

## 臨床トピックス

# SGLT2 阻害薬の逆襲

濱野 高行\*

### はじめに

SGLT2 阻害薬は当初、糖尿病治療薬として開発された。近位尿細管に発現する、尿糖の 90% を再吸収する Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) を阻害することで尿糖を増やし、それによって血糖値を下げるというコンセプトで開発された薬剤であった。しかし、この薬剤は 2014 年に発売されてから、Na 利尿や浸透圧利尿にばかり目が向けられてしまい、日本糖尿病協会から 2014 年 6 月 13 日に発行された「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」において、脱水や脳梗塞、さらには急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) のリスクばかりが強調され、日本では同時期に上市された DPP4 阻害薬が好まれた。

しかし、本薬が脳梗塞や AKI を増加させるというエビデンスは全くないどころか、最近の meta-analysis では、AKI を抑制することも明らかになっている<sup>1)</sup>。2017 年 9 月以降には、SGLT2 阻害薬と DPP4 (Dipeptidyl peptidase4) 阻害薬の配合薬が 2 型糖尿病治療薬として発売され、臨床使用されている。今日では、心不全、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) で適応を取得しており、糖尿病がなくても使用できる薬剤となった。これは数々の無作為化介入研究 (randomized

controlled trial : RCT) によって、心不全抑制、心血管イベント抑制、心血管死抑制、アルブミン尿の進展抑制、CKD の進行抑制、さらには透析導入抑制までが証明されたからである。

当初本邦では、SGLT2 阻害薬は糖尿病内科医によって冷たく迎えられたが、肥満解消、脂肪肝の改善や痛風発症抑制<sup>2)</sup>などの代謝面における副次的恩恵もあり、徐々に使われるようになってきた。国際的には、米国糖尿病学会の 2021 年版の治療アルゴリズム<sup>3)</sup>において、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の既往および高リスク者、CKD、心不全のある人は、血糖コントロールに応じてステップ式に「糖尿病治療薬」を上乗せしていくのではなく、「メトホルミン使用と無関係に」初期から SGLT2 阻害薬または GLP-1 アナログを投与する、となった。つまり、より安価で歴史的に長く利用されてきたメトホルミンよりも先に使った方が良いとまで言われる時代に入ったのである。循環器内科医や腎臓内科医は、この薬剤に多分に期待をしている。

## I. SGLT2 阻害薬の心不全に対する恩恵

### 1. SGLT 阻害薬の心不全への効果

一般に SGLT2 阻害薬の開始直後は、尿中 Na 排泄が増えるがこれは永続しない。それは代償的にレニンアンギオテンシン系が亢進することになり、尿中 Na 排泄はベースラインに戻るためである<sup>4)</sup>。その後は、尿糖排泄に伴う浸透圧利尿、つまり水利尿作用が前面に出てくる。これによって、細胞外液量をそれほど減らさずに細胞内液量を減

—Key words—  
心不全、慢性腎臓病

\* Takayuki Hamano : 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎臓内科

らすことで浮腫を軽減する効果がある。SGLT2 阻害薬は、ループ利尿薬の利尿効果を 36% 強める<sup>5)</sup>ことがわかっている。それは近位尿細管における Na 再吸収を抑制することで、下流のヘンレループにおける管腔内の Na 濃度が高くなり、管腔膜の NaK2Cl 共輸送体(NKCC2)が亢進している状態のところをループ利尿薬がブロックするからである。糖尿病では近位尿細管で SGLT2 の発現が上昇していることが報告されていたが、実は最近、心不全モデル動物においても「Na/H 交換輸送体(NHE3)」を「Na/H 交換輸送体(NHE) 3」を介して、SGLT2 が上昇していることが報告された<sup>6)</sup>。また、血圧に及ぼす影響も徐々に明らかになってきた。RCT では収縮期血圧は 2 mmHg 程度しか低下させないが、一方で夜間高血圧のある non-dipper type の高血圧を dipper type に変えることが 24 時間血圧を評価した RCT で証明された<sup>7)</sup>。つまり前負荷、後負荷の減弱により、SGLT2 阻害薬を心不全患者に使うと BNP が低下する。

## 2. 各種臨床試験の報告

EMPA-REG Outcome 試験の結果、糖尿病を有する患者において、心不全発症が有意に抑制され、 Kaplan-Meier 曲線の開きを見ると 6 カ月の時点でその効果は発現されている。これに続く CANVAS Program や DECLARE-TIMI58, CREDENCE 試験でも同様な結果が報告された。さらに、非糖尿病患者も登録された DAPA-HF 試験は、左室駆出率が低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction : HF<sub>r</sub>EF)患者にダパグリフロジンを投与した結果、心不全の悪化による入院のみならず全死亡までも抑制され、糖尿病の合併の有無に関係なく有効性を示した<sup>8)</sup>。同様なことが、EF が低下した心不全患者におけるエンパグリフロジンの RCT でも確認され、さらに同薬を処方された患者では eGFR の低下が緩徐であった<sup>9)</sup>。その後も、SGLT2 阻害薬の心房細動発症抑制効果<sup>10)</sup>など興味深い報告が続いている。さらには、EF が正常な心不全(heart failure with preserved ejection fraction : HF<sub>p</sub>EF)においてもエンパグリフロジンが心不全入院と心

血管イベントによる死亡の複合アウトカムを改善させることが報告された<sup>11)</sup>。今まで HF<sub>p</sub>EF で有効性が示された薬剤はまったくなかったので、これは画期的なことである。今後心不全であれば、EF に関係なくこの種の薬剤が使われるようになるであろう。

## II. SGLT2 阻害薬の CKD に対する恩恵

### 1. SGLT 阻害薬の CKD への効果

eGFR の低下した CKD に SGLT2 阻害薬を使っても、血糖値は改善しない。それは、尿糖排泄がそれほど増えないからである。しかし、体重減少効果は eGFR に影響されず、腎機能が悪くても浮腫は改善し、体重はすぐに減少する。この機序は謎であるが、Na 利尿に及ぼす影響で説明されるかもしれない。

当初は、糖尿病性腎症に対する効果がエンパグリフロジンで報告された。その後、より腎機能が悪い患者を対象としたカナグリフロジンの RCT である CREDENCE 試験<sup>12)</sup>において、一番の腎臓のハードアウトカムである透析導入遅延が証明された。また、DAPA-CKD 試験<sup>13)</sup>においては、糖尿病の有無にかかわらず腎臓のアウトカムに関してリスク改善効果が証明された。この結果に基づいて、2021 年 8 月末に日本においてもダパグリフロジンは CKD に適応を取得した。DAPA-CKD 試験では eGFR > 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> のデータしかないで、「eGFR が 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること」と添付文書に付記された。これらの SGLT2 阻害薬は、どの薬剤も使用開始時に eGFR が一時的に低下すること(initial dip)が多い。これは ACE 阻害薬と同様であることから、糸球体内圧低下でその腎保護作用を説明できるのではと推論されたが、これには多くの反証があり否定的である。つまり一時的に eGFR が低下しない患者においても、低下した患者と同様な程度の心腎保護効果が発揮された<sup>13)</sup>。

## 2. 腎機能保護効果

では、この薬剤の腎機能保護効果は、どのような surrogate marker (代替マーカー) で評価すればよいのか。結論から言うと貧血の改善である。貧血の改善が、SGLT2 阻害薬の心血管イベント抑制効果<sup>14)</sup>や腎保護効果<sup>15)</sup>の約半分を説明することが媒介解析によって証明された。我々は、名古屋市立大学病院の糖尿病患者において、SGLT2 阻害薬を使っている患者と使っていない患者で貧血の有病率が全く異なっていること、さらに Hb が SGLT2 阻害薬使用患者で高いのは、 $eGFR > 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  の広い eGFR の範囲で確認されたことを報告した(村島ら、日本腎臓学会 2021 年総会)。

## Ⅲ. 本当に尿路感染症は増えるのか？

結論から言うと、メタ解析の結果、プラセボ薬に比べて尿路感染症の相対リスクは 1.02 (95% 信頼区間：0.95~1.09) であり、有意には増えない<sup>16)</sup>。SGLT2 阻害薬は尿中に糖を出す薬であるのに、どうしてかと思われるかもしれない。それは、もともと糖尿病患者というのは尿糖が出ているからである。プラセボ薬を投与しても尿糖は出ているままであり、結果的にプラセボ薬と比較すると尿路感染症は増えない。一方で SGLT2 阻害薬を DPP4 阻害薬と比較すると、尿路感染症は増える<sup>16)</sup>。それは DPP4 阻害薬によって血糖値が改善すると、尿糖が減るからである。しかし、この差は相対リスク 1.12 (95% 信頼区間：1.00~1.26) 程度と小さいことに注意されたい。むしろ臨床的に問題となるのは性器感染症であり、特に女性における膣カンジダ症に注意を要する。

## Ⅳ. ケトアシドーシスの発生は副作用として、そんなに問題なのか？

インスリンが必須な 1 型糖尿病においては、正常血糖ケトアシドーシス (euglycemic ketoacidosis) が生じることが症例報告レベルではある。これに基づき、FDA は 1 型糖尿病におけるこの薬剤を承認しなかった。

しかしその一方で、2 型糖尿病においては、絶

食の状態にならない限りそのリスクはそれほど大きなものではない。実際メタ解析の結果においても、有意な上昇は観察されていない<sup>16)</sup>。ケトアシドーシスの発生自体が非常に稀であり、このリスクが SGLT2 阻害薬の投与を阻むほどのものではない。

## V. 腎臓内科医としての思いと今後の SGLT2 阻害薬

### 1. SGLT2 阻害薬の使用について

未だに、「尿路感染症が増える」、「サルコペニアやケトアシドーシスになる」と言っていて、SGLT2 阻害薬の使用に対し快く思わない糖尿病内科医がいることに、腎臓内科医としては不満を覚えることも多い。尿を一番見ているのは腎臓内科医であり、尿路感染症には慣れている。また、糖尿病においても腎機能が悪化した CKD で使った場合には尿糖排泄はわずかであり、1 日に尿に喪失されるカロリーは非常に少なく、これによってサルコペニアやケトアシドーシスになるリスクが高いとは全く思えない。百歩譲ってケトアシドーシスになったとして、そもそもアシドーシスには気を配って Na - Cl 値を常に計算して、重曹などを管理している腎臓内科医が見逃すとも思えない。危惧があるとすれば、SGLT2 阻害薬が  $eGFR < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  で使われた場合に、eGFR の initial dip の結果、透析が必要となるまで腎機能が悪化するリスクである。

### 2. 腎性貧血改善効果

我々は SGLT2 阻害薬の腎性貧血改善効果に期待している。今まで論文で報告されてきたのは、腎機能がほぼ正常な糖尿病患者における貧血改善効果であったが、ある程度腎機能が低下している腎性貧血患者においても、この薬剤が腎性貧血を改善し、いわゆるエリスロポエチン製剤や HIF-PH 阻害薬の使用量を減らすのではないかと仮説を立て、現在は名古屋市立大学病院腎臓内科で無作為化研究を行っている。もしこの効果が証明されれば、エリスロポエチン製剤も HIF-PH 阻害薬も高価であるゆえに、その医療経済に及ぼす影響は看過できない。また SGLT2 阻害薬が尿酸値を



低下させ痛風発作を減少させることも報告されており<sup>2)</sup>, SGLT2 阻害薬も高価であるものの, 高尿酸血症治療薬を減量させるなどして, 総計として薬剤費が増えない可能性もある。

さて担癌患者においては, エリスロポエチン製剤使用によって, 生存時間が短縮し<sup>17)</sup> 血栓症が増える<sup>18)</sup> ことが報告されており, 同様のリスクが HIF-PH 阻害薬にもある可能性が指摘されている。一方で, CKD 患者においてダパグリフロジンでは癌死が抑制された(ハザード比 0.42 [95%信頼区間: 0.19~0.97])ことも報告された<sup>19)</sup>。この機序は PET の原理を考えればわかるであろう。つまり癌細胞は, SGLT を介してグルコースを取り込んでおり, これを抑制すれば, 癌細胞はグルコースを取り込めなくなり, いわば兵糧攻めの状態になるからである。よって, 今後は担癌患者の貧血治療薬としても朗報となるであろう。

## 利益相反

筆者は本論文について, アストラゼネカ株式会社, 小野薬品工業株式会社において, 利益相反を有している。

## 文 献

- 1) Menne J, et al : Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors : A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019 ; 16 : e1002983
- 2) Fralick M, et al : Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes : A population-based cohort Study. *Ann Intern Med* 2020 ; 172 : 186-194.
- 3) American Diabetes Association : Pharmacologic approaches to glycemic treatment : Standards of medical Care in diabetes-2021 diabetes care. 2021 ; 44 : S111-S124.
- 4) Tanaka H, et al : Factors affecting canagliflozin-induced transient urine volume increase in patients with type 2 diabetes mellitus. *adv ther* 2017 ; 34 : 436-451.
- 5) Thomson SC, et al : Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012 ; 302 : R75-R83.
- 6) Borges-Júnior FA, et al : Empagliflozin inhibits proximal tubule NHE3 activity, Preserves GFR, and restores euolemia in nondiabetic rats with induced heart failure. *J Am Soc Nephrol*. In press
- 7) Kario K, et al : 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension : Results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2018 ; 139 : 2089-2097.
- 8) McMurray JJV, et al : DAPA-HF trial committees and investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1995-2008.
- 9) Packer M, et al : EMPEROR-reduced trial investigators. cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 : 1413-1424.
- 10) Zelniker TA, et al : Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus : insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020 ; 141 : 1227-1234.
- 11) Anker SD, et al : EMPEROR-Preserved trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 In press.
- 12) Perkovic V, et al : CREDENCE trial investigators. canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2295-2306.
- 13) Kraus BJ, et al : Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int* 2021 ; 99 : 750-762.
- 14) Inzucchi SE, et al : How does empagliflozin Reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018 ; 41 : 356-363.
- 15) Li J, et al : Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2020 ; 98 : 769-777.
- 16) Donnan JR, et al : Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors : a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019 ; 9 : e022577.
- 17) Henke M, et al : Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 1255-1260.
- 18) Gao S, et al : Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia : a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014 ; 35 : 603-613.
- 19) Heerspink HJL, et al : DAPA-CKD trial committees and investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease : a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021 ; 42 : 1216-1227.