



看護師さんもおきたい話題のくすり

— 新しい糖尿病治療薬, SGLT2阻害薬 —

広島文化学園大学看護学部

土 肥 敏 博, 森 田 克 也

要旨

新しい糖尿病治療薬 Na^+ 依存性グルコース共輸送体2 (sodium-dependent glucose cotransporter 2 : SGLT2) 阻害薬が本邦から2014年に5種類も製造・販売が承認されました。この薬は既存の糖尿病治療薬とは全く異なった作用によるもので、この薬を安全に使用するためにはその特性を十分理解することが必要です。

SGLT2阻害薬という薬の最大の特徴は、尿糖を積極的に増やすことにより糖尿病を改善しようとするまったく新しい発想から生まれた薬です。SGLT2阻害薬は、腎臓に作用する薬であるということで膵 β 細胞に負担をかけるわけでもなく、むしろ血糖値の低下により疲弊した膵臓ランゲルハンス島の分泌能力を回復させることが期待されます。一方、SGLT2は尿中に糖を沢山排泄させるという特徴的な作用がゆえに、尿路感染症、浸透圧利尿による降圧に起因する起立性低血圧・めまいといった症状や脱水に伴う循環器系リスクが独特のマイナス要因としてあります。しかし、これらは患者に十分に説明し理解を深めることにより予防可能な有害作用ということを考えれば、その強い血糖下降作用から現時点で最も優れた糖尿病治療薬と位置づけられるでしょう。入院患者が使用する際には看護師さんの観察、助言が有害作用の発症を未然に防ぐうえでこの上なく有意義なものとなるでしょう。

■ はじめに

新しい糖尿病治療薬 Na^+ 依存性グルコース共輸送体2 (sodium-dependent glucose cotransporter 2 : SGLT2) 阻害薬が本邦から2014年に5種類も製造・販売が承認されました。

糖尿病といえば、インスリンの分泌が悪いかインスリンの感受性が低下していて食事から血中に入ったブドウ糖が組織に取り込まれなくて血糖値が高くなり、その結果尿中にたくさんの糖が出る病態です。従ってウロペーパーで尿糖を自分で簡単に調べることで尿中に糖が出ていることを知ることができます。SGLT2阻害薬という薬の最大の特徴は、尿糖を積極的に増やすことにより糖尿病を改善しようとするまったく新しい発想から生まれた薬です。従って、この薬を飲むことによって尿糖を見る限りウロペーパーは濃く染まり、本人は真っ青になる—糖尿病が悪化したと思い込んで。実は薬が効いている証で、血糖値は下がっているのです。

この薬を正しく理解し、安全に使用していただくためにその特性を紹介します。

■ 糖尿病の成因

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群です。病因として、①膵臓 β 細胞の破壊的病変によるインスリン欠乏によって生じる1型糖尿病と②膵臓でのインスリン産生・分泌の低下とインスリン抵抗性の亢進が組み合わされ、インスリン作用の相対的低下により引き起こされる2型糖尿病があります。

どひ としひろ

〒737-0004 広島県呉市阿賀南2-10-3 広島文化学園大学看護学部

1 型糖尿病では、 β 細胞が自己免疫反応によって破壊される機序があり、この場合はランゲルハンス島に対する抗体や β 細胞内酵素に対する抗体が検出されます。自己抗体が検出されない場合もあります（特発性 1 型糖尿病）。いずれもインスリンの絶対的不足を引き起こすので、インスリン製剤による治療が行われます。

2 型糖尿病は肥満との強い関連性があります。肥満ではインスリン感受性を高めるアディポネクチンの小型脂肪細胞からの分泌が減少し、肥大化した大型内臓脂肪細胞からインスリン抵抗性を高める TNF- α やレジスチンといったサイトカインの分泌が増加します。結果としてインスリン作用が減弱するので、肥満を見たら糖尿病と思って良いくらいです。また、2 型糖尿病は家系内血縁者に糖尿病患者がいることが多いが、1 型でみられる自己抗体は認められません。2 型糖尿病には、様々な作用機序の治療薬がありますが、それぞれに特徴があります。

正常耐糖能であった女性が、妊娠中に発症あるいは初めて発見された高血糖は妊娠糖尿病といわれます。妊婦の高血糖の治療には内因性ホルモンであるインスリンが安全です。

■ 糖尿病の合併症

糖尿病はなぜこわい？それは長期間高血糖を放置すると、高血糖に起因する糖代謝障害とそれによる血管障害によって起こる組織の退行性変性が糖尿病に特有な細小血管を中心に起こるからです。これは細小血管症（マイクロアンギオパチー）と呼ばれ、糖尿病神経障害、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症が糖尿病 3 大合併症をなしています。ブドウ糖の代謝異常として、TCA サイクルが飽和状態になるとアルドース還元酵素によりポリオール経路で解糖が進み、ソルビトールやフルクトースなどのポリオールが生成されます。アルドース還元酵素は神経、網膜、腎（糸球体）に活性が高いので、これら組織ではポリオールが蓄積しやすく細胞毒性が現れやすいのです。また、糖がタンパク質に結合した最終糖化反応物（Advanced Glycation End Products：AGE）が生じて活性酸素の増加、酸化ストレスの増加をもたらす微小血管の周囲細胞や内皮細胞の障害も起こります。

動脈硬化性疾患である大血管症や糖尿病性足病変も留意すべき合併症です。

1. 細小血管症

1) 糖尿病神経障害

三大合併症のうち最も早期（糖尿病発症 2～3 年後）に出現する末梢感覚異常には、足先のしびれ感、足底の知覚異常（餅を踏んだような感じ）、振動覚の低下、アキレス腱反射消失などがあります。糖尿病性の神経障害性疼痛は、「電気が走るような痛み」と表現される痛みを生じます。自律神経障害として便秘、起立性低血圧、発汗異常、無自覚性低血糖などがあります。通常、低血糖時に自律神経反射により過剰分泌されたアドレナリンが心臓や筋に作用して動悸や冷汗、手指振戦といった低血糖症状を自覚しますが、自律神経障害があるところのような低血糖症状を自覚せず（無自覚性低血糖）、血糖が下がりすぎて意識障害をきたすことがあります。勃起障害は神経障害と血管障害により生じ、60 歳を過ぎた糖尿病患者の 6～7 割が勃起不全と言われます。

2) 糖尿病網膜症

血糖コントロール不良の場合は、糖尿病発症約 5 年以上ではほぼすべての患者に発症するとされています。初期には無症状ですが、高血糖により網膜微小血管が障害されると無血管野が出現します（病変が網膜内に限局している単純性網膜症）。やがて不足する酸素供給を増やすために血管が新生してきます（増殖性網膜症）。新生血管は破綻しやすく、容易に硝子体出血や緑内障へ進展します。糖尿病性網膜症による失明は、我が国の後天的原因で失明する患者の約 40% を占め、失明の原因疾患の第 1 位を占めています。早期に失明予防の目的で光凝固療法を行うことが重要であり、定期的に眼科を受診することが欠かせません。

3) 糖尿病性腎症

腎尿細管上皮細胞では、インスリンが無くても SGLTs によりブドウ糖が取り込まれるのでブドウ糖

が蓄積しやすく、障害が生じやすい原因にもなります。糖尿病性腎症は、糖尿病発症後約10年以上で出現し、初期には尿中微量アルブミンが陽性（腎症2期）となり、進行するとネフローゼ症候群を呈することが多くなります。現在、我が国での透析導入理由の第1位は糖尿病性腎症となっています。

2. 大血管症

- 1) 脳血管障害：脳梗塞が多い。
- 2) 冠動脈疾患：糖尿病患者が心筋梗塞を起こすリスクは健常人の3倍以上であり、痛みを感じない無痛性心筋梗塞が多い。
- 3) 末梢動脈疾患：虚血による皮膚の冷感・しびれ感、間歇性跛行、安静時疼痛、皮膚潰瘍がみられます。
- 4) 糖尿病性足病変：高血糖による易感染性に知覚鈍麻や血流障害が重なって、小さな足の傷から壊疽へと進展し、下肢切断の要因となります。予防には、足を清潔に保ち、傷をつけないようにするフットケアが大切です。
- 5) 糖尿病は認知症のリスクファクター：糖尿病は、アルツハイマー病の高リスクファクターであることが、近年の研究により明らかにされてきています¹⁾。脳出血による血管性認知症の誘因にもなります。

■ リンゴの木から見つかった糖尿病治療薬 SGLT2阻害薬

健康な人では甘いものを沢山食べても、糸球体でろ過される糖は増えますが近位尿細管に存在するSGLT2の働きによって90%、SGLT1によって残りの全てが再吸収され²⁾、尿糖は排泄されません（図1）。SGLT1は消化管にも発現し、消化管での糖の吸収を担っています。糖尿病では絶えず多量の糖が糸球体ろ過されるため、これを回収すべく腎尿細管にSGLT2を沢山発現させていますが、SGLT2の再吸収能を超えた分のグルコースが尿糖として排泄されます。SGLT2阻害薬は文字通り特異的にSGLT2の働き

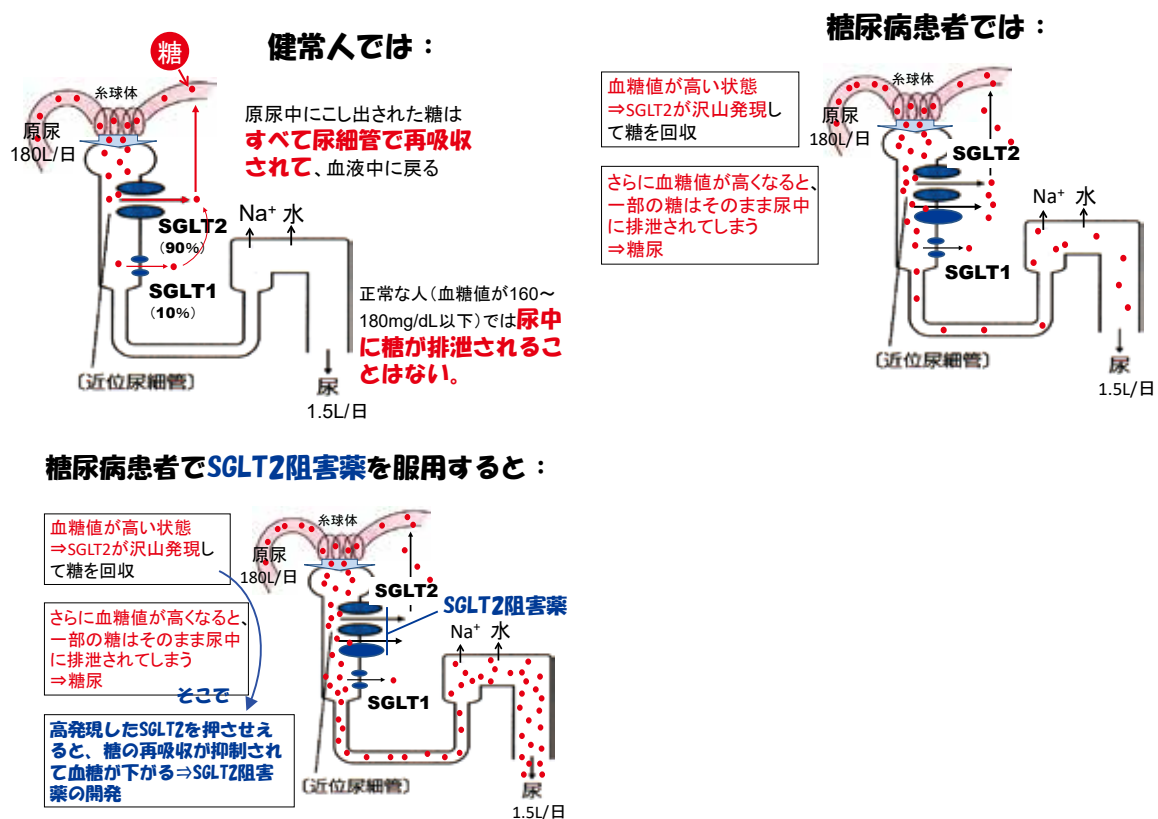


図1 尿細管での糖の再吸収と尿中への糖の排泄

健康人と糖尿病患者と糖尿病患者がSGLT2を服用した時の尿糖の動態

を阻害する薬で、SGLT1は阻害しませんので消化管での糖の吸収には影響しません。SGLT2の働きを阻害すると、近位尿細管でのグルコース再吸収が減り、その分だけ尿糖の排泄が増えます。その結果、糖尿は増悪しますが高血糖が改善されることになります。

フロリジン（図2）はリンゴやナシの樹皮に含まれる配糖体で、実験的に腎性糖尿病を誘発させる物質として使用されてきました。フロリジンの作用は糸球体ろ過された糖の尿細管での再吸収を抑制することにより糖尿を起こします。フロリジンを糖尿病の治療に用いるということは一見矛盾するようですが、尿中の糖の再取り込を抑制する化合物は、理論的に糖尿病の治療薬となり得るわけです。こうした発想のもとに、フロリジンをリード化合物としてカナグリフロジン（図2）が合成され、SGLT2選択的阻害作用を有することが報告されました（2010年4月）³⁾。本邦では現在6品目が承認・認可されています（表1）⁴⁾。実際、SGLT2阻害薬の使用により、HbA1cでは0.7～1%の低下、血糖値ではプラセボとの差で、-29～-46mg/dLの血糖降下作用が認められるという臨床試験成績が得られています⁵⁻⁹⁾。



図2 フロリジンおよびカナグリフロジンの化学構造

表1 SGLT2阻害薬の種類

| 一般名 | 商品名 | 用法・用量 | 排泄 | 半減期 |
|-----------|----------------|----------------------------------|--------|-------|
| イプラグリフロジン | スーグラ | 1日1回50 mg/日 100 mg/日まで増量可 | 尿中及び糞中 | 15 時間 |
| ダパグリフロジン | フォシーガ | 1日1回5 mg/日 10 mg/日まで増量可 | 尿中及び糞中 | 12 時間 |
| ルセオグリフロジン | ルセフィ | 1日1回2.5 mg/日 5 mg/日まで増量可 | 尿中及び糞中 | 11 時間 |
| トホグリフロジン | デベルザ アプルウェイ | 1日1回20 mg/日 | 尿中及び糞中 | 5 時間 |
| カナグリフロジン | カナグル | 1日1回100 mg | 尿中及び糞中 | 10 時間 |
| エンパグリフロジン | ジャディアンス | 1日1回10 mg 1日1回25 mg まで増 量可 | 尿中及び糞中 | 10 時間 |

■ SGLT2阻害薬の特徴

これまでの糖尿病治療薬は、①膵臓に作用してインスリンの分泌を促進する薬物、②肝臓や骨格筋に作用してインスリン抵抗性を改善する薬物、③2糖類の単糖への分解を抑制して小腸での糖の吸収を抑制することで血糖値を改善する、というものでした。SGLT2阻害薬の大きな特徴は、腎臓に作用する薬であるということで膵β細胞に負担をかけるわけでもなく、むしろ血糖値の低下により疲弊した膵臓ランゲルハンス島の分泌能力を回復させることが期待されます。また、腎臓の機能そのものへの負担をかけるわけでもありません。あくまでも、その作用は腎臓の近位尿細管内にとどまり、他の治療薬のメカニズムに影響を与えることもないため、組み合わせによってはより大きな効果を引き出すことが期待されています。

興味あることに、SGLT2阻害薬を使用すると体重が2～4kg 減量したという報告もあります。SGLT2

阻害薬服用中は、60～80g／日のブドウ糖が尿中に捨てられることとなります。体の収支では約300kcalのマイナスとなるため、従来の糖尿病薬にはない体重減少効果が期待できます。

■ SGLT2阻害薬の注意すべき点

添付文書⁵⁻⁹⁾では以下のような点が指摘されています。

- 1) **低血糖**：高血糖改善薬は、服用量や服用方法により生じる低血糖が共通した副作用として注意を要するところです。本薬物は余分な糖の再吸収を抑制する作用から低血糖は生じにくいと考えられますが、軽度の低血糖が報告されています。他の糖尿病薬との併用では低血糖に注意が必要です。
- 2) **尿路感染症、陰部感染症**：尿糖が増加するので、尿路感染を起こし、腎盂腎炎や敗血症などの重篤な感染症にいたることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこととされています。また、女性では膣カンジダ症等の性器感染症をおこすことがありますので、患者にそのことを十分に伝えて感染がおこらないように日常生活をケアすることが大切です。
- 3) **脱水**：SGLT2阻害により尿細管中のグルコースが増えることで浸透圧利尿が生じ、多尿により脱水症状をきたします。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等脱水が疑われる症状がみられた場合は適度な水分補給を行うように指導することが大切です。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用者等）においては、脱水に伴う血栓・塞栓症の発現に注意が必要です。イプログリフラジンを服用していた患者が心筋梗塞で死亡した例も報告されました。高齢者では、脱水に伴う屋内熱中症を予測した給水も必要と思われます。
- 4) **ケトアシドーシス**：SGLT2阻害によりたとえ血糖がうまくコントロールされていても、インスリン作用不全の場合は組織へのグルコースの取り込みが改善されないため、中性脂肪から β 酸化によりエネルギーを供給する経路の活性が高まり、糖尿病性ケトアシドーシスを引き起こす可能性があります。悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害などのケトアシドーシスの症状に十分注意が必要です。

SGLT2は尿中に糖を沢山排泄させるという特徴的な作用がゆえに、尿路感染症、浸透圧利尿による降圧に起因する起立性低血圧・めまいといった症状や脱水に伴う循環器系リスクが独特のマイナス要因としてあります。しかし、これらは患者に十分に説明し理解を深めることにより予防可能な有害作用ということを考えれば、その強い血糖下降作用から現時点で最も優れた糖尿病治療薬と位置づけられるでしょう。入院患者が使用する際には看護師さんの観察、助言が有害作用の発症を未然に防ぐうえでこの上なく有意義なものとなるでしょう。

引用文献

- 1) 岩田宣芳 糖尿病と精神疾患 JAPIC NEWS 346：8-9, 2013.
- 2) 大野晴也, 浅野知一郎 SGLT 阻害薬 Diabetes Frontier 21(4)：491-496, 2010.
- 3) Nomura S. et al., Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. J Med Chem 53(17)：6355-6360, 2010.
- 4) 今日の治療薬 南江堂 P.342, 2016.
- 5) スーグラ錠[®] 添付文書, 2016.
- 6) フォシーガ錠[®] 添付文書, 2016.
- 7) ルセフィ錠[®] 添付文書, 2016.
- 8) アップルウエイ錠[®] 添付文書, 2016.
- 9) カナグル錠[®] 添付文書, 2016.