

特集 SGLT2阻害薬の光と影

I. SGLT2阻害薬の臨床効果 “光の部分”

④ 腎症改善効果は臨床的に有用か？

— 尿細管糸球体フィードバック調節改善効果の面から探る —

山崎 大輔 *Daisuke Yamazaki* (香川大学医学部形態・機能講座薬理学)

西山 成 *Akira Nishiyama* (香川大学医学部形態・機能講座薬理学教授)

● key words SGLT2阻害薬／蛋白尿／尿細管糸球体フィードバック／低酸素

I. SGLT2阻害薬とは

SGLT (sodium glucose cotransporter) はナトリウムイオン (Na^+) /グルコーストランスポーターであり、 Na^+ の濃度勾配を利用して、グルコースを濃度勾配に逆らって能動輸送する。

腎臓においてSGLT1とSGLT2は尿細管上皮の管腔側膜に発現しており、これらにより原尿中のグルコースの100%を再吸収することができる。SGLT2は近位尿細管の上流のS1セグメントに発現しており、 Na^+ とグルコースを1:1の割合で共輸送する。これにより糸球体で濾過したグルコースの約90%がこの部分で再吸収される。一方、SGLT1は近位尿細管の下流のS2・S3セグメントに存在しており、残りの10%のグルコースが Na^+ :グルコース=2:1の割合で再吸収される。このため、正常では尿糖が排泄されることはない。

2型糖尿病患者では健常人と比較して尿細管のSGLT2が過剰発現しており、グルコースの再吸収極量が上昇している。このことからSGLT2の過剰発現が高血糖の持続に関与する可能性が示唆されており、SGLT2を阻害することで、グルコースの再吸収を抑制し、血糖低下作用を示す¹⁾²⁾。

II. SGLT2阻害薬の心血管イベント・腎症抑制効果

2015年に発表されたEMPA-REG OUTCOME試験の結果は、多くの医師にインパクトを与えた。EMPA-REG OUTCOME試験はランダム化比較試験で、心血管リスクを有する2型糖尿病患者7,200名を2週間のplacebo run-in期間後に、empagliflozin 10mg群・empagliflozin 25mg・placebo群に割り付けて、3.1年間追跡した試験である。結果、placebo群 (12.1%, 282/2,333例) と比較してempagliflozin群 (10.5%, 490/4,687例) で一次複合心血管エンドポイント (心血管疾患死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳梗塞) は有意に低下していた (ハザード比0.86, 95%信頼区間0.79-0.99, 優越性 $p=0.04$)。また全死亡率 (placebo群8.3%, empagliflozin群5.7%), 心血管イベント死 (placebo群5.9%, empagliflozin群3.7%), 心不全による入院率 (placebo群4.1%, empagliflozin群2.7%) もempagliflozin群で有意に低かったが、心筋梗塞または脳梗塞の発症率には有意な群間差はなかった³⁾。

さらに2016年にはEMPA-REG OUTCOME試験のpost-hoc解析の結果が発表され、empagliflozinは腎症の進展を抑制する効果があることがわかった⁴⁾。placebo群 (18.8%, 388/2,061例) と比較して、empagliflozin群 (12.7%, 525/4,124例) では腎症の発症・悪化が少なかった (ハザード