



高度腎機能障害または末期腎不全を合併する 2型糖尿病患者における経口吸着炭 AST-120 (クレメジン®) の長期薬効プロファイル

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／国府田尚矢／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Long-term Clinical Efficacy of an Oral Adsorbent AST-120 (KREMEZIN®) in Patients with Severe and End Stages of Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes

Takeshi OSONOI/Miyoko SAITO/Naoya KODA/Satoko DOUGUCHI/Kensuke OFUCHI/Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：経口吸着炭クレメジン®（以下、クレメジン）は尿毒症症状を治療し、進行性慢性腎臓病患者の透析導入遅延の適応を有する。一方、2型糖尿病患者におけるクレメジンの長期薬効プロファイルに関する報告はほとんどない。本研究では腎機能障害合併2型糖尿病患者を対象に、腎機能評価の指標である推算糸球体濾過量（eGFR）の年次変化（eGFR slope）を中心に、日常診療下におけるクレメジンの長期薬効プロファイルを後方視的に検討した。

方法：2008年1月～2019年12月までに当院を受診し、クレメジンを1年以上継続投与したeGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の高度腎機能障害または末期腎不全を合併した2型糖尿病患者計124名を対象とした。主要評価項目のeGFR slopeは投与前最大2年、投与後最大3年間の各時点におけるeGFRの測定値をプロットして1次近似式を算出し、その直線の傾きslopeを1年あたりの変化量とし、投与前後で比較検討した。また、平均値eGFRの推移から算出した回帰直線による推定透析導入時期（eGFR = 6 mL/min/1.73 m²となる時点）をクレメジン投与有無で検討した。クレメジン投与前後2年間で測定した頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）および上腕-足首間脈波伝搬速度（baPWV）をそれぞれ両側の平均値として、動脈硬化に対する作用を検討した。クレメジンの服薬遵守率はdaily medication adherenceの手法により算出した。

結果：対象患者のクレメジンの投与期間（平均 ± 標準偏差）は3.0 ± 1.9年であり、投与直前のeGFRは20.9 ± 5.5 mL/min/1.73 m²であった。ベースラインのeGFR slope（mL/min/1.73 m²/year）は-6.4 ± 5.6であり、投与後では-3.7 ± 4.0と有意な改善が認められた。さらに、推定透析導入時期は治療しなかった場合（2.7年後）と比較し、クレメジン投与（9.2年後）により約6.5年の遅延を示した。また投与前後2年間の平均値の比較において、baPWVおよびIMTはいずれも経年的な増加を示さなかった。本対象患者において、クレメジンの服薬遵守率は1年間の平均で84.7 ± 15.1%であり、比較的高値を維持した。

結論：腎機能障害合併2型糖尿病患者において、クレメジンはeGFR slopeの改善効果を有し、推定透析導入時期の遅延を示した。2型糖尿病患者へのクレメジンの長期投与は腎臓への有益な効果を発揮し、動脈硬化に対して悪影響を及ぼさなかった。これらの効果には良好な服薬アドヒアランスの維持を含むチーム医療体制などの集学的治療も大きく貢献している可能性がある。

Key words：クレメジン, 腎機能障害, eGFR slope, 推定透析導入遅延, 服薬アドヒアランス, 2型糖尿病

緒 言

慢性腎臓病（CKD）は、透析または腎臓移植を必要とする末期腎疾患（EASD）へ進行するとともに、生活の質を低下させ、多くの患者の死亡率を増加させる。日本の透析導入における原疾患は2011年から糖尿病性腎症が最も多く、2018年末時点では全体の39.0%を占めている¹⁾。2型糖尿病は腎疾患の発症および進展のリスク因子であり、2型糖尿病に起因するEASDと診断される患者の数は世界中で増加し、社会的および経済的問題を引き起こしている²⁾。また、糖尿病性腎症の臨床経過は、他の原因のCKDと比較して急速な病態進行を特徴とする。

2型糖尿病患者のグローバルな腎疾患治療は、従来よりレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）またはアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）が推奨され、最近では、新しいクラスの糖尿病治療薬であるナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害薬³⁾⁴⁾やglucagon-like peptide-1（GLP-1）受容体作動薬⁵⁾⁶⁾が、糖尿病性腎臓病（DKD）の進展阻害作用を有することが示されている。加えて、日本を含むアジアの一部では、AST-120（クレメジン[®]; 以下、クレメジン）が進行性CKD患者の透析導入遅延としての適応を有している。したがって、DKDの進展阻止にはこれら薬剤の治療が重要な役割を担っている。

CKDは、通常腎臓によって除去される代謝廃棄物の蓄積をもたらす。血漿および組織におけるインドキシル硫酸塩およびp-クレシル硫酸塩などの尿毒症毒素の蓄積は、CKDおよび心血管疾患の進行に関係しており、これは動物およびヒトの研究の両方でいくつかの前向き研究により示されている⁷⁾⁸⁾。クレメジンは経口投与される吸着剤で、主に炭素から構成されている直径0.2～0.4 mmの黒色球形の粒子である⁹⁾。薬用炭は分子量数百の低分子から数十万の高分子まで広く吸着するのに対し、クレメジンは分子量100～1,000の低分子量物質に選択的な吸着特性を有する特徴があり、消化管内に存在する尿毒症毒素およびその前駆体を吸着し、便とともに排泄する¹⁰⁾。特にクレメジンは腸内のインドールを吸収し、血清インドキシル硫酸の蓄積を防ぐことが

知られている⁹⁾。日本で実施されたクレメジンに関する多施設二重盲検プラセボ対照第III相試験では、244人の進行性CKD患者を対象に24週間のクレメジン治療はプラセボと比較し、血清クレアチニンの逆数（1/sCr）の傾斜（slope）を有意に改善したとの報告がある¹²⁾。このように、クレメジンは進行性CKD患者の透析導入遅延として1991年に適応を取得した唯一の薬剤である。

クレメジンは30年弱にわたってCKD患者に処方されており、臨床データは多くの前向きおよび後向き研究から得られている¹³⁾¹⁴⁾。一方で、2型糖尿病患者に限定した研究は、クレメジン投与6カ月間の前向き研究で腎機能改善効果を示した報告¹⁵⁾などいくつかあるが、長期観察期間での腎機能への影響を検討した研究はほとんどない。加えて、クレメジンは服用感が悪く、服薬ボリュームが多く、他剤との投与間隔を空けるなどの要因により服薬アドヒアランスの低下が懸念されている。そこで、本研究では高度腎機能障害または末期腎不全を合併する2型糖尿病患者において、クレメジンの長期投与での腎機能に対する効果をeGFR slope および1/sCr slope も含めて検討し、また腎性貧血や動脈硬化に対する影響も検討するとともに、服薬アドヒアランスについても調査した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2008年1月～2019年12月までに当クリニックを受診し、クレメジンを1年以上継続投与したeGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害を有している患者で、投与前1年以上にわたりeGFRの測定をしていた2型糖尿病患者を後ろ向きに解析した。対象患者数は124例であった。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省）を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、eGFR、sCr、HbA1c、body mass index（BMI）、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、ヘモグロビン

表1 患者背景

項目	全症例	クレメジン投与開始用量		P値
		4 g/日以下	6 g/日	
例数 (男/女)	124 (97/27)	68 (53/15)	56 (44/12)	—
年齢, 歳	68.6 ± 11.0	70.2 ± 9.9	66.7 ± 12.1	0.07
HbA1c, %	6.8 ± 1.0	6.6 ± 0.9	7.0 ± 0.9	0.08
BMI, kg/m ²	24.5 ± 2.5	24.2 ± 2.4	24.8 ± 2.6	0.20
eGFR, mL/min/1.73 m ²	20.9 ± 5.5	21.4 ± 5.5	20.3 ± 5.5	0.28
収縮期血圧, mmHg	136.7 ± 19.8	136.2 ± 19.3	137.3 ± 20.7	0.77
拡張期血圧, mmHg	74.2 ± 13.3	72.9 ± 12.5	75.8 ± 14.3	0.22
心拍数, beats/min	82.7 ± 14.8	82.2 ± 14.8	83.3 ± 14.8	0.69
総コレステロール, mg/dL	168.0 ± 27.8	164.1 ± 23.3	172.9 ± 32.1	0.08
HDL コレステロール, mg/dL	52.1 ± 12.9	51.5 ± 12.2	52.8 ± 13.7	0.56

数値は平均値 ± SD

投与開始用量の比較は Student's t-test を実施した。

(Hb), 上腕-足首間脈波伝搬速度 (baPWV), 頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT), クレメジンの服薬アドヒアランス, 処方用量および剤型, 他の処方薬 (糖尿病治療薬, ACE 阻害薬 /ARB, 赤血球造血刺激因子製剤; ESA)。

3. 評価項目

主要評価項目の eGFR slope は対象患者ごとに投与前最大2年, 投与後最大3年間のそれぞれ各時点における eGFR の測定値をプロットして1次近似式を算出し, その直線の傾き slope を1年あたりの変化量として表示し, 投与前後で比較検討した。副次評価項目として, eGFR slope の GFR 区分別 (G4: eGFR 15 ~ < 30 mL/min/1.73 m², G5: eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) およびクレメジンの処方開始用量別 (4 g/日以下, 6 g/日) の層別解析, 1/sCr slope での腎機能評価, eGFR slope および 1/sCr slope によるクレメジン有無での推定透析導入時期 (それぞれ平均値の回帰直線で算出) の比較, クレメジン投与前後1年間の各パラメータ (HbA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 総コレステロール, HDL コレステロール) の平均値の比較および投与後3年間の推移, Hb に対する評価 (投与前後の推移, Hb slope の算出, ESA 有無での層別解析) の検討を行った。なお, 1/sCr slope および Hb slope は対象患者ごとにそれぞれの値をプロットして1次近似式を算出し, eGFR slope と同様に投与前後で比較検討した。また, 推定透析導入時期は eGFR = 6 mL/min/1.73 m² または sCr = 8 mg/dL となる時点¹⁶⁾ とした。

さらに, クレメジン投与前後2年間で測定したオムロンコーリン社製 Form を用いた baPWV および頸動脈エコーによる IMT を, それぞれ両側の平均値として投与前後で比較検討した。

また, クレメジンの服薬アドヒアランスに関して, 服薬遵守率の月次推移および1年間の処方用量および剤型での層別解析を daily medication adherence (DMA) の手法¹⁷⁾ を用いて算出した。

$$\text{DMA} = \text{処方日数} / \text{処方間隔日数} \times 100$$

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) で示した。有効性評価において, 投与前値に対する比較は paired Student's t-test を, 2群間での比較は Student's t-test を, 3群間での比較は一元配置分散分析を用い, それぞれ有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を合併した2型糖尿病患者 124 例において, 患者背景を表1に示した。対象患者全体において, 平均年齢は 68.6 歳, HbA1c は 6.8 %, BMI は 24.5 kg/m², eGFR は 20.9 mL/min/1.73 m² であり, 血糖および体重の比較的管理された2型糖尿病患者であった。また, 当院の2型糖尿病の男女比 (男性: 約 65 %) ¹⁸⁾ よりも男性の比率が 78.2% と高かった。クレメジンの投与開始用量において, 4 g/日以下と 6 g/日に層別して患者背景を比較したところ, 有意差の

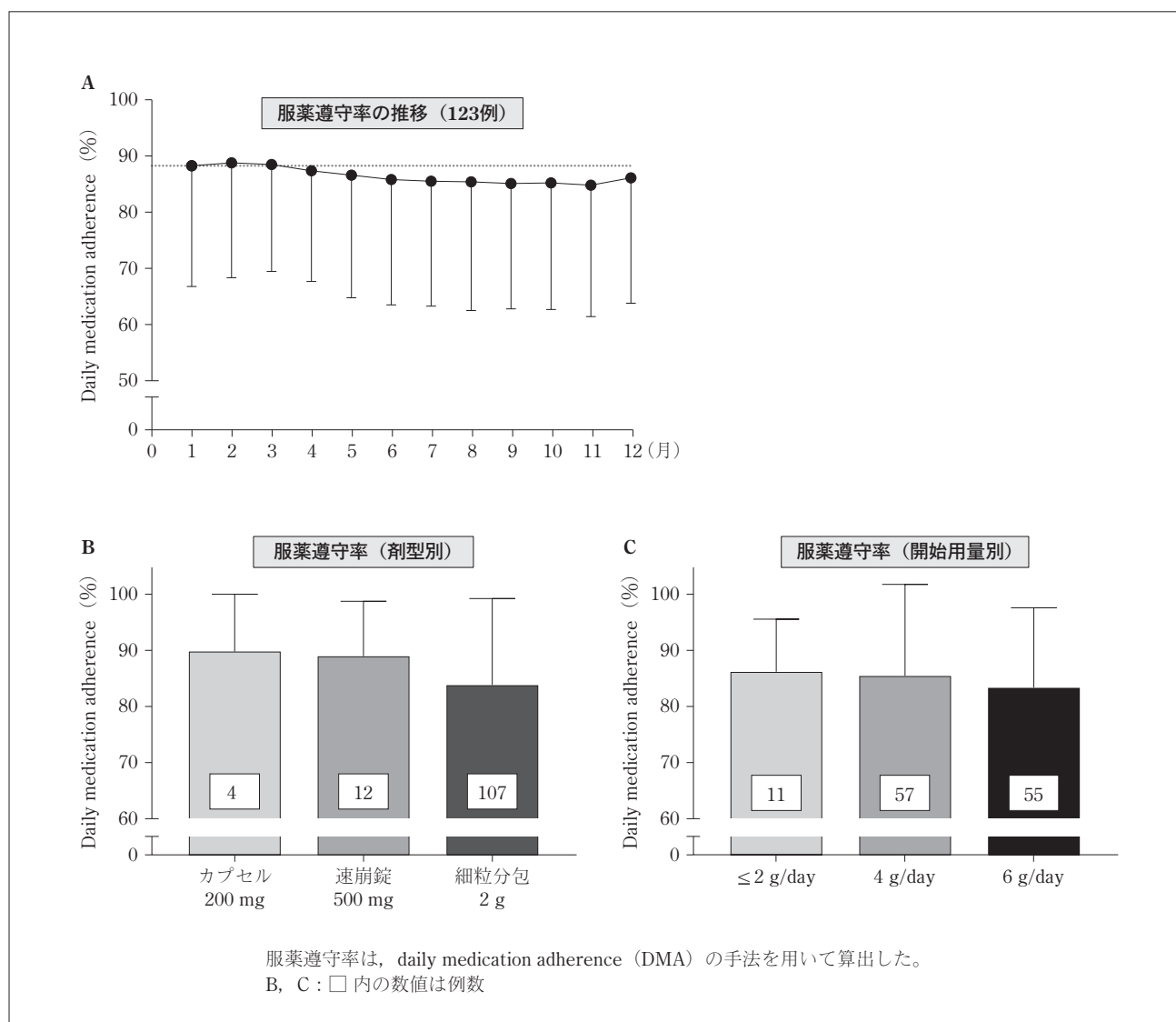


図1 クレメジン投与開始1年間での服薬アドヒアランス

ある項目はなかったが、4 g/日以下で開始した方が高齢でHbA1cがやや低い傾向にあった(表1)。なお、4 g/日以下で開始した患者のうち、1年以内に処方用量を増加した患者割合は48.5% (68例中33例)であった。

クレメジン投与直前の糖尿病治療薬の内訳は、 α -グルコシダーゼ阻害薬: 73.4%, インスリン: 41.1%, DPP-4阻害薬: 26.6%, GLP-1受容体作動薬: 19.4%, ビグアナイド: 8.1%, スルホニル尿素薬: 1.6%, チアゾリジン薬: 0.8%, グリニド薬: 0.8%, 処方無: 8.1%であった。なお、SGLT2阻害薬の処方はない。ACE阻害薬/ARBの内訳は、ACE阻害薬の処方はなく、ARBが74.2%であった。また、処方されたクレメジンの投与期間(平均±標準偏差)は3.0±1.9年であった。

2. クレメジン投与後1年間での服薬アドヒアランス

腎機能障害合併2型糖尿病患者におけるクレメジン投与後1年間の服薬アドヒアランスをDMAによる服薬遵守率として図1に示した。クレメジン投与後1年間の平均服薬遵守率は84.7±15.1%であった。服薬遵守率の月次推移は、クレメジン投与開始3カ月までが高く、その後僅かに低下したところで維持された(図1A)。クレメジン投与開始時の剤型で層別して服薬遵守率を比較したところ、処方の87% (107例)が細粒分包2g (遵守率: 84.0±15.7%)であったが、速崩錠500mg (89.2±10.0%)と比較して有意差はないが低値を示した(図1B)。なお、カプセル200mgは4例しかいなかった。次にクレメジン投与開始時の用量で層別

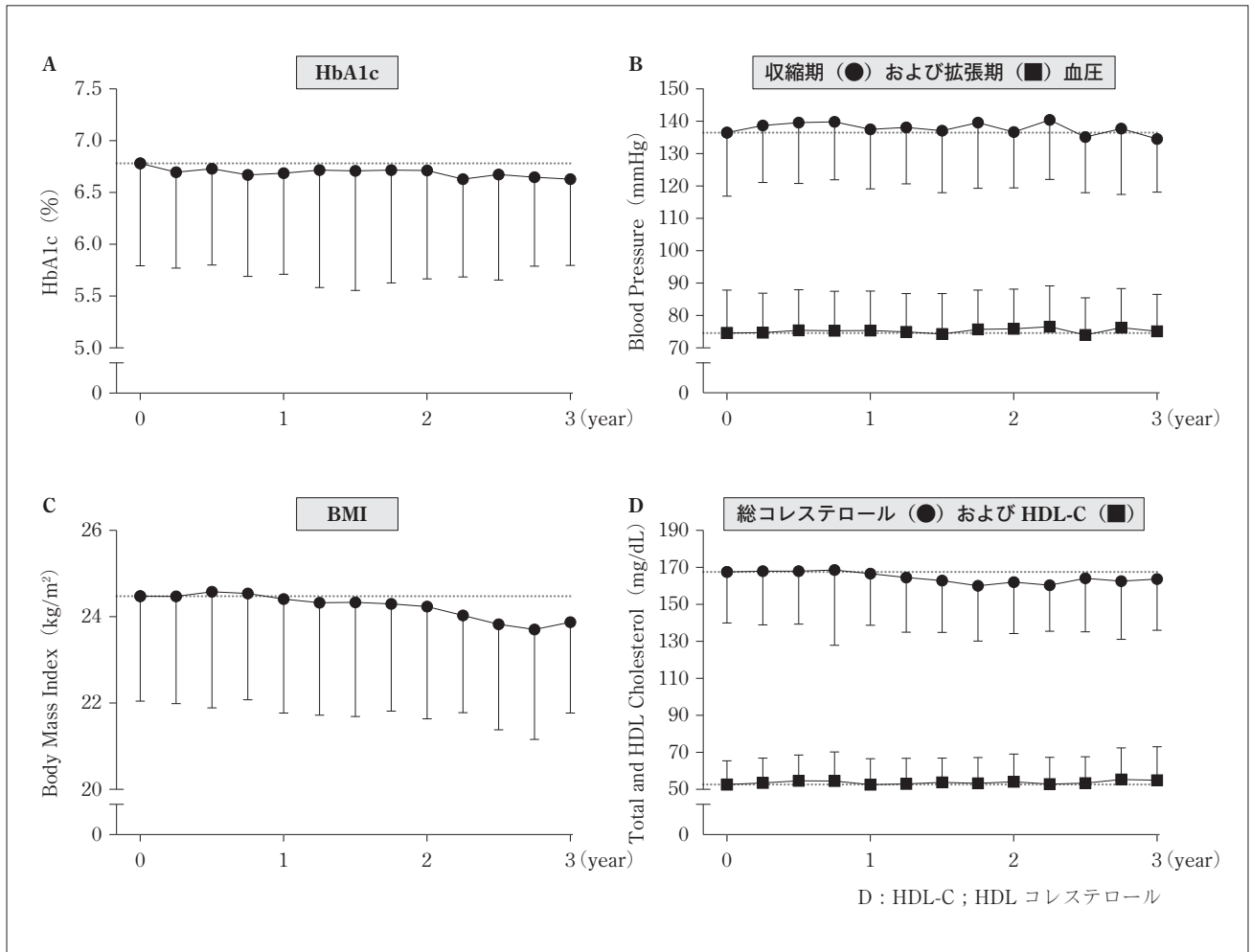


図2 各パラメータのクレメジン投与後3年間の推移

表2 クレメジン投与前後での各パラメータの変化

パラメータ	例数	全患者		
		投与前1年間	投与後1年間	P値
HbA1c, %	123	6.9 ± 1.0	6.7 ± 0.9	< 0.01
BMI, kg/m ²	119	24.5 ± 2.4	24.4 ± 2.4	0.31
収縮期血圧, mmHg	124	139.4 ± 12.4	138.4 ± 12.8	0.19
拡張期血圧, mmHg	124	75.8 ± 9.8	74.6 ± 9.3	0.01
総コレステロール, mg/dL	122	172.8 ± 26.5	168.6 ± 26.4	0.06
HDLコレステロール, mg/dL	122	53.7 ± 12.8	53.7 ± 13.9	0.89

数値は平均値 ± SD

投与前後の比較は paired Student's t-test を実施した。

して服薬遵守率を比較したところ、2 g/日以下、4 g/日および6 g/日の順に僅かに低値を示したが、有意差はなかった (図1C)。なお、いずれの剤型あるいは用量でも平均の服薬遵守率は80%を超えていた。

3. クレメジン投与前後1年間での各パラメータの変化および投与後3年間の推移

クレメジン投与前後1年間での各パラメータの変化を表2に、各パラメータの投与後3年間の推移を図2に示した。HbA1cおよび拡張期血圧はいずれも有意な減少を示したが、その変化量は僅かであった。BMI、収縮期血圧、心拍数、総コレステ

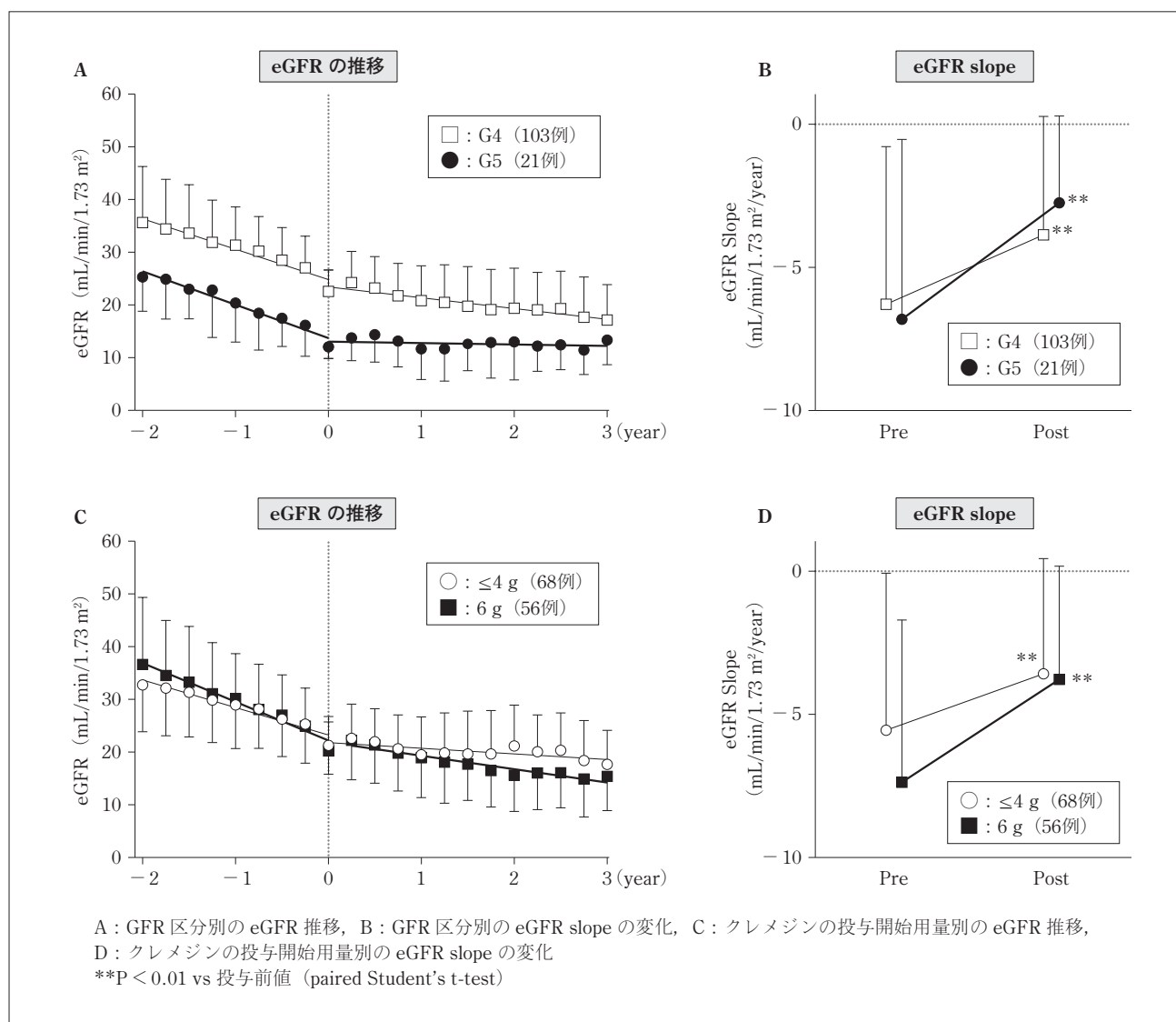


図3 クレメジン投与前後での eGFR の推移および eGFR slope の変化

ロールおよび HDL コレステロールはいずれも有意な変化を示さなかった。これらパラメータのクレメジン投与後3年間の推移は、いずれも大きな変動を示さなかった。

4. クレメジン投与前後での eGFR の推移および eGFR slope の変化

腎機能障害において、CKD 重症度分類を基に GFR 区分に層別し、クレメジン投与前後での G4 および G5 の平均 eGFR の推移を図 3A に、GFR 区分別の eGFR slope の変化を図 3B に示した。対象患者全体のベースラインでの eGFR slope (mL/min/1.73 m²/年) は -6.4 ± 5.6 であったが、クレメジン投与後に -3.7 ± 4.0 へ有意 ($P < 0.01$) に改善した。GFR 区分別において、G4 および G5 ではベースラインに比較して、クレメジン投与後に

eGFR 減少推移が緩やかとなり (図 3A), どちらも eGFR slope の有意な改善が認められた (図 3B)。

さらに、クレメジンの投与開始用量で層別し、クレメジン投与前後での開始用量 4 g 以下および 6 g の平均 eGFR の推移を図 3C に、開始用量別の eGFR slope の変化を図 3D に示した。開始用量別において、4 g 以下および 6 g ではベースラインに比較して、クレメジン投与後に eGFR 減少推移が緩やかとなり (図 3C), どちらも eGFR slope の有意な改善が認められた (図 3D)。4 g 以下と比較して、開始用量 6 g ではベースラインの eGFR slope が低い (early decliner) 傾向 ($P = 0.07$) にあり、クレメジン投与後の eGFR slope の改善も大きかった。

本研究では ABR が 74.2% の患者に処方されてい

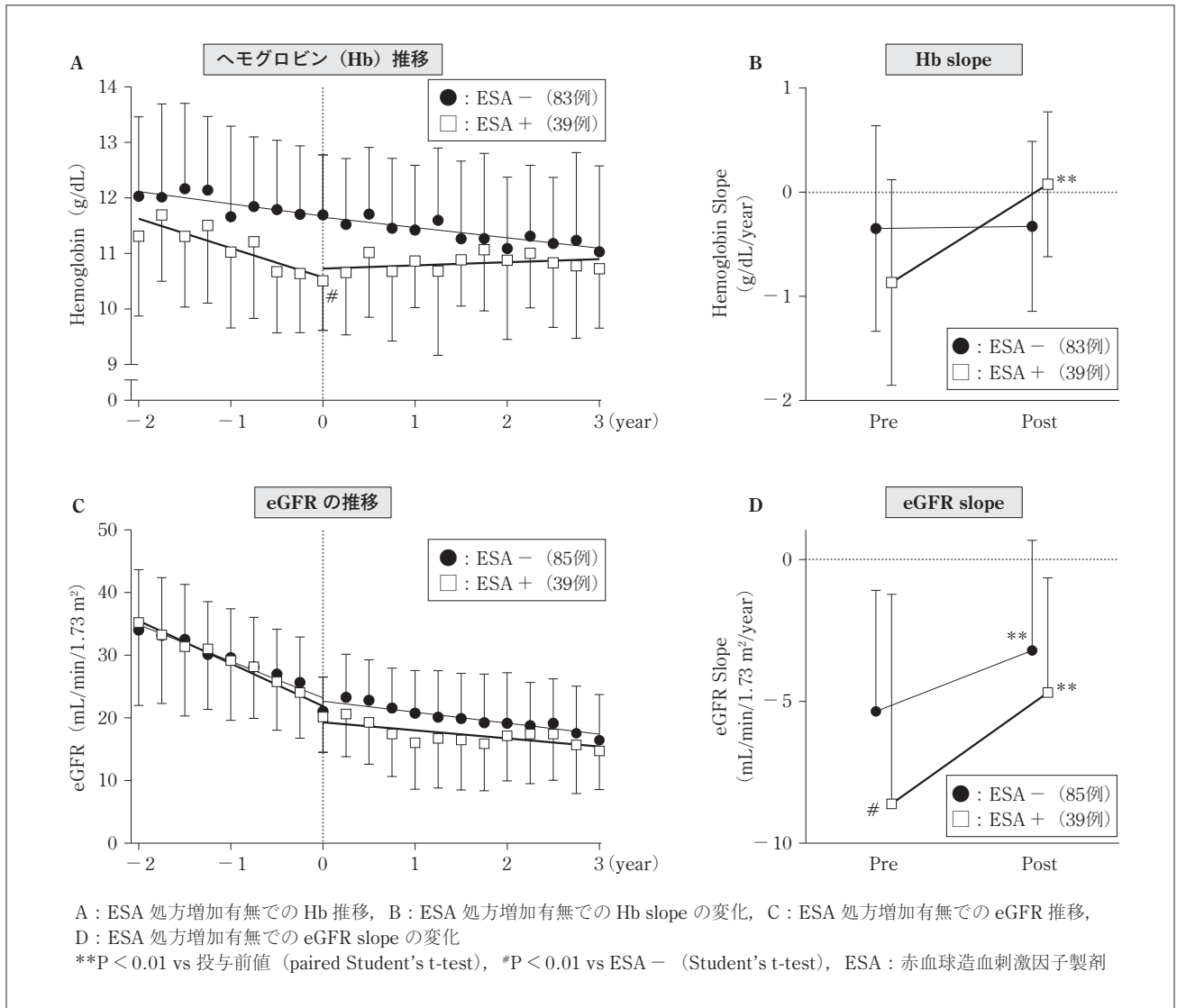


図4 クレメジンの腎性貧血治療薬 ESA 処方に対する Hb および eGFR への影響

たため、ABR 処方有無でのクレメジンの eGFR slope に対する効果を検討した。その結果、クレメジン投与前後の eGFR slope の変化は、ABR 処方有り (92 例, 投与前: -6.1 ± 5.4 , 投与後: -3.6 ± 4.0 mL/min/1.73 m²/年, $P < 0.01$) および ARB 処方無し (32 例, 投与前: -7.2 ± 6.2 , 投与後: -3.8 ± 3.9 , $P < 0.01$) のいずれも有意な改善を認めた。なお、GLP-1 受容体作動薬処方患者は 24 例と例数が少ないため、クレメジンの eGFR slope 改善効果 (投与前: -7.3 ± 6.9 , 投与後: -4.9 ± 4.8 mL/min/1.73 m²/年, $P = 0.12$) は明確にならなかった。

5. クレメジンの腎性貧血治療薬 ESA 処方に対する Hb および eGFR への影響

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者において、クレメ

ジン投与前後 1 年間の腎性貧血治療薬 ESA 処方を調査し、クレメジン投与後の ESA 処方増加の有無で層別して、平均 Hb の推移および Hb slope の変化をそれぞれ図 4A および 4B に示した。対象患者全体のベースラインでの Hb slope (mg/dL/年) は -0.51 ± 1.01 であったが、クレメジン投与後に -0.25 ± 0.79 へ有意 ($P < 0.05$) に改善した。ESA 処方増加した患者 (ESA +, 39 例) ではベースラインに比較して、クレメジン投与後に Hb 減少推移が抑制され (図 4A), Hb slope の有意な改善を認めた (図 4B)。一方、ESA 処方無し (57 例) あるいは ESA 処方増加無し (26 例) の患者 (ESA -) ではベースラインでみられた Hb の減少推移がクレメジン投与後も同様に推移し、Hb slope は変化しなかった。なお、ESA + 群ではクレメジン

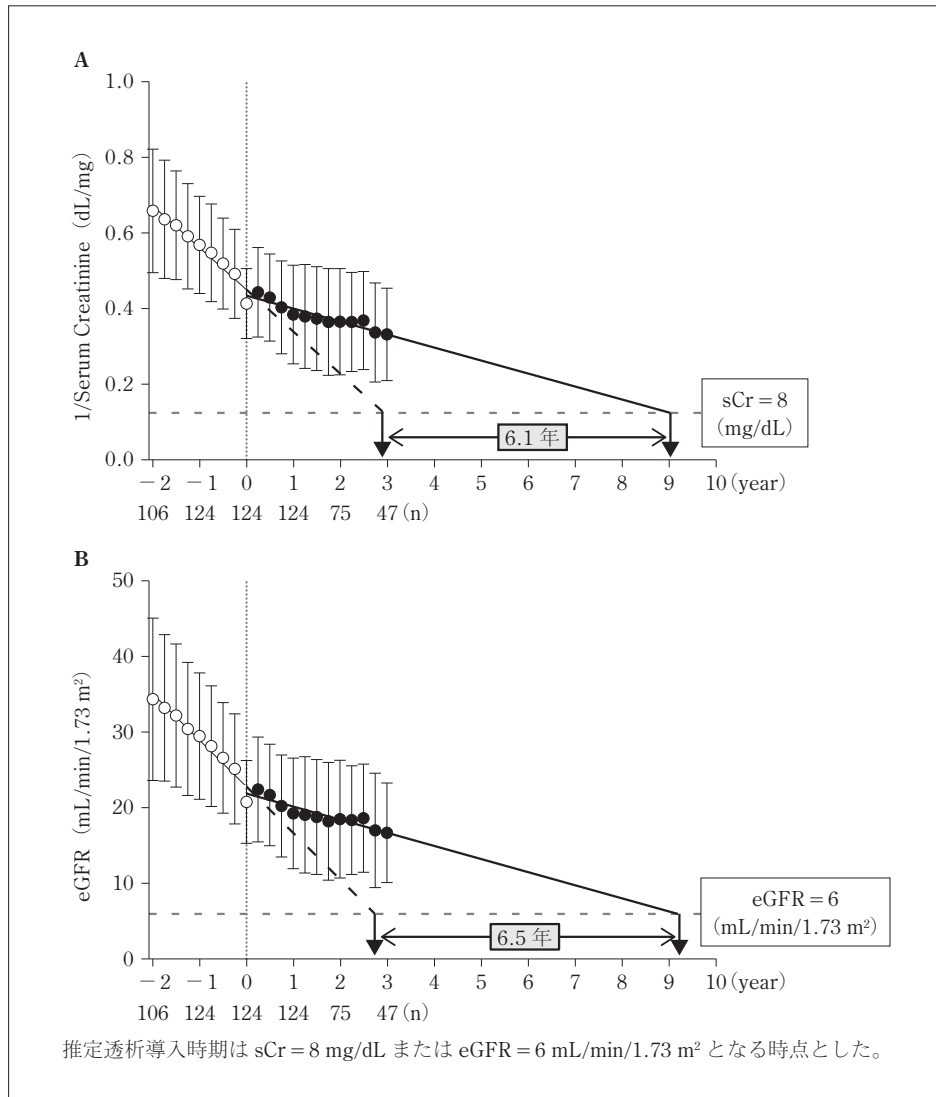


図5 クレメジン投与有無での平均 1/sCr (A) および eGFR (B) による推定透析導入時期

投与開始直前の Hb が ESA - 群に比較して有意 ($P < 0.01$) に低値を示した (図 4A)。さらに、クレメジン投与後の ESA 処方増加の有無で層別し、平均 eGFR の推移および eGFR slope の変化をそれぞれ図 4C および 4D に示した。両群ともクレメジン投与後に eGFR 減少推移が緩やかとなり (図 4C)、eGFR slope の有意な改善が認められた (図 4D)。なお、ESA + 群ではクレメジン投与前の eGFR slope が ESA - 群に比較して有意 ($P < 0.01$) に低値 (early decliner) を示した (図 4D)。

6. クレメジン投与有無での平均 1/sCr および eGFR による推定透析導入時期

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者において、クレメジン投与前後の 1/sCr の平均値より予測した 1/sCr 推移を 図 5A に、eGFR の平均値より予測した

eGFR 推移を 図 5B に示した。クレメジン投与前後の 1/sCr slope および eGFR slope の回帰直線からそれぞれ $sCr = 8 \text{ mg/dL}$ および $eGFR = 6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ となる時点 (推定透析導入時期) を算出した。その結果、1/sCr slope および eGFR slope での推定透析導入時期は、クレメジン投与無しではそれぞれ 2.9 年および 2.7 年となり、クレメジン投与有りではそれぞれ 9.0 年および 9.2 年となった。どちらの算出法でも推定透析導入時期が大きく延長 (それぞれ 6.1 年および 6.5 年) する結果が得られた (図 5A および 5B)。

7. クレメジンの動脈硬化進展に及ぼす効果

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者において、クレメジン投与前後 2 年間で baPWV または IMT を測定した患者を対象とし、クレメジン投与前後での平均

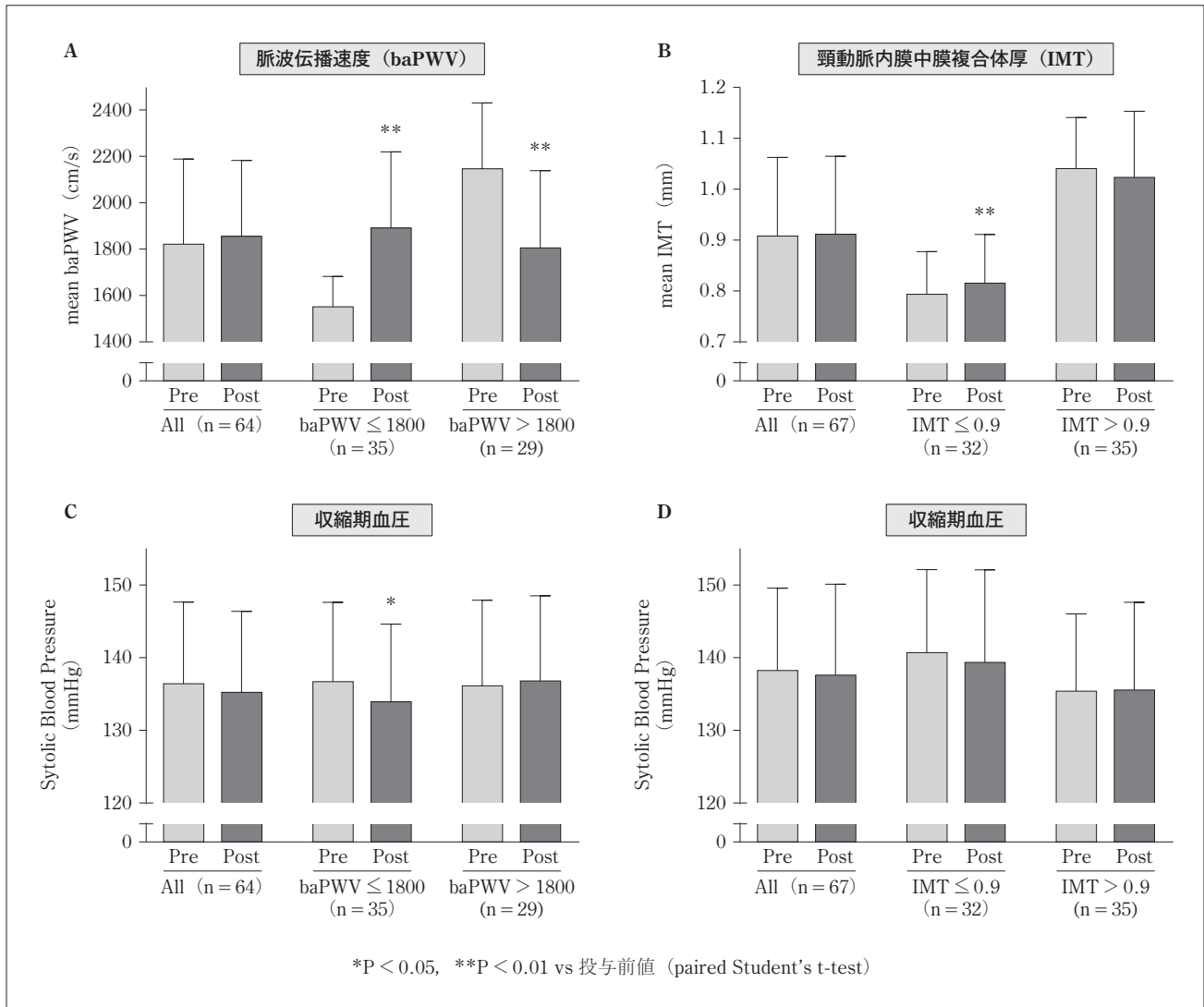


図6 クレメジン投与前後2年間でのbaPWV (A) およびIMT (B) の変化とその条件での収縮期血圧の変化 (CおよびD)

baPWVを図6Aに、平均IMTを図6Bに示した。全対象症例において、クレメジン投与前後のbaPWVおよびIMTに変化はほとんどみられなかった。次に投与前のbaPWV = 1,800 cm/s、IMT = 0.9 mmをそれぞれカットオフ値として2群に層別した結果、baPWV 1,800 cm/s以下群またはIMT 0.9 mm以下群ではそれぞれクレメジン投与後有意な増加が認められたが、baPWV 1,800 cm/s超過群では投与後有意な減少が、IMT 0.9 mm超過群では有意ではないが投与後減少方向がみられた。

これらのパラメータの減少には血圧低下の影響が知られているため、収縮期血圧との関連性を検討した。その結果、baPWV 1,800 cm/s以下群の収縮期血圧はクレメジン投与後有意な低下が認められたが、それ以外はクレメジン投与前後で有意な変化は

みられなかった(図6Cおよび6D)。

考 察

本研究において、高度腎機能障害または末期腎不全を合併する2型糖尿病患者において、クレメジンはeGFR slopeの改善効果を有し、推定透析導入時期の遅延を示した。2型糖尿病患者へのクレメジンの長期投与は腎臓への有益な効果を発揮し、動脈硬化に対して悪影響を及ぼさなかった。これらの結果はクレメジンが日常診療下で2型糖尿病患者の腎保護効果を期待できる可能性が示唆された。

クレメジンは透析導入までの時間を延長し、CKD患者における尿毒症の症状を改善するために、日本で1991年に承認された経口吸着剤である。本研究では日常診療下のため、尿毒症毒素の1

つである血清インドキシル硫酸濃度を測定していないが、クレメジンの推定透析導入時期の遅延効果を示した。血清インドキシル硫酸レベルの上昇は、酸化ストレス、細胞老化、炎症活性化、および炎症、細胞外マトリックス沈着、糸球体硬化症および間質性線維症を含む腎構造損傷を促進し、腎機能障害を引き起こす¹⁹⁾²⁰⁾。実際、血清インドキシル硫酸レベルとeGFRの間に高い相関性のあることはすでに報告されている²¹⁾。本研究ではクレメジンの腎保護効果を含む薬効プロファイルの作用メカニズムについては検討しなかったが、血清インドキシル硫酸レベルの低下がそれらの基礎となるメカニズムであると推察された。

本研究のDKD患者において、クレメジン(クレメジン6g/日以下)は投与前後の比較でeGFR slopeの改善が認められた。すでにCAP-KD研究(クレメジン6g/日)²²⁾およびEPPIC試験(クレメジン9g/日)のサブ解析²³⁾において、CKD患者へのクレメジン投与は対照群との間でeGFRの低下に有意な改善が報告されている。クレメジンの承認用量は6g/日であるが、当院では服薬の患者負担が大きいと思われた比較的腎機能低下が緩やかな患者では開始用量を4g/日以下で投与した。実際、開始用量6g/日の患者ではベースラインのeGFR slopeが4g/日以下の患者よりも低い(early decliner)にもかかわらず、投与後のeGFR slopeの値は同程度まで改善した。このように、患者負担と症状を考慮したクレメジンの開始用量の選択は、服薬アドヒアランスを良好に維持し、結果として腎機能進展抑制に寄与した可能性がある。

今回観察されたDKD患者のクレメジンの腎保護効果は、ARBが処方された条件下でも確認された。クレメジンの有効性は、CAP-KD研究²²⁾およびEPPIC試験でのサブグループ解析²³⁾のACE阻害薬またはARBを服用していたCKD患者ですでに検証されている。CKD患者へのRAS阻害薬の腎保護作用は多くの臨床試験が示すところであり、クレメジン追加によりさらに腎保護効果が上乘せされると考えられた。一方で、大規模臨床試験において、腎保護効果が認められている糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬³⁾およびGLP-1受容体作動薬⁵⁾は我々も日常診療下でeGFR slopeの改善を報告している⁴⁾⁶⁾。しかしながら、本研究ではこれら薬剤の処方例数が

少なく検出力が足りないため、クレメジン追加による影響は明確にできなかった。

透析導入はCKDの腎イベントであるが、薬効を正確に評価するには長い観察期間と大きなサンプルサイズが必要となる。そこで臨床診療では、透析開始までの時間を反映する代替エンドポイントが必要であり、CKDの進行を評価するために、sCrやeGFRがその臨床マーカーとして繁用されている。本研究ではクレメジン投与前後の平均1/sCrおよびeGFRの回帰直線を用いて、クレメジンによる推定透析導入時期の6年以上の遅延を見出した。Maedaらは進行性CKD患者において、クレメジンにより推定透析導入時期の21カ月の遅延を報告している¹⁶⁾。本研究ではクレメジン開始時の1/sCrがMaedaらの報告¹⁶⁾よりも高値であったことから、進行性CKD患者へクレメジンを早期投与することは、より大きな効果の得られる可能性が示唆された。

日本ではクレメジンの服薬アドヒアランスは一般に低い。クレメジンの服薬遵守はCKD患者の透析導入への進行を抑制するうえで重要な要因である。実際、K-STAR研究の事後解析の結果²⁴⁾では、クレメジンの服薬アドヒアランスの高かった患者で複合的な主要転帰の少ないことを明らかにした。内田らの報告²⁵⁾では細粒分包2gの服薬遵守率は56%であり、速崩錠500mgへの変更後のそれは64%と増加し、アンケート調査によりクレメジンの速崩錠500mgの方が細粒分包2gよりも服用感の改善を示している。本研究の1年間の服薬遵守率は先の報告と評価方法の違いはあるが、85%と良好であった。また細粒分包2gよりも速崩錠500mgの方が服薬遵守率は若干高かった。クレメジンの速崩錠500mgは2018年1月に発売されたので、臨床成績はまだ報告されていないが、当院でも細粒分包2gから速崩錠500mgへ切り替える患者は多く、今後、服薬遵守率の向上がより優れた腎保護効果を発揮すると期待される。

貧血は独立したCKDの進行要因であり、ESAにより貧血を早期に改善することにより、CKDの進行を抑制するとの報告がある²⁶⁾²⁷⁾。また、血清インドキシル硫酸はエリスロポエチン(EPO)活性を抑制し、腎障害を及ぼす²⁸⁾。したがって、クレメジンは貧血改善を介したCKD進展抑制が期待されるた

め、貧血の指標であるHbに対する評価を実施した。しかしながら、ESA-群ではHb増加作用およびHb slope改善作用が確認されなかった。一方で、クレメジン投与後にESA処方が増加したESA+群では、ベースライン時と比較してHb slopeの改善効果が認められた。貧血合併末期腎不全患者へのESA投与は単独よりもクレメジンとの併用により、eGFRの改善と独立してHbレベルの改善効果が増強すると報告がある²⁹⁾。したがって、本研究で認められたESA+群のHb slope改善作用は一部にクレメジンの効果が寄与している可能性も考えられた。さらに、ESA+群ではESA-群と比較し、Hbレベルが低値であり、ベースライン時のeGFR slopeも低かった。HbレベルとeGFR slopeは関連しており、ESA+群のeGFR slope改善効果にはクレメジンだけでなくESAの寄与も示唆された。

本研究において、クレメジンはHbA1c, BMI, 血圧および脂質に対して大きな影響を及ぼさなかった。HbA1cは投与後僅かに低下したが、ベースライン時も低下推移を示しており、糖尿病治療の影響と考えられた。これらパラメータの抑制は腎機能改善に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、大きな変化はみられず、クレメジンのeGFR slope改善機序には関連していないと示唆された。

血清インドキシル硫酸レベルの上昇は、内皮細胞の酸化ストレスの増加、内皮細胞接着分子の発現の増加、内皮微粒子の脱落に関連するアテローム性動脈硬化症の発症の主要なステップである内皮機能障害を促進する³⁰⁾。実際、アテローム性動脈硬化進行のマーカーであるPWVおよびIMTがクレメジン投与により改善したと報告がある³¹⁾。本研究において、ベースライン時により高値のbaPWV (>1800 cm/s) およびIMT (>0.9 mm) を有する患者では、クレメジン投与後の経年的な進展を示さなかった。収縮期血圧の上昇はアテローム性動脈硬化進行のリスク因子であるが、クレメジン投与後に収縮期血圧の著明な変化はみられなかった。クレメジンのアテローム性動脈硬化に対する作用およびそのメカニズムを確認するには、さらに精密な研究が必要と考えられたが、少なくともアテローム性動脈硬化進行に悪影響を及ぼさないことが示唆された。また、本研究ではクレメジンの心疾患に対する影響は検討しなかった。クレメジンは心腎連関を介した心疾患

進展の抑制も期待されるが、この点についてもさらなる研究が必要である。

ま と め

高度腎機能障害または末期腎不全を合併する2型糖尿病患者において、クレメジンの長期投与は血糖・体重管理に影響を示さずに、eGFR slopeの改善効果を有し、推定透析導入時期の遅延を示した。当院では多様な患者ニーズに応じた療養指導をチーム医療体制で実施し、患者自らが治療へ前向きに関わるように取り組んでいる。本研究のクレメジンの腎機能進展抑制には、このようなチーム医療体制も含めた集学的治療が大きく貢献している可能性がある。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業として、田辺三菱製薬より講演料および研究費の提供を受けた。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の実況 (2018年12月31日現在). 透析会誌. 2019; **52**: 679-754.
- 2) 末期腎不全患者数推計作業ワーキンググループ. わが国の end-stage kidney disease (ESKD) の現況. 日腎会誌. 2013; **55**: 6-15.
- 3) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; **380**: 2295-2306.
- 4) 遅野井健, 斎藤三代子, 道口佐多子, 他. 腎機能障害合併2型糖尿病患者における日常診療下でのSGLT2阻害薬の腎機能改善効果. 診療と新薬. 2020; **57**: 109-117.
- 5) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; **377**: 839-848.
- 6) Osonoi T, Saito M, Osonoi Y, et al. Liraglutide Improves Estimated Glomerular Filtration Rate Slopes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: A 7-year Retrospective Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Apr 29. doi: 10.1089/dia.2020.0070.

- 7) Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med.* 1994; **124**: 96-104.
- 8) Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; **4**: 1551-1558.
- 9) Niwa T, Emoto Y, Maeda K, et al. Oral sorbent suppresses accumulation of albumin-bound indoxyl sulphate in serum of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; **6**: 105-109.
- 10) 本田義輝, 中野真汎. クレメジン (R) カプセル 200 の薬物相互作用に関する検討. 基礎と臨床. 1994; **28**: 2873-2881.
- 11) Niwa T, Yazawa T, Ise M, et al. Inhibitory effect of oral sorbent on accumulation of albumin-bound indoxyl sulfate in serum of experimental uremic rats. *Nephron.* 1991; **57**: 84-88.
- 12) Koide K, Koshikawa S, Yamane Y, et al. Clinical evaluation of AST-120 on suppression of progression of chronic renal failure –multi-center, double-blind study in comparison with placebo. *Clin Eval.* 1987; **15**: 527-564.
- 13) Nakamura T, Kawagoe Y, Ueda Y, et al. Effects of oral adsorbent AST-120 in patients with chronic renal failure with or without diabetes. *Ren Fail.* 2004; **26**: 99-101.
- 14) Sato E, Tanaka A, Oyama J, et al. Long-term effects of AST-120 on the progression and prognosis of pre-dialysis chronic kidney disease: a 5-year retrospective study. *Heart Vessels.* 2016; **31**: 1625-1632.
- 15) Hwang YC, Kim SW, Hur KY, et al. Predictive Factors for Efficacy of AST-120 Treatment in Diabetic Nephropathy: a Prospective Single-Arm, Open-Label, Multi-Center Study. *J Korean Med Sci.* 2019; **34**: e117. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e117.
- 16) Maeda K, Hamada C, Hayashi T, et al. Long-term effects of the oral adsorbent, AST-120, in patients with chronic renal failure. *J Int Med Res.* 2009; **37**: 205-13.
- 17) Grant RW, O'Leary KM, Weilburg JB, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med.* 2004; **164**: 2343-2348.
- 18) 遅野井健, 斎藤三代子, 川又幸, 他. 当院における 2008 年から 2018 年までの糖尿病患者プロファイルおよび糖尿病性腎臓病の有病率の経年変化に関する検討. 診療と新薬. 2019; **56**: 809-820.
- 19) Lekawanvijit S, Kompa AR, Wang BH, et al. Cardiorenal syndrome: The emerging role of protein-bound uremic toxins. *Circ Res.* 2012; **111**: 1470-1483.
- 20) Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- κ B. *Am J Nephrol.* 2011; **33**: 319-324.
- 21) Schulman G, Vanholder R, Niwa T. AST-120 for the management of progression of chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; **7**: 49-56.
- 22) Akizawa T, Asano Y, Morita S, et al. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; **54**: 459-467.
- 23) Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Risk factors for progression of chronic kidney disease in the EPPIC trials and the effect of AST-120. *Clin Exp Nephrol.* 2018; **22**: 299-308.
- 24) Cha RH, Kang SW, Park CW, et al. Sustained uremic toxin control improves renal and cardiovascular outcomes in patients with advanced renal dysfunction: post-hoc analysis of the Kremezin Study against renal disease progression in Korea. *Kidney Res Clin Pract.* 2017; **36**: 68-78.
- 25) 内田信也, 永井晶大, 鈴木寛, 他. クレメジン速崩錠を服用中の患者における服用性アンケート調査とその評価. 医学と薬学. 2019; **76**: 63-75.
- 26) Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2007; **107**: S4-S9.
- 27) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron.* 1997; **77**: 176-185.
- 28) Chiang CK, Tanaka T, Inagi R et al. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest.* 2011; **91**: 1564-1571.
- 29) Wu IW, Hsu KH, Sun CY, et al. Oral adsorbent AST-120 potentiates the effect of erythropoietin-stimulating agents on Stage 5 chronic kidney disease patients: a randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; **29**: 1719-1727.
- 30) Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *Am J Kidney Dis.* 2009; **54**: 891-901.
- 31) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Oral ADSORBENT AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res.* 2004; **27**: 121-126.