



SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの腎機能障害合併 2 型糖尿病患者に対する有用性の検討

かぶらきクリニック／院長

楠木興善

● 要旨

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの有効性と安全性を検討した。HbA1c が 7% 以上、かつルセオグリフロジンが 3 カ月以上投与された 134 例を対象とし、加えて早期腎機能障害の指標である尿中 L-FABP 値が $8.4 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以上を示す症例を L-FABP 高値群 ($n=21$) として解析した。その結果、全例において HbA1c、体重の平均値はともに有意な減少が認められ、L-FABP 高値群においても、HbA1c の有意な減少と、軽度腎機能障害 ($60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) を併せて有する症例において eGFR の有意な上昇が認められた。全例での解析で微量アルブミン、顕性アルブミンを呈する症例の約 4 割でアルブミンステージが改善、このことは L-FABP 高値群においても同様であった。また、全例において尿中 L-FABP 値は有意に減少、L-FABP 高値群でも減少傾向が認められ、L-FABP 高値群 21 例中 10 例 (47.6%) で正常値までの改善を示した。以上より、2 型糖尿病治療の早期からのルセオグリフロジン投与は、糸球体・尿細管障害の抑制により腎機能障害の改善をもたらし、腎症発症・進展の抑制が期待できると考えられた。

Key word : 腎機能障害, 2 型糖尿病, SGLT2 阻害薬, ルセオグリフロジン, 尿中アルブミン, L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein)

はじめに

SGLT2 阻害薬は腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を選択的に阻害し、グルコース排泄を促進する薬剤である。近年、糖尿病性腎症においては、糸球体障害のみならず尿細管障害の進行も注目されているが、このような病態に対し SGLT2 阻害薬の有効性を示唆する報告がなされている。

一方、尿細管障害に対するマーカーとして確立された指標は未だ示されていないが、ヒト近位尿細管の細胞質に局在しているタンパク質である L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein) は、さまざまな尿細管ストレスにより尿中に排泄されることから、腎機能障害の早期診断・モニタリングに有用とされている。

今回われわれは、尿中 L-FABP 値を指標として

用い、腎機能障害合併 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの有効性と安全性について検討した [NANA study (Normalization of kidney: Assessment of Luseogliflozin for Albuminuria and L-FABP in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus)]。

対象と方法

当院においてルセオグリフロジンを投与された症例のうち、ベースラインの HbA1c が 7% 以上、かつルセオグリフロジンが 3 カ月以上投与された 134 例を NANA study の対象とした。これらの症例について、ルセオグリフロジン投与前後の HbA1c、体重、尿中 L-FABP 値、尿中アルブミン / クレアチニン比 (UACR)、臨床検査値を検討した。また、尿中 L-FABP 値が $8.4 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以上の症例 21 例を

表 1-1 患者背景①

項目	n	全例	n	L-FABP 高値群 ¹⁾
年齢 (歳)	134	66.8 ± 13.5	21	67.9 ± 12.0
男性 / 女性		96/38 例		18/3
体重 (kg)	133	70.5 ± 14.8	20	70.8 ± 9.8
HbA1c (%)	134	8.38 ± 1.42	21	8.34 ± 1.31
収縮期血圧 (mmHg)	134	133.4 ± 9.8	21	133.3 ± 7.5
拡張期血圧 (mmHg)	134	78.9 ± 5.6	21	78.8 ± 4.5
尿酸 (mg/dL)	133	5.2 ± 1.4	21	5.7 ± 1.4

平均値 ± 標準偏差

1) ベースライン時の L-FABP 値が 8.4 μg/g-Cr 以上であった患者

表 1-2 患者背景②

項目	n	全例	n	L-FABP 高値群 ¹⁾
尿中アルブミン (mg/gCr)	105	22.9 ± 78.1	19	239.0 ± 1148.2
正常 (UACR < 30)	57	7.5 ± 10.7	5	14.2 ± 4.1
微量 (30 ≤ UACR < 300)	35	54.3 ± 80.5	5	71.2 ± 93.4
顕性 (300 ≤ UACR)	13	804.0 ± 1545.0	9	1540.0 ± 2071.0
L-FABP (μg/g-Cr)	100	4.3 ± 5.9	21	16.9 ± 9.2
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	133	71.6 ± 29.7	21	61.1 ± 38.1
正常腎機能障害患者 (90 ≤ eGFR)	32	100.9 ± 16.8	4	101.8 ± 9.4
軽度腎機能障害患者 (60 ≤ eGFR < 90)	62	73.5 ± 13.5	7	68.2 ± 12.0
中等度腎機能障害患者 (30 ≤ eGFR < 60)	35	48.0 ± 15.1	7	46.8 ± 12.4
高度腎機能障害患者 (eGFR < 30)	4	24.3 ± 4.5	3	23.4 ± 6.4

中央値 ± 四分位範囲

1) ベースライン時の L-FABP 値が 8.4 μg/g-Cr 以上であった患者

「L-FABP 高値群」として解析し、併せて尿中 L-FABP 値の変化と各種パラメータとの相関についても検討した。

対象全例と L-FABP 高値群の患者背景を表 1 に示す。ルセオグリフロジンの投与期間は、全例では 10.3 ± 2.4 カ月、L-FABP 高値群で 10.5 ± 2.8 カ月であった (平均 ± SD)。

結 果

1) HbA1c, 体重

HbA1c (%), 体重 (kg) については、全例の平均で、ルセオグリフロジン投与後にも有意な減少が認められた (8.4 ± 1.4 → 7.9 ± 1.3%, ; p < 0.001, 70.5 ± 14.9 → 69.4 ± 15.2 kg, ; p = 0.002)。L-FABP 高値群では、HbA1c に有意な減少が認められたが、体重に有意な変化は認められなかった (8.3 ± 1.3 → 7.5 ± 1.2%; p = 0.002, 70.8 ± 9.8 → 69.4 ± 9.4 kg; p = 0.146)。【Paired t-test; 平均値 ± SD】

2) eGFR

ベースライン時の eGFR (mL/min/1.73 m²) で、「正常腎機能群 (90 ≤ eGFR)」「軽度腎機能障害群 (60 ≤ eGFR < 90)」「中等度腎機能障害群 (30 ≤

表 1-3 患者背景③

項目	n	全例 (%)	n	L-FABP 高値群 ¹⁾ (%)
併用薬	124	92.5	20	95.2
メトホルミン	14	10.4	0	0
SU 薬	54	40.3	10	47.6
チアゾリジン薬	72	53.7	13	61.9
DPP-4 阻害薬	120	89.6	19	90.5
グリニド薬	3	2.2	0	0
GLP-1 受容体作動薬	1	0.7	0	0
α-グルコシダーゼ阻害薬	5	3.7	1	4.8
インスリン	26	19.4	6	28.6
利尿薬・降圧薬併用	79	59.0	14	61.9

1) ベースライン時の L-FABP 値が 8.4 μg/g-Cr 以上であった患者

eGFR < 60)」「高度腎機能障害群 (eGFR < 30)」の 4 群に分け eGFR の変化を検討した。全例では、いずれの群においても有意な変化は認められなかった (図 1)。L-FABP 高値群では、軽度腎機能障害群 (n = 7) において eGFR の有意な上昇が認められたが (68.2 ± 12.0 → 72.4 ± 12.4; p = 0.046), その他の群においては有意な変化は認められなかった。【Wilcoxon signed-rank test; 中央値 ± 四分位範囲】

3) 尿中アルブミン / クレアチニン比 (UACR)

ベースライン時の尿中アルブミン / クレアチニン

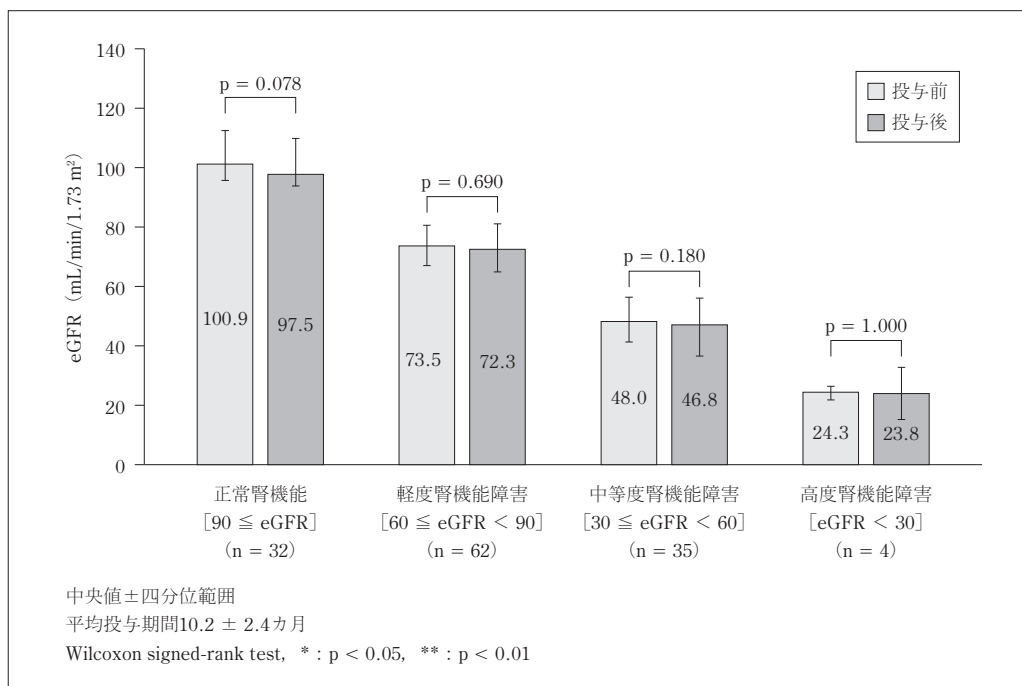


図1 eGFRの変化 (ベースライン時のeGFR別)

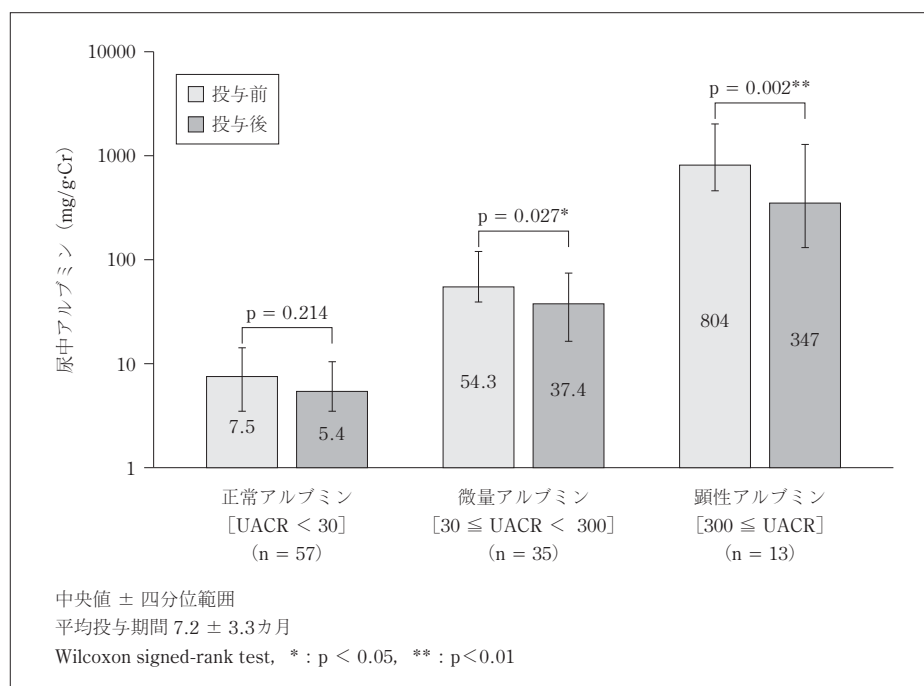


図2 尿中アルブミンの変化 (ベースライン時の尿中アルブミン別)

比 (UACR) (mg/g·Cr) で、「正常アルブミン群 (UACR < 30)」「微量アルブミン群 (30 ≤ UACR < 300)」「顕性アルブミン群 (300 ≤ UACR)」の3群に分けUACRの変化を検討した。全例では、微量アルブミン群 (n = 35), 顕性アルブミン群 (n = 13) において有意なUACRの減少が認められた

(54.3 ± 80.5 → 37.4 ± 57.3 ; p = 0.027) (804.0 ± 1545.0 → 347.0 ± 1140.0 ; p = 0.002) (図2)。また、投与前後での各症例のアルブミンステージの変化を検討した結果、顕性アルブミン群13例中6例(46.2%)が微量アルブミン(5例), 正常アルブミン(1例)に、微量アルブミン群35例中14例

表2 尿中アルブミンのステージ変化 (ベースライン時の尿中アルブミン別)

投与前		投与後	
顕性アルブミン (300 mg/g・Cr ≤ UACR)	13例	顕性アルブミン 微量アルブミン 正常アルブミン	7例 5例 1例
微量アルブミン (30 mg/g・Cr ≤ UACR < 300 mg/g・Cr)	35例	顕性アルブミン 微量アルブミン 正常アルブミン	1例 20例 14例
正常アルブミン (UACR < 30 mg/g・Cr)	57例	顕性アルブミン 微量アルブミン 正常アルブミン	0例 4例 53例

(40.0%) が正常アルブミンに移行し、ステージの改善が認められた (表2)。L-FABP 高値群では、顕性アルブミン群 (n = 9) において有意な UACR の減少が認められた (1540.0 ± 2071.0 → 446.0 ± 1140.0 ; p = 0.008)。投与前後での各症例のアルブミンステージの変化については、顕性アルブミン群 9 例中 3 例 (33.3%) が微量アルブミンに、微量アルブミン群 5 例中 2 例 (40.0%) が正常アルブミンに移行し、改善が認められた。【Wilcoxon signed-rank test ; 中央値 ± 四分位範囲】

4) 尿中 L-FABP 値

尿中 L-FABP 値 (μg/g・Cr) は、全例の中央値において有意な減少が認められ (4.3 ± 3.67 → 2.8 ± 2.56 ; p = 0.017), また、L-FABP 高値群では有意差は認められなかったが、減少傾向であった (16.9 ± 4.82 → 9.1 ± 20.92 ; p = 0.159) (図3)。L-FABP 高値群において、21 例中 10 例 (47.6%) が L-FABP 正常値 (< 8.4) に改善した。【Wilcoxon signed-rank test ; 中央値 ± 四分位範囲】

5) 尿中 L-FABP 値の変化と各種パラメータとの相関

「尿中 L-FABP 値の変化 (ΔL-FABP)」と、各種パラメータのベースライン、変化量との相関を Spearman's rank correlation coefficient にて検討した結果、「ベースライン eGFR」(r = -0.250, p = 0.013) および「ベースライン尿中 L-FABP 値」(r = -0.352, p = 0.0004) との間に弱い負の相関が認められた。

6) 安全性

本観察期間中に、ルセオグリフロジン投与に起因する低血糖、脱水等の副作用は認められなかった。

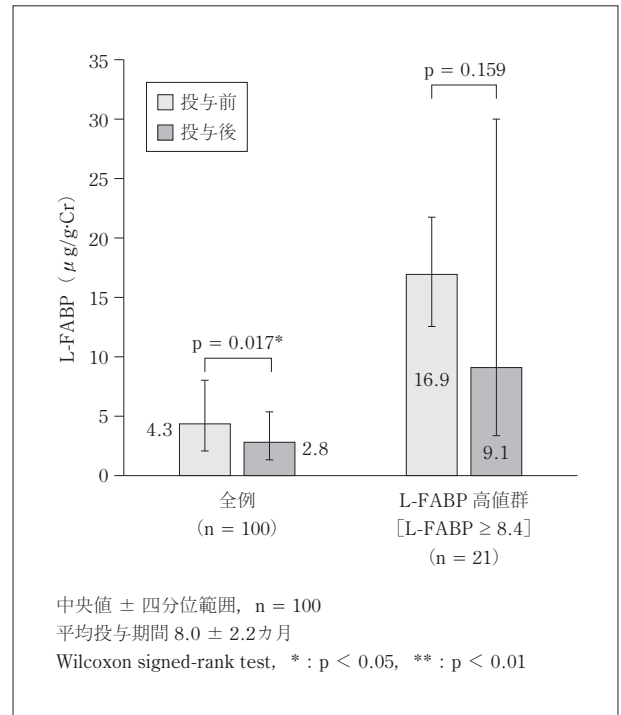


図3 尿中 L-FABP 値の変化

考 察

近年、糖尿病性腎症の病態においては、糸球体の障害のみならず尿細管障害の進行についても注目されている^{1) 2)}。糖尿病患者では、近位尿細管において過剰な糖再吸収が行われていることが知られているが³⁾、この再吸収は Na⁺/K⁺-ATPase および O₂ 消費を増加させ、近位尿細管を低酸素状態にすると考えられる。SGLT2 阻害薬は腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を選択的に阻害することで、糖の再吸収により引き起こされる低酸素状態を改善することが推測される。事実、糖尿病モデルラットにおいて SGLT1/2 阻害薬であるフロリジン処理により、近位尿細管の Na⁺/K⁺-ATPase および O₂ 消費を改善することが既に報告されている⁴⁾。また、糸球体においては SGLT2 阻害薬投与によってアルブミン尿が減少することも示されている⁵⁾。

SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンは、グルクロン酸抱合経路および酸化代謝経路の 2 つの代謝様式、そこに複数の酵素が関与している。排泄は、未変化体およびその代謝物の尿中排泄率が 44.2%、残りが尿以外に排泄されると推測されている。これら薬物動態の特徴を背景に臨床薬理試験の結果では、中等度の腎機能障害患者における AUC_{0-∞} は正常

群と同程度であることが示されており、腎機能障害の進行に伴う血中暴露量の増加の懸念が少ない薬剤である。⁶⁾ そこで、今回われわれは SGLT2 阻害薬の中でもルセオグリフロジンを選択し、腎機能障害合併 2 型糖尿病患者に対する有用性について、糸球体および尿管細管に対する効果に着目して検討した。

早期腎機能障害の指標として、尿中 L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein) 値がある。L-FABP はヒト近位尿管の細胞質に局在する 14 kD のタンパク質であり、尿蛋白、高血糖、高血圧、虚血等のさまざまな尿管細管ストレスの存在により尿中に排泄されることから、腎組織障害が進行する以前の尿管細管機能障害の早期診断に有用と考えられている。また、腎機能障害に対する治療介入の優れたモニタリングマーカーであるとされる⁷⁾。本検討では、この尿中 L-FABP 値を早期尿管細管障害の指標の一つとして検討した。

ルセオグリフロジンの投与により、尿中 L-FABP 値は、全例での集計において有意に減少し、L-FABP 高値群 ($\geq 8.4 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$) 21 例中 10 例 (47.6%) で尿中 L-FABP 値が正常となるステージの改善が認められた。また、「L-FABP の変化 (Δ L-FABP)」と、「ベースライン eGFR」および「ベースライン L-FABP」との間に弱い負の相関が認められたことから、本検討における尿中 L-FABP 値の改善は、ルセオグリフロジンの尿管細管障害抑制作用を示唆するものと考えられる。

また、本検討では、顕性アルブミンを示す 2 型糖尿病患者において、ルセオグリフロジン投与により UACR が有意に減少し、約 4 割の患者でアルブミンステージの改善が認められた。このことはルセオグリフロジンの糸球体に対する効果を示唆するものと思われた。

以上のことから、腎機能障害合併 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの投与は、血糖値の改善とともに、糸球体・尿管細管障害の進展抑制効果が期待できると考えられた。

ま と め

1) ルセオグリフロジン投与により、HbA1c、体重の有意な改善が認められ、eGFR は一定に保たれた。

2) 微量アルブミン群、顕性アルブミン群において有意な尿中アルブミン / クレアチニン比の減少が認められ、約 4 割の症例でアルブミンステージの改善が認められた。

3) 尿中 L-FABP 値の有意な減少が認められ、L-FABP 高値群 21 例中 10 例 (46.7%) で尿中 L-FABP 値が正常値まで改善した。

4) ルセオグリフロジン投与に起因する低血糖、脱水等の副作用は認められなかった。

5) 「尿中 L-FABP の変化 (Δ L-FABP)」は、「ベースライン eGFR」および「ベースライン尿中 L-FABP」との間に弱い負の相関が認められた。

以上より、ルセオグリフロジンは、2 型糖尿病患者に対し HbA1c、体重を低下させ、腎機能低下例においては糸球体・尿管細管障害を改善する可能性が示唆された。2 型糖尿病治療の早期からルセオグリフロジンを投与することで、2 型糖尿病に合併する腎症の発症・進展の抑制が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Gilbert RE: Proximal Tubulopathy: Prime Mover and Key Therapeutic Target in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes* 2017; **66**: 791-800.
- 2) Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al: Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013; **19**: 1496-504.
- 3) Tönjes A, Kovacs P: SGLT2: a potential target for the pharmacogenetics of Type 2 diabetes? *Pharmacogenomics* 2013; **14**: 825-33.
- 4) Körner A, Eklöf AC, Celsi G, et al: Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. *Diabetes* 1994; **43**: 629-33.
- 5) Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al: Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 610-21.
- 6) 西山 成: SGLT2 阻害薬に違いはあるか? —薬物動態における特徴の比較—。薬理と治療 2015; **43**: 241-247.
- 7) Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, et al: Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; **34**: 691-6.