

II. SGLT2阻害薬の臨床効果 “影の部分”

② 脱水の誘発は臨床的に問題か？

坂本健太郎 *Kentarou Sakamoto* (東邦大学医療センター大橋病院糖尿病・代謝内科)

柴 輝男 *Teruo Shiba* (東邦大学医療センター大橋病院糖尿病・代謝内科教授)

● key words 脱水／有害事象／家族性腎性糖尿／高齢者

はじめに

SGLT2阻害薬を投与すると欧米糖尿病患者のデータでは300~400mL/日の尿量増加があるとされている。1日に尿糖は50~100g程度排泄され、2~2.5Lの排尿をする。利尿作用は①糸球体濾過を促進(心拍出量増加、腎血流量増加など)、②溶媒(水)増加が主の水利尿(尿崩症など)、③尿細管での溶質再吸収抑制(糖、電解質)などが主の浸透圧利尿、の3つのメカニズムに大別される。SGLT2阻害薬を投与すると利尿作用により脱水を誘発する恐れがある。

I. SGLT2機能修飾による利尿

浸透圧利尿は血漿より高浸透圧の尿が排出される場合をいう。血漿浸透圧を300mOsmとすると尿比重の1.010に相当する。この2分の1の150mOsmに相当する尿比重1.005以下の低張尿なら水利尿、300mOsm以上の高張であれば浸透圧利尿である可能性が高い。SGLT2阻害薬投与中の患者の随時尿では1,030mOsm以上であることが経験され、前述の基準からは、尿糖の著明な増加による浸透圧利尿と診断される。浸透圧利尿の場合にはその原因となる尿中電解質や尿糖や尿素窒素を測定し原因を特定する。SGLT2

阻害薬を投与した場合は尿糖増加により高浸透圧の尿が出現し浸透圧利尿となっている。1日の尿量が3Lを超えると多尿という。カナグリフロジンの投与では約100~500mL/日の尿量増加が報告されておりSGLT2阻害薬投与は大きな個人差はあるが、多尿にまで至る例は多くないと推定される¹⁾。また、SGLT1を発現させるとその細胞に水が多量に流入することが報告されている。水の輸送はNaやGluの輸送量と並行することも報告されておりSGLT2も例外でないと考えられる。すなわちSGLT2阻害そのもので近位尿細管における水の再吸収も阻害されていることになる²⁾⁻⁵⁾。

SGLT2の機能からはこれを阻害すると当然Naの再吸収も阻害されることが推定されるが、これまで報告はない。SGLT2阻害薬開発段階でのT1095の報告でわずかに阻害されるとされている程度である⁶⁾。近位尿細管以降のNaの再吸収メカニズムにより1日排出量には変化が起きないものと推定されている。

一方、近位尿細管から遠位尿細管にかけては電解質の変化があると考えられている。2型糖尿病では一般にSGLT2が近位尿細管で過剰発現しNaの再吸収が亢進しNa貯留により体液量が増加し食塩感受性高血圧になっているという⁷⁾。1型糖尿病ではSGLT2の過剰反応によりブドウ糖とともにNaの再吸収が亢進する結果、傍糸球体装置へのNa供給が減少し糸球体の輸入細動脈拡張を引き起こし過剰濾過を生じているが、SGLT2阻害薬はこれを改善す