

ことが報告され、その後非糖尿病CKD患者にも腎保護効果を示すことが明らかとなり、エンパグリフロジンおよびダバグリフロジンはDKDを含む慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）に対して適用を取得した。さらに、非ステロイド性ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists：nsMRA）であるフィネレノンを用いたFIDELIO-DKD試験では、DKD患者においてプラセボと比較して初めて腎複合エンドポイント（腎不全の発症、eGFRの40%以上の低下、腎死）を有意に抑制することが示された。これを受け、我が国でも2型糖尿病合併CKDに対してフィネレノンが承認されている。加えて、糖尿病治療薬であるGLP-1（Glucagon-like peptide-1）受容体作動薬セマグルチドが、糖尿病合併CKD患者において腎複合エンドポイントを有意に低減したことも報告されている。これらのエビデンスを踏まえ、心不全領域の“Fantastic Four”になぞらえた“4-pillars therapy”として、早期

からの積極的治療介入が推奨されている。しかしながら、腎不全進展リスクは依然として残存しており、さらなる治療の革新が求められている。新規治療標的として注目されているのがアルドステロン合成酵素阻害薬（Aldosterone Synthase Inhibitors：ASis）である。ASisはnsMRAとは異なる作用機序により腎保護効果を発揮するとされ、現在治験が進められている。バクスタドロスタットおよびピカドロスタットは、アルドステロン合成酵素CYP11B2を選択的に阻害し、アルドステロン合成を抑制する。第2相試験では、SGLT2阻害薬にASiを上乗せ投与しても尿中アルブミン排泄量を有意に低減することが確認されており、現在、DKDを含むCKD患者を対象にASiとSGLT2阻害薬の併用による腎保護効果を検証する第3相試験が進行中である（Bax-Duo Arctic試験、EASi-Kidney試験）。今後のDKD治療の進歩と新薬の上市により、透析導入患者のさらなる減少が期待される。

## 14. 1型糖尿病のステージ分類と発症予防の現状

埼玉医科大学内分泌内科・糖尿病内科 島田 朗

1型糖尿病は世界的には小児期発症が多く、生活の質を低下させるなど大きな問題となっていることは言うまでもない。したがって、発症後はその完治が、発症前についてはその予知、予防が望まれている。1型糖尿病発症予防のため、その前段階に介入するにあたり、発症前を含めた病期のステージングが海外では行われている。無症状であり、膵島関連自己抗体が複数陽性、正常耐糖能の場合をステージ1、無症状であり、膵島関連自己抗体が複数陽性、耐糖能異常の場合をステージ2、そして1型糖尿病発症後をステージ3と定義している。我が国でも1型糖尿病の発症予防の機運が近年高まり、ごく最近、この

概念が取り入れられた。

1型糖尿病は、膵島抗原を標的としてTリンパ球が膵島に浸潤し、膵β細胞を破壊することが病態の本質であり、動物モデルにおいては、膵島抗原（インスリン、GADなど）の投与により発症予防が可能であることが示されている。一方、ヒトにおいては、膵島抗原（インスリン、GADなど）に対して反応するTリンパ球が末梢血に存在することは知られているが、これらの抗原特異的な介入による予防は必ずしもうまくいっていないのが現状である。

抗原非特異的な介入としては、抗CD3抗体による介入が、動物モデル、ヒト、ともに発症直

後であっても効果がある可能性が示されている。しかし、ヒトにおいては、EBウイルスの再活性化を起こすことが問題となり、用量を減らす必要性が指摘された。その後、近年になり、1型糖尿病の近親者であり、ステージ分類のステージ2を対象として抗CD3抗体を投与すると、発症抑

制が認められることが示された。

現在、我が国では1型糖尿病のステージ1, 2の現状把握、さらには、ステージ2への免疫学的な介入試験が開始されており、その成果に期待が集まっている。

## 15. ガイドラインに基づいた最新の脳梗塞治療と予防

大阪公立大学大学院医学研究科脳神経内科学 伊藤 義彰

脳梗塞の急性期治療は最近、血栓溶解療法および血栓回収療法の適応範囲が広くなり、劇的に予後が改善しつつある。まず血栓溶解療法は、発症後4.5時間以内の投与が原則である。発症時刻が不明であっても、頭部MRI拡散強調画像にて虚血性変化がみられるもののFLAIR画像ではまだ信号変化がない場合、血栓溶解療法の適応となった。

発症後6時間以内で、内頸動脈から中大脳動脈分岐部までの主幹動脈の閉塞で、かつ脳梗塞巣が虚血範囲の一部に限局している場合は、機械的血栓回収療法の適応である。この治療法の適応範囲はその後の大規模試験で拡大され、投与時間は発症後24時間まで、閉塞血管はM2までの有効性が確認されている。

これらの再灌流療法は、早期に行われるほど有効性が高く出血性梗塞をきたす確率が低いため、各施設はあらかじめ一次脳卒中センターや脳卒中コア施設などとの地域連携を確立しておき各症例に迅速に対応することが推奨される。

急性期からの再発予防は病型により異なる。アテローム血栓性脳梗塞では早期から血小板血栓の再発が高いため、抗血小板薬の二剤併用療法(DAPT)を発症後から3週間続け、その後は単剤療法に切り替える。またリスクの管理が重要で、脂質は早期からLDL-Cを100 mg/dl以下(冠動脈疾患が合併すれば70 mg/dl以下)にする。血圧は主幹動脈に高度狭窄が残存する場合は無理な降圧はしないが、主幹動脈に高度狭窄がない場合は慢性期に130/80 mmHg以下に降圧する。2型糖尿病の管理は脳梗塞再発予防の有効性が確立し積極的に推奨される。

心原性脳塞栓症は心房細動を背景に生じることが多い。急性期は出血性梗塞になり易く再発予防は数日から1週間後に直接経口抗凝固薬(DOAC)を開始する。またアブレーションや抗不整脈薬による洞性リズムの維持が推奨される。

以上エビデンスに基づいた治療ガイドラインの順守が推奨される。

## 16. 心臓突然死の実態とリスク評価

東邦大学大学院医学研究科循環器内科学 池田 隆徳

近年、心臓突然死(SCD)に関する疫学的デー

タが集積され、わが国においてもその実態を把