

DPP-4 阻害薬シタグリプチンの血圧，尿中ナトリウム排泄量，腎糸球体濾過量に及ぼす影響について

なが み はる ひこ くろこうち かず たか やま がた しん ご
 長 見 晴 彦^{1,2)} 黒河内 和 貴²⁾ 山 形 真 吾²⁾
 たけ だ ふみ のり き じま つね たか いし ばし ゆたか
 武 田 文 徳³⁾ 木 島 庸 貴⁴⁾ 石 橋 豊⁴⁾

キーワード：シタグリプチン，尿中ナトリウム排泄量，腎糸球体濾過量

要 旨

2型糖尿病患者において DPP-4 阻害剤シタグリプチンの血圧，尿中 Na 排泄量，estimated Glomerular Filtration Rate (e-GFR) に及ぼす影響について検討した。2014年以降の当院通院中 2型糖尿病患者でシタグリプチン50 mg 投与24症例を対象とした。対象患者に同剤投与前，投与後3ヶ月，6ヶ月，9ヶ月，12ヶ月にて HbA1c 値，体重，外来血圧，随時尿の24時間 Na 排泄量，eGFR を測定した。対象患者は平均年齢62.1歳，平均 BMI 26.6 kg/m²，平均 HbA1c 7.2%であり HbA1c は投与前7.2%から6ヶ月後6.7%，12ヶ月後6.5%と低下し，体重は投与前68.9 kg から6ヶ月後67.6 kg，12ヶ月後67.8 kg と推移し，外来血圧は収縮期血圧が140 mmHg 以上の症例群では6ヶ月後130 mmHg，12ヶ月後128 mmHg と低下し尿中 Na 排泄量は投与前99.5 mEq/日，6ヶ月後119.8 mEq/日，12ヶ月後125.6 mEq/日と上昇，eGFR は投与前88.8 ml/min/m，6ヶ月後84.3 ml/min/m，12ヶ月後78.9 ml/min/m と低下した。以上の結果よりシタグリプチンの尿中 Na 排泄促進に伴う血圧低下作用と糸球体過剰濾過の抑制作用が示唆された。

はじめに

平成24年度国民健康，栄養調査によれば糖尿病患者，予備軍は65歳以上の高齢者糖尿病患者を中

心に高い水準にあり，その要因として過栄養に伴う肥満により，肝臓，骨格筋，脂肪組織など広範臓器でのインスリン抵抗性の存在や膵β細胞機能不全が指摘されている¹⁾。一方，2型糖尿病治療については Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験や Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 試験から単に血中 HbA1c 値低下が目標ではなく，低血糖や体重増加を来さず血糖変動の少ない良好な血中

Haruhiko NAGAMI et al.

- 1) 長見クリニック
 - 2) 島根大学医学部総合医療学講座大田総合医育成センター
 - 3) 大田市立病院内科
 - 4) 島根大学医学部総合医療学講座
- 連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1
 島根大学医学部総合医療学講座

HbA1c 値が目標とされ、重症低血糖は心血管イベントや総死亡率を上昇させる点が危惧される²⁾。糖尿病薬としては本邦では2009年にインクレチン関連薬の登場後、膵臓β細胞負荷軽減、インスリン抵抗性に影響されない持続的かつ良好な血糖コントロールが可能となった。DPP-4 阻害剤は小腸から分泌されるインクレチン：GLP-1 や GIP の分解酵素 DPP-4 の作用抑制によりインクレチン (GLP-1 や GIP) の高濃度維持作用により膵インスリン分泌を促進する作用を有しており、近年では GLP-1 受容体 (GLP-IR) アゴニストには血管平滑筋弛緩作用による血圧降下作用があるとの報告があり、また Kim ら³⁾は GLP-1 が心筋細胞の cAMP を上昇させ心房性利尿 Na (ANP) の分泌を亢進させ利尿を促進させる点を報告している。またこの他にも脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) 1-32 は DPP-4 により分解され生理活性が低下するが、DPP-4 阻害剤によってその活性が維持でき利尿作用が期待できる点や⁴⁾、他に DPP-4 阻害剤が腎近位尿細管中の Na/H 交換輸送体 (NHE3) の作用を抑制し Na 利尿を惹起する点が指摘されている。以上の報告より DPP-4 阻害剤には血糖降下作用をはじめとし、血圧低下作用などの重要な薬理作用を有していると考えら

れ、その機序として上述の ANP, BNP, NHE3 を介した血管平滑筋弛緩作用や Na 排泄促進作用が寄与している可能性が高い。そこで今回、DPP-4 阻害薬の一種であるシタグリプチンの循環器系、尿中 Na 排泄量、eGFR への長期影響を検討したので文献的考察を加え報告する。

対象と方法

2014年以降の当院通院中の2型糖尿病患者の中でシタグリプチン50 mg を投与した患者を対象とした。対象患者はシタグリプチンを12ヶ月間投与しシタグリプチン以外の内服薬：糖尿病薬、降圧薬、脂質異常治療薬などの投与量を変更しなかった24症例とした。シタグリプチン投与前、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月後に HbA1c、体重、外来血圧、脈拍、随時尿による24時間 Na 排泄量 (mEq/日)、estimated Glomerular Filtration Rate (e-GFR) を測定し比較検討した。また投与期間中のシタグリプチンの副作用についても検討した。各評価項目のデータは平均値±標準偏差で示し t 検定を用い有意水準は5%とした。

結 果

対象患者の平均年齢は62.1歳であり、平均

表1 患者背景

年齢	62.1±7.8	シタグリプチン以外の 血糖降下剤併用率		併用薬剤	
男女比	16/8	使用なし	9.7%	降圧薬	13.7%
体重: kg	67.1±5.8	グリベンピラミド	43.7%	脂質改善薬	26.8%
BMI :kg/mm ²	26.6±3.2	グリメピリド	13.7%	高尿酸薬	45.9%
糖尿病罹病期間:年	7.9±4.6	メホルミン	63.9%	NSAIDs	23.1%
喫煙歴	56.8%	αGI	33.3%	PPI	76.7%
飲酒歴	42.9%	グリニド	5.8%	胃粘膜保護剤	26.7%
				眠剤	45.1%

BMIは 26.6 kg/m^2 、平均HbA1cは7.2%の2型糖尿病であった。併用薬並びに患者背景を表1に示す。HbA1cは投与前の7.2%から3ヶ月には6.9%、6ヶ月には6.7%、9ヶ月には6.7%、12ヶ月には6.5%と有意に低下し、体重は投与前の68.9 kgから3ヶ月には68.5 kg、6ヶ月には67.6 kg、9ヶ月には68.0 kg、12ヶ月には67.8 kgと推移し変化は認めなかった(図1)。外来血圧は収縮期血圧が140 mmHg以下の症例(n=8)においては有意な変化を認めなかったがシタグリプチン投与開始時の収縮期血圧が140 mmHg以上症例群(n=14)では3ヶ月後には138 mmHg、6ヶ月後130 mmHg、9ヶ月には128 mmHg、12ヶ月後124 mmHgと有意に低下した(図2)。尿中Na排泄量は投与前99.5 mEq/日から3ヶ月後には105.5 mEq/日、6ヶ月投与後119.8 mEq/日、9ヶ月には110.5 mEq/日、12ヶ月目には125.6 mEq/日まで有意に上昇した。またeGFRは投与前88.8 ml/min/mから3ヶ月後には86.3 ml/min/m、6ヶ月投与後84.3 ml/min/m、9ヶ月には82.3 ml/min/m、12ヶ月後には78.9 ml/min/mと低下した(図3)。一方、シタグリプチン12ヶ月投与期間中に薬剤による有害事象は認めなかった。

考 察

2型糖尿病患者は心血管イベントリスクを合併する事が多く血糖、血圧、脂質を総合的にコントロールする必要があるが心血管イベントや糖尿病性腎症を抑制するためには血糖コントロールのみならず血圧コントロールが重要である。Accord研究において厳格降圧群(目標収縮期血圧120 mmHg)は標準降圧群(目標収縮期血圧140 mmHg)に比べて脳卒中の発症が41%減少して

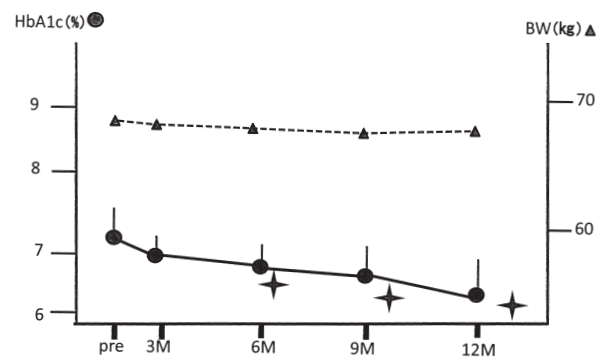


図1 シタグリプチン投与前後のHbA1c、体重の変化量 Mean±SD ✦ P<0.05 paired t test vs pre value

	Pre	3M	6M	9M	12M
Systolic mmHg	148±7.8	138±6.8	130±7.8	128±7.8	124±6.8
Diastolic mmHg	70±4.8	69±7.8	65±4.8	69±5.3	68±5.4

N=14

図2 シタグリプチン投与前後の血圧の変化

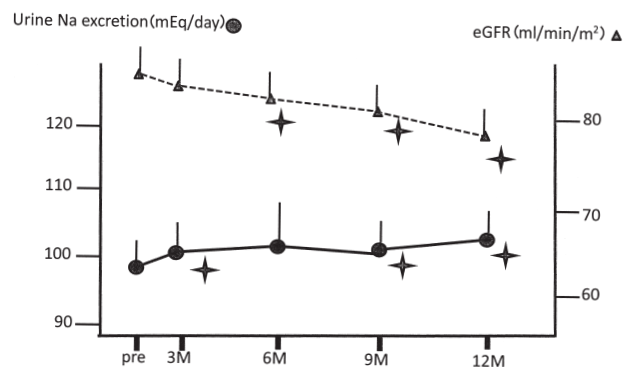


図3 シタグリプチン投与前後の尿中Na排泄量、eGFRの変化量 Mean±SD ✦ P<0.05 paired t test vs pre value

いた点が指摘され、2型糖尿病治療における血圧コントロールの重要性は論を俟たない⁵⁾。しかし実際には糖尿病罹患期間が長くなれば血糖コントロール不良に加え降圧薬など多剤投与に伴う薬剤アドヒアランス低下、腎障害合併による尿酸値上昇、低Na血症、起立性低血圧症などを合併する

症例も多く利尿薬を積極的に使用し難い症例も存在する。また動脈硬化の進行した高齢者ハイリスク2型糖尿病患者の場合、降圧薬による過剰降圧も問題である。INVEST 研究によれば心血管イベント既往例では過剰降圧による臓器血流低下が予後決定因子である事から血圧管理は特に注意が必要である点が伺える⁶⁾。このような理由から今回、DPP-4 阻害剤シタグリプチンの単独使用における降圧作用が如何なるものか、また血圧への作用はどのような機序によるものかを明確にするために2型糖尿病患者に対してシタグリプチンの血圧、尿中ナトリウム排泄量に及ぼす影響を検討した。

降圧作用についてはシタグリプチンは降圧作用を有するものの主として収縮期血圧の高い患者への降圧作用がより強く発揮され、収縮期血圧の低い患者には過剰降圧を認めなかった点は2型糖尿病治療における血圧コントロールとして本剤が安全かつ有効な薬剤であることが示唆された。特に収縮期血圧が高い患者はNa 過剰摂取の可能性も高くシタグリプチン投与によりこのような患者の尿中Na 排泄が促進されれば血圧低下や糸球体過剰濾過の改善が期待できる。

一般にGLP-1のNa 排泄促進作用は既に臨床的に証明されており、尿中排泄型DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン投与によってGLP-1 濃度の上昇が尿中Na 排泄促進作用を惹起したと推測される。また尿細管に存在する輸送蛋白のNHE3

はDPP-4 と複合体を形成し尿中Na を再吸収しているため、尿中排泄型DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンによって尿中側から尿細管中に存在するDPP-4 活性を阻害すればNHE3 の作用も阻害し、結果的にNa 排泄を促進する。これらの事から尿排泄型DPP-4 阻害薬シタグリプチン投与によってGLP-1 作用とNHE3 阻害作用が相まってNa 排泄が促進され降圧作用が期待できると推測される。さらにはシタグリプチン投与によってマクラデンサへより多くのNa が供給され、結果的にtubuloglomerular feedback (TGF) を介する糸球体輸入細動脈の収縮が惹起され糸球体過剰濾過も改善するものと推測される。従って今回の結果で示されたようにシタグリプチン投与により尿中Na 排泄促進による降圧作用と糖尿病症例に認められる糸球体過剰濾過改善によってeGFRの経時的な低下が認められたものと考える。

2型糖尿病治療においては長期に亘って血糖、血圧、脂質、体重などを管理する必要があり血圧の高い患者の血圧を少しでも改善させられる血糖降下薬は、特に脳梗塞の多い日本人において重要である。今後は日本人2型糖尿病の心血管イベントが欧米並みに増加していく事が予想され、今まで以上に血圧コントロールを意識していく必要がある。つまり2型糖尿病患者の心血管イベントを減少させ血糖とともに血圧コントロールも視野に入れた血糖降下薬、特にシタグリプチンの選択が有益ではないかと考える。

文 献

1) 厚生労働省. 平成24年度国民健康, 栄養調査結果の概要. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html> (2016年3月3日閲覧)

2) Zinman B, et al: Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-2128, 2015

- 3) Kim M, et al: GLP-1 receptor activation and Epac 2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 19: 567-575, 2013
- 4) Tanaka T, et al: The role of incretins in salt-sensitive hypertension: the potential use of dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20: 476-481, 2011
- 5) Eguchi K, et al: Aggressive blood pressure-lowering therapy guided by home blood pressure monitoring improves target organ damage in hypertensive patients with type 2 diabetes/prediabetes. *J Clin Hypertens*. 14: 422-428, 2014
- 6) Kim J et al: Lower systolic blood pressure is associated with poorer survival in long-term survivors of stroke. *J Hypertens* 32: 904-911, 2014