



SGLT2 阻害薬投与前後の血糖ならびに尿量変化について

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之

● 要約

近年開発された sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、尿中へのグルコースの排泄を促進することにより血糖低下作用を示す経口糖尿病治療薬として広く使用されており、血糖コントロールの改善ならびに体重減少効果が認められている。糖尿病にみられる症状として頻尿があるが、頻尿は同剤の一般的な副作用としても知られ、夜間の睡眠を妨げる要因となる可能性がある。そのため、SGLT2 阻害薬の頻尿への影響を把握することは重要であると考えられるが、SGLT2 阻害薬の薬物動態を考慮した検討はなされていない。そこで、入院治療中の 2 型糖尿病患者に対してトホグリフロジンを投与し、投与前後における血糖、尿量および排尿回数の変化を検討した。その結果、尿量および排尿回数の増加が認められたものの、夜間における増加は日中に比べ少なく、血糖値を低下できることが明らかになった。この結果は、トホグリフロジンの半減期の短さが反映されていると推察され、トホグリフロジンは夜間の尿量および排尿回数の増加と、それによる睡眠の影響を比較的少なく抑え、血糖コントロールの改善を図ることができる薬剤であることが示唆された。

Key words : sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬, トホグリフロジン, 頻尿, 尿量, 排尿回数

I. はじめに

SGLT2 阻害薬は、腎系球体で濾過されるグルコースの再吸収を担う輸送体である SGLT2 を選択的に阻害し、近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を抑制し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる。その一方で、作用機序に由来する頻尿は SGLT2 阻害薬の一般的な副作用であり、そのために睡眠が妨げられ、服用を中止せざるを得ない例も経験される。

もともと糖尿病患者では、尿糖による浸透圧利尿作用から夜間頻尿を起こしやすい。糖尿病患者に対するアンケート調査では、70%以上の患者が夜間に排尿し、その頻度は62%が1～2回、18%が3回以上と回答した¹⁾。そのために糖尿病患者は就寝前の飲水を控える傾向があるが、尿量の増加を認め

可能性がある。Framingham 研究では、脳卒中の発症は早朝から午前中にかけて高まることが明らかにされている²⁾。SGLT2 阻害薬の市販後副作用報告には、脱水に関連する脳梗塞を含む血栓、塞栓症などが寄せられており、その増加が懸念されている。これらのことより、SGLT2 阻害薬投与症例において、尿量、排尿回数の増加が患者の日常生活にどの程度影響を与えるかは、糖尿病治療の継続とそれによる生命予後をも左右し得ることから重要であると考えられる。

本試験では、2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬投与時における血糖、尿量および排尿回数の増加量や時間帯による影響度の違いを把握することを目的に、トホグリフロジン追加投与による血糖、尿量および排尿回数の変化を検討した。

II. 方 法

本試験の対象は、当院に入院中の2型糖尿病患者36例である。それまでの糖尿病治療は変更せずに継続し、トグリフロジン20 mgを朝食前または朝食後に10日間追加投与した。尿量の測定は、トグリフロジン投与前の3日間および投与7～10日目の3日間に連続で採取し行った。24時間の蓄尿量は午前5時～翌日午前5時までの24時間ごと、また、時間帯別の尿量変化を検討するため、5～13時、13～21時、21～5時の3分割でも蓄尿、採取を行った。採取した検体の各尿量および排尿回数を測定し、投与前後における3日間の平均値を算出した。また、血糖降下作用も合わせて確認した。

患者背景を次に示す。年齢 55.5 ± 14.8 歳、男女比19/17例、BMI 27.8 ± 4.4 kg/m²、糖尿病罹病期間 7.0 ± 5.2 年、トグリフロジン投与前空腹時血糖値 158.0 ± 25.5 mg/dL、同朝食後2時間血糖値 293.2 ± 52.8 mg/dL、同HbA1c 8.1 ± 1.4 %、トグリフロジン投与前治療薬はDPP-4阻害薬22例、ビグアナイド薬16例、 α -グルコシダーゼ阻害薬8例、スルホニル尿素薬7例、インスリン6例であった。

尿量のデータは平均値±標準偏差(SD)または平均値、血糖値のデータは平均値±標準誤差

(SE)で表示した。統計学的評価はt検定を用いて検定し、有意水準は5%とした。

III. 結 果

1) 血糖の変化

トグリフロジン投与前後における血糖値の変化量は、朝食前空腹時血糖値が 158.0 ± 25.5 mg/dLに対し -6.0 ± 2.8 mg/dL、朝食後2時間血糖値が 293.2 ± 52.8 mg/dLに対し -20.1 ± 10.0 mg/dLで

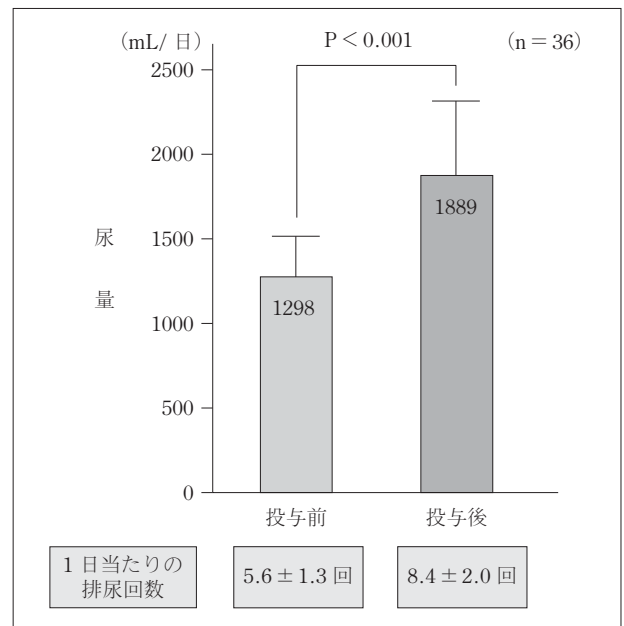


図1 トグリフロジン投与前後における尿量の変化

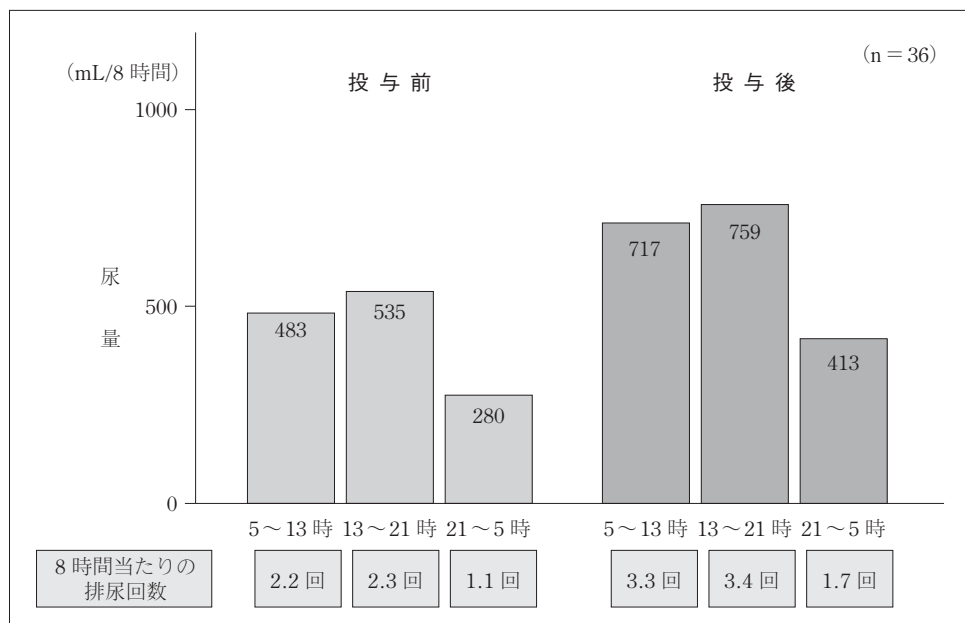


図2 時間帯別の尿量の変化

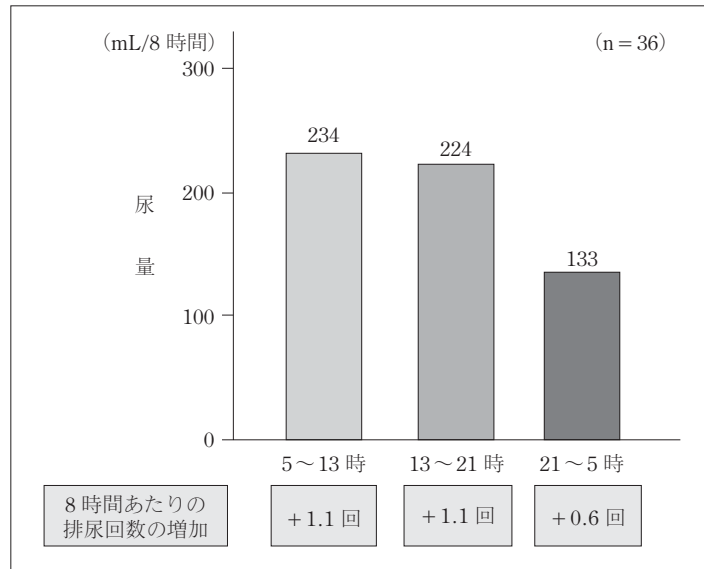


図3 時間帯別の尿増加量

あり、いずれもトグリフロジン投与時は非投与時に比べ有意な低下が認められた ($P < 0.001$, t 検定)。

2) 尿量の変化

トグリフロジン投与前後における尿量は、投与前 $1,298 \pm 241$ mL/日から投与後 $1,889 \pm 437$ mL/日へと増加し、投与前後において有意差が認められた ($P < 0.001$, t 検定)。

1日当たりの排尿回数は投与前が 5.6 ± 1.3 回、投与後は 8.4 ± 2.0 回へ増加した (図1)。

3) 時間帯別の尿量の変化

トグリフロジン投与前後における時間帯別の尿量を比較すると、5~13時では投与前 483 mL、投与後 717 mL、13~21時ではそれぞれ 535 mL、759 mL、21~5時では 280 mL、413 mLであった。同様に、8時間当たりの排尿回数は、5~13時では投与前 2.2回、投与後 3.3回、13~21時では 2.3回、3.4回、21~5時では 1.1回、1.7回であった (図2)。

さらに、尿量の変化量について検討すると、5~13時では +234 mL、13~21時では +224 mL、21~5時では +133 mL と、いずれの時間帯も増加しているものの、21~5時の時間帯における増加量は最も少なかった。同じく排尿回数の増加は、5~13時で 1.1回、13~21時で 1.1回であったのに対し、21~5時では 0.6回の増加にとどまった (図3)。

表1 SGLT2 阻害薬の半減期

薬剤名	T _{1/2} (h)
トグリフロジン ^{a)}	5.40
ダパグリフロジン ^{b)}	13.8
カナグリフロジン ^{c)}	13.1
イブラグリフロジン ^{d)}	14.97
エンパグリフロジン ^{e)}	10.2
ルセオグリフロジン ^{f)}	11.2

a) 承認時審査資料より作成

b) Obermeier M, et al: Drug Metab Dispos. 38: 405-14, 2010 より作成

c) DrugBank HP (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB08907>) より作成

d) スーグラ[®]錠添付文書 [2016年6月改訂 (第7版)] より作成

e) 4th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy), 8-11 November 2012, Barcelona, Spain での報告より作成

f) ルセフィ[®]錠添付文書 [2016年6月改訂 (第5版)] より作成

IV. 考 察

トグリフロジン 20 mg を朝1回投与することで、日中の尿量は増加するものの、夜間の尿量増加はわずかにとどまり、服用患者の夜間就寝中のQOLを損なうことは少ないことが示唆された。

トグリフロジンはSGLT2阻害薬のなかでは半減期が5.4時間と最も短く (表1)、健康成人に対する朝1回単回投与試験でも、夜間の尿糖排泄は少ないことが示されている³⁾。本試験において、日中に比べ、夜間の尿量増加が少なかったことは、トグリフロジンの半減期が短いことによると推察される。

SGLT2 阻害薬の泌尿器科に関する有害事象としては、頻尿のほか尿路感染症および性器感染症の頻度を増加させることが指摘されており、SGLT2 阻害薬を使用する上での課題となっている。これについては、尿路感染症モデルマウスを用い、トホグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジンの3剤の影響を検討した報告⁴⁾が参考になる。この報告によると、各 SGLT2 阻害薬を投与後、ダパグリフロジンおよびカナグリフロジンは24時間後まで尿糖を増加させたのに対し、トホグリフロジンは12時間後までの増加にとどまった。また、腎臓中の生存細菌数の比較において、そのコロニー数はダパグリフロジンおよびカナグリフロジンは有意に増加したが、トホグリフロジンおよびプラセボでは有意な増加は認められず、尿糖とコロニー数の増加には相関が認められていた。よって、これらの結果を踏まえると、トホグリフロジンは他剤に比べ半減期が短いことにより、尿路感染症および性器感染症の頻度を他の SGLT2 阻害薬に比し抑制する可能性が

考えられる。

以上のことから、トホグリフロジンは夜間頻尿による睡眠の質の低下を最低限にとどめながら血糖コントロールの改善、体重減少効果をもたらし、患者の QOL の維持、および治療継続が期待できる糖尿病治療薬であると考えられる。

文 献

- 1) 加瀬浩之, 飯嶋寿江, 助川敦子, 他: 糖尿病患者における過活動膀胱に関する外来アンケート調査. *Prog Med.* **31**: 2473-9, 2011.
- 2) Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, et al: Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke.* **26**: 1343-7, 1995.
- 3) アプルウェイ[®]錠インタビューフォーム, サノフィ(株), 2016年10月改訂(第8版)(第I相単回投与試験に関する記載).
- 4) Suzuki M, Hiramatsu M, Fukazawa M, et al: Effect of SGLT2 inhibitors in a murine model of urinary tract infection with *Candida albicans*. *Diabetes Obes Metab.* **16**: 622-7, 2014.