということでしょう。低血糖を起こすと心血管合併症が増えてしまうと考えられて

います。慢性腎臓病がある方は低血糖のリスクが高いです。そして慢性腎臓病があり、かつ低血糖を起こすと死亡リスクが非常に高いです。このことから、特に腎臓が悪い方に関してはしっかり血糖コントロールを管理しようとして、行いすぎると危ないかもしれない、といった意見もあると思います。

今までの研究、経験を背景に、血糖のコントロールは個別化しましょう、ということが言われております。個別化する材料は、年齢、罹患期間、臓器障害、低血糖の既往などをすべて総合的に考えて血糖の目標を定めます。低血糖、副作用、その他の理由で治療の強化が厳しい場合の目標値として症例によってはHbA1c8%くらい、という流れです。

ではこの症例ではどこに注目するべきでしょうか。多数の合併症があるのですが、私が目をつけたのは「若い」ということです。若くて、今のところは低血糖の既往がなく、大血管障害、心血管合併症は特に問題はなさそうです。高度肥満があって、入院時は良かったが退院するとちょっと悪くなってしまった、という点に注目してみました。当然ですけれども、若い人ほど糖尿病による臓器予後、生命予後への影響が大きくなります。若ければ若いほど、しっかり治療してあげないと余命が減ってしまいます。先ほどメタ解析にもありましたが、腎臓に関しては血糖コントロールをすることで、アルブミン尿、蛋白尿を減らすことができる、細小血管障害に関しては改善の可能性がある、ということもあります。ADVANCE 研究では末期腎不全の発症も抑制できているということから、「腎臓」の観点からは悪くはなさそう、といえるかと思います。細小血管障害には網膜症や神経症があります。1型糖尿病のDCCTですが、しっかりコントロールすると細小血管障害を抑制できる可能性があります。この症例は既に神経症、網膜症がありますが、その進行を抑えることはこの方が「若い」ということを考えると非常に重要であります。ADLを保つ、QOLを保つ上で非常に重要であると思われる。

その反面、厳格な血糖管理は心血管合併症を増やしてしまうという報告があります。2型糖尿病のUKPDSですが、血

40歳、男性、自営(飲食業)

【現病歴】

2010年(35歳)に、事故で当院の救急外来を受診時に糖尿病を初発とされる。初診時、随時血糖値229mg/dL、HbA1c 11.2%、SCr 1.05mg/mL、UP 3+と顕性腎症を認め、BMI 35.1の肥満を認めため、メトホルミン500mgの内服を開始。2011年1月にはHbA1c 7.4%、SCr 0.85mg/mLまで改善を認め、4月の受診を最後に治療中断となる。

2013年に肺炎・敗血症でICUに入院となり、一般病棟に経路後強化インスリン療法(インスリン総量 90単位とインスリン抵抗性高度)でフォロー後、リナグリプチン5mg、メトホルミン500mgで血糖コントロールが改善し、外来フォローとなる。

その後外来で管理し、糖尿病食2200kcal、塩分6gで、HbA1c 7.0~7.5%で推移。しかし退院時に1.52mg/mLのSCrが徐々に上昇し、2015年7月にはやや脱水もあり、SCr 2.07mg/mL(eGFR 30.2 mL/min/1.73m²)まで悪化しメトホルミンを中止した。9月にはSCr 1.90 mg/mL(eGFR 33.3 mL/min/1.73m²)まで改善したものの、HbA1c 8.2%まで悪化を認め、今後の治療方針の検討目的で、10月に入院となる。

【既往歴】高血圧症、服薬異常症、脂肪肝 【家族歴】母が糖尿病(詳細不明)

【生活歴】飲酒歴:なし、喫煙歴:60本×22年(18歳~)

【体重歴】20歳時:90~100kg、過去最大:38歳時120kg

【入院時身体所見】

身長 179.6cm、体重 110.0kg、BMI 34.1、血圧 153/96 mmHg、胸腹部所見:異常なし

【入院時検査所見】

第2病日:朝食前/朝食2時間後の血糖値179/228mg/dL、CPR 5.36/7.35ng/mL

尿中CPR定量:第3病日:120 μg/日、第4病日:89 μg/日

腎機能:尿中アルブミン定量 3950 mg/日、24時間CCr 36.5 mL/min/1.73m²

T-Chol 136 mg/dL、HDL-C 33 mg/dL、LDL-C 84.9 mg/dL、TG 151 mg/dL

血糖日内変動(第11病日):144/229-147/196-131/203-0時:143-3時:114 (mg/dl)

【糖尿病合併症】

両眼増悪網膜症:硝子体出血・光凝同術後

アキレス腱反射:低下、自律神経検査:CVR-R:安静時1.70%、深呼吸時2.83%

頸動脈エコー:左分岐部にintermediate plaque、腹部CT:内臓・皮下脂肪著明

【入院時処方】

リナグリプチン 5mg、カンデサルタン 12mg、アムロジピン 10mg、ヒンプロロール 5mg、

トリクロルメチアジド 2mg、アゾセミド 30mg、ロスバスタチン 2.5mg

入院期間13日の間はリナグリプチン 5mgのままフォローし、退院時のHbA1cは7.8%まで改善を認め、2016年1月の再診時は体重 114kg、HbA1c 8.0%、随時血糖値215mg/dlと若干の悪化を認め、SCrは1.90 mg/mLと横ばいであった。

糖コントロールをしっかりとすると、やはり細小血管障害の抑制に有意差が示されています。また、研究期間中では心血管合併症に関して有意差を認めませんでした。その後 10 年追ってみると差が出てきます。死亡率にも差が出てきます。長い目で見ていくことの重要性がわかります。特に若い方は長く生きます。そのような方では心血管合併症を抑える可能性があるのではないか、ということを示唆するものです。このような観点から、治療は個別化が重要です。細小血管合併症は可能な限りしっかりと抑え、大血管合併症は短期的には有意差は認めなくても、長期間で見ると抑えられる可能性があるため、やはり HbA1c7%という値は妥当、というのが最近の報告のまとめです。低血糖を起こして心血管合併症が増えてしまった試験は基本的にはインスリン、SU 薬を使っている試験です。低血糖を起こしやすい治療をすると、心血管合併症を起こして死亡リスクが少し上がってしまい、さらに体重が増えるという問題がありました。体重、肥満というのは腎障害の独立したリスクとして知られ、糖尿病があってさらに肥満があるとリスクが高くなるので、血糖をコントロールする、プラス肥満を治療するということが非常に重要な観点です。

日本の健診データを見ると、肥満は末期腎不全を惹起しやすい可能性があります。基本的な病態を考えると、血糖を治療することと同時に肥満を治療することが重要です。しかし、なかなかアドヒアランスの悪い方が多いですが、アドヒアランスの向上を期待するうえで、最近週 1 回製剤が出ています。入院中は毎日の DPP-4 阻害薬でよかったが、退院したら少し悪くなってしまった。服薬アドヒアランスが悪かったのかもしれない。では週 1 回製剤に変える、という試みができるようになりました。さらに、日常診療ではおろそかになりがちで医師としては非常に弱いところではあるかもしれませんが、非薬剤的治療（食事療法、運動療法）のアドヒアランスの向上を目指していく必要があると思います。指導というよりは、コーチングという技法で患者さん本人に選択を託すような形で一緒に病気に向かっていく、という姿勢です。指導、という形をとると、本人にとって非常に負担になりえます。糖尿病とストレスというのは非常に関係します。認知行動療法も念頭に入れ、総合的な治療をする必要があるでしょう。今回はそれが血糖降下につながってほしいところ

です。
多職種、多方面からの介入を行うことによって HbA1c を下げて、かつ本人のストレスも軽減することができます。数字をよくするだけでなく、本人の QOL を良くする可能性が示唆されています。

以上のことから、低血糖の危険性に十分注意した個別治療をしていけば、より厳格な血糖治療は支持されるのではないかと思います。この方の余命を長くできることはポイントだと思います。

医療法人社団 榊会 北八王子クリニック 院長 菅野 靖司 先生

5つの疑問を出して、自問自答していく形で進めていきます。

まず、厳格な血糖管理が腎症の進展を予防するか？ということですが、1998 年 NEJM で膵移植をした症例の腎生検で糸球体の結節性病変が良くなるという論文が出ています。しかしながら、この報告は膵移植後ということで極めて特異的な環境下であり、膵移植と同等の血糖管理を行うのは難しいのが現実です。現在までにエビデンスとなる大規模研究では、いずれも厳格な血糖コントロールは早期腎症の蛋白尿の減少には有効であるが、CKD ステージ 4 以降の大規模研究はなく、腎症の進展を予防する効果は明らかとなっていないのが現状です。これは、様々なメタ解析でも同様の結果が出ています。

次に、死亡率や CVD 発症の観点からはどうなのか？これも様々な大規模研究やメタ解析において、現在のところ、厳格な血糖管理は、心血管病による死亡率抑制効果はみられないと結論づけられております。2015 年の *Kidney International* に出ました ACCORD Study のサブ解析で CKD ステージ 1～3 の腎臓病を持っている患者さんのみを抽出したデータでは、厳格な血糖管理によって心血管病による死亡率が増加し、全死亡率も増加する結果が出ています。つまり、CKD 糖尿病患者において厳格な血糖管理は、かえって死亡率や CVD 発症リスクが増加するということが示されました。

また、日本の各学会ガイドラインではどう言っているか？ということですが、日本腎臓学会から出しておりますエビデンスに基づく **CKD 診療ガイドライン**では、顕性腎症以降の腎症進展抑制に対する血糖コントロールの効果は明らかではないと書かれております。日本糖尿病学会のガイドラインにおいては、顕性腎症期のコントロールに関しては、科学的根拠が無く、一言も触れられていません。

そして、本症例の腎臓の予後は？この先どうなるか？ですが、血清クレアチニンの逆数を経時的にプロットし、それらの近似直線から、腎臓の予後が推測されることが知られております。本症例でやってみますと、末期腎不全に向け、直線的に腎機能障害は進行しており、いわば高速道路で末期腎不全に向けまっしぐらなことがわかります。求めた近似直線から推測するに、1～2年以内には **CKD ステージ5、eGFR15**を切り末期腎不全になることが推測されます。一般に、腎不全期・**CKD ステージ4～5**になると尿毒症物質が蓄積し食欲が低下してきます。また、腎における糖新生が低下し血糖が下がり、アシドーシスや炎症性サイトカインのクリアランス低下によって低栄養傾向になっていくといわれております。つまり、この症例では1～2年以内に **CKD ステージ4・5期**となり、あえて治療を強化せずとも自然経過で食欲が落ち、上記の理由から血糖値が下がってくるのが予想されます。また、血液透析患者では、**Reverse epidemiology** といって、やせ型の人は肥満傾向の人より予後が悪く、低栄養状態より太っている人の方が長く生きられると言われております。末期腎不全においては、厳格な食事制限で低栄養に傾くのは、生命予後をかえって悪くする可能性があります。

では最後に、本症例の血糖管理目標は？ということですが、2010年 **Lancet** に掲載された論文で、イギリスの約5万人の2型糖尿病患者さんを対象としたコホートスタディで **HbA1c7.5%～8%**が最も死亡率が低く、予後が良いという結果が出ました。提示したエビデンスからすると、この症例の管理目標は **HbA1c8%未満**が許容範囲なのではないかと考えられます。現治療（リナグリプチン 5 mg）のまま現状維持で、入院中の食生活を思い出して、食事療法をもう一息がんばってもらう程度の治療で、この目標は達成できると考えられます。また、腎不全の進行により、自然経過で血糖値は下がってくると考えられます。治療強化により、低血糖のリスクや再びドロップアウトしてしまい通院が絶たれてしまう可能性があります。これらのことから、現在の治療を継続・維持しながら、**ESRD** に向けての準備・教育をしていき、安全に腎代替療法につなげていくのが良いのではないかと考えます。

平嶺医院 副院長 平嶺 辰英 先生

症例はメトホルミン中止後リナグリプチンのみで **HbA1c8%**と血糖コントロールはほぼ不良です。糖尿病性腎症は2010年から尿たんぱく3+で2013年から **eGFR** 低下し2015年からは更に低下しています。今後2～3年で透析導入の可能性が高く、実際諦めてしまうかどうかが問われています。我々の立場では出来る事は躊躇なく行っていく集約的な治療を進めていくべきで、少しでも透析導入を延ばしてあげ、他の合併症も予防したいと思います。腎機能低下した糖尿病性腎症に対して、良好な血糖コントロール不要という明確な理由が無いのであれば、もう少し良好な血糖コントロールを目指して良いのではないのでしょうか？現状いろいろな問題を抱えており、それに合わせた対策強化が必要です。腎症食、薬物療法の強化、禁煙指導が望まれ、高度肥満の改善も不可欠です。熱心なチーム医療による指導の強化と適切な薬剤選択で血糖コントロールに繋がれば良いのではないかと考えます。

糖尿病腎症としては現在3期～4期の境界です。現在 **2200kcal** 塩分 **6g** 蛋白制限なしの食事です。血糖コントロールを優先してカロリー制限、塩分制限を継続していると考えますが、集団的治療においては、タンパク制限や塩分制限も出来るだけ行った方が良いと思います。患者さんに当てはめると、エネルギーは現状維持かやや増やし、かつ蛋白制限を行っていかねばなりません。塩分制限やカリウム制限も加わります。カロリーが変わらずタンパク質を減らした分だけ炭水化物を多めに摂取していく方向になりますので、食後血糖が上がりやすくなります。その場合は薬物治療の強化を考慮しなければならぬと思います。

糖尿病性腎症薬物療法では基本的に低血糖や腎機能変化を来す薬物は避けつつ、下記の組み合わせの薬物で血糖コントロールとの両立を試みるべきです。DPP-4 阻害薬はすでに使われておりますが、まだ使える薬剤があります。GLP-1 受容体作動薬は低血糖が少なく腎保護作用が期待出来ます。インスリンは組み合わせ・量の調節で最も確実に血糖を改善できます。グリニド（ナテグリニド以外）も使用出来ます。低血糖が少ないです。α-GI も低血糖なく食後血糖を改善出来ます。最近では SGLT2 阻害薬の腎保護作用が言われております。私は特に GLP-1 受容体作動薬が有力でないかと考えます。使える薬剤はリラグルチドやリキセナチド、デュラグルチドがあります。エキセナチドは透析患者を含む重度の腎機能障害患者には消化器系副作用により使い難いという事になっております。

顕性腎症を合併する 2 型糖尿病患者に対してデュラグルチドの効果を千葉県循環器病センターからの 1 年間のデータを示します。23 名中 18 名がインスリン併用されており集約的治療として ARB やカルシウム拮抗薬が全例使用されております。12 ヶ月までの尿蛋白や eGFR の変化を示しておりますが、尿蛋白がより多く出ている患者ほど減っており、本症例も尿蛋白が非常に多いです。より効果が高い事が期待されます。eGFR についても自然経過で下がるのでは？という意見もありましたが、1 年間現状維持あるいはもう少し良くなっております。HbA1c や BMI、尿蛋白が有意に低下しております。体重や血圧、eGFR も改善傾向にあります。腎障害を示す 2 型糖尿病患者でリラグルチドにより eGFR や尿中アルブミンや体重が改善するという報告は他施設からも報告されております。尿細管や脂肪肝には GLP-1 受容体の mRNA は腎臓の糸球体毛細血管壁に沿ってまた血管壁全体に発現しており、これは GLP-1 受容体作動薬が糖尿病性腎症に有効だという非常に基本的な根拠となっております。

GLP-1 受容体ノックアウトマウスでは、尿中アルブミン濃度や eGFR、腎重量が悪化しますが、糖尿病発症性腎症を発症させたマウスにリラグルチドを投与することによって、尿中アルブミン、eGFR 腎重量が改善します。cAMP キレート活性上昇も認められています。GLP-1 受容体作動薬の腎保護作用として、Exendin-4 投与により様々な抗酸化作用抗炎症作用が得られ、糖尿病腎症を抑制するという事が少なくとも実験レベルでは実証されております。さらに画期的な発表予定が近い最近リリースされました。LEADER 試験といい、リラグルチドが心血管イベント発症リスクを低下させたという事で、9340 名で 5 年間、RCT 試験で心血管リスクの有意な低下すなわち有意性が示されたとのこと。

現状の DPP-4 阻害薬はこれまでの試験で非劣性を示したもののしかありません。GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬を比べますと、体重減少と心血管リスクの低下も期待出来ます。そして低血糖に関しては変わりなく、投与法は注射ということで大変ではありますが、自己血糖測定が保険適応になりますので、低血糖を含む血糖動態の把握が容易となります。患者中心のアプローチで患者透析導入を先延ばしたいと望むのであれば、血糖管理を含む集約的な治療をチーム医療で行うべきだと考えます。エビデンスがないから効果が無いのではありません。効果を期待出来るのであれば、有力で副作用の無い新しい治療を考慮すべきです。今までのデータで腎症に対する治療効果が出ていなかったものでは、SU 薬やインスリンばかりが使用されてきましたので、新しい薬 DPP-4 阻害薬もそうですが、GLP-1 受容体作動薬も十分考慮すべきです。腎保護や心血管リスク低下、体重減少への期待から GLP-1 受容体作動薬を第一に考慮すべきだと思います。

調布東山病院 糖尿病・内分泌科 熊谷 真義 先生

そもそも顕性腎症において厳格な血糖コントロールによって予後を改善するというエビデンスはないようです。顕性腎症において逆に厳格に血糖コントロールすることがむしろ予後を悪化させてしまうようなことはないか、ACCORD、ADVANCE、VADT、などの結果、また、先ほど菅野先生が出されたデータでも、腎機能障害の患者さんに対する血糖降下療法で予後が悪化する可能性というものも示唆されております。つまり、コントロール強化による明確なエビデンスが存在しないにもかかわらず、もし、厳格な血糖コントロールを目指すのであれば、低血糖を起こさない、体重を増やさない、

つまり予後を悪化させない、そういったところを見ていかなければいけないと思います。

では、目の前にこの人が現れたら我々はどうするのかということから考えていきたいと思います。この方に聞いてみると「悪化の心当たりは、全然先生食べてないんですよ、運動もしっかりして」と仰るでしょう。特徴を考えると、2年間の治療中断歴があって、コンプライアンスが良くない方、高度肥満で細少血管障害があり、血圧も脂質も喫煙歴もあり、心血管イベントリスクはかなりため込んだ方です。さらにはCVRが低下していて、低血糖によるリスクも高いですし、入院中に測定した夜間血糖値は114mg/dlと低め、強化療法をしていけば夜間に低血糖を起こすかもしれません。そして一番大事なのは前回入院時にリナグリプチンと食事療法でHbA1c7.8%までは達成できているということです。この方の腎機能はeGFRは30で蛋白尿とネフローゼ状態です。仮に薬物的に治療を強化するのであれば、速効型インスリン分泌促進薬か α -GI、あるいはGLP-1受容体作動薬、インスリン、このような薬剤を武器に我々は戦っていくことになると思います。

腎障害の患者さんで重要なのは、使える武器が非常に限られてくるということです。薬剤にかなり制限が加わって副作用も出てきます。この限られたものでどれだけのことのできるのか、ということから考えていきます。仮に治療を強化するとして、まず本当にコントロールが強化できるのか、そしてコントロール改善以上のメリットがあるのか、特にCVDのかなりハイリスクですからそのようなイベント抑制ができるのかということなのです。

この二つから、一個ずつの薬剤について考えてみようと思います。まずはグリニドです。最も強力とされているレパグリニドですが、まったくフレッシュな方に使うとそこそこは下がる、メトホルミンに追加でHbA1cは1.28%くらい下がります。併用薬がだんだん増えていくと、だんだん効果が薄れていくといったデータがあります。しかし、実はすべて日本の4~8倍の高用量を使ったデータです。実臨床で、すでに使っている方に上乘せした場合、1年間で逆にちょっと増えてしまいました。でもこのstudyの場合はSU薬よりちょっと良い、といった結論でした。とてもいい条件でグリニドを使うと、HbA1c1%以上下がります。血糖降下作用を超えたメリットがあるかということ、食後血糖抑制から心血管イベントを抑制できると皆さん考えられますが、NAVIGATOR試験のナテグリニドのデータがあります。プラセボに対して有意にイベント抑制ができず、逆に低血糖が増えてしまったという結果でした。他にもコホート研究ではレパグリニドだとメトホルミンに対して非劣勢の心血管イベント増加を招かなかったというデータがでていますが、これは介入試験ではなく、あくまでコホート研究です。

次に α -GIです。メタアナリシスの結果から考えてほしいHbA1c0.7%くらいのリダクションができそうです。実臨床で使ったデータを集めると、HbA1c0.2~0.5%程度です。さらに大事なことですが、3年後に α -GIを飲み続けてた方はこのstudyだと39%しかいませんでした。ちゃんと使っていてもこのくらいです。実際に上乘せしたらこの患者さんの場合HbA1c0.2~0.5%の強化になるでしょう。血糖降下作用を超えたメリットは、STOP-NIDDMです。有名な心血管イベントの発症抑制が示されたといわれていますが、これはあくまで二次エンドポイントです。24%くらいがドロップアウトし、アカルボース群でかなり多かったというデータですので、そのまま取り入れるのは難しい部分もあります。 α -GI、グリニド共通ですけれども薬剤が必ず余ります。だいたい一か月分処方すると、次の月には「余っています」と言われます。ですから、実際の効果はもっと下がるかもしれません。

続いてGLP-1受容体作動薬です。すでにリナグリプチンが入っているのでそこからの変更と考えられます。どのくらいの効果なのか、というとDPP-4阻害薬と比べ、HbA1c0.4~0.5%程下がったというデータがあります。血糖降下作用を超えたメリットがあるかといいますと、これから発表されるデータがあります。今までのデータでは昨年末のELIXA試験では優越性は示されておられません。GLP-1受容体作動薬で体重減少を期待しますが、メタ解析の結果、DPP-4阻害薬との比較でほしい1.5kg前後の体重減少効果があります。1.5kgの体重減少がこの方にどのくらいの影響を与えるのかはわかりません。これまでのところ、どのクラスの薬剤を使ってもHbA1c0.5%くらいの強化しかできません。HbA1cが7.7%

になるだけです。でもこの間入院してみたら食事療法に加えて HbA1c が 7.8%になりました、ということでは治療強化したとはちょっと言いにくいと考えます。そして、それ以上の効果があるとも言いにくいので、やはりインスリンが出てきます。インスリンは当然単位を増やすと血糖コントロールが良くなりますが、この方の場合には食後血糖がメインになってきます。そうすると超速効型を考えます。BOT と BBT を合わせて考えてみました。先ほど一番効果がありそうだった GLP-1 受容体作動薬に比較して、BOT ならどの程度のコントロールを得ることができるか、インスリンはどの程度必要でしょうか。24 単位です。超速効型では 32 単位くらいのインスリンが必要です。これくらいのインスリン量を入れてようやく GLP-1 受容体作動薬と同程度の効果が得られます。これが強化療法と言えるでしょうか。同程度で HbA1c7.7%です。コントロールをさらに強化しましょう、ということになるともっとインスリンが必要になるでしょう。入院中はインスリンを 90 単位使っていました。当然ながら体重はどんどん増えますし、低血糖も増えます。

結局のところ、仮にしっかりと強化をするのであればインスリンを使わざるを得ません。しかもかなりの単位数を使わないといけません。当然体重も低血糖も増えるので、心血管イベントのリスクも上がるでしょう。最初に提示した通り、この方はハイリスクの患者さんです。血糖コントロール強化によって明らかに予後を改善するといった証明がない段階で上記のような治療を導入するのは、いかがなものでしょうか。

結論です。経験的にはここでコントロール強化をしてしまうと一回まわって良くなるはなりません。が、またじわじわじわっと悪化がみられることが多いでしょう。何より一度リナグリプチン単独に食事療法を実施したら HbA1c7.8%まで改善はしています。無理やりそこでコントロールを強化するのではなく、少ないお薬でちょっとずつでもいいから一緒に頑張っていきましょうね、というのがこの方にとっての目標になるかと思います。

ディベートセッション

大野先生：それではディベートの時間に入ります。まず始めに、しっかり派からそこそこ派へ質問をしてもらいます。

河原崎先生：そこそこ派に納得させられそうでした。しかし、しっかり派として意見を述べたいと思います。若年であり先が長いであろうことが見込まれます。今までの臨床研究は 60 代の人を中心としています。研究期間も 3～5 年くらいです。この方は、40 代かつ、その先長ければ 20 年という可能性があります。UKPDS の 10 年後、20 年後の経過を追うと HbA1c の差が 1%もないようなのに、その後大きく死亡率や心血管合併症が開いてしまいます。今までのエビデンスはあくまで 3～5 年です。年齢を加味すると、厳格でないコントロールでいいのかという疑問が残りますがいかがでしょうか。

熊谷先生：確かに年齢が大きなファクターだと思います。年齢が影響することは 2 つあります。1 つは好き放題やっけてまいがちです。2 つ目に、レガシーエフェクトも含め、長い経過を考えたときのリスクが高いです。初期にしっかり介入してあげることで、長期的に予後が良くなりますが、治療強化の基準も変わってくるのではないかと思います。仰るように集約的治療ができれば良いと思います。DPP Study でもあるように、色々な職種が介入し、しっかり運動療法・食事療法を行うと予後が良くなるのは目には見えています。しかし、現実問題 40 代の 110kg ある方がそれをできるかというとなかなか難しいかと思います。あとはこの方にとっての 5 年後、10 年後を考えると、間にどうしても透析が入ると思います。今までの腎機能の悪化の速度を考えたときに 10 年後まで透析を免れているかと考えると、難しいと思います。もしも、まささら合併症のない肥満 2 型糖尿病患者だと思えば、10 年後を考え血糖管理もしっかり行おうと思いますが、この方の背景では、今しっかりと頑張ることで低血糖や心血管イベントが起きてしまう可能性を考えると、そこまで厳格に管理しないのではないかと思います。

菅野先生：年齢が若いということは、仰る通り、治療を強化したくなるポイントだと思います。河原崎先生からも個別化

血糖目標のお話が出ていましたが、国立国際医療研究センターの糖尿病診療マニュアルにある個別化血糖目標を参考にするとこの方の場合、6%未満(厳格)か、8%未満(寛容)か悩みます。ドロップアウトがあったり、アドヒアランスも悪い。また、厳格にしようと思えば思うほど低血糖のリスクは高まります。トリオパチーがあることから罹病期間は10年以上でしょう。喫煙があることから、大血管障害の可能性もなくはないのかと思います。このマニュアルを参考にすると、厳格にコントロールすべきなのは余命に関してのみ、となります。そうすると、8%未満(寛容)なコントロールで良いのではないかと思います。

河原崎先生：そこそこ派では、レガシーエフェクトは期待できるかといった疑問があったと思います。厳格にコントロールしてもいずれは透析導入になるというお話ですが、透析導入を遅らせることは、それなりに意味があると思います。また仮に透析導入になっても、血糖コントロールをしっかり行うことで、その後の網膜症や神経障害、心血管合併症、生命予後に関係し得るのではないかと思います。共通の意見かもしれませんが、この方の治療でネックになるのはアドヒアランスです。医師として弱いところは、そのあたりを患者さんとうまくやりとりできないところだと思います。その点は他職種の方々からの知識を得なくてはいけないと思います。

大野先生：それではそこそこ派からしっかり派への質問をお願いします。

菅野先生：腎不全に進行するのは間違いないと思いますが、血糖コントロールを放置しても良いというわけではありません。腎不全の進行により、自然経過でそこそこ良くなっていく、具体的には HbA1c7%台くらいにおさまっていくのではないかと思います。週1回の GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドのお話をされておりましたが、まだ長期処方が解禁されておられません。2週間に1回取りに来るのは現実的に可能でしょうか。

河原崎先生：良い運動療法になると思うのですがいかがでしょうか。

菅野先生：この患者さんはドロップアウトしてしまうのが最大のリスクです。これから腎不全期・透析期に入っていくあたり、飛行機で言うと安全に離陸してあげるといのが、生命予後にとって大事になってくるのではないのでしょうか。無理な治療強化でドロップアウトするより「もう一息がんばって」と言って、継続して病院に来させるのが何よりも大事であると考えます。

熊谷先生：指導が一番大切なのかなと思います。腎不全に合わせた食事の指導を行ってしまうと、食べ物がまずいと言ってやめてしまう可能性があります。2200kcal の設定はしていますが、実際の食事とは乖離があります。現実的に可能な食事はどのようなものになりますでしょうか。

平嶺先生：基本的には低タンパク米を利用した、確実に実行できそうなタンパク制限食と塩分制限食を、本人の意向と努力可能な範囲でやっていけばいいと思います。それだけで腎不全悪化の可能性は、多少、良くなると思います。

河原崎先生：先ほどの話と同じになってしまいますが、この人のアドヒアランスが最大の問題になると思います。ご本人は糖尿病と向き合っていない状況です。薬や食事の重要性もわかっていません。糖尿病に向き合わせる意義を本人に自覚してもらうことが重要です。医療の弱点であると思いますが、医師は薬の話・HbA1cの話・予後の話になりがちです。治療が負担にならない(感じさせない)ようにするのが一番最初にしなくてはいけないことですよね。確かにここを抜きにして、食事や薬の中長期的重要性を伝えても患者さんには(全貌が)見えてこないと思いますね。

熊谷先生：感服致しました。患者さんに向き合わせるというのに常に思うことがあります。糖尿病の治療をする、腎臓が悪化する、そこでようやく腎臓合併症に向き合ってもらい、透析になるのが少しでも遅くなると患者さんは信じます。しかし、そこから保存期の腎臓病の治療を行っても数年で透析になってしまいます。頑張る人は頑張りますが、回避できないところがあり、心苦しいです。頑張っただけ、と言いたいところはありますが、予後に対して説明できる、明るい未来が待っているというものは我々は持ち合わせていません。

平嶺先生：透析が避けられないのは目に見えていますが、まだできる治療がありますし、介入できることはあると思いま

す。アドヒアランスが悪いからといって諦めるのではなく、透析が1年でも2年でも延びるように頑張るべきだと思います。医者だけだと諦めてしまうかもしれませんが、チーム医療なら可能です。ここで指導を強く勧めることが、透析導入後の予後にもつながるのではないのでしょうか。

大野先生：今回のテーマは血糖コントロールがどこまで必要かということでしたので、その質問を投げかけてしまいましたが、2チームの先生方が仰るように、透析導入に入った後の予後を考えて治療をしなくてははいけませんね。実臨床でも、もう少し早く治療できなかったのかなと思う症例はいると思います。透析を防ぐことだけがゴールではなく、予後も考えていかなくてはなりません。トータルでの集約的治療が大切ですね。

