



SGLT2阻害薬と経口GLP-1受容体作動薬が 血糖および血清Mgに与える影響の検討

川田クリニック

川田敏夫／須永朋子

Effects of SGLT2 Inhibitor and Oral GLP-1 Receptor Agonist on Blood Glucose and Serum Mg

Toshio KAWADA / Tomoko SUNAGA

Kawada Clinic

● 要旨

目的：SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジン（Luseo）と経口GLP-1受容体作動薬であるセマグルチド（Sema）の2型糖尿病患者の血糖および血清Mgに対する影響を検討すること。

方法：当院外来通院中の2型糖尿病患者で、LuseoあるいはSemaが投与され、投与前および投与後3カ月の血糖および血清Mgが測定できた患者を、それぞれ後ろ向きに解析した。

結果：対象患者は、Luseo投与患者41名、Sema投与患者105名であった。Luseo投与群において、HbA1cは $6.8 \pm 1.1\%$ から $6.6 \pm 0.9\%$ で有意な変化は認められなかったが、血清Mgは 2.25 ± 0.18 mg/dLから 2.35 ± 0.17 mg/dLへ有意に上昇していた。Sema投与群において、HbA1cは $6.9 \pm 0.8\%$ から $6.4 \pm 0.7\%$ へ有意に低下していたが、血清Mgは 2.44 ± 0.20 mg/dLから 2.42 ± 0.22 mg/dLで、有意な変化は認められなかった。

まとめ：SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジンは糖尿病患者のMg代謝のホメオスタシスを保っている可能性がある。SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬は、血糖コントロールの改善および糖尿病性腎症に期待できる薬剤である。しかし、GLP-1受容体作動薬である経口セマグルチドの腎保護作用機序に、血清Mgは関与していない可能性が示唆された。

Key words：2型糖尿病, SGLT2阻害薬, 経口GLP-1受容体作動薬, 血清Mg

1. はじめに

マグネシウム（Mg）は、体内に存在する電解質の1つであり、天然のカルシウム拮抗作用を有している。また、300種類以上の酵素の活性化する働きを有し、生体機能維持に不可欠な必須ミネラルの一つである。糖尿病患者のMg代謝では、糸球体過剰濾過や浸透圧利尿による尿中への排泄増加を介して慢性的Mg欠乏を生じやすく、血清Mg値は正常基準値以下～基準値内の低値を示すことが多い¹⁾。血

清Mg低値はCKD進行のリスク因子であり²⁾、透析患者、特に、透析導入の原疾患が糖尿病性腎症である透析患者の血管石灰化・冠動脈疾患の発症に、より強く寄与する³⁾ことなどが指摘されている。一方、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の両者は、メタ解析により腎保護効果が示されている⁴⁾。その作用メカニズムは多岐にわたると考えられる。そこで、本研究では、SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジン（Luseo）と経口GLP-1受容体作動薬であるセマグルチド（Sema）

表1 患者背景

	全症例 (n = 146)	Luseo 投与群 (n = 41)	Sema 投与群 (n = 105)
年齢 (歳)	66.3 ± 11.6	66.2 ± 12.0	66.4 ± 11.6
性別 (男 / 女)	96/50	27/14	69/36
HbA1c (%)	6.9 ± 0.9	6.8 ± 1.1	6.9 ± 0.8
体重 (kg)	65.0 ± 11.9	64.6 ± 13.7	65.1 ± 11.2
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 3.8	24.8 ± 4.8	24.9 ± 3.7
血清 Mg (mg/dL)	2.39 ± 0.21	2.25 ± 0.18	2.44 ± 0.20
UACR (mg/gCr)	66.2 ± 163.8	73.3 ± 184.7	64.3 ± 159.0
eGFR (mL/min/m ²) (n = 36)	72.6 ± 19.0	70.9 ± 23.3	73.2 ± 17.2

平均値 ± 標準偏差 (SD)

表2 投与前後における臨床パラメータの変化

	Luseo 投与群 (n = 41)				Sema 投与群 (n = 105)			
	投与前	3 カ月後	変化量	p 値	投与前	3 カ月後	変化量	p 値
HbA1c (%)	6.8 ± 1.1	6.6 ± 0.9	- 0.1 ± 0.7	p = 0.244	6.9 ± 0.8	6.4 ± 0.7	- 0.5 ± 0.6	p < 0.001
体重 (kg)	64.6 ± 13.7	63.4 ± 13.1	- 1.2 ± 2.2	p < 0.01	65.1 ± 11.2	63.3 ± 11.3	- 1.9 ± 1.9	p < 0.001
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 4.8	24.3 ± 3.8	- 0.5 ± 0.8	p < 0.001	24.9 ± 3.7	24.2 ± 3.6	- 0.7 ± 0.8	p < 0.001
血清 Mg (mg/dL)	2.25 ± 0.18	2.35 ± 0.17	0.10 ± 0.11	p < 0.001	2.44 ± 0.20	2.42 ± 0.22	- 0.02 ± 0.17	p = 0.350
UACR (mg/gCr)	73.3 ± 184.7	63.2 ± 139.4	- 10.1 ± 49.3	p = 0.358	64.3 ± 159.0	36.0 ± 60.4	- 28.3 ± 119.3	p = 0.141
eGFR (mL/min/m ²)	70.9 ± 23.3	70.0 ± 24.1	- 1.0 ± 10.5	p = 0.593	73.2 ± 17.2	71.8 ± 17.7	- 1.5 ± 8.8	p = 0.563

平均値 ± 標準偏差 (SD)

対応のある t- 検定

の、2型糖尿病患者の血糖および血清 Mg に対する影響を検討した。

2. 対象および方法

1) 対象および調査期間

2020年1月10日から2021年8月7日の間に当院外来通院中の2型糖尿病患者で、LuseoあるいはSemaが投与され、投与前および投与後3カ月の血糖および血清Mgが測定できた患者を、それぞれ後ろ向きに解析した。対象患者は、Luseo投与患者41名、Sema投与患者105名であった。

2) 調査項目

性別、年齢、体重、BMI、HbA1c、血清Mg、UACR、eGFR

3) 評価項目

i) 有効性

LuseoあるいはSema投与後3カ月のHbA1c、体重、BMI、血清Mg、UACR、eGFRの変化量について検討した。

ii) 安全性

LuseoあるいはSema投与前後の低血糖発現状

況、およびその他の副作用発現状況について検討した。

4) 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) で示し、投与時と投与3カ月後との間に有意差があるかどうかを対応のある t- 検定を用い、有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

3. 結 果

1) 患者背景

Luseo投与群およびSema投与群の患者背景の内訳を表1に示す。Luseo投与群では男性が65.9% (27例) と多く、平均年齢66.2 ± 12.0歳、HbA1c 6.8 ± 1.1%、体重64.6 ± 13.7 kg、BMI 24.8 ± 4.8 kg/m²、血清Mg 2.25 ± 0.18 mg/dL、UACR 73.3 ± 184.7 mg/gCr、eGFR 70.9 ± 23.3 mL/min/m²であった。Sema投与群では、男性が65.7% (69例) と多く、平均年齢66.4 ± 11.6歳、HbA1c 6.9 ± 0.8%、体重65.1 ± 11.2 kg、BMI 24.9 ± 3.7 kg/m²、血清Mg 2.44 ± 0.20 mg/dL、UACR 64.3 ± 159.0 mg/gCr、eGFR 73.2 ± 17.2 mL/min/m²であった。

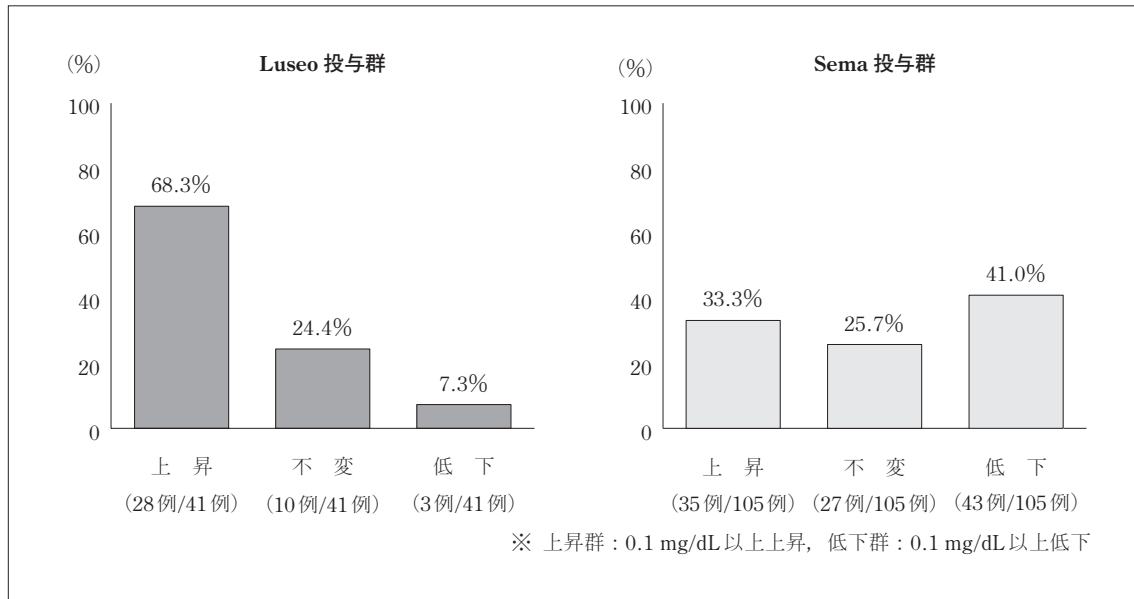


図1 投与前後における血清 Mg の変化割合

2) 有効性の評価

i) 投与前後における臨床パラメータの変化

Luseo および Sema 投与前後における臨床パラメータの変化を表 2 に示す。Luseo 投与群において、HbA1c は $6.8 \pm 1.1\%$ から $6.6 \pm 0.9\%$ で有意な変化認められなかった ($p = 0.224$) が、体重と BMI は、それぞれ 64.6 ± 13.7 kg から 63.4 ± 13.1 kg ($p < 0.01$)、 24.8 ± 4.8 kg/m² から 24.3 ± 3.8 kg/m² ($p < 0.001$) へと有意に低下した。血清 Mg は 2.25 ± 0.18 mg/dL から 2.35 ± 0.17 mg/dL へ有意に上昇した ($p < 0.001$)。UACR および eGFR は、それぞれ 73.3 ± 184.7 mg/gCr から 63.2 ± 139.4 mg/gCr ($p = 0.358$)、 70.9 ± 23.3 mL/min/m² から 70.0 ± 24.1 mL/min/m² ($p = 0.593$) と、有意な変化は認められなかった。Sema 投与群において、HbA1c は $6.9 \pm 0.8\%$ から $6.4 \pm 0.7\%$ へ有意に低下し ($p < 0.001$)、体重および BMI は、それぞれ 65.1 ± 11.2 kg から 63.3 ± 11.3 kg ($p < 0.001$)、 24.9 ± 3.7 kg/m² から 24.2 ± 3.6 kg/m² ($p < 0.001$) へと有意に低下した。血清 Mg は 2.44 ± 0.20 mg/dL から 2.42 ± 0.22 mg/dL で有意な変化は認められなかった ($p = 0.350$)。UACR および eGFR は、それぞれ 64.3 ± 159.0 mg/gCr から 36.0 ± 60.4 mg/gCr ($p = 0.141$)、 73.2 ± 17.2 mL/min/m² から 71.8 ± 17.7 mL/min/m² ($p = 0.563$) で、有意な変化は認められなかった。

ii) 血清 Mg の変化割合

Luseo および Sema 投与前後における血清 Mg 変化の割合を図 1 に示す。Luseo 投与により血清 Mg が 0.1 mg/dL 以上上昇、不変、0.1 mg/dL 以上低下した患者の割合は、それぞれ 68.3%、24.4%、7.3% であった。Sema 投与により血清 Mg が 0.1 mg/dL 以上上昇、不変、0.1 mg/dL 以上低下した患者の割合は、それぞれ 33.3%、25.7%、41.0% であった。

iii) 腎機能別血清 Mg の変化

Luseo および Sema 投与前後における腎機能別血清 Mg の変化量を図 2 に示す。各薬剤の投与前腎機能により、G1 期 (eGFR ≥ 90 mL/min/m²)、G2 期 (eGFR $60 \sim < 90$ mL/min/m²)、G3 + G4 期 (eGFR $15 \sim < 60$ mL/min/m²) に分け、投与前後の血清 Mg の変化を検討した。Luseo 投与群は、G1 期 / G2 期 / G3 + 4 期それぞれ、 2.18 ± 0.16 mg/dL から 2.28 ± 0.18 mg/dL ($p = 0.111$)、 2.28 ± 0.18 mg/dL から 2.36 ± 0.18 mg/dL ($p < 0.001$)、 2.30 ± 0.19 mg/dL から 2.38 ± 0.16 mg/dL ($p = 0.133$) と、投与前の腎機能にかかわらず、血清 Mg は上昇傾向であった。Sema 投与群は、G1 期 / G2 期 / G3 + 4 期それぞれ、 2.49 ± 0.18 mg/dL から 2.41 ± 0.18 mg/dL ($p < 0.05$)、 2.42 ± 0.21 mg/dL から 2.41 ± 0.24 mg/dL ($p = 0.458$)、 2.47 ± 0.16 mg/dL から 2.51 ± 0.18 mg/dL ($p = 0.358$)

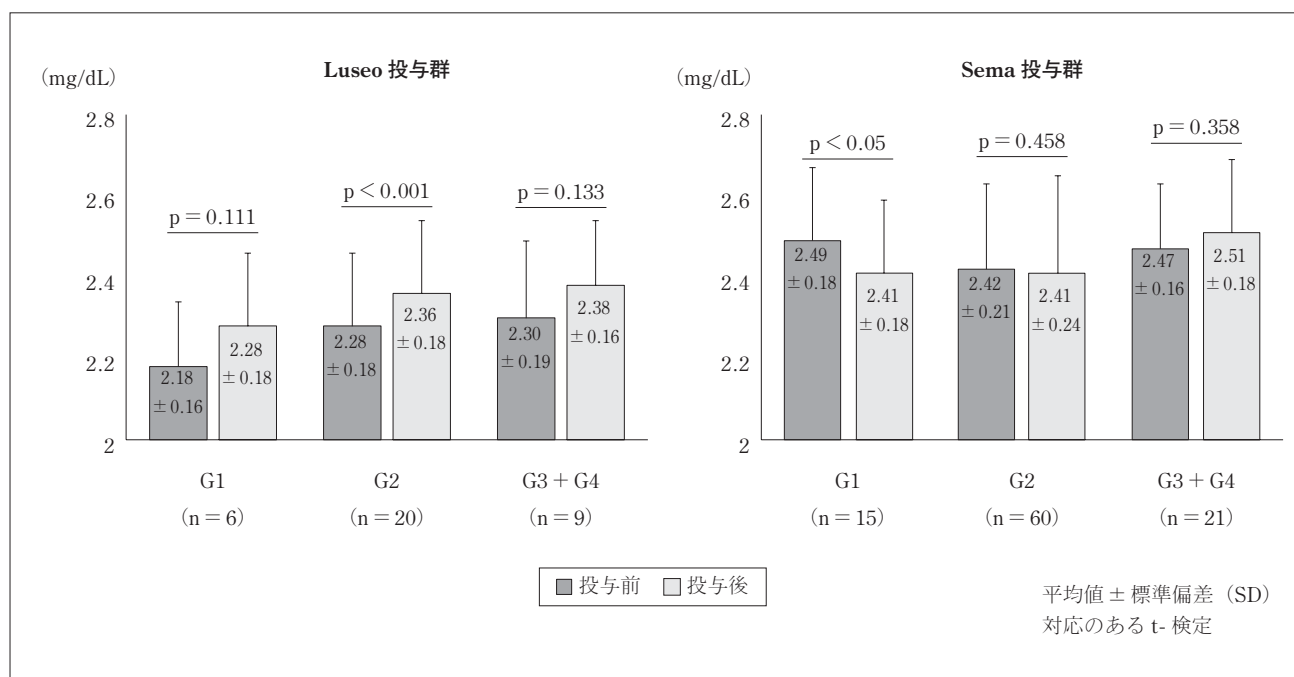


図2 腎機能別血清 Mg 変化量

へと変化し、血清 Mg の上昇傾向はみられなかった。

3) 安全性の評価

Luseo および Sema 投与 3 カ月間において、低血糖およびその他投与中止に至る副作用は認められなかった。

4. 考察

本研究では、SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジン (Luseo) と経口 GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチド (Sema) が、2 型糖尿病患者の血糖および血清 Mg に与える影響を検討した。その結果、Luseo では血糖値の有意な低下は認められなかった。この理由は、投与前に既に HbA1c が安定していた可能性もある。血清 Mg は上昇する傾向が認められた。一方、Sema では血糖値の有意な低下は認められたが、血清 Mg の上昇は認められなかった。

SGLT2 阻害薬は複数のメタ解析により血清 Mg を上昇させることが報告されている⁵⁾⁶⁾。今回、Luseo 投与後の血清 Mg は 0.10 mg/dL 上昇しており、既報と同様の結果であった。SGLT2 阻害薬が血清 Mg を上昇させる機序は十分に解明されていないが、腎臓において Mg 再吸収を増進させている可能性が考えられている。経口摂取された Mg は 30% 程度が腸管から吸収され、腎臓からは約 96% が再吸収される⁷⁾。腎臓における Mg 再吸収には、

claudin-16 や TRPM6/7, FXYD2 などのマグネシウムトランスポーターが関わっているが、SGLT2 阻害薬は TRPM6 を介した Mg 再吸収を増強させていると考えられる⁸⁾。

一方、GLP-1 受容体作動薬は、リキシセナチドの 8 週間投与において血清 Mg は変化していなかったと報告⁹⁾ されているが、筆者が調べた限り、GLP-1 受容体作動薬が血清 Mg に与える影響を検討した報告はほとんどなかった。

SGLT2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬は各種大規模臨床試験において腎保護効果が示されている⁴⁾。SGLT2 阻害薬の腎保護効果のメカニズムとして、尿管系球体フィードバック機構の是正による糸球体内圧の低下を中心に、様々な要因が提唱されている¹⁰⁾。GLP-1 受容体作動薬もナトリウム利尿を中心に、様々な腎保護効果のメカニズムが提唱されている¹¹⁾。また、昨年アメリカ腎臓学会より SGLT2 阻害薬の臨床使用の可能性のある患者として、低マグネシウム血症の患者も推奨された¹²⁾。SGLT2 阻害薬の血清 Mg 上昇作用が、初めて臨床的に期待された。

2 型糖尿病患者の血清 Mg は、健常者と比較して低い傾向にあり¹³⁾、血中 Mg の低下は糖尿病性腎症の発症¹⁴⁾ および CKD 進行のリスク因子²⁾ である。また、CKD 患者は血管石灰化を高頻度で合併して

いると報告されている¹⁵⁾。CKD患者において血管の石灰化が進む機序は不明な点も多いが、リン酸カルシウムのコロイド粒子(Calciprotein particle: CPP)が病変形成に寄与している可能性がある。CPPは本来その粒子径は小さく(primary CPP)、血液中に溶解した状態で存在している。しかし、高P血症や高Ca血症の環境下では径の大きい粒子(secondary CPP)へと変化する。このsecondary CPPは石灰化誘導能が高いことが知られており¹⁶⁾、Mgはprimary CPPからsecondary CPPへの移行を阻害することが明らかになっている¹⁷⁾。Sakaguchiら¹⁸⁾は、保存期CKD患者において、酸化マグネシウム投与が冠動脈石灰化の進行抑制に有用であることを示している。SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の両者は、様々な試験により腎保護効果が示されている。しかし本研究では、SGLT2阻害薬であるLuseoは血清Mgを上昇させ、経口GLP-1受容体作動薬であるSemaでは上昇していなかった。すなわち、GLP-1受容体作動薬の腎保護効果には血清Mgの上昇は関与していない可能性が示唆された。SGLT2阻害薬の血清Mgのホメオスタシスを保つ作用こそが、心腎連関へ影響を与える臓器保護メカニズムの一員であるという“マグネシウム仮説”を提唱したい。

本研究の限界としては、後ろ向き観察研究であるため、症例の選択にバイアスがかかっている可能性がある。また、単施設の研究であり症例数も少ないため、今後、さらに症例を集積し検討していく必要がある。

5. 結 語

SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジンは糖尿病患者のMg代謝のホメオスタシスを保っている可能性がある。SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬は、血糖コントロールの改善および糖尿病性腎症に期待できる薬剤である。しかし、経口GLP-1受容体作動薬である経口セマグルチドの腎保護作用機序に、血清Mgは関与していない可能性が示唆された。

利 益 相 反

筆者は大正製薬株式会社主催の講演会でルセオグリフロジンに関する講演、ノボ・ノルディスクファーマ株式会社主催の講演会でセマグルチドに関する講演を行い、講演料

を受理した。本研究は我々が独自に行った研究であるが、大正製薬株式会社より論文投稿の費用の支援を受けた。

引 用 文 献

- 1) Rude RK. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Postgrad Med* 1992; **92**: 217-219, 222-224.
- 2) Correa S, Guerra-Torres XE, Waikar SS, et al. Serum Magnesium, Blood Pressure, and Risk of Hypertension and Chronic Kidney Disease Progression in the CRIC Study. *Hypertension* 2021; **78**: 1771-1780.
- 3) 建田早百合, 羽根田俊, 中村泰浩, 他. 慢性透析患者の動脈硬化および虚血性心疾患の成因に関わる血中イオン化マグネシウムの意義. *日本透析会誌* 1999; **32**: 175-184.
- 4) Giugliano D, Longo M, Signoriello S, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2022; **21**: 42.
- 5) Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2016; **59**: 2546-2551.
- 6) Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, et al. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney360*. 2022; **3**: 477-487.
- 7) Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homeostasis. *AIMS Public Health* 2016; **3**: 329-340.
- 8) Ng HY, Kuo WH, Tain YL, et al. Effect of Dapagliflozin and Magnesium Supplementation on Renal Magnesium Handling and Magnesium Homeostasis in Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2021; **13**: 4088.
- 9) Tonneijck L, Muskiet MHA, Blijdorp CJ, et al. Renal tubular effects of prolonged therapy with the GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; **316**: F231-F240.
- 10) Cherney DZI, Udell JA, Drucker DJ, et al. Cardiorenal mechanisms of action of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Med (N Y)* 2021; **2**: 1203-1230.
- 11) Górriz JL, Romera I, Cobo A, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use in People Living with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Key Evidence with Practical Considerations. *Diabetes Ther* 2022; **13**: 389-421.
- 12) Triozzi JL, Gregg LP. Beyond Heart and Kidney Protection Potential Uses of SGLT2 Inhibitors. *ASN Kidney News* 2021; **13**: 12-13.

- 13) Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1143-1148.
 - 14) Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012; **35**: 1591-1597.
 - 15) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. Coronary Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1892-1900.
 - 16) Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis* 2016; **251**: 404-414.
 - 17) Pasch A, Farese S, Gräber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1744-1752.
 - 18) Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, et al. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019; **30**: 1073-1085.
-