



CKD 合併 2 型糖尿病における SGLT2 阻害薬の影響：

トホグリフロジンとダパグリフロジンの切替えによる検討

公益社団法人 有隣厚生会 富士病院

佐藤 賢

● 要旨

糖尿病関連腎臓病は慢性透析の原疾患の第 1 位であり、早期から介入することが重要である。sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、その作用機序から糸球体過剰濾過の是正などを介した腎保護作用が期待され、一部の薬剤では慢性腎臓病の適応がある。一方で、SGLT2 阻害薬の用量や薬剤によって腎臓への影響が異なるのかは明らかでない。われわれは、トホグリフロジン 20 mg/日（常用量）を服用中でダパグリフロジン 10 mg/日（高用量）に変更したが腎機能の改善が認められなかったため、トホグリフロジンに再変更した症例を経験した。再変更の結果、HbA1c、BMI、尿中アルブミン排泄量の低下傾向を認めた。トホグリフロジンの HbA1c、BMI、尿中アルブミン排泄量の減少効果は、ダパグリフロジン高用量に劣らず有用である可能性が示唆された。

キーワード：糖尿病関連腎臓病、SGLT2 阻害薬、トホグリフロジン、ダパグリフロジン、腎保護効果

はじめに

日本透析医学会統計調査の 2022 年末時点における年次調査¹⁾では、慢性透析患者の原疾患の割合として、かつては 7 割以上を占めていた慢性糸球体腎炎が減少し、それに反比例するかたちで糖尿病性腎症（現：糖尿病関連腎臓病）の割合が増加している。2010 年を境に糖尿病性腎症が原疾患の 1 位を占め、2022 年時点では糖尿病性腎症が 39.5%、慢性糸球体腎炎が 24.0%となっている。

糖尿病関連腎臓病の臨床経過は、発症前期である「第 1 期」から、透析療法期である「第 5 期」までの 5 段階に分類されるが、透析を回避する予防の観点からは、第 2 期～第 4 期の管理が重要となる。第 2 期では eGFR は全く正常であるが、尿中アルブミン排泄量は徐々に増加し、微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への移行期となる。第 3 期の後半から第 4 期に至ると eGFR が急激に減少するが、

いったん eGFR の低下が始まると、治療反応性に乏しくなることから、第 2 期、第 3 期の早期からの治療介入が重要と考える²⁾。

高血糖による糸球体過剰濾過は、慢性腎臓病 (CKD) の進行に関与する重要な要因の一つである。糸球体過剰濾過は、腎臓の糸球体に過剰な圧力がかかっている状態を指し、これが長期間続くと糸球体の損傷や機能低下を引き起こすことになる。糸球体過剰濾過では、①糸球体への入り口である輸入細動脈抵抗の減少と、②出口である輸出細動脈抵抗の増加の 2 つ要因の結果もたらされる糸球体内圧の増加であり、①、②についてそれらを招来する要素を取り除くことが治療の目標となる。

sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、近位尿細管の SGLT2 を阻害することで糖吸収とともに Na の吸収も阻害することから、Na⁺ フィードバックの適正化に寄与する。結果として、輸入細動脈からの過剰な血流が減少し、糸球体過剰

濾過が是正すると考えられる³⁾。近年、SGLT2 阻害薬のCKD に対する腎保護効果が示され⁴⁾⁵⁾、糖尿病合併CKD のみならず糖尿病非合併CKD に対しても、一部のSGLT2 阻害薬の使用が可能となっている⁶⁾。しかし、SGLT2 阻害薬の製剤間の効果の差異、用量による効果の差異については不明な点も多い。

われわれはCKD 合併2型糖尿病患者においてトホグリフロジン20 mg/日(常用量)をCKD に適応あるダパグリフロジン10 mg/日(高用量)に変更したが、腎機能の改善が認められなかったため再度トホグリフロジン20 mg/日に変更した症例を経験したため報告する。

方 法

対象はトホグリフロジン20 mg/日(常用量)からダパグリフロジン10 mg/日(高用量)へ変更後に効果が得られなかった症例のうち、トホグリフロジン20 mg/日への再変更に同意が得られた20例とした。トホグリフロジン20 mg/日からダパグリフロジン10 mg/日への変更後24週時と、トホグリフロジン20 mg/日へ再変更後24週時で、各検査値(HbA1c, BMI, eGFR, 尿中アルブミン排泄量)を後ろ向きに解析した。

なおデータは平均±標準偏差で表記した。統計解析はExcel アドイン分析ツールを用い、切替え前後の有意差検定はpaired t-test により行った。有意水準は両側検定で5%と設定した。

本研究を行うにあたり当院倫理委員会の承認を得た(審査番号:倫5-1-1)。患者からの同意を口頭で得た後に加工されたデータセットを作成し、解析を行った。

結 果

対象の背景を表1に示す。尿中アルブミン排泄量は 304.3 ± 305.4 mg/g Cr, eGFR は 48.1 ± 13.5 mL/min/1.73 m²で、腎症病期は1期2例, 2期6例, 3期12例であった。

図1~4にて、トホグリフロジン20 mg/日からダパグリフロジン10 mg/日への変更前→ダパグリフロジン10 mg/日への変更24週後(tofo → dapa) →ダパグリフロジン10 mg/日からトホグリフロジン20 mg/日への再変更24週後(dapa → tofo)の

表1 患者背景

例数(人)	20
年齢(歳)	71.1 ± 10.0
罹病期間(年)	17.6 ± 7.0
HbA1c (%)	8.6 ± 1.4
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 3.4
収縮期血圧(mmHg)	144.8 ± 21.4
拡張期血圧(mmHg)	81.3 ± 13.8
尿中アルブミン排泄量(mg/g Cr)	304.3 ± 305.4
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	48.1 ± 13.5
腎症病期1期/2期/3期(人)	2/6/12

臨床検査値の推移を示す。

HbA1c (図1) については $8.6 \pm 1.4 \rightarrow 9.0 \pm 1.7 \rightarrow 8.5 \pm 1.9\%$ と推移し、BMI (図2) については $24.8 \pm 3.4 \rightarrow 25.0 \pm 3.7 \rightarrow 24.2 \pm 4.1$ kg/m², 尿中アルブミン排泄量(図3) は $304.3 \pm 305.4 \rightarrow 900.6 \pm 1199.0 \rightarrow 768.3 \pm 835.8$ mg/g Cr, eGFR (図4) は $48.1 \pm 13.5 \rightarrow 48.9 \pm 14.0 \rightarrow 45.9 \pm 12.7$ mL/min/1.73 m²と推移した。また、腎症3期の12例で尿中アルブミン排泄量を検討したところ(図5), $729.1 \pm 764.2 \rightarrow 1429.8 \pm 1357.7 \rightarrow 1151.1 \pm 918.4$ mg/g Cr へと推移した。

各薬剤の投与期間中に、有害事象の発現はなかった。

考 察

われわれは、DAPA-CKD⁴⁾ の成績等を受け、CKD 合併2型糖尿病患者を対象にトホグリフロジン常用量からダパグリフロジン高用量へ変更したが腎機能の改善が認められず、一部の患者では腎機能の悪化を認めた。そのため、了承が得られた20例を対象に、当初のトホグリフロジン常用量に再変更したところ、HbA1c, BMI, 尿中アルブミン排泄量の低下傾向が認められた。

SGLT2 阻害薬の腎保護作用については、EMPA-REG OUTCOME⁷⁾ (エンパグリフロジン), CANVAS Program⁸⁾ (カナグリフロジン), DAPA-CKD⁴⁾ (ダパグリフロジン) 等で検証がなされている。また、Suzuki らの報告では、大規模なリアルワールドのレセプトデータにおいて、新規にSGLT2 阻害薬を投与された2型糖尿病患者約12,000例を対象に各SGLT2 阻害薬使用下のeGFR の変化率が比較されており、エンパグリフロジンと

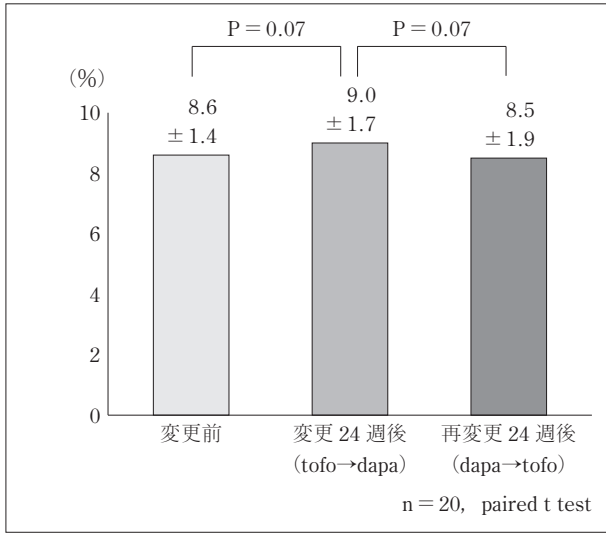


図 1 HbA1c の推移

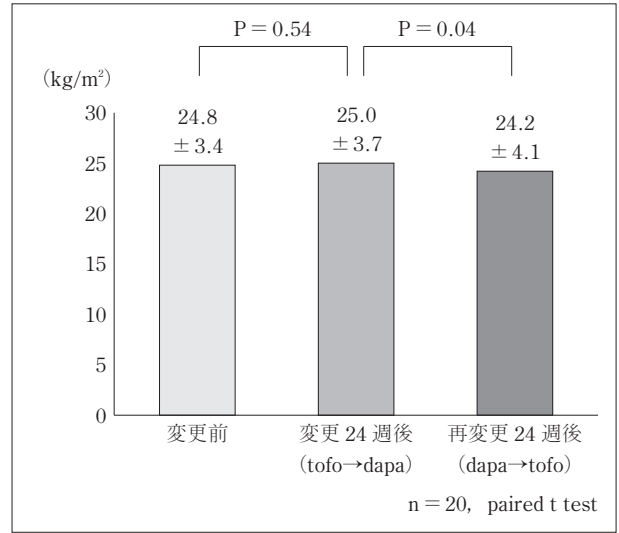


図 2 BMI の推移

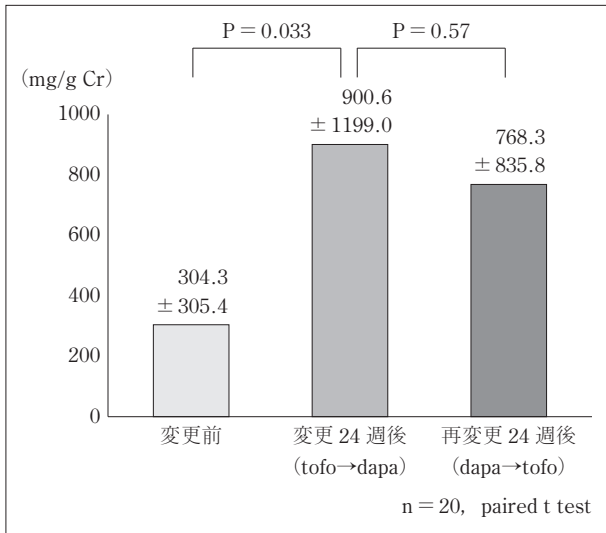


図 3 尿中アルブミン排泄量の推移

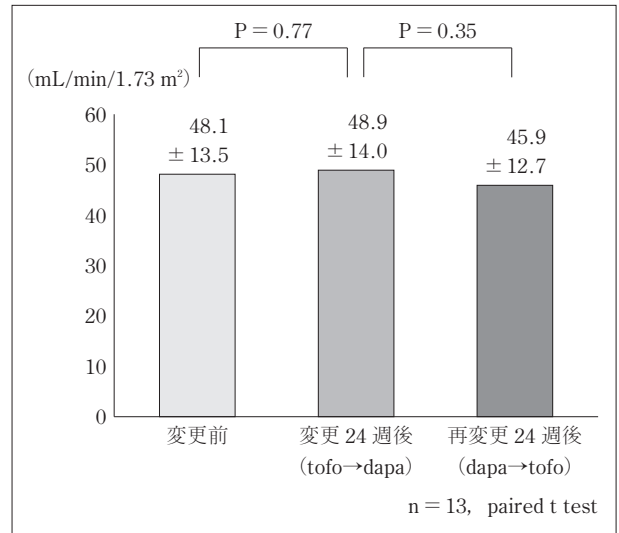


図 4 eGFR の推移

比較して他の SGLT2 阻害薬で有意な差がなかった⁹⁾。このため、SGLT2 阻害薬の腎機能への影響は基本的にクラスエフェクトだと考えられる。

われわれは、SGLT2 阻害薬の腎障害抑制作用の機序として、糸球体過剰濾過の是正に加えて腎皮質の低酸素状態や腎酸化ストレス、および腎における栄養欠乏シグナル伝達の低下の改善に着目している。SGLT2 が存在する近位尿細管間質は、糖尿病患者では過剰な糖の吸収のため常にオーバーワークとなっており、低酸素状態、酸化ストレス、栄養欠乏シグナル伝達の低下に陥っているが、SGLT2 阻害薬はこの状態を改善する作用機序を有する。低酸素状態は組織障害を招来し、低酸素に対する HIF (Hypoxia Inducible Factor; 低酸素誘導因子) の活

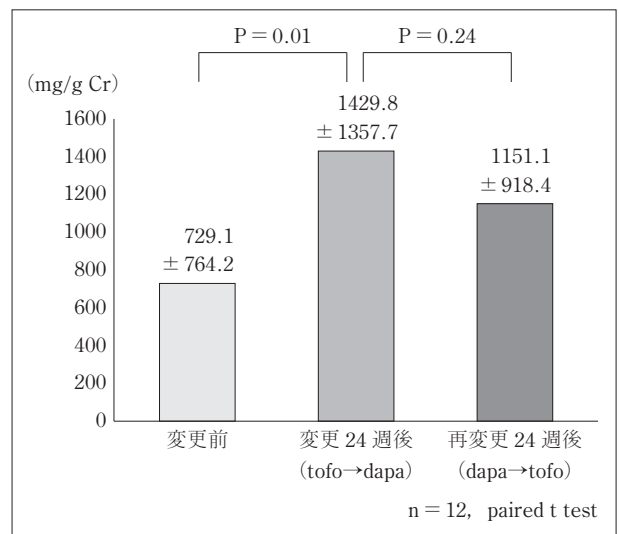


図 5 尿中アルブミン排泄量 (腎症 3 期) の推移

性が低下することで、腎臓の機能のうちの1つである骨髄での赤血球の産生を促す造血ホルモンであるエリスロポエチンの分泌が抑制される。十分量のエリスロポエチンが分泌されず赤血球の産生が減少するため、腎性貧血を発症する。腎性貧血は、全身に血液を送る心臓に負荷となり、腎臓の血流量が低下するなど互いに影響して悪循環を起こすことから、早期に治療する必要がある。腎性貧血に対しては赤血球造血刺激因子製剤(ESA)が第一選択薬であるが、保存期CKDの場合、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤による治療は、2週間~4週間に1回の通院が必要となるなど患者の負担も大きい。われわれはESAの離脱にSGLT2阻害薬が寄与するかを、トホグリフロジンを34名の腎性貧血患者に併用して検討した。結果、12カ月で47%、24カ月で58%においてESAを完全に離脱でき、その後の腎性貧血の悪化をみないことを示した¹⁰⁾。現在われわれの施設ではSGLT2阻害薬を用いることで、腎性貧血でのESAの使用例は以前の1割程度に激減している。透析を行っていない保存期CKDの腎性貧血に対して、2020年からHIF-PH(Hypoxia Inducible Factor Prolyl Hydroxylase; 低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素)阻害薬が使用できるようになったが、SGLT2阻害薬はこれと同様の作用機序を有すると考えられる。

各種SGLT2阻害薬の違いとして、トホグリフロジンは他のSGLT2阻害薬に比し半減期が短く、蛋白結合率が低いことが特徴として挙げられる。また、ラットにおける腎臓組織での検討では、他のSGLT2阻害剤に比し、トホグリフロジンが最も腎移行性が良好であることが報告されている¹¹⁾。こうしたトホグリフロジンの特徴が、今回の糖尿病患者でのHbA1c、BMIや尿中アルブミン排泄量の成績に繋がったと考えられ、トホグリフロジンはダパグリフロジン高用量と同様の腎保護効果を有することが示唆された。また、一般的に高用量では医療費や患者の経済的負担が大きくなる可能性がある。もし効果に大きな違いがないのであれば、医療費や患者の経済的負担が少ない薬剤を選択することが望ましい場合もあると考える。

研究の限界として、20例と少数例かつ単施設での検討であること、後ろ向き解析であること、ダパグリフロジンからトホグリフロジンへの再変更に向

意が得られた症例のみを抽出した選択バイアスの存在を否定できないことが挙げられる。トホグリフロジンの安全性については引き続き検証が必要であり、トホグリフロジンの投与にあたっては他のSGLT2阻害薬と同様に脱水、体液量減少や頻尿などに注意が必要であると考えられる。

SGLT2阻害薬の糖尿病関連腎臓病に対する腎保護作用は、腎への直接作用として糸球体過剰濾過の是正や腎低酸素状態の改善のほかに、炎症・酸化ストレスの低下作用や腎糖代謝の改善がある。今回の検討から、トホグリフロジンのHbA1c、BMI、尿中アルブミン排泄量減少効果は、ダパグリフロジン高用量に劣らず有用であることが示唆された。

COI

本論文の公表にあたり、興和株式会社の支援を受けた。

文 献

- 1) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 他: わが国の慢性透析療法の実況(2022年12月31日現在). 透析会誌 **56**: 473-536, 2023.
- 2) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2024, 東京医学社, 東京, 2024.
- 3) Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al: Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; **129**: 587-97.
- 4) 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* 2020; **383**: 1436-46.
- 5) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; **388**: 117-27.
- 6) 日本腎臓学会: CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation. 日腎会誌 2023; **65**: 1-10.
- 7) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 323-34.
- 8) Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6**: 691-704.
- 9) Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al: Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

- Kidney Int 2022; **102**: 1147-1153.
- 10) Sato K, Babazono T: Successful withdrawal of erythropoiesis-stimulating agent after administration of an SGLT2 inhibitor, tofogliflozin, in people with diabetes. Diabet Med 2022; **39**: e14632.
- 11) Sakaeda T, Kobuchi S, Yoshioka R, et al: Susceptibility to serious skin and subcutaneous tissue disorders and skin tissue distribution of sodium-dependent glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors. Int J Med Sci 2018; **15**: 937-43.
-