

SGLT2 阻害薬の臓器保護作用

北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室
講師 中村昭伸

はじめに

糖尿病の薬物療法は、長らくはインスリン製剤、SU薬、そしてビグアナイド薬が中心的な役割を担ってきた。2009年にインクレチン関連薬のDPP-4阻害薬、その後GLP-1受容体作動薬が上市され、薬物治療の選択肢が大きく広がった。そして、SGLT2阻害薬が登場し、特に心・腎に対するいわゆる臓器保護作用が大規模臨床試験により次々に実証された。さらには最近、経口GLP-1受容体作動薬と新しい機序により血糖降下作用を有するイメグリミンが上市された(図1)。

2009年	2022年
<p><経口薬></p> <ul style="list-style-type: none"> スルホニル尿素(SU)薬 ビグアナイド薬 速効性インスリン分泌促進薬(グリニド薬) チアゾリジン薬 α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI) 	<p><経口薬></p> <ul style="list-style-type: none"> スルホニル尿素(SU)薬 ビグアナイド薬 速効性インスリン分泌促進薬(グリニド薬) チアゾリジン薬 α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI) DPP-4阻害薬 SGLT2阻害薬 GLP-1受容体作動薬 イメグリミン
<p><注射薬></p> <ul style="list-style-type: none"> インスリン製剤 	<p><注射薬></p> <ul style="list-style-type: none"> インスリン製剤 GLP-1受容体作動薬

特にSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の心・腎保護作用が明らかになった後は、各薬剤の処方優先度が個々の症例における病態や合併症の有無により変わりつつあり、糖尿病の個別化治療が進歩してきていることを実感する。本稿では、SGLT2阻害薬に着目し、すでに実証されている心・腎保護効果のみならず、2型糖尿病の病態において重要な β 細胞機能ならびに量に与える影響、さらには2型糖尿病と併存割合が高い脂肪肝への影響について概説する。

Key words : 2型糖尿病、SGLT2阻害薬、膵β細胞、脂肪肝

SGLT2阻害薬の心・腎保護効果

糖尿病の合併症の発症と進展を阻止するためには、良好な血糖値の維持が求められる。糖尿病の合併症は、糖尿病網膜症や糖尿病（性）腎症といった糖尿病細小血管症と心筋梗塞や脳梗塞などの大血管症に大別される。細小血管症の発症・進展における厳格な血糖管理の有用性は、多くの無作為化大規模臨床試験及びメタ解析で証明されている一方、大血管症においては、必ずしも有用でないという報告がなされた。さらに一部の糖尿病治療薬において心血管疾患発症リスクの上昇が懸念されたことを受け、2008年から新規糖尿病薬の承認を行う上で、心血管疾患に対する安全性を確認することが義務付けられた。以後、インクレチン関連薬やSGLT2阻害薬などの新規血糖降下薬毎に、心血管疾患の発症を評価項目とした大規模臨床試験が実施されるようになった。

心血管疾患発症に対する安全性が最初に評価されたのがDPP-4阻害薬であり、2013年から2015年にかけて3つの大規模臨床試験が相次いで報告された。その結果、心血管疾患高リスクの2型糖尿病患者にDPP-4阻害薬を投与しても心血管疾患の発症リスクは上昇せず、安全に使用できることが示された。一方、SGLT2阻害薬に関しては、心血管疾患を有する2型糖尿病患者を対象としたEMPA-REG OUTCOME試験が2015年に発表された。この試験において、主要評価項目である3 point MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）が、エンパグリフロジンの治療により14%の有意なリスク減少を認めることが明らかとなった。また副次評価項目である心血管死は38%、総死亡は32%、心不全入院は35%の有意なリスク減少を認めた¹⁾。その後、他のSGLT2阻害薬においても同様な結果が認められた。メタ解析の結果からは、心血管死、心筋梗塞、脳梗塞の抑制効果は心血管疾患既往のある2型糖尿病患者において認められ、心不全抑制効果に関しては心血管疾患既往の有無に関わらず認められ、いわゆる一次予防効果も明らかとなった²⁾。さらに左室駆出率が低下した慢性心不全に対するダパグリフロジンの効果を検証したDAPA-HF試験においては、ダパグリフロジンの追加治療により糖尿病の有無にかかわらず心不全の悪化および心血管死を有意に抑制することを明らかにした³⁾。同様の結果がエンパグリフロジンの効果を検証したEMPEROR-Reduced試験においても認められ⁴⁾、一部のSGLT2阻害薬は血糖降下薬としてのみならず、心不全治療薬としても有用であることが実証され、すでに日常診療で使用されている。

先に示したEMPA-REG OUTCOME試験において、事前に設定された評価項目である腎症の発症および悪化（顕性アルブミン尿への進展、血清クレアチニン

値の倍化、腎代替療法の開始、腎疾患死) に関しても、エンパグリフロジンの治療により 39%の有意なリスク減少を認めることが明らかとなった⁵⁾。また、心不全同様に他の SGLT2 阻害薬においても同様な結果が認められ、メタ解析の結果においても、腎症の発症および進展抑制効果は心血管疾患既往の有無に関わらず認められ、いわゆる一次予防効果も明らかとなった²⁾。そして、複合腎イベントおよび心血管死を主要評価項目とした CREDESCENCE 試験では、顕性アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者において、カナグリフロジンの治療により 30%の有意なリスク減少を認めた⁶⁾。さらに慢性腎臓病 (CKD) に対するダパグリフロジンの効果を検証した DAPA-CKD 試験においては、ダパグリフロジンの治療により糖尿病の有無にかかわらず複合腎イベントおよび心血管死を有意に抑制することが明らかとなり⁷⁾、一部の SGLT2 阻害薬は CKD 治療薬としても有用であることが実証され、心不全同様、すでに日常診療で使用されている。

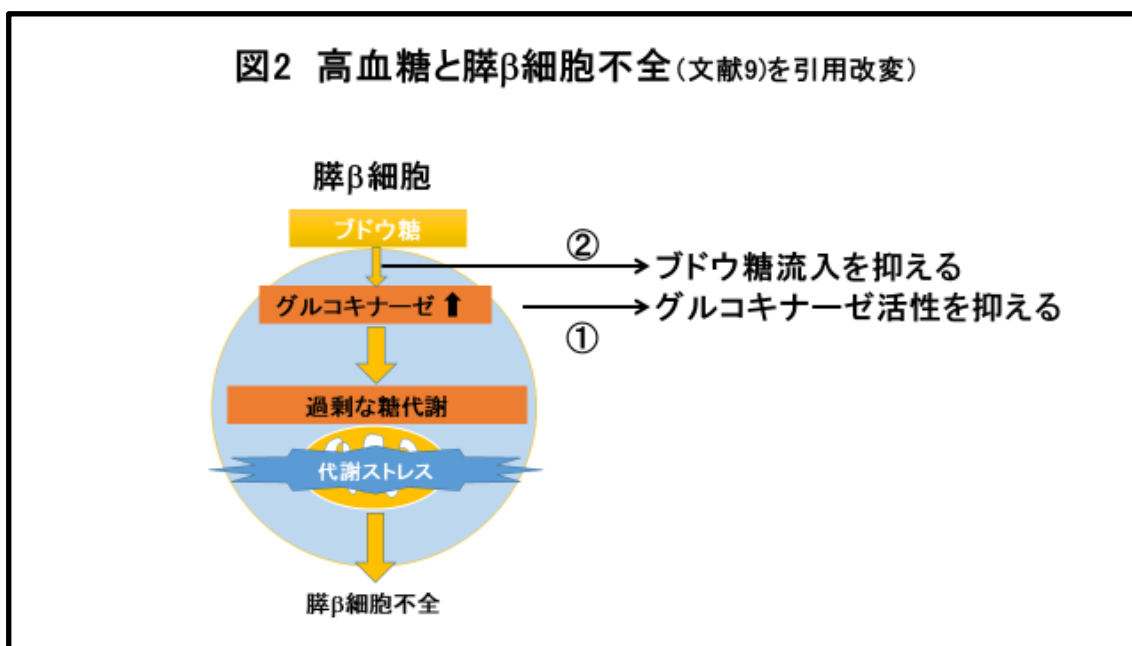
SGLT2 阻害薬の膵β細胞機能・量保持効果

2 型糖尿病の病態は、インスリン抵抗性の増大とインスリン分泌の低下が主因であり、両者ともに糖尿病と診断される以前より生じている。インスリン抵抗性の程度は糖尿病の診断後ほぼ一定であるのに対し、インスリン分泌の低下は診断時にはすでに約 50%程度にまで低下しており、診断後もこの分泌低下は持続して進行する⁸⁾。その要因としては高血糖と膵β細胞におけるインスリン分泌低下との間に生じる悪循環があげられる。膵β細胞機能が正常の場合、血糖の上昇により膵β細胞から瞬時にインスリンが分泌され、上昇した血糖がすみやかに低下する。ところが、慢性の高血糖状態が持続すると、膵β細胞が血糖を正常に保つべく、より多くのインスリンを生成・分泌しなければならず、膵β細胞に過剰な負荷がかかる。その結果、膵β細胞の機能および量は低下し、インスリン分泌能も低下する。インスリンは体内で唯一血糖を下げるホルモンであることから、インスリン分泌が低下すると体内の血糖は上昇する一方となり、上昇した血糖がさらに膵β細胞に負荷をかけてしまい、さらなる膵β細胞の機能・量の低下を引き起こす。この高血糖とインスリン分泌低下との間に生じる悪循環が、2 型糖尿病の経過で観察される進行性のインスリン分泌の低下の要因であり、進行する膵β細胞機能・量の低下が 2 型糖尿病の病態において中心的役割を果たす所以と考えられる。

慢性の高血糖状態がどのようにして膵β細胞機能・量の低下を引き起こすのかというメカニズムにおいては、酸化ストレスなどの代謝ストレスが重要な役割を果たしていると考えられている。高血糖環境下では、膵β細胞は多くのブドウ糖代謝を行うため、ミトコンドリアで ATP が生成されると同時に多くの活

性酸素種 (ROS) も生成される。この ROS の蓄積がミトコンドリアの障害や膵β細胞機能関連転写因子の低下などを介し、膵β細胞機能・量を低下させると想定されている⁹⁾ (図2)。

それゆえ、代謝ストレスを軽減し、膵β細胞に過剰な負荷をかけず、膵β細胞機能・量をいかに保持するかという方法を確立することが病態に即した2型糖尿病の本質的治療につながる。一つの方法は、膵β細胞内の過剰なブドウ糖代謝を適正化することがあげられる。この仮説を立証するために、われわれは膵β細胞内のブドウ糖代謝の最初のステップである解糖系の律速酵素であるグルコキナーゼに着目し、グルコキナーゼの発現が半分であるグルコキナーゼヘテロ欠損マウスと肥満2型糖尿病モデルマウスである db/db マウスとを掛け合わせ、グルコキナーゼヘテロ欠損 db/db マウスを樹立した。このマウスにおいては、db/db マウスで観察される膵島内の代謝ストレス増大と膵β細胞機能関連転写因子の低下が改善されており、db/db マウスに比し膵β細胞機能・量が保持されており、耐糖能が改善されていることを見出した¹⁰⁾。これらの知見より膵β細胞内の過剰なブドウ糖代謝を適正化することが方法の一つと考えられる。もう一つの方法として、膵β細胞内への過剰なブドウ糖流入を抑制するアプローチがあげられる。SGLT2 は膵β細胞には発現していないが、SGLT2 阻害薬は長期的にわたる安定した血糖低下作用を有していることから、間接的に膵β細胞内への過剰なブドウ糖流入を抑制し、膵β細胞に過負荷をかけず、膵β細胞機能・量を保持する可能性が考えられる (図2)。



先に述べた db/db マウスは週齢とともに高血糖が著明となり、若齢では高インスリン血症を示すにも関わらず、その後は膵β細胞機能・量ともに低下が進み、

2型糖尿病の病態に近い経過をたどる。特に膵β細胞量に関しては、ヒトにおいて定量化することは現時点では困難であるため、この db/db マウスを用いて SGLT2 阻害薬の膵β細胞機能・量に対する影響を検討した報告が多い。われわれは、6週齢の db/db マウスに SGLT2 阻害薬の1つであるルセオグリフロジンを4週間投与し、未治療 db/db マウスを対照群として比較検討を行った。ルセオグリフロジン投与群では、未治療群に比し、随時血糖の低下、経口ブドウ糖負荷試験により評価した耐糖能の改善を認め、加えて膵β細胞量の増大を認めた¹¹⁾。実際、ルセオグリフロジン同様、他の SGLT2 阻害薬でも同様に膵β細胞機能および量の改善作用が認められており¹²⁾¹³⁾、この改善作用は SGLT2 阻害薬のクラスエフェクトであると考えられる。さらに SGLT2 阻害薬の投与により、db/db マウスで低下している膵β細胞機能関連転写因子の発現が回復しており¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、これが膵β細胞機能および量の改善に関連していることが示唆される。

SGLT2 阻害薬は2型糖尿病の病期のどのタイミングで投与開始するのが望ましいのか、という臨床的視点からの問いに対し、われわれは上記6週齢のほか、10週齢、14週齢、24週齢の db/db マウスにルセオグリフロジンを4週間投与し、同じ週齢の未治療 db/db マウスを対照群として比較検討を行った。まず、未治療 db/db マウス間での比較を行ったところ、週齢が高くなるにつれ、膵β細胞量は低下していた。そして同じ週齢間においては、どの週齢においても未治療群に比し、ルセオグリフロジン治療群で膵β細胞量の有意な増大を認めた。しかしながら、ルセオグリフロジン治療群間での比較を行ったところ、より若い週齢のマウスで膵β細胞量が保持されていたことがわかった¹¹⁾。すなわち、膵β細胞量の保持という観点においても、より早期からの SGLT2 阻害薬による治療が望ましいと考えられる。

前述したように、現時点ではヒトにおける膵β細胞量の評価は難しいため、臨床研究においては、2型糖尿病患者を対象とした SGLT2 阻害薬による膵β細胞機能への影響に関する検討が多く報告されている。こちらにおいても SGLT2 阻害薬の治療により、経口ブドウ糖負荷試験や高血糖クランプ法を用いて詳細に評価した膵β細胞機能が有意に改善することが示されている¹⁶⁾¹⁷⁾。われわれも日本人2型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジンの16週投与により、膵β細胞障害のマーカである血清プロインスリン/C ペプチド比が有意に低下することを明らかにしている¹⁸⁾。さらには、いわゆる前糖尿病 (Prediabetes) の一部と考えられる空腹時血糖異常 (Impaired fasting glucose) を対象とした臨床試験においても、SGLT2 阻害薬の治療により膵β細胞機能が有意に改善することが示されており¹⁹⁾、SGLT2 阻害薬は、糖尿病発症前段階においても低下している膵β細胞機能を改善し得る可能性を秘めている。

SGLT2 阻害薬の脂肪肝改善効果

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）は慢性肝疾患の中で最も割合が高く、肥満や糖尿病の増加に伴いその割合はさらに増加している。NAFLD は非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver: NAFL）と非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）に分類され、NAFL は肝硬変や肝細胞癌などによる肝疾患関連死のリスクが低いのに対し、NASH は肝疾患関連死のリスクが高い。

先に示した db/db マウスは肥満・糖尿病を呈するのみならず、脂肪肝も生じる。われわれは 6 週齢の db/db マウスに 6 日間のイプラグリフロジンを投与した検討を行ったところ、未治療群に比しイプラグリフロジン治療群で有意な随時血糖の低下のみならず、肝重量と肝内中性脂肪含量の低下を認めた。加えて、イプラグリフロジン治療群の肝における脂肪合成関連遺伝子の発現抑制を認めた¹⁴⁾。そこで、同程度に血糖を低下させる異なる血糖降下薬を用いても同じように脂肪肝が改善するかを検証するために、6 週齢の db/db マウスを未治療群、ダパグリフロジン群、インスリングルルギン群、ダパグリフロジンとインスリングルルギンの併用群の 4 つのグループに群別し、8 週間の薬剤投与後の肝組織を解析した。その結果、未治療群以外の 3 群は、同程度に血糖が低下したにもかかわらず、ダパグリフロジン群、併用群では脂肪肝をほぼ認めなかったのに対し、インスリングルルギン群では著明な肝の脂肪蓄積を呈していた²⁰⁾。これらの結果より、同程度に血糖を低下させる薬剤においても、血糖降下薬の種類により肝の脂肪蓄積への影響は異なることが明らかとなった。臨床的な観点からは、インスリン製剤による治療の際には、SGLT2 阻害薬との併用により肝の脂肪化が軽減される可能性が示唆された。ただし、内因性インスリン分泌が低下している症例においては、SGLT2 阻害薬による正常血糖ケトアシドーシスの発症に注意が必要である。

実臨床における 2 型糖尿病患者を対象とした SGLT2 阻害薬の脂肪肝改善作用はどうか。この問いに対し、われわれは身体所見や血液検査所見から算出される肝の脂肪化の指標の一つである Fatty liver index (FLI) を用いて検証した。2 型糖尿病患者 21 例にイプラグリフロジンによる治療を 16 週行い、その治療前後で FLI を比較したところ、治療前に比し治療後において FLI が有意に低下していることを見出した²¹⁾。さらに、より多くの症例で検証するために、2 型糖尿病患者 200 例にイプラグリフロジンによる治療を 24 週行ったわれわれの臨床試験の事後解析を行ったところ、同様にイプラグリフロジンの治療により FLI の有意な低下を認めた²²⁾。そして、すでに NAFLD の改善作用が認められているピオグリタゾンとダパグリフロジンの脂肪肝への影響を比較検討

したところ、ピオグリタゾン群に比しダパグリフロジン群で有意な FLI の低下を認めた²³⁾。また、MRI プロトン密度脂肪率を用いて肝の脂肪化をより精密に評価した無作為化比較試験においても、プラセボに対するエンパグリフロジンの肝脂肪化改善効果が報告されている²⁴⁾。これらの結果は、モデルマウスを用いて検討された SGLT2 阻害薬の脂肪肝改善効果が臨床的にも実証されたことを示している。

まとめ

以上、SGLT2 阻害薬が膵β細胞機能・量および脂肪肝に与える影響について中心に概説してきた。2型糖尿病の病態の中心は膵β細胞機能・量の低下である、という観点から考えた場合、SGLT2 阻害薬は膵β細胞機能・量を保持する効果を有している可能性が高いため、2型糖尿病治療薬としては理にかなった薬剤の1つであると考えられる。一方、SGLT2 阻害薬の脂肪肝改善効果においては、肝の脂肪蓄積軽減効果のみならず、NASH さらには NASH を基盤として生じる肝腫瘍への影響に関する臨床的データが待たれるところである。

【参考文献】

- 1) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-2128, 2015
- 2) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393: 31-39, 2019
- 3) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381: 1995-2008, 2019
- 4) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383: 1413-1424, 2020
- 5) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 323-334, 2016
- 6) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295-2306, 2019
- 7) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446, 2020
- 8) Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* 122: S37-S50, 2009
- 9) Nakamura A, Omori K, Terauchi Y. Glucokinase activation or inactivation: Which will lead to the treatment of type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 23: 2199-2206, 2021
- 10) Omori K, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Glucokinase inactivation paradoxically ameliorates glucose intolerance by increasing beta-cell mass in db/db mice. *Diabetes* 70: 917-931, 2021
- 11) Takahashi K, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Effect of the sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic beta cell mass in db/db mice of different ages. *Sci Rep* 8: 6864, 2018
- 12) Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M, et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *Br J Pharmacol* 170: 519-531, 2013
- 13) Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 9: e100777, 2014
- 14) Kawata S, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Glucokinase activation leads to an unsustained hypoglycaemic effect with hepatic triglyceride accumulation in db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 24: 391-401, 2022
- 15) Kimura T, Obata A, Shimoda M, et al. Protective effects of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic β -cells in db/db mice: The earlier and longer, the better. *Diabetes Obes Metab* 20: 2442-2457, 2018

- 16) Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1927-1932, 2015
- 17) Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Empagliflozin Treatment Is Associated with Improved β -Cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 1402-1407, 2018
- 18) Takase T, Nakamura A, Yamamoto C, et al. Improvement in the proinsulin/C-peptide ratio during treatment with ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 19: 631-632, 2018
- 19) Abdul-Ghani M, Al Jobori H, Daniele G, et al. Inhibition of Renal Sodium-Glucose Cotransport with Empagliflozin Lowers Fasting Plasma Glucose and Improves β -Cell Function in Subjects with Impaired Fasting Glucose. *Diabetes* 66: 2495-2502, 2017
- 20) Omori K, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Effects of dapagliflozin and/or insulin glargine on beta cell mass and hepatic steatosis in db/db mice. *Metabolism* 98: 27-36, 2019
- 21) Takase T, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin; an association with glucose-lowering effects. *Endocr J* 64: 363-367, 2017
- 22) Yamauchi Y, Nakamura A, Takahashi K, et al. Factors with remission of fatty liver in patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin. *Endocr J*. 66: 995-1000, 2019.
- 23) Cho KY, Nakamura A, Omori K, et al. Favorable effect of sodium - glucose co - transporter - 2 inhibitor dapagliflozin on nonalcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig* 12: 1272-1277, 2021.
- 24) Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial) *Diabetes Care* 41: 1801-1808, 2018