



ARB、GLP-1作動薬、SGLT2阻害薬 によるTriple therapyを用いた 糖尿病性腎症の治療戦略

自治医科大学附属さいたま医療センター
腎臓内科 平井 啓之

本日の講演内容

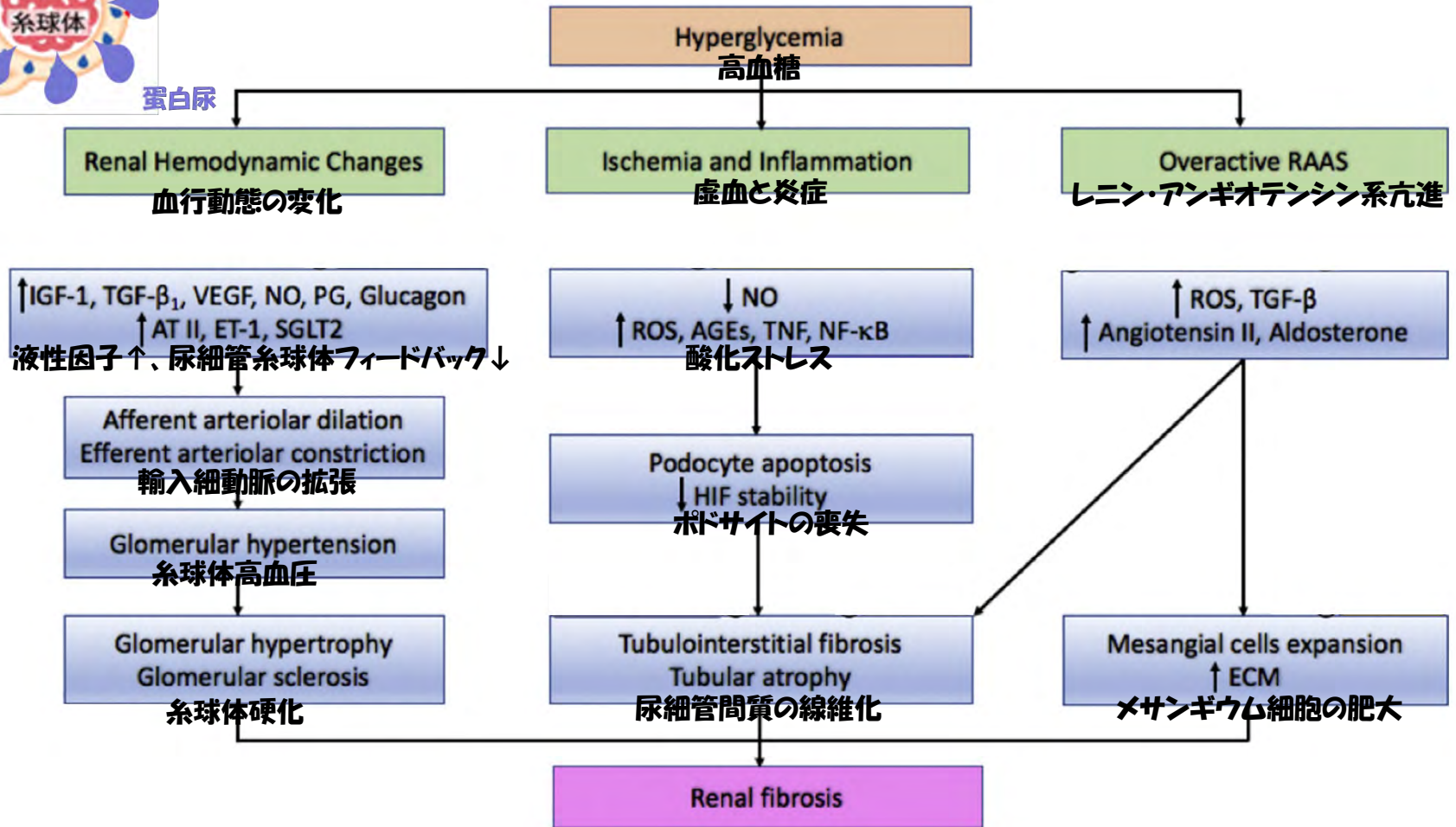
- 糖尿病性腎症の病態と治療戦略
- 糖尿病性腎症に対するARBの作用機序とエビデンス
- 糖尿病性腎症に対するGLP-1作動薬の作用機序とエビデンス
- 糖尿病性腎症に対するSGLT2阻害薬の作用機序とエビデンス
- ARB、GLP-1作動薬、SGLT2阻害薬によるTriple therapyを行う際の注意点
- Triple therapyが奏効した急速進行性糖尿病性腎症の2例

糖尿病性腎症の病態と治療戦略

糖尿病性腎症の病態生理

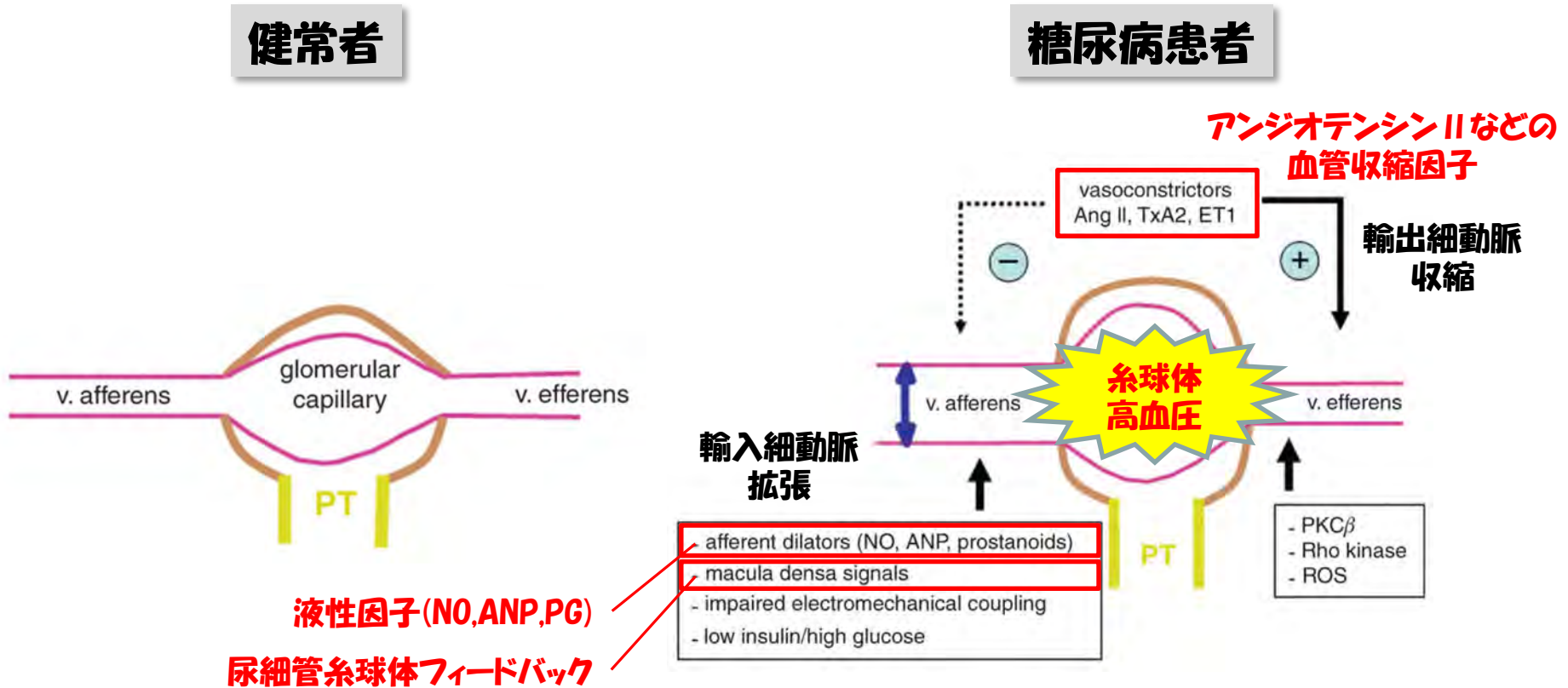


蛋白尿



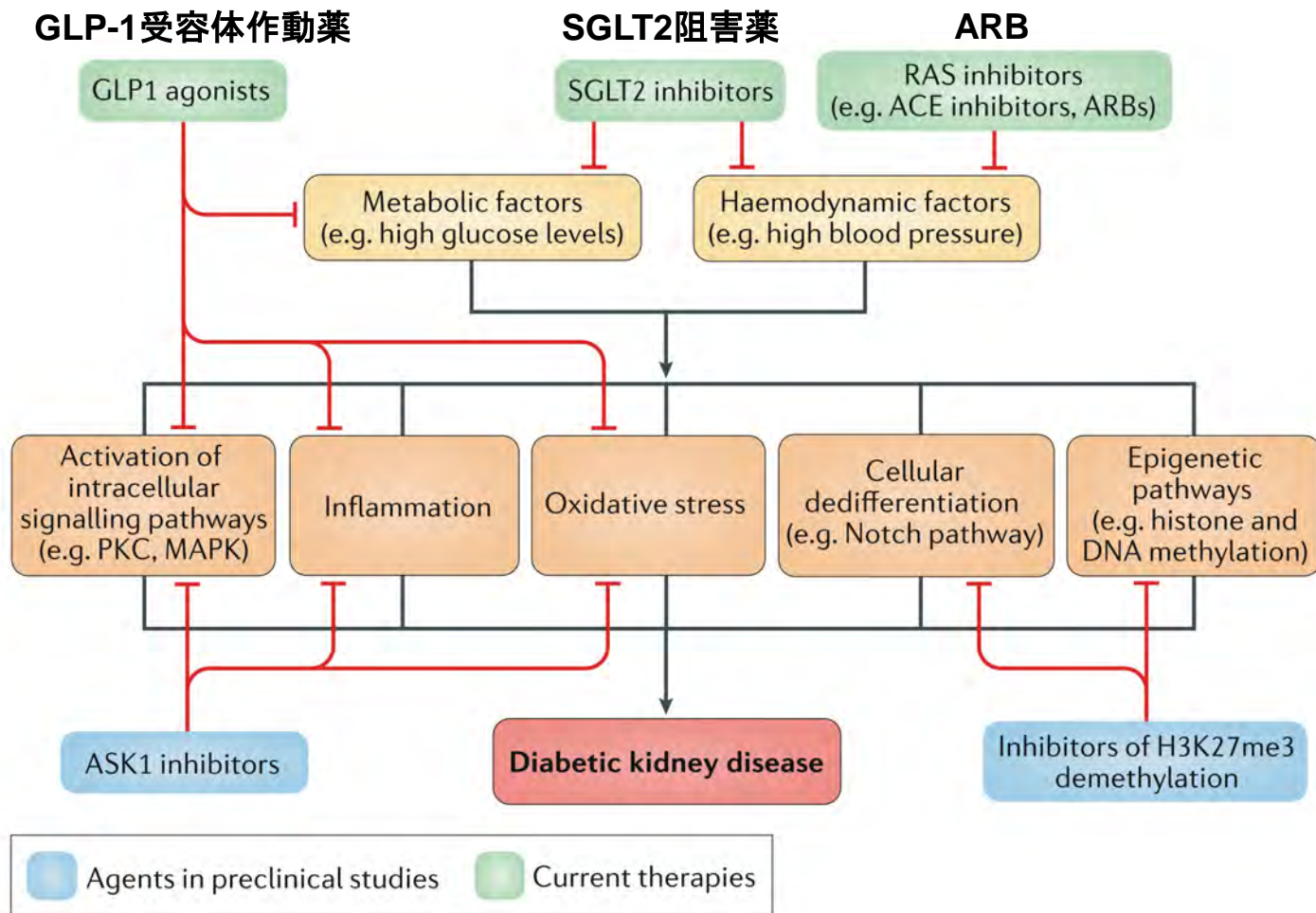
糖尿病性腎症と糸球体高血圧

■ Compr Physiol 2011;1:1175-1232



ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬による腎保護の機序

■ Nat Rev Nephrol 2019;15:68-70

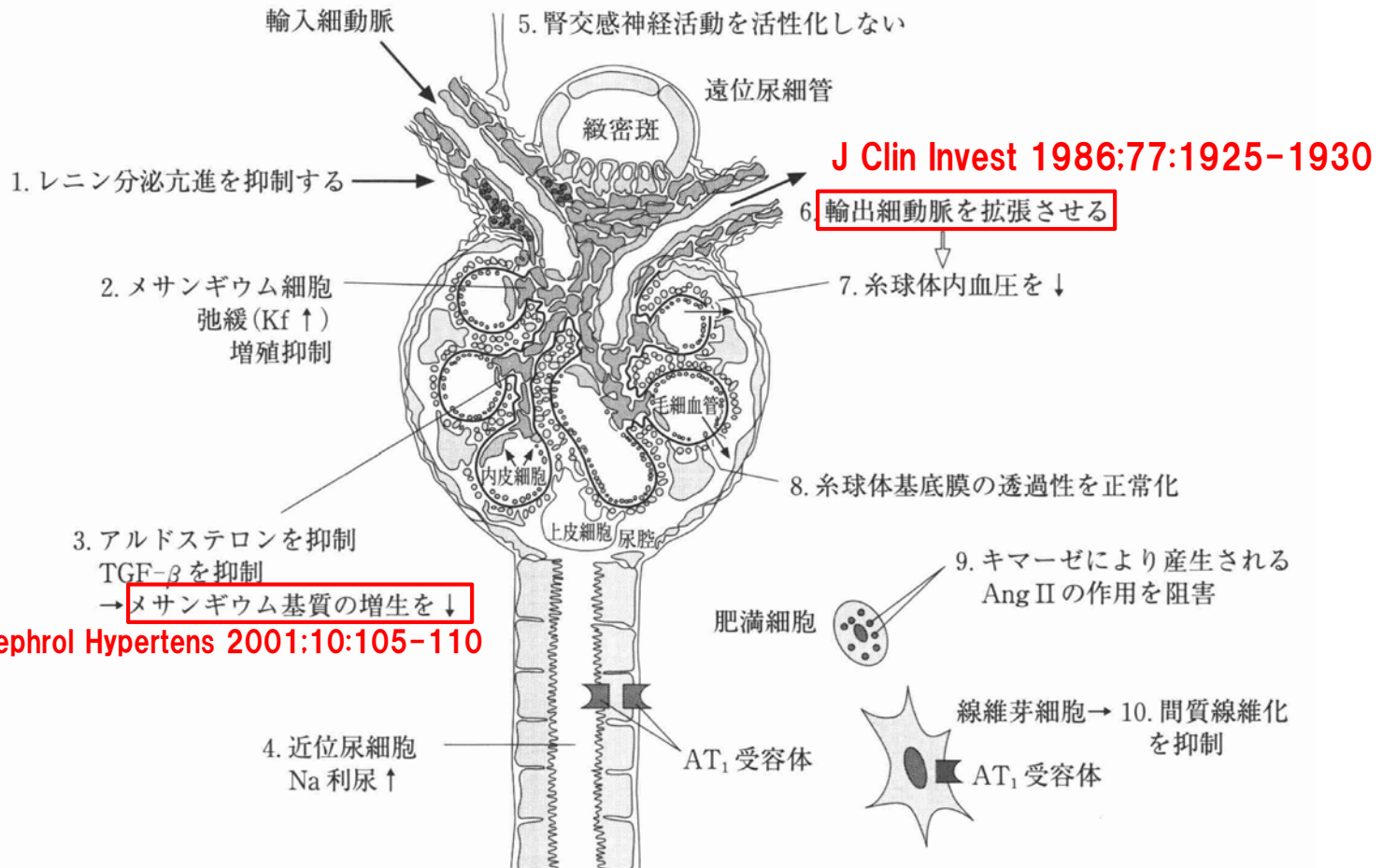


糖尿病性腎症に対するARBの 作用機序とエビデンス

ARBによる腎保護作用の機序

■ Nihon Rinsho 2002;60:2005-2013

Circulation 2002;106:620-625



糖尿病性腎症を対象に行われた ARBの大規模臨床試験

**Cr1.0-3.0mg/dlの
腎不全患者でも有用性がある**

臨床試験 (年)	ARB	腎症病期				腎保護 効果
		腎症前期	早期腎症	顕性腎症	腎不全期	
・ IDNT (2001)	イルベサルタン			■	■	○
・ RENAAL (2001)	ロサルタン			■	■	○
・ IRMA-2 (2001)	イルベサルタン		■			○
・ MARVAL (2002)	バルサルタン		■			○
・ SMART (2007)	バルサルタン		■			○
・ INNOVATION (2007)	テルミサルタン		■			○
・ DIRECT-Renal (2009)	カンデサルタン	■				×
・ RASS (2009)	ロサルタン	■				×
・ ROADMAP (2010)	オルメサルタン	■				○
・ ORIENT (2011)	オルメサルタン			■	■	×

血圧が同じなら尿蛋白の 減少効果はARB>ACEI>CCB

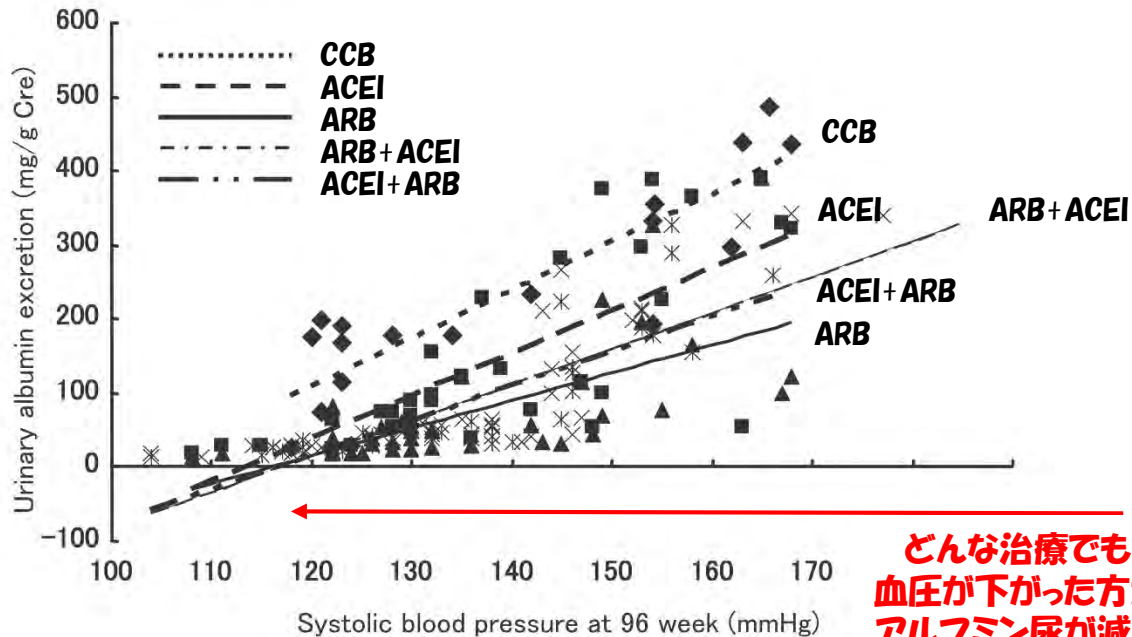
■ Hypertens Res 2007;30:325-334 東北大学

高血圧と尿中Alb100-300mg/gCrがあるⅡ型糖尿病患者174名

一重盲検無作為比較試験 96週間

CCB群 vs ACEI群 vs ARB群 vs ACEI+ARB群 vs ARB+ACEI群

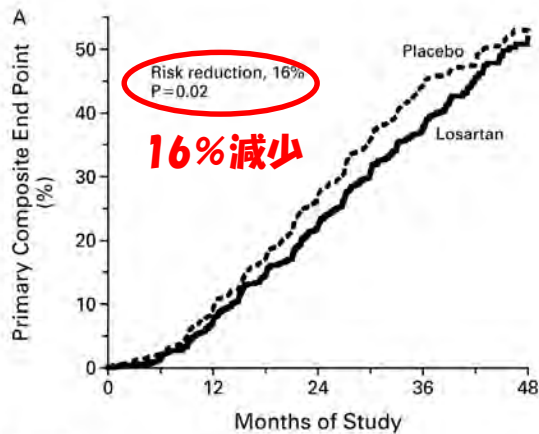
主要評価項目はアルブミン尿



ニューロタンは顕性腎症の 末期腎不全への移行を抑制

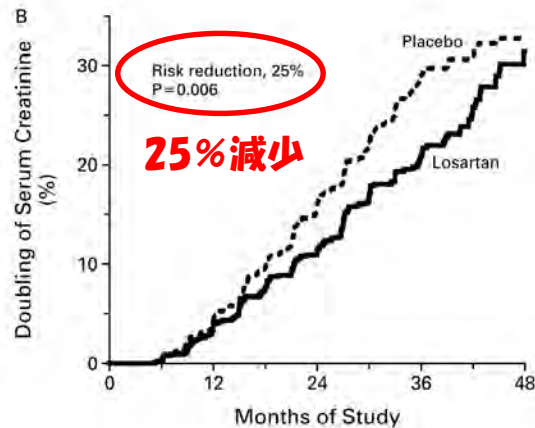
- N Engl J Med 2001;345:861-869 RENAAL試験
- 顕性腎症を合併したⅡ型糖尿病患者1513名
- 腎機能はCr1.3-3.0mg/dl 尿中Albは300mg/gCr以上
- 二重盲検無作為比較試験 3.4年間
- ニューロタン50-100mg vs プラセボ
- 主要評価項目は血清Cr倍化+透析導入+死亡

血清Cr倍化+透析導入+死亡



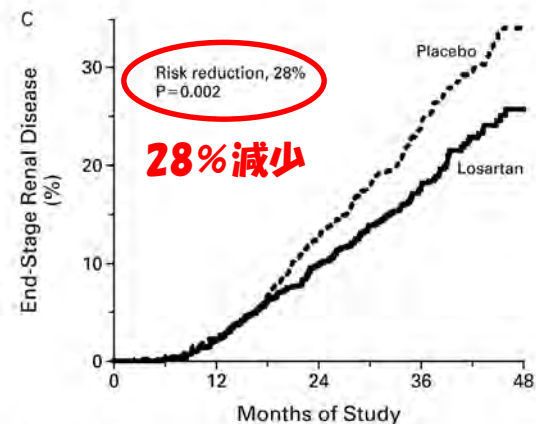
No. AT RISK	0	12	24	36	48
Placebo	762	689	554	295	36
Losartan	751	692	583	329	52

血清Cr倍化



No. AT RISK	0	12	24	36	48
Placebo	762	689	554	295	36
Losartan	751	692	583	329	52

透析導入



No. AT RISK	0	12	24	36	48
Placebo	762	715	610	347	42
Losartan	751	714	625	375	69

ニューロタン開始半年後に尿蛋白が30%以上減ると腎予後が良い

■ Kidney Int 2004;65:2309-2320 RENAAL試験

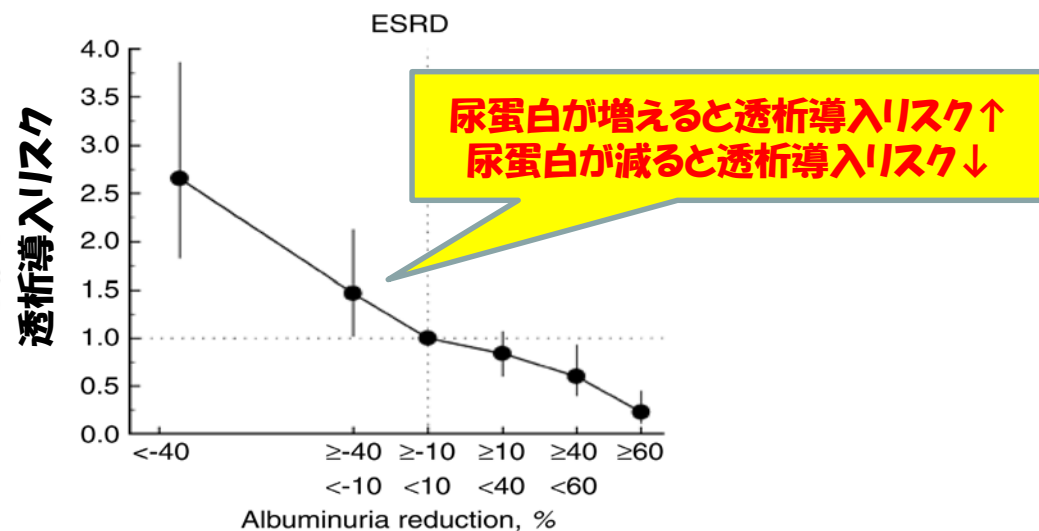
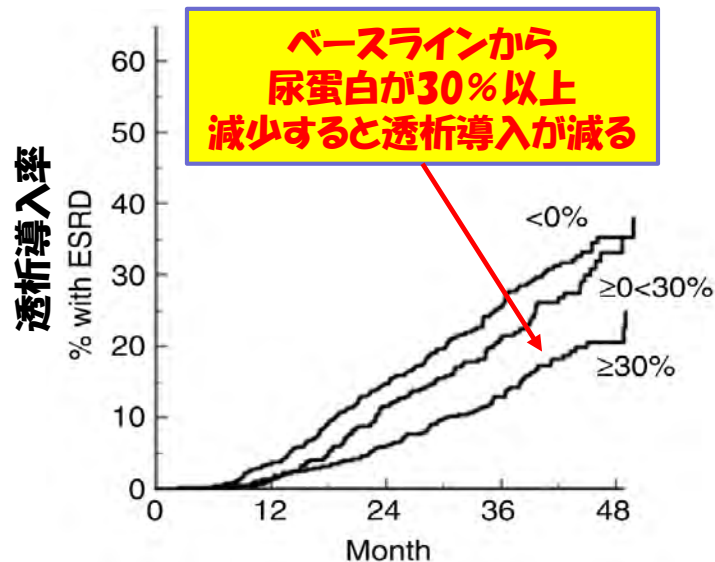
顕性腎症を合併したⅡ型糖尿病患者1513名

腎機能はCr1.3-3.0mg/dl 尿中Albは300mg/gCr以上

二重盲検無作為比較試験 3.4年間

ニューロタン50-100mg vs プラセボ

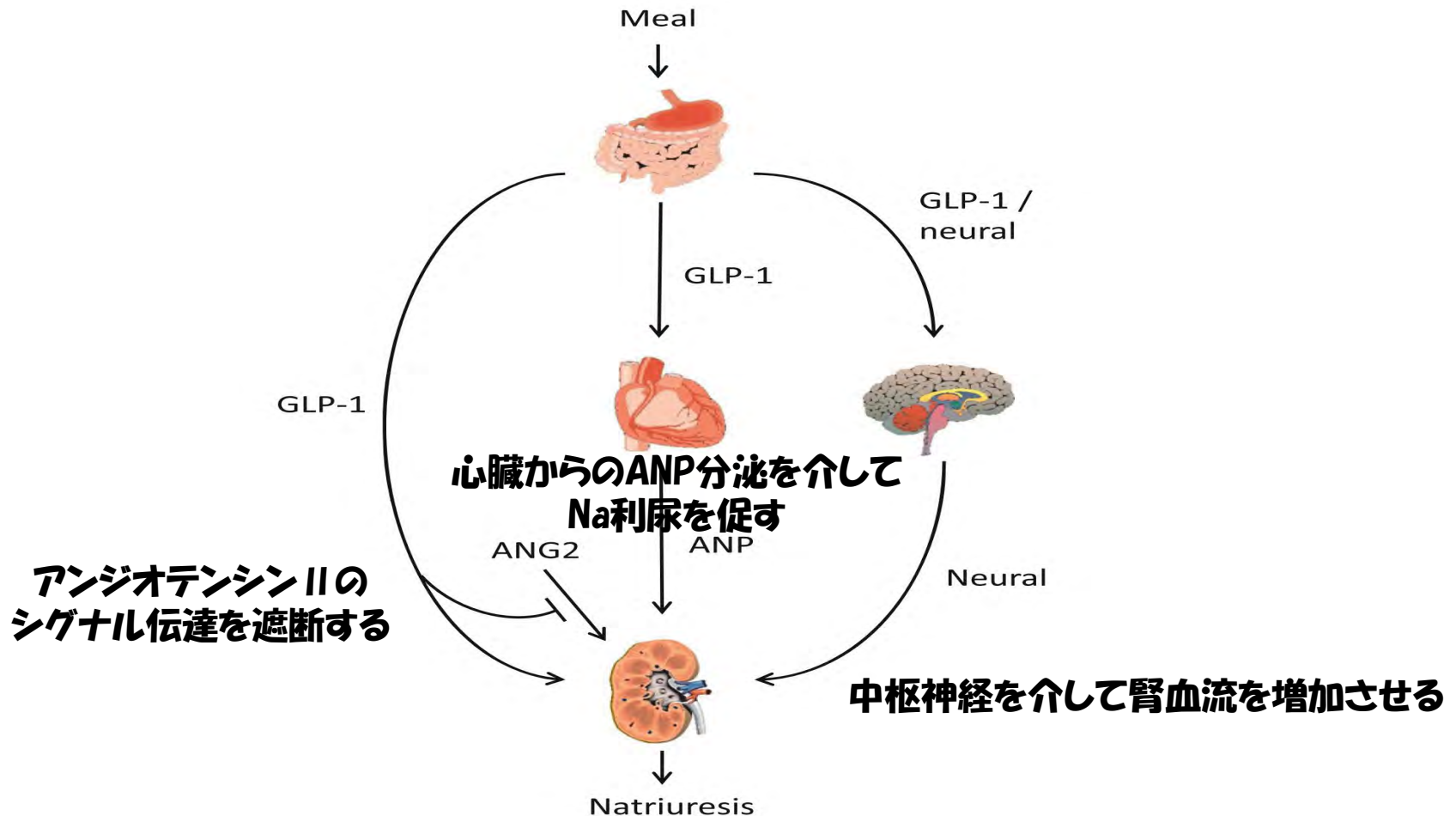
主要評価項目は血清Cr倍化+透析導入+死亡



糖尿病性腎症に対するGLP-1 作動薬の作用機序とエビデンス

GLP-1受容体作動薬による 腎保護作用の機序

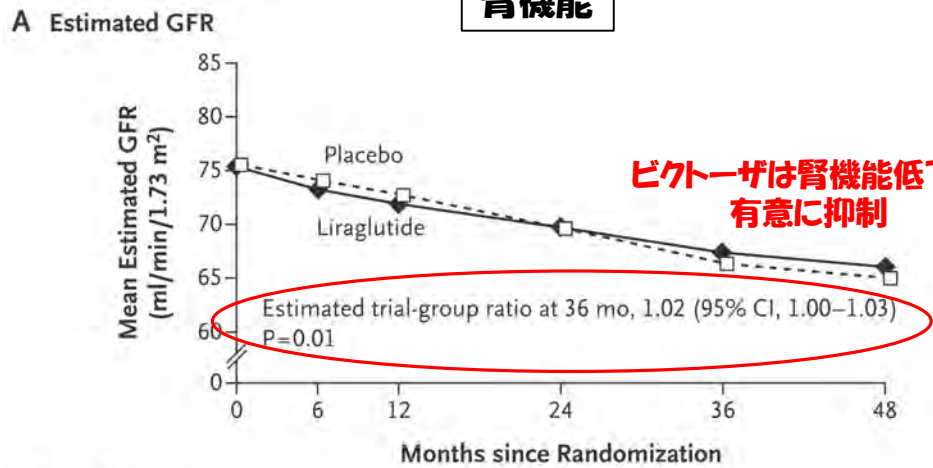
■ Rev Endocr Metab Disord 2014;15:197-207



ビクトーザはアルブミン尿を減らし 腎機能低下を抑制する

- N Engl J Med 2016;375:311-322 LEADER試験
- 心血管イベントハイリスクのⅡ型糖尿病患者9340名
- 二重盲検無作為比較試験 3.8年間
- ビクトーザ群 vs プラセボ群
- 主要評価項目は心血管死+心筋梗塞+脳卒中

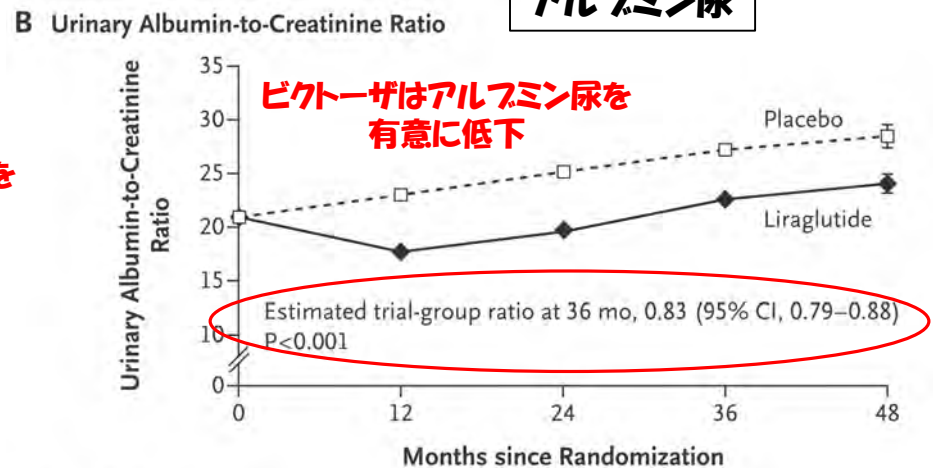
腎機能



No. at Risk

Placebo	4672	4356	4237	3911	3634	755
Liraglutide	4668	4349	4288	4031	3806	812

アルブミン尿



No. at Risk

Placebo	4559	4103	3789	3509	730
Liraglutide	4578	4167	3934	3686	786

トルリシティはアルブミン尿を減らし腎機能低下を抑制する

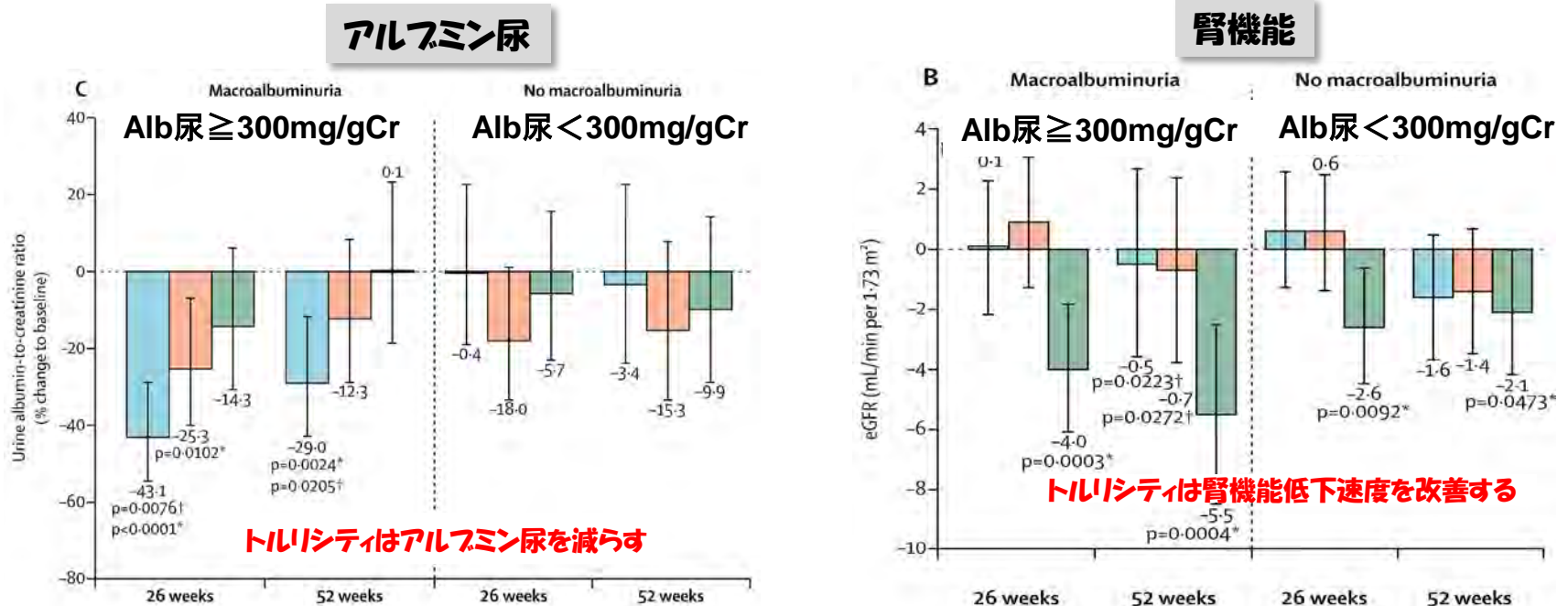
■ Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:605-617 AWARD-7

RASIを内服中のCKD stage3-4のII型糖尿病患者577名

非盲検無作為比較試験1年間

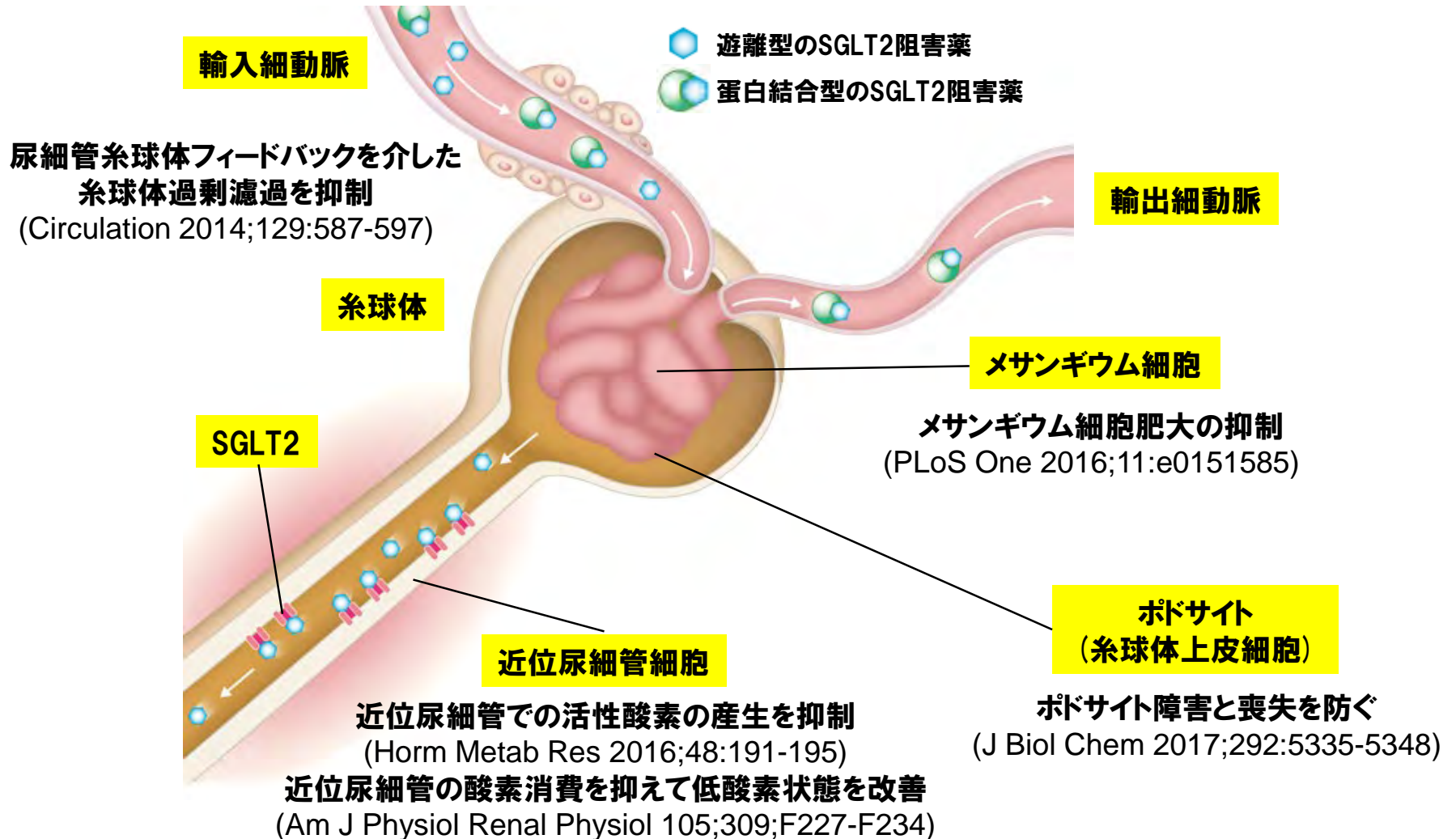
トルリシティ群 vs ランタス群

- トルリシティ1.5mg
- トルリシティ0.75mg
- ランタス



糖尿病性腎症に対するSGLT2 阻害薬の作用機序とエビデンス

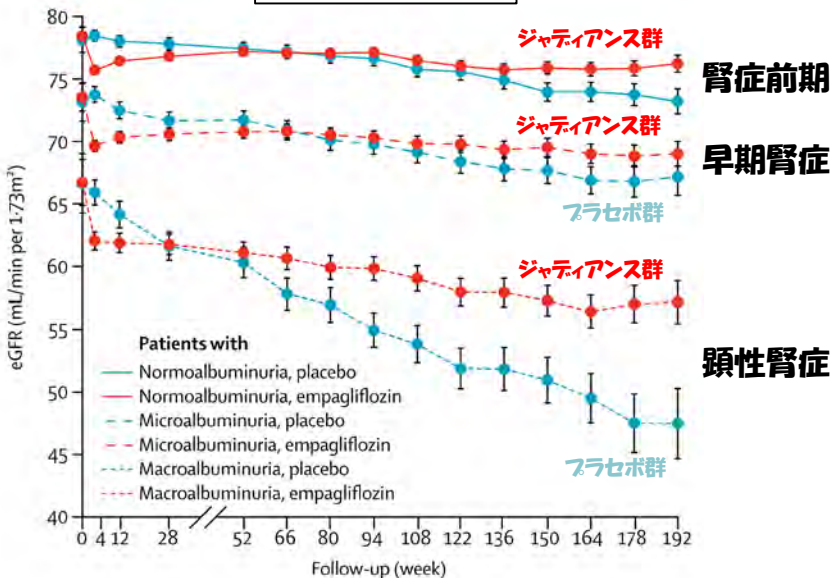
SGLT2阻害薬による腎保護作用の機序



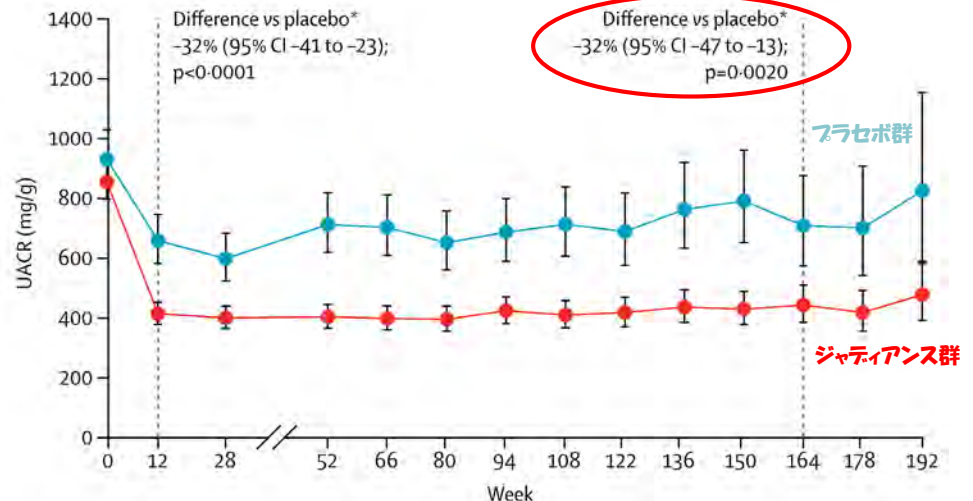
ジャディアンスは尿蛋白を減らし 腎機能低下を抑制する

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 610-21 EMPA-REG試験
 eGFR>30、BMI≤45、HbA1c≥7%のⅡ型糖尿病患者7020名
 ジャディアンス群(10mg/day or 25mg/day) vs プラセボ群
 二重盲検無作為比較試験 3.1年間
 糖尿病性腎症ステージごとに腎機能と尿蛋白の推移を検討

腎機能の推移



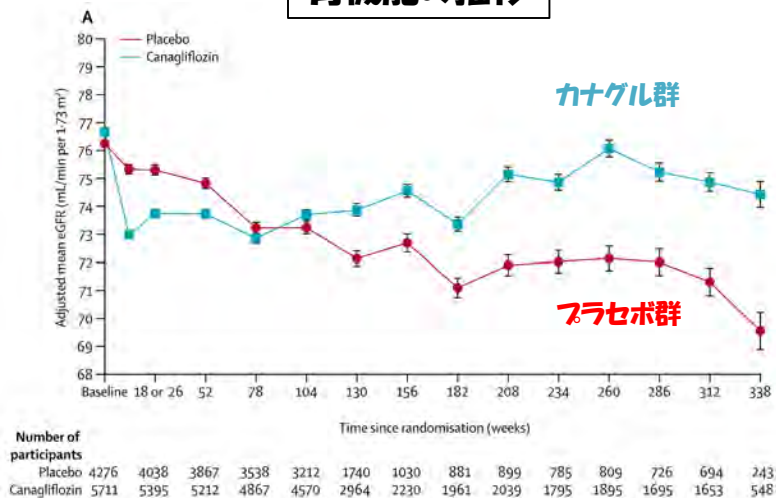
尿蛋白の推移
(顕性腎症)



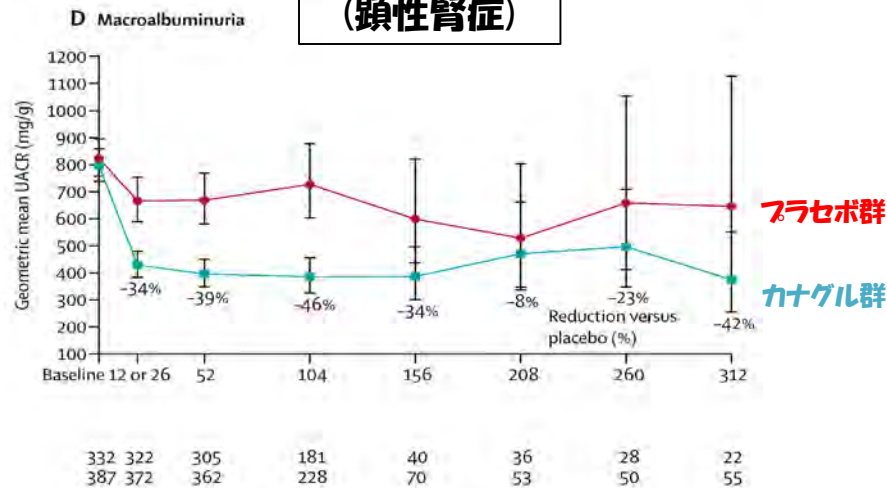
カナグルは尿蛋白を減らし腎機能低下を抑制する

- Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:691-704 CANVAS試験
- eGFR>30、HbA1c \geq 7%のII型糖尿病患者10142名
- カナグル群(100mg/day or 300mg/day) vs プラセボ群
- 二重盲検無作為比較試験 3.9年間
- 副次評価項目はアルブミン尿の出現、eGFR40%低下+透析導入+腎疾患による死亡

腎機能の推移



尿蛋白の推移 (顕性腎症)



SGLT2阻害薬はCKD stage4の 糖尿病患者の腎機能低下を抑制する

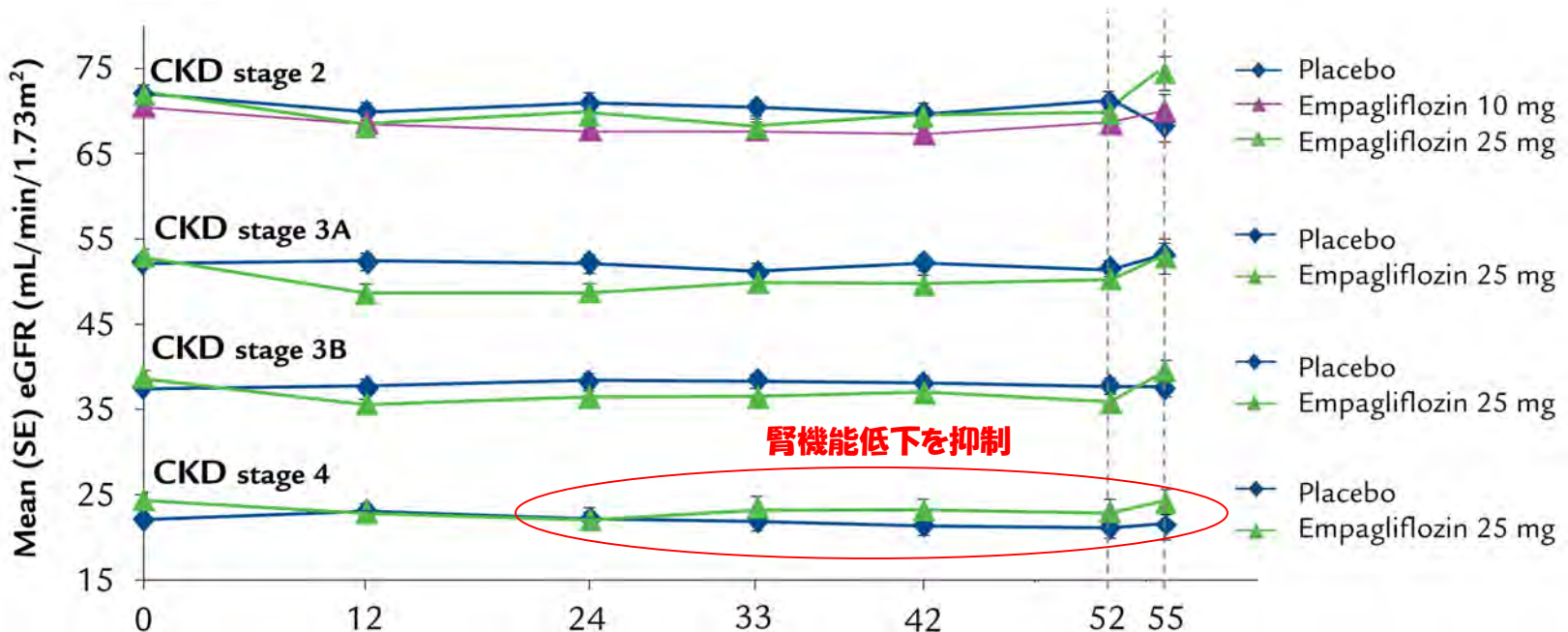
■ Clin Ther 2016;38:1299-1313

第 I・II・III相試験の無作為比較試験17本の統合解析

CKD stage2-4の糖尿病患者 11647名

エンパグリフロジン群 vs プラセボ群

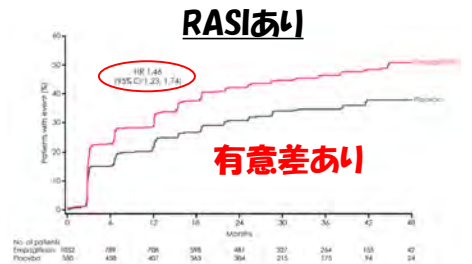
評価項目は有害事象の発現率、各臨床パラメータの推移



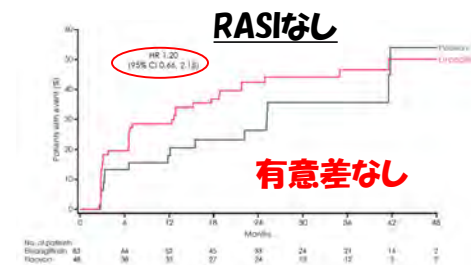
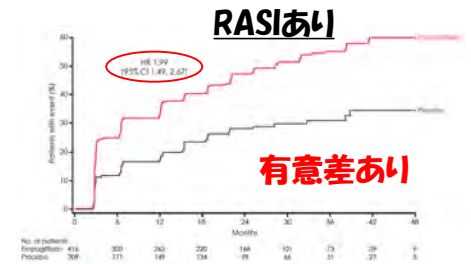
ジャディアンスはRASiと併用した場合のみ尿蛋白を減らす

- Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 610-21 EMPA-REG試験
- eGFR>30、BMI≤45、HbA1c≥7%のⅡ型糖尿病患者7020名
- ジャディアンス群(10mg/day or 25mg/day) vs プラセボ群
- 二重盲検無作為比較試験 3.1年間
- 糖尿病性腎症ステージごとに腎機能と尿蛋白の推移を検討

微量アルブミン尿の消失

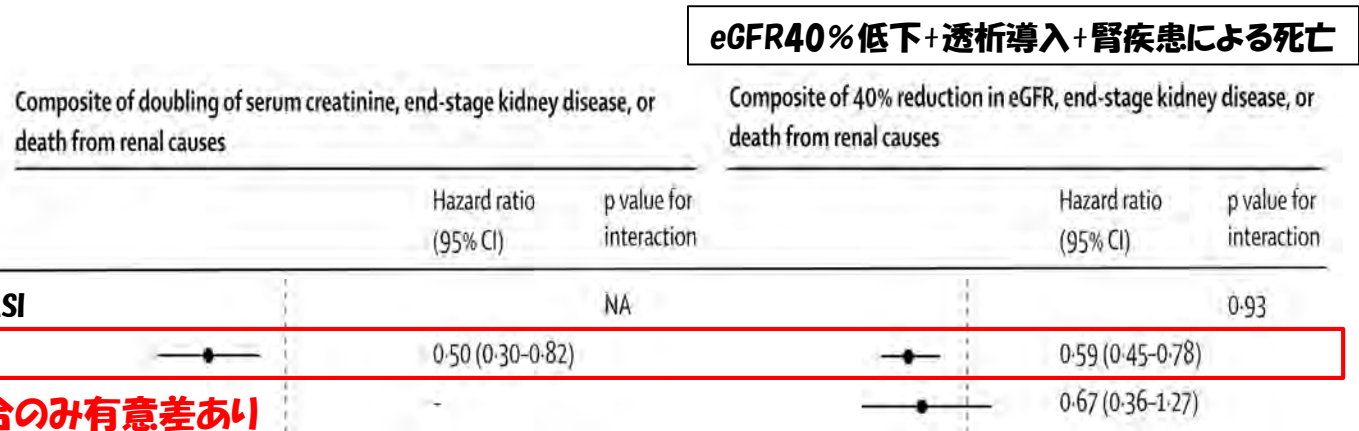


顕性アルブミン尿の消失








カナグルはRASiと併用した場合のみ 腎イベントを減らす

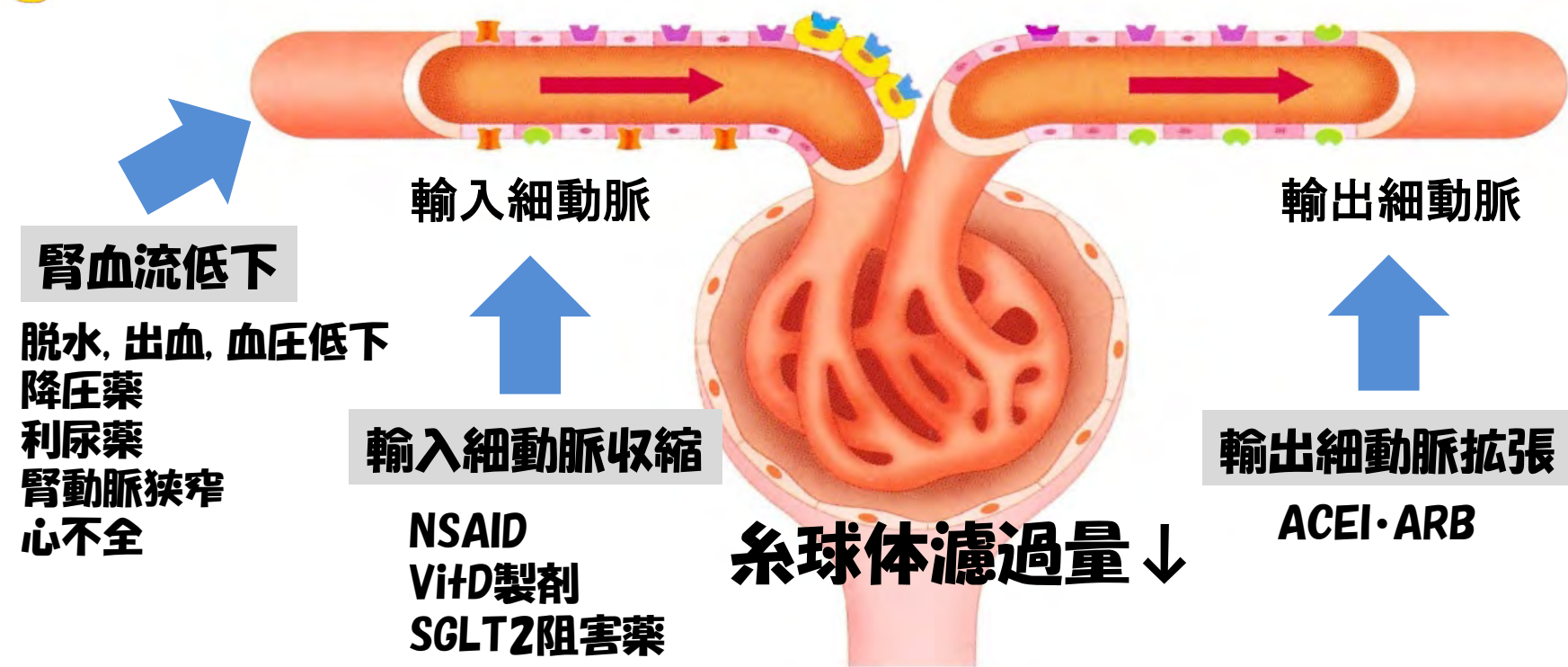
- Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:691-704 CANVAS試験
- eGFR>30、HbA1c \geq 7%のII型糖尿病患者10142名
- カナグル群(100mg/day or 300mg/day) vs プラセボ群
- 二重盲検無作為比較試験 3.9年間
- 副次評価項目はアルブミン尿の出現、eGFR40%低下+透析導入+腎疾患による死亡



ARB、GLP-1作動薬、SGLT2阻 害薬によるTriple therapyを行う 際の注意点

糸球体の血行動態に関する因子

-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



糸球体の血流を低下させる要因が複数加わると糸球体濾過量は容易に低下する

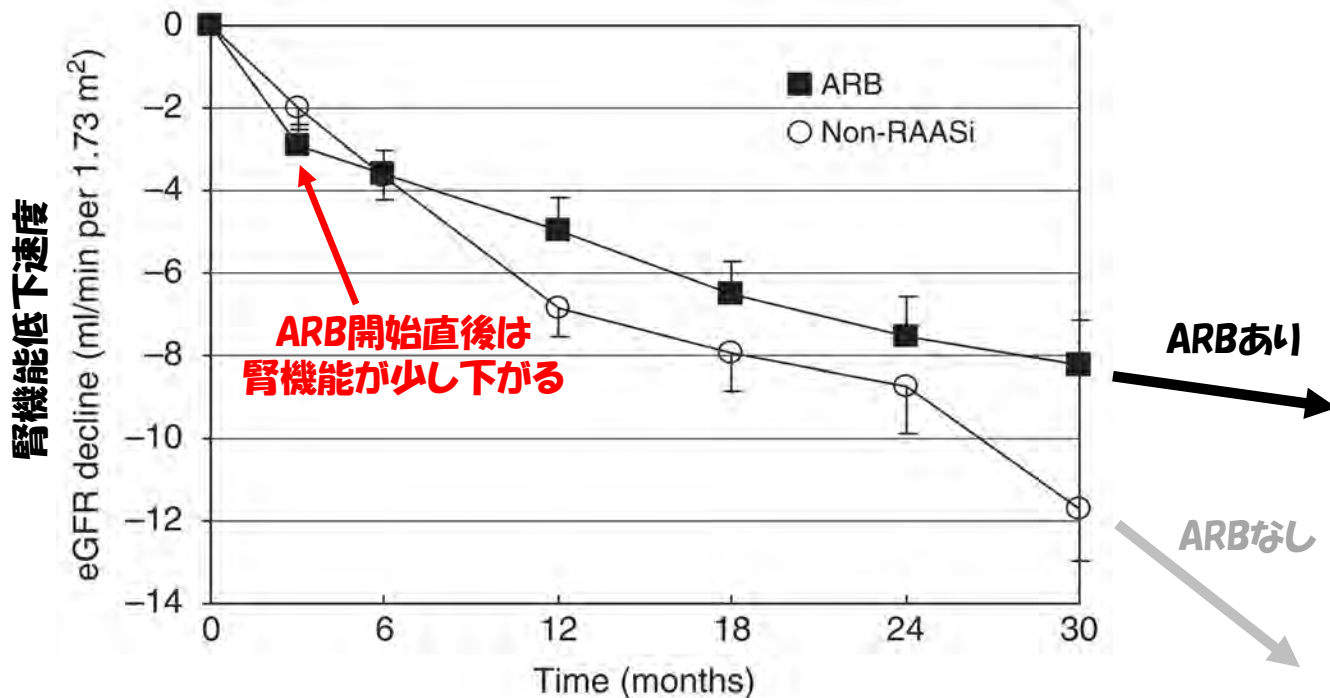
ARBの導入後の腎機能の推移

■ Kidney Int 2012;82:330-337

RENAAL試験とIDNT試験の事後解析

Ⅱ型糖尿病性腎症1177名 ARB投与群 VS non-ARB群

24時間蓄尿による尿中Na排泄と心血管&腎イベントについて検討



SGLT2阻害薬導入後の腎機能の推移

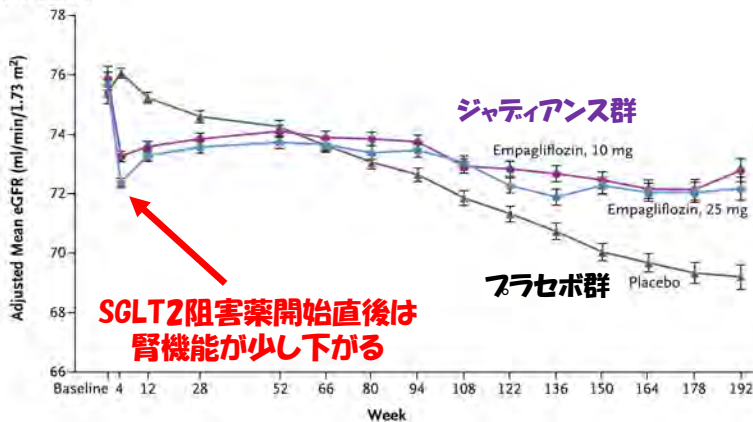
■ N Engl J Med 2015;373:2117-2128 EMPA-REG試験

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:691-704 CANVAS試験

エンパグリフロジン
(ジャティانس®)

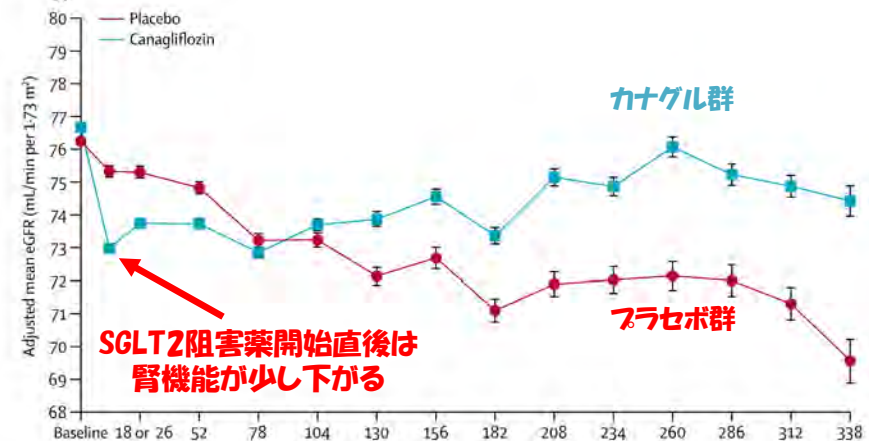
カナグリフロジン
(カナグル®)

A Change in eGFR over 192 Wk



No. at Risk	Baseline	4	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524
No. in Follow-up Analysis															
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6088	5114	4443	3961	3488	2707	1703






A



Number of participants

	Baseline	18 or 26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebo	4276	4038	3867	3538	3212	1740	1030	881	899	785	809	726	694	243
Canagliflozin	5711	5395	5212	4867	4570	2964	2230	1961	2039	1795	1895	1695	1653	548

糸球体の血行動態に関する因子

-  L型カルシウムチャンネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



ARBにSGLT2阻害薬を併用する場合、少量(通常量の半量)から導入するのが安全！！

GLP-1受容体作動薬の主な副作用

- 吐き気
- 嘔吐
- 食欲低下
- 胸焼け
- 便秘

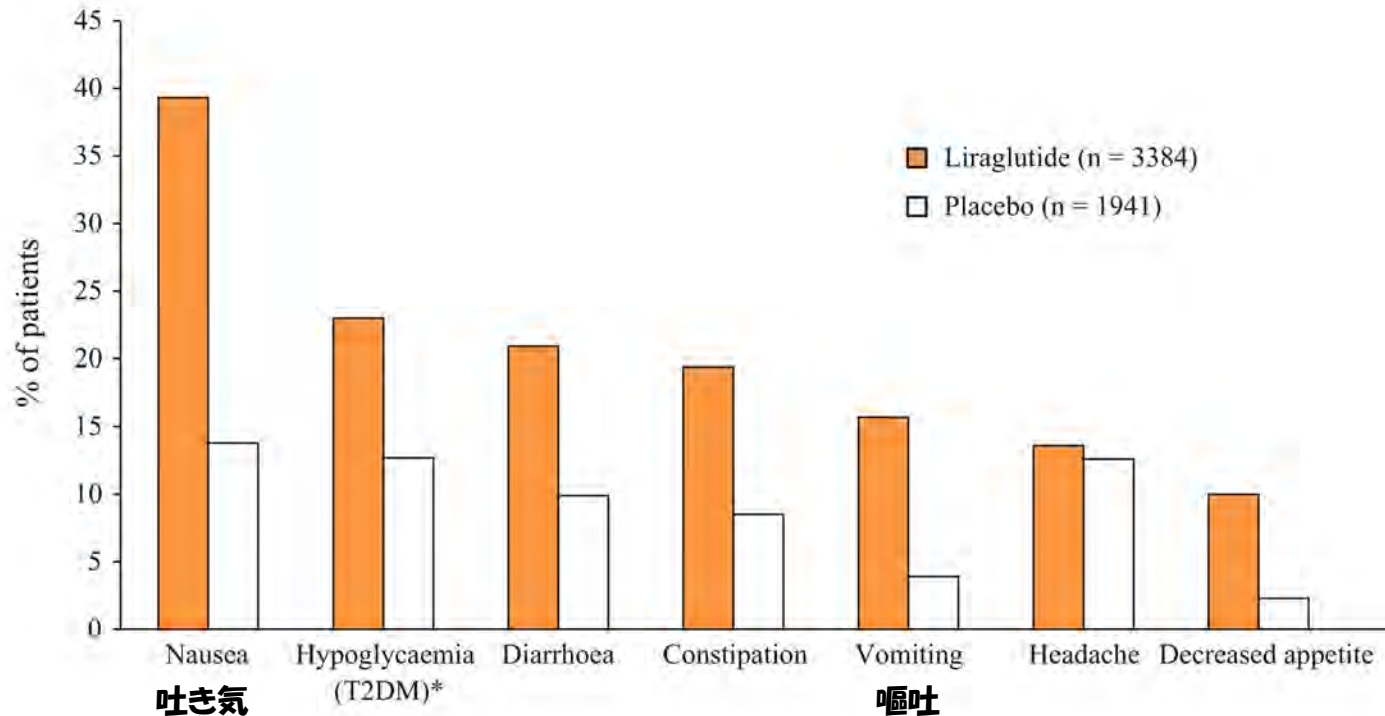
吐き気と嘔吐は最も頻度が高いうえに患者のQOLを大きく低下させるため十分な対策が必要



ビクトーザの副作用の頻度

■ Diabetes Metab Syndr Obes 2016;9:125-136

無作為比較試験5本のメタ解析 ビクトーザは3mg/day



吐き気は40%、嘔吐は15%に見られる！！

トルリシティの副作用の頻度

■ Diabetes Metab Syndr Obes 2016;9:125-136

Table 3 Safety of dulaglutide across randomized controlled trials

吐き気

嘔吐

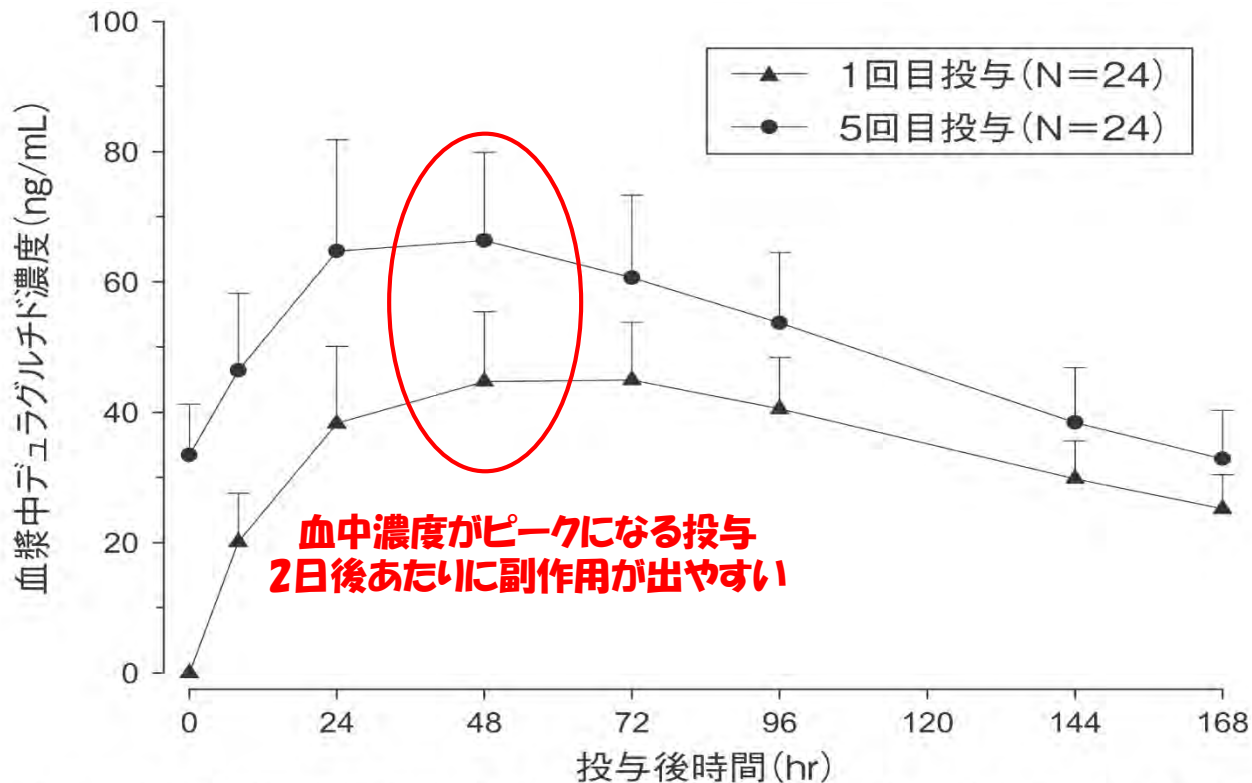
Study	Treatment group	Discontinuation due to AEs (%)	Overall GI AEs (%)	Nausea (%)	Vomiting (%)	Diarrhea (%)	Total hypoglycemia (%)
Wysham et al (AWARD-1) ³⁵	DULA 1.5 mg	3	47	28	17	11	10.4
	DULA 0.75 mg	1	30	16	6	8	10.7
	EXEN 10 µg BID	3	42	26	11	6	15.9
	PBO	2	18	6	1	6	3.5
Giorgino et al (AWARD-2) ³⁶	DULA 1.5 mg	3.3	NR	15.4	6.6	10.6	55.3
	DULA 0.75 mg	2.9		7.7	3.7	9.2	54.4
	InsGlar	1.9		1.5	1.1	5.7	69.1
Umpierrez et al (AWARD-3) ³²	DULA 1.5 mg	4.8	NR	19	8.6	10	12.3
	DULA 0.75 mg	2.2		10.7	5.9	5.2	11.1
	MET 1,500–2,000 mg	3.7		14.6	4.1	13.8	12.7
Blonde et al (AWARD-4) ³⁷	DULA 1.5 mg	7	NR	25.8	12.2	16.6	86.6
	DULA 0.75 mg	5		17.7	10.6	15.7	90.1
	InsGlar	4		3.4	1.7	6.1	90.2
Nauck et al (AWARD-5) ³³	DULA 1.5 mg	10.9	41	17	13	15	10.2
	DULA 0.75 mg	7.6	37	14	8	10	5.3
	SITA 100 mg	9.5	23	5	2	3	4.8
Dungan et al (AWARD-6) ³⁴	DULA 1.5 mg	6	36	20	7	12	9
	LIRA 1.8 mg	6	36	18	8	12	6

Abbreviations: AE, adverse effects; BID, bis in die (twice daily); DULA, dulaglutide; EXEN, exenatide; GI, gastrointestinal; InsGlar, insulin glargine; LIRA, liraglutide; NR, not reported; PBO, placebo; SITA, sitagliptin; MET, metformin.

吐き気は7~18%、嘔吐は6~11%に見られる！！

トルリシティの血中濃度と副作用 が出現するタイミング

■ 添付文書 第1版 (2015年7月)

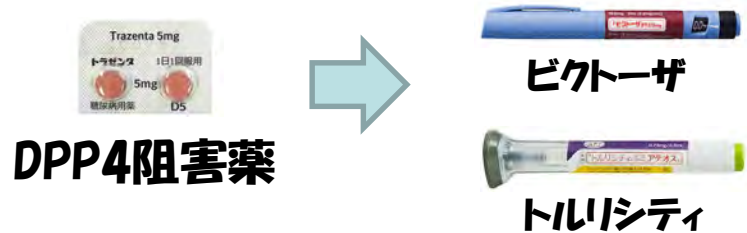


◀日本人2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したときの1回目及び5回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移(平均値+標準偏差)▶

GLP-1受容体作動薬による 副作用を予防する方法

■ DPP4阻害薬から切り替える

まずDPP4阻害薬を導入して**インクレチン製剤に慣れさせる**。



■ ガスモチン、プリンペランを併用する

最初の1-2ヶ月間は蠕動促進薬の**ガスモチン**を定期で処方。

通常は1日3回だが、予防目的のため**1日2回でも十分**。

吐き気・嘔吐が出現した場合は制吐薬の**プリンペラン**を併用。



ガスモチン



プリンペラン


ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬の腎保護機序と副作用

	ARB	GLP-1受容体作動薬	SGLT2阻害薬
腎保護の機序	輸出細動脈拡張	アンジオテンシンIIシグナル遮断	輸入細動脈収縮
	メサンギウム増殖抑制	メサンギウム・糸球体肥大抑制	尿細管酸化ストレス軽減
効果	腎機能改善	腎機能改善	腎機能改善
	血圧を下げる	血糖値を下げる	尿量を増やす
副作用	高K血症	悪心・嘔吐	脱水
	腎機能増悪	低血糖	腎機能増悪
優先順位	①	②	③
		③	②

➤ 少量より投与を開始し、副作用の発現には十分に注意する



Two cases of advanced stage rapidly progressive diabetic nephropathy effectively treated with combination therapy including RAS blocker, GLP-1 receptor agonist and SGLT-2 inhibitor

Junki Morino¹ · Keiji Hirai¹  · Shohei Kaneko¹ · Saori Minato¹ · Katsunori Yanai¹ · Yuko Mutsuyoshi¹ · Hiroki Ishii¹ · Momoko Matsuyama¹ · Taisuke Kitano¹ · Mitsutoshi Shindo¹ · Akinori Aomatsu¹ · Haruhisa Miyazawa¹ · Kiyonori Ito¹ · Yuichiro Ueda¹ · Taro Hoshino¹ · Susumu Ookawara¹ · Kazuo Hara² · Yoshiyuki Morishita¹

Received: 3 December 2018 / Accepted: 11 January 2019

© Japanese Society of Nephrology 2019

ARB+GLP-1受容体作動薬+SGLT2阻害薬による併用療法が奏効した急速進行性の糖尿病性腎症の2例

症例1

【症例】64歳 男性

【主訴】腎機能障害による紹介

【現病歴】

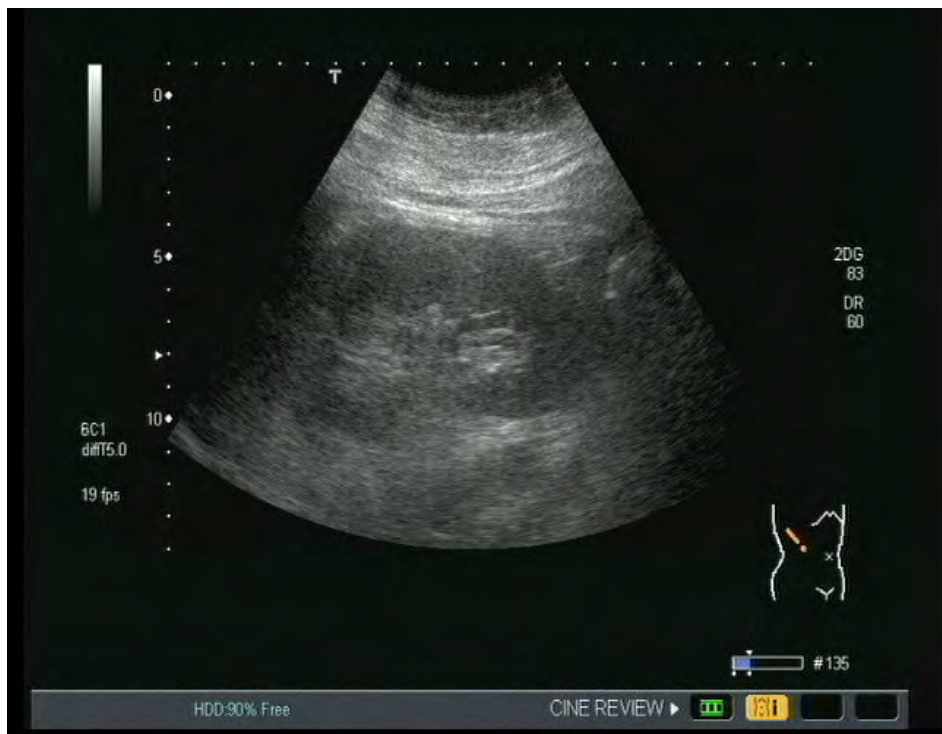
2010年9月心筋梗塞のため入院加療された。その際未治療の糖尿病(HbA1c 9.5%)及び両側前増殖性糖尿病性網膜症を指摘され、インスリン製剤による加療が開始された。入院時の腎機能はCr 1.00 mg/dLであったが、その後進行性の増悪を認めた。

2012年4月腎機能低下(Cr 1.77mg/dL)及び高度蛋白尿(8.9g/gCr)のため当科紹介となった。

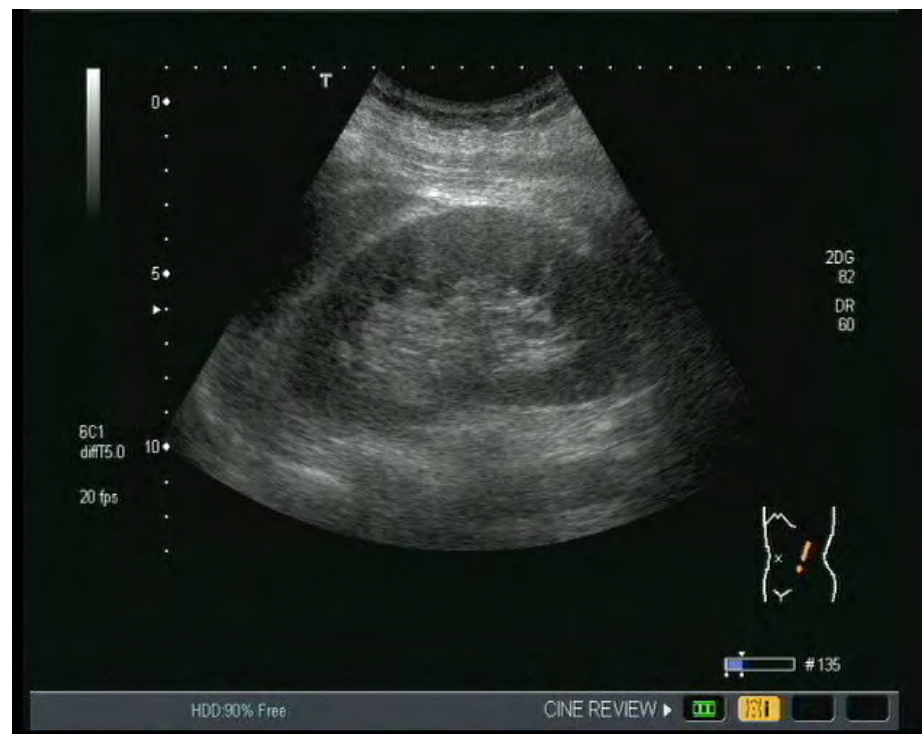
腹部エコー一見

【右腎】

【左腎】



長径106mm



長径110mm

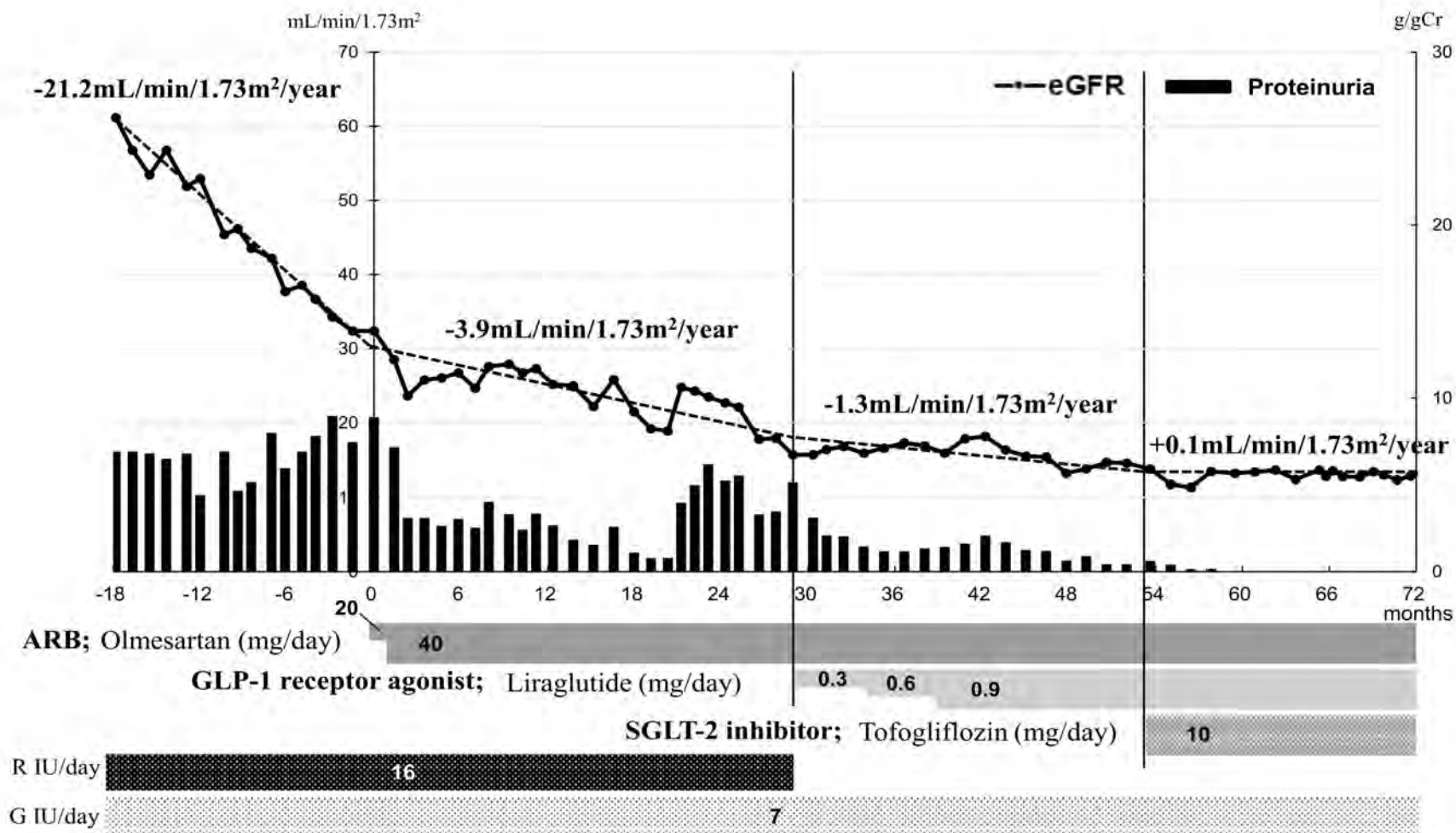
糖尿病性腎症の臨床診断

- 1 長期の糖尿病罹患歴（不明）
- 2 糖尿病性網膜症の存在
- 3 尿蛋白を主体とし、血尿陰性で活動性糸球体疾患を疑わない
- 4 抗ANCA抗体、抗核抗体、抗GBM抗体などの血清学的陰性
- 5 Bence Jones蛋白または尿中M蛋白陰性

糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き

上記4項目を満たしたため、糖尿病性腎症と臨床的に診断した。

臨床経過



HbA1c (%)	6.9	7.0	6.3	6.9	6.9	7.1	6.7	7.1	5.8	7.2	6.9	7.4	7.4	7.4	5.4
BW (kg)	76.2	78.6	80.0	79.0	78.5	77.7	78.5	79.1	77.8	80.2	78.1	76.7	75.9	76.4	76.4
BP (mmHg)	156/87	159/79	187/91	133/60	148/69	136/65	135/61	161/68	119/73	140/75	134/65	132/73	134/70	114/57	90/55

症例2

【症例】30歳 女性

【主訴】腎機能増悪による紹介

【現病歴】

2003年近医受診した際に未治療の糖尿病を指摘されたが、その後は医療機関を受診せず。2017年7月硝子体出血による視力低下のため眼科を受診した際に、HbA1c 12.1%を認め、インスリン治療が開始された。当時の腎機能はCr 1.25 mg/dL程度だった。急速に腎機能は増悪し、2018年1月腎機能低下 (Cr 2.40mg/dL) 及び高度蛋白尿(13.2g/gCr)を認めたため、当科紹介となった。

紹介時検査所見

【血算】

WBC	11530	/ μ L
Neu	78.2	%
Lymp	15.4	%
Mon	3.1	%
Eosino	2.0	%
Baso	0.4	%
Hb	12.5	g/dL
Ht	38.3	%
Plt	28.5 $\times 10^4$	/ μ L

【生化学】

TP	6.1	g/dL	T-Chol	155	mg/dL
Alb	2.1	g/dL	LDL-C	88	mg/dL
T-Bil	0.13	mg/dL	HDL-C	29	mg/dL
AST	11	IU/L	TG	217	mg/dL
ALT	13	IU/L	UA	5.7	mg/dL
LDH	166	IU/L	BS	132	mg/dL
CK	36	IU/L	HbA1c	7.9	%
γ GTP	28	IU/L	抗核抗体	≤ 40	倍
ALP	337	IU/L	PR3-ANCA	<10	IU/mL
BUN	37	mg/dL	MPO-ANCA	<10	IU/mL
Cr	2.40	mg/dL	抗GBM抗体	<2.0	IU/mL

【尿検査】

比重	1.011
pH	5.5
蛋白	(3+)
糖	(2+)
潜血	(-)
白血球	(1+)
尿蛋白	13.21 g/gCr

Na	145	mEq/L
K	5.0	mEq/L
Cl	118	mEq/L
eGFR	20.7	mL/min/1.73m ²
M蛋白	(-)	

腹部エコー一見

【右腎】

【左腎】



長径118mm

長径116mm

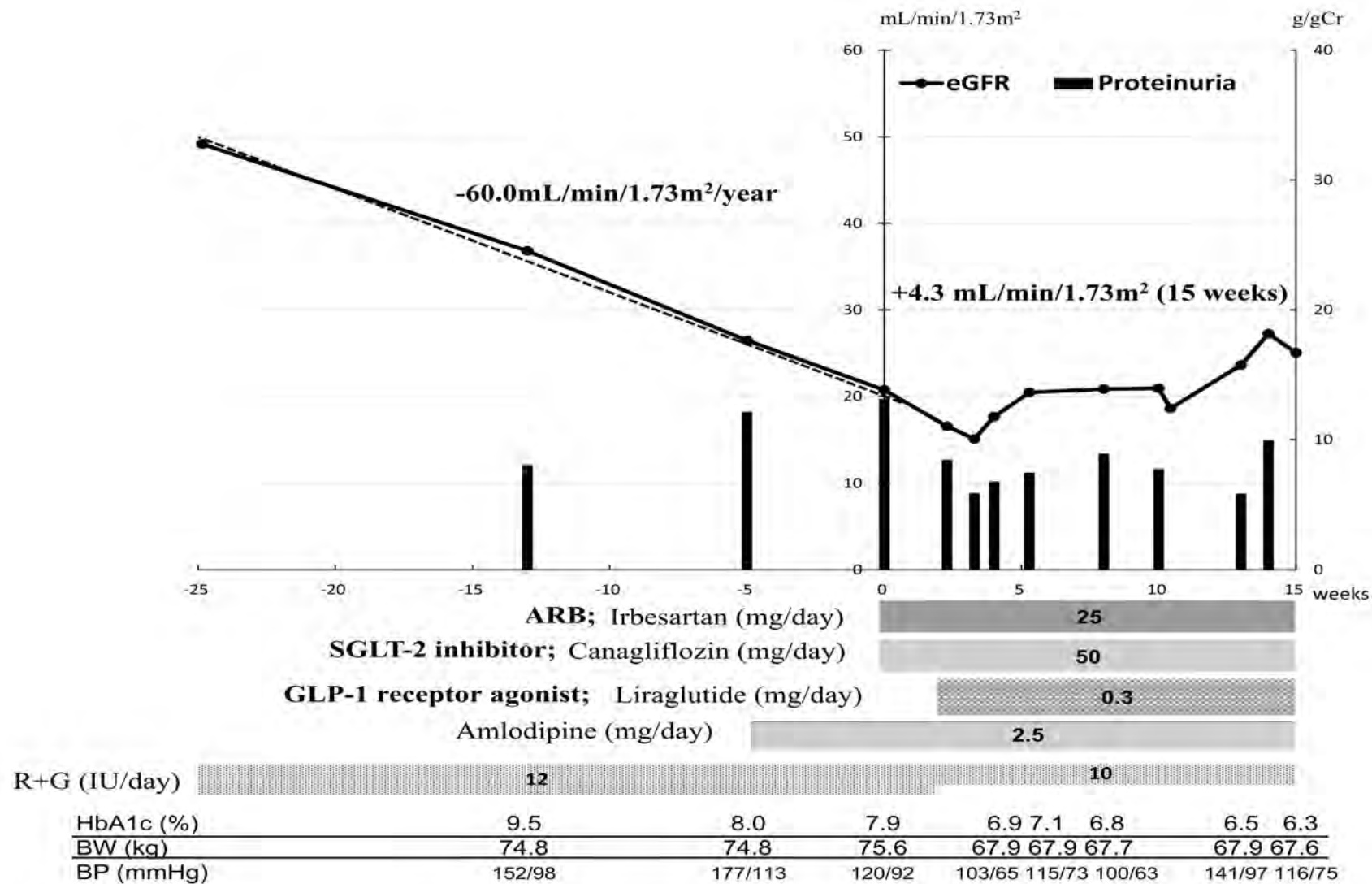
糖尿病性腎症の臨床診断

- 1 長期の糖尿病罹患歴
- 2 糖尿病性網膜症の存在
- 3 尿蛋白を主体とし、血尿陰性で活動性糸球体疾患を疑わない
- 4 抗ANCA抗体、抗核抗体、抗GBM抗体などの血清学的陰性
- 5 Bence Jones蛋白または尿中M蛋白陰性

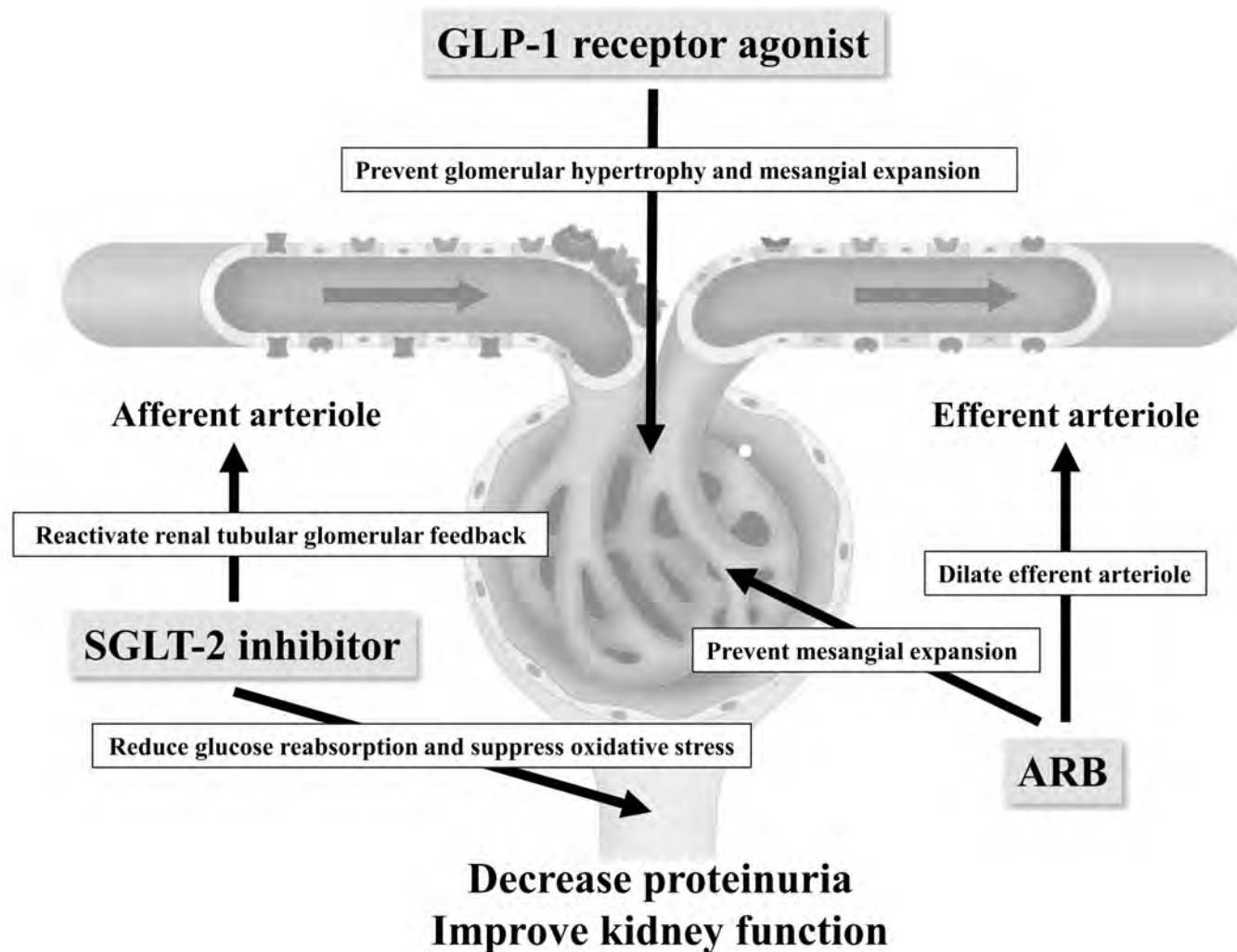
糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き

上記項目を全て満たしたため、糖尿病性腎症と臨床的に診断した。

臨床経過



Triple therapyの作用機序



Format: Abstract

Send to

CEN Case Rep. 2019 Jan 20. doi: 10.1007/s13730-019-00379-3. [Epub ahead of print]

Two cases of advanced stage rapidly progressive diabetic nephropathy effectively treated with combination therapy including RAS blocker, GLP-1 receptor agonist and SGLT-2 inhibitor.

Morino J¹, Hirai K², Kaneko S¹, Minato S¹, Yanai K¹, Mutsuyoshi Y¹, Ishii H¹, Matsuyama M¹, Kitano T¹, Shindo M¹, Aomatsu A¹, Miyazawa H¹, Ito K¹, Ueda Y¹, Hoshino T¹, Ookawara S¹, Hara K³, Morishita Y¹.

Author information

Abstract

We herein report two cases of advanced stage rapidly progressive diabetic nephropathy that were effectively treated with combination therapy including renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) blocker [angiotensin II receptor blocker (ARB)], glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist and sodium glucose transporter-2 (SGLT-2) inhibitor. A 30-year-old woman with advanced stage diabetic nephropathy [estimated glomerular filtration rate (eGFR): 20.7 mL/min/1.73 m²; proteinuria: 13.2 g/gCr], showing a rapidly progressive pattern (annual eGFR change: -60.0 mL/min/1.73 m²/year), had improvement in proteinuria (5.9 g/gCr) and eGFR change (+4.3 mL/min/1.73 m² over 15 weeks) after administration of ARB (irbesartan 25 mg/day), GLP-1 receptor agonist (liraglutide 0.3 mg/day) and SGLT-2 inhibitor (canagliflozin 50 mg/day). A 59-year-old man with advanced stage diabetic nephropathy (eGFR: 32.4 mL/min/1.73 m²; proteinuria: 8.90 g/gCr), showing a rapidly progressive pattern (annual eGFR change: -21.2 mL/min/1.73 m²/year), had an improvement in proteinuria (0.02 g/gCr) and annual eGFR change (+0.1 mL/min/1.73 m²/year) after combination therapy with ARB (olmesartan 40 mg/day), GLP-1 receptor agonist (liraglutide 0.9 mg/day) and SGLT-2 inhibitor (tofogliflozin 10 mg/day). These results suggest that this triple combination therapy has renoprotective effects on advanced stage rapidly progressive diabetic nephropathy.

3剤併用療法は急速進行性糖尿病性腎症に有用である

KEYWORDS: Angiotensin II receptor blocker; Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Rapidly progressive diabetic nephropathy; Sodium glucose transporter-2 inhibitor

まとめ

- 糖尿病性腎症の進行を抑制することが臨床試験で証明されている薬剤のうち、現在使用できるものは **ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬**の3つである。
- ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬による3剤併用療法は、**腎機能が低下(eGFR<30ml/min/1.73m²)**した糖尿病患者においても有用である。
- 腎機能が低下した症例にARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬の3剤併用療法を行う際は、各薬剤を**少量から開始し**、有害事象の発現がないか**注意深くフォローアップ**することが必要である。