

特集：腎疾患の新規治療薬

SGLT2 阻害薬の糖尿病性腎症に対する効果

The effects of SGLT2 inhibitors on diabetic nephropathy

金崎啓造

Keizo KANASAKI

はじめに

糖尿病性腎症(腎症)は、1998年以降わが国の維持透析導入の原因疾患第1位である。2017年の統計では腎症が透析導入原因の42.5%を占めており、腎症発症/進展抑制を目的とした治療の確立は喫緊の課題である。そのなかで新規糖尿病薬SGLT2阻害薬により光明がもたらされた。SGLT2阻害薬による心血管イベント、腎イベント抑制効果は、EMPA-REG試験をはじめとした大規模臨床試験の結果から明らかとなってきた。しかしながら、SGLT2阻害薬による臓器保護効果の分子機構はいまだに解明されていない点が多い。

SGLT2 阻害薬による腎機能保護効果の可能性：糸球体高血圧是正の観点から

糸球体高血圧は糸球体硬化の惹起因子と考えられている。糸球体硬化が進行し、健常な糸球体数がさらに減少すると、残存ネフロン単一糸球体における負担は増大する。慢性高血糖環境下では、多量の糖が糸球体から濾過され近位尿細管に流入する。近位尿細管に流入した糖はNa⁺とともにSGLT2を介して近位尿細管曲部(S1, S2セグメント)において再吸収される。本セグメントにおける糖とNa⁺の過剰な再吸収は、ヘンレループ上行脚～マクラデンサに到達するNaCl量低下を惹起する。マクラデンサは到達したNaCl量低下を感知した結果、輸入細動脈に対して血管収縮作用を有するアデノシンの放出が抑制される。輸入細動脈における収縮抑制、抵抗低下は糸球体濾過圧を上昇させるため、単一ネフロン糸球体濾過量(GFR)が結果として

増大する〔慢性高血糖状態ではGFRが増加し過剰濾過の存在にもかかわらず、マクラデンサから輸入細動脈にはさらに血管を拡張しようとする誤ったメッセージが送られる：糖尿病症例における糸球体過剰濾過、尿細管糸球体フィードバック機構(図1, TGF: tubuloglomerular feedback)の破綻〕。このマクラデンサにおけるNaClの感知、およびそれに引き続くアデノシン放出と輸入細動脈収縮(つまりは正常なTGF)の意義に関しては、アデノシンA1受容体ノックアウト糖尿病マウスが糸球体高血圧、糸球体障害を有することから確認されている。近位尿細管曲部での過剰な糖・Na再吸収に関しては、SGLT2阻害薬投与時に抑制される結果、マクラデンサに到達するNaClが単一ネフロンGFRを反映して正常化することによって、TGF正常化、糸球体高血圧、単一ネフロン過剰濾過を是正する可能性がある。これらアデノシンシグナルを根拠のベースとしたコンセプトに関して、糖尿病症例で同様の機構が発揮されるかどうかについての直接証明はなされていない。

エンパグリフロジン(Empa)を用いた、血糖クランプ下での1型糖尿病症例における糸球体過剰濾過-腎臓血行動態に関する解析結果が報告された。糸球体高血圧や過剰濾過は糸球体硬化の惹起因子の一つと考えられている¹⁾。Cherneyらは、糸球体過剰濾過(GFR \geq 135 mL/分/1.73 m²)を呈する1型糖尿病群(T1D-H)において、Empa投与による糸球体過剰濾過抑制効果(-33 mL/分/1.73 m²)、血漿中NO・有効腎血漿流量低下、腎血管抵抗増加が確認された。同条件下においても糸球体濾過正常群(T1D-N: GFR 90~134 mL/分/1.73 m²)ではすべての変化が観察されなかった。これらの結果により、糸球体過剰濾過、糸球体高血圧を有する糖尿病症例ではSGLT2阻害薬投与によるTGF正常化を介したGFR恒常性維持機構回復が得られる可能性が示唆される²⁾。さらに彼らはGomez's equationsによる推量によ

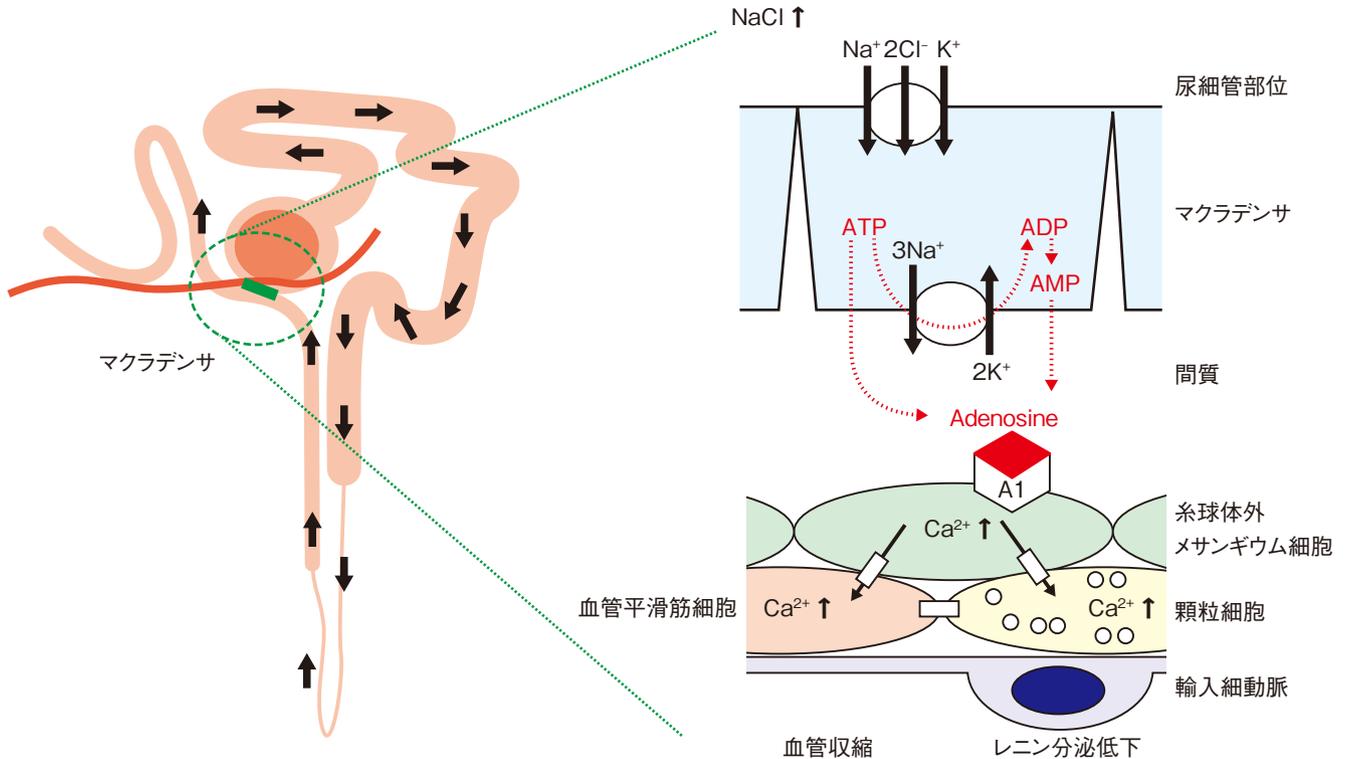


図1 マクラデンサによる尿中 NaCl 増減の感知と輸入細動脈圧調節機構 (tubulo-glomerular feedback : TGF)

マクラデンサに到達する NaCl 量が増加するに伴い、濃度依存性に Na-K-Cl イオンがマクラデンサ構成細胞に流入する。結果として、ATP からアデノシンへの代謝が生じ、アデノシンは間質に放出され(あるいは間質で ATP が代謝され)、間質アデノシン濃度は上昇する。糸球体外メサンギウム細胞のアデノシン A1 受容体にアデノシンが結合することにより、細胞内 Ca 濃度が上昇する。糸球体外メサンギウム細胞におけるカルシウム濃度上昇は、GAP 結合を介して隣接の傍糸球体装置の顆粒細胞、血管平滑筋細胞へと伝わることにより、レニン分泌抑制とともに輸入細動脈が収縮する。

ATP: adenosine triphosphate, ADP: adenosine diphosphate, AMP: adenosine monophosphate, A1: adenosine A1

り、Empa 投与は T1D-H 群において輸入細動脈圧上昇、糸球体内圧低下、および濾過圧低下を誘導することも報告した³⁾。しかしながら疑問が残る。なぜ正常血糖クランプ下で(過剰な尿糖、再吸収は存在しない)T1D-H 群において過剰濾過が残存するのかの説明はできない。また、腎機能障害の進行に伴い eGFR は低下するが、それと同時に残存ネフロン数は著しく減少しているため、腎臓が行う必要のある仕事量も同等であれば、ネフロン数減少下において単一ネフロン GFR は増加していると考えべきである。糖尿病腎における尿細管糸球体フィードバック機構の正常化と糸球体高血圧は正が SGLT2 阻害薬による腎保護効果に重要であると仮定すると、単一ネフロン GFR 増加が存在している著しい腎機能障害を有する症例(血清クレアチンを基に計算した eGFR は低い)においても、SGLT2 阻害薬は腎保護効果を発揮すると考えられる。実際、後述する EMPA-REG 試験や CANVAS 試験ではその仮説を示唆する

データが得られている。さらに検証を要するものの、SGLT2 阻害薬は今まで標的となしえなかった TGF 正常化、輸入細動脈収縮を介した単一ネフロン GFR 是正という腎疾患に対するユニークな新たな治療薬としての可能性を秘めている。

血行動態非依存的機序の観点から：尿細管局所に対する効果の可能性

慢性高血糖状態における高尿糖は SGLT2 を介した近位尿細管への過剰な糖再吸収増加を引き起こす。この SGLT2 により再吸収された糖が、尿細管局所または他の細胞にどのような病的意義を発揮するかに関しては不明な点が多いが、Joslin 糖尿病センターのグループとわれわれは、尿細管細胞における異常な解糖系誘導が糖尿病における腎障害惹起因子である可能性を報告した^{4,5)}。また、SGLT を用い

表 SGLT2 阻害薬を用いた各臨床試験の背景

	EMPA-REG OUTCOME ^{10,11)}	CANVAS Program ¹⁴⁾	DECLARE-TIMI 58 ¹⁶⁾
薬剤	エンパグリフロジン	カナグリフロジン	ダパグリフロジン
投与量	10 mg, 25 mg/day	100 mg, 300 mg/day	10 mg/day
観察期間(年)	3.1	2.4	4.2
対象(例)	7,020	10,142	17,160
心血管疾患の既往	7,020(100%)	6,656(65.6%)	6,974(40.6%)
心不全の既往	706(10.1%)	1,461(14.4%)	1,724(10.0%)
eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	1,819(25.9%)	2,039(20.1%)	1,265(7.4%)
複合心血管イベント HR(95%CI)	0.86(0.74-0.86)	0.86(0.75-0.97)	0.93(0.84-1.03)
腎イベント HR(95%CI)※	0.61(0.53-0.70)	0.60(0.47-0.77)	0.53(0.43-0.66)
蛋白尿の進行 HR(95%CI)	0.62(0.54-0.72)*	0.73(0.67-0.79)**	-
血清 Cr 値の倍化 HR(95%CI)	0.56(0.39-0.79)	-	-
腎代替療法の導入 HR(95%CI)	0.45(0.21-0.97)	-	-

※：eGFR 低下，腎代替療法，腎臓疾患死

*：顕性蛋白尿への進行

**：30% 以上の増加，微量または顕性蛋白尿への進行

た尿糖の再吸収は Na 再吸収を伴い，Na-K-ATPase の活性を必要とする。糖の再吸収増加は，すなわち多大なエネルギー消費を生み，ATP 産生に責任を有するミトコンドリアに対する多大な負荷となりうる。実際，われわれは高脂肪食摂取マウスを用いて，また京都府立医科大学のグループは 2 型糖尿病マウスを用いて，尿管細胞におけるミトコンドリアの破綻と酸化ストレスの増加をイプラグリフロジン投与が抑制することを示した^{6,7)}。さらに，糖尿病モデルマウスで SGLT2 阻害薬投与は，糖代謝を改善し酸化ストレスを軽減するとともに TCA サイクルの正常化が得られ，同様の効果はカロリー制限でも得られた⁸⁾。非糖尿病虚血再灌流モデルマウスでは，SGLT2 阻害により尿管への糖取り込みを抑制することにより，尿管からの VEGF 産生増加依存的に傍尿管毛細血管網を改善し，尿管周囲毛細血管うっ血を抑制するとも報告されている⁹⁾。

SGLT2 阻害薬による腎保護効果：大規模臨床試験結果から

SGLT2 阻害薬の評価を一変させたといつてよい 2015 年の EMPA-REG 試験¹⁰⁾の発表以降，SGLT2 阻害薬の安全性を確認するための大規模臨床試験が多様な背景を有する糖尿病症例に実施されてきた。これらの大規模臨床試験においても SGLT2 阻害薬による腎保護効果の可能性が示され

ている(表)。

EMPA-REG OUTCOME 試験における腎保護効果

EMPA-REG OUTCOME 試験は，糖尿病治療薬による心血管イベントリスクの影響を検証した大規模臨床試験として，プラセボに対する優越性を初めて実証したものであった。SGLT2 阻害薬 Empa をハイリスク 2 型糖尿病症例に投与し，平均 3.1 年の観察期間(介入期間：平均 2.6 年)で評価し，Empa 投与群でプラセボ群に比し有意な心血管病関連死抑制効果が確認された(心不全抑制の寄与大)¹⁰⁾。eGFR の経年的変化を評価したサブ解析結果においては，Empa 投与群全体で投与初期に eGFR 低下が認められるもののその後有意な低下はなく，プラセボ群よりも最終的に eGFR 低下は抑制されていた(表)^{11,12)}。Empa による腎保護効果は試験開始時に顕性アルブミン尿を有する症例においてより早期に確認され，顕著であった(図 2)。アルブミン尿定量解析に基づく層別解析では，試験開始時に正常アルブミン尿群では，試験期間中，両群ともに尿アルブミンが軽度増加傾向になるが，試験終了時点では Empa 投与群で有意なアルブミン尿抑制効果が確認された。微量アルブミン尿群，顕性アルブミン尿群においては，介入開始から早期に Empa 投与群でアルブミン尿低下が確認された¹²⁾。試験薬 washout 後の結果はさらに興味深い。試験開始時正常アル

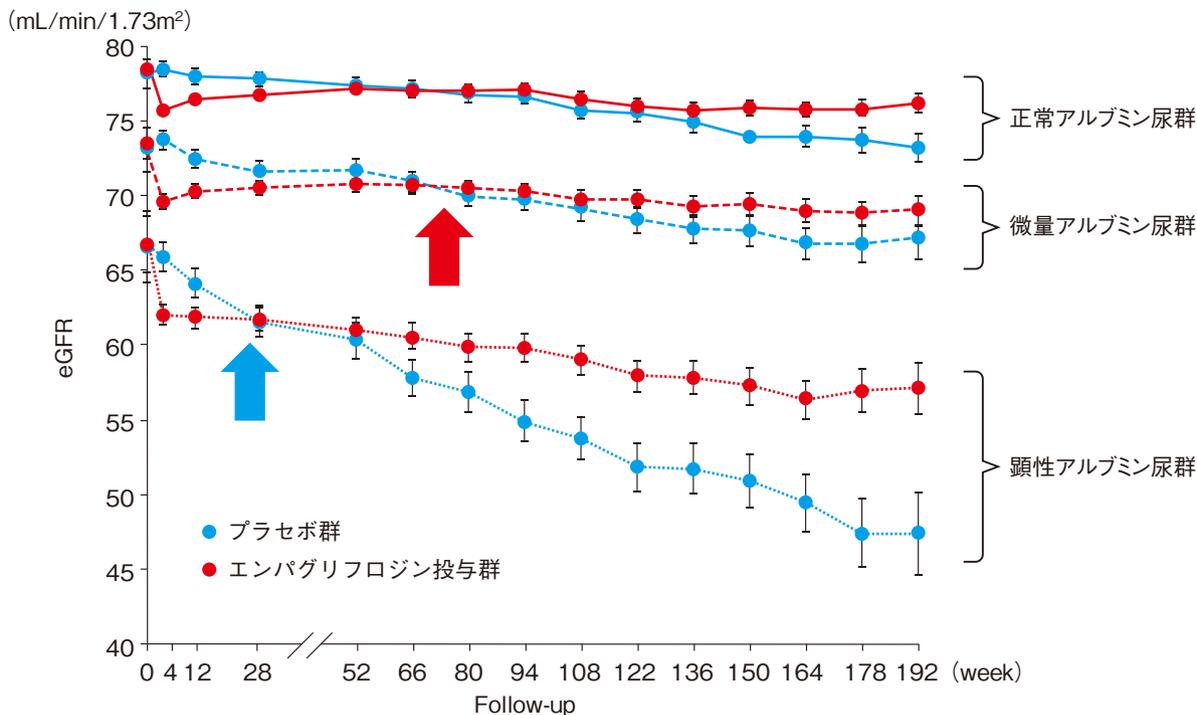


図2 進行した糖尿病腎症症例ほどエンパグリフロジンによる腎保護効果は早期に確認された (文献 11 より引用)

ブミン尿群は、Empa 投与中止後平均 34 日で尿アルブミン値は少し増加する。一方、微量アルブミン尿群、顕性アルブミン尿群においては、Empa 投与中止後も尿アルブミン値抑制効果が持続することが確認された¹²⁾。本試験における eGFR 経年的変化の詳細を検討したサブ解析の結果、投与初期(～介入 4 週：急性変化)は Empa 投与群で平均 eGFR は低下、左にシフトするが、4 週以降～介入終了までの期間(慢性変化)と介入終了後においては、Empa 投与群で平均 eGFR 変化は右にシフトしている(図 3)。この結果は、4 週以降の慢性期における Empa 投与による腎機能低下抑制効果を示しており、介入中止後もその効果が持続していることから上記アルブミン尿の解析結果も鑑み、血行動態の変化に伴う糸球体血行動態改善効果のみならず、Empa 投与によって、治療介入期間中に腎における病理的・器質的病変の改善が得られた可能性が考えられる¹³⁾。

CANVAS 試験における腎保護効果

心血管リスクの高い 2 型糖尿病症例を対象にカナグリフロジン(Cana)の心血管アウトカムを検討した大規模臨床試験である CANVAS 試験も報告された¹⁴⁾。本試験登録症例

の平均 eGFR は 76.5 mL/分/1.73 mm² (eGFR 60 mL/分/1.73 mm² 未満は 20.1%)、かつ正常アルブミン尿症例の割合が大きい(正常アルブミン尿群が 69.8 %、微量アルブミン尿群が 22.6 %、顕性アルブミン尿群が 7.6 %)。CANVAS 試験において、アルブミン尿ステージの進行抑制および退縮のいずれに関しても Cana 投与群で有意に多かった。eGFR の 40% 以上減少、腎代替療法導入、腎死発生頻度も Cana 投与群で減少していたが(表)、試験開始時での腎機能が前述のように比較的保たれている症例が大部分であるため、末期腎不全への進行を調査対象とすることには難があると考えられる¹⁴⁾。また、試験開始時における腎機能に基づき層別解析(4 群に分割 - eGFR : 90 以上, 60 以上 90 未満, 45 以上 60 未満, 30 以上 45 未満)した解析結果も発表されたが、eGFR にかかわらず Cana 介入開始後 13 週で eGFR は低下するが、13 週以後試験終了までの期間では Cana 介入群で開始時 eGFR 値にかかわらず腎保護効果が確認された(図 4)¹⁵⁾。腎臓のハードアウトカムに対する Cana の抑制効果に関しては、2019 年 4 月に発表される CREDESCENCE の結果が待たれる。

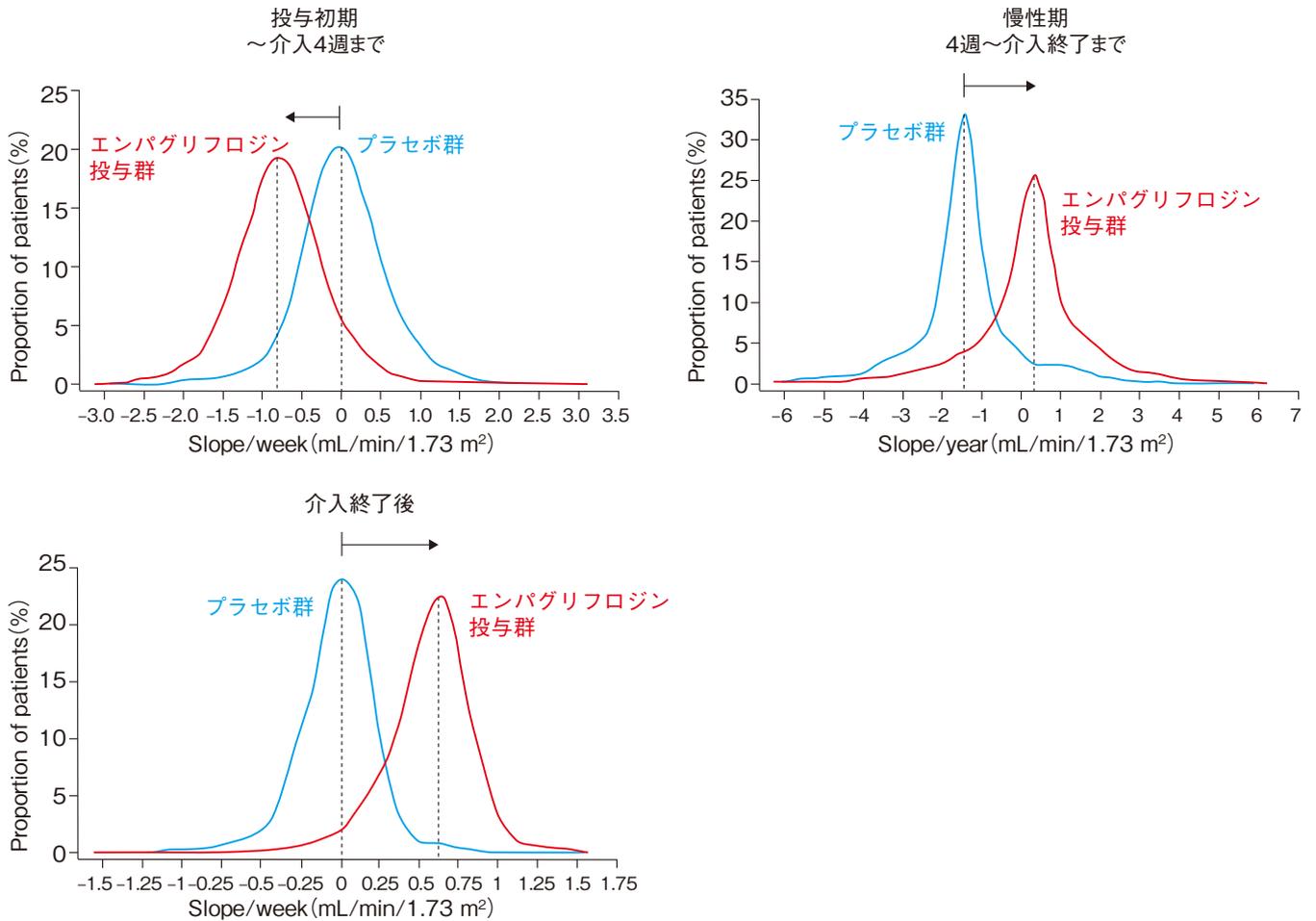


図3 エンパグリフロジン開始後早期に腎機能は低下するが、慢性期・介入終了後は腎機能低下抑制効果を発揮する (文献 13 より引用)

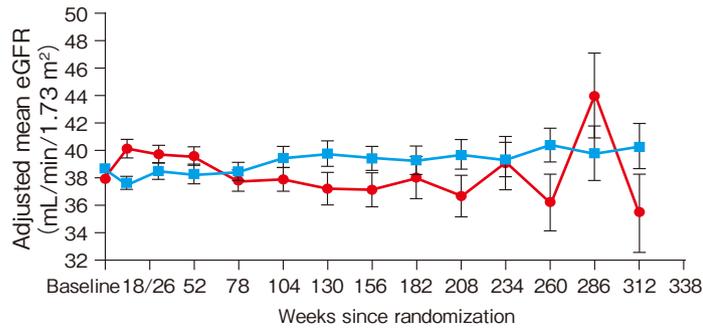
DECLARE-TIMI 58 試験

2018年11月、ダパグリフロジン(Dapa)による心血管イベントリスクへの影響を解析したDECLARE-TIMI 58試験結果が発表された¹⁶⁾。本試験の対象は、複数の心血管リスク因子、あるいは心血管疾患既往歴を有する患者を含む、心血管イベントリスクが高い成人2型糖尿病患者であり、登録時平均eGFRは85.2 mL/分/1.73 m²(うち45%が60~90 mL/分/1.73 m²)でありCANVAS試験よりもさらに腎機能が保持されている症例が多い。クレアチニンクリアランスが60 mL/分/1.73 m²未満の症例は除外されたため、ベースラインでeGFRが60 mL/分/1.73 m²未満の症例は先行2試験と比し少なく、全体の7%となっている。主要複合心血管イベント(一次エンドポイント)に対する影響はDapa群でプラセボ群と比して非劣性であったが、心血管死、心不

全入院はDapa群で有意に減少した(心不全抑制の寄与大)。eGFR 40%以上の減少(かつ<60 mL/分/1.73 m²)、末期腎不全への進展、腎死の発生はDapa群で有意に減少した(表)。本試験は先行2試験より心血管疾患既往のある症例が少なく、一次予防例の割合が59%と多いため、心血管疾患既往を有さない症例に対してもSGLT2阻害薬による心保護効果、腎保護効果が期待できる可能性が示唆された。

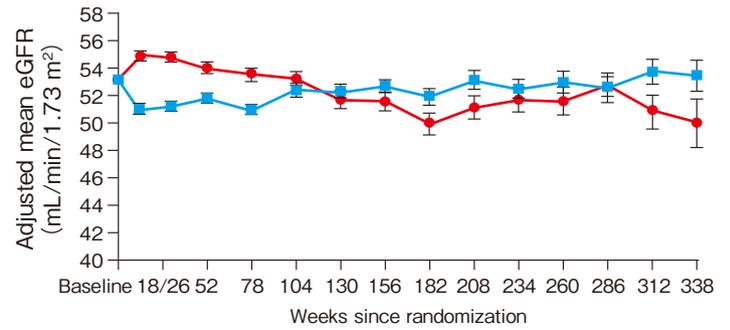
まとめ

SGLT2阻害薬の腎保護作用は、これら3つの臨床試験から考えてもクラスエフェクトであると考えてほぼ間違いないだろう。これらの試験では80%以上の症例にRAS阻害薬が用いられており、RAS阻害薬投与下においても腎予後改善効果が得られたことは非常に意義深い。腎症発症/進

a. eGFR < 45 mL/min/1.73 m²

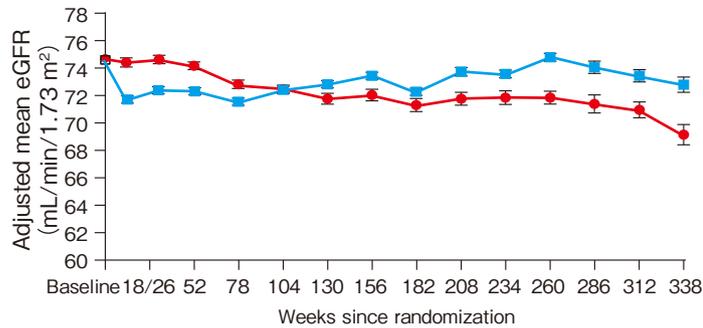
No. of patients

Placebo	249	228	215	186	168	71	31	24	26	17	20	17	13
Canagliflozin	295	268	256	223	203	109	81	63	67	54	57	45	52

b. eGFR 45 ≤ 60 mL/min/1.73 m²

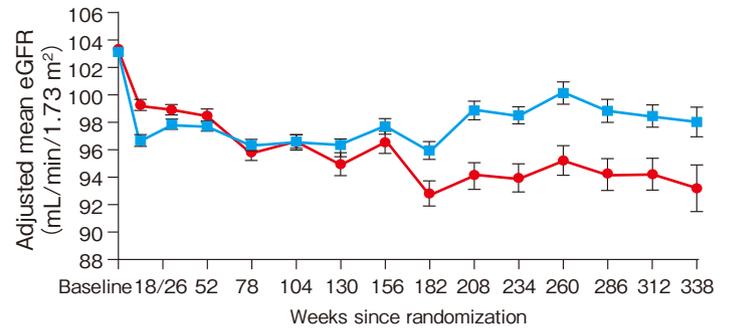
No. of patients

Placebo	660	621	592	540	484	268	138	117	119	107	104	88	86	22
Canagliflozin	799	746	712	671	607	376	246	213	216	192	195	178	166	50

c. eGFR 60 ≤ 90 mL/min/1.73 m²

No. of patients

Placebo	2,323	2,202	2,120	1,941	1,785	1,024	608	537	541	474	492	451	432	165
Canagliflozin	3,219	3,054	2,963	2,772	2,640	1,768	1,359	1,195	1,239	1,091	1,159	1,032	1,007	335

d. eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²

No. of patients

Placebo	1,044	987	940	871	775	377	253	203	213	187	193	170	163	51
Canagliflozin	1,398	1,327	1,281	1,201	1,120	711	544	490	517	458	484	440	428	143

図4 ベースラインの eGFR 値にかかわらず、カナグリフロジンは腎機能低下を抑制する
(文献 14 より引用)

展抑制をターゲットにした治療薬として期待できる。一方、SGLT2 阻害薬による腎保護分子機構に関してはいまだ不明な点が多い。CANVAS 試験では eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満症例においても eGFR 低下抑制効果が確認されており、今後、現時点では積極的に SGLT2 阻害薬処方が推奨されていない腎機能低下症例を対象にした腎保護効果確認のための臨床試験の実施が期待される。

利益相反自己申告：日本ベーリンガーインゲルハイム(研究費・助成金、講演料、寄附講座)、アステラス製薬(講演料)、サノフィ(講演料)、日本イーライリリー(講演料)、協和発酵キリン(寄附講座)、小野薬品工業(寄附講座)、田辺三菱製薬(寄附講座)、大正富山医薬品(寄附講座)

文 献

- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985 ; 249 : F324-F337.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014 ; 129 : 587-597.
- Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, Hach T, Silverman M, Cherney DZ. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014 ; 57 : 2599-2602.
- Qi W, Keenan HA, Li Q, Ishikado A, Kannt A, Sadowski T, Yorek MA, Wu IH, Lockhart S, Coppey LJ, Pfenninger A, Liew CW, Qiang G, Burkart AM, Hastings S, Pober D, Cahill C, Niewczas

- MA, Israelsen WJ, Tinsley L, Stillman IE, Amenta PS, Feener EP, Vander Heiden MG, Stanton RC, King GL. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. *Nat Med* 2017 ; 23 : 753–762.
5. Srivastava SP, Li J, Kitada M, Fujita H, Yamada Y, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D. SIRT3 deficiency leads to induction of abnormal glycolysis in diabetic kidney with fibrosis. *Cell Death Dis* 2018 ; 9 : 997.
6. Kamezaki M, Kusaba T, Komaki K, Fushimura Y, Watanabe N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Kirita Y, Shiotsu Y, Sakai R, Fukuda T, Yamazaki M, Fukui M, Matoba S, Tamagaki K. Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 4029.
7. Takagi S, Li J, Takagaki Y, Kitada M, Nitta K, Takasu T, Kanasaki K, Koya D. Ipragliflozin improves mitochondrial abnormalities in renal tubules induced by a high-fat diet. *J Diabetes Investig* 2018 ; 9 : 1025–1032.
8. Takagi S, Li J, Takagaki Y, Kitada M, Nitta K, Takasu T, Kanasaki K, Koya D. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int* 2018 ; 94 : 912–925.
9. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, Hitomi H, Uemura A, Masaki T, Kobara H, Sugaya T, Nishiyama A. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int* 2018 ; 94 : 524–535.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373(22) : 2117–2128.
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 323–334.
12. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. 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 : 610–621.
13. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 2755–2769.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644–657.
15. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Desai M, Li Q, Deng H, Rosenthal N, Jardine MJ, Bakris G, Perkovic V. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS program. *Circulation* 2018 ; 138(15) : 1537–1550.
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018 ; 380(4) : 347–357.