



院長コラム～ SGLT2阻害薬（期待の糖尿病薬）～



SGLT2(sodium-glucose cotransporter-2)阻害薬は、インスリンの分泌促進によらない新しい機序の経口血糖降下剤であります。Naとグルコースの共役輸送体を阻害して、腎臓の近位尿細管でのグルコース再吸収を抑え、尿糖排泄を促進し、血糖値を下げます。これにより持続高血糖による糖毒性が解消し、インスリン抵抗性が改善するため、膵臓β細胞の温存に寄与することが期待されています。さらに、体重減少作用、脂肪肝改善作用、血圧低下作用、脂質代謝改善作用、尿酸低下作用、アディポネクチン上昇作用など身体に良い作用が報告されています。しかし「尿糖が出過ぎて低血糖症状がおきるのでは?」「尿糖が増加し、尿路感染症の危険はないか?」「尿糖とともにNaが排出されるので脱水にならないか?」などの懸念が指摘されてきました。

SGLT2阻害薬との因果関係が否定できない重篤な副作用が出現したので日本糖尿病学会から「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」が公表されました。

- 1) インスリン分泌促進薬と併用する場合には低血糖に十分留意すること
 - 2) 75歳以上の高齢者、65歳以上で老年症候群のある場合には慎重投与すること
 - 3) 脱水予防の対策を講ずること
 - 4) 全身倦怠、悪心嘔吐、体重減少を伴う場合にはケトアシドーシスの可能性を考えて血中ケトン体を確認すること
 - 5) 薬疹を疑わせる皮膚症状が認められたら速やかに中止すること
- などが挙げられていました。そのため、SGLT2阻害薬の使用は慎重にならざるをえなくなりました。

当院では、高血糖状態にある人に糖毒性を解消する目的で短期間のみ使用したり、他の薬剤でコントロール不良な人に使用したりと慎重に投与していました。

2015年に、SGLT2阻害薬のうちEmpaglifloineの心血管イベントに対する効果を見た大規模臨床試験の結果がEMPA-REG OUTCOMEとして発表されました。

- 1) 心不全による入院を35%減少
- 2) 心血管イベントによる死亡を38%減少
- 3) 全ての原因による 総死亡を32%減少など極めて良好な結果であり、驚愕をもって向かえられました。(右ページへ)

その後、循環器専門医を中心にSGLT2阻害薬が使われ始め、現在では糖尿病専門医も積極的に使うようになり、様々な良好な結果が報告されています。

腎機能低下例では、糸球体濾過率が低下しているため、SGLT2の効果が減弱し、良い適応ではないとされてきましたが、SGLT2阻害薬が腎症の進展を抑制するとの報告があります。腎臓には尿細管糸球体フィードバック機構があります。これは遠位尿細管起始部にある「マクラデンサ」が遠位尿細管を通る原尿中の塩化ナトリウムをモニタリングして糸球体濾過量を一定に調節する機構です。糖尿病の方ではSGLT2の発現が増加し、近位尿細管でのグルコースとNaの再吸収が増加しています。尿細管内のNaが減少するためマクラデンサに到達するNaが減少します。Naの減少により輸入細動脈が拡張することによって糸球体内圧が上昇して腎症が進展します。SGLT2を阻害することで、近位尿細管でのグルコース、Naの再吸収が減少します。尿細管内のNaが増加するので、マクラデンサに到達するNaが増加し、輸入細動脈が調節されるので糸球体内圧が下降して腎症が抑制されることとなります。腎機能障害のある症例にもSGLT2阻害薬の適応が広げられようとしています。

SGLT2阻害薬の内服によりヘマトクリット値が上昇することが知られており、脱水と関係し脳梗塞のリスクになることが危惧されてきました。実際は、そうではなく、エリスロポエチン(EPO)産生が増え赤血球造血が促進されるためであることが分かりました。EPOは腎臓の尿細管周囲に存在する神経提由来の繊維芽細胞から作られている。尿細管に障害が加わると尿細管周囲の繊維芽細胞が悪玉の繊維芽細胞に形質転換してEPO産生能を失う。SGLT2阻害薬を投与すると、近位尿細管で糖の再吸収が阻害されるので、近位尿細管を休めることになり、尿細管周囲の繊維芽細胞が健全な状態に戻り、EPO産生能が回復すると説明されています。

このようにSGLT2の生体にとって良好な機序が明らかになるとともに、使用頻度が増えてきました。第一選択薬として使用しても良いと主張する専門医もいます。しかし、強引に尿に糖を排出する薬でありますので、遠隔成績を注意深く見ていく必要があると考えます。