

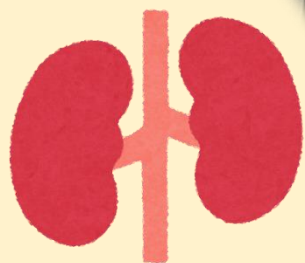
2023/9/30 (Sat)

令和5年度糖尿病重症化予防人材育成研修会

三重県庁講堂 (ハイブリッド)

糖尿病重症化予防のための薬剤の基礎知識

腎臓を守る「くすり」の話



三重病院 薬剤科
山本 高範

はじめに

糖尿病性腎症に血糖コントロールは有効か？

- **血糖コントロールは糖尿病性腎症の発症ならびに早期腎症の進行抑制に有効である**

【推奨グレードA】（合意率100%）

糖尿病性腎症に血圧コントロールは有効か？

- **血圧コントロールは糖尿病性腎症の発症・進行抑制に有効である**

【推奨グレードA】（合意率100%）

糖尿病性腎症に脂質コントロールは有効か？

- **糖尿病性腎症における脂質異常治療薬（フィブラート、スタチン）は腎機能の低下がない腎症の進行抑制に対して有効である可能性がある**

【推奨グレードB】（合意率81%）

腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

- **腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件つきで推奨する**

本日の内容

✓よく使われる経口糖尿病治療薬とインスリン療法

- ◆ DPP-4阻害薬
- ◆ ビグアノイド薬
- ◆ SGLT2阻害薬
- ◆ GLP-1受容体作動薬

✓高血圧治療薬



◆成人◆血糖コントロール（HbA1c）の目標値

空腹時血糖値：130mg/dL未満
食後2時間血糖値：180mg/dL未満

血糖正常化を

目指す際の目標値

6.0%未満

合併症予防

のための目標値

7.0%未満

治療強化が

困難な際の目標値

8.0%未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定

◆高齢者◆血糖コントロール（HbA1c）の目標値

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}	カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ		カテゴリーⅢ	
		①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下、基本的ADL自立		①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害

重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}		65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)

高齢者糖尿病治療ガイド2021

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、**高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。**

血糖降下薬の種類

インスリン分泌非促進系	ビグアナイド薬	肝臓での糖産生抑制	
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	
	α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	
インスリン分泌促進系	血糖依存性	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制
		GLP-1受容体作動薬	DPP-4阻害薬による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制
	血糖非依存性	スルホニル尿素(SU)薬	インスリン分泌の促進
		速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善
インスリン製剤	①基礎インスリン製剤(持効型溶解インスリン製剤, 中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤(超速効型インスリン製剤, 速効型インスリン製剤) ③超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は, 食後高血糖を改善し, 持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	

インスリン抵抗性改善薬

糖吸収・排泄調節薬

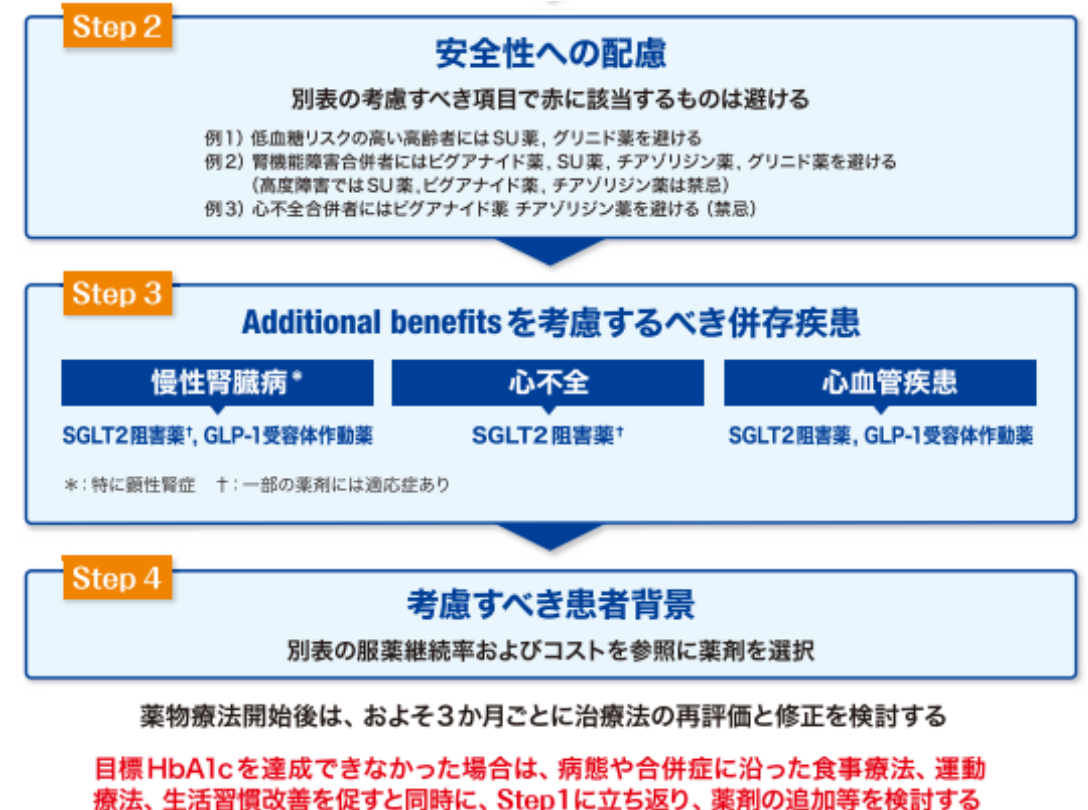
イメグリミン

インスリン分泌促進薬

インスリンそのもの (注射で投与)

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

- 日本糖尿病学会が2022年9月に作成
- 日本人固有の治療戦略
- 糖尿病の病態に応じて治療薬を選択することを最重視しており、エビデンスと日本における処方実態を勘案している



2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (Step1)

インスリンの絶対的・相対的適応

いいえ

はい

インスリン治療

目標 HbA1c 値の決定

「熊本宣言 2013」・「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)」を参照

Step 1

病態に応じた薬剤選択

非肥満

[インスリン分泌不全を想定]

DPP-4阻害薬, ビグアナイド薬,
 α -グルコシダーゼ阻害薬*, グリニド薬*, SU薬,
SGLT2阻害薬†, GLP-1受容体作動薬†, イメグリミン

推奨薬剤は青字で記載

*: 食後高血糖改善 †: やせの患者では体重減少に注意

インスリン分泌不全、抵抗性は、糖尿病治療ガイド
にある各指標を参考に評価し得る

肥満

[インスリン抵抗性を想定]

ビグアナイド薬, SGLT2阻害薬,
GLP-1受容体作動薬, DPP-4阻害薬, チアゾリジン薬,
 α -グルコシダーゼ阻害薬*, イメグリミン

■日本における肥満/非肥満の定義

肥 満: Body mass index 25kg/m²以上

非肥満: Body mass index 25kg/m²未満

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (Step2-4)

Step 2

安全性への配慮

別表の考慮すべき項目で赤に該当するものは避ける

- 例1) 低血糖リスクの高い高齢者にはSU薬, グリニド薬を避ける
- 例2) 腎機能障害合併者にはビグアナイド薬, SU薬, チアゾリジン薬, グリニド薬を避ける
(高度障害ではSU薬, ビグアナイド薬, チアゾリジン薬は禁忌)
- 例3) 心不全合併者にはビグアナイド薬, チアゾリジン薬を避ける (禁忌)

Step 3

Additional benefitsを考慮すべき併存疾患

慢性腎臓病*

SGLT2阻害薬[†], GLP-1受容体作動薬

心不全

SGLT2阻害薬[†]

心血管疾患

SGLT2阻害薬, GLP-1受容体作動薬

*: 特に顕性腎症 †: 一部の薬剤には適応症あり

Step 4

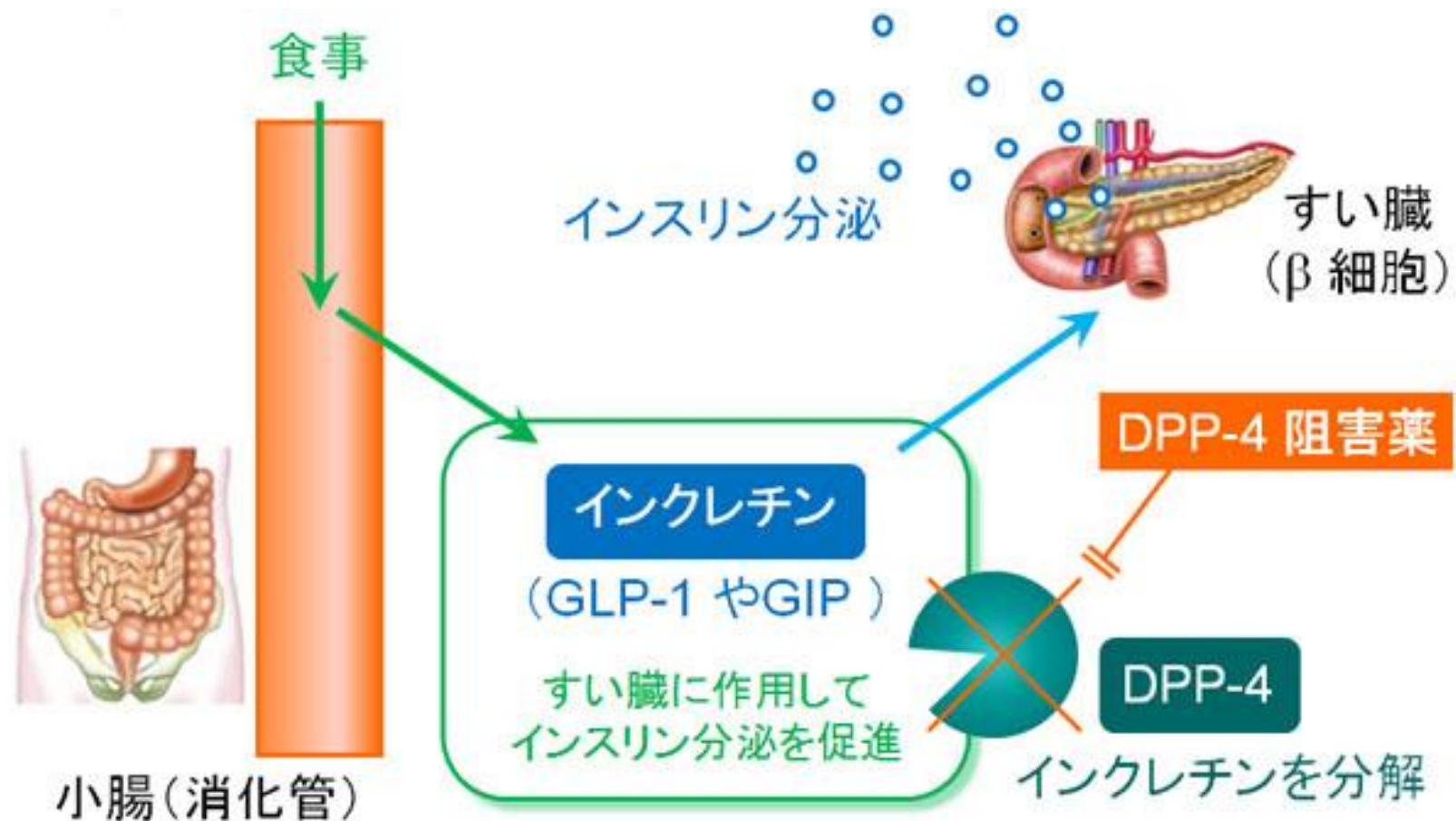
考慮すべき患者背景

別表の服薬継続率およびコストを参照に薬剤を選択

DPP-4阻害薬

どんな薬？

インスリンの出る量を増やす薬



DPP-4阻害薬

誰に使う？ 2型糖尿病



DPP-4阻害薬の特徴と注意事項

- ✓副作用が少なく使いやすい
- ✓血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制
- ✓体重増加を起こさない
- ✓食事摂取の影響を受けない
- ✓急性膵炎、水疱性類天疱瘡に注意

ビグアナイド薬

どんな薬？

出ているインスリンが良く効くようにする薬

誰に使う？

肥満やインスリン抵抗性を有する2型糖尿病が第一適応であるが、非肥満例にも有効



ビグアナイド薬の特徴と注意事項

✓腎機能の制限がやや強い

✓消化器症状が高頻度に出現

✓乳酸アシドーシスを起こすことがある

✓ヨード造影剤検査時には注意が必要

✓配合剤が多い

✓稀にビタミンB₁₂欠乏症を起こすことがある（長期投与例）

推算糸球体濾過量(eGFR) (mL/min/1.73m ²)	1日最高投与量の目安
$45 \leq \text{eGFR} < 60$	1,500mg
$30 \leq \text{eGFR} < 45$	750mg

下痢、嘔吐、食欲不振、
過呼吸、傾眠、昏睡

生命予後改善のエビデンス

ビグアナイド薬での治療

SU薬・インスリンでの治療

ビグアナイド薬で治療した方が、
心筋梗塞・脳卒中・糖尿病関連死が少なかった

UKPDS34 , Lancet.352(9131):854-65, 1998 PMID:9742977

10年間、さらに追跡調査

10年前、ビグアナイド薬で治療していた人の方が、
合併症が少なかった

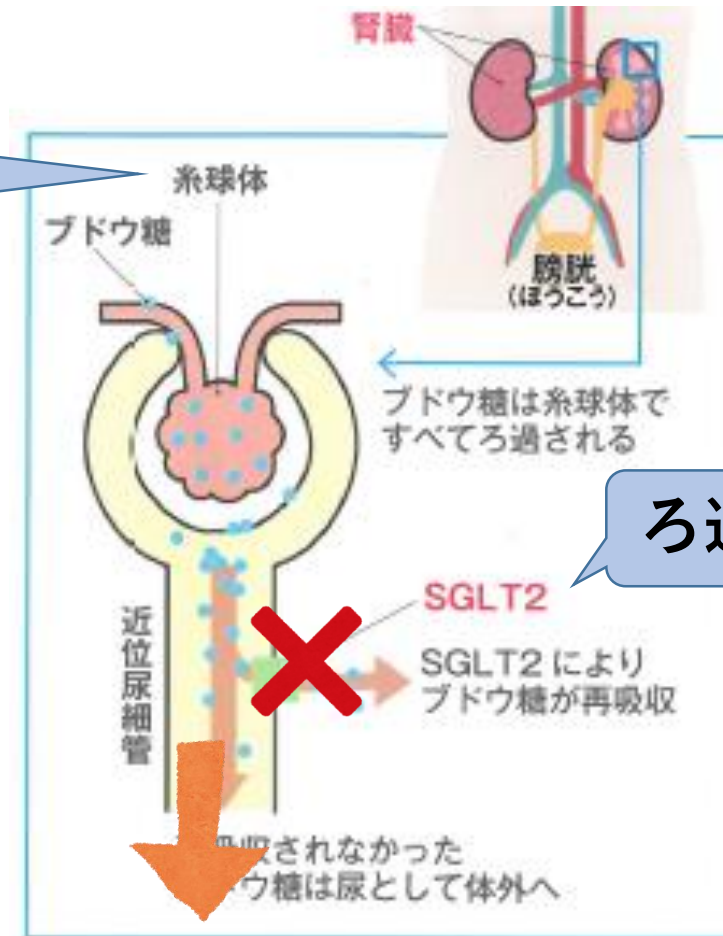
UKPDS80 , N Engl J Med.359(15):1577-89, 2008) PMID:18784090

SGLT2阻害薬

どんな薬？

尿から糖を出す薬

血液中のブドウ糖を
すべてろ過する



SGLT2阻害薬

誰に使う？

2型糖尿病

1型糖尿病（ダパグリフロジン、イプラグリフロジンのみ）

慢性心不全

慢性腎臓病

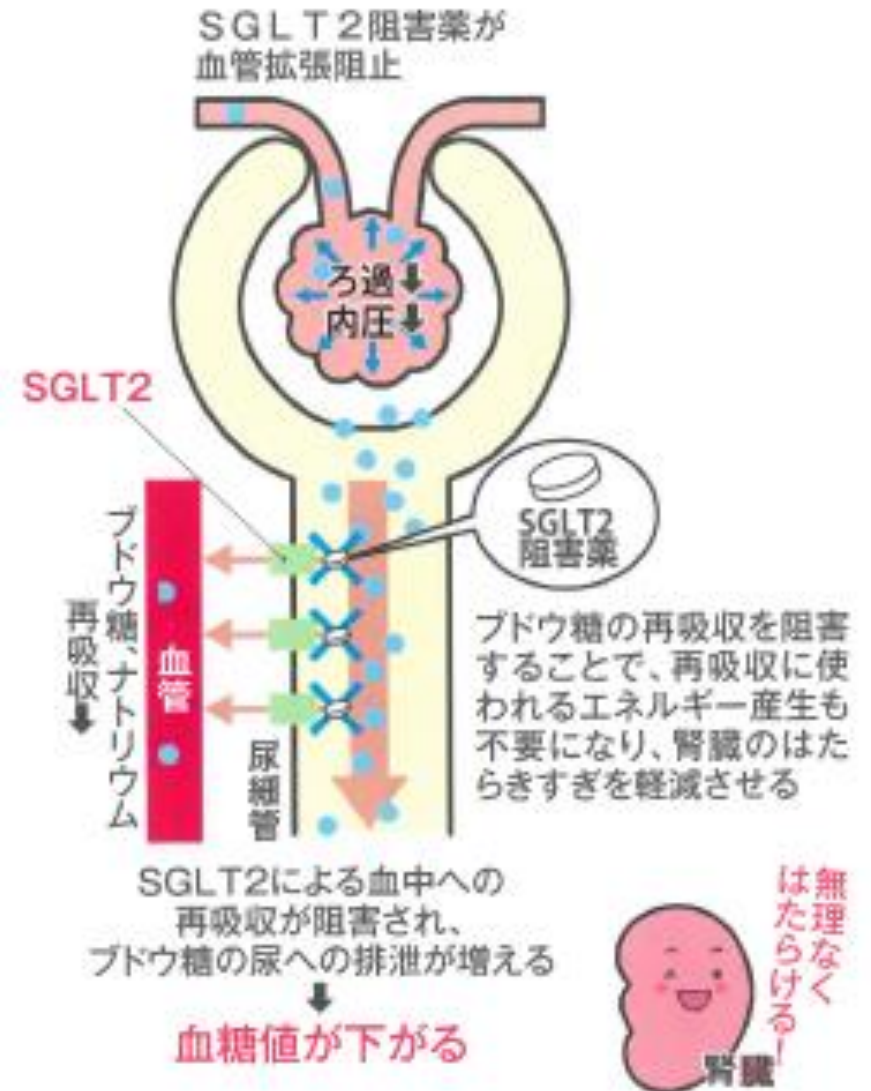
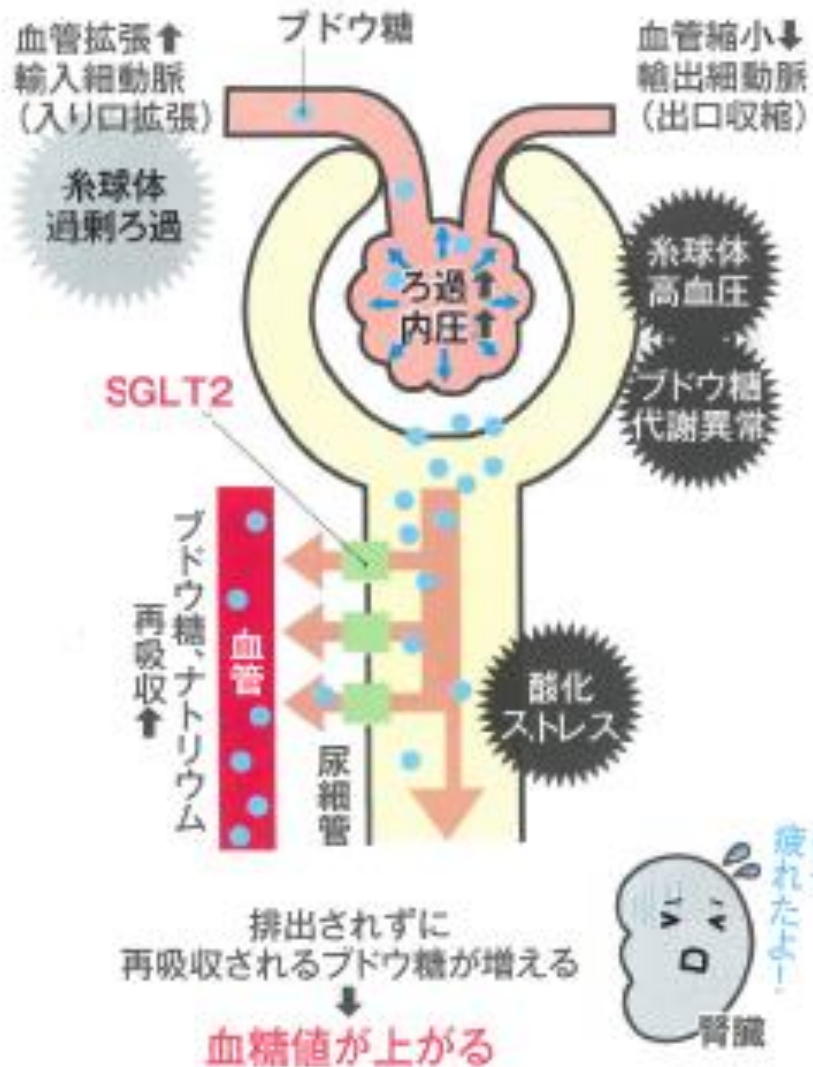


一般名	イプラグリフロジン	トホグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	カナグリフロジン	エンパグリフロジン
販売会社	アステラス (寿、MSD)	興和創薬 サノフィ	小野 (アストラゼネカ)	大正富山、ノバルティス	田辺三菱 (第一三共)	日本ベーリンガー (イーライリリー)

SGLT2阻害薬の特徴と注意事項

- ✓ 体重減少効果がある
- ✓ 脱水、頻尿、多尿を起こす
- ✓ 正常血糖アシドーシスを起こす
- ✓ 尿路感染症・性器感染症を起こす（特に女性）
- ✓ 薬疹を起こすことがある
- ✓ 術前に休薬する必要がある
- ✓ 腎・心保護作用がある

「腎臓を守る」はたらき



SGLT2阻害薬とは

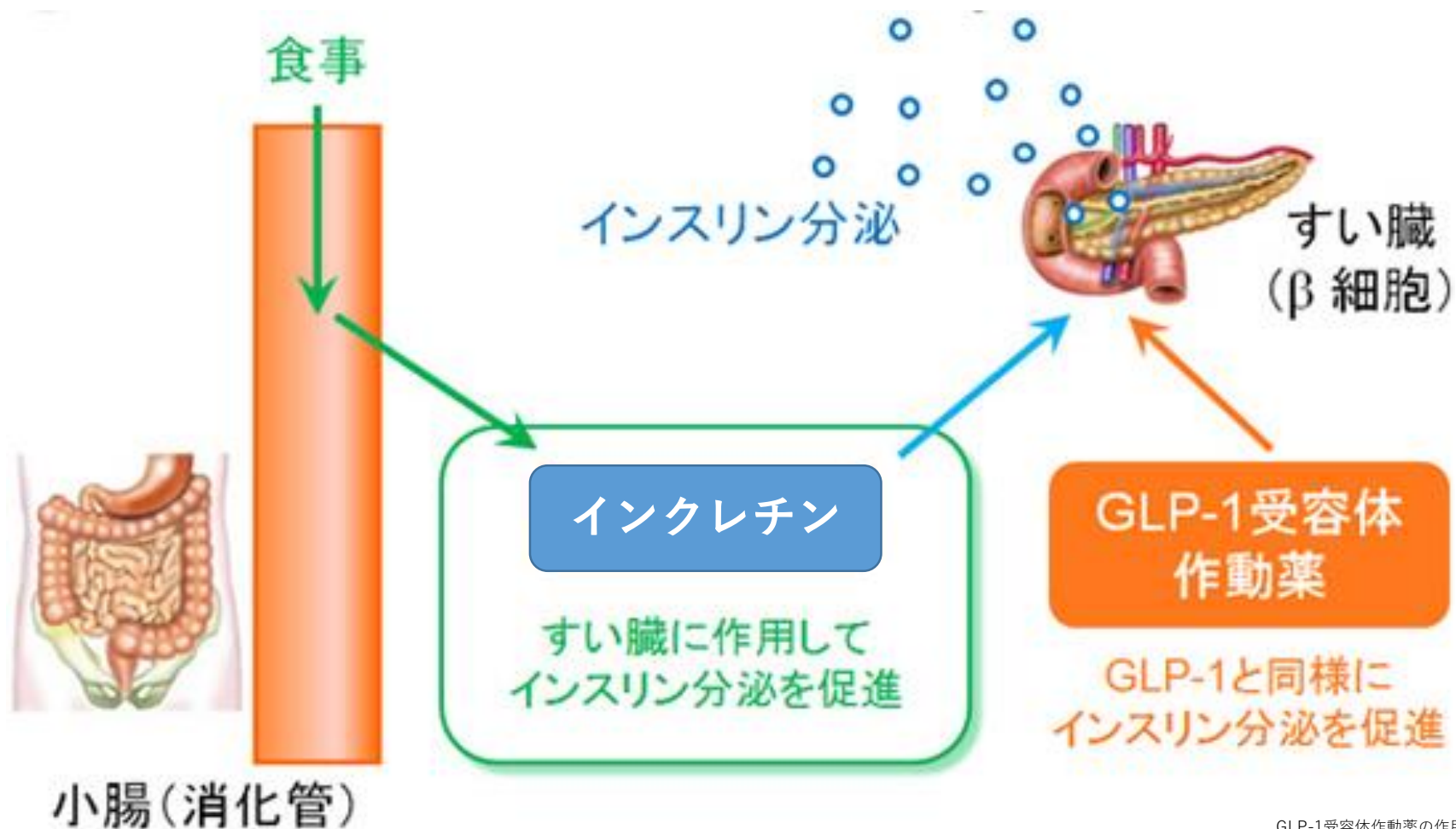
SGLT2阻害薬は血糖を下げる薬ですが、
単に血糖値を下げるだけではなく、
糖尿病があることによって腎臓がはたらきすぎて疲れ
果ててしまわないように守ってくれる薬



GLP-1受容体作動薬

どんな薬？

インスリンの出る量を増やす薬



GLP-1受容体作動薬とその特徴と注意事項

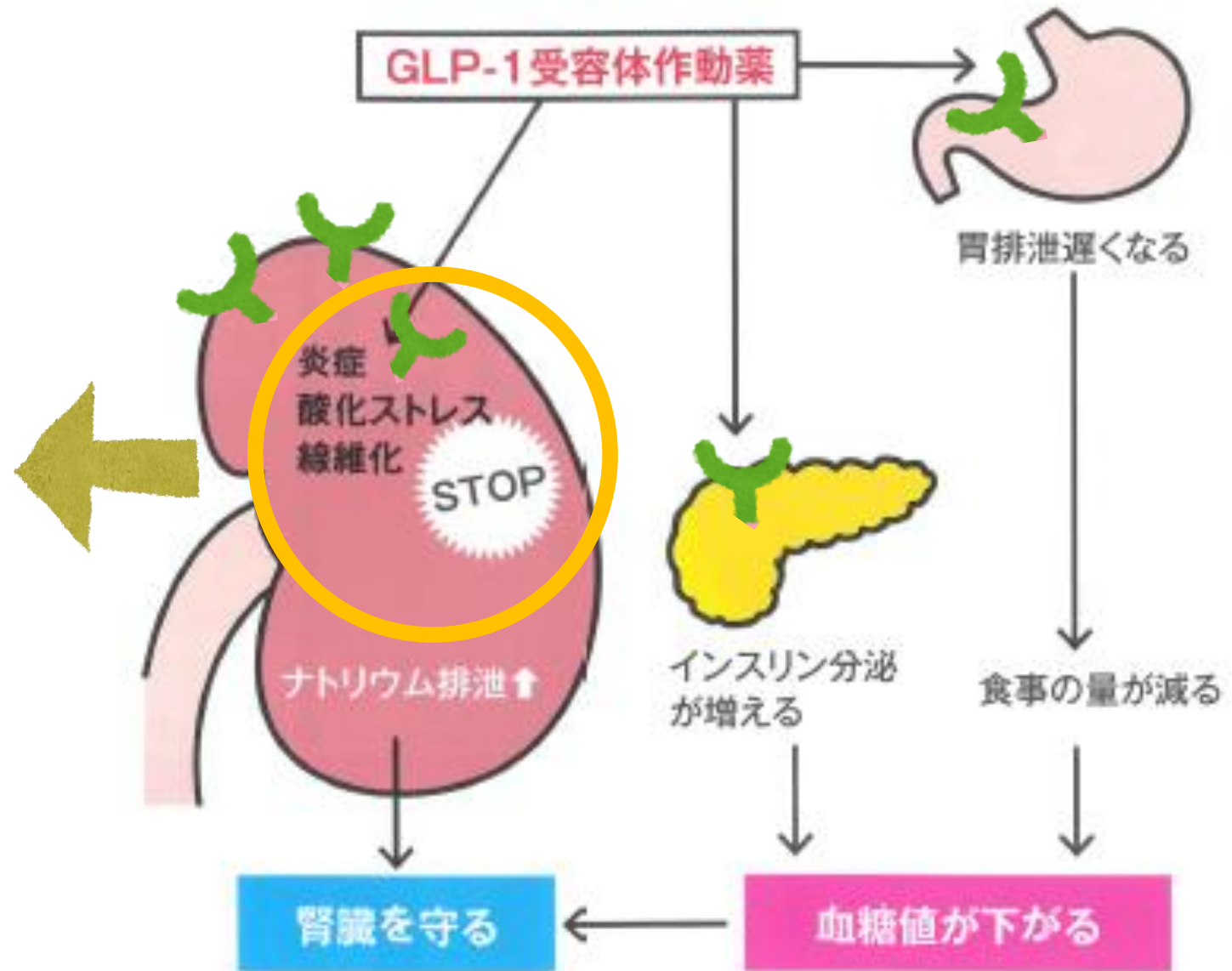
誰に使う？ 2型糖尿病



- ✓ 血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制
- ✓ 胃内容物排出抑制作用、食欲抑制作用
- ✓ 空腹時血糖値、食後血糖値の両方を低下
- ✓ 急性膵炎に注意
- ✓ 腎・心保護作用がある

「腎臓を守る」はたらき

GLP-1受容体作動薬が直接作用することにより、軽減



GLP-1受容体作動薬とは

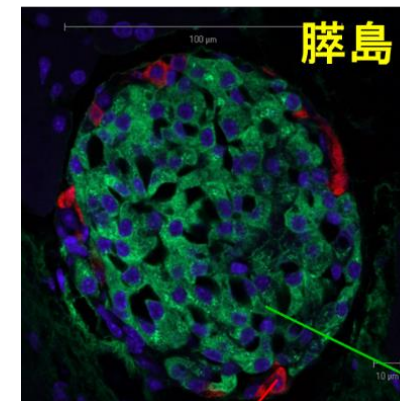
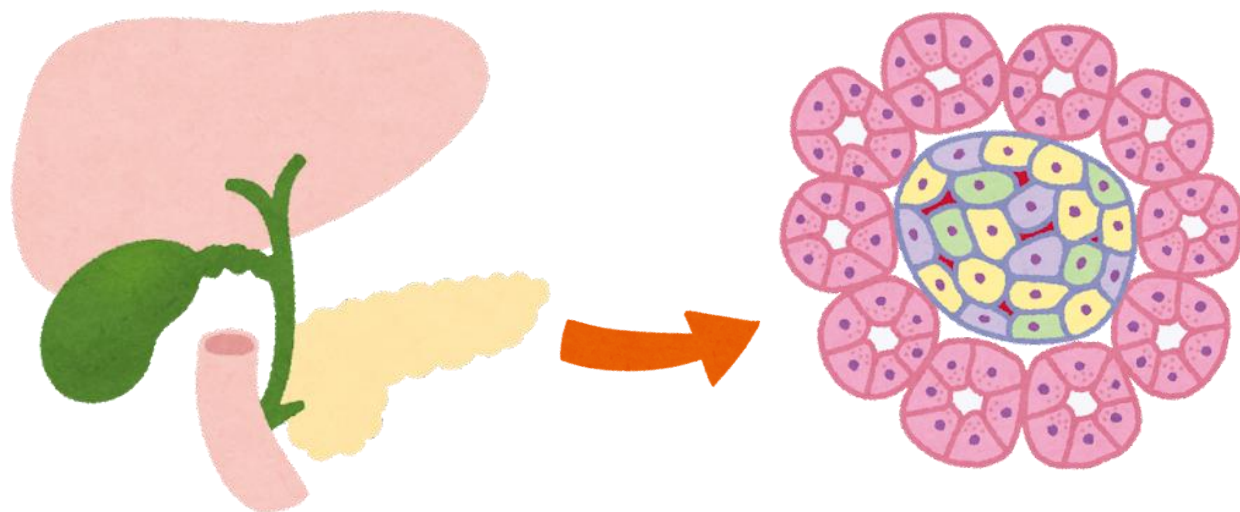
GLP-1受容体作動薬は血糖を下げる薬ですが、単に血糖値を下げるだけではなく、腎臓の細胞に直接はたらき、腎臓を守ってくれる薬



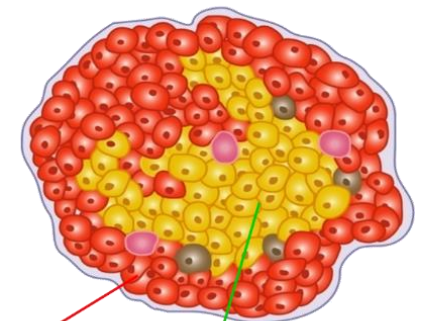
インスリンとは？

✓ 血糖を減少させる唯一のホルモン

膵臓の β 細胞から分泌される。
血糖上昇により分泌が促進され、血糖降下時に抑制される。



グルカゴン産生
アルファ細胞

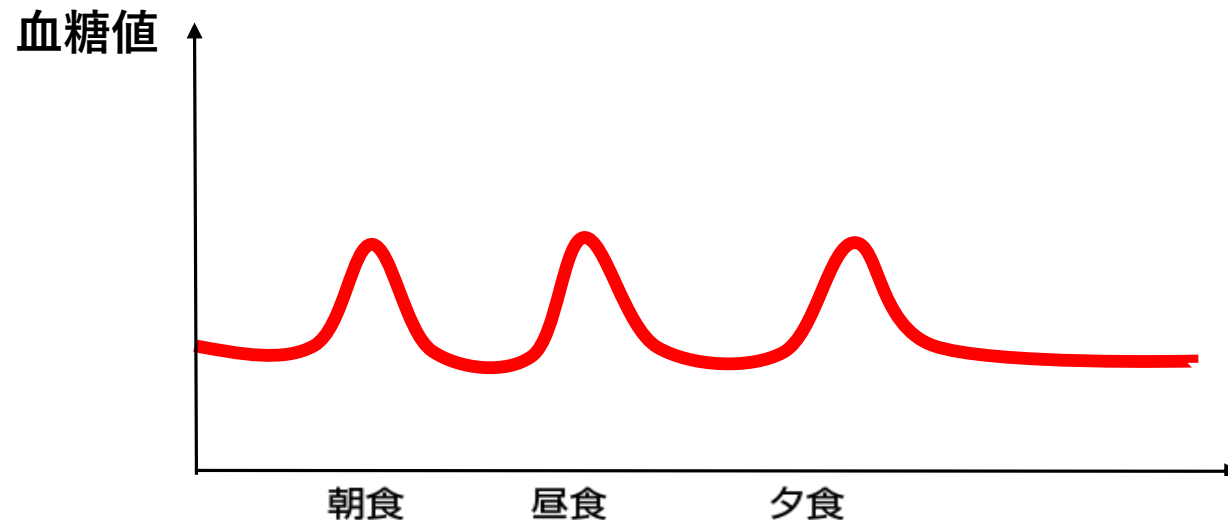


インスリン産生
ベータ細胞

1個の膵島中に約1000個

インスリン療法の意義

- インスリン療法は生理的かつ最も確実に血糖降下の可能な治療法である
 - インスリン療法では血糖コントロールが良好となった後、インスリン量を減らすことができたり、最終的にインスリン療法が不要になる場合もある
- 注射回数は、1日1回から複数回（4～5回）までと患者の病態にあわせて多様



糖尿病性腎症と血圧管理

糖尿病性腎症に血圧コントロールは有効か？

- 血圧コントロールは糖尿病性腎症の発症・進行抑制に有効である

【推奨グレードA】（合意率100%）

糖尿病診療ガイドライン2019

腎症を有する例では、**高血圧の十分なコントロール（管理目標130/80mmHg未満）**が**腎症の進行を遅らせる**

第一選択薬の降圧薬である**アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬**や**アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）**が発症初期のGFRの上昇を防止し、**尿アルブミンおよびタンパクの増加や腎機能低下を抑制する**

高血圧治療薬の分類



Ca拮抗薬
血管を広げて血圧を下げる



ACE阻害薬
血圧を上げる物質（**アンジオテンシンII**）作らないようにし血圧を下げる



ARB
アンジオテンシンIIの作用を抑えて血圧を下げる



利尿薬
尿を出すことにより血管内の水分を減らし、同時に尿と一緒にナトリウムを排泄する

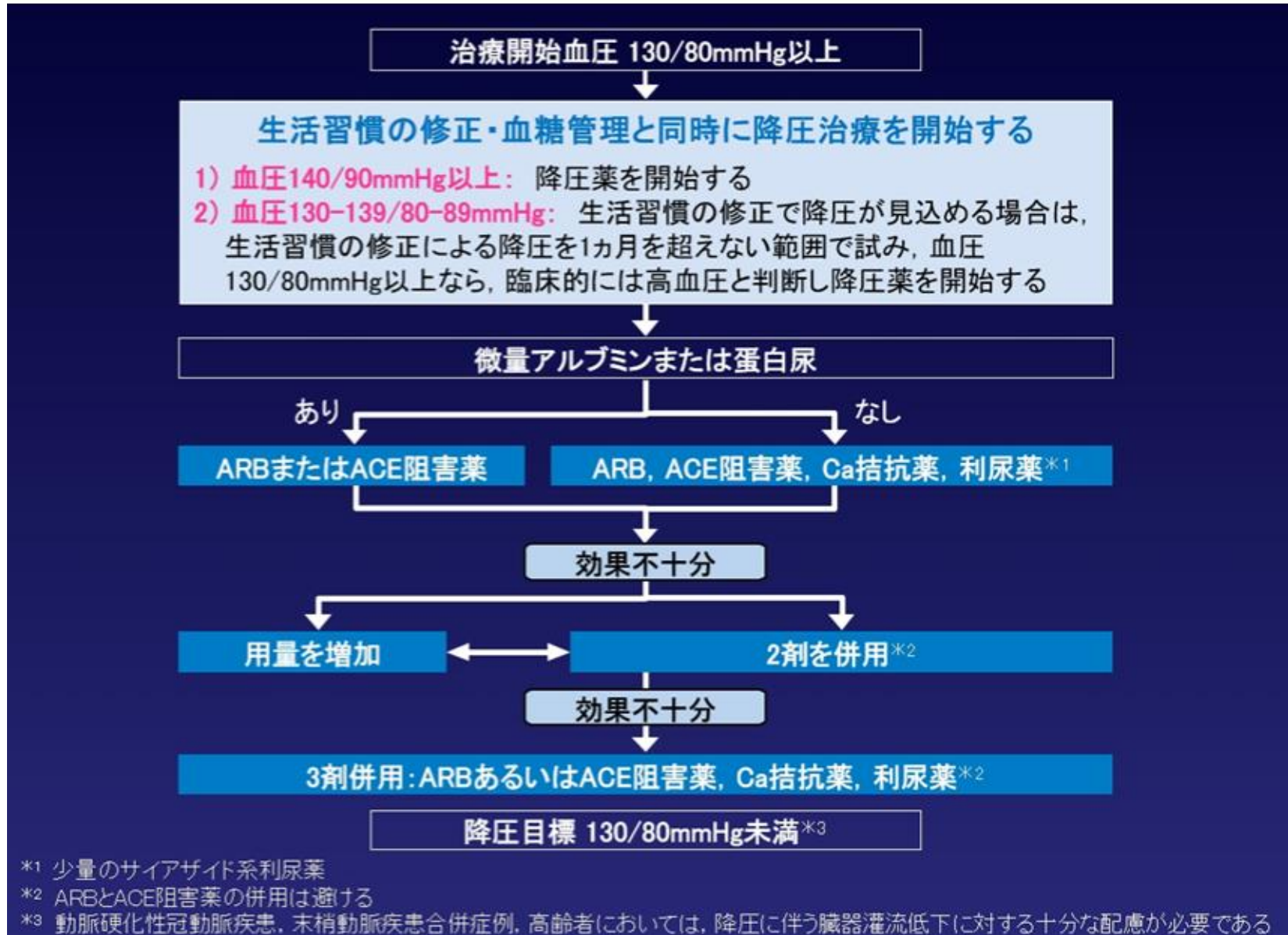


β 遮断薬
心臓の働きを抑えて血圧を下げる



α 遮断薬
血管の収縮を抑えて血圧を下げる

糖尿病性腎症とRAS系阻害薬



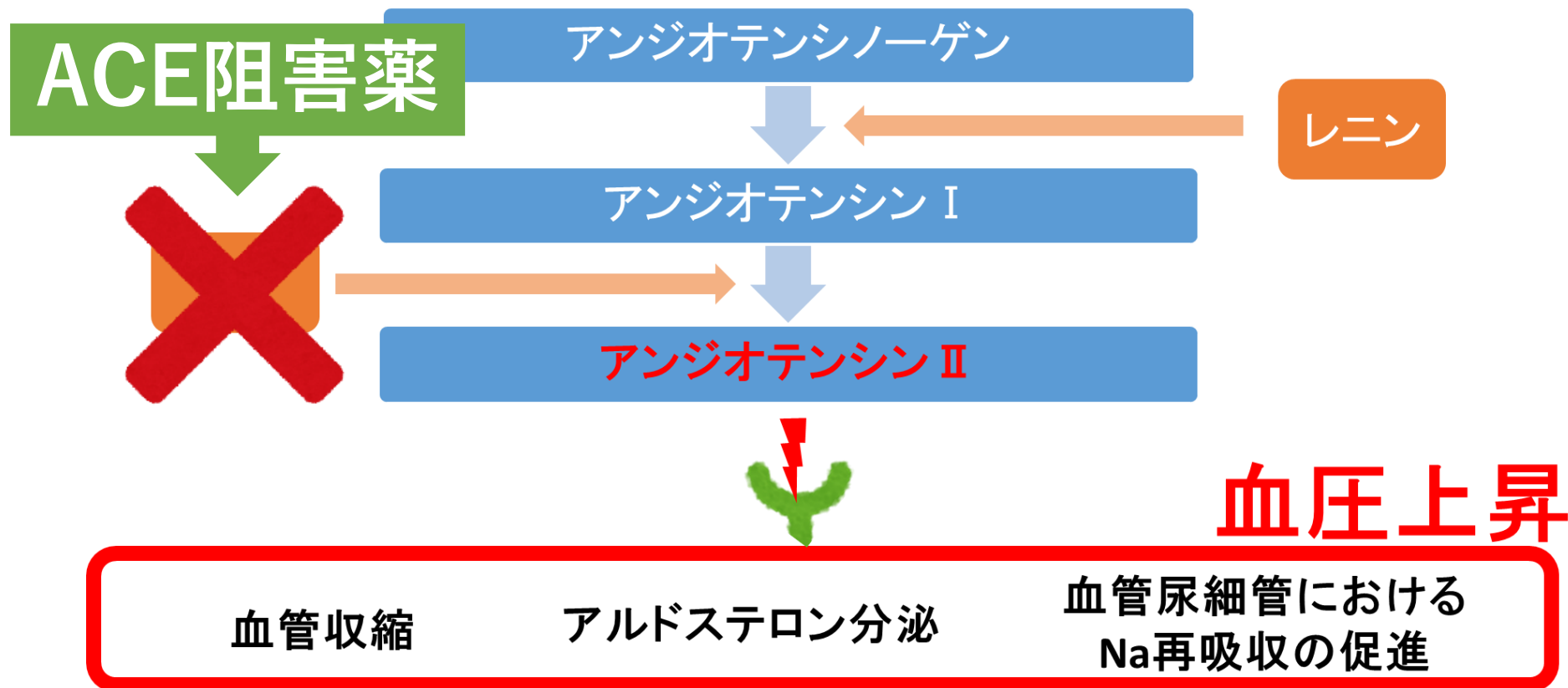
ACE阻害薬

(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)



どんな薬？

血圧を上げる物質を作らせない薬



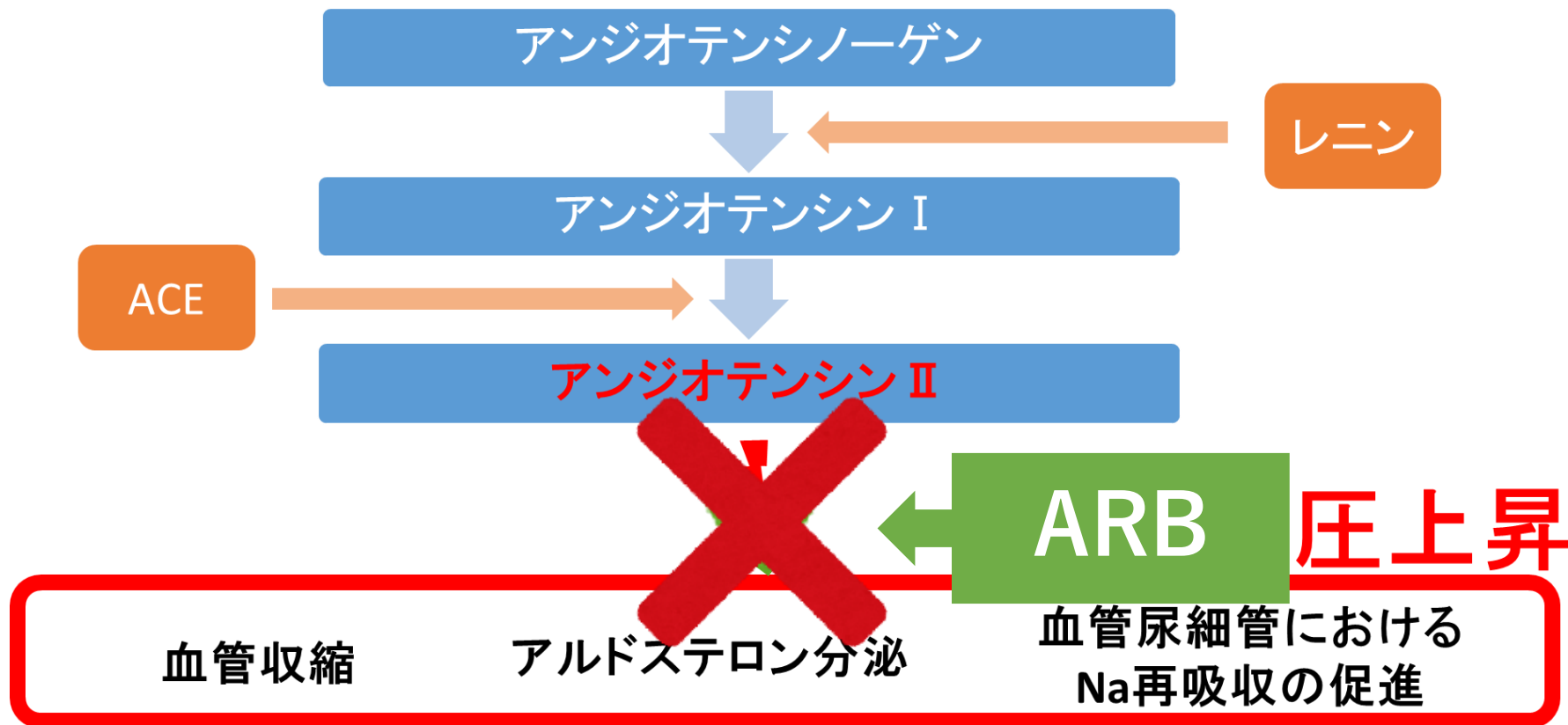
ARB

(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)



どんな薬？

血圧を上げる物質を作用させない薬



RAS系阻害薬の特徴と注意事項

- ✓ 第一選択薬として、重症度を問わず使用される
- ✓ 尿蛋白減少、腎保護作用を有する
- ✓ 心臓、血管、脳などの臓器保護作用を有する
- ✓ 脳循環調節改善作用を有する
- ✓ ARBはACE阻害薬と同等以上の降圧効果、より少ない副作用
- ✓ 高カリウム血症、空咳（ACE阻害薬）に注意

「腎臓を守る」はたらき



輸出細動脈の収縮を和らげる

糸球体内の圧力を下げる

糸球体の負担を軽くし、
腎臓を守る

RAS系阻害薬とは

RAS系阻害薬は血圧を下げる薬ですが、
単に血圧を下げるだけではなく、
腎臓がはたらきすぎて疲れ果ててしまわないように
守ってくれる薬



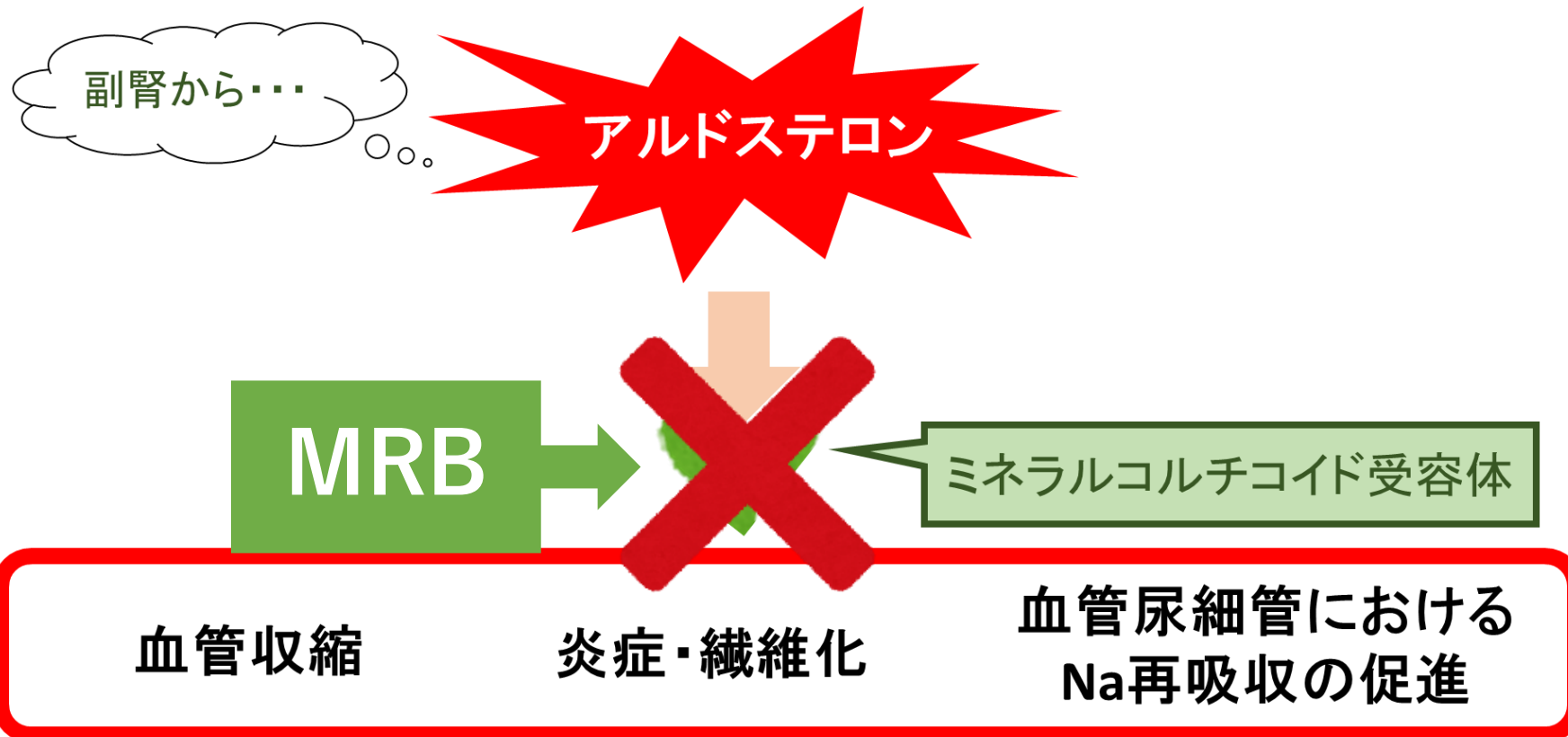
MRB

(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)



どんな薬？

血圧を上げる物質を作用させない薬



「腎臓を守る」はたらきとエビデンス



ミネラルコルチコイド受容体を介して、腎臓に悪さする
糸球体や尿細管細胞、その周囲の炎症や酸化ストレス、繊維化に関与



糖尿病性腎症の患者さんにRAS系阻害薬にMRBを併用することで、
年間当たりの腎機能の低下を緩やかにするが示されている

おわりに

- ◆血糖と血圧をしっかり管理することは腎臓を守ることに繋がる
- ◆血糖を下げる薬、血圧を下げる薬の中には主な作用とは別の作用で腎臓守ってくれる薬がある

治療効果の高い薬も、糖尿病や高血圧の治療の基本である食事療法、運動療法がうまくいっていないと、その効果がだんだんと低下していく

