



ルセオグリフロジンの長期使用における有効性と安全性の評価：

5年間の使用成績を踏まえて

医療法人社団博藤会 藤通り大和田内科クリニック

大和田一博／大和田結実

● 要旨

SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの長期効果を評価するため、60 カ月（5 年間）継続使用した 57 例に関して解析を行った。血糖（HbA1c 値）や体重（BMI）のコントロールについては、5 年間にわたり効果が維持されていた。肝機能については、AST および ALT は 5 年間を通じて改善した。FIB-4 Index で「中リスク群」である今回の対象において、5 年間リスクを上昇させず維持できる可能性が示唆された。腎機能については、eGFR の推移を slope 解析で評価した結果、12 M から 60 M の期間における 1 年あたりの eGFR の傾きは、-12 M から 0 M の期間と比較して緩やかな傾向であり、長期的には腎機能の低下を遅延させる可能性が示唆された。腎症病期別では、「腎症 3 期」で、eGFR は経年的に低下傾向または有意に低下した。尿中 ACR は、「腎症 1 期」では増加傾向を示し、「腎症 2 期」では 36 M までは減少傾向を示したものの、36 M 以降は増加傾向となり、48 M および 60 M で 0 M での値と同等になった。これらの eGFR と尿中 ACR の結果から、ルセオグリフロジンは中等度の腎機能低下例に対してその進行を抑制するが、長期の投与ではその効果が減弱する可能性が示唆された。当院での 5 年間の成績では、SGLT2 阻害薬に期待される効果が、ルセオグリフロジンにおいても実臨床で長期にわたり得られることが示された。今後、さらに SGLT2 阻害薬に期待される Additional benefits が、ルセオグリフロジンにおいても検証され、蓄積されることが望まれる。

キーワード：2 型糖尿病，SGLT2 阻害薬，ルセオグリフロジン，長期投与，Additional benefits，肝機能，腎機能

はじめに

経口血糖降下薬である Sodium-Glucose Cotransporter 2（以下、SGLT2）阻害薬は、本邦では 2014 年から使用可能となり、現在、6 剤が 2 型糖尿病治療薬として使用されている。2022 年、「日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会」から発出された「コンセンサスステートメントー 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」¹⁾では、「Additional benefits を考慮すべき併存疾患（Step 3）」として心血管疾患、心不全、慢性腎臓病（特に顕性腎症）を取り上げ、これら疾患に対し有用性のある糖尿病治療薬として、Glucagon-

like Peptide-1（以下、GLP-1）受容体作動薬とともに SGLT2 阻害薬を挙げており、その評価も確立しつつあると思われる。SGLT2 阻害薬のこれら“Additional benefits”に関するエビデンスは、ほとんどが海外での大規模臨床試験によるものであり、日本人を対象とした検討は症例数が限られている。また、長期には検討されていない。

われわれは、SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンについて、36 カ月間投与における実臨床成績を報告したが²⁾、SGLT2 阻害薬を 5 年以上投与し評価した試験は少ない。そこで今回、長期効果を評価するため 60 カ月（5 年間）継続使用した 57 例に関して解析を行ったので報告する。血糖および体重コン

表1 患者背景と併用薬

A. ルセオグリフロジン投与開始時の患者背景

5年間追跡できた症例	57
年齢(歳)	58.8 ± 10.9
性別(男/女)	29/28
糖尿病罹病期間(年)	11.7 ± 6.6

ただし心血管、脳血管障害の既往なし

A: ルセオグリフロジン投与開始時の患者背景データは平均値 ± S.D. (症例 57 例) で表す

B. 併用薬

薬剤	ルセオグリフロジン投与開始時 患者数(人)	ルセオグリフロジン投与後 患者数(人)
インスリン	10	11
GLP-1 受容体作動薬	2	6
スルホニル尿素(SU)薬	38	37
DPP-4 阻害薬	45	43
ビグアナイド薬	31	42
チアゾリジン薬	11	8
α-グルコシダーゼ阻害薬	3	3
グリニド薬	3	5

B: ルセオグリフロジン投与開始時および60カ月経過時点で併用された血糖降下薬を示す
GLP, Glucagon-like Peptide; DPP, Dipeptidyl Peptidase

コントロールに対する有用性に加えて、腎機能、肝機能に及ぼす効果についても検討した。

腎機能については、腎エンドポイントを主要評価項目に設定し検討した大規模臨床試験 DAPA-CKD³⁾、CREDESCENCE⁴⁾において、前者の対象が2型糖尿病の有無を問わない慢性腎臓病〔推算糸球体濾過量(eGFR) 25~75 mL/min/1.73 m², 尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR) 200~5,000 mg/g・Cr〕の患者(非糖尿病患者を32.5%含む)、後者がアルブミン尿を有する慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者(eGFR 30~<90 mL/min/1.73 m², 尿中 ACR > 300~5,000 mg/g・Cr)であることから、これらの指標を念頭に解析を行うこととした。肝機能については、AST, ALT, ならびにγ-GTPを評価した。

また、AASLD Practice Guidanceでは、侵襲が少なく線維化進行例を拾い上げる有用なスコアリング法としてFibrosis-4(FIB-4) IndexおよびNAFLD fibrosis score(NFS)の使用が推奨されている⁵⁾。特にFIB-4 IndexはAST, ALT, 血小板数ならびに年齢を用いて、[年齢×AST(IU/L)]/[血小板数(10⁹/L)×√ALT(IU/L)]と算出できるため、

一般診療で評価可能な指標である。そこで、ルセオグリフロジン投与後の線維化進行リスクの予測値の変化をFIB-4 Indexを用いて評価することとした。

対象と結果

1) 対象

2014年5月~2022年10月の間に当院を受診した当院通院中2型糖尿病患者57例に対し、ルセオグリフロジン2.5 mgを1日1回投与し、5年間観察を行った。患者背景を表1Aに示す。男性29例、女性28例、投与開始時点での年齢は58.8 ± 10.9(以下、平均値 ± 標準偏差)歳で、糖尿病罹病期間は11.7 ± 6.6年であった。ルセオグリフロジン投与開始時および5年経過時点の併用薬は表1Bに示す。

2) 各種パラメータの推移

ルセオグリフロジン投与開始時(0 M)から60カ月(5年)後(60 M)までの、全57例での各種検査値の推移を表2に示し、これら症例での5年間の推移を概説する〔ただし、クレアチニン(Cr)およびeGFRに関しては、-12 Mで1例欠測値の56例となり、ACRに関しては、5年間の推移を追

表2 各種パラメータの推移

全症例 (57例)	0 M	12 M	24 M	36 M	48 M	60 M
体重 (kg)	76.3 ± 13.7	72.9 ± 13.9***	72.9 ± 13.7***	72.7 ± 13.3***	72.6 ± 13.9***	71.8 ± 14.0***
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 3.3	27.4 ± 3.3***	27.4 ± 3.2***	27.3 ± 3.0***	27.2 ± 3.3***	27.0 ± 3.4***
HbA1c (%)	8.7 ± 1.2	7.9 ± 1.1***	8.2 ± 1.3*	8.1 ± 1.2***	8.2 ± 1.1**	8.2 ± 1.1**
AST (IU/L)	28.7 ± 19.1	23.3 ± 11.1**	26.1 ± 17.1	23.8 ± 9.8*	22.7 ± 9.2**	22.9 ± 12.1*
ALT (IU/L)	35.8 ± 28.1	27.5 ± 16.0**	30.8 ± 20.5	28.5 ± 17.6*	26.3 ± 13.9**	26.6 ± 14.7**
γ-GTP (IU/L)	39.0 ± 24.6	33.0 ± 21.4***	36.8 ± 34.0	36.2 ± 36.5	31.3 ± 24.7***	30.5 ± 23.0**
血小板 (× 10 ⁴ /μL)	22.5 ± 5.4	23.0 ± 5.6	23.0 ± 5.5	22.9 ± 5.3	22.8 ± 5.4	23.1 ± 5.8
FIB-4 Index	1.46 ± 1.14	1.33 ± 0.82	1.42 ± 1.03	1.33 ± 0.58	1.35 ± 0.53	1.41 ± 0.85
LDL-C (mg/dL)	118.4 ± 32.9	118.3 ± 31.3	112.6 ± 29.4	115.0 ± 26.5	117.2 ± 33.4	114.4 ± 28.4
HDL-C (mg/dL)	52.1 ± 13.2	54.0 ± 14.1*	53.8 ± 12.8	53.1 ± 12.8	55.7 ± 13.4*	54.6 ± 12.5
TG (mg/dL)	268.6 ± 370.8	227.5 ± 200.6	237.9 ± 189.2	245.6 ± 239.0	223.4 ± 170.9	202.5 ± 146.5
Ht (%)	42.9 ± 6.6	45.1 ± 4.0***	45.9 ± 4.1***	45.9 ± 3.9***	46.1 ± 4.6***	46.2 ± 4.9***
Hb (g/dL)	14.3 ± 1.5	14.9 ± 1.3***	14.7 ± 1.5***	14.9 ± 1.4***	14.8 ± 1.6***	15.0 ± 1.9***
Cr (mg/dL) (n = 56)	0.70 ± 0.18	0.73 ± 0.17*	0.72 ± 0.17	0.73 ± 0.18*	0.74 ± 0.19*	0.75 ± 0.22**
eGFR (mL/min/1.73 m ²) (n = 56)	82.0 ± 20.8	77.6 ± 18.9**	77.6 ± 19.6*	76.0 ± 18.0***	75.2 ± 19.4***	75.1 ± 21.6**
尿酸 (mg/dL)	5.4 ± 1.4	5.1 ± 1.2*	5.2 ± 1.4	5.2 ± 1.3	5.1 ± 1.4*	5.2 ± 1.4
ACR (mg/g・Cr) (n = 47)	36.0 ± 45.0	32.4 ± 36.0	31.8 ± 38.1	34.1 ± 27.9	38.6 ± 70.9	44.6 ± 53.5

0, 12, 24, 36, 48, ならびに 60 M の各種検査値を示す

データは平均値 ± S.D. (症例 57 例。ただし、Cr および eGFR に関しては 56 例、ACR に関しては 47 例で集計・解析を実施した。

また、各評価時期のデータが欠測である場合、補完は行わず、集計・解析から除くものとした。) で表す

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001 (0 M に対する対応のある t 検定)

BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; FIB-4 Index, Fibrosis-4 index; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; Ht, Hematocrit; Hb, hemoglobin; Cr, creatinine; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; ACR, albumin creatinine ratio

うことができた腎症 1 および 2 期の 47 例で集計・解析を実施した。また、各評価時期のデータが欠測である場合、補完は行わず、集計・解析から除くものとした。

HbA1c 値については、0 M の 8.7 ± 1.2% から 3 M で 8.0 ± 1.0% へと有意に低下し [p < 0.001 (0 M に対する対応のある t 検定)], 以降 60 M に至るまで横ばいに推移しコントロールされていた。BMI は 0 M の 28.7 ± 3.3 kg/m² から 12 M で 27.4 ± 3.3 kg/m² へと有意に低下し、以降 60 M に至るまで横ばいに推移していた。血糖や体重のコントロールに対して、SGLT2 阻害薬に期待する糖尿病治療薬としての効果が 5 年間にわたり維持されていることが示されたと考える。

AST, ALT および γ-GTP は、0 M でそれぞれ 28.7 ± 19.1, 35.8 ± 28.1 および 39.0 ± 24.6 IU/L から、12 M で 23.3 ± 11.1, 27.5 ± 16.0 および 33.0 ± 21.4 IU/L へと有意に低下、24 M では一旦上昇がみられたものの、AST および ALT は 36 M から 60 M で、23.8 ± 9.8 および 28.5 ± 17.6 IU/L から 22.9 ± 12.1 および 26.6 ± 14.7 IU/L へ、γ-GTP は 48 M および 60 M で、31.3 ± 24.7 および

30.5 ± 23.0 IU/L へと再び有意に低下した (図 1A ~ C)。FIB-4 Index は、0 M では中リスク群と位置付けられる 1.46 ± 1.14 であったが、60 M まで有意な上昇を示さず、横ばいに推移していた (図 1D)。

LDL-C は投与期間中有意な変化を認めなかった。HDL-C については、60 M の時点では有意な変化は認められなかったが、0 M での 52.1 ± 13.2 mg/dL から、12 M および 48 M で、54.0 ± 14.1 および 55.7 ± 13.4 mg/dL へと有意な増加が認められ、5 年の投与期間において増加傾向で推移した (図 2A)。また、尿酸については、60 M の時点では有意な変化は認められなかったが、0 M での 5.4 ± 1.4 mg/dL が、12 M および 48 M で 5.1 ± 1.2 および 5.1 ± 1.4 mg/dL へと有意な低下が認められ、5 年の投与期間において低下傾向で推移した (図 2B)。ヘマトクリット値は 0 M で 42.9 ± 6.6% から、12 M で 45.1 ± 4.0% と有意に上昇し、これ以降は同じレベルで推移した (図 2C)。

eGFR は、全 56 例での経過では、- 12 M での 83.8 ± 19.3 mL/min/1.73 m² から 0 M で 82.0 ± 20.8 mL/min/1.73 m² へと推移し、12 M で 77.6 ±

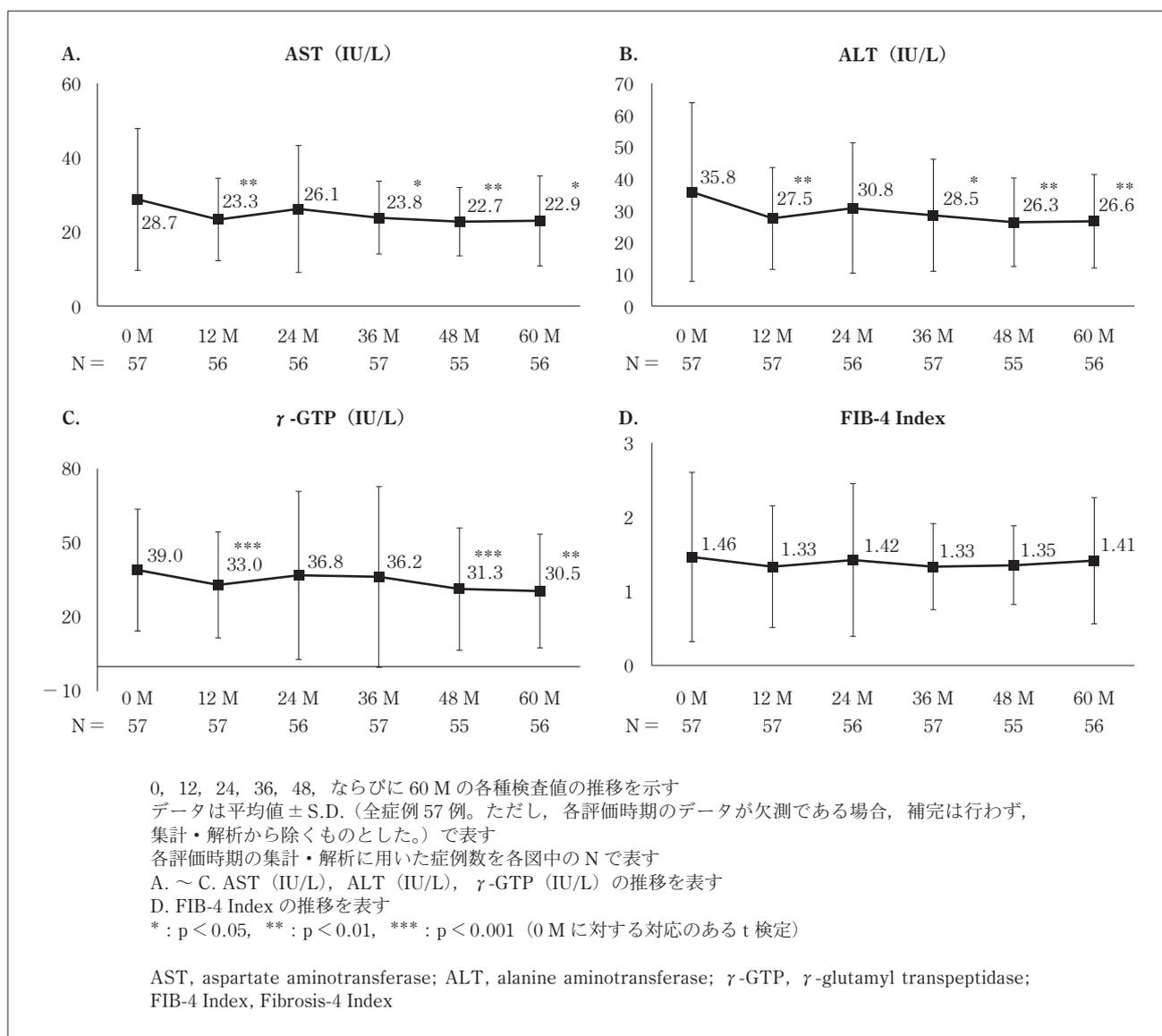


図1 肝パラメーターの推移

18.9 mL/min/1.73 m² と有意に低下，以後 60 M まで 75.1 ± 21.6 mL/min/1.73 m² へと有意に低下した (図 3A)。そこで，-12 M から 0 M の期間，0 M から 12 M の期間ならびに 12 M から 60 M の期間における 1 年あたりの eGFR の推移を，slope 解析を用いて傾きとして評価した。その結果，それぞれ -1.71 ± 8.29，-4.47 ± 11.24 ならびに -0.59 ± 2.95 mL/min/1.73 m²/year であり，0 M から 12 M の期間と比較して 12 M から 60 M の期間における eGFR の傾きは有意に緩やかであった (表 3)。腎症病期別に eGFR の推移を評価すると，「腎症 1 期」(29 例) では，全例での推移と同様の結果 (図 3B) であり，また，「腎症 2 期」(17 例) では eGFR の有意な低下は認めなかった (図 3C) が，

「腎症 3 期」(10 例) では 36 M まで低下傾向を示し，48 M および 60 M では 0 M と比較して有意に低下した (図 3D)。

尿中アルブミン・Cr 比 (ACR) については，全 47 例では，0 M の 36.0 ± 45.0 mg/g・Cr から 36 M で 34.1 ± 27.9 mg/g・Cr と，36 M までは減少傾向を示し，48 M では 38.6 ± 70.9，60 M では 44.6 ± 53.5 mg/g・Cr と増加傾向を示した (図 4A)。尿中 ACR についても腎症病期別に評価すると，「腎症 1 期」(30 例) では経年的に増加傾向を示した (図 4B)。「腎症 2 期」(17 例) では 0 M で 75.8 ± 55.6 mg/g・Cr を呈し，12 M から 36 M で 57.3 ± 48.3 から 54.8 ± 32.6 mg/g・Cr と推移し，0 M と比較し低値を示したものの，36 M 以降は増加傾向を示

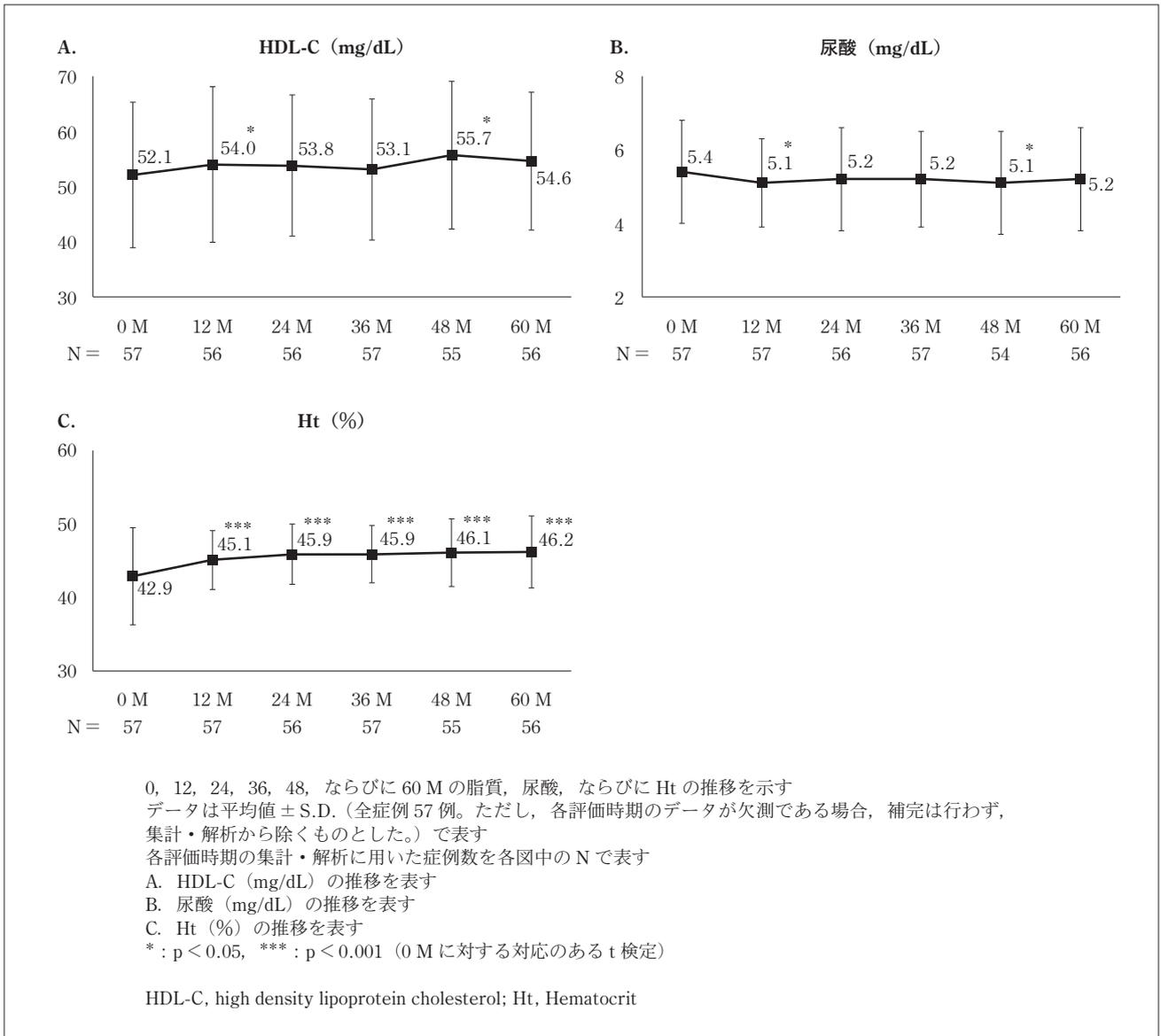


図2 脂質, 尿酸, ならびに Ht の推移

し, 48 M および 60 M で 71.8 ± 110.8 および $70.8 \pm 75.3 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ と, 0 M の値に復した (図 4C)。

考 察

SGLT2 阻害薬は, 本邦では 2014 年から使用可能になった糖尿病治療薬であり, 近位尿細管でのグルコースの再吸収を担う SGLT2 の働きを阻害し近位尿細管でのグルコース再吸収を減じて, 尿糖の排泄を増加させることで高血糖を改善させる作用を有する。既存の糖尿病治療薬の多くは膵臓に作用し, インスリンの分泌を促すことで血糖コントロールを改善するが, SGLT2 阻害薬はインスリン分泌に依存しないことから, 低血糖のリスクはより少ないと考

えられ, 血糖コントロール以外にも体重減少をはじめとするさまざまなメリットが期待されている。

近年, SGLT2 阻害薬には, 心血管および腎での転帰を改善する効果があることが, 大規模臨床試験などから証明されてきている。特に糖尿病性腎症は新規透析導入の原因疾患の 1 位であり, 糖尿病合併症の中でも心血管疾患と密接に関連している深刻な合併症である。慢性腎臓病 (CKD) においては, アルブミン尿増加と同様に eGFR の低下が, 腎障害進展や心血管疾患の予後規定因子とされている。2 型糖尿病患者での心腎疾患治療は, これまでレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬に限られていたが, 近年では, SGLT2 阻害薬が糖尿病性腎疾

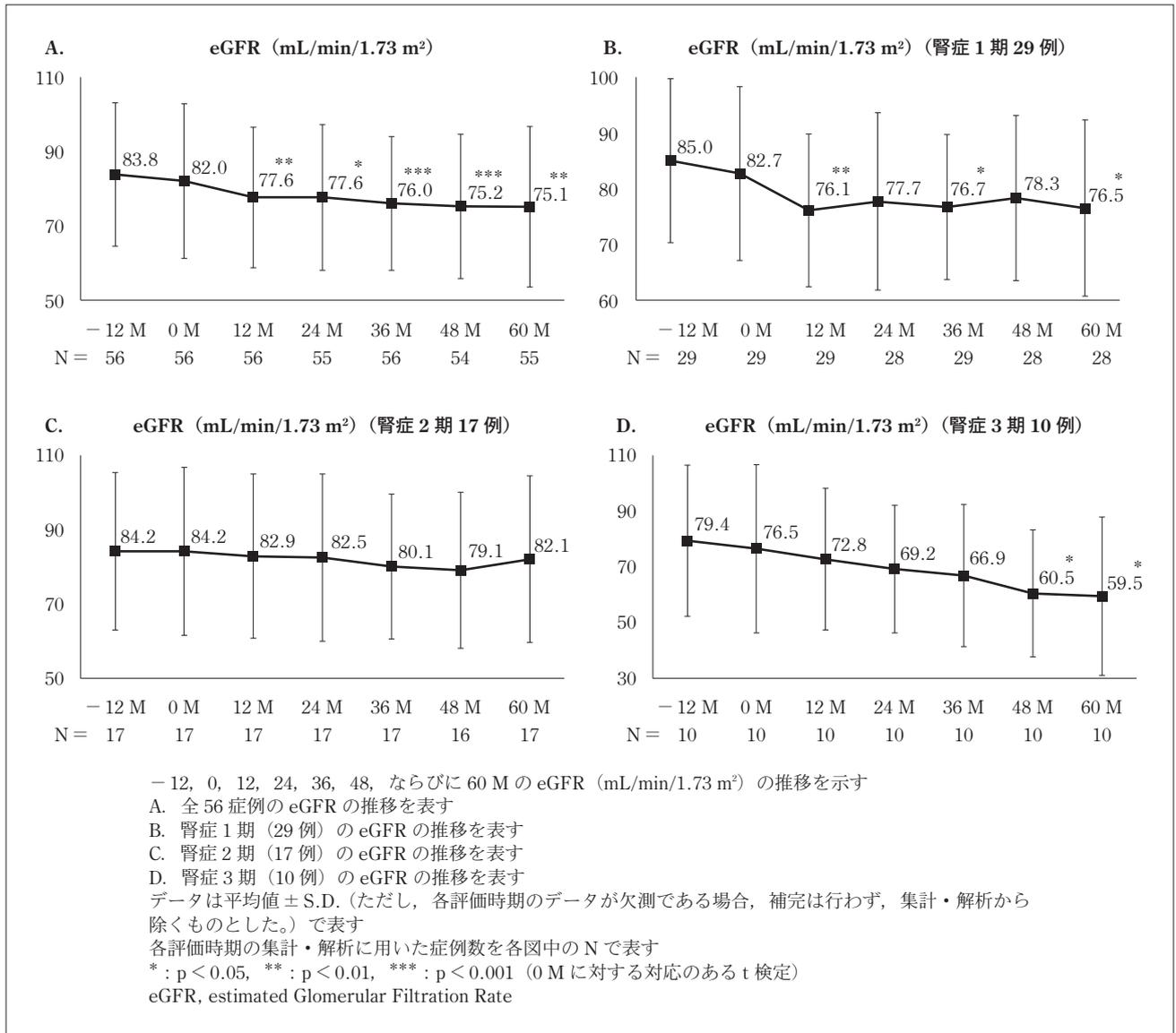


図3 全症例および腎症病期別の eGFR 推移

表3 各期間における eGFR の推移

	-12 M	0 M	0 M	12 M	12 M	24 M	36 M	48 M	60 M
eGFR slope (mL/min/1.73 m ² /year)		-1.71 ± 8.29		-4.47 ± 11.24		-0.59 ± 2.95 [#]			

-12 から 0 M, 0 から 12 M ならびに 12 から 60 M の各期間における 1 年あたりの eGFR の推移として、slope 解析の結果を示す

データは平均値 ± S.D. (全 56 症例。ただし、各評価時期のデータが欠測である場合、補完は行わず、集計・解析から除くものとした。) で表す

-12 M の eGFR は 83.8 ± 19.3 mL/min/1.73 m² である

[#] : p < 0.05 (0 から 12 M に対する対応のある t 検定)

eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate

患の進行を遅らせ、心血管の転帰を改善する効果が期待できることが大規模試験のメタ解析で明らかとなっている。

SGLT2 阻害薬の腎糸球体保護効果の機序として、腎エリスロポエチン産生回復⁶⁾ や尿細管糸球体フィードバック機構の正常化に伴う低酸素状態の是

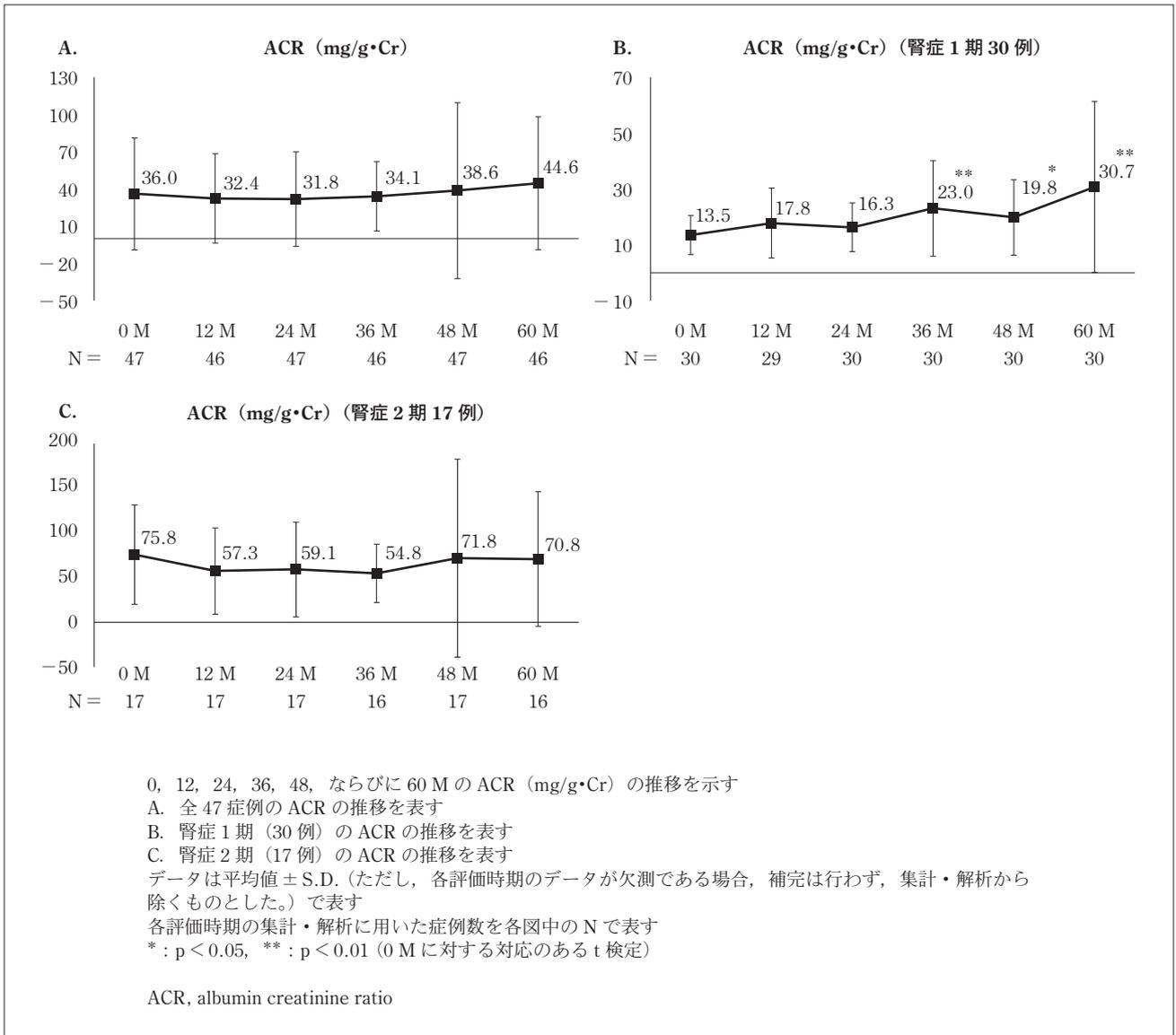


図 4 全症例および腎症病期別の尿中 ACR 推移

正⁷⁾など複数の機序が報告されているものの、非臨床研究の結果が多く、完全には解明されていない。また、SGLT2 阻害薬の Additional benefits [慢性腎臓病 (CKD), 心血管疾患, 心不全] に関するエビデンスが、海外を中心とする大規模臨床試験の成績であることに注意は要するが、日本糖尿病学会の「コンセンサスステートメント」¹⁾でも「Additional benefits を考慮すべき併存疾患 (Step 3)」に対する糖尿病治療薬として SGLT2 阻害薬が挙げられており、本邦における実臨床での有用性が明らかにされることが待たれる。

われわれは、SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンの実臨床成績について、6 カ月間⁸⁾、36 カ月 (3 年) 間⁹⁾での成績を報告してきたが、SGLT2 阻

害薬をめぐる近年のこうした動向を踏まえ、今回改めて 60 カ月 (5 年) 間での成績を集計し、SGLT2 阻害薬に対する期待が実地臨床で長期に実現されているか否かを後方視的に評価した。ルセオグリフロジン 5 年間の投与で、血糖および体重は良好にコントロールされており、SGLT2 阻害薬に第一に期待する効果は 5 年間維持されていた。

SGLT2 阻害薬が肝臓の中性脂肪を減少させ、肝機能を改善することはすでに報告されている。当試験でも肝機能を表す AST および ALT は 5 年間を通じて改善し、ルセオグリフロジンが肝臓の中性脂肪を減少させたことにより肝機能を改善させた可能性が考えられる。また、FIB-4 Index での肝線維化のリスクは、カットオフ値により、1.30 未満 = 低

リスク群, 1.30 ~ 2.66 = 中リスク群, 2.67 以上 = 高リスク群と設定されている。0 M 時点で年齢 58.8 ± 10.9 歳であった当試験の患者群は, 肝線維化進行リスクの予測値を表す FIB-4 Index が 1.46 ± 1.14 であり, 肝線維化進行リスクの「中リスク群」となっていた。FIB-4 Index は計算式に年齢が含まれるため一般的に年齢に応じて値が上昇すると考えられており, 日本で健康診断を受診し, 腹部超音波検査を受けた 75,666 人の FIB-4 Index の分布状況は, 50 歳未満では 0.82 ± 0.31 , 50 ~ 59 歳では 1.23 ± 0.44 , 60 ~ 69 歳では 1.60 ± 0.75 , 70 歳以上では 2.10 ± 0.75 という報告がある⁸⁾。このように自然経過により上昇する FIB-4 Index において, 当試験ではルセオグリフロジン投与により 5 年間肝線維化進行リスクを上昇させず, 維持できた可能性が示唆された。しかしながら, 肝生検などは実施しておらず, 肝線維化病態などの詳細に関してはさらなる研究が必要である。

腎機能については, eGFR の全例での結果は 0 M に比べ全期で有意に低下した。そこで, 各期間における eGFR の推移を考察するために, slope 解析を行った。その結果, -12 M から 0 M の期間の eGFR の傾き (-1.71 ± 8.29 mL/min/1.73 m²/year) と比較すると, 0 M から 12 M の期間の傾き (-4.47 ± 11.24 mL/min/1.73 m²/year) は急な傾向であり, 0 M から 12 M の期間での eGFR の低下を示す割合は大きい傾向であった〔有意差はなし (対応のある t 検定)〕。これは SGLT2 阻害薬を投与すると initial dip と呼ばれる一過性の eGFR の低下が認められるが, その影響が一因である可能性が考えられる。また, ルセオグリフロジンを長期投与した結果, 12 M から 60 M の期間における 1 年あたりの eGFR の傾き (-0.59 ± 2.95 mL/min/1.73 m²/year) は, -12 M から 0 M の期間での eGFR の傾き (-1.71 ± 8.29 mL/min/1.73 m²/year) と比較して緩やかな傾向であった〔有意差はなし (対応のある t 検定)〕。以上より, ルセオグリフロジンを 5 年間投与した結果から, 長期的にみると腎機能の低下を緩やかにできる可能性が示唆された。また, 腎症病期別に評価すると, 「腎症 1 期」においても全例と同様の結果であった。「腎症 2 期」では全期にわたって, eGFR の有意な低下を認めなかった。「腎症 3 期」では eGFR は経年的に低下傾向ま

たは有意に低下した。

また, 尿中 ACR については, 全例では 0 M から 36 M までは減少傾向, 48 M 以降は増加傾向という結果であった。腎症病期別に評価すると, 「腎症 1 期」では経年的に増加傾向を示した。「腎症 2 期」では 0 M から 36 M で減少傾向を示し, 0 M と比較し低値を維持したものの, 36 M 以降は増加傾向を示し, 48 M および 60 M で 0 M での値と同等になった。これら eGFR と尿中 ACR の結果から, 「腎症 1 期」では糸球体内圧が高くないためにルセオグリフロジン投与による腎機能および尿中 ACR への効果は小さい可能性が考えられる。一方で, 「腎症 2 期」では上昇している糸球体内圧をルセオグリフロジンにより下げることができるため, 腎機能低下および尿中 ACR の上昇を抑制できた可能性が考えられるが, 長期投与ではその効果は減弱する可能性を考える。

先の「コンセンサステートメント」での整理では, 現時点での SGLT2 阻害薬の腎保護効果のエビデンスは, 顕性腎症期相当の症例にはほぼ限られたものであり, アルブミン尿 (特に顕性腎症期相当) を有する症例においては, 血糖降下作用にかかわらず SGLT2 阻害薬を第一選択薬として考慮し, 非アルブミン尿症例においては SGLT2 阻害薬または GLP-1 受容体作動薬を考慮すべきであるとする一方で, 高度腎機能障害 (eGFR 25 mL/min/1.73 m² 未満) を合併した糖尿病症例に対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果は明らかでなく, また糖尿病治療薬としての効果も期待できない点には注意が必要である, とされている。われわれの症例における腎症病期別の検討でも, 「腎症 3 期 (顕性アルブミン尿)」の 10 例では, eGFR は 5 年間一貫して減少を示しており, また, 尿中 ACR についても「腎症 1 期」に比し「腎症 2 期」でより上昇が抑制されていることから, 「コンセンサステートメント」で述べられている内容を支持する結果であると考えられる。

ヘマトクリット値の上昇については, SGLT2 阻害薬の利尿作用¹⁰⁾ による血液濃縮を示すとする解釈がある一方で, 近年, SGLT2 阻害薬投与後にエリスロポエチンが上昇し, これに一致して網状赤血球が増加, ヘマトクリット値が上昇するという機序について複数報告されている¹¹⁾¹²⁾。これらの機序は, 糖尿病患者の貧血に対する SGLT2 阻害薬の有

用性を示唆するものと考えられ、ヘマトクリット値の上昇の意味については、今後のさらなる研究が待たれる。

ま と め

当院での日本人を対象としたルセオグリフロジンの5年間の成績では、近年示されてきたSGLT2阻害薬の有用性に関するエビデンスを逸脱するものではなく、大規模臨床試験と同様な結果が認められたことから、SGLT2阻害薬に期待される効果が、ルセオグリフロジンにおいても実臨床で長期にわたり得られることが示されたものとする。SGLT2阻害薬の血糖や体重コントロールにとどまらない作用の機序や本邦における臨床成績が、ルセオグリフロジンにおいても検証され、蓄積されることが望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示

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。

文 献

- 1) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 他; 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会: コンセンサスステートメント—2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム. *糖尿病* **65**: 419-434, 2022.
- 2) 大和田一博, 大和田結実: 日本人2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の36カ月間投与における実臨床成績. *診療と新薬* **56**: 198-203, 2019.
- 3) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* **383**: 1436-1446, 2020.
- 4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* **380**: 2295-2306, 2019.
- 5) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **67**: 328-357, 2018.
- 6) Hare GMT, Zhang Y, Chin K, et al: Impact of sodium glucose linked cotransporter-2 inhibition on renal microvascular oxygen tension in a rodent model of diabetes mellitus. *Physiol Rep* **9**: e14890, 2021.
- 7) DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS: Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* **17**: 319-334, 2021.
- 8) 大和田一博: 当院におけるSGLT2阻害薬ルセオグリフロジン (ルセフィ[®]錠) の高齢者を含めた6カ月間の使用成績. *診療と新薬* **52**: 1141-1147, 2015.
- 9) Sugiyama A, Kurisu A, Bunthen E, et al: Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. *BMC Gastroenterol* **22**: 241, 2022.
- 10) Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **15**: 853-862, 2013.
- 11) 武内哲史郎, 田中剛史, 渡邊麻衣子, 他: 2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬のエリスロポエチン値に対する影響の検討. *糖尿病* **62**: 69-75, 2019.
- 12) Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al: Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**: 903-914, 2020.