



— 糖尿病医療を支える情報を届ける —

# DITN

Diabetes In The News

発行所／株式会社メディカル・ジャーナル社 発行人／羽場一郎 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目7番10号 TEL 03 (6264)9720 FAX 03 (6264)9990

## CONTENTS

EDITORIAL : 「糖尿病」のない世界を目指して	植木 浩二郎
Diabetes Front : 『CKD診療ガイド2024』の解説—糖尿病医療従事者にとっての改訂ポイントとは—	ゲスト：丸山彰一 ホスト：川浪大治
TOPICS : 日本人肥満症患者への2型糖尿病治療薬チルゼバチドの有効性と安全性を検証したSURMOUNT-J試験の結果について	横手 幸太郎
REPORT : 糖尿病ゲノム研究 最新の進歩—ここまでわかった糖尿病と遺伝の関係—	今村 美菜子
Q&A : 糖尿病網膜症におけるVEGF阻害薬治療の現状と注意点	中尾 新太郎

©2024 株式会社メディカル・ジャーナル社 Printed in Japan  
本紙に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・  
譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は  
(株)メディカル・ジャーナル社が保有します。

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>  
本紙の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じ  
られています。複製される場合は、そのつど事前に、  
(社)出版者著作権管理機構の許諾を得てください。  
(電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、  
e-mail : info@jcopy.or.jp)

## EDITORIAL

### 「糖尿病」のない世界を目指して

●植木 浩二郎(国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 糖尿病研究センター)



### 真の個別化医療に向けて

昨年私は、第67回日本糖尿病学会年次学術集会をお世話し、約1万3000名の方々に御参加頂いて無事盛会裡に終了することができた。その際のテーマが、「『糖尿病』のない世界を目指して—糖尿病学の挑戦—」であった。糖尿病の根絶には、病態の完全な解明や画期的な技術革新が必要であるが、糖尿病にまつわる誤解や偏見は社会や医療従事者の正しい理解の普及で取り去ることができ、現在の負のイメージを持つ「糖尿病」をなくすことは今でも可能であるとの考えからこのようなテーマを掲げた。「糖尿病」が持つ負のイメージの原因には、「寿命が短い」などの誤解に加えて、厳格な食事療法や自己注射なども含めた煩雑な薬物療法などが必要で、通常の日常生活を送ることが困難であるという古い常識の存在もあると考えられる。

現在では、肥満がある場合を除いてカロリー制限の必要はなく、また肥満症がある場合も含めて、簡便で有効性の高い薬剤も多く登場してきたことを糖尿病を持つ人にも医療従事者にも広く知ってもらうことで、「糖尿病」のない世界に一歩近づくことができるのではないかと考えられる。一方で、薬剤が多彩になってきたことで、どのような人に

どのようなタイミングで、どのような薬を使えばいいのかについては、特に非専門家にとっては難しい選択になってきている面もある。日本糖尿病学会では、「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」を発出しているが<sup>1)</sup>、真の個別化医療には十分とはいえない。

### クラスター化の可能性

このような糖尿病を持つ人一人ひとりについて病態を把握して最適な治療の提案を可能にする手段のひとつとして、近年ではクラスター化が有効ではないかといわれている。2018年に北欧のグループから、年齢、BMI、HbA1c、HOMA- $\beta$ 、HOMA-IR、GAD抗体の6つの指標を使って、糖尿病を5つのクラスターに分類でき、各々のクラスターで合併症の発症リスクが異なることが報告された<sup>2)</sup>。福島県立医大の島袋らは、わが国においても同様のクラスター化ができ、やはり同じような合併症リスクの違いがあることを示している<sup>3)</sup>。しかしながら、いずれの研究でも特定のクラスターに対してどのような治療法が血糖マネジメントや合併症予防に有効なのかは示されておらず、今後日本糖尿病学会と国立健康危機管理研究機構（旧国立国際医療研究センター）の共同事業であるJ-DREAMSレジスト

リの解析によって明らかにできるのではないかと期待される<sup>4)</sup>。

一方、東京大学の鈴木らは、200万人のゲノムワイド関連解析のデータと公開されているシングルセルRNAシークエンスデータを用いて、糖尿病を8つのクラスターに分類することができ、やはり個々のクラスターで合併症の発症リスクが異なることを報告している<sup>5)</sup>。この研究でもどのような治療法が個々のクラスターに最適なのかは示されていない。また、全ての人のゲノム情報を取得するのが現実的かどうかという問題もあり、血液サンプルから簡便に計測でき、病態や合併症の発症リスクを反映するバイオマーカーを同定することも有用であると考えられる。われわれは、国立国際医療研究センター通院中の糖尿病患者のマルチオミクスデータベースMISSION-DM-ENDOの解析から同程度のHbA1cを呈する人の中にAGEs(Advanced glycation end products)の血中濃度が低い人がおり、そのような人では心血管疾患や糖尿病関連腎臓病の発症リスクが低いことを見いだしており、将来的に治療法や治療目標を決めるためのバイオマーカーとして活用できるのではないかと期待している<sup>6)</sup>。

図1 Activin Bの糖代謝改善作用

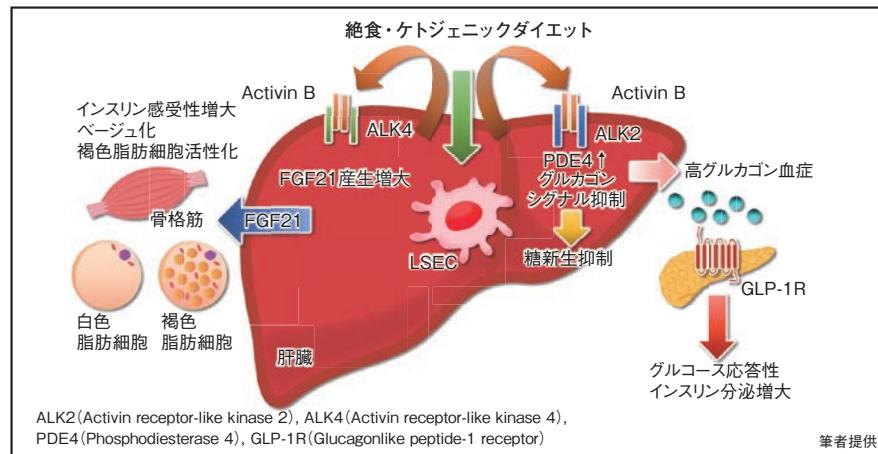


図2 1000万とおりの個別化医療構築に向けたアプローチの概念図



## 新たな治療法の開発

また、簡便で有効な治療法の開発も「糖尿病」のない世界への重要な一步である。2型糖尿病は、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性という2つの病態が個々の人の中でさまざまな割合で混在しており、1剤で全ての病態を改善して血糖値を正常化できる作用機序を備えた薬剤は存在しない。インクレチニン関連薬は、肥満症合併糖尿病においては血糖を正常に近く改善できることも多いが、インスリン抵抗性の改善は主に体重減少を介するものと考えられる。したがって、複数の治療薬を組み合わせなければならないことが多く、治療強化が遅れて重症化を招くこともしばしば起きる。われわれは最近、肝類洞内皮細胞から分泌されるActivin BがFGF21(Fibroblast growth factor 21)の産生を促してインスリン感受性を亢進させ、肝臓でのグルカゴン抵抗性を起こして肝糖新生を減少させ、結果として生じる高グルカゴン血症によってグルコース応答性インスリン分泌が亢進することを見いだし、Activin Bの作用増強によって、1剤で糖尿病のほとんどの病態を改善できる治療法が開発されることを期待している<sup>7)</sup>（図1）。

いずれにしても、今後、日本糖尿病学会の第4次「対糖尿病戦略5カ年計画」で描いている、J-DREAMSなどのリアルワールドデータに生体試料から得られる情報を統合して個別化医療を実現することにより、「糖尿病」のない世界が1日も早く実現することを期待したい（図2）。

## 参考文献

- 日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム（第2版）」糖尿病66(10): 715-733, 2023.
- Ahlqvist E, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 6 (5): 361-369, 2018.
- Tanabe H, et al. Diabetologia 67 (11): 2446-2458, 2024.
- Ohsugi M, et al. Diabetes Res Clin Pract 178: 108845, 2021.
- Suzuki K, et al. Nature 627 (8003): 347-357, 2024.
- Nakamura T, et al. J Clin Endocrinol Metab 198: 098, 2025.
- Kobayashi N, et al. Nat Commun 16 (1): 3678, 2025.

## Diabetes Front

## 『CKD診療ガイド2024』の解説

## —糖尿病医療従事者にとっての改訂ポイントとは—



ゲスト 丸山 彰一 先生

(名古屋大学医学系研究科病態内科学講座腎臓内科  
教授 / CKD診療ガイドライン改訂委員会委員長)

**川浪** 日本腎臓学会編『CKD診療ガイド2024』が2024年7月、12年ぶりに改訂されました。慢性腎臓病(CKD)に含まれる糖尿病関連腎臓病(DKD)は、わが国の透析導入の主たる原因疾患であり、2型糖尿病患者は高率でDKDを発症するといわれます。今回はCKD診療ガイドライン改訂委員会委員長の丸山彰一先生をお招きし、今回の改訂のポイントと、CKDおよびDKD治療について糖尿病医療関係者が知っておくべき点についてお話を伺います。

\*対談はonlineで行いました。写真は今回の対談時のものではありません。



ホスト 川浪 大治 先生

(福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学講座教授 /  
同委員会サブリーダー)

## 2型糖尿病患者のCKD治療における現状と課題

**川浪** DKDの訳語は糖尿病性腎臓病とされていたのが、糖尿病関連腎臓病に変わりました。まず、この背景についてご解説をお願いします。

**丸山** 糖尿病患者にCKDがあれば糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)としていました。それに含まれる糖尿病性腎症(diabetic nephropathy)は、糖尿病による特徴的な変化を来す腎臓病ということですが、これは厳密には腎生検をしないと分かりません。実際にはアルブミン尿が増加する典型的な糖尿病性腎症とは異なる病態の症例も増えてきています。また、糖尿病性腎症、糖尿病性腎臓病という名称からその区別が分かりづらく、より実態に即した形にしようということで、2023年10月からDKDの訳語を糖尿病性腎臓病から糖尿病関連腎臓病にすることとしました。DKDは糖尿病性腎症と、それとは異なりアルブミン尿の増加がないまま腎機能が低下する、糖尿病状態に関連する腎疾患の両方を含みます。

**川浪** DKDは広くいえばCKDの中に含まれます。CKDの診断基準は蛋白尿あるいはアルブミン尿、そしてeGFRを組み合わせますが、現在の制度では、アルブミン尿が測定できるのは糖尿病症例に限られているのでしょうか。

**丸山** 保険診療では糖尿病の方に限り、3カ月に1度アルブミン尿の測定が可能です。また蛋白尿が明確に出ていている方は除外されるなどの規制があります。

**川浪** 今回の『CKD診療ガイド2024』の変更点にCKD重症度分類がありますが、そのポイントを教えてください。

**丸山** 表にCKD重症度分類を示します。原疾患の糖尿病が

糖尿病関連腎臓病となりました。G5の部分が以前は末期腎不全だけだったところに高度低下を追加しました。海外ですとG5になれば、だいたいすぐに透析となります。日本の場合はGFRが5~6(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)のレベルまでは透析とならないことが多いので、高度低下を入れたのです。

**川浪** 『患者さんとご家族のためのCKD療養ガイド2024』も同時に刊行されました。

**丸山** 患者に説明するときの資料にしていただきたいです。特に、今回SGLT2阻害薬の記載を追記していますので、その説明にも活用いただけると思います。

## 腎臓専門医への紹介のタイミング

**川浪** 腎機能低下には早期介入が重要ですが、かかりつけ医の先生はどの程度まで自分で診ていくべきか悩むと思います。蛋白尿が出ていたら、もうそれだけで腎臓専門の先生へ紹介すべきかと躊躇われるケースもあるようです。

**丸山** 図1にCKD患者の、専門医との連携体制案を示します。まずはeGFRと尿検査でCKDの重症度を評価します。診断としては、eGFR 45(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)未満は紹介、45~59(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)と尿蛋白(+)で40歳以上だとすぐには紹介とはならず、かかりつけ医の先生のところで生活・食事指導を中心に様子をみていただくことになります。そういうケース、期間はかなりあるのではないかと思います。

**川浪** そこで留意すべき点はありますか。

**丸山** 蛋白尿は定量していただき、尿蛋白0.5g/日以上の場合は腎臓専門医に紹介いただくことになります。eGFRが60(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)未満で尿蛋白が±レベルの場合、血尿があればIgA腎症や腎炎が合併している可能性があります。

すので紹介してください。また図1を目安に、各地域に合わせて紹介基準を作成していただければと思います。

## SGLT2阻害薬がDKDの第一選択薬に

川浪 『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』ではSGLT2阻害薬が取りあげられ、『CKD診療ガイド2024』でも掲載されています。『エビデンスに基づくCKD

診療ガイドライン2018』では、SGLT2阻害薬は取りあげられていなかったのですが、2018年から2023年までの間にSGLT2阻害薬のエビデンスが蓄積してきた結果という認識でよろしいでしょうか。

丸山 その通りです。

川浪 DKDはRAS阻害薬が第一選択と考えられていましたが、どのような背景でSGLT2阻害薬がそれに加わったのでしょうか。

丸山 SGLT2阻害薬によるCKDへの効果が多くの試験結果、またそれらのメタ解析の結果により示されてきました<sup>1~4)</sup>。DKDにおいて、RAS阻害薬とSGLT2阻害薬は両方とも第一選択薬ということになりました(図2)。

川浪 RAS阻害薬の重要性は変わりなく、そこにSGLT2阻害薬が加わり両方の併用療法が推奨されると考えてよろしいでしょうか。

丸山 はい。また、蛋白尿がなく高血圧があるDKDは、RAS阻害薬に加えCa拮抗薬や利尿薬も第一選択となります。

川浪 SGLT2阻害薬は多くの試験で腎イベントだけではなく、心血管イベントの抑制も示しています<sup>1~4)</sup>。心腎代謝症候群といわれるようになり、CKD患者では心不全の頻度が高いことが分かっています。その視点からもSGLT2阻害薬を使っていくべきでしょうか。

丸山 はい、SGLT2阻害薬には多面的な効果があり、それを包括的に考えて第一選択となりました。

川浪 SGLT2阻害薬、RAS阻害薬を用いても、アルブミン尿が持続する場合には、図2によると非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)を使うことになりますが、MRAに

表 CKD重症度分類

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病関連腎臓病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量 アルブミン尿	顕性 アルブミン尿
	30未満	30~299	300以上		
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性囊胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上		
GFR区分 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90		
	G2	正常または軽度低下	60~89		
	G3a	軽度～中等度低下	45~59		
	G3b	中等度～高度低下	30~44		
	G4	高度低下	15~29		
	G5	高度低下～末期腎不全	<15		

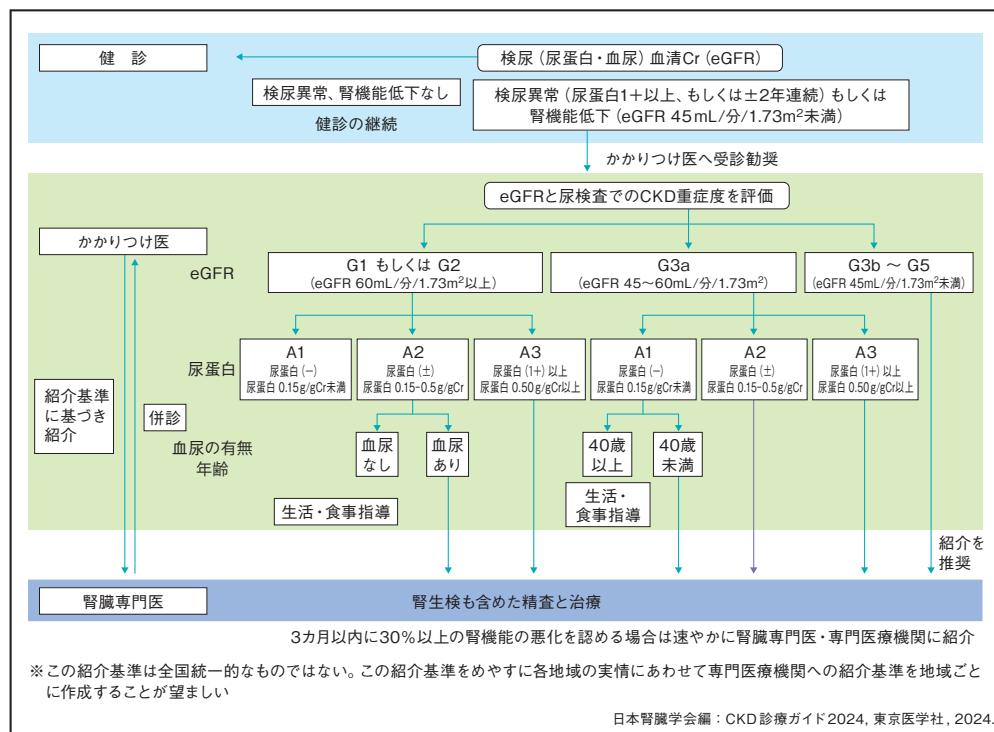
重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを■のステージを基準に、■、■、■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本用に改変)

注：わが国の保険診療では、アルブミン尿の定量測定は、DMまたはDM性早期腎症であって微量アルブミン尿を疑う患者に対し、3カ月に1回に限り認められている。DMにおいて、尿定性で1+以上の明らかな尿蛋白を認める場合は尿アルブミン測定は保険で認められていないため、治療効果を評価するために定量検査を行う場合は尿蛋白定量を検討する。

日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2024、東京医学社、2024.

図1 CKD患者の専門医との連携体制案



についてポイントを教えてください。

**丸山** 元々ステロイド型のMRAは蛋白尿抑制効果が報告されていましたが、今回副作用の少ない非ステロイド型のMRAが腎機能、腎予後の改善に効果があるというエビデンスが出てきましたので本ガイドに反映しています<sup>5~7)</sup>。今後さらなるエビデンスの集積が期待されています。

**川浪** RAS阻害薬、SGLT2阻害薬、そしてそれでもアルブミン尿が続ければ非ステロイド型MRAを使った多剤併用療法をしていくわけですね。治療効果についてはどのように判定していけばよろしいでしょうか。

**丸山** 蛋白尿が出ている方なら、蛋白尿が指標になります。RAS阻害薬、SGLT2阻害薬、MRAは蛋白尿抑制効果があるので、それを患者に示すことができれば治療に対してやる気になってもらえるでしょう。他方で蛋白尿がない方ですと、治療効果を実感できないのが課題です。eGFRが低下しなければいいということをきちんと説明する必要があります。

**川浪** eGFRスロープも重要ですね。

**丸山** eGFRスロープはeGFRの年間変化率であり、腎機能の低下速度を示し、腎予後の予測に有用な因子です。SGLT2阻害薬投与初期にはeGFR initial dropと呼ばれるeGFRの一時的な低下が生じることがあります。患者が余計な心配をしないように、事前に説明しておくことが大切です。

**川浪** eGFR initial dropはどの程度までなら様子をみてよいでしょうか。

**丸山** スタディの結果がいくつか出ておりまして、eGFR

が30%までの低下の場合は予後がいい、30%以上低下すると予後が悪いということが示されておりますので<sup>8)</sup>、30%以上低下する場合は腎臓に何らかの障害がある可能性があると思います。

## GLP-1受容体作動薬が新規掲載に

**川浪** DKDにおいては血糖マネジメント、かつ腎保護効果の視点からGLP-1受容体作動薬も注目されています。

**丸山** GLP-1受容体作動薬については、2024年にFLOW試験によってセマグリチド皮下注の腎イベントリスク抑制効果が示されました<sup>9)</sup>。『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』の作成時点では、まだその結果は出ていなかったのですが、『CKD診療ガイド2024』ではそれを受けてGLP-1受容体作動薬の有用性が掲載されています。

**川浪** GLP-1受容体作動薬はアルブミン尿を抑えると考えてよろしいでしょうか。

**丸山** アルブミン尿の抑制効果が示されていまして、腎保護作用につながることが期待できます。今後、さらなるエビデンスの集積が待たれるところです。

## DKDのFour Pillars(4本柱)

**川浪** 現在、海外の総説などでは心不全のFantastic FourのようなDKDのFour Pillarsとして、RAS阻害薬、SGLT2阻害薬、非ステロイド型MRA、GLP-1受容体作動薬が治療の4本柱となっています。この4剤の組み合わせ方、治療強化のタイミングなどのアドバイスをいただきたいと思います。

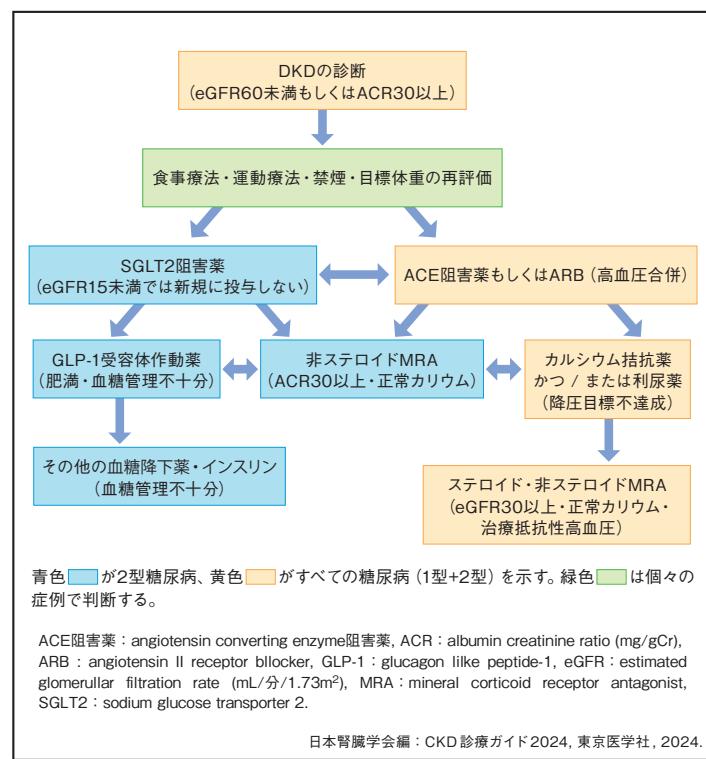
**丸山** エビデンスの強さではSGLT2阻害薬、RAS阻害薬の2剤をまず考えていただきたいです。RAS阻害薬は高血圧や蛋白尿がある場合には優先されるということで、非ステロイド型MRA、GLP-1受容体作動薬は少し様子を見てからだと思います。

**川浪** 分かりました。RAS阻害薬とSGLT2阻害薬の次に非ステロイド型MRAかGLP-1受容体作動薬のどちらにいくのかについては、どう考えればよろしいでしょうか。

**丸山** 決まった順位はないのですが、個人的には今後、MRAがもう少しエビデンスが出てきて優先度が上がるかもしれませんと期待はしています。一方で肥満がある方、血糖コントロールが悪い方などはGLP-1受容体作動薬がいいでしょう。ここは症例によってさまざまかと思います。

**川浪** RAS阻害薬とSGLT2阻害薬を併用していて、例えば3カ月や半年とか、どのくらいアルブミン尿が下がらない場合に次の追加を考えればよろしいでしょ

図2 糖尿病関連腎臓病(DKD)の治療



うか。

**丸山** 個人的な意見ですが、例えば3～6カ月間、様子を見て副作用なども確認して、効果が安定してから考えればいいのではないかと思います。

## 新薬への期待と今後の展望

**川浪** 今回の改訂のポイントはSGLT2阻害薬が第一選択薬になった点だと思いますが、CKDの中では特にどのような症例にSGLT2阻害薬が効果を発揮するでしょうか。

**丸山** SGLT2阻害薬は蛋白尿がある方については効果が明確となっております。蛋白尿がない方については、試験期間内では明確な効果は認められていませんが、長期間では違う結果になることが期待できるサブ解析の結果が出てきます。ただし糖尿病症例については蛋白尿のない方にも有効性が示唆されるデータがありますので、糖尿病があればSGLT2阻害薬の投与を検討すべきと思います。

**川浪** 先ほど非ステロイド型MRAについて今後のエビデンス集積が待たれるとのお話がありました。フィネレノンの適用は「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く)」ですので、糖尿病のないCKDには使えないでしょうか。

**丸山** はい。現在、非ステロイド型MRAであるフィネレノンのCKDに対する試験が進行中ですので、今後は使えるようになることが期待できます。

**川浪** フィネレノンは、心不全に対してもエビデンスが出ております。

**丸山** フィネレノンは心不全に対して、2025年3月28日発刊の『2025年改訂版 心不全診療ガイドライン』で推奨に追加されました。

**川浪** GLP-1受容体作動薬の明らかにされるべき課題は、

非肥満のDKDの症例にも効果があるのかどうかでしょうか。

**丸山** そうです、エビデンスが待たれます。

**川浪** 今後の新薬への期待についてはいかがですか。

**丸山** IgA腎症をはじめとした腎炎治療においては、10種類以上の薬剤の試験が世界中で進行しており、今後、腎炎治療が急速に変わる可能性があります。そうなると、今よりも個々の病態をより詳細に検討しつつ治療をしていくことが求められるようになると想っています。

**川浪** 鑑別診断が非常に重要になってくるということですね。全国調査によると尿アルブミン定量検査の実施率は2割に達していないとの状況もあります<sup>10)</sup>。

**丸山** われわれはその重要性についての啓発活動をしていく必要があると思っています。保険診療でアルブミン尿を測れるのは糖尿病例だけなど条件がいくつかあるので、その場合は蛋白尿をしっかり測っていただきたい。治療の選択と評価において、非常に重要になりますので、そこはぜひお願いしたいと思います。

**川浪** 本日は今後ますます重要になってくると思われるCKD、DKDについて貴重なお話を伺いました。ありがとうございました。

## 参考文献

- 1) Zinman B, et al. N Engl J Med 373(22): 2117-2128, 2015.
- 2) Perkovic V, et al. N Engl J Med 380(24): 2295-2306, 2019.
- 3) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 383(15): 1436-1446, 2020.
- 4) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. N Engl J Med 388(2): 117-127, 2023.
- 5) Bakris GL, et al. N Engl J Med 383(23): 2219-2229, 2020.
- 6) Pitt B, et al. N Engl J Med 385(24): 2252-2263, 2021.
- 7) Agarwal R, et al. Eur Heart J 43(6): 474-484, 2022.
- 8) Chen CY, et al. Mayo Clin Proc 100(2): 204-219, 2025.
- 9) Perkovic V, et al. N Engl J Med 391(2): 109-121, 2024.
- 10) Sugiyama T, et al. Diabetes Res Clin Pract 155: 107750, 2019.

## TOPICS

# 日本人肥満症患者への2型糖尿病治療薬チルゼパチドの有効性と安全性を検証したSURMOUNT-J試験の結果について



●横手 幸太郎(千葉大学長)

## はじめに

肥満は現代社会における世界的に深刻な健康問題であり、2型糖尿病、心血管疾患、脂質異常症、高血圧症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD、最近では MASLD) など多くの生活習慣病のほか、睡眠時無呼吸症候群や月経異常・不妊、運動器疾患などの健康障害と関連している。日本では、BMI (体格指数) が  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上を「肥満」、かつ一定の健康障害を伴う場合に「肥満症」と定義され、医学的治療対象となる。肥満症治療の基本は、食事・運動・行動療法であり、それだけで効果不十分の場合に薬物療法や外科療法が考慮される。近年、GLP-1 受容体作動薬の登場により、肥満症の薬物療法に変革がもたらされ、わが国でも相次いでこのカテゴリーの新規治療薬が承認されるに至った。

## SURMOUNT-J試験

SURMOUNT-J 試験は、肥満症に対する新たな治療薬として、GIP/GLP-1 受容体作動薬 (dual GIP and GLP-1 receptor agonist) であるチルゼパチドの有効性と安全性を日本人で初めて本格的に検証したものである。本試験は、日本国内 18 の医療機関において、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第Ⅲ相臨床試験として実施された。対象者は、20 歳以上の日本人で、BMI が  $27\text{kg}/\text{m}^2$  以上かつ 2 つ以上の肥満関連健康障害を有する者、または BMI  $35\text{kg}/\text{m}^2$  以上かつ 1 つ以上の肥満関連健康障害を有する者である。ただし、2型糖尿病の診断を受けている者は除外された。研究には 267 名が参加し、1:1:1 の割合で週 1 回投与のチルゼパチド 10mg 群、15mg 群、またはプラセボ群に割り付けられた。なお、データ解析は最終的に 225 名を対象に行われた。

主要評価項目は、72 週時点での体重変化率と、体重 5% 以上減少を達成した被験者の割合である。チルゼパチド 10mg 群では平均で 17.8%、15mg 群では 22.7% の体重減少が認められ、いずれもプラセボ群 (-1.7%) と比べて統計学的に有意差を示した ( $p < 0.0001$ )。体重 5% 以上の減量を達成した割合は、10mg 群で 94%、15mg 群で

96%、プラセボ群では 20% にとどまった。また、10% 以上の減量達成者は、それぞれ 86% および 92%、15% 以上の減量は 63% および 83% に達し、20% 以上の体重減少を達成した割合も、10mg 群で 39%、15mg 群で 64% と高率であった (図)。

副次評価項目として、身体組成 (BMI、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、肝脂肪率など) および代謝指標 (空腹時血糖、HbA1c、インスリン、HOMA-IR、LDL、HDL、トリグリセラlide、ALT、AST など) の多くが改善した。特に注目すべきは、耐糖能異常を有する患者 (全体の 42%) において、OGTT 2 時間値が平均で  $60\text{mg}/\text{dL}$  以上低下し、HbA1c が約 0.7% 改善した点である。また、MASLD を有する患者 (全体の 97% 以上) では、MRI による肝脂肪率が、15mg 群で 69.9%、10mg 群で 56.0% の減少を示し、プラセボ群の 19.6% に比べ著しい改善が見られた。生活の質の評価 (SF-36v2、IWQOL-Lite) においても、身体的機能、心理的健康、社会的活動性などの各指標でチルゼパチド群は有意な改善を示し、減量による日常生活への良好な影響が示唆された。これらの改善は、体重減少だけでなく、倦怠感や自己肯定感の向上、社会的孤立の緩和にも寄与していると考えられた。

安全性の面で、治療に関連する有害事象の発生は、チルゼパチド 10mg 群で 84%、15mg 群で 86% とプラセボ群の 69% より多く、消化器症状が主であり、投与初期に多く見られた。具体的には、便秘、恶心、嘔吐、下痢などであった。重篤な有害事象や死亡例は認められず、低血糖も報告されなかった。治療中止に至った割合は、10mg 群で 18%、15mg 群で 16%、プラセボ群で 11% であり、忍容性は概ね良好であった。

腎機能への影響に関しては、eGFR や尿中アルブミン／クレアチニン比 (UACR) の改善も観察され、特に 15mg 群では UACR が有意に減少し、腎保護作用が示唆された。

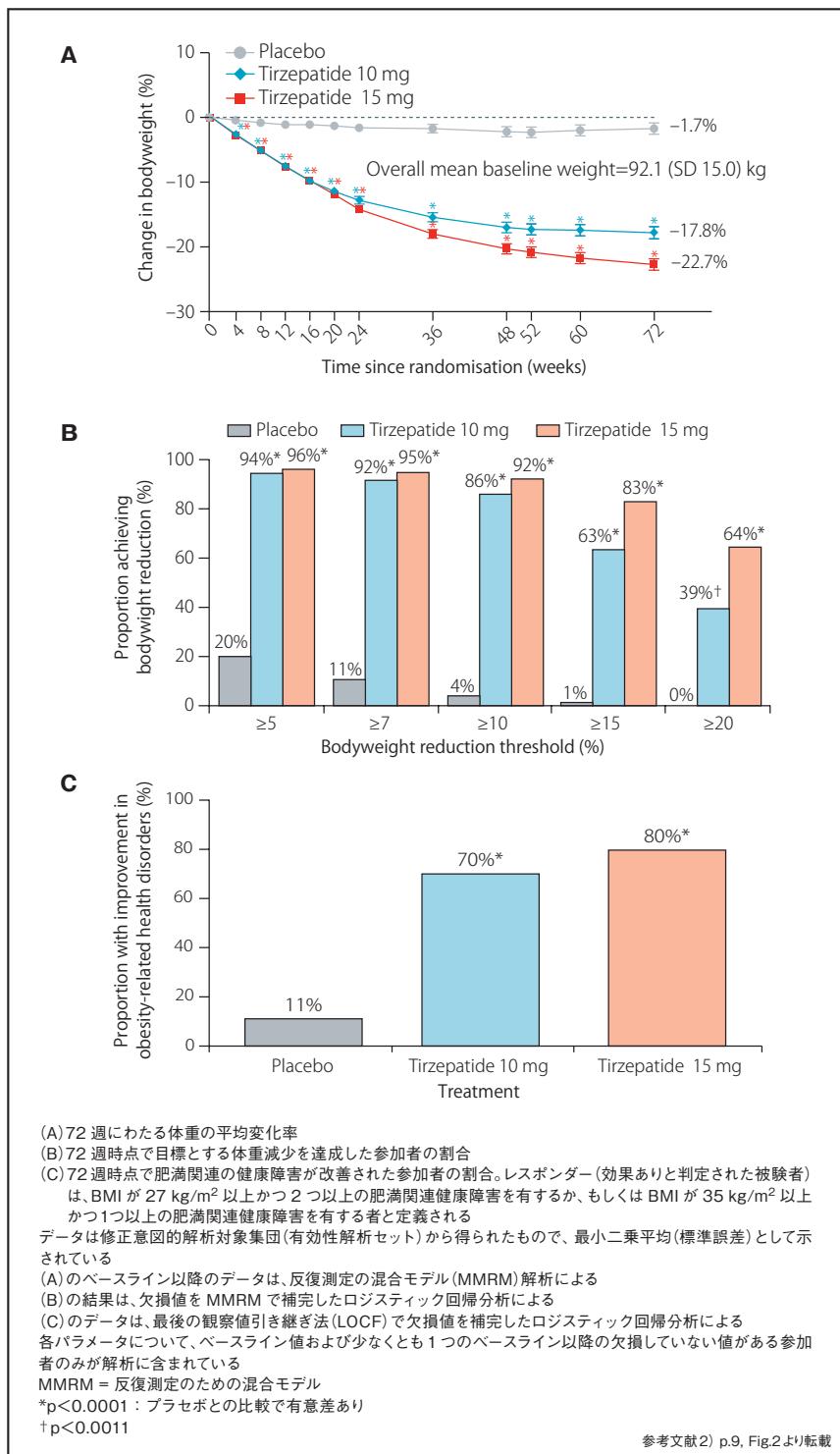
SURMOUNT-J 試験では、わが国の肥満症治療の目標となる「体重 3% 以上の減少」が、ほぼ全例において達成され、しかも高い割合で 10% 以上、さらには 20% 以上の体重減少を示した。また、日本人を対象とした本試験は、アジア人の臨床データが少なかったグローバルな SURMOUNT プログラムの重要な補完ともなっている。

今後の課題としては、2型糖尿病を併発した患者への適用や、GLP-1受容体作動薬など他薬剤との直接比較が挙げられる。また、長期的な安全性や心血管イベントへの影響、再発率なども継続的に評価することが必要である。さらには、費用対効果や医療制度への影響、保険適用の範囲なども、社会的な議論を踏まえて検討されるべきであろう。

## おわりに

SURMOUNT-J 試験は、肥満症を有する日本人成人において、チルゼパチドが72週間でプラセボと比較して臨床的に有意な体重減少をもたらし、その安全性プロファイルがグローバルな集団で観察されたものと同様であることを示した。これまで肥満症に対する薬物療法は、世界的に食欲抑制薬や脂肪吸収阻害薬に限られ、わが国でも効果の程度や副作用の観点から使用が限定されてきた。これに対してチルゼパチドは、体重そのものを顕著に減少させるだけでなく、糖代謝、脂質代謝、肝機能といった多方面にわたり肥満に合併する健康指標の改善をもたらすことが示された。他の既報も踏まえると、GLP-1受容体作動薬は、患者自身の生活の質や社会的機能の向上にも寄与する点で、既存の薬剤とは一線を画し、肥満症を「全身性の慢性疾患」として捉える新たな医療アプローチにおいて重要な役割を果たす可能性がある。今後、チルゼパチドや先行して承認されたセマグルチドが、わが国でこれら薬剤を必要とする肥満症の患者へ適切に届き、その健康新命の延伸と生活の質の向上に資することが期待される。

図 チルゼパチドの体重および肥満関連健康障害への影響



参考文献2) p.9, Fig.2より転載

## 参考文献

- 日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン2022, ライフサイエンス出版, 2022.
- Kadowaki T, et al. Lancet Diabetes Endocrinol S2213-8587 (24) 00377-2, 2025.

## REPORT

## 糖尿病ゲノム研究 最新の進歩

## —ここまでわかった糖尿病と遺伝の関係—



●今村 美菜子(琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座)

## はじめに

近年、疾患ゲノム研究は飛躍的な発展を遂げ、ゲノムワイド関連解析（GWAS）の登場により糖尿病をはじめとするcommon diseaseの遺伝要因の解明は急速に進歩した。本稿では、糖尿病を対象としたゲノム研究とその臨床応用の現状について概説したい。

## 多因子疾患の遺伝要因の特徴

糖尿病の4つの病型のうち、1型、2型、妊娠糖尿病は複数の遺伝要因と環境要因が複雑に関わり合って発症する多因子疾患である。単一遺伝子疾患（ひとつの遺伝子の異常により発症する。例：MODY〈Maturity-Onset Diabetes of the Young〉やミトコンドリア糖尿病）とは異なり、多因子疾患は複数の遺伝要因と環境要因が複雑に関わり合って発症する（図1）。

ヒトゲノムDNAの特定の領域の塩基配列には「バリエント」または「多型」と呼ばれる個人差が数千万カ所以上存在し、その一部がさまざまな疾患のなりやすさ（疾患感受性）と関連している。個々の疾患感受性バリエントの生体への影響は小さく、1つの疾患感受性リスクアレルの保有のみでは疾患発症には至らないが、複数のリスクアレルが集積し生活習慣などの環境要因が加わることで発症につながる。このような特徴を持つ多因子疾患を対象とした遺

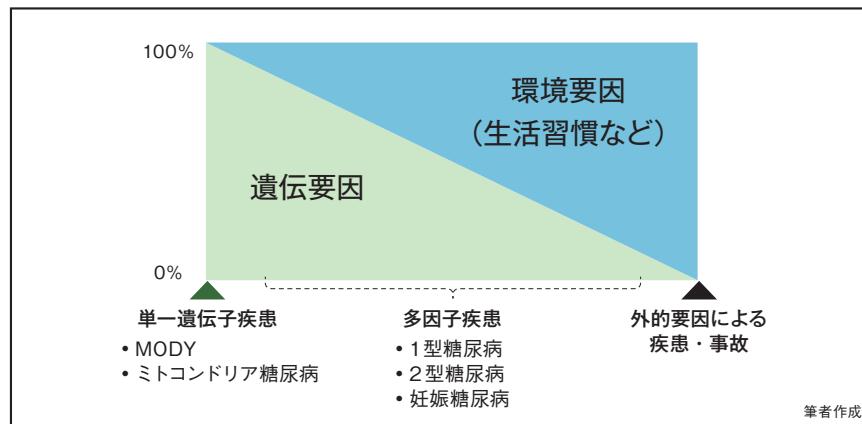
伝要因の探索は長らく困難であったが、ゲノムワイド関連解析（GWAS）と呼ばれるゲノム解析手法の登場により糖尿病の遺伝的素因解明は急速に進歩した。

## 糖尿病の遺伝要因の解明の現状

2型糖尿病はGWASによる遺伝要因の探索が精力的に行われている代表的な疾患のひとつである。欧米人集団では $TCF7L2$ 、日本人を含む東アジア人集団では $KCNQ1$ が最も強力な2型糖尿病疾患感受性ゲノム領域として確立されている<sup>1)</sup>。これらの疾患リスクに対するオッズ比は約1.3～1.4、言い換えると、これらのリスクアレルを1つ保有すると約1.3～1.4倍糖尿病に罹患しやすくなる。近年の大規模解析からは、よりオッズ比が小さい（～1.1）疾患感受性領域が多数同定されており、最新の250万人を対象としたGWASからは1000カ所以上の2型糖尿病感受性バリエントが報告されている<sup>2)</sup>。

1型糖尿病は2型糖尿病に比して有病率が低いため実臨床で家族歴を見出される頻度は低いが、過去の疫学研究で家族内集積が示されており、遺伝要因の関与は明らかである。1型糖尿病の疾患感受性や疾患抵抗性と特定のHLAハプロタイプの関連は以前より知られていたが、国内外のGWASにおいてもHLA領域と1型糖尿病リスクの強力な関連が示されている。加えてHLA領域以外でも、日本人劇症1型糖尿病GWASで同定された $CSAD/Inc-ITGB7-1$ など、複数の疾患感受性領域が報告されている<sup>3)</sup>。

図1 各疾患における遺伝要因と環境要因



妊娠糖尿病については、*MTNR1B*（メラトニン受容体1B）が代表的な疾患感受性領域として知られている。*MTNR1B*は2型糖尿病とも関連するが、妊娠糖尿病でより強い疾患感受性を示す。GWASデータに基づく妊娠糖尿病と2型糖尿病の遺伝的相関（遺伝素因の共通性）は相関係数=0.71という報告から、妊娠糖尿病の遺伝要因の多くは2型糖尿病と共通であるが、一部妊娠糖尿病特有の疾患感受性機序も存在することが示唆されている<sup>4)</sup>。

また、糖尿病性細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）を対象としたGWASの成果も複数報告されてはいるが2型糖尿病のような大規模な解析が行われておらず、他のcommon diseaseと比較しても確立した強力な疾患感受性領域の同定に後れを取っているのが現状である<sup>5)</sup>。

## 糖尿病ゲノム研究成果の臨床応用 ～ゲノム情報を活用した疾患リスク予測～

ゲノムを調べることで特定の疾患に対する各個人の遺伝的リスクを発症する前に推定できれば、効率的な疾患の予防につながる。common diseaseにおいては疾患感受性リスクアレルが生体に与える影響（effect size：オッズ比）は比較的小さいが、複数のリスクアレルが集積する個人においては疾患へのリスクがより顕著となる。

近年、大規模GWASの解析結果に基づく複数のマーカー多型の情報を組み合わせて遺伝的リスクを定量化するpolygenic risk score (PRS)を活用した個別化予防・個別化医療への期待が高まっている（図2）。疾患発症には環境要因も関わるためPRSにより個人の将来の疾患発症を正確に予測することは難しいが、PRSに基づき一般集団から

疾患発症リスクの高い集団を特定することは可能である。欧米人を対象とした研究により、PRSを用いると2型糖尿病の遺伝的高リスク集団（一般集団と比べて約3倍の疾患リスクを持つ全体の約3.5%の集団）が抽出可能であったと報告されている<sup>6)</sup>。さらに、6種類の疾患（含2型糖尿病）に対する各個人の遺伝的リスクをPRSに基づき判定する検査体制を医療機関内に構築し、その結果を患者と主治医（家庭医）に開示し健康管理に活用する実装化研究が米国で進行中である<sup>7)</sup>。

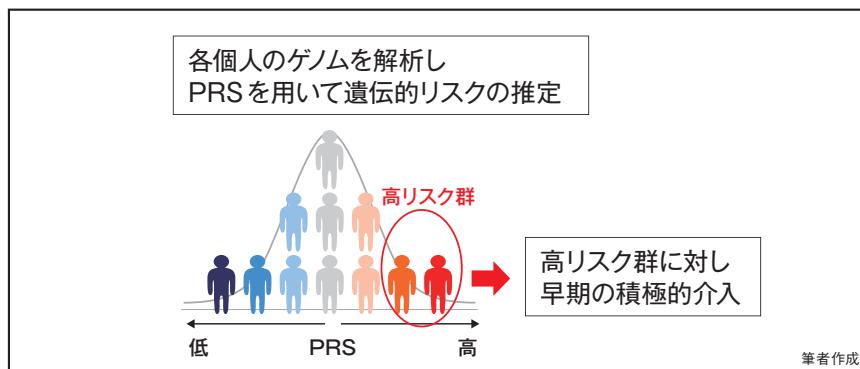
## おわりに

わが国においてもゲノム情報を活用した精密医療への期待が加速している。特にがん領域を中心にゲノム医療は日常診療の一部となりつつある。生活習慣病を対象としたゲノム医療が実現する日もそれほど遠くないであろう。糖尿病領域のゲノム研究のさらなる推進とともに、医療従事者のゲノム医療に関する理解の促進、ゲノム医療を担える人材の育成が急務である。

## 参考文献

- 1) Imamura M, et al. J Diabetes Investig 15 (4) : 410-422, 2024.
- 2) Suzuki K, et al. Nature 627 (8003) : 347-357, 2024.
- 3) Kawabata Y, et al. Diabetol Int 11 (4) : 315-322, 2020.
- 4) Elliott A, et al. Nat Genet 56 (3) : 377-382, 2024.
- 5) Imamura M, et al. Diabetol Int 15 (4) : 699-706, 2024.
- 6) Khera AV, et al. Nat Genet 50 (9) : 1219-1224, 2018.
- 7) Hao L, et al. Nat Med 28 (5) : 1006-1013, 2022.

図2 Polygenic Risk Score (PRS) を活用した精密医療



## Q&amp;A

糖尿病網膜症における  
VEGF阻害薬治療の現状と注意点

VEGF阻害薬の適応と注意点について、糖尿病内科医が知っておくべきポイントを教えてください。  
(奈良県 Y.H.)



中尾 新太郎

順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座

## VEGF阻害薬について

1948年にMichaelsonは眼内血管新生に関するFactor Xの存在を予言し、分子生物学の進歩により、その因子が血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)であることが解明された。これにより眼内(硝子体内)に投与する方法でVEGF阻害薬が開発・承認され、まず糖尿病黄斑浮腫と加齢黄斑変性に適応となった(図1)。その後、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症、近视性脈絡膜新生血管、新生血管緑内障への適応が追加され、各疾患の第一選択薬となっている(表)。

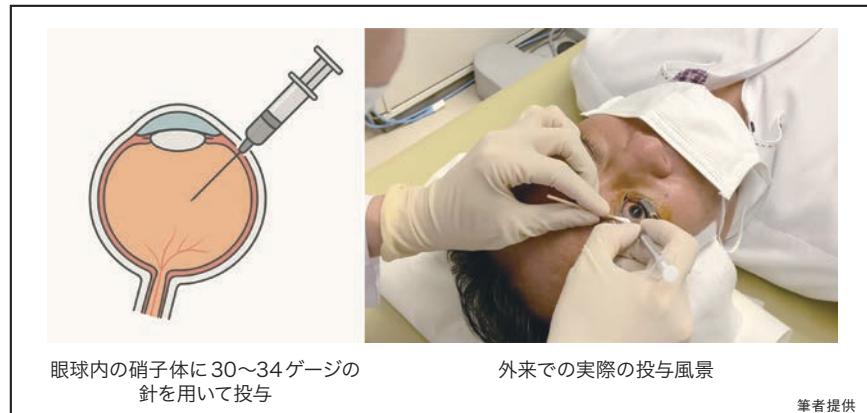
これらは全て網膜血管透過性亢進などの眼内血管異常を主病態とする疾患であり、血管新生による出血または血管透過性亢進による浮腫により視力低下を来す。これら疾患に対して多くの大規模スタディが実施され、有意に視力改善効果を示すことが報告されている。VEGF阻害薬は元々、ベバシズマブ(アバスチン®)が抗がん剤として開発された経緯があるが、現在では眼科領域で最も使用されている。投与量はいずれの薬剤も50~70μLであり、導入期(月に1回を3ヶ月など)を設け、その後維持期での管理が推奨されている。

糖尿病網膜症における  
VEGF阻害薬

糖尿病網膜症において、視力を脅かす病態は糖尿病黄斑浮腫と増殖糖尿病網膜症であるが、これら病態に対してはステロイド局所投与、レーザー光凝固、または硝子体手術が治療選択肢であった。このうちVEGF阻害薬の適応疾患は糖尿病黄斑浮腫であり、VEGF阻害薬がステロ

イド局所投与、レーザー光凝固より有意に視力が改善することが示されている。VEGF阻害薬の使用に必須なのが、光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)である。長らく糖尿病黄斑浮腫は眼底検査により、浮腫や硬性白斑の有無を確認し、蛍光造影検査で血管からの造影剤漏出を定性的に検出していた。しかし、現在ではOCTにより、糖尿病黄斑浮腫を定量的に測定できるようになり、VEGF阻害薬の導入決定、治療評価、再投与の決定に不可欠の検査となっている(図2)。現在ではVEGF阻害薬は糖尿病黄斑浮腫の第一選択治療となり、網膜専門医の8割以上が使用しているというデータも示されている。糖尿病黄斑浮腫へのVEGF阻害薬使用により、糖尿病網膜症自体の

図1 VEGF阻害薬の投与

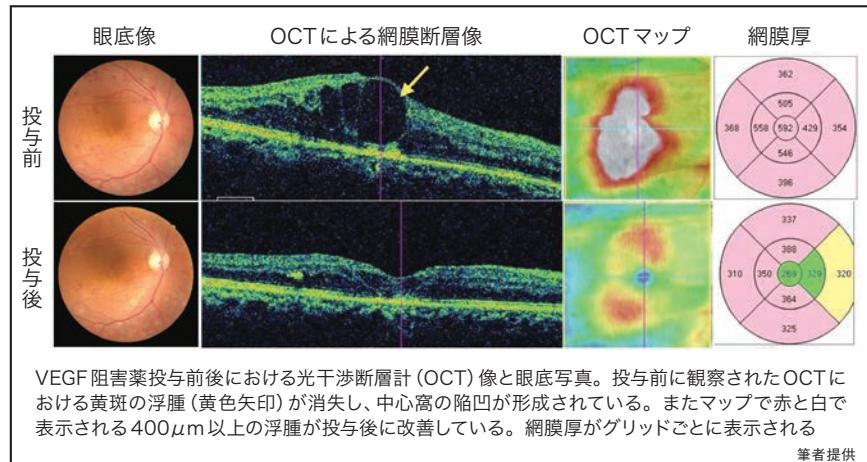


眼球内の硝子体に30~34ゲージの針を用いて投与

外来での実際の投与風景

筆者提供

図2 糖尿病黄斑浮腫に対するVEGF阻害薬光干渉断層血管撮影(OCT angiography)



筆者提供

病期が改善することが明らかになっている。そのため、海外ではVEGF阻害薬は糖尿病網膜症(黄斑浮腫なし)にも適応が拡大されたが、本邦では適応外である。

## VEGF阻害薬の適応と注意点

上記で記したとおり、現在では糖尿病黄斑浮腫や加齢黄斑変性だけでなく、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症、近視性脈絡膜新生血管、新生血管緑内障への適応が拡大された。幅広い投与経験により、いくつかの問題点が明らかになっている。大規模スタディでは初年度の必要本数が7~12本であったが、リアルワールドの検討では年間約4本の投与とアンダートリートメントという現状が明らかになった。それとともに視力も大規模スタディほどの改善は認めない結果となった。またこの原因として、その高額な薬剤費に伴う患者の経済的負担が挙げられている(表)。さらに約4割の症例がVEGF阻害薬に抵抗性であるとの報告もある。このように、抗VEGF療法における問題点や抵抗症例の存在も明らかになっている。そのため、第2世代と呼ばれるバイオシミラー、Angiopoietin2とのバイスペシフィック抗体や長期作用型VEGF阻害薬が開発され、より良い臨床成

績が期待されている(表)。また、多くの知見から網膜虚血はVEGF阻害薬によっては改善しないことにより、増殖糖尿病網膜症に対するレーザー光凝固が依然として必要となっている。

VEGFは血管拡張や血管のホメオスタシスに関与するため、その阻害により全身への副作用が危惧されていた。実際には薬剤による全身の副作用は非常に稀であり、注射部位における結膜下出血など硝子体注射自体による副作用が主に報告されている。そのため比較的安全性の高い薬剤といわれているが、注意すべき全身の副作用としては脳心血管系イベントの発生である。脳卒中や心筋梗塞などの動脈血栓塞栓症が起こる可能性は示唆されており、実際にVEGF阻害薬投与群とシャム注射群での動脈血栓塞栓症の発生リスクについての比較が行われた調査では、VEGF阻害薬注射投与群において動脈血栓塞栓症のリスクが高いという報告もある。いずれの薬剤においても高齢者や脳心血管系(脳卒中や脳虚血発作)の既往のある患者については慎重に投与することとされ、内科と眼科の連携は必須である。また妊娠中、妊娠の可能性のある女性には投与しないこととされる。

表 現在、わが国で承認されているVEGF阻害薬

筆者提供

	ラニビズマブ	アフリベルセプト	プロルシズマブ	ラニビズマブ(バイオシミラー)	ファリシマブ	アフリベルセプト
製品名	ルセンティス <sup>®</sup>	アイリーア <sup>®</sup>	ベオビュ <sup>®</sup>	ラニビズマブBS「センジュ <sup>®</sup> 」	バビースモ <sup>®</sup>	アイリーア <sup>®</sup> 8mg
分子量	~48×10 <sup>3</sup>	97-115×10 <sup>3</sup>	26×10 <sup>3</sup>	~48×10 <sup>3</sup>	150×10 <sup>3</sup>	97-115×10 <sup>3</sup>
投与量	50μL	50μL	50μL	50μL	50μL	70μL
結合分子	VEGF-A, -B, PIGF, Galectin-1	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A, Ang-2	VEGF-A, -B, PIGF, Galectin-1	
販売開始年	2009	2012	2020	2021	2022	2024
適応疾患	滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、近視性脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障	滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、近視性脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障	滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫	滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、近視性脈絡膜新生血管	滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症	滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫
薬価	113,702円	145,935円	138,725円	74,282円	163,894円	181,763円

第1世代といわれるラニビズマブとアフリベルセプトが長年使用されてきたが、近年さまざまな第2世代といわれる特徴ある薬剤が使用可能となっている