

第50回 糖尿病の治療薬が心臓、腎臓を保護する

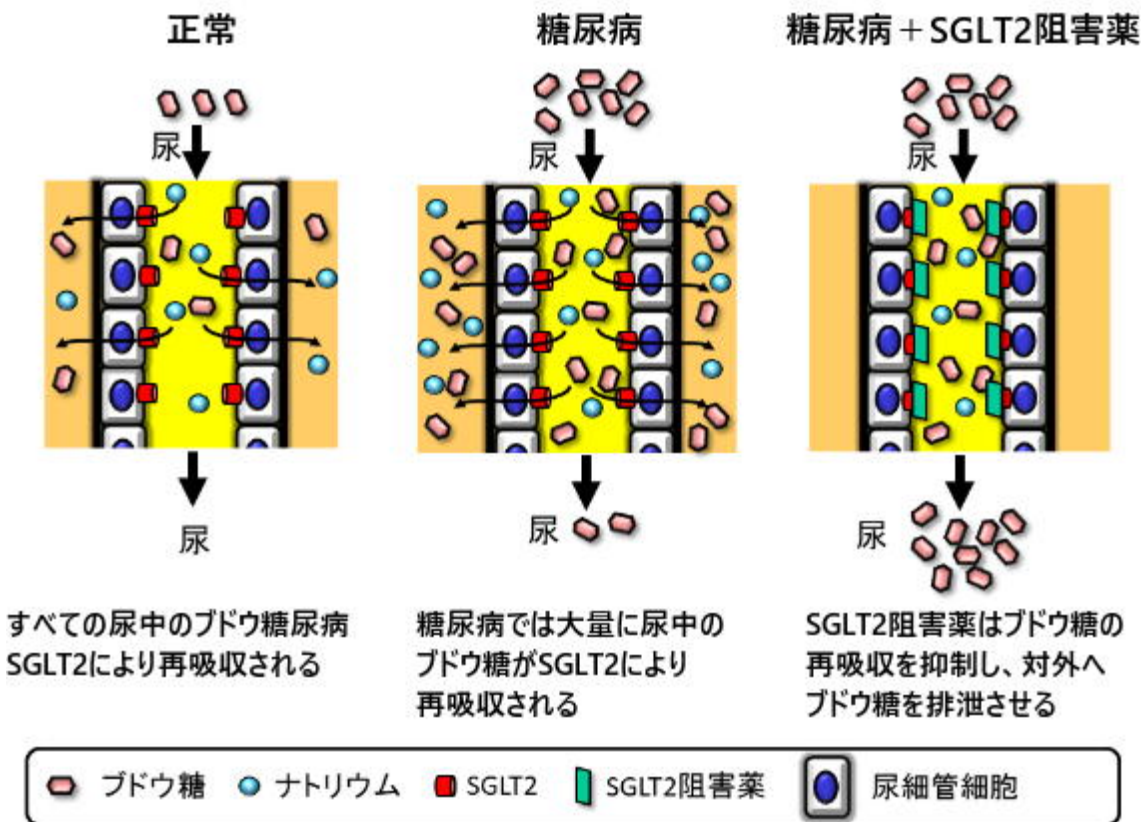
近年、糖尿病の治療が進歩し、血糖値の改善のみならず、重要な臓器の保護効果も報告されています。ここ数年の間に臨床で使用される機会が増えた新しい作用機序の薬剤についてお伝えしたいと思います。

1. SGLT2 阻害薬について

血液中に含まれるブドウ糖（血糖）は、腎臓の中の糸球体で血液から原尿（尿のもととなる液）の中に出た後、尿細管で取り込まれて血液にもどります。この結果、健康な人では尿の中に糖は出てきません。このブドウ糖の取り込みで働いているのが SGLT2 という蛋白質です。

SGLT2 阻害薬は、SGLT2 の働きを抑え、尿細管でブドウ糖が血液にもどらないようにしてブドウ糖を尿に排泄させます。この結果、血糖が下がります。SGLT2 阻害薬は、現在市販されている商品名では、スーグラ、 フォシーガ、 ルセフィ、 アプルウェイ、 デベルザ、 カナグル、 ジャディアンス です。

SGLT2阻害薬の作用

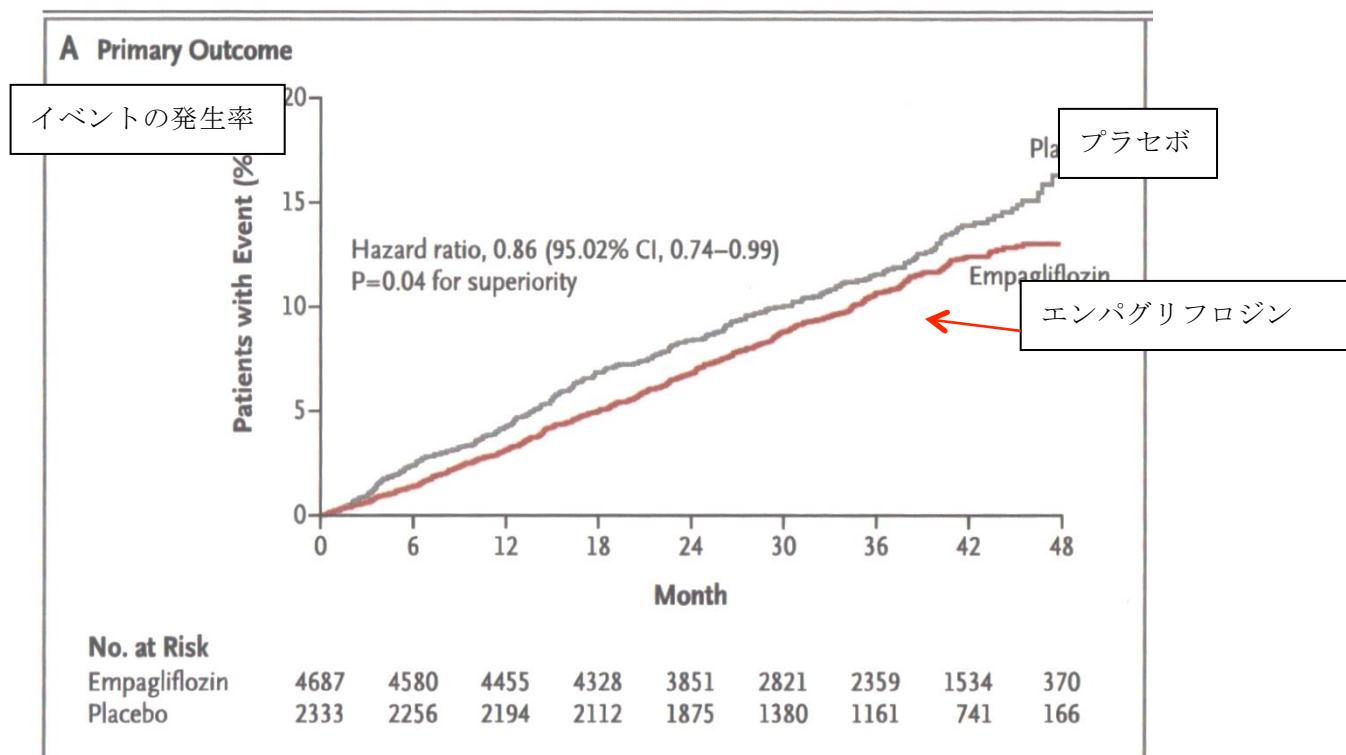


出典：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学、2018年

2. SGLT2 阻害薬の心臓を守る効果

高齢化や心筋梗塞などの心臓病の増加により、現在心不全患者さんが激増しています。この現象は「心不全パンデミック」とも言われています。

糖尿病患者さんは、非糖尿病患者さんと比べ、心不全発症のリスクが男性で2倍、女性で5倍と報告されています。SGLT2 阻害薬は、腎臓にある糖を再吸収する蛋白質「SGLT2」をブロックし、尿中に糖を排出して血糖を下げます。SGLT2 はナトリウム（いわゆる塩分）の再吸収にも関わっているため、これを抑えることで塩分も排出されます。さらに尿の量が増える、つまり利尿作用によって体液が減り血圧が少し下がることもわかっています。糖を排出するのは、すなわちカロリーを体外に出すことなので、体重も減ります。（平均すると約 2~3kg は減少）この内の 3 分の 2 が脂肪で、脂肪の半分は内臓脂肪です。仮に体重が 3kg 減れば、内臓脂肪が 1kg 減る計算です。内臓脂肪が減れば、長い目で見て動脈硬化の抑制や心血管病の発症予防につながります。この SGLT2 阻害薬によって糖尿病治療と心不全予防を同時にできるようになりました。



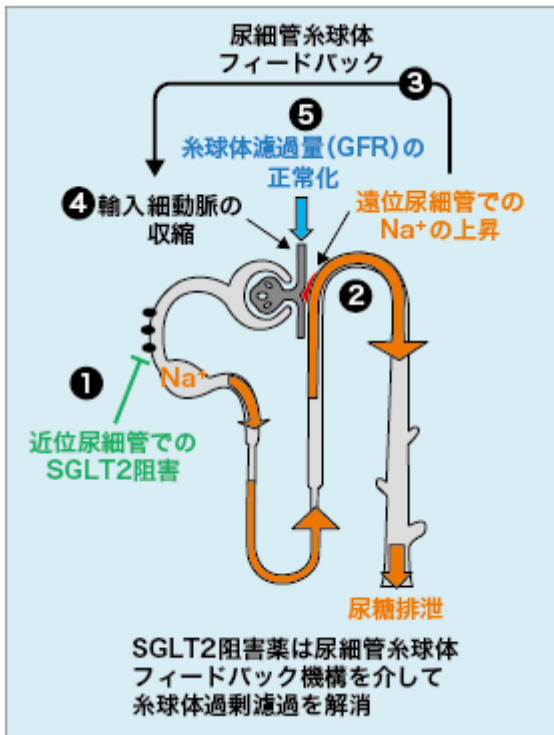
上の図は2015年に発表されたSGLT2阻害薬エンパグリフロジンの心血管病予防効果を確認したものです。（EMPA-REG OUTCOME 試験、N Engl J Med. 2015; 373: 2117）約7000名の心血管病を合併する2型糖尿病患者さんに、標準的な治療に加え、プラセボまたはエンパグリフロジンを内服していただき約3年間追跡しました。その結果、主要評価項目の発生（心血管病による死亡、死亡に至らない心筋梗塞・脳梗塞）はエンパグリフロジン群で有意に（14%）減少しました。また、心不全による入院も35%減少するなど、有効性が認められました。

3. SGLT2 阻害薬の腎臓を守る効果

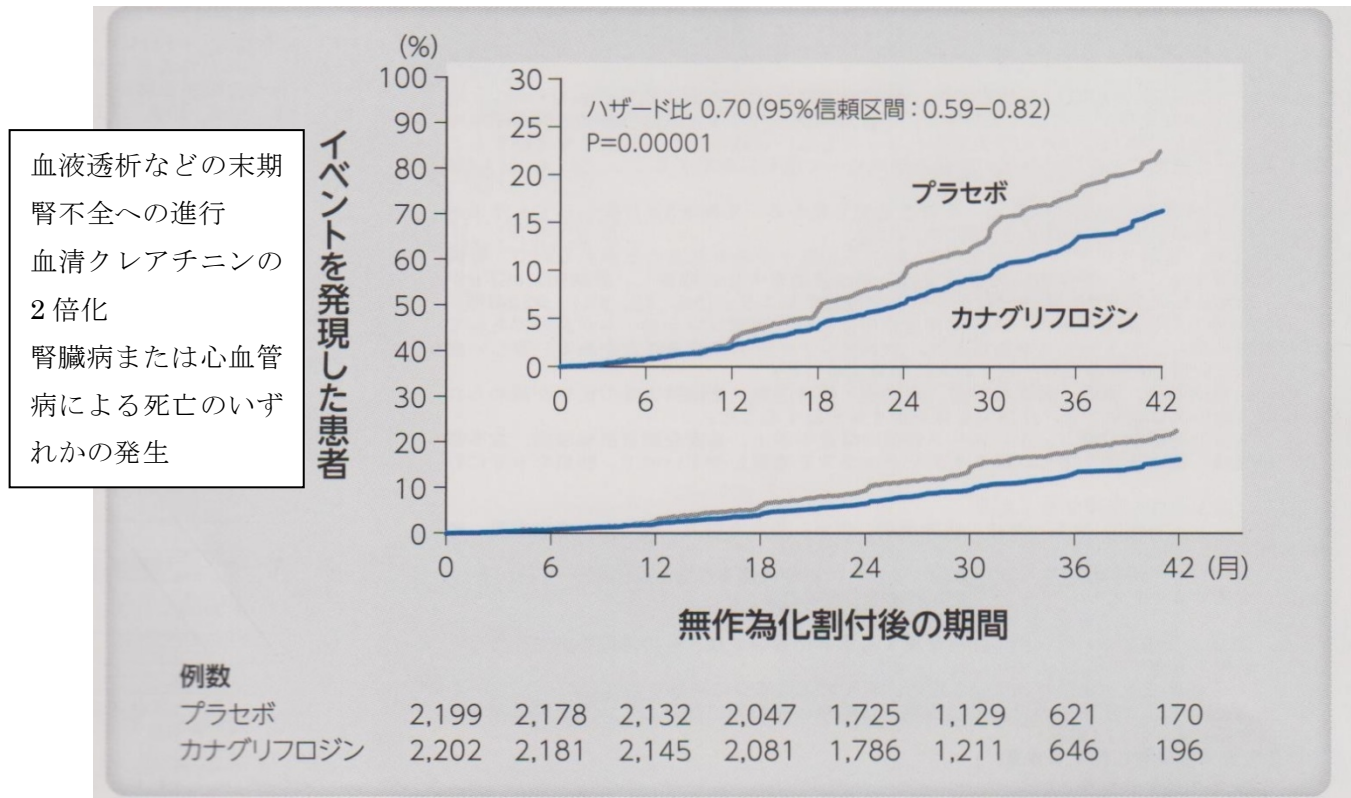
2015年現在で、国内で血液透析を受けている患者さんは約32万5千人です。血液透析を始める原因となった疾患の第1位は糖尿病腎症で、1年間で全体の約44%にあたる1万6千人もが糖尿病が原因で透析を開始しており、糖尿病による透析導入を減らすことが非常に重要です。

糖尿病初期には腎臓の糸球体で原尿の濾過量（GFR）が上昇します。糸球体で濾過されたブドウ糖が増加すると、近位尿細管細胞にあるSGLT2により再吸収されるブドウ糖が増加し、その結果糸球体輸入細動脈（糸球体に血液を送り込む血管）が拡張して糸球体内部の血圧が上がり、尿蛋白の増加や糸球体病変の悪化につながります。

糖尿病に伴う輸入細動脈の拡張に対して、SGLT2 阻害薬は輸入細動脈を収縮させることから、糸球体過剰濾過の根本的な改善となっている可能性があります。実際、後で触れます大規模臨床研究においても、SGLT2 阻害薬は蛋白尿の改善や腎機能を表す血清クレアチニンの 2 倍化、血液透析への導入も有意に抑制していることが報告されました。

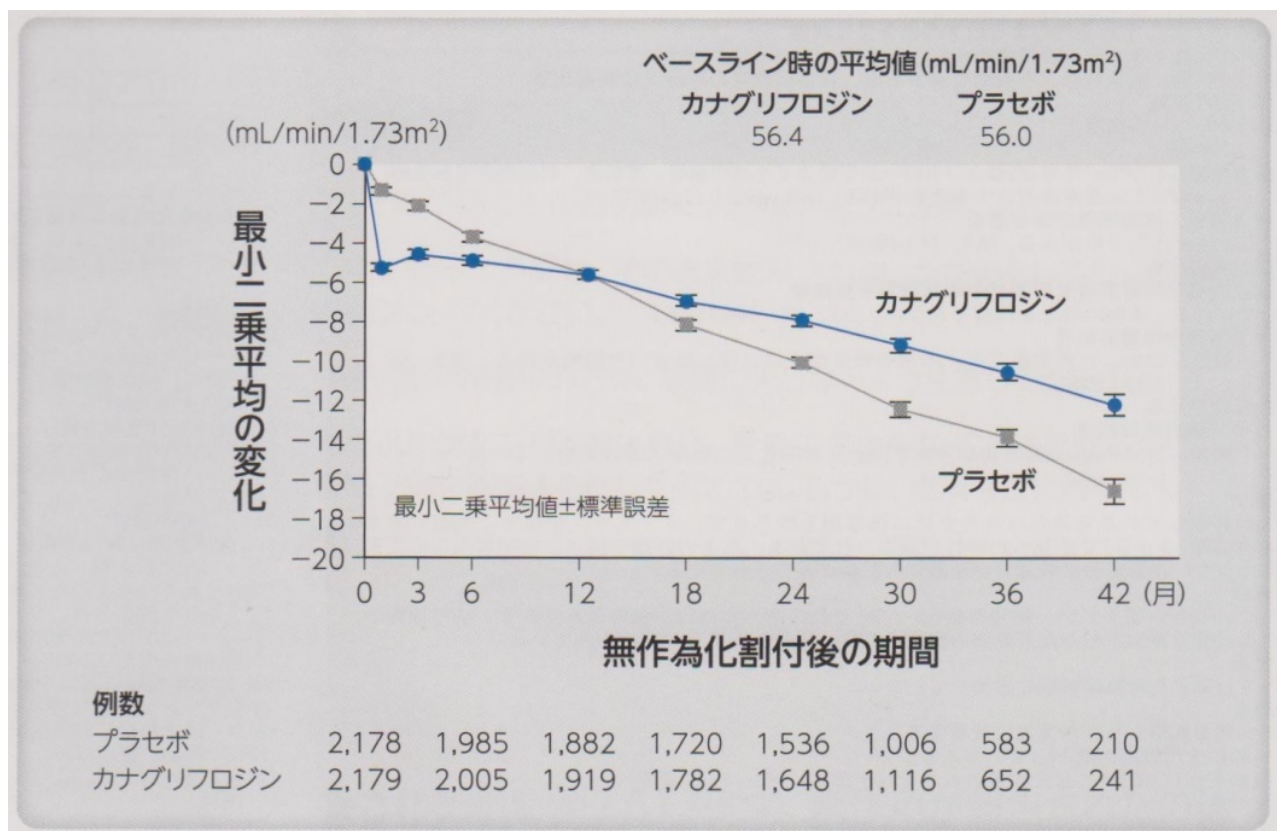


SGLT2 阻害薬により、遠位尿細管の中のブドウ糖とナトリウム (Na) 濃度が上昇します。ナトリウム濃度が上昇するとマクラデンサというセンサー部分が、尿量が増えたと判断し、糸球体輸入細動脈を収縮させます。その結果、糸球体の内部の血圧が下がり、糸球体と腎臓を保護し、尿蛋白を減少させます。



上の図は 2019 年に発表された SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの腎障害予防効果を確認したものです。(CREDENCE 試験 N Engl J Med 2019; 380: 2295)

約4000名の腎臓病を合併する(尿蛋白が陽性の)2型糖尿病患者さんに、標準的な治療に加え、プラセボまたはカナグリフロジンを内服していただき中央値で約2.6年間追跡しました。その結果、主要評価項目の発生(血液透析などの末期腎不全への進行、血清クレアチニンの2倍化、腎臓病または心血管病による死亡のいずれかの発生)はカナグリフロジン群で有意に(30%)減少しました。腎臓病に限った検討(末期腎不全への進行、血清クレアチニンの2倍化、腎臓病による死亡の発生)でも34%の有意な減少効果が認められました。更に心不全による入院も39%有意に減少させるなど、心血管病のリスクも減少させました。



上の図は、同じ CREDESCENCE 試験にて治療開始後の eGFR (推算糸球体ろ過量) の変化を見たものです。eGFR は腎臓がどれくらい働いているかの指標で、腎臓の中の糸球体が1分間にろ過している血液の量のことです。(eGFR が $90\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上だと、腎臓は正常です。ちなみに健康人でも老化と共に eGFR は穏やかに低下します。) 治療開始後1年くらいからカナグリフロジンの eGFR の低下がプラセボと逆転し、年間の eGFR の低下(腎機能の低下)はプラセボより有意に少なかったと報告されました。この薬剤を使用することにより血液透析を約15年遅らせることが可能になると推測されています。

現在は糖尿病治療薬の種類が増え、1つの薬剤で効果不十分でも複数を手順よく併用することで、低血糖症状などの副作用を減らしつつ良好な血糖値のコントロールができるようになってきました。将来の心機能や腎機能の低下が懸念される患者さんには SGLT2 阻害薬のような新規の薬剤の使用を検討することで予後の改善が期待できると思われます。