

III-5

特集 糖尿病を有する慢性腎臓病患者のマネジメント

III. 糖尿病合併腎障害に対する血糖コントロール各論

糖尿病治療薬の腎保護効果の可能性：基礎的検討

西山 成

香川大学 医学部 薬理学

最近の大規模臨床試験により、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬の投与が腎予後を改善することが報告され、そのメカニズムの解明が求められている。そこで本稿では、SGLT2阻害薬の腎保護作用を検討した基礎研究の報告を概説する。これまでのところ、糖尿病モデル動物におけるSGLT2阻害薬の腎保護効果が多く報告されているものの、非糖尿病モデル動物における報告はきわめて限られている。筆者らもいくつかのモデル動物においてSGLT2阻害薬の腎保護効果を検討したが、病態によってその効果は一定しない。しかし、少なくとも現時点で言えることは、臨床データから提唱されている「SGLT2阻害薬の腎保護作用は、尿細管糸球体フィードバック機構の活性化による糸球体過剰濾過の改善によってもたらされている」という仮説は、動物実験ではほとんど証明できていない。このように、SGLT2阻害薬の腎保護に関する基礎エビデンスを十分に理解し、糸球体内圧低下作用以外のメカニズムを探求する必要がある。

近位尿細管でのSGLT2によるグルコース再吸収を抑制し、尿糖を生じることによって血糖コントロールを改善する薬剤であるが、血糖降下に加えて体重減少や降圧などが観察される¹⁾。このような薬理作用を有するSGLT2阻害薬が腎予後を改善することを最初に報告したのは、EMPA-REG OUTCOME試験のサブ解析である²⁾。この試験では、心血管リスクを有する2型糖尿病患者に対してSGLT2阻害薬であるエンバグリフロジンとプラセボに割り付けて投与し、数年間フォローアップしたものである。対象患者はハイリスクの2型糖尿病患者であり、8割以上がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の阻害薬を投与されてい



図1 一般に説明されているSGLT2阻害薬の腎保護メカニズム

た。そのような患者群において、エンバグリフロジン群では腎症の発症・進展が有意に抑制されており（ハザード比0.61, 95% CI 0.53-0.70, $p < 0.001$ ）、血清クレアチニン値の倍化、腎代替療法の開始、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進展などもエンバグリフロジンが有意に抑制していた²⁾。同様の結果が、別のSGLT2阻害薬であるカナグロフロジンを心血管リスクの高い2型糖尿病患者1万0142人を対象に投与したCANVAS program(CANVAS試験とCANVAS-R試験を合わせた解析)でも報告された³⁾。カナグロフロジンの投与によりアルブミン尿の進展が27%抑制され、腎複合エンドポイント（eGFR低下、腎代替療法の開始、腎疾患による死亡）が40%抑制されたという結果である。

異なった2つのSGLT2阻害薬の投与によって腎保護効果が示されたことから、これらの作用はドラッグエフェクトではなく、クラスエフェクトによってもたらされるものと考えられる。しかも、両臨床試験においては、このようなSGLT2阻害薬による腎保護効果が、血糖、体重、血圧の変化では説明できないということも示されたことから^{2,3)}、SGLT2阻害薬の何らかの直接的な腎保護作用が推測される。その腎保護メカニズムとして考えられているのは、SGLT2阻害薬の糸球体内圧低下作用である⁵⁾。すなわち、上記の大規模臨床試験においてSGLT2阻害薬は腎

予後の改善効果が持続的なGFRの低下を伴っていたことから、糸球体内圧の減少が腎予後を改善させる根本的な理由であると示唆されている。SGLT2阻害薬がGFRを減少する理由としては、尿細管糸球体フィードバック(tubuloglomerular feedback; TGF)機構の活性化で説明されている⁵⁾。SGLT2阻害薬を投与すると、大量の尿糖(溶質)が尿細管糸球体フィードバック機構をつかさどる遠位尿細管のマクラデンサ細胞に到達する。そのような状況では、マクラデンサ細胞が尿管腔内の溶質量の増加を感知することによって、何らかの物質(ATPなど)を細胞外に放出し、近くにある輸入細動脈を収縮させる⁶⁾。そうすると、糸球体内圧が減少し（同時にGFRも低下し）、糸球体過剰濾過が改善されて、腎臓が保護されるという理論である(図1)。実際、SGLT2阻害薬を2型糖尿病患者に投与すると、GFRが低下する症例やアルブミン尿が減少する報告は非常に多い^{2,3,5,7)}。

実は上記大規模臨床試験の発表前にも、SGLT2阻害薬の糸球体内圧の減少による腎保護作用が示唆されていた。糸球体過剰濾過を生じている1型糖尿病患者における前向き研究において、エンバグリフロジンがGFRを低下させたことから、SGLT2阻害薬は糸球体内圧の減少によって長期的には腎機能を保つのではないかと考えられていた⁸⁾。同様に、微量アルブミン尿と顕性アルブミン尿を呈する2

はじめに

糖尿病に合併する腎臓病、いわゆる糖尿病性腎臓病は大きな社会問題にもなっているが、これまでDPP-4阻害薬などの糖尿病治療薬が蛋白尿を減少するとの報告は散見されていたものの¹⁾、腎予後改善効果の報告は皆無であった。ところが最近の大規模臨床試験により、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬が腎予後の改善を示すことが報告され、大きな注目を集めている^{2,3)}。SGLT2阻害薬は、