

腎機能障害を有する患者における投与の実際

POINT

- ▶ 腎不全環境では、インスリン抵抗性による耐糖能障害と、腎での糖新生障害に伴う低血糖傾向の両者が存在することが特徴的である。
- ▶ 経口血糖降下薬のうち、スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、ピオグリタゾンおよび速効型インスリン分泌促進薬のうちナテグリニドは、重篤な腎障害のある患者で禁忌である。
- ▶ 最近わが国でも使用可能となったDPP-4阻害薬のうち、ビルダグリブチン、アログリブチンおよびリナグリブチンは、透析患者においても慎重に投与することが認められた。
- ▶ 1型糖尿病患者およびインスリン分泌が少ない2型糖尿病透析患者に対しては、インスリン注射が第一選択である。

● 血糖管理における問題点

- 腎臓は肝臓とともに糖新生を担う重要な臓器であり、腎機能が低下すると腎臓での糖新生が障害される。
- 腎排泄性の経口血糖降下薬や外因性に投与されたインスリンは、腎機能低下に伴いそれらの血中濃度が上昇する。その結果、腎機能障害を有する糖尿病患者では、低血糖の危険性が高くなる。
- 一般的な糖尿病治療では、食事および運動療法が原則であるが、腎不全患者では糖尿病に適した食事療法を行えず、また種々の理由で運動が制限されるため、薬物療法が必要となる場合が多い。

● 経口血糖降下薬の使用制限(①)^{1,2)}

- 経口血糖降下薬の多くは、重篤な腎障害のある患者あるいは透析患者で禁忌とされている。
- ビグアナイド薬は、腎機能低下時に致死性の乳酸アシドーシスを起こす危険性が高くなることから、中等度以上の腎機能障害がある場合、禁忌である。
- ピオグリタゾンは海外で使用されている。わが国では重篤な腎機能障害のある患者で禁忌とされている。
- スルホニル尿素(SU)薬は、重篤な腎機能障害のある患者において遷延性低血糖を発症しやすく、やはり禁忌である。
- 結果的に、最近までわが国で腎障害時に使用可能であった経口薬は、

MEMO

HbA1cは、腎性貧血や赤血球造血刺激因子製剤治療により低値となる。一方、グリコアルブミン(GA)は、透析患者において、透析前平均血糖値との相関³⁾や、生命予後および入院との関連⁴⁾も、HbA1cに比べてより強いため、糖尿病透析患者の血糖管理の指標は、HbA1cではなくGAを用いることが推奨される。

① 各経口血糖降下薬における重篤な腎機能障害のある患者あるいは透析患者についての添付文書の記載

	一般名	商品名	添付文書の記載
スルホニル尿素薬	グリベンクラミド	オイグルコン [®] /ダオニール [®]	禁忌
	グリクラジド	グリミクロン [®]	禁忌
	グリメビリド	アマリール [®]	禁忌
ビグアナイド薬	メトホルミン	グリコラン [®] /メデット [®]	禁忌
		メトグルコ [®]	禁忌
	ブホルミン	ジベトス [®]	禁忌
α -グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	グルコバイ [®]	慎重投与
	ボグリボース	ベイスン [®]	慎重投与
	ミグリトール	セイブル [®]	慎重投与
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	アクトス [®]	禁忌
速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス [®] /ファスティック [®]	禁忌
	ミチグリニド	グルファスト [®]	慎重投与
	レバグリニド	シュアポスト [®]	慎重投与

② DPP-4阻害薬における重篤な腎機能障害のある患者あるいは透析患者についての添付文書の記載

一般名	商品名	添付文書の記載												
シタグリプチン	ジャヌビア [®] グラクティブ [®]	以下の中等度腎機能障害のある患者では、通常投与量 25 mg/日、最大投与量 50 mg/日に用量調節 クレアチニクリアランス (mL/分) : 30 以上 50 未満 血清クレアチニン (Cr, mg/dL) 男性 : 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性 : 1.3 < Cr ≤ 2.0 血液透析または腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者で禁忌												
ビルダグリプチン	エクア [®]	中等度以上の腎機能障害のある患者または透析中の末期腎不全患者で慎重投与（使用経験が少なく安全性が確立していない）												
アログリプチン	ネシーナ [®]	中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量する												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血清クレアチニン (Cr, mg/dL)</th> <th>クレアチニクリアランス (Cr, mL/分)</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度腎機能障害</td> <td>男性 : 1.4 < Cr ≤ 2.4 女性 : 1.2 < Cr ≤ 2.0</td> <td>30 ≤ Cr < 50</td> <td>12.5 mg, 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>高度腎機能障害/ 末期腎不全</td> <td>男性 : Cr > 2.4 女性 : Cr > 2.0</td> <td>Cr < 30</td> <td>6.25 mg, 1 日 1 回</td> </tr> </tbody> </table>		血清クレアチニン (Cr, mg/dL)	クレアチニクリアランス (Cr, mL/分)	投与量	中等度腎機能障害	男性 : 1.4 < Cr ≤ 2.4 女性 : 1.2 < Cr ≤ 2.0	30 ≤ Cr < 50	12.5 mg, 1 日 1 回	高度腎機能障害/ 末期腎不全	男性 : Cr > 2.4 女性 : Cr > 2.0	Cr < 30	6.25 mg, 1 日 1 回
	血清クレアチニン (Cr, mg/dL)	クレアチニクリアランス (Cr, mL/分)	投与量											
中等度腎機能障害	男性 : 1.4 < Cr ≤ 2.4 女性 : 1.2 < Cr ≤ 2.0	30 ≤ Cr < 50	12.5 mg, 1 日 1 回											
高度腎機能障害/ 末期腎不全	男性 : Cr > 2.4 女性 : Cr > 2.0	Cr < 30	6.25 mg, 1 日 1 回											
リナグリプチン	トラゼンタ [®]	(腎機能による用量調整が不要)												

α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI (アカルボース, ボグリボース, ミグリトール)) と、速効型インスリン分泌促進薬のミチグリニドおよびレバグリニドのみであった。

COLUMN

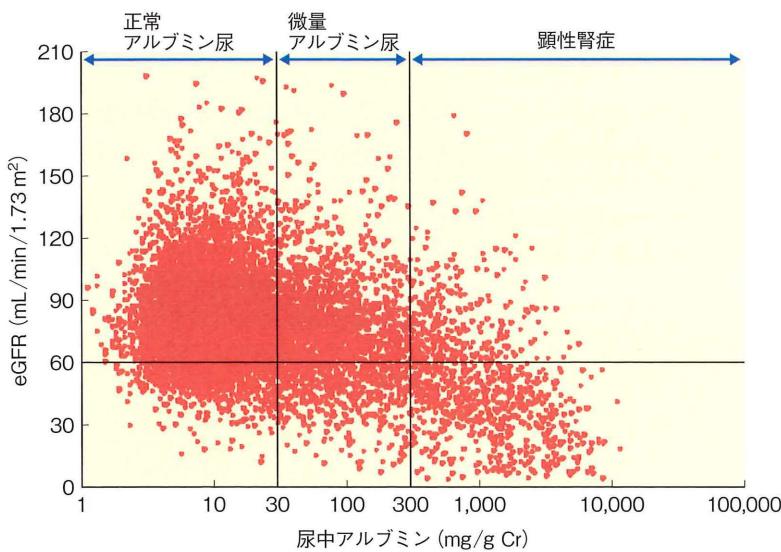
糖尿病性腎症の病期分類と慢性腎臓病(CKD)のステージ分類

糖尿病患者に長期にわたって高血糖が持続すると、まず微量ではあるが正常範囲を超えるアルブミン尿が出現する。さらにアルブミン尿が増加すると尿蛋白が持続性に陽性となり、その時期から腎機能が低下し、さらに末期腎不全・透析療法に至る、というのがこれまで考えられてきた糖尿病性腎症の自然経過である。そのため従来腎症は、主として尿中アルブミン排泄量によって、その病期が分類されてきた。すなわち第1期(腎症前期)は正常アルブミン尿、第2期(早期腎症期)は微量アルブミン尿、第3期(顕性腎症期)は持続性蛋白尿と定義されている。なお第4期は(保存期)腎不全、第5期は透析療法期である。

一方、近年の内外のガイドラインで提唱されている慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は、主として推算糸球体濾過量(eGFR)によって、ステージが分けられている。このように両者の病期(ステージ)分類には整合性がなく、

現在、若干の混乱が生じておらず、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、さらには日本透析学会からなる糖尿病性腎症合同委員会で、腎症病期分類の改訂作業が行われている。

①に、東京女子医科大学糖尿病センター外来で血清クレアチニンおよび尿中アルブミン(早朝第1尿、クレアチニン補正值)を同時に測定した腎症1期から4期の成人糖尿病患者10,328人における、アルブミン尿とeGFRとの散布図を示す⁵⁾。顕性腎症期(尿中アルブミン300 mg/g Cr以上)においてもeGFRは広く分布しており、eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上と腎機能が保たれている患者が35.8%存在した。一方正常アルブミン尿(尿中アルブミン30 mg/g Cr未満)であっても、eGFRが60未満に低下した患者の割合は10.8%であった。このようにアルブミン尿とeGFRが乖離する糖尿病患者が存在することから、それら腎パラメーター異常の病態や、対応する腎病理所見が異なることが予想される。



① 成人糖尿病患者における尿中アルブミンと推算糸球体濾過量(eGFR)の散布図

③ インスリン治療からビルダグリップチンへの変更が可能であった2型糖尿病患者

週数	-32	-24	-12	0	4	11	15	19	28	31
インスリン投与量(単位/日)	12	12	12	—	—	—	—	—	—	—
ビルダグリップチン投与量(mg/日)	—	—	—	25	25	25	25	25	25	25
随时血糖値(mg/dL)	97	95	143	104	133	171	127	148	129	124
グリコアルブミン(%)	21.7	22.2	22.7	21.3	20.9	22.6	21.9	22.1	22.6	23.4
HbA1c(JDS値, %)	5.3	5.4	5.4	5.0	5.1	5.3	5.3	5.4	5.1	4.9

血液透析導入後3年経過した69歳の女性2型糖尿病患者。

混合型インスリン製剤(ペンフィル[®]30R)を朝食前8単位(透析日は3単位へ減量),夕食前4単位,計12単位/日(透析日は7単位/日)使用していた。

外来受診時の朝食後血糖値100mg/dL前後,グリコアルブミン(GA)22.0%前後(参考値としてHbA1c(JDS値)5.0%台前半)と,糖尿病は良好にコントロールされていたため,これを中止しビルダグリップチン25mg(50mg,0.5錠)分1朝へ変更した。変更後も血糖値およびGA,HbA1cとも著変なく,低血糖症状も認めず,インスリン皮下注射から経口薬へ安全に切り替えることが可能であった。

● DPP-4阻害薬の有効性および安全性(②)

- 最近わが国では、シタグリップチン、ビルダグリップチンおよびアログリップチンの3剤のDPP-4阻害薬が相次いで市販された。さらにごく最近、第4剤目のDPP-4阻害薬であるリナグリップチンの製造販売が承認された。
- シタグリップチンとアログリップチンは、腎機能に応じた用量調節が必要であるが、ビルダグリップチンは添付文書上腎機能による調節の記載はない。
- シタグリップチンは、血液透析または腹膜透析中の患者を含む重度腎機能障害のある患者で禁忌とされたが、ビルダグリップチンとアログリップチンは、透析患者においても慎重に投与することが認められた。
- ビルダグリップチンは添付文書上、腎機能障害時における用量調節の記載はないが、透析患者におけるDPP-4阻害薬の使用経験が少ないため、まず少量の25mg(50mg 0.5錠、分1朝食後)から開始、当面50mgまでを上限として、副作用の出現を慎重に観察すべきと思われる(③)。
- リナグリップチンは主に糞中に未変化体として排泄されるため、腎機能の程度にかかわらず用量調整を必要としないとされている。
- DPP-4阻害薬単剤での使用であれば、低血糖を起こしにくいとされるが、腎不全患者では、分泌されたインスリンの血中濃度が遷延し、さらにDPP-4阻害薬がグルカゴン分泌を抑制することから、低血糖、特に反応性低血糖を起こす可能性に留意する必要がある。
- DPP-4阻害薬は2型糖尿病に対してのみ、その効果が期待される。インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病には無効であり、禁忌である。1型糖尿病患者に対して、インスリン治療を中止したうえでDPP-4阻害薬が投与された場合、ケトアシドーシスを起こし、生命に危険が及ぶこと

MEMO

透析導入後における血糖管理の意義についてはいまだ不明な点が多いが、現段階では、網膜症などの血管合併症の進行阻止^{⑥)}と、感染症に関連した死亡率低下^{⑦)}の点で、この時期においても良好な血糖値を維持する必要性があると考えられる。

MEMO

血液透析では、透析液の糖濃度が100～150 mg/dLであり、拡散により血液中のブドウ糖が透析液側に移行するため、インスリンや経口薬を使用中の糖尿病患者では、透析中の低血糖に注意する必要がある。また透析中の急激な血糖値の低下が、Somogyi効果により透析後血糖値の反動的な上昇を起こすという報告がある⁸⁾。

MEMO

糖尿病性腎症を原疾患とする透析導入患者の増加は周知の通りであるが、直近の日本透析医学会の統計調査⁹⁾によると、2010年の導入患者数は初めて前年を下回った。現時点では速報の結果であり、正確な調査結果を待つ必要があるが、この数年導入患者の増加が鈍化していることは確かである。

になる。

● インスリン治療

- インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病患者では、腎機能障害の有無にかかわらず、インスリンの使用が絶対的適応である。インスリン分泌が少ない2型糖尿病透析患者に対しても、インスリン注射が第一選択となる。
- 1型糖尿病では、朝あるいは就寝時に持効型インスリン、各食前に(超)速効型インスリンの頻回注射(強化インスリン療法)が必要である。
- 2型糖尿病患者では、インスリン分泌能や血糖値に応じて、インスリンの種類、注射回数、投与量を決める。実際には、各食前(超)速効型インスリン3回注射、混合型インスリンの朝夕2回注射、あるいは1日1回の中間型あるいは持効型溶解インスリン注射で維持できる場合が多い。

● インスリン以外の注射薬—GLP-1受容体作動薬

- リラグルチドは、腎機能障害のある2型糖尿病患者においても慎重に投与可能であるが、DPP-4阻害薬同様、1型糖尿病患者に対しては禁忌である。
- エキセナチドは、透析患者を含む重度腎機能障害のある患者で禁忌である(本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない)。

(馬場園哲也)

● 文献

- 1) Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. Semin Dial 2004; 17: 365-70.
- 2) Abe M, et al. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: Metabolism and clinical practice. Curr Drug Metab 2011; 12: 57-69.
- 3) Inaba M, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: Effect of anemia and erythropoietin injection. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 896-903.
- 4) Freedman BI, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1635-43.
- 5) 馬場園哲也ほか. 糖尿病性腎症病期とCKDステージの使い分け. 腎と透析 2009; 67: 173-7.
- 6) 石井晶子ほか. 糖尿病透析患者における網膜症の年次的变化. 糖尿病 2002; 45: 737-42.
- 7) Morioka T, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. Diabetes Care 2001; 24: 909-13.
- 8) Abe M, et al. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: Comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. Ther Apher Dial 2007; 11: 288-95.
- 9) 日本透析医学会 統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況—2010年12月31日現在. 日本透析医学会: 2011. http://www.jsdt.or.jp/overview_confirm.html