SGLT2阻害薬

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科主任教授
宇都宮　一　典
（聞き手　山内俊一）

SGLT２阻害薬についてご教示ください。

腎性糖尿で100g/dL以上の人では少しFanconi腎症などが増える報告があるそうです。どの程度の割合で起こるのか、また尿糖度別にみたらどうかご教示ください。

＜大阪府開業医＞

山内　宇都宮先生、SGLT２阻害薬は作用も副作用もよく知られてきている薬剤ですが、メカニズム的にはこういった障害もありうると考えていいのでしょうね。

宇都宮　この薬の腎臓に対する作用は私もたいへん興味を持っています。ただ、Fanconi症候群のようなかたちになるかどうかについては、動物実験のレベルでも報告はありません。しかし、尿中アミノ酸排泄がどうなるか、あるいはカルシウムやリンといったミネラルはどうかといったことについては、まだ十分な検討がなされていませんので、これらの点については今後注意が必要であろうと考えています。

山内　いずれにしても、腎臓への影響という意味では、過去の糖尿病の薬の中では断トツに大きいと考えてよいわけですね。

宇都宮　これまでの薬剤とは異なり、腎臓を標的として、高血糖の是正と体重の減少を図る薬剤ですので、腎臓に対する直接効果ということについては非常にユニークな薬剤です。

山内　本日は、SGLT２阻害薬の腎臓への影響にフォーカスを当ててお話をうかがいたいのですが、幾つかあると思われますので順番にお願いできますか。

宇都宮　まずは腎血流の問題です。高血糖になって最初に起こる現象は、糸球体の濾過圧の上昇、すなわち糸球体過剰濾過という現象です。これは腎

症の最初のステップと考えられており、特に１型糖尿病では非常に大きな意味を持っています。そこで糖尿病モデル動物、あるいは１型糖尿病の患者さんにSGLT２阻害薬を投与してGFRの変化を見てみると、それが低下して、糸球体過剰濾過が是正されるといったことが報告されています。

山内　１型ということは、２型は違うのでしょうか。

宇都宮　これは非常に問題でして、１型のように糖尿病発症のごく早期に上昇するGFRを是正することは間違いないのです。ところが、２型糖尿病の場合にはすでに腎硬化症が背景にあって、GFRが正常であったとしても、ネフロンが一部やられていて、残存ネフロンが頑張っていてGFRを維持している状態、すなわち代償的な過剰濾過が起きている可能性があります。この過剰濾過をSGLT２阻害薬が抑制しますと、GFRが一時的に低下する現象が起きることになり、これは治験段階でも確認されています。

山内　それが一時的、一過性であればよいのですけれども、万が一少し長引いてしまうと厄介かもしれませんね。

宇都宮　そういうことですね。今までの治験成績を含めまして、GFRの変化を見てみますと、GFRが60を超えていればだいたい１カ月以内ぐらいで下がったものが元に戻っています。しかし、GFRが60を切る、あるいは45を切るようですと、１回低下したものがなかなか元に戻っていないように見えるのです。これは要注意だと思います。

山内　そのあたりを注意しながら、eGFRを測定することになりますか。

宇都宮　そうなります。eGFRは簡単に計算できるようになりましたので、クレアチニンの変化、eGFRの変化を特に長期的に見ていく。GFRが60を切った方、特に高齢者ですが、本来適応になりにくいのですが、特にそういう方たちについては慎重に見ていく必要があるかと考えています。

山内　eGFRが低い方に対しては使用への注意が喚起されていますね。

宇都宮　GFRが低下しますと、本剤自体のA1cを下げる力も低減しますので、GFRが45を切りますと、本剤はお勧めできないことになります。

山内　血流変化がまず第一に注意すべき問題だということで、次はどんな問題がありますか。

宇都宮　今注目されていますのはナトリウムの再吸収の問題で、近位尿細管で本剤がブドウ糖の再吸収とともにナトリウムの再吸収をブロックすることから、本剤の降圧効果とそのメカニズムが注目されています。ただ、尿中へのナトリウム排泄は本当に一過性で、１週間内外で元に戻ります。ですから、本剤の降圧効果は必ずしもナトリウムの変化だけではなさそうです。

ただ、問題はこれに利尿剤が併用さ

れた場合に、脱水が助長されるのではないかといった懸念で、例えばサイアザイド系の利尿剤は遠位尿細管におけるナトリウム排泄を促進しますけれども、SGLT２阻害薬服用下では、おそらく遠位尿細管のナトリウムの再吸収が増えてきます。それをサイアザイド系でブロックしますと、降圧効果は強く出る可能性がありますが、脱水を助長する可能性もあります。実際、重篤な副作用例が利尿剤との併用で起きていますので、これは要注意です。

山内　特に循環器畑の先生方がお使いになるときには、つい併用ということが起こりうるような気がします。

宇都宮　実際に重篤な有害事象あるいは死亡に至った例を見ますと、利尿剤との併用、サイアザイドあるいはループ利尿剤の併用例に多く起きているように見えます。

山内　結局、それに絡むかたちになるかもしれませんが、脱水との関係も出てきますね。

宇都宮　そうなりますね。一過性にGFRが低下する一つの原因としては、脱水も関係している可能性はあるわけですから、その予防のために、飲水を促すことが必要になります。

山内　確かに脱水で事故がやや多いというのははっきり出ているので、注意すべきではありますけれども、いろいろなマーカーがありますが、脱水の目安としてはどういったものに注目されますか。

宇都宮　これには非常に難しい問題がありまして、まず口渇感が挙げられますが、口渇感はだいたい１カ月内外で消えることが多いようです。ある意味では慣れてしまうのです。それでよいかとなりますと、逆にこれは問題で、ヘマトクリットを見ていくと、ヘマトクリットの上昇は本剤の服用中、持続しています。口渇感がなくなったといっても、循環血漿流量が減ったことに対して代償機転が働くようなかたちになるのです。ですから、やはり循環血漿流量自体は減少していて飲水を促すことになりますが、それが適切になされているかどうかを評価するために、私はヘマトクリットと血清のナトリウムを一緒に確認することが大切ではないかと考えています。

山内　ナトリウムですね。脱水とナトリウムとの関係といったあたりを少しうかがいたいのですが。

宇都宮　ヘマトクリットが上がって、ナトリウムが基準値内にあれば、水分が適切に取られていると考えていいと思います。ただ、ヘマトクリットとナトリウムが一緒に上がった場合には、これは脱水状態です。一方、脱水にはナトリウムが下がるものがあります。これはレニン-アンジオテンシンⅡ系の活性がうまく働かない場合、特に高齢者の場合に起こります。

もう一つ重要な点はACE阻害薬、

ARB等のRAS系の阻害薬が随分処方されています。ですから、ヘマトクリットを見て、ナトリウムが落ちた場合には、ナトリウムが下がる脱水の可能性がありますので、ACE阻害薬やARBの処方をまずやめていただくことが大切だろうと考えています。

山内　むしろARBをやめたほうが全体としてはバランスが取れると考えてよいのでしょうか。

宇都宮　その可能性があるということです。

山内　このあたりはまだ今後検討していかないと難しいところですね。ただ、いずれにしてもナトリウムが大事なマーカーだということは間違いないのですね。

宇都宮　私はそう考えています。飲水が適切になされているかどうかを評価するために、ヘマトクリットとナトリウムのコンビネーションはぜひご注目いただきたいと考えています。

山内　今少しお話もありましたが、高齢者で、この薬は少し注意したほうがいいというのも、そのあたりから出てきていると考えてよいのでしょうね。

宇都宮　そうですね。高齢者の場合には口渇感をあまり感じないようになっている方もいらっしゃる。また、体重が減り過ぎると、肥満であるけれどもサルコペニアが起こることもありますので、特に高齢者の場合にはこれらの点について注意して投与することが必要だろうと考えています。

山内　最後に、糖がいっぱい出てくることの遠位尿細管に対する影響はどうお考えですか。

宇都宮　これはなかなか興味深く、かつ大切な課題で、本剤によって遠位尿細管のブドウ糖に対する曝露が増えることから、遠位尿細管の障害が起きるのではないかといった懸念もあります。現在、動物実験などで検討されていますが、それとともに血糖が確実に下がるのが本剤の重要な特徴です。仮に遠位尿細管に対してブドウ糖の曝露が増えたとしても、確実に血糖が下がりますので、そのメリットが強く働けば、腎臓に対してはむしろいいということになります。今後、ヒトを中心としたデータを集積していくことが必要であろうと考えています。

山内　いずれにしても、供給が多いと排泄される糖も非常に増えるわけですから、この薬の場合、食事に特に注意していただくことが大事ですね。

宇都宮　大事です。本剤の服用時、３～６カ月ぐらいで体重の減少はプラトーに達するといわれています。そのとき何が起きているかというと、動物実験等で見てみますと、摂食量が明らかに増えている。ヒトでもこれが起きている可能性があります。そうしますと、食事療法をしなくてもいい薬ではありませんので、そこでもう一度食事療法を見直していただいて、たくさん

食べていないかといったことを、ぜひ注意していただきたいのです。

山内　本当に大事なポイントで、患者さんで、この薬をのんだら好きなだけ食べられると勘違いされる方が非常に多いので、これにはぜひ注意すべきですね。どうもありがとうございました。