

2型糖尿病患者におけるリナグリプチン (トラゼンタ®)の腎保護効果の検討

—尿中アルブミン排泄量の減少効果を中心に—

Saito Takehiro
齊藤 丈洋

Takegoshi So
竹越 聡

Miyata Yuki
宮田 由紀

Ogata Nobuyuki
小片 展之*

要 約

当院に外来通院中でDPP-4阻害薬を投与されることがない糖尿病性腎症第2期(微量アルブミン尿期)以下の2型糖尿病患者を対象に、既存の治療薬にリナグリプチンを追加または切り替え投与した151例について、アルブミン尿に対する影響を検討した。その結果、リナグリプチン投与前のUACR(Urine Albumin to Creatinine Ratio: 尿中アルブミン/血清クレアチニン比) 64.1 ± 17.9 mg/g・Cre (Mean \pm SE)であったのが、12カ月後にUACR 41.2 ± 9.2 mg/g・Cre ($p=0.030$)と約36%も有意な減少を認めた。最近になり、リナグリプチンは糖尿病性腎症の発症・進展抑制効果を有することがわかってきており、GLP-1を介さない機序であることから他のDPP-4阻害薬とは明確な違いがあると考えられる。現在、本邦では腎機能低下時にリナグリプチンが選択されることが多いが、最新の知見から早期よりリナグリプチンを導入することによって、腎予後を大幅に改善させることが大いに期待できるとわかってきている。したがって、今後DPP-4阻害薬はリナグリプチンとその他のDPP-4阻害薬に分類されることが妥当であり、血糖降下作用だけでなく、多面的な効果を有するリナグリプチンはDPP-4阻害薬の中で第一選択薬になっていくべきであると考えられる。

結 言

2009年12月に国内で初めてシタグリプチンが上市されて以降、順次7種類ものDPP-4阻害薬が発売され、その確実な血糖降下作用、体重に影響を与えないこと、SU薬およびインスリン製剤との併用を除けば低血糖がほとんどないことから、現在国内の経口糖尿病治療薬の約70%を占めるまでに広く処方されている。多くのDPP-4阻害薬の排泄経路は腎臓であるが、2011年9月に国内第4番目に発売されたリナグリプチンは肝臓ではほとんど代謝されず未変化体のまま胆汁中へ排泄されることから、唯一の胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬となっている¹⁾。その結果、重度腎機能障害および重度肝機能障害においてもリナグリプチンは減量する

必要がなく安全に処方できるという点で、他のDPP-4阻害薬と大きな違いがある²⁾。初期のDPP-4阻害薬はDPP-4を基として創製されており、類縁酵素であるDPP-8やDPP-9にどうしても類似した構造になってしまったため、DPP-4のみに選択性を高めるのは技術的に非常に困難であった。そればかりか、特許の問題から自由に理想的な化合物を創製できないという大きな制約があった。しかし、リナグリプチンの創薬アプローチは全く異なる。50万もの膨大な化合物ライブラリーの中からキサンチン骨格を有する化合物を選別し、そのうえDPP-4活性をより強力に阻害するように構造を最適化させた理想的なDPP-4阻害薬となっている³⁾。したがって、リナグリプチンはDPP-8やDPP-9などの類縁酵素には影響を与えず、DPP-4に対する選択性が非常に高くなっており、そればかりでなく既存のDPP-4阻害薬の中でIC₅₀が最も低いことからベストなプロフィールとなっている^{4,5)}。

*医療法人社団明芳会イムス記念病院糖尿病・腎不全・透析センター

表1 患者背景 (151例)

年齢	64.7±13.5歳
高齢者(65歳以上)	82例(54.3%)
男性	80例(53.0%)
高血圧	76例(50.3%)
脂質代謝異常症	52例(34.4%)
高尿酸血症	20例(13.2%)

Mean ± SD.

2型糖尿病で糖尿病性腎症を有するのは30~40%といわれており、1998年以降では新規透析導入患者の原疾患は糖尿病性腎症が最も多くなっている⁶⁾。2013年の透析導入となった原疾患では43.8%が糖尿病性腎症であり、第2位の慢性糸球体腎炎(18.8%)を大きく上回っている。2011年末からは透析を行っている患者実数においても糖尿病性腎症が最も多くなっており、2013年末の時点で全体の37.6%を占めている。本邦では糖尿病性腎症から末期腎不全に至る患者を減らすべく、2012年4月より糖尿病透析予防指導管理料を新規に算定し、透析患者の増加に対して本格的に介入することとなった。糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するためには早期からの厳格な血糖コントロールが重要なものというまでもないが、それと同時にACE阻害薬/ARBを主体とした厳格な血圧コントロールが重要である。ACE阻害薬/ARBによる蛋白尿減少効果および糖尿病性腎症の発症・進展抑制効果についてはCollaborative Study, RENNALなどのランダム化大規模前向き臨床試験で既に明らかとなっている^{7,8)}。現在、メカニズムについては完全には明らかにはなっていないがDPP-4阻害薬であるリナグリプチンは、アルブミン尿を大幅に減少させる効果が報告されている⁹⁾。

今回、われわれはDPP-4阻害薬を投与されたことがない糖尿病性腎症第2期(微量アルブミン尿期)以下の2型糖尿病患者を対象に、既存の治療薬にリナグリプチンを追加または切り替え投与した151例について、12カ月間でのアルブミン尿に対する影響を検討した。

対象と方法

当院に外来通院しているDPP-4阻害薬を投与されたことがない糖尿病性腎症第2期以下の2型糖尿病患者を対象とし、患者の同意を得てからリナグリプチン5mg/日の追加または切り替え投与を行った。登録した患者から除外基準(透析患者、アドヒアランス不良群、HbA1c 10%以上の血糖コントロール不良群など)

表2 糖尿病治療薬およびその他の薬剤 (151例)

糖尿病治療薬(重複あり)	151例(100.0%)
DPP-4阻害薬	42例(27.8%)
インスリン製剤	41例(27.2%)
ピグアナイド薬	32例(21.2%)
SU薬	22例(14.6%)
速効型インスリン分泌促進薬	10例(6.6%)
α-グルコシダーゼ阻害薬	
高血圧治療薬(重複あり)	
ARB	66例(43.7%)
Ca拮抗薬	35例(23.2%)
利尿薬	16例(10.6%)
ACE阻害薬	10例(6.6%)
αβ遮断薬	7例(4.6%)
α遮断薬	0例(0%)
β遮断薬	0例(0%)
脂質代謝異常症治療薬	
スタチン	52例(34.4%)
フィブラート	0例(0.0%)
高尿酸血症治療薬	20例(13.2%)
抗血小板薬	39例(25.8%)
抗凝固薬	3例(2.0%)

に従い、最終的には151例を解析した。評価項目はHbA1c, eGFR, 体重, 収縮期および拡張期血圧, 尿中アルブミン排泄量(UACR)とし、投与開始時(0カ月), 3カ月, 6カ月, 9カ月, 12カ月後(尿中アルブミン排泄量のみ開始時と12カ月後)について検討を行った。DPP-4阻害薬以外の併用しているすべての治療薬については原則用量を変更しないで12カ月間治療を継続した。

統計処理はソフトウェアとしてSPSS Statistics22を使用し、統計学的有意差はpaired t-testを用いて検定し、 $p < 0.05$ で有意差があると判定した。

結 果

患者背景について表1に示す。年齢は64.7±13.5歳(Mean ± SD)、高齢者の比率は54.3%、男性の比率は53.0%であった。併存疾患の保有率は高血圧(50.3%)が最も高く、次いで脂質代謝異常症(34.4%)などであった。

併用している糖尿病治療薬、およびその他の薬剤を表2に示す。併用している糖尿病治療薬はインスリン製剤(27.8%)が最も多く、次いでピグアナイド薬(27.2%)、SU薬(21.2%)、インスリン分泌促進薬(14.6%)などであった。高血圧治療薬としてはARB

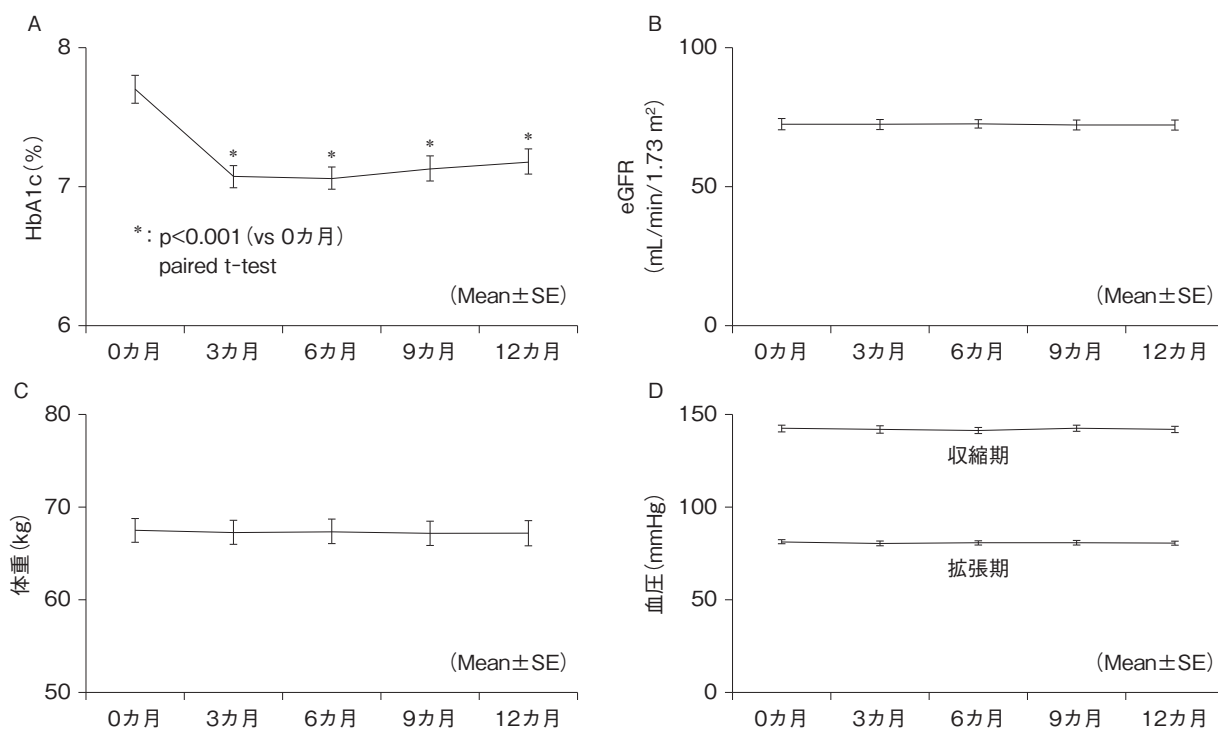


図2 HbA1c, eGFR, 体重, 血圧の推移

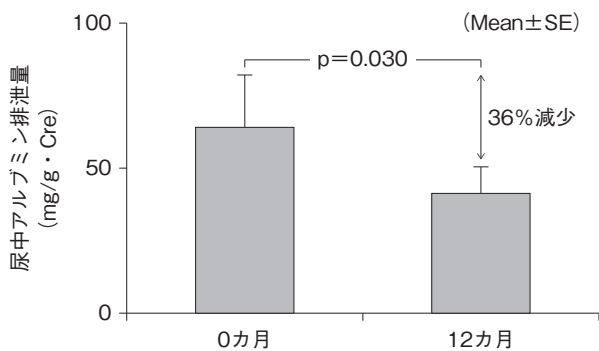


図1 尿中アルブミン排泄量(UACR)

(43.7%)が最も多く、次いでCa拮抗薬(23.2%),利尿薬(10.6%),ACE阻害薬(6.6%)などであった。また、脂質代謝異常症治療薬としてはすべてスタチンであった。また、ビグアナイド薬から10例, SU薬から5例, インスリン分泌促進薬から3例をリナグリプチンへの切り替えを行った。

尿中アルブミン排泄量はベースラインのUACR 64.1 ± 17.9 mg/g · Cre (Mean ± SE)であったのが、12カ月後にUACR 41.2 ± 9.2 mg/g · Cre (p = 0.030)と約36%も有意な減少を認めた(図1)。

HbA1cはベースラインの7.70 ± 0.10% (Mean ± SE)から3カ月後には7.07 ± 0.08% (p < 0.001), 6カ月後には7.06 ± 0.08% (p < 0.001), 9カ月後には7.13 ± 0.09% (p < 0.001), 12カ月後には7.18 ± 0.09% (p < 0.001)と有意

に低下した(図2 A)。

eGFRはベースラインの72.4 ± 2.0 mL/min/1.73 m²から3カ月後には72.3 ± 1.8 mL/min/1.73 m² (n.s.), 6カ月後には72.5 ± 1.5 mL/min/1.73 m² (n.s.), 9カ月後には72.1 ± 1.8 mL/min/1.73 m² (n.s.), 12カ月後には72.1 ± 1.8 mL/min/1.73 m² (n.s.)と推移し、有意な変化は認めなかった(図2 B)。

体重はベースラインの67.5 ± 1.3 kgから3カ月後には67.3 ± 1.3 kg (n.s.), 6カ月後には67.4 ± 1.3 kg (n.s.), 9カ月後には67.2 ± 1.3 kg (n.s.), 12カ月後には67.2 ± 1.3 kg (n.s.)と推移し、有意な変化は認めなかった(図2 C)。

収縮期血圧はベースラインの142.4 ± 1.8 mmHgから3カ月後には141.8 ± 2.0 mmHg (n.s.), 6カ月後には141.3 ± 1.6 mmHg (n.s.), 9カ月後には142.5 ± 1.7 mmHg (n.s.), 12カ月後には141.9 ± 1.6 mmHg (n.s.)と推移し、有意な変化は認めなかった(図2 D)。

拡張期血圧はベースラインの81.4 ± 1.1 mmHgから3カ月後には80.4 ± 1.0 mmHg (n.s.), 6カ月後には80.8 ± 1.0 mmHg (n.s.), 9カ月後には80.8 ± 1.1 mmHg (n.s.), 12カ月後には80.6 ± 1.0 mmHg (n.s.)と推移し、有意な変化は認めなかった(図2 D)。

リナグリプチンを追加および切り替え投与してからの12カ月間に、臨床的問題となる有害事象, 薬剤関連の有害事象は認められず、重症低血糖も発現しなかった。

考 察

今回、糖尿病性腎症第2期以下の2型糖尿病患者に対するリナグリプチンのアルブミン尿に対する影響について検討した。その結果、リナグリプチンを投与することによって、アルブミン尿が約36%の大幅な減少を認めため、リナグリプチンの腎保護効果が実臨床で証明された。また、HbA1cはリナグリプチン投与後12カ月間にわたって有意に低下を認め、最終的には0.52%低下した。一方、その他のパラメーターであるeGFR、体重、収縮期および拡張期血圧は有意な変化を認めなかった。

腎排泄型DPP-4阻害薬は腎機能が低下すると急激に血中薬物濃度—時間曲線下面積(AUC: area under the blood concentration time)が増加、つまり体内での薬剤の曝露量が非常に増加するため必ず適切に減量しなくてはならない¹⁰⁾。しかし、Meyersらは中等度から高度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者において、腎排泄型DPP-4阻害薬であるシタグリプチンはわずかに約15%しか推奨された減量が行われていない、すなわち約85%が過量投与されていることを報告している¹¹⁾。同様に、本邦においても宮田らはシタグリプチンおよびビルダグリプチンは腎機能低下にしたがって適切に減量がなされていないことを指摘している¹²⁾。また、シタグリプチンのインタビューフォームにおいて、腎機能が低下した2型糖尿病患者に対して適切に減量がなされていなかったため、市販後に腎機能が悪化した副作用が報告されていることをメルク社は公表している¹³⁾。本邦においては糖尿病外来患者の約35%がCKDを合併しており、糖尿病患者は潜在的に腎機能が低下していることがわかっている¹²⁾。このことは米国においても同様であり、344,770人の2型糖尿病患者を調査したところeGFR < 60 mL/min/1.73 m²のCKDは121,395人も存在しており、その割合は35.2%に達している¹¹⁾。ゆえに、2型糖尿病患者は潜在的に腎機能が低下していることを十分に考慮し、腎排泄型DPP-4阻害薬を投与する際には必ず腎機能に注意し、腎機能低下にしたがって適切に減量しなければならない。

各DPP-4阻害薬は、中等度以上腎機能が低下した患者に対する有効性および安全性には大きな違いがあることがわかっている。

Arjonaらは中等度以上の腎機能低下(30 mL/min/1.73 m² < eGFR < 50 mL/min/1.73 m²)の中等度腎機能低下が72.6%、eGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m²の重度

腎機能低下が27.4%)を認める2型糖尿病に対して、シタグリプチンとSU薬であるグリピジドを投与し、54週間でその有効性と安全性について検討した¹⁴⁾。この試験では両剤ともに腎排泄性であるため、eGFRの低下にしたがって薬剤の投与量を適切に減量した。その結果、HbA1cの低下効果に関しては両群で差はなかったが、低血糖はシタグリプチン群の方が有意に少なかった。しかし、シタグリプチン群ではアルブミン尿の増加を認め、かつ54週後のeGFRについてはグリピジド群で3.3 mL/min/1.73 m²の低下であったのに対して、シタグリプチン群は3.9 mL/min/1.73 m²とさらに低下を認めた。この結果から、腎機能低下時ではシタグリプチンを適切に減量したとしても腎機能が悪化する、つまりシタグリプチンに腎毒性があることが明らかとなった。このことは、現在本邦で腎機能低下例に対してシタグリプチンは減量して処方されているが、たとえそのように適切に減量しても腎臓に対する安全性が担保されていないことを意味する。

McGillらは、重度腎機能障害(30 mL/min/1.73 m² < eGFR < 50 mL/min/1.73 m²)の中等度腎機能低下が7.4%、eGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m²の重度腎機能低下が92.6%)を認める2型糖尿病に対して、リナグリプチンとプラセボを投与し、52週間でその有効性と安全性について検討した¹⁵⁾。この試験ではリナグリプチンは胆汁排泄型であるため重度腎機能障害でも減量せずに投与を行った。その結果、リナグリプチン群はHbA1cを有意に低下させ、さらに52週後のeGFRの低下についてはプラセボ群は2.2 mL/min/1.73 m²であったのに対して、リナグリプチン群は0.8 mL/min/1.73 m²であった。したがって、リナグリプチンは糖尿病性腎症においてeGFRの低下を強力に抑制しており、リナグリプチンには腎保護効果があることが明らかとなった。

Kothnyらは中等度以上の腎機能低下(30 mL/min/1.73 m² < eGFR < 50 mL/min/1.73 m²)の中等度腎機能低下が56.5%、eGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m²の重度腎機能低下が43.5%)を認める2型糖尿病に対して、ビルダグリプチンとプラセボを投与し、52週間でその有効性と安全性について検討した¹⁶⁾。この試験ではビルダグリプチンは腎排泄型であるため、通常の投与量の半分である50 mgを1日1回投与とした。その結果、ビルダグリプチン群はHbA1cを有意に低下させ、52週後のeGFRの低下については中等度腎機能低下でビルダグリプチン群は1.62 mL/min/1.73 m²、プラセボ群は1.80 mL/min/1.73 m²、重度腎機能低下でビルダグリ

表3 腎機能低下時での各DPP-4阻害薬による影響

	リナグリプチン ¹⁵⁾	シタグリプチン ¹⁴⁾	ビルダグリプチン ¹⁶⁾
組み入れ基準	eGFR<30 mL/min/1.73 m ²	eGFR<50 mL/min/1.73 m ²	eGFR<50 mL/min/1.73 m ²
開始時のeGFR	重度 92.6% 中等度 7.4%	重度 27.4% 中等度 72.6%	重度 43.5% 中等度 56.5%
投与量	5 mg	30≤eGFR<50 50 mg eGFR<30 25 mg (mL/min/1.73 m ²)	50 mg
試験期間	52週	54週	52週
HbA1cの低下 (ベースラインから)	0.71%	0.80%	0.7% (重度) 0.4% (中等度)
eGFRの低下 (mL/min/1.73 m ²)	0.8(リナグリプチン) 2.2(プラセボ)	3.9(シタグリプチン) 3.3(グリビド)	1.98(ビルダグリプチン) (重度) 2.44(プラセボ) (重度) 1.62(ビルダグリプチン) (中等度) 1.80(プラセボ) (中等度)

重度腎機能障害 eGFR<30 mL/min/1.73 m².

中等度腎機能障害 30 mL/min/1.73 m²≤eGFR<50 mL/min/1.73 m².

チン群は1.98 mL/min/1.73 m², プラセボ群は2.44 mL/min/1.73 m²であった。したがって、自然経過で予想されるeGFRの低下とはほぼ同等であり、ビルダグリプチンは腎機能低下にしたがって適切に減量すれば腎機能に影響を与えないと推測された。

腎機能が中等度以上低下した2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬のランダム化前向き臨床試験をまとめたものを表3に示す。リナグリプチンは腎機能低下時でも用量調節が不要であり、さらにeGFRの低下を強力に抑制することが証明され、優れた腎保護効果を有することがわかる。一方、ビルダグリプチンは適切に減量すれば腎機能には影響を与えない。しかし、シタグリプチンはたとえ適切に減量したとしても腎機能を悪化させることが明らかである。以上より、リナグリプチンは腎機能が中等度以上低下した2型糖尿病患者に対しても腎保護効果があり、シタグリプチンおよびビルダグリプチンと比較し、優れたプロフィールのDPP-4阻害薬であると結論付けられる。日本腎臓学会が公表しているCKD診療ガイドでは、腎機能低下時には腎排泄性の薬物は血中濃度が上昇して薬効の増強や副作用の頻度が增大するため、CKDでは原則として腎排泄性の薬物を避けて非腎排泄性の代替薬を選択することが望ましいとしている¹⁷⁾。このことから、DPP-4阻害薬において非腎排泄型のリナグリプチンがあるため、CKDを合併した2型糖尿病患者に対してあえて腎排泄型DPP-4阻害薬を選択することは患者に対して不利益であるため絶対に避けるべきである。

各DPP-4阻害薬の糖尿病性腎症に対するエビデンスにも大きな違いがあることが明らかとなってきた。2014年10月にDPP-4阻害薬の糖尿病性腎症に対する影響についてDiabetes Care誌に掲載された¹⁸⁾。その中で、各DPP-4阻害薬の尿中アルブミン排泄量に対する影響について記載がされているが、採用されているのはシタグリプチン36例、ビルダグリプチン47例、アログリプチン12例の非ランダム化臨床試験であり、いずれも日本からの報告である¹⁹⁻²¹⁾。残念ながら非常に症例数が少なく、さらに非ランダム化臨床試験であるため、エビデンスレベルが十分であるとはいえない。しかし、逆に考えてみれば、それだけこれらの薬剤が腎臓に対するエビデンスが立証できていないということである。サキサグリプチンについてはSAVOR-TIMI53のサブ解析が採用されているが、この解析は尿中アルブミン排泄量を直接比較したものではなく非常に問題がある²²⁾。尿中アルブミン排泄量を独自に3つのカテゴリーに分類し、そのカテゴリー間での変化の割合をみているが、結局実数で検討すると試験期間中では尿中アルブミン排泄量が悪化した例の絶対数が増加しているため、アルブミン尿を減少させたと評価はできない。一方、リナグリプチンはアルブミン尿の減少効果について確立したエビデンスが存在する。4つのランダム化臨床試験のプール解析で、GroopらはDPP-4阻害薬以外の経口糖尿病治療薬を処方され、かつACE阻害薬/ARBを既に投与され安定しており、さらに腎症を合併している217例の2型糖尿病患者に対して、リナ

グリプチンとプラセボを追加投与しアルブミン尿への影響を検討した⁹⁾。その結果、リナグリプチンは12週後で29%および24週後で32%のアルブミン尿の大幅な減少を非常に短期間で認めた。その中でアルブミン尿の減少効果は血圧、人種、血糖コントロールとは関係がなく独立していることが示され、リナグリプチンの腎保護効果が明らかとなった。ACE阻害薬/ARBの単独でもアルブミン尿を減少させる効果が認められることは広く知られているが、リナグリプチンを上乗せ投与することによって、さらにアルブミン尿を約30%も減少させたことは非常に有意義である。この結果のエビデンスレベルをさらに高めるために、head to headのランダム化前向き臨床試験であるMALINA-T2D (Efficacy, Safety & Modification of Albuminuria in Type 2 Diabetes Subjects with Renal Disease with LINagliptin)が現在進行中である²³⁾。MALINA-T2Dの結果が明らかになることによって、リナグリプチンの腎保護効果のエビデンスがさらに確実なものとなることが期待される。

ところで近年、アルブミン尿を減少させることが糖尿病性腎症の腎予後を改善させることが明らかとなってきている。糖尿病性腎症に対するARBの腎保護作用を検討したRENNALでは、ARB投与により末期腎不全への移行を抑制したが、この効果は血圧とは関係なくアルブミン尿を減少させたことによるものであった^{8, 24, 25)}。さらに、21のランダム化大規模前向き臨床試験のメタ解析によって、アルブミン尿を30%減少させると末期腎不全への移行が23.7%も抑制できることが明らかとなった²⁶⁾。つまり、糖尿病性腎症の発症・進展抑制にはアルブミン尿を減少させることがサロゲートマーカーになる。以上より、アルブミン尿を大幅に減少させることができるリナグリプチンは、他のDPP-4阻害薬との明確な違いがあるといえるだろう。

また、糖尿病性腎症に対してランダム化大規模前向き臨床試験を行っているDPP-4阻害薬はリナグリプチンのみである。この意義は非常に大きいことはいまでもない。早期糖尿病性腎症に対してMALINA-T2D、進行期糖尿病性腎症に対してCARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin)が現在進行中である^{23, 27)}。この2つのhead to headの臨床試験によって、リナグリプチンの早期から進行期までの糖尿病性腎症に対する有効性および安全性が証明されることが期待されている。MALINA-T2Dでは早期糖尿病性腎症の進展抑制および

改善、CARMELINAでは進行期糖尿病性腎症の進展抑制を検討しており、この結果からわれわれの糖尿病性腎症に対する治療が大きく変わる可能性が高い。つまり、血糖コントロールとは関係なく糖尿病性腎症の発症・進展を抑制させることが証明できれば、ACE阻害薬/ARBに次いでリナグリプチンは「糖尿病性腎症に対する治療薬」になる可能性が高く、この点においても他のDPP-4阻害薬とは全く異なる。

さらに最近になり、リナグリプチンの腎保護効果のメカニズムが解明されてきている。ここで重要なのはGLP-1を介さない機序であるため、リナグリプチンにのみ認められる特異的なメカニズムであると考えられていることである。DPP-4には細胞膜の表面にある「膜結合型」とN末端から39番目のセリンが切断され血液中に存在する「可溶型」の2種類が存在する。膜結合型は腎臓、腸絨毛、肝臓、血管内皮、免疫系細胞(T細胞、B細胞、NK細胞)においては細胞膜の膜蛋白として存在している。リナグリプチンの腎保護効果のメカニズムは膜結合型DPP-4に対して主に内皮間葉移行を引き起こすTGF- β 2のシグナルをブロックすることによって、一方、可溶型DPP-4に対してはAGEs-RAGEのシグナルをブロックすることによって、最終的に糸球体足細胞への障害抑制、アルブミン尿の減少、腎臓線維化の抑制をもたらすと考えられている²³⁾。ストレプトゾトシンを投与し膵 β 細胞を破壊したCD-1マウス(1型糖尿病モデル)は、糖尿病発症24週で腎臓線維化およびDPP-4に対する強い免疫応答反応を示すが、糖尿病発症20週目から4週間リナグリプチンを投与することによって、血糖コントロールとは独立して腎臓線維化の改善とDPP-4の発現が抑制されることをKanasakiらは証明した²⁸⁾。さらに、Kanasakiらは内皮細胞が間葉系細胞(線維芽細胞)へ移行(内皮間葉移行)することをリナグリプチンがブロックするというメカニズムを明らかにした^{28, 29)}。高血糖状態ではDPP-4の発現が増加するため、その発現を調節するmicroRNA29sが不足してしまう。この結果、発現が増加したDPP-4とインテグリン β 1が反応し、この複合体がリン酸化され活性化される。引き続き、DPP-4とインテグリン β 1複合体がTGF- β 2の存在下でTGF receptorを活性化させることで、内皮間葉移行が引き起こされる。その結果、内皮細胞が線維芽細胞に転換することによって、最終的に腎臓は線維化に至る。また、リン酸化されたDPP-4とインテグリン β 1複合体によりVEGF receptor 1が増加することによって、この経路でも内皮間葉移行が

引き起こされることがわかっている。リナグリプチンはDPP-4とインテグリン β 1の反応を直接ブロックすることにより、内皮間葉移行を抑制することが明らかとなった。以上より、リナグリプチンは血糖コントロールおよびGLP-1とは独立した腎保護効果のメカニズムが解明され、他のDPP-4阻害薬との大きな違いが明確となった。

最近、DPP-4阻害薬の心血管アウトカム試験の結果が相次いで公表されてきている。2013年10月にサキサグリプチンのSAVOR-TIMI53(Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus)とアログリプチンのEXAMINE(Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes), 2015年7月にシタグリプチンのTECOS(Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes)の結果が明らかとなった^{22, 30, 31)}。2007年にロシグリタゾンがメタ解析で心血管イベントを増加させることが明らかにされて以降、FDA(米国食品医薬品局)は2008年12月以降に発売される新規の糖尿病治療薬について心血管に対する安全性を証明することを製薬メーカーに義務付けた³²⁾。その結果、最初に行われた臨床試験がサキサグリプチンのSAVOR-TIMI53とアログリプチンのEXAMINEである。サキサグリプチンのSAVOR-TIMI53は40歳以上で心血管疾患の既往のある2型糖尿病患者と55歳以上で心血管疾患の既往はないが複数の心血管リスクファクターを有する2型糖尿病患者の合計16,942例に対して、サキサグリプチンとプラセボに1対1で割り付け、観察期間の中央値2.1年で3P-MACE(心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳梗塞)について心血管アウトカムを検討した。その結果、3P-MACEについては非劣性が証明されたが、サキサグリプチン群はプラセボ群に対して27%も有意に「心不全による入院」を増加させてしまった。その後公表されたサブ解析において、サキサグリプチン群での「心不全による入院」のリスクは投与開始後6カ月以内が最も高く、①腎機能障害を有する患者、②尿中アルブミン排泄量が多い患者、③心不全の既往のある患者(有意差があったのは心不全のない患者)、④開始時のNT-proBNPが高値の患者でリスクが高いことが明らかとなった³³⁾。同時に公表されたアログリプチンのEXAMINEは15日から90日以内に発症した急性冠症候群の5,380例をアログリプチンとプラセボに1対1で割り付け、観察期間の中央値1.5年で3P-MACEについて心血管アウトカムを検討した。登録患

者の規模が約1/3であること、登録した全例が急性冠症候群で非常に心血管ハイリスクな患者集団であることがSAVOR-TIMI53との大きな違いである。その結果、3P-MACEについては非劣性が証明されたが、SAVOR-TIMI53で問題となった「心不全による入院」について、全例が急性冠症候群であるにもかかわらずEXAMINEでは設定をしていなかった。そのため、SAVOR-TIMI53の結果によって明らかとなった「心不全による入院」のサキサグリプチン群での増加について、DPP-4阻害薬によるClass effectなのか、サキサグリプチンに特異的なDrug effectなのか論争が起こった。その後、EXAMINEの「心不全による入院」に対する追加解析の公表が遅れていたが、2015年3月によりやくpost-hoc analysisが公表された。この結果から、全体では「心不全による入院」は有意に増加していなかったが、心不全の既往のない患者において76%も有意に「心不全による入院」が増加していることが明らかとなった³⁴⁾。興味深いことにSAVOR-TIMI53とEXAMINEの「心不全による入院」について非常に結果が似ていることがわかった。SAVOR-TIMI53では全体でハザード比1.27(95%信頼区間 1.07-1.50) $p=0.007$ と27%も有意にサキサグリプチン群で「心不全による入院」が増加している。しかし、心不全の既往のある患者ではハザード比1.23(95%信頼区間 0.94-1.59) $p=0.13$ と非劣性であったが、心不全の既往がない患者ではハザード比1.30(95%信頼区間 1.03-1.65) $p=0.03$ と30%も有意にサキサグリプチン群で「心不全による入院」を増加させていた。その結果、SAVOR-TIMI53では心不全の既往のない患者の入院増加によって、全体として有意に「心不全による入院」を増加させた。EXAMINEでは全体でハザード比1.19(95%信頼区間 0.90-1.58) $p=0.220$ で非劣性であった。しかし、心不全の既往のある患者ではハザード比1.00(95%信頼区間 0.71-1.42) $p=0.996$ と非劣性であったが、心不全の既往のない患者でハザード比1.76(95%信頼区間 1.07-2.90) $p=0.026$ と76%も有意にアログリプチン群で「心不全による入院」が増加していた。その結果、EXAMINEでも心不全の既往のない患者の入院が増加したが、全体としては「心不全による入院」については非劣性であった。したがって、両試験ともに心不全の既往のない患者で「心不全による入院」が増加している大きな共通点を認めることとなった(表4)。

これらのことを検討するために、2015年4月にFDA内分泌・代謝薬諮問委員会(EMDAC)が開催され、サ

表4 SAVOR-TIMI53とEXAMINEの心不全による入院について

Trial	全体	心不全の既往あり	心不全の既往なし
SAVOR-TIMI53	HR 1.27 95%CI(1.07-1.50) p=0.007	HR 1.23 95%CI(0.94-1.59) p=0.13	HR 1.30 95%CI(1.03-1.65) p=0.03
EXAMINE	HR 1.19 95%CI(0.90-1.58) p=0.220	HR 1.00 95%CI(0.71-1.42) p=0.996	HR 1.76 95%CI(1.07-2.90) p=0.026

HR : hazard ratio, CI : confidence interval.

キサグリプチンは統計学的に有意に、アログリプチンは統計学的に有意ではないが「心不全による入院」を増加させることが指摘された。その結果、FDA内分泌・代謝薬諮問委員会はFDAに対して両薬剤のラベル(添付文書)に「心不全のリスクの上昇」を記載するように勧告した。

そして、2015年7月に世界で最も処方されているDPP-4阻害薬であるシタグリプチンのTECOSの結果が公表された³¹⁾。TECOSは50歳以上で心血管疾患の既往を有する比較的コントロール良好な2型糖尿病患者14,671例に対して、シタグリプチンとプラセボに1対1で割り付け、観察期間の中央値3.0年で4P-MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、不安定狭心症による入院)について心血管アウトカムを検討した。TECOSではSAVOR-TIMI53およびEXAMINEと異なり、不安定狭心症による入院を加えて4P-MACEで検討している。その理由は登録された患者の心血管リスクが高くなく、3P-MACEでは試験終了までに時間がかかるためイベント数を獲得する目的で4P-MACEにしたと考える。さらに、エンドポイントを増やすことによって、イベント数が増加するために統計学的に優越性を示しやすくなることも重要な点である。しかし、その結果はprimary endpointである4P-MACEでは非劣性が証明され、かつ心不全による入院についても非劣性であった。ところで、TECOSでは登録された患者背景においてeGFR<30 mL/min/1.73 m²の慢性腎不全患者が理由の説明もなく最初から除外されており、そのうえ30 mL/min/1.73 m²≤eGFR<50 mL/min/1.73 m²もわずか10%未満で、ほとんど正常腎機能の患者しか登録がされていなかった。また、心血管疾患の既往があるにもかかわらず尿中アルブミン排泄量がシタグリプチン群でUACR 10.3 mg/g・Cre、プラセボ群で11.4 mg/g・Creとほぼ正常であったことは、われわれの実臨床での経験とは大きな違いがある。さらに、2型糖尿病は約3年で糖尿病治療薬は併用に

なることが多くなるが、糖尿病罹病期間11.6年にもかかわらず糖尿病治療薬の単独療法が44.7%と非常に多い^{35,36)}。糖尿病患者では約35%がCKDを有していることを考えると、このTECOSに登録された患者はわれわれが日常遭遇する糖尿病患者とはかけ離れているといわざるを得ず、非常にバイアスがかかっている。SAVOR-TIMI53およびEXAMINEは腎機能低下例も登録されており、実臨床に即しているということがTECOSとの大きな違いである。シタグリプチンは添付文書において、重症・末期腎不全(クレアチニンクリアランス<30 mL/min)に対しては減量して使用できるとの記載がされているが、シタグリプチンの安全性も検討するTECOSにおいて慢性腎不全の患者を理由の説明もなく除外したことは添付文書との整合性がとれていない。つまり、シタグリプチンは慢性腎不全に対しては安全性が担保できていないことが明らかであり、このことについて強い注意喚起が必要である。

シタグリプチンは2006年に米国で発売されているため、必ずしも2008年のFDAの製薬企業向けのガイダンスに従う必要がない。つまり、TECOSは必ずしも行わなくてもよい臨床試験であった。しかし、世界で最も処方されているDPP-4阻害薬であるため、その責任から心血管アウトカム試験を行ったことは高く評価できる。FDAのガイダンスでは進行した病期の患者、高齢者、腎機能障害を有する患者を含めた心血管アウトカムの検討を求めている。しかし、TECOSはFDAのガイダンスに従う必要がなく、良好な結果を求めるあまりに腎機能障害を有する患者(eGFR<30 mL/min/1.73 m²)を除外し、有利になるような条件設定をした。さらに、心血管アウトカムおよび腎アウトカムのマーカーであるアルブミン尿を認める患者もほとんど組み入れられていない。このような良い結果が得られるような操作は大きな問題であるが、臨床試験では暗黙の了解にもなっている。登録患者数が増加するほど統計学的には有意差(臨床的に意味がある有意差であるかは別問題)

を示しやすくなり、TECOSは心血管アウトカムについて優越性が証明されることが期待されていた。しかしながら、シタグリプチンはプラセボに対してPrimary endpointは非劣性であり、優越性を示すことができなかった。4P-MACEはハザード比 0.98(95%信頼区間 0.89-1.08) $p=0.65$ 、心血管死はハザード比1.03(95%信頼区間 0.89-1.19) $p=0.71$ 、全死亡はハザード比1.01(95%信頼区間 0.90-1.14) $p=0.88$ 、心不全による入院はハザード比1.00(95%信頼区間 0.83-1.20) $p=0.98$ とほとんどのエンドポイントにおいてハザード比はほぼ1であり、あまりにもきれいな結果であった。臨床試験において結果がきれいな過ぎる場合は疑ってかからなくてはならないことはいうまでもない。

さらに、TECOSはほぼ正常腎機能の患者を登録したにもかかわらず、試験期間中においてプラセボ群よりもシタグリプチン群は有意にeGFRの低下を認めた。つまり、TECOSの心血管アウトカムの結果が非劣性であるにもかかわらず、副作用として腎機能を悪化させてしまったことになった。非劣性試験において副作用が増加することは決して許されない。最近、日本人においてUmezawaらはシタグリプチンを831名の2型糖尿病患者に2年間投与し、その有効性および安全性を検討した³⁷⁾。その結果、HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値は有意に低下させたが、血清Creの有意な上昇を認め、TECOSにより明らかとなったシタグリプチンの腎毒性は日本人においても証明された。

また、最近心血管疾患患者における腎機能障害を有する割合が上昇してきているため、腎機能障害を有する患者の心血管疾患に対するエビデンスが非常に重要になってきている。しかし、Konstantinidisらは2006年から2013年に主要医学雑誌に掲載された心血管疾患領域の臨床試験を検討した結果、半数以上(57.1%)の試験において腎機能障害を有する患者が組み入れから除外されていることを報告し、大きな問題であることを指摘している³⁸⁾。腎機能障害を有する患者は心血管ハイリスク群であり、特に糖尿病においては糖尿病性腎症による腎機能障害を有する患者が多いため、試験から除外することによって、実臨床における真の結果が得られなくなる。つまり、腎機能障害を有さない患者の治療成績を有する患者に当てはめることでエビデンスの信頼性が損なわれ、質の高いエビデンスとはならないことを意味する。まさにTECOSは腎機能障害を有する2型糖尿病患者を除外した心血管アウトカム試験であり、この結果をもって実臨床におけるシタグリ

プチンの心血管に対する安全性や有効性が証明されたわけではない。SAVOR-TIMI53で「心不全による入院」のハイリスク群として挙げられた①腎機能障害を有する患者と②尿中アルブミン排泄量が多い患者がTECOSにはそもそも組み入れがされていないことから、TECOSにおいて「心不全による入院」が増加せず非劣性であったことは当然の結果である。ゆえに、TECOSでは限定された患者集団でのシタグリプチンの有効性と安全性を検討しただけに過ぎず、この結果はわれわれの実臨床においては有益なエビデンスにはなり得ない。

ところで、DPP-4阻害薬の関与が疑われている副作用の急性膵炎については、TECOSにおいてプラセボ群に対してシタグリプチン群は非劣性であると公表された。しかし、シタグリプチンの急性膵炎のハザード比は1.93(95%信頼区間 0.98-3.88) $p=0.065$ であった。これは「シタグリプチン群とプラセボ群において、急性膵炎の発症が同じである確率が6.5%である」ことを意味し、言い換えれば「シタグリプチン群とプラセボ群において、急性膵炎の発症に違いがある確率が93.5%である」ことになる。したがって、95%信頼区間において急性膵炎が増加する方向に非常に偏っていることを考慮し、シタグリプチンは急性膵炎に関与する傾向があると考えの方が妥当である。さらに、重症膵炎はシタグリプチン群のみで認められたことも関係性を強く示唆している。

リナグリプチンの心血管アウトカム試験であるCAROLINAは2018年9月に終了予定であり、結果が公表されるまでにしばらく時間がかかる。このCAROLINAの基となったのが2012年8月に公表されたりナグリプチンとグリメピリドとのランダム化前向き臨床試験であり、CAROLINAは検出力をアップするためにこの試験の約4倍である6,000名に規模を拡大して現在進行中である³⁹⁾。この試験では、リナグリプチンとグリメピリドを104週間で検討した。その結果、HbA1cの低下効果は両群で同等であったが、低血糖はリナグリプチンが圧倒的に少なかった。この臨床試験は心血管アウトカムを検討するものではないが、リナグリプチンが心血管イベントの相対リスク0.46(95%信頼区間 0.23-0.91) $p=0.02$ 、つまり54%もリスクを抑制した。以上より、リナグリプチンはCAROLINAによりDPP-4阻害薬で初めて心血管アウトカムで優越性を証明することが期待されている。

ところで、テネリグリプチンがリナグリプチンとよ

く似たプロフィールであるということを知ることがあるが、これには全く同意できない。テネリグリプチンは腎機能低下に対して減量は必要ないが、これは肝代謝、肝および腎排泄だからである。つまり、腎臓においてテネリグリプチンの排泄に關与する割合が他の腎排泄型DPP-4阻害薬よりも少なく、その分を肝臓からの排泄が補っている⁴⁰⁾。リナグリプチンは肝臓ではほとんど代謝されず、そのほとんどが胆汁から糞便へ排泄されるため、テネリグリプチンとは代謝・排泄が全く異なる。そのうえ、テネリグリプチンは心臓に対する重大な副作用であるQT延長症候群を認め、添付文書でも注意喚起が行われている⁴¹⁾。テネリグリプチンの添付文書において、「QT延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等）」に対して慎重投与するように注意喚起されており、このことについてわれわれは非常に深刻に受け止めなければならない。医療過誤における過失とは、簡単にいえば、不注意、すなわち注意義務に違反したことをいう。医薬品の使用方法に関しては、当該医薬品の添付文書(能書)に「使用上の注意事項」などとして記載されている内容が、医療水準として注意義務違反の基準となる。すなわち、添付文書(能書)の記載内容は、法的には当該医薬品を使用する医療従事者が従わなくてはならない「行為(行動)規範」としての意味をもつ⁴²⁾。最3小判平成8年1月23日では、「医師が医薬品を使用するに当たって右文書(添付文書)に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される」としている。この場合、合理的理由が存在することを医師が証明しないかぎり、過失の存在が認定されることになる。つまり、法的には医師の裁量権よりも添付文書が上位にあるということである。したがって、法的に医師は添付文書の内容を遵守しなくてはならず、添付文書を逸脱した医療によって生じた医療事故においては合理的説明ができない限り、医療側の過失が認定されるということである。要するに、法的には医師は添付文書に記載されている内容を十分に理解して、医療を行わなくてはならない。それだけ、添付文書の記載は医師にとって非常に重要である。

QT延長症候群(long QT syndrome)は、心電図にQT延長を認め、torsade de pointesと呼ばれる特殊な心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生

じて、めまい、失神などの脳虚血症状や突然死を来す⁴³⁾。一次性と二次性に分類され、一次性は遺伝性、特発性であり、二次性は薬剤誘発性、電解質異常、徐脈性不整脈、心疾患、中枢神経疾患、代謝異常などがある。国際基準では標準投与量の20倍量を投与してもQT延長しないことを証明することが求められているが、リナグリプチンは5 mgでも20倍量の100 mgでもQT延長を認めないことが実証されている⁴⁴⁾。一方、テネリグリプチンはQT延長を起こす対照薬であるモキシフロキサシン塩酸塩(アベロックス[®])とわずか4倍量で同等のQT延長を起こしてしまう^{40,41)}。また、糖尿病患者は重症低血糖を起こすとQT延長していくことが知られており、2006年1月から2012年3月までに国立国際医療研究センター病院へ重症低血糖で搬送された326例の2型糖尿病患者を解析したところ、来院時の心電図でQTc \geq 0.44sが59.9%、QTc \geq 0.50sが14.4%と非常に多くの患者にQT延長を認めた^{45,46)}。糖尿病患者はQT延長の基礎疾患である心疾患が多いことなども考慮すると、テネリグリプチンはさらにQT延長のリスクを高めるため、その投与には十分な注意が必要である。また、テネリグリプチンは国内と一部アジアでの展開しかしていないため、心血管への安全性を証明する大規模前向き臨床試験が行われておらず、残念ながら今後も心血管に対する有効性および安全性のエビデンスが出てこない。さらに、テネリグリプチンは欧米で展開していないこともあり、その他のエビデンスも非常に乏しいといわざるを得ない。ところで、DPP-4阻害薬の最大血糖降下作用はDPP-4活性を80%以上の阻害で最大に達するため、90%、100%を阻害する必要はないが、安定して80%以上を長時間にわたりブロックすることが重要である。リナグリプチンはDPP-4活性を80%阻害するIC₈₀は5nMであり、5 mgの投与で約48時間も安定的にDPP-4活性を80%以上阻害する^{47,48)}。一方、テネリグリプチンは20 mgの投与でDPP-4活性を80%以上阻害できるのはわずか3時間程度であり、リナグリプチンとの明確な違いがある⁴⁰⁾。リナグリプチンは5 mgでも10 mgでも血糖降下作用が同等であるため、5 mgで十分なDPP-4活性の阻害が可能である⁴⁹⁾。一方、テネリグリプチンは効果不十分例では40 mgへの増量が可能となっている^{40,41)}。このことはテネリグリプチンを40 mgまで増量すれば、さらに血糖降下を認めることを示しており、20 mgでは十分にDPP-4活性を阻害できていないことを示唆している。また、Kutohらはテネリグリプチンは日本人にお

いて尿酸値を上昇させることを報告しており、尿酸値の上昇は心血管アウトカムを悪化させるため注意が必要である^{50, 51)}。

テネリグリプチンの添付文書に記載されている副作用であるQT延長症候群については知らなかったからでは済まされず、このことで不幸にも医療事故に至ってしまった場合には医療側で合理的説明が必要とされる。しかし、テネリグリプチンしか使用できないケースは想定できないため、合理的説明は不可能である。以上より、リナグリプチンとテネリグリプチンは全く異なるプロファイルであることは明確であり、改めてリナグリプチンの優れたプロファイルに気付かされる。

最近、糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンは大規模前向き臨床試験(EMPA-REG OUTCOME)において、糖尿病治療薬で初めて心血管アウトカム(3P-MACE)で優越性が証明された⁵²⁾。この結果は、糖尿病に関わる多くの医師に大きな衝撃を与えた。2000年代に行われたACCORD, ADVANCE, VADTにおいて、短期間血糖コントロールを厳格にしても糖尿病性大血管障害は抑制できないことは明らかとなっていた⁵³⁻⁵⁵⁾。しかし、2000年以前に行われたUK-PDS33, UKPDS34, 熊本スタディ、さらに強化療法の長期の影響をみたDCCT/EDICとUKPDS80から、2009年1月に米国糖尿病学会、米国心臓病学会、米国心臓病協会は合同でステートメントを公表した^{35, 36, 56-59)}。このステートメントは「強化療法による血糖コントロールでは標準療法に対して、心血管イベントを抑制できなかった」とこと、その一方「DCCTやUKPDSから長期間にわたる良好な血糖コントロールは大血管障害を抑制できる」という内容であった。ところが、これをいとも簡単に覆してしまったのがエンパグリフロジンのEMPA-REG OUTCOMEである。

EMPA-REG OUTCOMEは未治療または糖尿病治療薬でコントロール不良な7,020例をエンパグリフロジン10 mg, 25 mg, プラセボに1:1:1で割り付け、既存の糖尿病治療薬は減量せずに(ランダム化の12週間前まではインスリンのみ10%以内の調節は可とした)、観察期間の中央値3.1年で3P-MACEなどについて検討した。この患者背景において開始時に心血管イベントに対して抑制効果が確立している抗血小板薬、スタチン、ACE阻害薬/ARBが既に80%前後、 β -ブロッカーが65%前後投与されていた。さらに、本邦ではSGLT2阻害薬と原則併用禁忌とされている利尿薬が約40%も投与されていたことが注目すべき点である。

2000年以降に行われた臨床試験は抗血小板薬、スタチン、ACE阻害薬/ARBなどが組み入れられた患者に対して高い割合であらかじめ投与されているため、糖尿病治療薬はこの状況下において心血管アウトカムは少なくとも短期間では優越性を証明することは不可能であると考えられていた。それが、観察期間の中央値3.1年、治療期間の中央値2.6年という非常に短期間で心血管アウトカムについて優越性を証明したEMPA-REG OUTCOMEの結果は驚嘆に値する。

EMPA-REG OUTCOMEではエンパグリフロジンは3P-MACEをハザード比0.86(95%信頼区間 0.74-0.99) $p=0.04$ と有意に14%抑制した。しかし、それよりも重要なことはエンパグリフロジンが心血管死をハザード比0.62(95%信頼区間 0.49-0.77) $p<0.001$ と38%も大幅に抑制し、さらには全死亡をハザード比0.68(95%信頼区間 0.57-0.82) $p<0.001$ と32%も抑制、心不全による入院をハザード比0.65(95%信頼区間 0.50-0.85) $p=0.002$ と35%も抑制と驚くべき良好な結果であったことである。特筆すべきことは、これらの結果はエンパグリフロジンの投与開始後早期に認められた点である。体重減少と血圧の低下は開始後6カ月前後で定常状態になってしまうが、リスク低下はそれ以降もプラセボ群に対してエンパグリフロジン群は優越性を保持しつつ、さらに差が開いていく。したがって、この効果は体重減少と血圧低下だけでは全く説明ができない。また、SGLT2阻害薬の利尿作用は少量のサイアザイド系利尿薬よりも非常に弱いことがわかっている⁶⁰⁾。ALLHAT(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)のサブ解析では、高血圧症を合併した2型糖尿病患者において、Ca拮抗薬およびACE阻害薬とサイアザイド系利尿薬の合併症抑制効果を比較検討した⁶¹⁾。その結果、Ca拮抗薬およびACE阻害薬に対するサイアザイド系利尿薬の心血管アウトカムは、心不全についてCa拮抗薬よりもサイアザイド系利尿薬が相対リスクを減少させた以外は非劣性であった。このことを考慮すると、利尿効果だけではEMPA-REG OUTCOMEの結果を説明することは到底できないことは明らかである。

3P-MACEについて詳しく検討すると、EMPA-REG OUTCOMEは心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中で結果が大きく異なる。つまり、心血管死はハザード比0.62(95%信頼区間 0.49-0.77) $p<0.001$ 、非致死性心筋梗塞はハザード比0.87(95%信頼区間 0.70-1.09) $p=0.22$ 、非致死性脳卒中はハザード比1.24(95%

信頼区間 0.92-1.67) $p=0.16$ と非致死性心筋梗塞と非致死性脳卒中は非劣性であったが、EMPA-REG OUTCOMEは心血管死を大幅に抑制することによって3P-MACEを最終的に14%抑制したと解釈できる。2008年にFDAが製薬メーカーに向けた新規の糖尿病治療薬の心血管に対する安全性を証明することを義務付けたガイダンスにおいて、3P-MACEおよび4P-MACEについて規定がされている。しかし、よく考えてみれば心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中を同列に扱うことは適切ではない³²⁾。心血管死と非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中は患者が死亡しているか生存しているかが全く異なるため、本来なら重み付けをするべきである。当然、心血管死の結果に重きが置かれるべきであり、このEMPA-REG OUTCOMEは「究極のアウトカム」である心血管死および全死亡を大幅に抑制したことを特に評価すべきであろう。

非致死性心筋梗塞についての原因は明らかではないが、エンパグリフロジン10 mg、25 mgで全く結果が異なる。プラセボ群(2,333例)のイベント数は121回(5.2%)であり、エンパグリフロジン25 mg群(2,342例)のイベント数は117回(5.0%)でハザード比0.95(95%信頼区間 0.74-1.23) $p=0.71$ と非劣性であった。しかし、エンパグリフロジン10 mg群(2,345例)のイベント数は96回(4.1%)と明らかに抑制しているが、ハザード比0.79(95%信頼区間 0.60-1.03) $p=0.08$ と残念ながらぎりぎり優越性を示せなかった。しかし、この結果は「エンパグリフロジン10 mg群とプラセボ群において、非致死性心筋梗塞の発症に違いがある確率が92%である」ことを意味している。したがって、エンパグリフロジン10 mgは非致死性心筋梗塞を大幅に抑制する傾向があると考えるのが妥当であろう。以上から、エンパグリフロジン10 mgは全死亡を30%、心血管死を35%、心不全による入院を38%も有意に抑制し、さらに非致死性心筋梗塞は21%も抑制する傾向があるといえる。一方、エンパグリフロジン25 mgはEMPA-REG OUTCOMEにおいて10 mgよりも評価できる点は少なく、特に心不全による入院が25 mgよりも10 mgの方が抑制している。しかし、心不全による入院についてプラセボ群は95回(4.1%)、エンパグリフロジン10 mg群は60回(2.6%)、エンパグリフロジン25 mg群は66回(2.8%)であり、エンパグリフロジン10 mgと25 mgは実数での差はわずか6回であるため、実臨床では大きな問題にはならないと考える。以上のことを考慮すると費用対効果から現時点ではエンパグリフロジンは10

mgを推奨すべきであり、エンパグリフロジン10 mgであれば非致死性心筋梗塞に対しても良い結果をもたらしている。残念ながら過去の臨床試験を考慮しても、現時点ではエンパグリフロジン25 mgを積極的に推奨する根拠は乏しいといわざるを得ない。

非致死性脳卒中については脱落者を除外せず最初の割り付けられた治療に基づくmodified ITT(intention-to-treat)解析では、ハザード比1.24(95%信頼区間 0.92-1.67) $p=0.16$ と非劣性であったが、95%信頼区間はやや増加する方向に偏りがみられた。さらに詳細に検討するため、非致死性脳卒中について他の解析手法も行っている。脱落者を解析に含めず実際に行われた治療に基づくon treatment解析で、解析のルールに基づいて30日間以上治療薬を内服した患者で終了後30日間のイベントまで組み入れると、ハザード比1.10(95%信頼区間 0.81-1.50) $p=0.54$ であり、95%信頼区間の偏りは減少する。ここで注意しなくてはならないことは、脳卒中については脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血を合算していることである。現時点で脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血の割合については公表されていないため、本邦で最も懸念されている脳梗塞については正確な判断ができない。ところで、この結果について別の角度から検討してみたい。EMPA-REG OUTCOMEにおいて、脳卒中は発症しても生存していれば非致死性脳卒中に、死亡すれば心血管死に分類される。また、心血管死における脳卒中は、エンパグリフロジン群0.3%、プラセボ群0.5%であり、エンパグリフロジン群の方が死亡は少なくなっている。エンパグリフロジン群が脳卒中の発症が多ければ、当然死亡が増加するはずであるが結果は異なっている。エンパグリフロジンは脳卒中の発症を抑制する効果はないが、エンパグリフロジン投与によって脳卒中を起こしても死亡を抑制する効果があるとすれば、この結果は矛盾しない。つまり、エンパグリフロジンは心血管死を大幅に抑制するが、その結果として脳卒中を起こしても死に至らないのであれば、エンパグリフロジン群では非致死性脳卒中がプラセボ群よりも増加することが理解できる。事実、脳卒中発症患者における死亡率はエンパグリフロジン群で8.5%、プラセボ群で13.0%であり、エンパグリフロジン投与によって脳卒中による死亡を抑制している。

さらに、EMPA-REG OUTCOMEではエンパグリフロジン群の体液量減少(脱水)はプラセボに対して同等であったが、そもそも通常脱水で脳梗塞を引き起こすというエビデンスはない^{62, 63)}。以上より、脳卒中に関

しては解析の結果どおり非劣性であり、この結果から脳梗塞に対する危険性を声高に指摘することは倫理的であるとはいえない。

また、試験期間中は両群とも血糖コントロールは良好ではなく、206週後でHbA1cはエンバグリフロジン群で7.81%、プラセボ群で8.16%であった。リスク低下が早期から認められたことと、試験期間中は両群で血糖コントロールが不良であったことを考慮すると、今回の結果は血糖コントロールとは全く関係がない。つまり、EMPA-REG OUTCOMEは短期間の血糖コントロールと大血管障害が直接関係ないことを証明したともいえる。

そのうえ、EMPA-REG OUTCOMEではエンバグリフロジンのNNT (Number Needed to Treat) は39という驚くべき結果であった。このことは、エンバグリフロジンを投与して39人を治療すれば、そのうち1人の患者の死亡を減らせることを意味する。われわれは、スタチンの有効性について既に十分に実臨床で経験しているが、このEMPA-REG OUTCOMEの結果は4S (the Scandinavian Simvastatin Survival Study) でのシンバスタチンのNNT30に匹敵する⁶⁴⁾。4Sが実施されたのが1988年5月からの約5.4年であり、患者背景として当時は抗血小板薬、ACE阻害薬/ARB、 β ブロッカーなどはほとんど投与されていなかった。このことを考慮すると、心臓保護作用を有する薬剤が多く併用されている状況下で、EMPA-REG OUTCOMEにおいてエンバグリフロジンはわずか観察期間の中央値3.1年でNNT39という結果を得たことは、5.4年を要した4Sでのシンバスタチンの結果を凌駕したといっても過言ではない。

また、SGLT2阻害薬の副作用として懸念されていた、①尿路感染症、②体液量減少(脱水)、③糖尿病性ケトアシドーシス、④骨折に関してはプラセボと同等の発症率であった。さらに、体液量減少はベースに利尿薬が約40%に処方されているにもかかわらず増加していないことが明らかとなった。体液量減少(脱水)がプラセボと同等であったことは、本邦での最も懸念されていた副作用であったためだけに朗報である。生殖器感染症については予想どおり増加が認められたが、男女合わせた全体では6.4%であり、われわれが予想していたよりも発症は少なかった。FDAはSGLT2阻害薬による糖尿病性ケトアシドーシスに対する注意喚起、カナグリフロジンによる骨粗鬆症および骨密度の低下に対する注意喚起を行っていたが、エンバグリフロジン

ではこれらの懸念についてもEMPA-REG OUTCOMEで払拭されたと考える^{65, 66)}。

ところで、メトホルミン存在下でDPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬を併用することによって、メカニズムは明らかでないがSGLT2阻害薬の副作用である生殖器感染症が減少する可能性が指摘されている⁶⁷⁻⁶⁹⁾。このメトホルミン、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬によるTriplet therapyはお互いの薬剤の欠点を補い、低血糖、体重増加を起こさない究極のコンビネーションとされている。SGLT2阻害薬はグルコースを積極的に尿中に排泄させる結果、カロリーはロスさせるが反応性にグルカゴンを上昇させてしまい糖新生を促進するのが欠点である。一方、DPP-4阻害薬はグルカゴン分泌を強力に抑制することによって、メトホルミンは、①肝臓内で糖新生に必要なGlucose-6-phosphataseとPEPCK (ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ)の転写阻害、②肝臓内でセカンドメッセンジャーであるアデニル酸シクラーゼを阻害、③十二指腸内で求心性迷走神経を活性化し、Gut-Brain-Liver Neuronal axisを介して肝臓での糖新生を抑制することなどによって糖新生を強力に抑制する^{70, 71)}。2009年にDeFronzoは米国糖尿病学会のBanting lectureにおいて「The ominous octet」という概念を提唱した。以前は①膵 β 細胞機能不全、②肝臓でのインスリン抵抗性、③筋肉でのインスリン抵抗性により糖尿病を悪化させると考えられており、このことを古代ローマ時代の3人の有力者によって行われた三頭政治「The triumvirate」になぞらえた⁷²⁾。しかし、最近はさらに④脂肪細胞(脂肪分解を促進)、⑤腸管(インクレチンの欠乏および抵抗性)、⑥膵 α 細胞(高グルカゴン血症を引き起こす)、⑦腎臓(グルコースの再吸収促進)、⑧脳(インスリン抵抗性および神経伝達物質の伝達異常)の5つの臓器が加わり、これらが手と手を取り合って糖尿病を悪化させているという新しい概念を提唱した。これこそlectureのタイトルである「From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus」である。その中で治療の3つの原則として①多くの病的な状況を修復するためには、複数の糖尿病治療薬を組み合わせる必要がある、②HbA1cを単に低下させるだけではなく、現在わかっている病的な状態を元に戻す治療をすべきである、③膵 β 細胞機能不全は耐糖能障害の時期から始まっているため、 β 細胞機能不全を抑制して進行を遅らせるために早い段階からの治療を開始することが必

要であることを示した。したがって、糖尿病治療は単剤療法にこだわる必要はなく、多くの悪い経路をブロックするために併用療法は非常に有効な手段である。この多くの悪い経路をブロックすることが可能なのはメトホルミン+DPP-4阻害薬+SGLT2阻害薬を併用するTriplet therapyであり、さらにSGLT2阻害薬の最も懸念される副作用である性器感染症を減少させる可能性が指摘され始めた。われわれも最近、積極的にTriplet therapyを多くの患者に対して実践している。以前なら2型糖尿病の初診でHbA1c 10%以上の非常にコントロール不良の患者に対しては、入院させ短期的にインスリン療法を導入して「膵臓を休める」という治療をしていた。しかし、短期的にインスリンを投与することが本当に「膵臓を休める」ことになるかについてのエビデンスはなく、結局少量のインスリンにより肝臓、骨格筋、脂肪細胞にグルコースを取り込ませ、さらに腎臓での再吸収の域値を超えたグルコースを溢れ出させることによって血糖値を低下させている。最近では、このような患者は入院させずにメトホルミン(原則1,000 mg以上で可能なら2,000 mg)+DPP-4阻害薬+SGLT2阻害薬を治療開始時から併用することによって、入院およびインスリン療法を導入せずに、その後も非常に良好な血糖コントロールが維持できることを多く経験している。このTriplet therapyにおいて、SGLT2阻害薬はkey drugであり、血糖コントロールが不良なケースほど効果が期待できるため、初期の血糖降下作用はSGLT2阻害薬によるところが大きいと考える。

EMPA-REG OUTCOMEの結果から心血管アウトカムが良好であったのは、①65歳以上、②アジア人、③HbA1c 8.5%以下、④BMI30 kg/m²以下であることが明らかとなり、驚くべきことに日本糖尿病学会が中心となって啓蒙していたSGLT2阻害薬の適正患者像とは全く異なり正反対であった。また、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」が公表した「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」の中で指摘した「SGLT2阻害薬と併用する際のインスリンおよびSU薬などのインスリン分泌促進薬の減量」「高齢者への投与」「脱水、および利尿薬との併用」「SGLT2阻害薬による薬疹」についてはEMPA-REG OUTCOMEの結果からことごとく否定された⁷³⁾。EMPA-REG OUTCOMEから、SGLT2阻害薬はわれわれが診療している多くの2型糖尿病患者に対して良好な結果をもたらすことが強く示唆された。SGLT2阻害薬が発売されて以

降、本邦では糖尿病学会が中心となって「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」が繰り返しアナウンスされてきた。その時点で既に欧米ではSGLT2阻害薬は高く評価されており、本邦のみSGLT2阻害薬に対するネガティブな意見が主流であったことに、正直強い違和感を感じざるを得なかった。実際には確実なエビデンスのない「SGLT2阻害薬による脱水からの脳梗塞」が独り歩きし、この薬剤に対するイメージをゆがめてしまった。そして、この薬剤の恩恵を受けるべき患者が受けられない事態が起きており、このことについてわれわれは真摯に反省すべきである。そして、SGLT2阻害薬が発売されてから1年以上混乱してきたが、EMPA-REG OUTCOMEという衝撃的なエビデンスを突き付けられた以上、ミスリードしてしまった「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」はこの混乱について今後同じことが起こらないように総括することが望ましく、その責任がある。

ところで、2015年11月に開催された米国腎臓学会Kidney Week 2015にて、EMPA-REG OUTCOMEの腎臓に対するサブ解析の結果が公表された。その結果、エンパグリフロジンは腎複合エンドポイント(血清Creが試験開始時の2倍になるまでの時間、透析療法の開始、腎疾患による死亡)を46%も有意に抑制するという素晴らしい結果であった。さらに、糖尿病性腎症の新規発症および悪化を39%も有意に抑制し、そのうえ、尿中アルブミン排泄量を大幅に減少させた。eGFRに関して試験期間中にプラセボ群は自然経過で進行性に低下を認めたが、エンパグリフロジン群は低下を抑制しており腎保護作用があることが証明された。このことに関しては、エンパグリフロジンによる糸球体でのhyperfiltrationの抑制とtubular-glomerular feedbackの関与が推測されている。エンパグリフロジンはEMPA-REG OUTCOMEから心血管アウトカムだけでなく、腎アウトカムに関しても驚嘆すべき結果が得られた。ここまでくると糖尿病学の歴史において「インスリンの発見・臨床応用」に匹敵する出来事といわざるを得ない。

われわれの最大の関心は、この結果がSGLT2阻害薬のClass effectなのかDrug effectなのかであろう。Class effectであるということは誰にでも安易に推測できるが証拠がなく、われわれはDrug effectではないかと推論している。つまり、SGLT2選択性が高い薬剤であるからこそ、この結果がもたらされた1つの理由であると推論している。心臓において通常は遊離脂肪酸が主

にエネルギー源として利用されるが、糖尿病や心筋虚血などの際にはATPを効率よく産生させるために主なエネルギー源はグルコースとなる。さらに、糖尿病性心筋症や虚血性心疾患では心臓において合目的にSGLT1が約3倍にその数を増加していることが明らかとなっている⁷⁴⁾。SGLT2選択性が低いと合目的に増加したSGLT1をブロックすることによって、心臓に対して悪影響を引き起こすことが懸念される。また、Kashiwagiらはマウスでの虚血・再灌流モデルでSGLT1をブロックするためにフロリジンを投与した群とコントロール群について比較検討した⁷⁵⁾。その結果、フロリジン群では20分間の虚血後に再灌流をしたところ、コントロール群と比較して大幅に心筋梗塞の範囲が増加した。つまり、SGLT1は心筋虚血時に心臓に対して保護的に働くことが明らかとなった。さらに、カナグリフロジン300 mgはSGLT1をブロックすることによって腸管でのグルコースの再吸収を抑制することがわかっている⁷⁶⁾。したがって、カナグリフロジンは同時に心臓のSGLT1にも作用していると考えることが妥当であり、このことが糖尿病患者において心臓に悪影響を与える可能性がある。以上から、SGLT2選択性により心臓に対する影響に差がある根拠となる。

最近、心疾患の既往を有し高血圧を合併している2型糖尿病患者922例に対して、ダパグリフロジンとプラセボを1対1で割り付けた52週間のランダム化前向き臨床試験の結果が公表された⁷⁷⁾。全例心疾患の既往がある心血管ハイリスク群であり、驚くべきことに患者背景や投薬状況などすべてがEMPA-REG OUTCOMEと非常に類似している試験であった。この試験は心血管アウトカムを検討するものではないが、全死亡がダパグリフロジン群7例、プラセボ群2例とダパグリフロジン群で多く、さらに心臓関連のイベントでは両群間で大きな違いは認めなかった。EMPA-REG OUTCOMEではエンパグリフロジン投与後3カ月からプラセボ群に対して優越性を示している。したがって、この試験において52週の時点でダパグリフロジン群がプラセボ群に対して優越性の傾向が認められなかったことは、SGLT2選択性の差、つまり薬剤の差が関与していることが強く示唆される。さらに、フェーズ2b/3における19のダパグリフロジンの臨床試験のメタ解析において、心血管アウトカムは4P-MACEの検討でハザード比0.819(95%信頼区間0.583-1.152)と対照薬に対して優越性は証明できず非劣性であった⁷⁸⁾。このことは、ダパグリフロジンは心血管に対して悪影響は与

えなかったが、心血管イベント抑制効果もなかったことを示しており、EMPA-REG OUTCOMEでエビデンスを証明したエンパグリフロジンとは決定的な違いとなっている。

一方、カナグリフロジンのランダム化大規模前向き臨床試験であるCANVAS(Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)は2009年12月から開始されており、現時点で最長観察期間72カ月となるため、EMPA-REG OUTCOMEの最長観察期間である60カ月を十分に超えている⁷⁹⁾。つまり、この結果がClass effectならば現時点で既に心血管アウトカムにおいて優越性が示されているはずであり、患者の安全性を考慮してCANVASは予定を待たずして終了すると推測される。今後もこのままCANVASが継続するのであれば、EMPA-REG OUTCOMEの心血管アウトカムと異なる結果であると考えることが妥当である。よって、カナグリフロジンは心血管アウトカムの優越性をエンパグリフロジンのようには示せていない可能性がある。さらに、CANVASの開始後30日以内では、心血管イベントの発症がカナグリフロジン群で13例、プラセボ群で1例であり、カナグリフロジン群で多かった。その後、ようやく約9週以降になって心血管イベントの発症はプラセボ群よりもカナグリフロジン群が逆転して低くなる⁸⁰⁾。しかし、30日以降においても約550日以降は心血管イベントの発症は再びプラセボ群よりカナグリフロジン群が高くなり、このような経過を示す場合には一般的に優越性は証明できないとされている。この現象はEMPA-REG OUTCOMEでは認めないため、エンパグリフロジンとの差を示唆する可能性がある。

また、フェーズ2/3における9のカナグリフロジンの臨床試験のメタ解析において、心血管アウトカムは4P-MACEの検討でハザード比0.91(95%信頼区間0.68-1.22)と対照薬に対して優越性は証明できず非劣性であった⁸⁰⁾。よって、カナグリフロジンは現時点では心血管アウトカムでの良好な結果が得られる傍証はできていない。

以上より、少なくとも他のSGLT2阻害薬において、現時点でClass effectを積極的に示唆する事実はなく、EMPA-REG OUTCOMEの結果はエンパグリフロジンのDrug effectの可能性が高いと考える。これらの傍証からEMPA-REG OUTCOMEの結果は現時点ではすべてのSGLT2阻害薬に適応できるものではなく、少なくともダパグリフロジンのSGLT2選択性(SGLT1/

SGLT2 1242)を超える選択性が必要であると推測される。しかし、実際にはカナグリフロジンのCANVAS、ダパグリフロジンのDECLARE-TIMI58の結果により判断されるべきであり、現時点ではEMPA-REG OUTCOMEはあくまでもエンパグリフロジンの結果であり、Class effectという証拠はどこにもない⁸¹⁾。したがって、SGLT2阻害薬は①高いSGLT2選択性(エンパグリフロジンSGLT2/SGLT1 2680でカナグリフロジンの17.3倍、ダパグリフロジンの2.2倍)、②低い蛋白結合率(糸球体から尿細管に排泄されることにより、効率よく尿細管腔側からSGLT2に作用する)、③SGLT2阻害薬で唯一心血管アウトカムについて優越性を証明したことから、数あるSGLT2阻害薬の中でエンパグリフロジンを選択しない理由はない。また、この結果がClass effectと考えることはCANVAS、DECLARE-TIMI58の結果がわからない現時点では想像の域を出ないのは明らかである。さらに、現時点でのCANVASは2017年6月、DECLARE-TIMI58は2019年4月の終了予定となっているため、今からCANVASは約2年、DECLARE-TIMI58は約4年も結果が確定するまで時間を要する。たとえ幸いにもこれらのSGLT2阻害薬が今後同様な心血管アウトカムの結果が得られたとしても、SGLT2選択性や蛋白結合率などのプロフィールからエンパグリフロジンがベストであることは揺るがない。そもそも、エンパグリフロジンが処方できる状況下で、現時点で心血管に対する影響がわかり得ない他のSGLT2阻害薬について、Class effectかどうかを議論すること自体がナンセンスである。つまり、心血管死および全死亡の抑制を期待してSGLT2阻害薬を処方するのであれば、SGLT2阻害薬はエビデンスがあるエンパグリフロジンを処方するべきである。以上より、エンパグリフロジンは他のSGLT2阻害薬とは明確な違いがあり、患者のことを最優先に考えれば、少なくとも確立されたエビデンスのないSGLT2阻害薬を選択する正当な理由はない。

このような良好な結果が得られた理由については現在のわれわれの知識を超えるものであり、そのメカニズムは全く想像すらできない。つまり、現時点では全くわからない。特にこれだけ短期間で、かつ開始して早期に心血管アウトカムに差が現れたことから、われわれは糖尿病性大血管障害について全くわかっていないことに改めて気付かされた。われわれが知り得ないメカニズムでこの結果がもたらされたため、EMPA-REG OUTCOMEは糖尿病学にbreakthroughをもたら

すであろう。そして、EMPA-REG OUTCOMEによって改めてHbA1cは細小血管障害のサロゲートマーカーでしかなく、大血管障害のサロゲートマーカーではないことが明確になった。細小血管障害はHbA1cを指標にコントロールできるが、大血管障害については何を指標にすべきか、サロゲートマーカー自体を探さなくてはならないであろう。

糖尿病性大血管障害は厳格な血糖コントロールを10年以上続けることによってようやく抑制されるものと考えられてきており、そのことが糖尿病学の常識となっていた。しかし、EMPA-REG OUTCOMEからエンパグリフロジンを投与さえすれば10年以上の厳格な血糖コントロールに匹敵する、もしかしたら凌駕する心血管イベント抑制効果を早期から認めたというエビデンスに世界の医療関係者は驚愕した。EMPA-REG OUTCOMEは二次予防であるが、おそらく一次予防でも効果があると推測される。そうであるならば、2型糖尿病と診断された場合エンパグリフロジンを投与さえすれば、10年以上の厳格な血糖コントロールを行った以上の恩恵を受けることができることになる。改めて、エンパグリフロジンがもたらしたEMPA-REG OUTCOMEの結果はわれわれの糖尿病学の常識をいとも簡単に覆してしまったことに驚嘆せざるを得ない。近い将来、2型糖尿病と診断された場合、糖尿病性大血管障害の抑制のためにエンパグリフロジンを処方しなくてはならない時代になるであろう。そして、この結果は血糖コントロールとは関係ないことから、今後エンパグリフロジンは純粹に心不全治療薬としての臨床応用も期待される。

血糖コントロールとは関係なく、リナグリプチンの糖尿病性腎症を根本的に改善する可能性とエンパグリフロジンの究極のアウトカムである心血管死および全死亡を強力に抑制するエビデンスと腎保護効果のエビデンスは、糖尿病学にパラダイムシフトを起こし、今後糖尿病治療が大きく変革するときに幸運にもわれわれは糖尿病治療に携わっている。さらに、Triplet therapyは究極のコンビネーションであるが、その中でも腎臓に対する効果からDPP-4阻害薬はリナグリプチン、心血管と腎臓に対する効果からSGLT2阻害薬はエンパグリフロジンの組み合わせがベストであることはいうまでもない。

われわれ医師は患者にとって最良の薬剤を選択することこそが最大の役目であり、そこに製薬メーカーは関係ない。現時点でDPP-4阻害薬もSGLT2阻害薬も発

売時期が早い順にシェアが高くなっており、このことについて糖尿病に関わるわれわれ医師は反省すべきである。つまり、各薬剤間の違いについて理解せずに漫然とバランスをとって処方しているからであり、この姿勢はわれわれを信じている患者に対して誠実であるとは言い難い。ここで一度立ち止まって、患者に最良の治療とは何か考えるべきであろう。

筆者は今の製薬メーカーのMR活動について非常に危機感をもっている。各製薬メーカーは自社製品の良い部分だけを情報提供をし、副作用を含めた負の部分についての情報提供が不十分であるといわざるを得ない。実は、この「負の情報提供」こそ、患者のためにわれわれ医師に対して必ず伝えられなければならないことである。今後、「負の情報提供」ができる製薬メーカーこそ、われわれ医師から高く評価されるべきである。

結 語

今回、糖尿病性腎症第2期以下の2型糖尿病患者に対するリナグリプチンのアルブミン尿に対する影響について検討した。その結果、リナグリプチンは約36%も尿中アルブミン排泄量を減少させることが明らかとなった。アルブミン尿が減少することによって腎予後が著しく改善することがわかっており、この効果が明確に証明されているDPP-4阻害薬はリナグリプチンのみである。さらに、リナグリプチンの糖尿病性腎症に対する腎保護効果のメカニズムが解明されてきており、GLP-1を介さない機序であることからリナグリプチンに特異的なDrug effectである可能性が高い。以上をまとめると、リナグリプチンはあらゆる面で他のDPP-4阻害薬とは大きな違いがあり、絶対的な第一選択薬のDPP-4阻害薬であると結論付けることができる。

利益相反

著者の本論文に関して、特に開示すべきCOI(conflicts of interest)はない。

文 献

- 1) McGill JB : Linagliptin for type 2 diabetes mellitus : a review of the pivotal clinical trials. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012 ; **3** : 113-124.
- 2) Tradjenta (linagliptin) [prescribing information]. Ingelheim am Rhein, Germany ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. (<http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pis/Tradjenta/Tradjenta.pdf>) Accessed July 23, 2013.
- 3) Grunberger G : Clinical utility of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Postgrad Med* 2013 ; **125** : 79-90.
- 4) Eckhardt M, Langkopf E, Mark M, et al : 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2007 ; **50** : 6450-6453.
- 5) Doups J : Linagliptin : from bench to bedside. *Drug Des Devel Ther* 2014 ; **8** : 431-446.
- 6) 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 (<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>)
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; **329** : 1456-1462.
- 8) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al : RE-NAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; **345** : 861-869.
- 9) Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al : Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013 ; **36** : 3460-3468.
- 10) Scheen AJ : Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 ; **9** : 529-550.
- 11) Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B : Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database : rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. *Postgrad Med* 2011 ; **123** : 133-143.
- 12) 宮田由紀, 竹越 聡, 小片展之ほか : 2型糖尿病患者におけるシタグリプチン(ジャヌビア®)およびビルダグリプチン(エクア®)からリナグリプチン(トラゼンタ®)への切り替えの有効性. *Prog Med* 2014 ; **34** : 2221-2228.
- 13) Merck Sharp & Dohme Corp : Sitagliptin prescribing information, 2012.
- 14) Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al : Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013 ; **36** : 1067-1073.
- 15) McGill JB, Sloan L, Newman J, et al : Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment : a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013 ; **36** : 237-244.

- 16) Kothny W, Shao Q, Groop PH, et al : One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2012 ; **14** : 1032-1039.
- 17) 日本腎臓学会編 : CKD診療ガイド2012, 東京医学社, 東京, 2012.
- 18) Avogaro A, Fadini GP : The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2014 ; **37** : 2884-2894.
- 19) Hattori S : Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2011 ; **58** : 69-73.
- 20) Tani S, Nagao K, Hirayama A : Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin : a pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013 ; **13** : 443-450.
- 21) Fujita H, Tani H, Murayama H, et al : DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr J* 2014 ; **61** : 159-166.
- 22) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al : SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 1317-1326.
- 23) Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al : Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction : Rationale and design of the MARLINA-T2D™ trial. *Diab Vasc Dis Res* 2015 ; **12** : 455-462.
- 24) Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al : Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy : post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; **18** : 1540-1546.
- 25) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al : Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 ; **65** : 2309-2320.
- 26) Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, et al : Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium : Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection : A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; **26** : 2055-2064.
- 27) Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin : CT01897532
- 28) Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al : Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014 ; **63** : 2120-2131.
- 29) Shi S, Srivastava SP, Kanasaki M, et al : Interactions of DPP-4 and integrin β_1 influences endothelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2015 ; **88** : 479-489.
- 30) White WB, Cannon CP, Heller SR, et al : EXAMINE Investigators : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 1327-1335.
- 31) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al : TECOS Study Group : Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; **373** : 232-242.
- 32) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry : diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new anti-diabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>).
- 33) Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al : SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators : Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus : observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014 ; **130** : 1579-1588.
- 34) White WB, Cannon CP, Heller SR, et al : EXAMINE Investigators : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 1327-1335.
- 35) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; **352** : 837-853.
- 36) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; **352** : 854-865.
- 37) Umezawa S, Kubota A, Maeda H, et al : Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes : Post hoc analysis of the ASSET-K study. *BMC Endocr Disord* 2015 ; **15** : 34.
- 38) Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, et al : Representation of Patients With Kidney Disease in Trials of Cardiovascular Interventions : An Updated Systematic Review. *JAMA Intern Med* 2015 ; **30** : 1-3.
- 39) Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al : 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 ; **380** : 475-483.
- 40) テネリア®錠20 mg 医薬品インタビューフォーム, 2014年11月改訂(第6版).
- 41) テネリア®錠20 mg 添付文書, 2015年4月改訂(第6版).

- 版).
- 42) 宗像 雄, 島森好子: 事件事例で学ぶ 医療リスクマネジメント, 学習研究社, 東京, 2007.
 - 43) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本不整脈学会: QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版), 2012.
 - 44) Ring A, Port A, Graefe-Mody EU, et al: The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and suprathreshold doses. *Br J Clin Pharmacol* 2011; **72**: 39-50.
 - 45) Gruden G, Giunti S, Barutta F, et al: QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetes Care* 2012; **35**: 125-127.
 - 46) Tsujimoto T, Yamamoto—Honda R, Kajio H, et al: Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; **37**: 217-225.
 - 47) Gallwitz B: Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; **6**: 1-9.
 - 48) Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, et al: The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos* 2010; **38**: 667-678.
 - 49) Araki E, Kawamori R, Inagaki N, et al: Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; **15**: 364-371.
 - 50) Kutoh E, Hirate M, Ikeno Y: Teneeligliptin as an initial therapy for newly diagnosed, drug naive subjects with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2014; **6**: 287-294.
 - 51) Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; **283**: 2404-2410.
 - 52) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; Sep 17.
 - 53) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2559.
 - 54) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572.
 - 55) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129-139.
 - 56) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; **28**: 103-117.
 - 57) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2643-2653.
 - 58) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577-1589.
 - 59) Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al: American Diabetes Association: American College of Cardiology Foundation: American Heart Association: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; **32**: 187-192.
 - 60) Majewski C, Bakris GL: Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**: 429-430.
 - 61) Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al: ALLHAT Collaborative Research Group: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1401-1409.
 - 62) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al: American Heart Association Stroke Council: Council on Cardiovascular and Stroke Nursing: Council on Clinical Cardiology: Council on Functional Genomics and Translational Biology: Council on Hypertension: Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; **45**: 3754-3832.
 - 63) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al: American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; **45**: 2160-2236.
 - 64) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 pa-

- tients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 ; **344** : 1383-1389.
- 65) <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm446954.pdf>
- 66) http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafety_podcasts/ucm462419.htm
- 67) Matthaie S, Catrinoiu D, Celiński A, et al : Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 2018-2024.
- 68) Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al : Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy : a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 376-383.
- 69) Duca FA, Côté CD, Rasmussen BA, et al : Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat Med* 2015 ; **21** : 506-511.
- 70) DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al : Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 384-393.
- 71) Viollet B, Foretz M : Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013 ; **74** : 123-129.
- 72) DeFronzo RA : Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 ; **58** : 773-795.
- 73) SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation (日本糖尿病学会ホームページより)
- 74) Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al : SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res* 2009 ; **84** : 111-118.
- 75) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Yoshino T, et al : Expression of SGLT1 in Human Hearts and Impairment of Cardiac Glucose Uptake by Phlorizin during Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0130605.
- 76) Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al : Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion : results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013 ; **36** : 2154-2161.
- 77) Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al : Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes : A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 1218-1227.
- 78) Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, et al : Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med* 2013 ; **125** : 181-189.
- 79) Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al : Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013 ; **166** : 217-223.
- 80) http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinology_candmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm336236.pdf
- 81) Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) NCT01730534