

表 題 SGLT2 阻害薬が体液量に及ぼす効果：ループ利尿薬、
バソプレシン V2 受容体拮抗薬との比較検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 大原 健

所 属 自治医科大学 内科学講座 腎臓内科学部門

2022 年 2 月 15 日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 腎臓内科学 専攻科
職名・氏名 慢性腎臓病病態寄附講座 教授 秋元 哲

目次

1. 緒言

2. 方法

- 1) 対象
- 2) 血液および尿検体の採取
- 3) 体液量の測定
- 4) 統計解析

3. 結果

- 1) 対象患者背景
- 2) 各薬剤投与量および投与前後での体重、尿量、eGFR、尿中グルコース排泄量の比較
- 3) 各薬剤投与前後での ICW、ECW および TBW の変化
- 4) 各薬剤投与前後における浮腫値 (ECW/TBW) の変化
- 5) DAPA の体液量調整作用に及ぼす因子に関する検討
- 6) FR 群、DAPA 群および TLV 群における薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量および ECW の変化率との関係

4. 考察

5. 結論

6. 引用文献

【緒言】

近年糖尿病患者は急増しており、本邦の透析導入原疾患第一位となっている。心血管疾患や網膜症などの合併も多く、早急な対策を施すことが喫緊の課題である。

ナトリウム(Na)-グルコース共輸送体2(Sodium-glucose cotransporter 2: SGLT2)阻害薬は、近位尿細管起始部に存在する SGLT2 の働きを抑制することで血糖降下作用を発揮する新たな糖尿病治療薬として近年注目されている[1, 2]。一方、SGLT2 は、腎糸球体濾過により生成された原尿中グルコースの大半を、Na と 1:1 での共輸送により再吸収することから[3]、SGLT2 阻害は尿中グルコースおよび Na 排泄促進を介した浸透圧利尿効果の発現に繋がる可能性がある[4]。実際、SGLT2 阻害薬は血糖降下作用発現に加えて、尿量および尿中 Na 排泄量を増加させることが、ヒトを対象とした様々な検討でも示されている[5, 6]。我々はこれまで、1) 体液貯留を伴う糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者において、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン (dapagliflozin: DAPA) が、尿中 Na 排泄量を一時的に増加させ、細胞外液 (extracellular water : ECW) 優位に体液量を減少させること[7]、2) ラットを用いた検討で、SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンによる Na 利尿作用が、食餌量・飲水量制限下においても認められることを報告した[8]。

近年の SGLT2 阻害薬を用いた大規模臨床研究においては、SGLT2 阻害薬による著明な心・腎保護効果が示されているが[4, 9]、その主要機序として、死亡率や心・腎予後の悪化リスクである細胞外液貯留の利尿作用による改善が想定されている[4, 9-11]。一方で、これまで体液貯留に対して頻用されてきたループ利尿薬は、即効性の体液貯留改善効果を示すものの、長期使用により心イベントの増加や、過度の利尿作用による体液減少を介した腎機能悪化に繋がる懸念がある[12]。また、バソプレシン V2 受容体拮抗薬のトルバプタン (tolvaptan: TLV) は、細胞内液 (intracellular water : ICW) と血管内を含む ECW を同等に低下させ、急激な循環血液量の減少を抑制することで腎機能を保持すると考えられているが[13-16]、長期の心不全抑制効果は認められていない[17]。

これらの結果から、SGLT2 阻害薬には心・腎保護作用に結び付く可能性のある、従来の利尿薬とは異なった体液量調整作用があるのではないかと、この仮説を立てた。この仮説を検証するため、ループ利尿薬のフロセミド (furosemide: FR)、SGLT2 阻害薬の DAPA、バソプレシン V2 受容体拮抗薬の TLV の投与により、体液貯留状態がどのように変化するか体液分布状況の観点から比較検討するとともに、薬剤投与前の体液量が各薬剤の効果発現に及ぼす影響について評価した。

【方法】

1) 対象

自治医科大学附属病院あるいは那須南病院（那須烏山市）の外来あるいは入院中の体液貯留を伴う慢性腎臓病（CKD）患者で、研究参加に同意が得られ、2013年12月から2017年12月までの間に登録し得た患者40名を対象とし、FR、DAPA、TLVが体液分布（細胞内・外液）に及ぼす効果について前向きに調査した。さらに、2019年6月までに体液貯留のない患者を含む25名のCKD患者を追加登録し、計65名を対象に、薬剤投与前の体液貯留状態が各薬剤の効果発現及ぼす影響について評価した。除外基準は、腎代替療法を過去に受けたことのある患者、透析患者、1型糖尿病患者、悪性腫瘍を合併している患者、ペースメーカー埋め込み後の患者、そのほか医師が不適當であると判断した患者とした。対象患者は、FR群、DAPA群、TLV群の3群のいずれかに振り分けられ、各薬剤が投与された。薬剤投与後の観察期間は7日間とし、観察開始時にすでに内服していた利尿薬は試験期間中もそのまま継続し、併用薬の用量変更も原則行わないこととした。本研究は、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録され（UMIN 000029863）、自治医科大学（承認番号：A17-014）および那須南病院（承認番号：2016-03）の独立した倫理委員会で承認を経て、ヘルシンキ宣言の倫理原則に則って実施された。

2) 血液および尿検体の採取

血液、随時尿あるいは24時間蓄尿検体の採取および体重測定は、薬剤投与前（day 0）および薬剤投与7日目（day 7）に行った。推算糸球体濾過値（estimated glomerular filtration rate: eGFR）はModification of Diet in Renal Disease studyの係数を日本人向けに修正した式を用いて算出した[18]。CKDのstageは、NKF K/DOQI clinical practice guidelines[19]に基づいて決定した。

血清浸透圧は以下の式を用いて算出した： $2 \times \text{血清 Na(mEq/L)} + \text{血清グルコース (mg/dL)} / 18 + \text{血中尿素窒素 (mg/dL)} / 2.8$ [20]。血漿膠質浸透圧は、Landis-Pappenheimer式： $2.1 \times c + 0.16 \times c^2 + 0.009 \times c^3$ （c：血清総蛋白濃度；g/dL）を用いて算出した[21]。24時間蓄尿検体が得られなかった場合には、随時尿から尿蛋白-クレアチニン比を算出し、尿中24時間蛋白排泄量を予測した。

3) 体液量の測定

体成分分析装置（InBody S10：InBody Japan Inc., Tokyo）を用いた生体電気インピーダンス分析（bioelectrical impedance analysis: BIA）法により[21]、day 0およびday 7に体液量の測定を行った[7, 14]。5分間の安静後、臥床状態で多周波分析器（1, 5, 50, 250, 500, 1000kHz）を用いて、ICW、ECW、全身水分量（total

body water: $TBW=ICW+ECW$) を定量した。また、 TBW に対する ECW の割合を細胞外液貯留の指標として用いられている浮腫値 (ECW/TBW) として算出した。BIA 法による測定の場合においては、浮腫値 (ECW/TBW) が 0.36~0.39 未満の場合正常、0.39~0.4 未満では「軽度浮腫あり」、0.4 以上では「浮腫あり」と規定し活用されている[22-24]。本研究では、浮腫値 (ECW/TBW) ≥ 0.39 、浮腫を伴う場合、または胸水貯留を認める場合を体液貯留があると判断し、浮腫値 (ECW/TBW) ≥ 0.4 を浮腫値高値、浮腫値 (ECW/TBW) < 0.4 を浮腫値低値と定義した。

4) 統計解析

正規分布データは $\text{mean} \pm \text{standard error (SE)}$ で示し、2 群間の変数比較には t 検定を、3 群間の比較は一元配置分散分析 (one-way analysis of variance: One-way ANOVA) 法を用いて行った。One-way ANOVA でグループ間に統計学的な有意差を認めた場合には、post hoc 分析として Tukey's test を用いて解析した。非正規分布データは中央値 (median) と interquartile range (IR) で示し、群間比較には Wilcoxon's rank-sum test を用いた。データ分布の正規性は Shapiro-Wilk test により行った。各変数間の相関関係は、Pearson's correlation test 用いて解析した。統計解析には、統計ソフトウェアプログラム JMP 14.0 (SAS Institute, Inc. Cary, 13 NC, USA) を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

【結果】

1) 対象患者背景

登録時における CKD 患者 40 名（男性 28 名、女性 12 名）の年齢は 69.1 ± 2.3 歳で、eGFR が 29.2 ± 3.2 mL/min/1.73 m²、5 名が CKD stage 2、8 名が CKD stage 3、14 名が CKD stage 4、13 名が CKD stage 5 であり、77.5%の患者が利尿薬の投与を既に受けていた。患者は主治医の判断に基づき、FR 群（n=14）、DAPA 群（n=14）、および TLV 群（n=13）に振り分けられた。糖尿病患者は全体の 67.5%を占め、DAPA 群に振り分けられた患者全員が糖尿病に罹患していた。3 群間において、eGFR、血中尿素窒素、糖尿病治療薬と利尿薬の併用率の他、糖尿病およびネフローゼ症候群の罹患率に有意差を認めたのに対し、体液指標である ICW、ECW、TBW および浮腫値（ECW/TBW）には有意差は認められなかった（表 1.）。

表 1. 対象患者背景

	フロセミド群(n=14)	ダバグリフロジン群(n=14)	トルバプタン群(n=12)	p 値
年齢(歳)	68.9±4.5	66.7±4.1	72.1±3.2	0.656
性別(男性比率)(%)	71.4	71.4	66.7	0.959
体重(kg)	67.4±3.5	66.7±3.8	68.6±5.3	0.952
BMI(kg/m ²)	25.4±0.8	26.4±1.2	26.7±1.8	0.714
糖尿病有病率(%)	50	100	66.7	0.004
ネフローゼ症候群(%)	75.0	33.3	27.3	0.041
腎臓病の原疾患				
糖尿病性腎症	2	10	5	-
微小変化群	4	3	0	-
膜性腎症	2	1	0	-
糸球体腎炎	0	0	2	-
腎硬化症	3	0	2	
その他/原因不明	3	1	3	-
収縮期血圧(mmHg)	135±8	142±5	131±6	0.447
血漿血糖値(mg/dL)	130±27	185±26	110±36	0.130
eGFR(mL/min/1.73m ²)	38.1±5.1	30.3±5.1	17.5±5.5	0.031
血清尿素窒素(mg/dL)	34.5±5.4	30.5±3.4	56.6±7.0	0.003
血清総蛋白(g/dL)	4.9±0.3	5.7±0.3	6.0±0.6	0.082
血清アルブミン(g/dL)	2.1±0.2	2.8±0.3	2.6±0.3	0.133

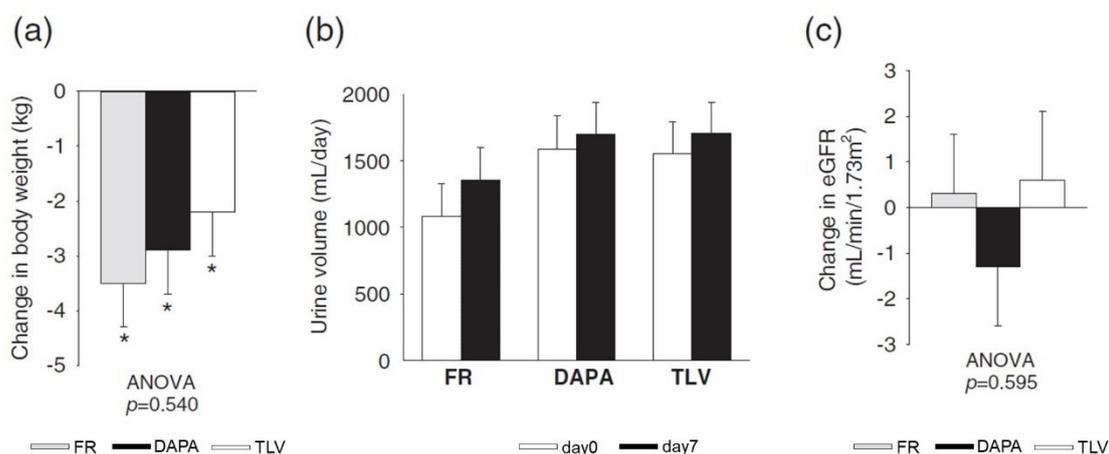
血清尿酸値(mg/dL)	7.3±0.5	7.1±0.5	7.5±0.6	0.905
血清ナトリウム(mEq/L)	139±1	140±1	140±1	0.993
血清クロール(mEq/L)	107±2	104±1	105±2	0.309
血清カリウム(mEq/L)	4.4±0.2	4.3±0.2	4.1±0.2	0.474
血清浸透圧(mOsm/L)	298.6±3.3	300.2±1.5	297.1±4.1	0.749
血漿鉍質浸透圧(mmHg) [†]	15.2±1.2	18.9±1.3	19.9±1.5	0.074
BNP(pg/mL)	102(56, 198)	177(42, 522)	167(86, 361)	0.572
尿中蛋白量(g/日) [‡]	9.2±2.0	4.8±1.5	4.0±1.6	0.090
ICW (L)	23.6±1.1	22.3±1.7	22.5±1.9	0.820
ECW (L)	17.8±0.9	16.4±1.5	16.4±1.4	0.680
TBW (L)	41.4±2.0	38.7±3.1	38.9±3.3	0.752
浮腫値 (ECW/TBW)	0.429±0.005	0.421±0.006	0.420±0.005	0.418
飲水量(mL/日)	622±83	758±144	976±149	0.135
尿量(mL/日)	1080±241	1583±259	1474±207	0.318
内服薬 n 数 (%)				
糖尿病治療薬	2(14.3)	10(71.4)	2(16.7)	0.004
降圧薬	9(64.3)	13(92.9)	9(75.0)	0.434
利尿薬	8(57.1)	11(78.6)	12(100)	0.033

BMI: body mass index (ボディマス指数)、 BNP: plasma brain natriuretic peptide (血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド)

2) 各薬剤投与量および投与前後での体重、尿量、eGFR、尿中グルコース排泄量の比較

FR、DAPA および TLV の投与量はそれぞれ 52.5 ± 11.5 mg/日、 5 mg/日、 6.9 ± 0.4 mg/日であった。3 群とも day 7 における体重は day 0 と比較し有意に低下していたが、体重変化量は各群同等であった (図 1a)。一方、尿量および eGFR はいずれの群においても数値上の変化を示したが、統計的な有意差は認められなかった (図 1b および図 1c)。DAPA 群では、尿中グルコース排泄量が day 0 において 2.6 ± 1.0 g/日であったのに対して、day 7 には 14.0 ± 3.1 g/日まで有意に増加していたが ($p = 0.002$)、FR 群および TLV 群においては薬剤投与前後で尿中グルコース排泄量に有意な変化は認められなかった。

図 1. 各薬剤投与後の体重、尿量および eGFR の変化



(a) Day 7 における day 0 からの体重変化量.

(b) Day 0 および day 7 における尿量.

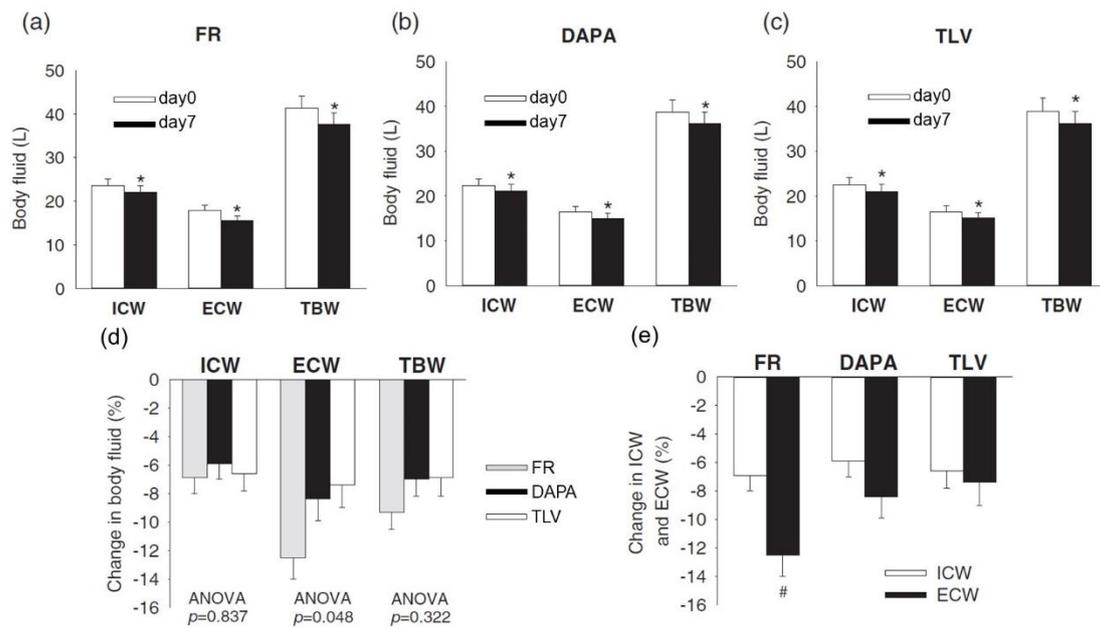
(c) Day 7 における day 0 からの eGFR 変化量.

* $p < 0.05$ vs day 0.

3) 各薬剤投与前後での ICW、ECW および TBW の変化

次に、各薬剤投与前後での ICW、ECW および TBW の変化を評価した。各群すべてにおいて薬剤投与後、ICW、ECW および TBW が有意に減少した (図 2.a ~c)。ICW と TBW の減少率は 3 群間でほぼ同等であったのに対し、ECW のそれは 3 群間で有意な違いがあり、数値上 FR 群が最も高値であった (図 2.d)。各薬剤投与前後で各群において ICW と ECW の減少率を比較すると、いずれの群においても ECW の減少率が ICW の減少率よりも数値上高値を示したが、統計的な有意差は FR 群にのみ認められた (図 2.e)。

図 2. 各薬剤投与後の体液量の変化



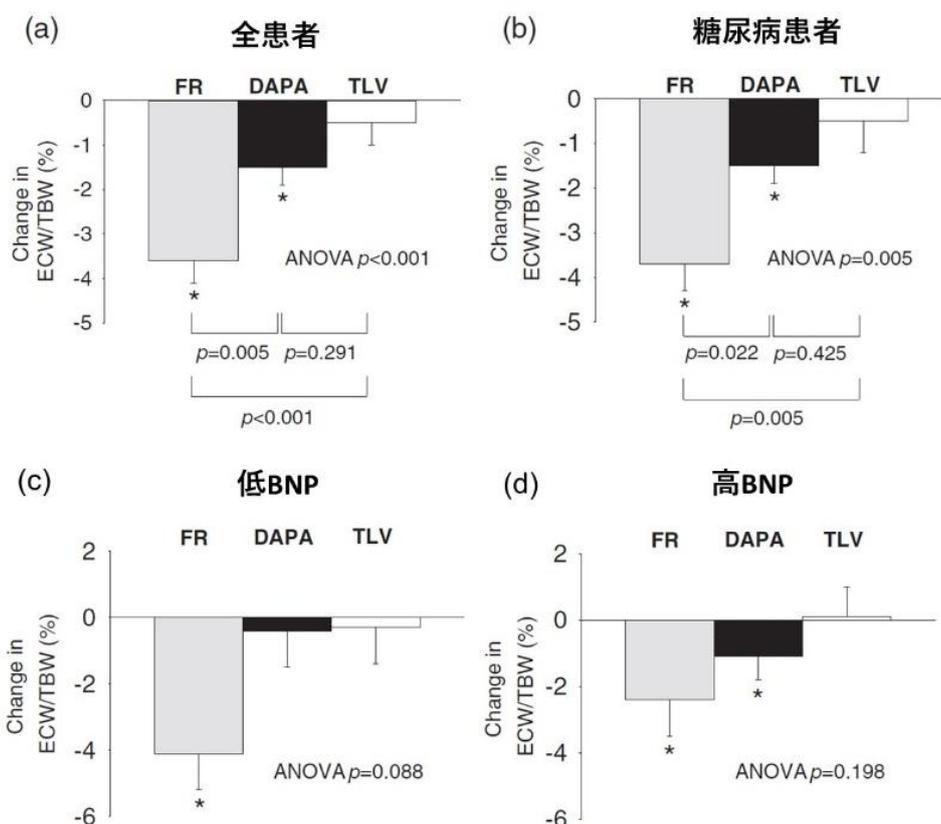
- (a) FR 群における ICW、ECW および TBW の変化.
- (b) DAPA 群における ICW、ECW および TBW の変化.
- (c) TLV 群における ICW、ECW および TBW の変化.
- (d) 各薬剤間での ICW、ECW および TBW 変化率の比較.
- (e) 各群における ICW および ECW 変化率の比較.

* $p < 0.05$ vs day 0. # $p < 0.05$ vs ICW.

4) 各薬剤投与前後における浮腫値 (ECW/TBW) の変化

続いて、各薬剤投与前後における浮腫値 (ECW/TBW) の変化について評価を加えた。FR 群、DAPA 群および TLV 群の 3 群間において浮腫値 (ECW/TBW) の変化率に有意な違いが示されたが、浮腫値 (ECW/TBW) が day 0 と比較して day 7 において有意に低下したのは FR 群と DAPA 群のみであり、FR 群における浮腫値 (ECW/TBW) 変化率は DAPA 群および TLV 群の変化率とそれぞれ比較して有意に高かったのに対し、DAPA 群と TLV 群の比較においては、浮腫値 (ECW/TBW) の変化率に差は認めなかった (図 3.a)。27 名の糖尿病症例 (FR 群 : 7 名、DAPA 群 : 14 名、TLV 群 : 6 名) に限った検討でも、同様の傾向が確認された (図 3.b)。一方、対象患者 40 名を血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (plasma brain natriuretic peptide :BNP) 値の中央値 142.9 pg/mL (IR: 95.0-249.5) を基に、低 BNP (<142.9 pg/mL) 症例 (FR 群 : 3 名、DAPA 群 : 3 名、TLV 群 : 3 名) と高 BNP (\geq 142.9 pg/mL) 症例 (FR 群 : 2 名、DAPA 群 : 5 名、TLV 群 : 3 名) とに分けて行った解析では、浮腫値 (ECW/TBW) の有意な低下が FR 群ではいずれのグループにおいても認められたが、DAPA 群では高 BNP グループにおいてのみ確認された (図 3.d)。

図 3. 各薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化



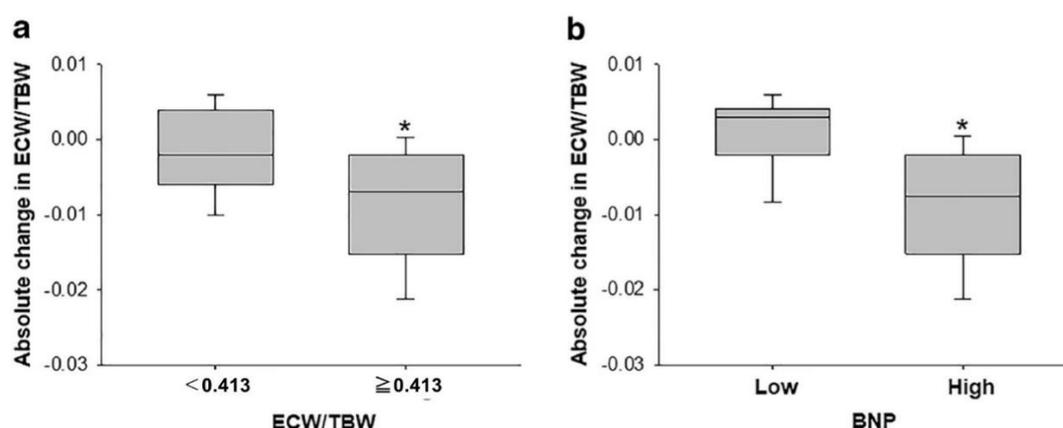
- (a) 全患者.
 - (b) 糖尿病患者.
 - (c) 低 BNP (<142.9 pg/mL) 症例.
 - (d) 高 BNP (≥142.9 pg/mL) 症例.
- * $p < 0.05$ vs day 0.

5) DAPA の体液量調整作用に及ぼす因子に関する検討

これまでの検討では、DAPA は CKD 患者に対して体液量調整作用を有しており、その効果発現は、薬剤投与前の血漿 BNP 値に影響を受けることが確認された。そこで、薬剤投与前の体液貯留状態が DAPA 効果発現に影響を与えるのか否かについて更に検討を加えることとした。これまで対象としていた CKD 患者 40 名に、体液貯留のない患者を含む 25 名の CKD 患者を追加登録した計 65 名 (FR 群 16 名、DAPA 群 36 名、TLV 群 13 名) のうち、DAPA 群に振り分けられた 36 名 (男性 24 名、女性 12 名) の糖尿病患者を、DAPA 投与前の浮腫値 (ECW/TBW) の中央値 0.413 (IR: 0.400-0.428) を基に、0.413 未満の群 (n=18) と 0.413 以上の群 (n=18) とに分けて、DAPA 投与前後における浮腫値 (ECW/TBW)

の変化量を比較したところ、前者においては DAPA 投与前後で浮腫値 (ECW/TBW) に明確な変化を認めなかったのに対し、後者においては浮腫値 (ECW/TBW) が有意に低下し、浮腫値 (ECW/TBW) の変化量にも両者間で有意差を認めた (図 4.a)。同様の傾向は、対象患者における BNP 値の中央値 95.7 pg/mL (IR: 24.2-371.5) をもとに低 BNP (<95.7 pg/mL) 症例群と高 BNP (≥ 95.7 pg/mL) 症例群とに患者をわけて行った解析でも認められた (図 4.b)。加えて、浮腫値高値群 (ECW/TBW ≥ 0.4) と低値群 (ECW/TBW <0.4) とに分けて行った解析でも、DAPA 投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量および変化率いずれも、浮腫値低値群が高値群よりも有意に低く、ECW の変化量・変化率についても同様の違いが認められた (表 2)。

図 4. DAPA 投与前の浮腫値 (ECW/TBW) あるいは血漿 BNP 値と DAPA 投与後の浮腫値 (ECW/TBW) 変化との関係



(a) 浮腫値 (ECW/TBW) <0.413 群と浮腫値 (ECW/TBW) ≥ 0.413 群との比較。

(b) 高 BNP 群と低 BNP 群との比較。

* $p < 0.05$ vs. 低 ECW/TBW 群 or 低 BNP 群。

表 2. DAPA 投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と DAPA 投与後の ECW および浮腫値 (ECW/TBW) の変化量および変化率との関係

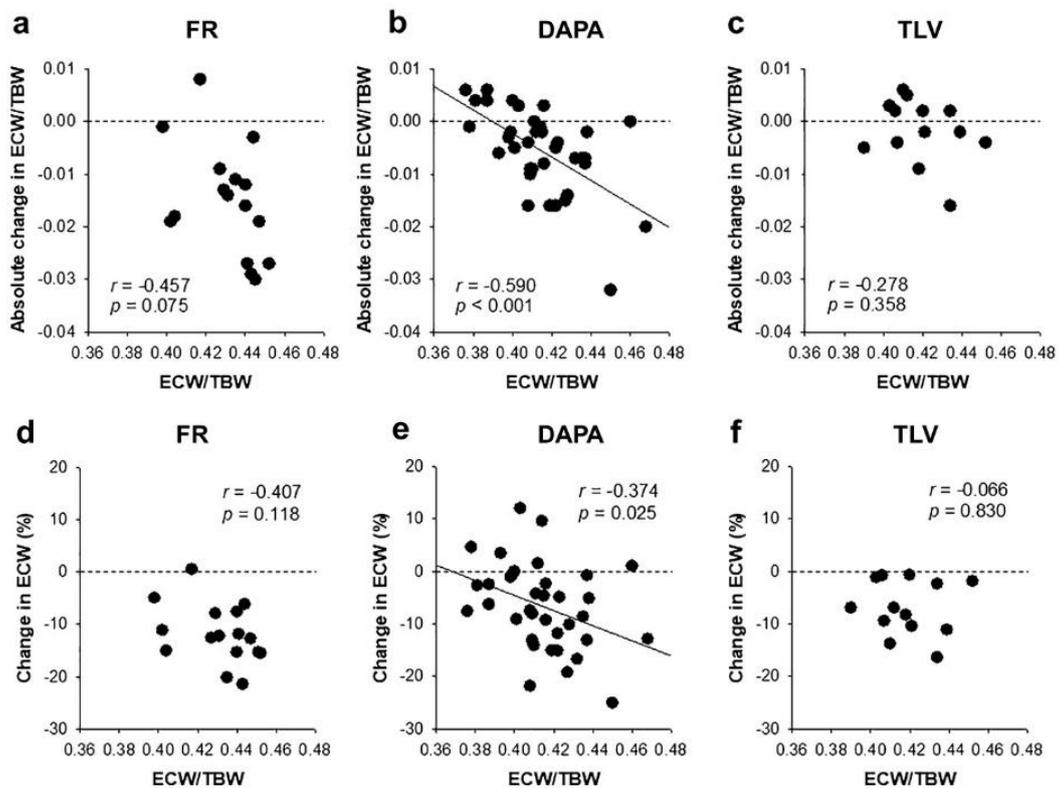
Baseline ECW/TBW	Relative change in the ECW/TBW (%)	Absolute change in the ECW/TBW	Relative change in the ECW (%)	Absolute change in the ECW (L)
Low (<0.400) [n=8]	0.3 \pm 0.6*	0.001 \pm 0.003*	-1.6 \pm 2.8*	-0.2 \pm 0.5*
High (≥ 0.400) [n=28]	-1.7 \pm 0.3	-0.007 \pm 0.001	-8.1 \pm 1.5	-1.4 \pm 0.3

* $p < 0.05$ vs. 浮腫値高値 (ECW/TBW ≥ 0.4) 群。

6) FR 群、DAPA 群および TLV 群における薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量および ECW の変化率との関係

続いて、薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量および ECW の変化率が各群においてどのように関係しているのかについて評価した。FR 群 (n=16) および TLV 群 (n=13) においては、薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量と間に相関関係は認められなかったが、DAPA 群 (n=36) においては、両者の間に有意な負の相関関係が示されたのに加え、DAPA 投与によって浮腫値 (ECW/TBW) が増加した患者が 7 名存在した (図 5. 上段)。同様の傾向は、薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の ECW の変化率にも認められ、DAPA 投与によって ECW が増加した患者は 6 名存在した (図 5. 下段)。

図 5. FR 群、DAPA 群および TLV 群における薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量および ECW の変化率との関係



上段 (a,b,c) : 各群における薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量との関係.

下段 (c,d,f) : 各群における薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と薬剤投与後の ECW 変化率との関係.

【考察】

本研究により、CKD 症例において FR や TLV に加えて DAPA が ICW、ECW および TBW を低下させることが明らかとなった。更に、DAPA により ECW 及び ECW/TBW が、薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) が高値である体液貯留患者において ECW/TBW が低値である患者よりも有意に低下することが示された。これらの結果は、SGLT2 阻害薬である DAPA が体液貯留状態を改善し得ること、そしてその効果発現は薬剤投与前の体液貯留状態に影響されることを示している。これまで、FR や TLV、DAPA 投与により CKD 症例において体液分布状況がどのように変化するかについて、薬剤投与前の体液貯留状況にも焦点をあてて比較検討した研究はなく、我々の知る限り本研究が初めての報告である。

FR を含めたループ利尿薬投与による尿量増加には、尿中 Na 排泄量の増加も伴うため、血清 Na 値の変化に連動した血清浸透圧の変動が乏しく、浸透圧較差による細胞内から細胞外への体液移動は起こりにくいと考えられている[25]。また、水利尿薬であるトルバプタンの投与は、血清 Na 値上昇による細胞外液全体の浸透圧上昇や血清アルブミン濃縮による血漿膠質浸透圧上昇をもたらし、細胞内から間質、間質から血管内への水分移動の促進に繋がる[26, 27]。当然ながら、本研究にて示された FR 群における ECW を主とした体液量の低下や TLV 群における ECW と ICW の同等の減少は、我々の過去の検討を含めた既報の研究結果とも矛盾しない[8, 29]。加えて、両群において薬剤投与前の ECW/TBW 値と、投与後の浮腫値 (ECW/TBW) の変化量あるいは ECW 変化率との間に有意な相関関係が認められなかったことは、各々の薬剤が薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) に影響を受けることなく、利尿効果を発揮したことを示している。

一方、SGLT2 阻害による近位尿細管での Na 及びグルコース再吸収の抑制は Na 利尿およびグルコースによる浸透圧利尿に繋がるため[5-7, 30]、FR や TLV と同様であるとは言えないものの、DAPA が体液分布や貯留状況を調整し得ることは、決して驚きではない。実際我々は、体液貯留のある DKD 患者を対象とした過去の検討で、DAPA 投与により主に ECW が減少し、尿量が一過性に増加したことを確認している[7]。また、体液貯留のない糖尿病患者においては、SGLT2 阻害薬の投与後 1 週間以内に ECW または体液量が低下するが、その後は投与前の状態に回復することが国内外の検討で示されている[31, 32]。これらの観察結果からは、DAPA を含めた SGLT2 阻害薬による体液量の変化は一過性で体液恒常性は維持され得ることが伺えるが、対象を体液貯留患者[7]または非体液貯留患者[31, 32]に限定していることから、薬剤投与前の体液貯留状態が SGLT2 阻害効果発現にどのように影響するのかを考察するには限界があった。従って、対象を体液貯留患者に限定せずに、DAPA による ECW 及び浮腫値 (ECW/TBW) の低下が、浮腫値 (ECW/TBW) 高値である体液貯留患者において浮腫値 (ECW/TBW)

低値である患者よりも大きかったこと、そして FR 群や TVL 群とは対照的に DAPA 投与群において、薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) と投与後の浮腫値 (ECW/TBW) 変化量あるいは ECW 変化率との間に有意な相関が認められたことを示した本研究の観察結果は、DAPA の体液調整効果が、細胞外液を主とした体液貯留状態下において発揮され、体液恒常性の維持に繋がっている可能性を示しており、非常に興味深いものであると思われる。

ところで最近の研究では、体液貯留が腎疾患の進行のみならず、心血管疾患による死亡と独立して関連していることが示されており[10, 11]、細胞外液貯留の指標である浮腫値 (ECW/TBW) が高いと、末期腎不全症例における死亡率が高くなることも報告されている[33, 34]。加えて、SGLT2 阻害薬を用いた近年の大規模臨床研究においては、SGLT2 阻害薬による著明な心保護効果が示されており[4, 9]、不明な点が多いながらも、細胞外液貯留状態の利尿による改善が、その主要機序として想定されている他[4, 9-11, 35]、最近発表された欧州心臓学会および欧州糖尿病学会による糖尿病、糖尿病予備軍および心血管疾患に関するガイドラインでは、心不全による入院のリスクを低減するために SGLT2 阻害薬を投与することが推奨されるに至っている[35]。今回の我々の検討では、体液貯留状態により DAPA の効果発現が影響を受ける点が示されただけでなく、DAPA による浮腫値 (ECW/TBW) の低下は、DAPA 投与前の BNP 値が高い患者において有意だったことが明らかにされた。これらの結果は、SGLT2 阻害薬が細胞外液貯留状況を、入院のリスクが高い心不全患者においてより効果的に改善させる可能性を示唆しており、上述したガイドラインで言及されている SGLT2 阻害薬の臨床効果への期待とも矛盾しない興味深い観察結果であると思われる。

SGLT2 阻害下では、近位尿細管近位部での Na およびグルコースの再吸収が抑制され Na 利尿やグルコースによる浸透圧利尿が誘導されることから、体液恒常性の維持には、外部から生体内への水分・塩分の補充や、遠位側の尿細管や集合管で十分かつ合理的な代償機構の作動が求められることは容易に想像できる。実際我々は、SGLT2 阻害薬投与が飲水や食餌摂取量の代償的増加を誘導したり、バソプレシンにて誘導される集合管での自由水再吸収を促進させたりすることを、動物モデルを用いた検討で確認している[2, 36]。また Schork らは 2 型糖尿病患者を対象とした検討で、SGLT2 阻害薬投与によって低下した体液量が、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化を介して 6 カ月後には回復していたことを報告している[31]。これらの機序が、ループ利尿薬やバソプレシン V2 受容体拮抗薬とは異なる SGLT2 阻害薬の体液量調整作用発現に重要な役割を果たしているものと考えられるが、SGLT2 阻害薬が浮腫値 (ECW/TBW) や BNP 値が高い患者群においてどのような過程を経て体液貯留状態を是正する

方向に作用するのかについて明快な説明には結びついておらず、今後この領域における研究の進展が望まれる。また、DAPA 投与前の浮腫値 (ECW/TBW) が低値であった複数の症例で、DAPA 投与後に ECW が上昇していたことは、SGLT2 阻害薬を体液貯留のない患者に投与しても血管内を含めた細胞外間質領域が水分不足に至るリスクが高くないことを伺わせるものである。これらを含めて、本研究で得られた DAPA に関する新たな知見が、普遍的に観察される現象であるのか否か、腎および心血管疾患の良好な臨床転帰に結び付くのか否か、今後長期的かつ規模のより大きい検討を加えて検証していく必要がある。

尚、本研究には幾つかの限界がある。まず、無作為化されておらず対照群がない比較的少数の集団で行われた短期間の追跡調査であることが挙げられる。また、観察開始時における患者背景が一樣ではなく、一部の患者ではすでに利尿薬を内服している状況での研究への組み入れだったことから、体液分布状況への FR、DAPA、および TLV それぞれの単独効果が必ずしも明確に示されていない可能性がある。加えて、いずれの薬剤の投与量も、各々の最大許容投与量を考慮して設定したものではなく、臨床的に決められたものであるため、本研究の観察結果は薬剤そのものの特性ではなく、各々の薬剤の用量差を反映している可能性を認識しておく必要がある。

【結論】

SGLT2 阻害薬である DAPA は、薬剤投与前の浮腫値 (ECW/TBW) が高値である患者において浮腫値 (ECW/TBW) が低値である患者よりも有意に ECW 及び浮腫値 (ECW/TBW) を減少させた。この現象は FR や TLV には認められないものであり、DAPA を含めた SGLT2 阻害薬による体液調節作用と心・腎保護効果発現との関連について解析する必要がある。

【引用文献】

1. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, Koepsell H, Rieg T. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*, 22(1): 104-112, 2011.
2. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, Thomson SC, Koepsell H, Vallon V. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*, 306(2): F188-193, 2014.
3. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*, 93(1): 397-404, 1994.
4. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*, 60(2): 215-225, 2017.
5. Tanaka H, Takano K, Iijima H, Kubo H, Maruyama N, Hashimoto T, Arakawa K, Togo M, Inagaki N, Kaku K. Factors Affecting Canagliflozin-Induced Transient Urine Volume Increase in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*, 34(2): 436-451, 2017.
6. Imai T, Akimoto T, Ito C, Masuda T, Nagata D. Management of Diabetes Associated with Nephrotic Syndrome: Therapeutic Potential of Dapagliflozin for Protracted Volume Retention. *Drug Target Insights*, 9: 29-31, 2015.
7. Masuda T, Ohara K, Murakami T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Miki A, Myoga A, Onishi A, Sekiguchi C, Miyazawa Y, Akimoto T, Saito O, Muto S, Nagata D. Sodium-Glucose cotransporter 2 Inhibition with Dapagliflozin Ameliorates Extracellular Volume Expansion in Diabetic Kidney Disease Patients. *POJ Diabetes and Obesity Management*, 1: 1-8, 2017.
8. Masuda T, Watanabe Y, Fukuda K, Watanabe M, Onishi A, Ohara K, Imai T, Koepsell H, Muto S, Vallon V, Nagata D. Unmasking a sustained negative effect of SGLT2 inhibition on body fluid volume in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol*,

- 315(3): F653-f664, 2018.
9. Ito M, Tanaka T. The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Intern Med*, 57(15): 2105-2114, 2018.
 10. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, Wabel P, Stuard S. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 28(8): 2491-2497, 2017.
 11. Hung SC, Lai YS, Kuo KL, Tarng DC. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc*, 4(5), 2015.
 12. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 21(2): 137-155, 2019.
 13. Takada T, Masaki T, Hoshiyama A, Toki T, Kamata Y, Shichiri M. Tolvaptan alleviates excessive fluid retention of nephrotic diabetic renal failure unresponsive to furosemide. *Nephrology (Carlton)*, 23(9): 883-886, 2018.
 14. Masuda T, Murakami T, Igarashi Y, Okabe K, Kobayashi T, Takeda SI, Saito T, Sekiguchi C, Miyazawa Y, Akimoto T, Saito O, Muto S, Nagata D. Dual Impact of Tolvaptan on Intracellular and Extracellular Water in Chronic Kidney Disease Patients with Fluid Retention. *Intern Med*, 55(19): 2759-2764, 2016.
 15. Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, Ouyang J, Zimmer CA, Orlandi C, Burnett JC, Jr. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290(2): F273-278, 2006.
 16. Mori T, Oba I, Koizumi K, Kodama M, Shimanuki M, Tanno M, Chida M, Saito M, Kiyomoto H, Miyazaki M, Ogawa S, Sato H, Ito S. Beneficial role of tolvaptan in the control of body fluids without reductions in residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*, 29: 33-37, 2013.
 17. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama*, 297(12): 1319-1331, 2007.
 18. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*, 53(6): 982-992, 2009.

19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 67(6): 2089-2100, 2005.
20. Mahon WA, Holland J, Urowitz MB. Hyperosmolar, non-ketotic diabetic coma. *Can Med Assoc J*, 99(22): 1090-1092, 1968.
21. Sasaki N, Takeda S, Saito T, Ando Y, Kusano E. [Analysis of metabolic syndrome and pulse wave velocity in hemodialysis patients: diagnosis of obesity by bioelectrical impedance analysis and a novel risk factor for atherosclerosis]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 51(4): 476-483, 2009.
22. InBody Co. Ltd. InBody S10 User's manual 2015.
23. Park S, Lee CJ, Jhee JH, Yun HR, Kim H, Jung SY, Kee YK, Yoon CY, Park JT, Kim HC, Han SH, Kang SW, Park S, Yoo TH. Extracellular Fluid Excess Is Significantly Associated With Coronary Artery Calcification in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*, 7(13), 2018.
24. Hirmatsu-Ito M, Nakamura N, Miyabe M, Matsubara T, Naruse K. Case Report: Non-episodic Angioedema With Eosinophilia in a Young Lactating Woman. *Front Immunol*, 12: 627360, 2021.
25. Goldsmith SR, Bart BA, Burnett J. Decongestive therapy and renal function in acute heart failure: time for a new approach? *Circ Heart Fail*, 7(3): 531-535, 2014.
26. Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tolvaptan in patients with varying degrees of renal function. *Kidney Int*, 85(4): 953-961, 2014.
27. Michelis R, Sela S, Zeitun T, Geron R, Kristal B. Unexpected Normal Colloid Osmotic Pressure in Clinical States with Low Serum Albumin. *PLoS One*, 11(7): e0159839, 2016.
28. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 64(5): 1772-1779, 2003.
29. Söderberg M, Hahn RG, Cederholm T. Bioelectric impedance analysis of acute body water changes in congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest*, 61(2): 89-94, 2001.
30. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 15(9): 853-862, 2013.
31. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, Häring HU, Stefan N, Fritsche A, Artunc F. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition,

- fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol*, 18(1): 46, 2019.
32. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, Okamura T. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*, 9(2): 863-871, 2018.
 33. McCafferty K, Fan S, Davenport A. Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*, 85(1): 151-157, 2014.
 34. Kim CR, Shin JH, Hwang JH, Kim SH. Monitoring Volume Status Using Bioelectrical Impedance Analysis in Chronic Hemodialysis Patients. *Asaio j*, 64(2): 245-252, 2018.
 35. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 41(2): 255-323, 2020.
 36. Masuda T, Muto S, Fukuda K, Watanabe M, Ohara K, Koepsell H, Vallon V, Nagata D. Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiol Rep*, 8(2): e14360, 2020.