

SGLT2阻害薬の効果と服用方法

自治医科大学腎臓内科講師

増田 貴博

(聞き手 山内俊一)

SGLT2阻害薬の効果、服用方法についてご教示ください。

SGLT2阻害薬もかなり普及してきました。添付文書や諸情報からも解消しきれていない点について質問です。副作用で同剤の利尿作用による脱水が挙げられています。一方、飲水量による効果の変化はあるのでしょうか。すなわち同剤を服用しているときに、より多くの飲水をしたほうが排泄されるグルコースの量が増えるようなことはあるのか、強制的に利尿が行われるのであまり変化はないのでしょうか。6種のSGLT2阻害薬の添付文書によると、いずれも4～6時間程度で血中濃度（血漿中未変化体の血漿中濃度）は半減しています。効果が24時間継続するのでしょうか。用法・用量については一部を除いて朝食前後の服用を指定していますが、1日1回なら最も熱量の多い食事（夕食が多いと思われる）の前後が推奨されるべきではないか、あるいは現在認められていませんが、毎食前後の服薬のほうが効果的ではないかと考えました。

＜東京都開業医＞

山内 増田先生、このSGLT2阻害薬は尿をたくさん出してしまうのですが、利尿作用があるとみてよいのでしょうか。

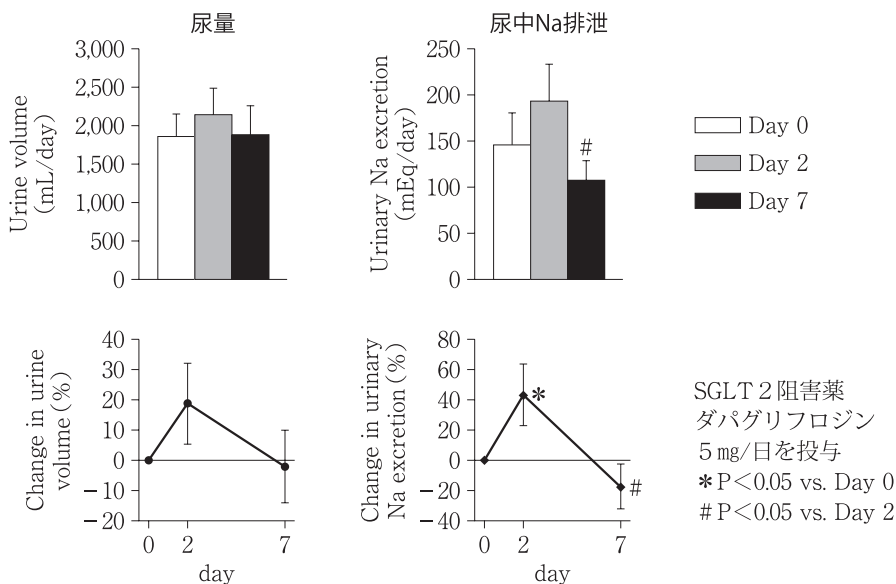
増田 SGLT2阻害薬に利尿作用はあるといえます。私たちやほかの施設からの報告で、糖尿病患者さんにSGLT2阻害薬を投与したときには、だいたい2～3日目ぐらいをピークに尿量増

加作用があって、多くの報告では1週間後ぐらいには元のベースの状態に戻るという報告があります。

山内 わりに短いともいえるのですか。

増田 そうですね。私たちの検討では、体液貯留がある糖尿病患者さんに、自由飲水下でSGLT2阻害薬を投与したところ、意外にも2日目ぐらいで尿

図1 体液貯留を伴う糖尿病患者へのSGLT2阻害薬投与は、短期的に尿量・尿中Na排泄量を増加させる



Masuda T, Ohara K et al. POJ Diabetes Obes 2017

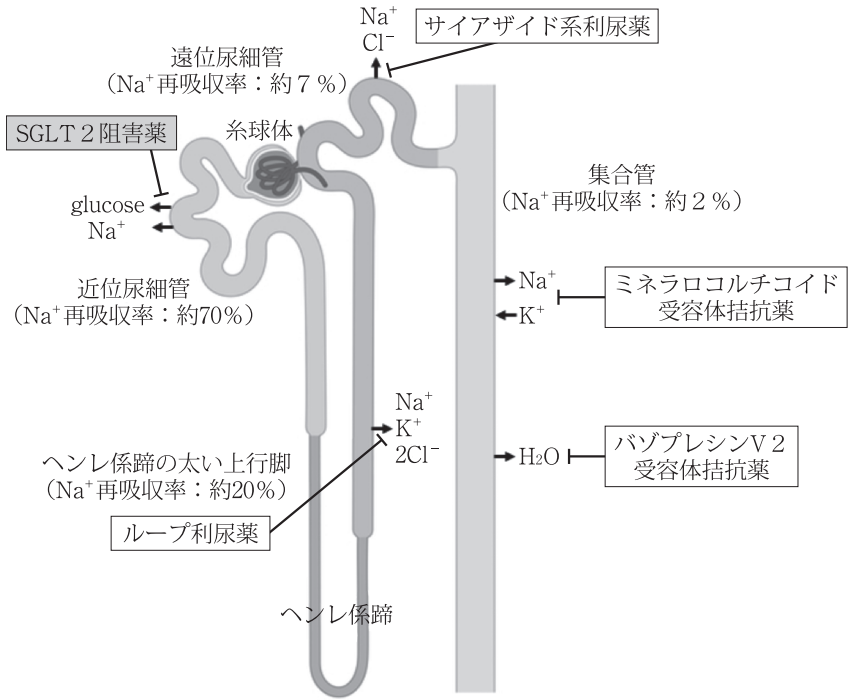
量がピークアウトして、1週間後には投与を開始する時点と同じぐらいになったというような結果(図1)で、似たような報告が国内からほかにも出ています。ただ、中には肥満の患者さんに投与した場合に、半年ぐらいずっと利尿作用が続いたという報告もあるので、必ずしも一致した短期的な利尿作用ということばかりではないのですが、私たちの経験ではそういう結果が出ています。

山内 利尿作用というのを規定するものなかなか難しいところがありまし

て、これは糖をどんどん出してしまいうから、水も一緒に引っ張っていくというイメージの利尿なのですが、場合によっては、糖が関与しないような利尿作用もあるとみてよいのでしょうか。

増田 はい、そうだと思います。SGLT2という輸送体は腎臓の近位尿細管に発現しているのですが、本来の働きとしてはグルコースだけでなく、ナトリウムも尿細管細胞内に再吸収するという働きがあります。そのSGLT2を阻害するという事は、グルコースだけでなく、ナトリウムも尿細管の

図2 SGLT2阻害薬と主な利尿薬の作用部位



(増田貴博、腎臓専門医のための診療Q&A 改変)

下流のほうに増やすと考えられます(図2)。実際、私たちの検討で患者さん、あるいは動物にSGLT2阻害薬を投与した際、グルコースだけでなく、ナトリウムも尿中に排泄が増加しました。つまり、いわゆるグルコースによる浸透圧利尿作用だけでなく、ナトリウム利尿作用という要素もあり、この2つによる利尿作用があると考えられます。

山内 その場合、利尿作用の結果ということにもなりますが、脱水ですね、このあたりに関してどういったことがわかっているのでしょうか。

増田 SGLT2阻害薬は利尿作用がありますが、当初懸念されていたほどの脱水の危険性は低いのではないかと最近わかってきました。どうして脱水が少ないかですが、糖尿病患者さん、あるいは動物での私たちの検討結果で

は、まず糖尿病で体液貯留状態にある患者さんにSGLT2阻害薬を投与したときに、先ほどもお話ししましたように、短期的には利尿作用がありますが、その後は自然に利尿作用が抑えられます。まだ数は少ないのですが、その後1年間フォローした患者さんもいました、そういった患者さんでは体液貯留が改善した状態のまま1年間維持できたというデータがあります。

海外からの最近の報告では、もともと体液貯留がない糖尿病患者さんにSGLT2阻害薬を投与したところ、投与3日目に少しだけ体液量は減少しましたが、1カ月後、3カ月後にはももとの体液、正常体液といえると思うのですが、そういった状態に戻って半年間維持できたという報告があります。

私たちが動物で検討をした結果では、普通のSDラットという、糖尿病ではない正常体液状態を維持できるラットにSGLT2阻害薬を投与したところ、尿量は増加しましたが、飲水量がそれに合わせて増加して、尿管の中での水の再吸収も増加して、過度に尿量が増加することが抑えられ、結果的に体液量が維持されたという結果も出ています。

山内 ネズミの実験ですので、ヒトでどうかというのはともかくとして、意外に尿量が増えていない可能性もあることになりませんか。

増田 この部分に関しては、先ほど

もお話ししましたように、糖尿病の患者さんでの報告でも、私たちは短期的に、それをサポートする結果もあります。一方では長期間にわたって利尿作用が持続するという患者さんもいて、その辺はどういった違いがあるかはわからないのです。少なくとも体液貯留状態を正常というか、適正な体液量に改善させた後は、そのまま体液量がひたすら減少してしまうことが少ない薬であるという印象を持っています。

山内 独特の利尿作用ということで、メカニズムに関してはまだこれからということもあると思うのですが、質問に戻りますと、飲む水をどんどん増やしていったらどうなるのだろうか。このあたりはいかがでしょう。

増田 糖分を含まない水分量を多くした場合には、SGLT2阻害薬としての血糖降下作用、尿中へのグルコースの排泄量はおそらく大きくは変わらないのではないかと思います。その理由として、私が留学していたアメリカのカリフォルニア大学のバロン先生の研究室での実験結果で、SGLT2阻害薬を投与したときの尿中のグルコースの排泄量というのは、糸球体で濾過されたグルコースの量に比例する。糸球体で濾過されるグルコースの量というのは血糖によって規定されるので、腎機能が同じ状態であれば、血糖が高くなれば単純に尿中にグルコースがたくさん排泄されますが、血糖が変わらな

れば、おそらく尿中へのグルコースの排泄量は増えないと思います。ですから糖分を含まない水をたくさん飲んでも、おそらくはグルコースの排泄量は増えないと考えられますが、実際には検証していないのでわかりません。

山内 臨床現場からは、この薬剤では半年から1年かかって、せつかく下がった血糖がまた少しリバウンドぎみに上昇してくるとの指摘が比較的多いのですが、こういった原因にも多少は絡むものなのでしょうね。

増田 確かに大規模臨床試験でも長期的に血糖の、いったんHbA1cが下がったものがリバウンドでまた上がってしまうということが報告されています。持続的、長期的な血糖コントロールという意味では少し難しい面もあるかと思うのですが、大規模臨床試験での結果は、血糖がリバウンドしているにもかかわらず、心保護効果や腎保護効果が維持されるということで、何とも不思議で、興味深いところです。私たちはその部分に利尿作用と、それに合わせた適度な体液コントロールがもしかしたら関係しているのではないかと考えています。

山内 最後ですが、血中の半減期は

SGLT2阻害薬の中でも種類により、かなり幅があるように思うのですが、こういったものは各薬剤の効果に影響を与えているのでしょうか。

増田 今、国内で使われているSGLT2阻害薬の添付文書では、基本的に朝の1回投与ということになっています。それで24時間の血糖コントロールが維持できるのかという点につきましては、国内からの検討で、持続的な血糖モニタリングで、朝に飲んだ後、朝食後、昼食後、夕食後で、いずれにおいても食後高血糖が改善しました。さらに、夜間就寝中の血糖については100~150 mg/dLぐらいで、それほど下がり過ぎず、高すぎずというところで安定していたという報告があります。添付文書にあるように、1日1回、朝の内服で、血糖は24時間にわたってコントロールできるのではないかと思います。

山内 現時点では特に、例えば夕食が非常にリッチだから、そこに合わせて使うということまでは、あまり考えなくてもいいですね。

増田 そうですね。面白い点ではありますが、今のところは朝1回で大丈夫かと思っています。

山内 ありがとうございます。