

SGLT2 阻害剤による 2 型糖尿病患者の 心・腎保護作用についての検討

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⁾ 黒河内 和 貴¹⁾ 山 形 真 吾¹⁾
 たか はし のぶ ゆき たけ だ ふみ のり すが もり たかし
 高 橋 伸 幸¹⁾ 武 田 文 徳²⁾ 菅 森 峰²⁾
 いし だ しゅう こう ます はら まさ あき にし お ゆう じ
 石 田 周 幸²⁾ 増 原 昌 明²⁾ 西 尾 祐 二²⁾
 いし ばし ゆたか
 石 橋 豊²⁾

キーワード：2 型糖尿病，耐糖能改善，血中 BNP 値，尿蛋白

要 旨

2 型糖尿病10症例に対して Sodium glucose cotransporter2 (SGLT2) 阻害剤投与後24ヶ月間の血中 HemoglobinA1c (HbA1c) 値，血圧，血中 Hematocrit (Ht) 値，尿所見，estimated-Glomerular Filtration Rate (e-GFR)，BNP 値の経時的変化を測定した。患者は男性 4 例，女性 6 例，平均年齢は57.8±8.9歳，糖尿病罹患期間は平均7.7±2.8年であった。平均血中 HbA1c 値は SGLT2 阻害剤投与後に有意に (P<0.05) 低下し，血圧は収縮期・拡張期血圧ともに SGLT2 阻害剤投与後に有意に (P<0.05) 低下した。平均血中 Ht 値は24ヶ月間にわたり有意な変化は認めなかった。血中 BNP 値は SGLT2 阻害剤投与後に低下，eGFR は投与初期に糖尿病に伴う過剰濾過の改善は認めその後は徐々に元値に復した。また 6 症例において尿蛋白減少を認めた。以上より 2 型糖尿病症例への SGLT2 阻害剤投与は耐糖能改善のみならず臓器保護作用が期待でき心・腎障害合併 2 型糖尿病患者の治療薬として有効であると考えられた。

はじめに

本邦においては過栄養に伴う肥満によるインスリン抵抗性増大や膵β細胞機能不全によって糖尿

病患者，及び予備軍は65歳以上の高齢者を中心に高い水準にある^{1,2)}。糖尿病治療薬の中でも従来の機序とは異なるインスリン非依存性の新規治療薬である sodium glucose cotransporter2 (SGLT2) 阻害剤は2014年に本邦で発売され現在まで 6 製剤が臨床使用されている。その作用機序は尿糖過剰排泄による膵臓β細胞負荷軽減，体重減少作用を有しインスリン抵抗性に殆ど影響されずに持続的

Haruhiko NAGAMI et al.

1) 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

2) 大田市立病院

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

かつ良好な血糖コントロールが可能となった³⁾。同時に本剤の膵β細胞保護作用、心保護作用、腎保護作用、脂肪肝改善作用など膵外性保護作用についての報告も少なくない³⁾。SGLT2阻害剤は心臓・脳血管障害併存例においてその投与は慎重であるべきであり、脱水症や尿路・性器感染症、皮疹などの副作用にも注意が必要であるが^{4,5)}、膵β細胞も含めた多臓器保護作用は本剤に特異的である。今回、高血圧(心機能障害合併)、糖尿病性腎症を合併した2型糖尿病患者10例に24ヵ月にわたりSGLT2阻害剤を投与し循環器系、腎機能への影響について検討したので文献的考察を加え報告する。

対象と方法

高血圧(心機能障害合併)、腎機能障害(蛋白尿陽性)合併2型糖尿病症例10症例を対象とした。但し認知症例、高度脳・心血管障害、担癌症例は検討から除外した。患者は男性4例、女性6例、平均年齢は 57.8 ± 8.9 歳、糖尿病歴は平均 7.7 ± 2.8 年であり、その他の患者背景及び、SGLT2阻害剤投与前の治療薬は表1に示す。従来治療法により十分な血糖降下を認めない10症例に対してSGLT2阻害剤を追加、変更投与した。今回使用したSGLT2阻害剤はダパグリフロジン4例、ルセオグリフロジン3例、カナグリフロジン3例であった。SGLT2阻害剤投与前、投与後3、6、9、12、18、24ヵ月の時点で1)血中HbA1c値、2)血圧、3)血中Ht値、4)尿蛋白、5)e-GFR、6)BNP濃度(脳性Na利尿ペプチド)を測定評価した。なお測定値はすべてMean±SDで表示し統計学的検討はstudent's t-testにより $P < 0.05$ を有意差ありとした。

表1. 今回の患者背景並びにSGLT2阻害剤投与前の使用薬剤

患者背景(10名)

項目	平均±SD
年齢(歳)	57.8±8.9
性別(男/女)	4/6
糖尿病罹病歴(年)	7.7±2.8
体重(kg)	72.8±12.2
BMI(kg/m ²)	26.5±2.41
HbA1c(%)	8.2±1.9
空腹時血糖値(mg/dl)	131.7±7.1
収縮期血圧(mmHg)	133.3±3.6
拡張期血圧(mmHg)	79.9±3.4

SGLT2阻害剤投与前の使用薬剤

スルホニルウレア剤	4例	グリメヒリド グリクラント グリベンクラミド	1例 1例 2例
DPP-4阻害剤	7例	シタグリプチン ビルタグリプチン リナタグリプチン	3例 3例 1例
インスリン	1例	グラルギン	1例
α-グルコシダーゼ阻害剤	3例	アカルボース	3例
メトホルミン	9例	メトグルコ	9例

結 果

1) 血中HbA1c値の変化

SGLT2阻害剤投与前は $8.2 \pm 1.9\%$ であったが投与3ヶ月後 $7.4 \pm 0.6\%$ 、6ヶ月後 $6.8 \pm 1.2\%$ 、9ヶ月後 $6.4 \pm 0.8\%$ 、12ヶ月後 $6.2 \pm 1.1\%$ 、18ヶ月後 $6.4 \pm 0.9\%$ 、24ヶ月後 $6.3 \pm 0.6\%$ と投与前に比べ有意に($P < 0.05$)低下した。

2) 血圧の変化

SGLT2阻害剤投与開始前の収縮期血圧は 133.3 ± 3.6 mmHg、投与後3ヶ月後 134.0 ± 7.7 mmHg、6ヶ月後 131.6 ± 5.7 mmHg、9ヶ月後 135.6 ± 7.7 mmHg、12ヶ月後 128.4 ± 9.7 mmHg、投与後18ヶ月後 130.1 ± 10.1 mmHg、24ヶ月後 128.0 ± 8.7 mmHgと推移した。一方拡張期血圧は投与前 79.9 ± 3.4 mmHg、3ヶ月後 80.2 ± 4.2 mmHg、6

ヶ月後78.4±4.9 mmHg, 9ヶ月後78.3±3.7 mmHg, 12ヶ月後77.4±3.9 mmHg, 18ヶ月後77.2±4.5 mmHg, 24ヶ月後76.4±4.5 mmHg と推移し収縮期・拡張期血圧とも投与後には有意に (P<0.05) 低下した。

3) 血中 Ht 値の変化

SGLT2 阻害剤投与開始前の血中 Ht 値は43.6 ±3.9%, 投与後3ヶ月後44.6±2.9%, 6ヶ月後44.6±1.9%, 9ヶ月後42.6±1.9%, 12ヶ月後43.8 ±3.2%, 投与後18ヶ月後44.3±2.9%, 24ヶ月後44.9±2.3%と推移し, 全期間を通じ変化はなかった。

4) e-GFR の変化

SGLT2 阻害剤投与前は e-GFR 84.6±13.4 mL/min/1.73m²であったが, 3ヶ月後は78.6±9.2 mL/min/1.73m²と有意に (P<0.05) 低下したが6ヶ月後は82.6±11.9 mL/min/1.73m², 9ヶ月後は81.6±12.3 mL/min/1.73m², 12ヶ月後は79.6 ±10.7 mL/min/1.73m², 投与後18ヶ月後は78.6 ±13.2 mL/min/1.73m², 24ヶ月後は84.3±10.4 mL/min/1.73m²と推移した (図1)。

5) 尿の変化

SGLT2 阻害剤投与開始前後の尿蛋白定性結果については6症例において24ヶ月後目までに尿蛋白の減少を認め, 残りの4症例についても悪化例は認めなかった (図2)。

6) 血中 BNP の変化

今回の10症例の中で8例のみ血中 BNP 値を測定したが, その血中 BNP 値は SGLT2 阻害剤投与後いずれの症例においても漸次低下した (図3)。

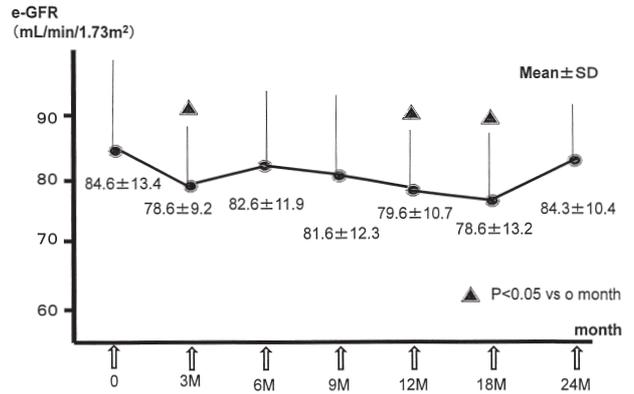


図1. 継続的な eGFR の推移

No1	++	++	++	++	+	+/-
No2	+	+	+	+/-	+	+/-
No3	++	++	++	+	+	+/-
No4	+/-	+/-	+	+	-	-
No5	+	+	+	+	+	+/-
No6	++	++	++	+	-	-
	↑0	↑3M	↑9M	↑12M	↑18M	↑24M

図2. SGLT2 阻害剤投与後の尿蛋白定性結果の推移

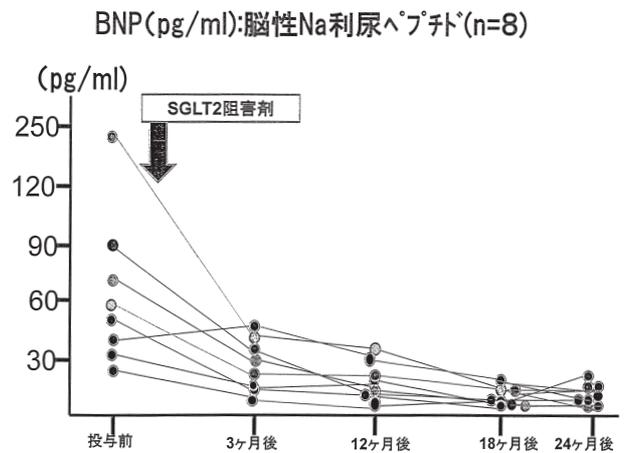


図3. 経時的な BNP 値の推移
いずれの症例も経時的に低下した。

考 察

糖尿病の治療目標は細小血管合併症と動脈硬化

性疾患の発症進展を予防する事により健常者と変わらない日常生活の質を維持し、寿命を確保する事にある。しかし2型糖尿病を対象に血糖コントロール強化療法による心血管イベントを主要評価項目として検討した ACCORD, VADT, ADVANCE の3つのランダム試験を観ればいずれの試験も強化療法は心血管イベントを抑制できなく、むしろ ACCORD 試験では強化療法による総死亡率の有意な増加が示された。この原因については治療に伴う重症低血糖が急性冠症候群・致死性不整脈による突然死を惹起する点などが考えられている⁴⁾。2014年本邦で発売開始になった SGLT2 阻害剤は近位尿細管でブドウ糖再吸収の役割を担う SGLT2 を阻害しブドウ糖を尿中へ排泄させる事により尿糖低下作用を発揮させるもので糖尿病患者では1日当たり尿糖約80g程度排泄され、確実な血糖降下作用、体重減少作用が期待できる。一方で SGLT2 阻害剤の糖尿病患者への心・腎・膵・肝に対する臓器保護作用も重要な薬効である。しかしこれまでに文献的に SGLT2 阻害剤の心・腎に対する効果について長期間観察した検討は殆どない。そこで今回、自験例において24ヶ月間にわたって SGLT2 阻害剤を投与した症例10例において心・腎に対する効果について是か否かにつき検討した。

今回の検討では著者が以前報告^{5,6)}した様に SGLT2 阻害剤投与3, 6, 9, 12, 18, 24ヶ月後の血中 HbA1c 値は経時的に有意に低下し本邦、欧米の諸家報告⁷⁾と一致した結果であった。一方、今回の検討では心機能の指標として血中 BNP 値(10症例中8症例)を測定したが8症例とも24ヶ月にわたり経時的な低下を確認した。血中 BNP 値低下の機序としては第一に SGLT2 阻害剤投与によってもたらされる浸透圧利尿による循環血漿

量減少が心負荷を軽減したと考えられる。これは血圧が経時的に低下した事実を裏づけるものである。この他にブドウ糖排泄と同時に随伴する Na 排泄に伴い心筋細胞内 Na 総量減少による心筋細胞内電位リモデリングの改善、SGLT2 阻害剤の除脂肪作用による心筋周囲脂肪細胞減少によって惹起される IL-6, TNF α 産生抑制に伴う心筋機能改善、SGLT2 阻害剤投与時の血中グルカゴン増加に伴う心拍出量増加、末梢血管抵抗減少、血中ケトン体(アセト酢酸, β -ヒドロキシ酪酸)増加などが寄与しているものと推測されるがその詳細は不明である。脱水の指標となる血中 Ht 値は SGLT2 阻害剤投与3ヶ月後に軽度上昇したが24ヶ月間大きな変化は認めなかった。この点については単なる体液量減少だけでなく SGLT2 阻害剤による近位尿細管のブドウ糖再吸収抑制のため近位尿細管周囲の線維細胞の余剰エネルギーによる過剰エリスロポエチン産生に伴う造血能亢進が関与⁸⁾していると推測される。

一方、腎機能に対しては eGFR については SGLT2 阻害剤投与後に糖尿病に随伴する hyperfiltration は是正されたが、時間経過とともに投与前値に復した。着目すべき点は6症例に認めていた顕性尿中アルブミンが改善した点である。この機序については SGLT2 阻害剤投与によってブドウ糖と同時に Na も過剰排泄され腎マクラ緻密斑部位での TGF (tubuloglomerular feedback) 機構作働による輸入細動脈収縮と RAS (Renin Angiotensin System) 系システム抑制による輸出細動脈拡張に伴う糸球体内圧低下の結果、糸球体からの蛋白漏出量が減少したと推測される。従って本剤には耐糖能改善のみならず心・腎に対する臓器保護作用が確認された。海外では心臓に対する本剤の作用について

CANVAS 試験⁹⁾があり SGLT2 阻害剤の1つである Canagliflozin が心血管病予防に有効であったとの報告や血糖降下作用とは独立した蛋白尿減少作用が報告されている⁷⁾。

本邦では2014年より SGLT2 阻害剤が登場したが SGLT2 阻害剤の適正使用に関する Recommendation¹⁰⁾により未だ十分に普及していない。確かに糖尿病治療の第一選択肢は運動療法+食事療法、薬剤ではメトホルミンである事は論を俟た

ない。しかし SGLT2 阻害剤の持つ耐糖能改善、肥満是正のみならず血圧低下作用、脂質改善作用、尿蛋白低下作用を有し心血管合併症を予防し得る点^{11,12)}、そして膵β細胞疲弊防止、臓器保護作用を有する点を勘案すれば糖尿病罹患歴が長く合併症を抱える患者において心・腎保護作用を期待できることから適応を満たせば既存治療薬に代わる治療薬となる可能性もあると考えられた。

文 献

- 1) 平成24年国民・健康栄養調査
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>
- 2) 井上 啓, 春日誠人. 2型糖尿病の成因における最近の話題—過栄養・肥満と慢性炎症—. 最新医学 69: 19-24, 2014
- 3) Wilding JP, Woo. V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses efficacy and safety over 2 years. Diabetes, Obesity and Metabolism 16: 124-136, 2014
- 4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al: Empagliflozin. Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373: 2117-2128, 2015
- 5) 長見晴彦. 選択的 SGLT2 阻害剤ダパグリフロジンを投与した65歳未満2型糖尿病患者における有効性と安全性について. 島根医学. 35(2): 42-48, 2015
- 6) 長見晴彦. 高齢者(65歳以上)2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの使用経験—その効果, 安全性, 副作用の観点からの検討—. 医学と薬学. 72(4): 731-745, 2015
- 7) Hiddo J.L, H, MehulD, Meg J et al: Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycaemic effects. J Am Soc Nephrol 28: 123-130, 2016
- 8) Lambers H HJ, de Zeeuw D, Wie I et al: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Obes Metab 15: 853-862, 2013
- 9) Bruce N MB, Viado P. M, Kenneth W. M et al: optimizing the analysis strategy for the CANVAS program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. Diabetes Obes Metab 1-10, 2017
- 10) 日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」から
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>
- 11) Bolinder J, et al: Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control of metformin. J Clin Endocrinol Metab 97: 1020-31, 2012
- 12) 麻生好正. 日本人肥満2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの効果. Prog Med 36: 1111-1120, 2016