

2型糖尿病患者(195例)における トホグリフロジン(デベルザ[®]/アプルウェイ[®]) 隔日投与の有効性および安全性の検討(第2報)

Takegoshi Sou
竹越 聡Miyata Yuki
宮田 由紀Ogata Nobuyuki
小片 展之Saito Takehiro
斉藤 丈洋*

要 約

本邦において2014年4月からSGLT2阻害薬が実臨床で使用できるようになり、われわれは糖尿病治療に対して新しい有力な治療薬を手に入れることとなった。SGLT2阻害薬はグルコースを尿中に排泄させるという今までにない新しい作用機序と体重減少効果を有する画期的な糖尿病治療薬であるが、その一方で利尿によって体液量の減少、特に脱水を引き起こす懸念と、海外では問題となってこなかった重症例を含む皮膚障害が本邦ではクローズアップされてきている。そのため、既存の経口糖尿病治療薬でコントロールの不十分な2型糖尿病患者195例に対して、副作用を軽減する目的でトホグリフロジン20 mgを隔日で上乗せ投与を6カ月間にわたって行い、その有効性および安全性を検討した。その結果、トホグリフロジン20 mgの隔日投与はすべての評価項目において良好な結果であり、かつ副作用を軽減できたことから優れた治療法であることが明らかとなった。SGLT2阻害薬を連日投与で導入すると、頻尿、多尿の訴えにより意外に継続が難しいことを経験する。そのため、SGLT2阻害薬は隔日投与で患者個々に対して有効性と安全性を確認した後、忍容性が十分で必要があれば連日投与へステップアップしていく治療法が最良の選択であると考えられる。

緒 言

長らく2型糖尿病の成因は膵β細胞機能不全、肝臓および筋でのインスリン抵抗性が中核とされてきたが、DPP-4阻害薬およびSGLT2阻害薬が実臨床で使用できるようになり、血糖を制御する重要な臓器として、腸管、腎臓、脳、脂肪細胞、膵α細胞が注目されるようになってきている^{1,2)}。

最近まで糖尿病の主役と考えられてこなかった腸管と腎臓が、DPP-4阻害薬およびSGLT2阻害薬の登場により、重要な役割を演じていることが明らかになってきた。特に、腎臓はこれまでは糖尿病慢性合併症のvictim(犠牲)と考えられてきたが、その考えは大きく

変わり腎臓に着目した治療が注目されてきている³⁾。腎臓は糖新生および糖再吸収により血糖の恒常性を維持することから、糖尿病治療の標的器官として重要なポジションであるとの認識が広がってきた。本邦において、2014年4月より実臨床で使用できるようになったSGLT2阻害薬は、選択的にSGLT2による腎臓での近位尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害することによって、グルコースを体外に排泄させ血糖を低下させる³⁾。その結果、SGLT2阻害薬は初めて体重を減少させることができる経口糖尿病治療薬となり、この点が既存の糖尿病治療薬とは全く異なる画期的な薬剤である。既存の糖尿病治療薬は、主に肝臓および骨格筋などにグルコースを取り込ませることによって血糖を低下させるため、最終的にはエネルギーは正のバランスとなる。つまり、「Positive energy balance」である。一方、SGLT2阻害薬は体外にグルコースを排泄させる

*医療法人社団明芳会イムス記念病院糖尿病・腎不全・透析センター

ことによって血糖を低下させるため、最終的にはエネルギーは負のバランスとなる。真にSGLT2阻害薬は「Negative energy balance」を最大の特徴とする新しい糖尿病治療薬である。

腎機能が正常(eGFR 100 mL/min/1.73 m²)で平均血糖値100 mg/dLの場合には、180 g/日のグルコースが糸球体からいったん濾過され、その後すぐに近位尿細管にタンデムに存在するSGLT2およびSGLT1によりほぼすべてが再吸収される。その結果、耐糖能が正常ならば尿中にグルコースは排泄されない。しかし、糖尿病においてはSGLT2が近位尿細管近位部で過剰に発現しているため、グルコース排泄の域値は正常の180 mg/dLから240 mg/dL程度まで上昇する。しかし、それ以上に血糖が増加すると糸球体から濾過されるグルコースも増加するため再吸収が追いつかなくなり、その結果過剰なグルコースは尿中に排泄されるようになる⁴⁻⁶⁾。

SGLT2阻害薬はグルコースを尿中に排泄させるという今までにない新しい作用機序の糖尿病治療薬であるが、その一方で浸透圧利尿によって体液量の減少を引き起こす懸念から、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」は2回にわたりrecommendationを発表し、適正使用するように注意喚起を行ってきている⁷⁾。また、発売されてから海外では問題となつてこなかった重症例を含む皮膚障害などの重篤な副作用が本邦では報告されてきている。

現在、本邦で使用できる多くのSGLT2阻害薬の血中半減期は10時間以上であるが、トホグリフロジンは血中半減期5.4時間と最も短いという特徴をもつ。また、SGLT2阻害薬は糸球体で濾過されてから尿細管腔側からSGLT2に作用するため、蛋白結合が高いと効率的にSGLT2へ到達できないと推測される⁸⁾。多くのSGLT2阻害薬の蛋白結合率が90%以上と非常に高いのに対して、トホグリフロジンは82.3~82.6%と最も低いという特徴をもつ。したがって、トホグリフロジンは血中半減期が最も短いという特徴から、飲水のできる主に日中に作用するため脱水を含む体液量の減少のリスクの軽減と、不眠の原因となる夜間尿を防ぐと考えられる。また、トホグリフロジンは蛋白結合率が最も低いという特徴から、糸球体から濾過され効率的に尿細管腔側からSGLT2に作用すると推測される。さらに、SGLT1は心筋細胞において重要なグルコーストランスポーターとして発現しているため、心臓への影響を最小限にするためにはSGLT2阻害薬は高いSGLT2

選択性が求められる。既にわれわれは、トホグリフロジン隔日投与の3カ月のデータを公表しているが⁹⁾、これらトホグリフロジンの優れたプロフィールと安全性を最も重視してトホグリフロジン20 mgを隔日投与し、その有効性および安全性を6カ月間にわたって検討した。

対象および方法

当院に外来通院しているeGFR 50 mL/min/1.73 m²以上の2型糖尿病患者を対象とし、患者の同意を得てからトホグリフロジン20 mgを既存の糖尿病治療薬に対して隔日で上乗せ投与を行った。65歳以上の高齢者については、発売開始3カ月以降に投与を開始した。登録した患者からアドヒアランス不良群を除き、最終的には195例について解析した。評価項目はHbA1c、eGFR、体重、Ht、尿酸、脂質(TG、HDL-C、LDL-C)、血圧とし、上乗せ投与開始時(0カ月)、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月後において前向きに解析を行った。SGLT2阻害薬以外の併用している糖尿病治療薬については原則用量を変更しなかった。

統計処理はソフトウェアとしてSPSS Statistics22を使用し、統計学的有意差はpaired t-testを用いて検定し、 $p < 0.05$ で有意差があると判定した。

この臨床試験は当院の倫理委員会の承認を得てから行われた。

結 果

トホグリフロジンの上乗せ投与を行った2型糖尿病患者の背景を表1に示す。年齢は 58.1 ± 11.7 歳(Mean \pm SD)、体重 76.9 ± 16.5 kg、BMI 28.5 ± 5.4 kg/m²、高齢者(65歳以上)37.4%、男性61.5%、高血圧症51.3%、脂質代謝異常症50.3%、高尿酸血症16.9%であり、脳梗塞は認めなかった。

併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤を表2に示す。併用している糖尿病治療薬はDPP-4阻害薬(92.3%)、SU薬(41.5%)、インスリン製剤(30.8%)、ビッグアナイド薬(23.6%)などであった。高血圧治療薬としてはARB(50.8%)が最も多く、次いでCa拮抗薬(26.2%)、ACE阻害薬(7.2%)などであった。脂質異常症治療薬としてはすべてがスタチンであった。

HbA1cはベースラインの $7.94 \pm 0.11\%$ (Mean \pm SE)から1カ月後には $7.63 \pm 0.08\%$ ($p < 0.001$)、2カ月後

表 1 患者背景 (195例)

年 齢	58.1 ± 11.7歳
体 重	76.9 ± 16.5 kg
BMI	28.5 ± 5.4 kg/m ²
高齢者 (65歳以上)	73例 (37.4%)
男 性	120例 (61.5%)
高血圧症	100例 (51.3%)
脂質代謝異常症	98例 (50.3%)
高尿酸血症	33例 (16.9%)
脳梗塞	0例 (0%)
糖尿病性腎症 (4期以上)	0例 (0%)

Mean ± SD.

には7.41 ± 0.07% (p < 0.001), 3カ月後には7.45 ± 0.08% (p < 0.001), 4カ月後には7.45 ± 0.08% (p < 0.001), 5カ月後には7.39 ± 0.07% (p < 0.001), 6カ月後には7.37 ± 0.09% (p < 0.001)と6カ月間にわたり有意に低下し, 最終的にその差は約0.57%であった(図1).

eGFRはベースラインの78.8 ± 1.5 mL/min/1.73 m² (Mean ± SE)から1カ月後には76.2 ± 1.5 mL/min/1.73 m² (p < 0.001)と一過性に有意に低下したが, 2カ月後には77.6 ± 1.6 mL/min/1.73 m² (n.s.), 3カ月後には76.9 ± 1.7 mL/min/1.73 m² (n.s.), 4カ月後には77.8 ± 1.8 mL/min/1.73 m² (n.s.), 5カ月後には77.6 ± 1.9 mL/min/1.73 m² (n.s.), 6カ月後には78.0 ± 2.1 mL/min/1.73 m² (n.s.)と回復し, 有意差は認めなくなった(図1).

体重はベースラインの76.9 ± 1.3 kg (Mean ± SE)から1カ月後には76.1 ± 1.3 kg (p < 0.001), 2カ月後には75.3 ± 1.3 kg (p < 0.001), 3カ月後には75.4 ± 1.4 kg (p < 0.001), 4カ月後には74.8 ± 1.4 kg (p < 0.001), 5カ月後には75.3 ± 1.7 kg (p < 0.001), 6カ月後には75.5 ± 1.7 kg (p < 0.001)と6カ月間にわたり有意に低下し, 最終的にその差は約1.4 kgであった(図1).

Htはベースラインの43.3 ± 0.4% (Mean ± SE)から1カ月後には44.4 ± 0.4% (p < 0.001), 2カ月後には44.7 ± 0.4% (p < 0.001), 3カ月後には45.3 ± 0.4% (p < 0.001), 4カ月後には45.3 ± 0.4% (p < 0.001), 5カ月後には45.6 ± 0.4% (p < 0.001), 6カ月後には45.5 ± 0.5% (p < 0.001)と6カ月間にわたり有意に上昇し, 最終的にその差は約2.2%であった(図1).

尿酸はベースラインの5.27 ± 0.08 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には4.99 ± 0.09 mg/dL (p < 0.001), 2カ月後には5.00 ± 0.09 mg/dL (p < 0.001), 3カ月後

表 2 併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤

糖尿病治療薬 (重複あり)	195例
DPP-4阻害薬	180例 (92.3%)
SU薬	81例 (41.5%)
インスリン製剤	60例 (30.8%)
ビッグアナイド薬	46例 (23.6%)
速効型インスリン分泌薬	7例 (3.6%)
α-グルコシダーゼ阻害薬	8例 (4.1%)
チアゾリジン薬	0例 (0.0%)
高血圧治療薬 (重複あり)	100例
ARB	99例 (50.8%)
Ca拮抗薬	51例 (26.2%)
ACE阻害薬	14例 (7.2%)
αβ遮断薬	3例 (1.5%)
利尿薬	9例 (4.6%)
脂質異常症治療薬	98例
スタチン	98例 (50.2%)
フィbrate	0例 (0.0%)
高尿酸血症治療薬	33例 (16.9%)
抗血小板薬	46例 (23.6%)
抗凝固薬	3例 (1.5%)

には4.93 ± 0.08 mg/dL (p < 0.001), 4カ月後には4.93 ± 0.09 mg/dL (p < 0.001), 5カ月後には4.87 ± 0.09 mg/dL (p < 0.001), 6カ月後には4.93 ± 0.10 mg/dL (p < 0.001)と6カ月間にわたり有意に低下し, 最終的にその差は0.34 mg/dLであった(図2).

TGはベースラインの184.3 ± 9.8 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には192.6 ± 11.4 mg/dL (n.s.), 2カ月後には191.9 ± 16.2 mg/dL (n.s.), 3カ月後には183.3 ± 11.0 mg/dL (n.s.), 4カ月後には175.0 ± 10.1 mg/dL (n.s.), 5カ月後には175.4 ± 10.7 mg/dL (n.s.), 6カ月後には173.0 ± 10.8 mg/dL (n.s.)と有意差は認めなかった(図2).

HDL-Cはベースラインの54.8 ± 1.2 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には54.8 ± 1.3 mg/dL (n.s.), 2カ月後には55.5 ± 1.5 mg/dL (n.s.), 3カ月後には56.2 ± 1.4 mg/dL (p < 0.05), 4カ月後には55.8 ± 1.5 mg/dL (n.s.), 5カ月後には56.1 ± 1.4 mg/dL (n.s.), 6カ月後には56.7 ± 1.5 mg/dL (p < 0.05)と3カ月後と6カ月後に有意に増加を認め, 最終的にその差は約1.9 mg/dLであった(図2).

LDL-Cはベースラインの110.8 ± 2.0 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には108.8 ± 1.9 mg/dL (n.s.), 2カ月後には110.1 ± 2.1 mg/dL (n.s.), 3カ月後には109.7 ± 2.0 mg/dL (n.s.), 4カ月後には107.0 ± 2.1 mg/dL (n.s.),

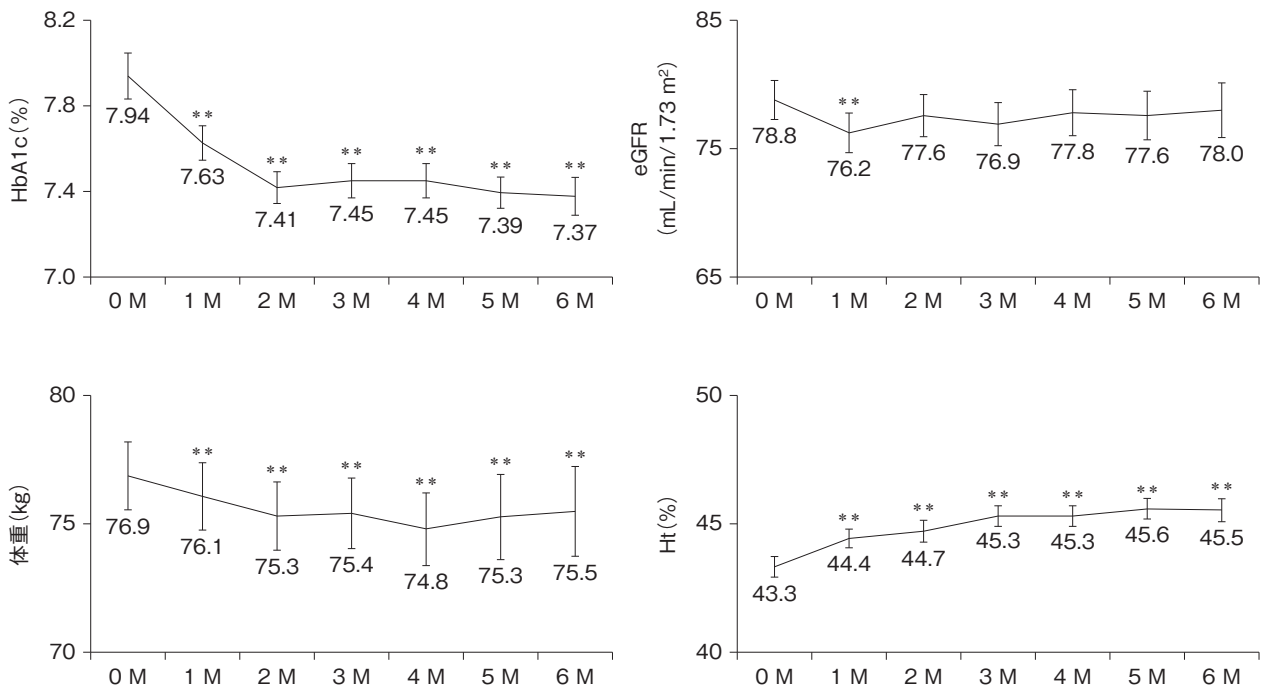


図1 HbA1c, eGFR, 体重, Htの推移

Mean ± SE, **: p<0.001, paired t-test.

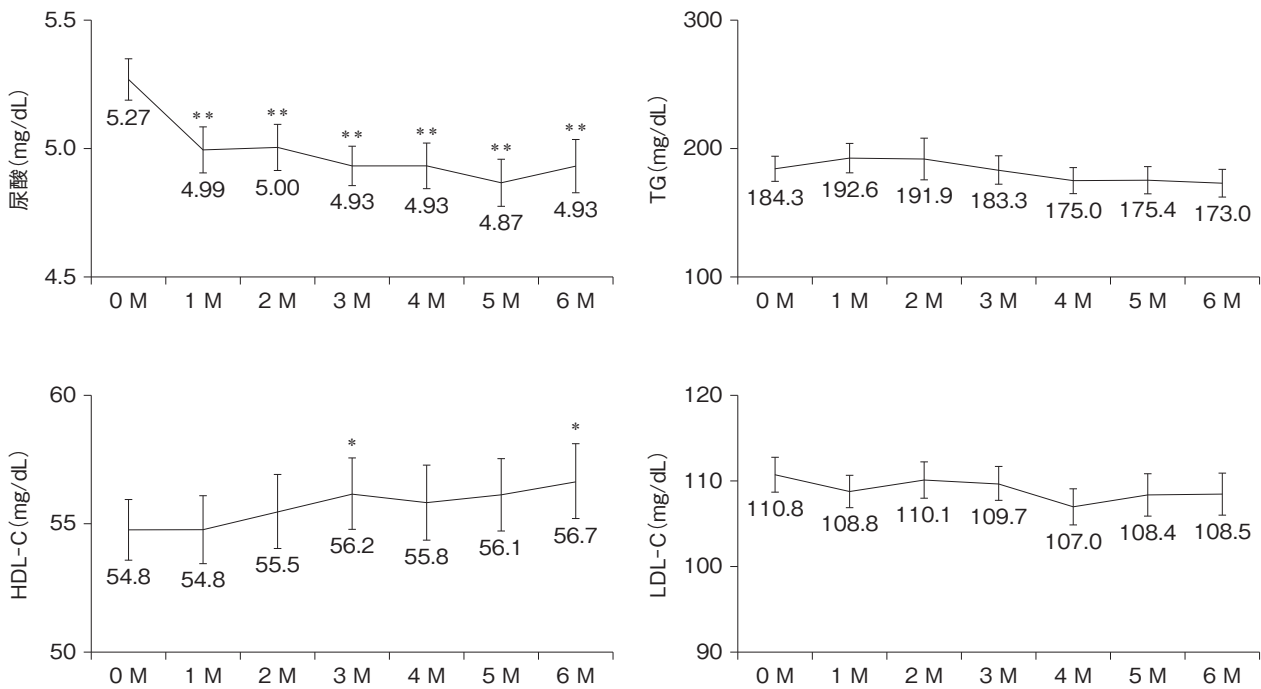


図2 尿酸, TG, HDL-C, LDL-Cの推移

Mean ± SE, *: p<0.05, **: p<0.001, paired t-test.

5 カ月後には108.4±2.5 mg/dL (n.s.), 6 カ月後には108.5±2.5 mg/dL (n.s.)と有意差は認めなかった(図2).

収縮期血圧はベースラインの141.4 ± 1.3 mmHg (Mean ± SE)から1 カ月後には137.9±1.2 mmHg (p<0.001), 2 カ月後には138.8±1.2 mmHg (p<0.001), 3

カ月後には138.8±1.2 mmHg (p<0.001), 4 カ月後には139.2±1.4 mmHg (p<0.001), 5 カ月後には138.7±1.6 mmHg (p<0.001), 6 カ月後には138.2±1.5 mmHg (p<0.001)と6 カ月間にわたり有意に低下し, 最終的にその差は約3.2 mmHgであった(図3).

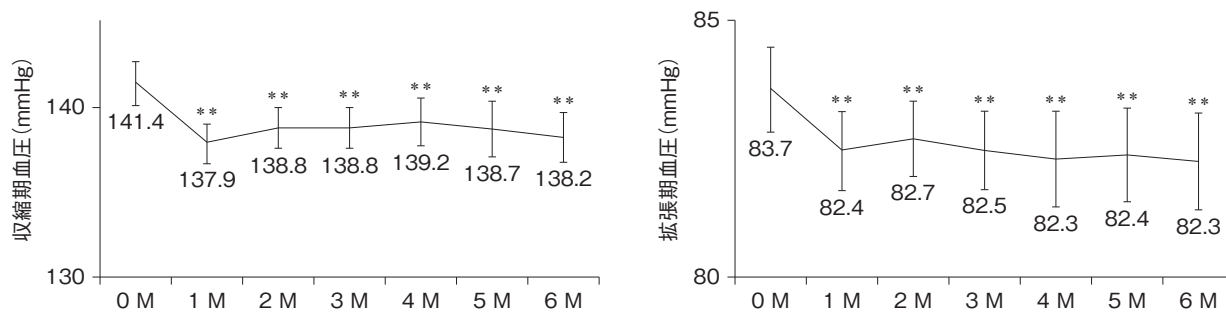


図3 収縮期血圧, 拡張期血圧の推移

Mean ± SE, **: p<0.001, paired t-test.

表3 副作用

皮疹	1例
皮膚掻痒	1例
めまい	1例
頻尿	1例
夜間頻尿	0例
尿路感染症	1例(女性)
性器掻痒	6例(女性のみ)
低血糖	0例

拡張期血圧はベースラインの 83.7 ± 0.8 mmHg (Mean ± SE)から1カ月後には 82.4 ± 0.8 mmHg ($p < 0.001$), 2カ月後には 82.7 ± 0.7 mmHg ($p < 0.001$), 3カ月後には 82.5 ± 0.8 mmHg ($p < 0.001$), 4カ月後には 82.3 ± 0.9 mmHg ($p < 0.001$), 5カ月後には 82.4 ± 0.9 mmHg ($p < 0.001$), 6カ月後には 82.3 ± 0.9 mmHg ($p < 0.001$)と6カ月間にわたり有意に低下し, 最終的にその差は約1.4 mmHgであった(図3)。

トホグリフロジンに起因する副作用について表3に示す。試験期間中に皮疹, 皮膚掻痒, めまいを各1例ずつ認めた。皮疹および皮膚掻痒についてはトホグリフロジンを開始してしばらくして出現し, 中止したところ速やかに改善したため, 因果関係があると判断した。めまいについては因果関係が明らかではなかったが, 患者の希望があり中止した。尿路感染症については女性で1例, 性器掻痒も女性のみで6例を認めたが, 薬剤中止により速やかに改善した。また, 試験期間中にトホグリフロジンに起因する低血糖の発現は認めなかった。

考 察

今回, 2型糖尿病における6カ月間でのトホグリフロジン隔日投与の有効性および安全性について検討し

た。その結果, トホグリフロジン20 mgの隔日投与はすべての評価項目において良好な結果であり, 優れた治療法であることが明らかとなった。

トホグリフロジン隔日投与により持続的な血糖コントロールの改善が認められ, 6カ月後でHbA1cは約0.57%低下した。一方, 経口糖尿病治療薬の単剤で治療されている2型糖尿病患者にトホグリフロジン20 mgを上乗せ投与した国内第Ⅲ相試験では, 24週間でHbA1cが約0.8%低下したと報告されている。今回の検討では経口糖尿病治療薬を複数投与されている患者の割合が高く, 国内第Ⅲ相試験では含まれていないインスリン療法の割合も多かったことを勘案すると十分な効果であると判断した¹⁰⁾。

eGFRについては投与開始1カ月後に一過性の低下を認めたが以降は回復し, 最終的に有意差は認めなかった。このことは, ダパグリフロジンおよびカナグリフロジンのランダム化比較試験でも指摘されており, このeGFRの低下は一過性に循環血液量が低下したためであると推測されている¹¹⁻¹³⁾。

体重については隔日投与でも6カ月後で約1.4 kgの減少を認めた。日本人における国内第Ⅲ相試験(併用療法長期試験)では52週でベースラインからの体重減少が約2.5 kgであることから, トホグリフロジンの体重減少効果は隔日投与でも非常に効果が高いと考えた¹⁰⁾。

尿酸については隔日投与でも6カ月後で約0.34 mg/dLの減少を認めた。SGLT2阻害薬でSGLT2をブロックすると尿細管腔でのグルコース濃度が上昇するため, 近位尿細管に存在するGLUT9がグルコースを細胞内に取り込むのと同時に尿酸を尿細管腔に排泄させるため尿酸が低下する¹⁴⁾。また, 尿酸を低下させると死亡リスクが低下することがわかっており, SGLT2阻害薬は多面的な効果を示すと考えられる¹⁵⁾。さらに, 利尿薬は尿酸を上昇させることが問題となるが, 一方, 利

尿効果を有するSGLT2阻害薬は尿酸を低下させるという大きな違いがありメリットでもある。

脂質についてSGLT2阻害薬はHDL-CおよびLDL-Cを上昇させると報告されている^{16,17)}。今回の試験ではLDL-Cは有意な変化は認めなかったが、HDL-Cは上昇を認めた。この作用機序については明らかにはなっていないが、尿中へのグルコース排泄による代謝変化によってLDL-CおよびHDL-Cの上昇がみられると考えられている⁵⁾。今回の試験においてLDL-Cが上昇しなかったことは、ほぼ全例でDPP-4阻害薬が併用されていたことが1つの理由である可能性がある。SGLT2阻害薬はグルカゴン分泌を促進させることによって肝臓での糖新生、脂質代謝に影響を与えるが、一方でDPP-4阻害薬はグルカゴン分泌を強力に抑制する¹⁸⁾。その結果、SGLT2阻害薬のグルカゴン分泌促進というデメリットはDPP-4阻害薬を併用することによって相殺されると考えられるため、両者の併用は非常にメリットが大きいと考える¹⁸⁾。

血圧についてはSGLT2阻害薬が体液量を減少させることによって血圧を低下させると考えられているが、今回の試験においても収縮期および拡張期血圧がともに有意に低下した。

既存の糖尿病治療薬とSGLT2阻害薬の併用のメリットについて検討してみたい。メトホルミンとSU薬を投与されておりコントロールが不十分な2型糖尿病患者に、サードラインの糖尿病治療薬としてSGLT2阻害薬の有効性を検討したCANTATA-D2では、DPP-4阻害薬と比較してSGLT2阻害薬はHbA1c、空腹時および食後血糖値、体重で有意に低下を認めた¹⁹⁾。SU薬の最も懸念される副作用は、インスリンを分泌させて体重を増加させることであるが、この試験ではSGLT2阻害薬を併用することにより体重を増加させないどころか逆に減少させることが示された。真にこれこそがSGLT2阻害薬の最大の特徴である「Negative energy balance」であり、SU薬の体重増加という最大の問題を一気に解決し、さらにSU薬を減量することが可能となったことで、二次無効に対しても有効な手段となる可能性がある。よって、SU薬はSGLT2阻害薬と併用することにより、今までよりも格段に使い勝手が良くなった。

さらに、経口糖尿病治療薬と20単位以上のインスリンを投与されているコントロールが不十分な2型糖尿病患者にSGLT2阻害薬の有効性を検討する比較試験では、SGLT2阻害薬を上乗せ投与することによって、

有意にHbA1cおよび体重の低下、インスリン投与量の減量を認めた²⁰⁾。インスリン療法の最も懸念される副作用は体重増加であり、われわれも実臨床で難渋する機会が多い。この試験ではインスリン療法とSGLT2阻害薬を併用することによって、体重を増加させないどころか逆に減少させることが示された。真にこれこそがSGLT2阻害薬の最大の特徴である「Negative energy balance」であり、インスリンの体重増加という最大の問題を一気に解決し、さらにインスリン投与量を減量することが可能となったことで低血糖を減少させる可能性が期待される。よって、インスリンはSGLT2阻害薬と併用することにより、今までよりも格段に使い勝手が良くなった。

以上により、SU薬を使用するうえで問題となる体重増加、低血糖、二次無効に対して、またインスリンを使用するうえで問題となる体重増加、低血糖、インスリン投与量の増加に対して、SGLT2阻害薬を併用することは非常に有効な手段であると考ええる。

また、DeFronzoらが提唱したOminous Octet(不吉な八人組)とは膵β細胞、肝臓、骨格筋、腸管、腎臓、脳、脂肪細胞、膵α細胞が相互に連携して高血糖を助長し、糖尿病を悪化させるという概念である。これらの悪いネットワークをすべて元に戻す治療が望ましいとの考え方から複数の糖尿病治療薬のcombination therapyが有効であるとしている^{1,2)}。例えば、SU薬単独で治療した場合には、膵β細胞を刺激してインスリン分泌を増加させ、腸管から吸収されたグルコースと腎臓で再吸収されたグルコースを肝臓、骨格筋、および脂肪細胞などにインスリンとともに取り込ませることによって血糖を低下させる。SU薬でいくら膵β細胞を刺激して血糖を低下させようとしても、その一方で同時に腎臓ではグルコースを盛んに再吸収しているため、この状態は血糖を低下させる観点から非常に効率が悪い。このときにSGLT2阻害薬を併用すると腎臓でのグルコースの再吸収を抑制するため、非常に理に叶った治療となる。Ominous Octetで指摘されたすべての悪いネットワークを修復するためにはメトホルミン+DPP-4阻害薬+SGLT2阻害薬のtriplet therapyは非常に有効であり、これらは各薬剤の欠点を相互に補い、さらには相乗効果が期待できる。

SGLT2阻害薬の懸念される副作用として、①脱水を含む体液量の減少、②尿路・性器感染症、③重症薬疹を含む皮膚障害が挙げられる。

今回の試験においては、明らかな脱水を含む体液量

の減少は認めなかった。アメリカ食品医薬品局(FDA)に提出されたカナグリフロジンの資料では、SGLT2阻害薬投与群は非投与群と比較して、体液量減少に関する副作用は増加していなかった²¹⁾。SGLT2阻害薬はその作用機序により、浸透圧利尿による尿量増加がみられる。Listらは2型糖尿病に対してダパグリフロジンを投与して12週での各種パラメーターを検討した。その結果、ダパグリフロジンの尿量増加作用は107~470 mL/日と軽度であったことを報告している²²⁾。高齢者は口渴中枢機能が低下しているため、体液量が減少しても適切な水分の補給が遅れることが起こり得る。このことが重篤な脳血管疾患、特に脳梗塞のリスクが高くなるとの懸念につながっている。SGLT2阻害薬の中で最も血中半減期が短い特徴をもつトホグリフロジンをさらに隔日投与にすることは、体液量の減少のリスクを軽減すると推測された。この試験において体液量の減少は、その指標としてHtについて検討したが、試験開始から6カ月間にわたって徐々にHtの上昇を認めた。その結果、SGLT2阻害薬投与により軽度の体液量が減少する可能性が示唆された。このことから、トホグリフロジンの隔日投与からの導入法はこれらに対して有効な手段であると考えた。

SGLT2阻害薬の利尿作用は少量のサイアザイド系利尿薬よりもさらに、ナトリウム利尿効果は弱いことがわかっている²³⁾。このことから、SGLT2阻害薬よりも臨床効果が強い利尿薬ならば当然脳梗塞の発症が増加すると予想される。ところが、高血圧症を合併した2型糖尿病において、利尿薬は脳梗塞の発症を増加させないことは、既に大規模ランダム化比較試験であるALLHAT(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)のサブ解析で明らかとなっている²⁴⁾。さらに、ALLHATでは利尿薬は脳梗塞を含めた心血管イベントも増加させず、Ca拮抗薬よりも心不全を改善することが示された。また、脱水のリスクが高い超高齢(80歳以上)高血圧患者にサイアザイド系利尿薬をベースに降圧治療を行ったHYVET(Hypertension in the Very Elderly Trial)では、利尿薬投与群はプラセボ投与群に対して有意に脳卒中の発症および脳卒中による死亡を減少させている²⁵⁾。以上のことから、利尿薬は脳梗塞を増加させないことは明らかとなっており、これらの薬剤よりも利尿効果が非常に弱いSGLT2阻害薬は脱水および脱水による脳梗塞を来す可能性はないと考えてよいであろう。ところで、そもそも脱水が脳梗塞を惹起するかにつ

いては議論の余地がある。日本において急性期脳卒中101,165例の登録データを集計した「脳卒中データバンク2015」のデータから41,392例の脳血栓患者(アテローム血栓性脳梗塞17,279例、アテローム血栓性塞栓4,066例、ラクナ梗塞20,047例)の季節別発症頻度(日数で補正)は春10,218.9人(3月から5月)、夏10,724.7人(6月~8月)、秋9,983.2人(9月~11月)、冬9,565.4人(12月~2月)であり、夏に最も脳血栓症は多くはなっているが、その差は大きくない²⁶⁾。脱水との因果関係は直接示されていないが、このデータで夏に脳血栓症の発症が多いことから、本邦では脱水が脳梗塞を引き起こすとの根拠になっている。しかし、有名な福岡県の久山町研究では脳梗塞は3月に最も多く、一方9月が最も少なく、9月に次いで8月が少なくなっており、春に最も脳梗塞が多いとの結果になっている²⁷⁾。さらに、滋賀県の高島コホート研究でも脳梗塞は春に最も多く、糖尿病患者に限ってみても春に脳卒中が多いことが報告されている²⁸⁾。また、厚生労働省が公表している平成22年の脳梗塞の都道府県別年齢調整死亡率では、男性は沖縄、京都、熊本などで低く、岩手、青森、秋田などで高くなっており、女性は沖縄、熊本、広島などで低く、福島、長野、栃木などで高くなっている。平均気温が高い九州・沖縄で死亡率が低く、平均気温が低い東北地方を中心とした東日本で死亡率が高いことは、脳梗塞の主要な原因として脱水を挙げることに矛盾が生じる²⁹⁾。さらに、AHA/ASA(American Heart Association/American Stroke Association)の2014年の脳卒中に関する合同ガイドラインでは、脳梗塞と脱水との関連については記載がなく、脱水は脳梗塞のリスクに挙げられていない^{30,31)}。また、海外の文献を検索しても脱水が脳梗塞のリスクを上昇させるという確実な証拠は探し出すことはできなかった。「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」の公表したrecommendationでは脱水により脳梗塞が起こることを指摘しているが⁷⁾、脱水が脳梗塞を起こすという確実なエビデンスはなかった。よって、脱水では脳梗塞を起こす可能性はないと結論付けるのが妥当であり、SGLT2阻害薬を使用するうえでの最大の懸念点は払拭されたと考える。

トホグリフロジンの血中半減期が他のSGLT2阻害薬と比較して最も短いという特徴について検討してみたい。トホグリフロジン国内第I相試験の結果から、トホグリフロジン20 mgを単回投与してから0~24時間で約57 g、24~48時間で約13 gの尿糖排泄が認めら

れた。その結果、24～48時間までの尿糖排泄量は0～24時間までの約20%まで減少した。つまり、トホグリフロジンは血中半減期が最も短いため、他のSGLT2阻害薬と比較して投与翌日に対して影響が非常に少ない。当然、尿糖排泄が減少すれば浸透圧利尿も減少するため、隔日投与では体液量の減少があった場合でも非投与日には補正されると推測される。また、この試験では尿糖排泄速度についても検討しているが、ピークは内服後約8時間であり、深夜になる内服後18時間以降はピークの1/4まで減少した。このことから、血中半減期の短いトホグリフロジンは夜間尿が起こりにくい¹⁰⁾。

トホグリフロジンは半減期が最も短いという特徴からシックデイの際には他の半減期の長いSGLT2阻害薬と比較して大きなメリットがある。2型糖尿病のシックデイでは、コルチゾールを始めとする各種ストレスホルモンおよびカテコラミンの分泌亢進が起こる。コルチゾールはインスリン拮抗作用と肝臓での糖新生の亢進により、またカテコラミンは膵β細胞でのインスリン分泌抑制と肝臓でのグリコーゲン分解・糖新生亢進により血糖を上昇させるように作用する。さらに、炎症性サイトカインなどにより、インスリン抵抗性およびインスリン需要が増大する。2型糖尿病のシックデイでは相対的なインスリン作用不足により、グルコースを各臓器に対して適切に供給することができなくなり、その結果エネルギー源として遊離脂肪酸が選択されるようになる。そのため、脂肪分解が促進されケトン体(アセトン、アセト酢酸、β-ヒドロキシ酪酸)が産生され、これらが体内に蓄積することによってケトosis、ケトアシドーシスが惹起される。この状態でSGLT2阻害薬が作用すると利用可能なグルコースをさらに減少させることになり、さらに脂肪分解が促進されケトosis、ケトアシドーシスが悪化することが予想される。半減期が他のSGLT2阻害薬の半分以下のトホグリフロジンは、投与を中止すれば速やかに効果は消失するため、シックデイの際にも対応がしやすい特徴をもち、このことが他のSGLT2阻害薬と比較して決定的な違いであり大きなメリットとなっている。

尿路・性器感染症については尿路感染症を女性1例、性器掻痒を女性6例に認めた。すべて軽症であり、SGLT2阻害薬を中止して速やかに改善した。尿路感染症は主に細菌感染症、性器感染症は主に真菌感染症であるため区別して考える必要がある。尿路感染症は2型糖尿病の女性で頻度が高くなることが報告されており、最大の要因は不顕性細菌尿である³²⁾。また、性器

感染症については高血糖と尿糖排泄が関係あるとされており、*C.albicans*はグルコース依存性に陰上皮細胞に接着する蛋白を発現し、その蛋白によって食細胞の活動が抑制される³³⁾。女性では糖尿病に罹患していても若年から中年の性器感染症を認めるが、その頻度は糖尿病患者でより高くなる。男性では糖尿病に罹患していなければ性器感染症は非常にまれであり、糖尿病患者に特徴的である。カナグリフロジンの資料ではSGLT2阻害薬投与群は非投与群と比較して尿路感染症の副作用は増加しなかったが、性器感染症は明らかに増加した²¹⁾。また、SGLT2阻害薬による尿路感染症および性器感染症は通常の抗菌薬での治療反応性は良好である。

SGLT2阻害薬の市販後に問題となっている皮膚障害については皮疹および皮膚掻痒を1例ずつ認めたが、隔日投与では副作用の頻度は高くはないと考えた。海外の臨床試験のデータを詳細に検討してみたが、皮膚症状についてはほとんど報告されておらず、このことは日本人に特有な有害事象であるのか、ある薬剤に特有のdrug effectなのか、それともSGLT2阻害薬に共通するclass effectなのか議論されてきた。しかし、Yaberaらは発売されてから3カ月間の各SGLT2阻害薬の皮膚障害の報告数を処方人数で補正し検討した結果、尿路・性器感染症、脱水、低血糖、脳梗塞の発症頻度は各SGLT2阻害薬間で差がなかったが、皮膚障害だけは圧倒的にイブラグリフロジンが多かったことを報告した³⁴⁾。この論文では、①日本では海外よりもSGLT2阻害薬による皮膚障害の報告が多い、②皮膚障害の副作用はイブラグリフロジンが圧倒的に多く、皮膚障害以外の副作用の頻度には差がない、③海外では報告が少ないことから日本だけで処方されているイブラグリフロジンが皮膚障害の原因である可能性がある、④イブラグリフロジンは動物実験で容易に皮膚障害を起こすことが述べられている。この結果から、皮膚障害については海外では問題となっておらず、日本でのみ非常に多いことから、日本だけで使用することができるイブラグリフロジンのdrug effectである可能性が非常に高くなったと考える。

SGLT2阻害薬に対する最大の関心事はSGLT2選択性が高い薬剤が望ましいのか、逆に低い薬剤が望ましいかについてである。各SGLT2阻害薬のSGLT2選択性はカナグリフロジン(SGLT2/SGLT1 155)、イブラグリフロジン(SGLT2/SGLT1 254)、ダパグリフロジン(SGLT2/SGLT1 1,242)、ルセオグリフロジン(SGLT2/

SGLT1 1,770), エンパグリフロジン(SGLT2/SGLT1 2,680), トホグリフロジン(SGLT2/SGLT1 2,912)の順に高くなる³⁵⁾。SGLT2選択性が高いメリットとしては、①SGLT1に対する影響が少なくなるため、消化器症状などの副作用を軽減できる、②SGLT1は心臓にも存在するため、SGLT2選択性が高いと心臓への影響が少なくなる、③低血糖時には腎臓の近位尿細管遠位部でSGLT1によるグルコース再吸収の亢進により過度の低血糖を防ぐ働きがあるが、SGLT2選択性が高いとこの働きを阻害しないことが挙げられる。一方、SGLT2選択性が低いメリットとしては、SGLT2を完全に阻害しても尿糖排泄量には上限があり、それ以上には血糖を低下させることができないことから、SGLT1を少しでも阻害した方が腸管からのグルコース吸収阻害作用、さらにはグルコースが下部消化管にまで到達することでGLP-1分泌促進による血糖降下作用が見込まれ、より血糖を低下させる可能性があると考えられてきた。

最近、SGLT1とSGLT2の両方を阻害するdual inhibitorであるLX4211(ソタグリフロジン SGLT2/SGLT1 20)の臨床試験データが公表された。Dual inhibitorであるLX4211はSGLT1も同時に阻害することから、近位尿細管遠位部でSGLT1によるグルコースの再吸収を抑制することにより尿糖排泄量の増加、および腸管でSGLT1によるグルコースとガラクトースの吸収を阻害することで、SGLT2阻害薬よりも臨床効果が高いことが期待されていた。しかし、公表されたデータではHbA1c低下作用、体重減少作用、尿糖排泄量のいずれも既存のSGLT2阻害薬と同程度であった³⁶⁾。

Polidoriらはカナグリフロジン300 mgはSGLT1阻害を介する腸管でのグルコース吸収阻害作用はプラセボに対してわずか6%しかないことを報告した³⁷⁾。さらに、Steinらはカナグリフロジン150 mg以下では腸管でのグルコース吸収阻害作用は認めないことを報告しており³⁸⁾、国内ではカナグリフロジンは100 mgが上限であるため腸管でのグルコース吸収阻害作用は期待できない。また、SGLT2選択性が低いとSGLT1阻害作用により下部消化管までグルコースが到達することによってGLP-1分泌が促進され、さらなる血糖降下作用が予想されていた。しかし、SGLT2選択性の最も低いカナグリフロジンでGLP-1濃度の増加は認められたものの³⁷⁾、選択性の最も高いエンパグリフロジンでも同様にGLP-1濃度の増加が報告されたため³⁹⁾、このことはSGLT2阻害薬すべてに共通するclass effectであると

考える。

また、心筋細胞は遊離脂肪酸とグルコースをエネルギー源としているが、糖尿病や心筋虚血などのストレスがかかった状態では、遊離脂肪酸よりもグルコースの方がATPをより効率よく産生できるためエネルギー源としてグルコースが選択される。心臓でのグルコーストランスポーターは、主にGLUT1, GLUT4, SGLT1であり、糖尿病性心筋症および虚血性心疾患では、心筋細胞においてグルコースの需要が増大するため、SGLT1は合目的に約3倍も増加する⁴⁰⁾。

以上の結果から、SGLT2阻害薬の選択性については様々な議論があったが、①Dual inhibitorが既存のSGLT2阻害薬と臨床効果に差がないこと、②糖尿病性心筋症および虚血性心疾患などのストレスがかかった状態では心臓においてSGLT1は合目的に非常に増加していること、③選択性の最も低いカナグリフロジンにおいて本邦で使用できる100 mgでは、SGLT1阻害作用による腸管でのグルコース吸収阻害作用を認めず、またGLP-1濃度の上昇は選択性の高いエンパグリフロジンでも認めclass effectと考えられることを勘案すると、SGLT2選択性がより高い薬剤が安全性を考慮して望ましいと結論付けるのが妥当であると考えられる。

さらに、長期的にSGLT1を阻害することが心臓に与える影響については現時点では全くわかっておらず、理論的には心臓に対しては少なくとも良い影響を与えることはないと考えられる。今後、最初に公表されるのはトホグリフロジンと同様にSGLT2選択性が非常に高いエンパグリフロジンの心血管アウトカム試験であるEMPA-REG Outcomeであるため⁴¹⁾、SGLT1を阻害することが長期的に心臓に与える影響については判断ができない。したがって、EMPA-REG Outcomeの結果が公表されてもSGLT2選択性の異なるすべてのSGLT2阻害薬の心臓への影響について明らかにはならない。ゆえに、SGLT2選択性が最も低いカナグリフロジンのCANVASの結果がSGLT1を阻害することによる長期的な心臓への影響を知るうえで最も注目されるが⁴²⁾、このCANVASは2017年6月に終了する予定であるため、この結果が明らかとなるまではSGLT2選択性が高い薬剤を選択する方がより安全であると考えられる。少なくとも、狭心症や心筋梗塞の既往のある虚血性心疾患を合併した糖尿病に対しては、SGLT1を阻害しないSGLT2選択性が高い薬剤(トホグリフロジン、エンパグリフロジン)を選ぶべきであろう。その意味でも、SGLT2選択性が最も高いトホグリフロジンはベスト

なプロフィールである。

低血糖については試験期間中トホグリフロジンに起因するものは認めず、安全性が高い薬剤であると評価した。トホグリフロジンは高血糖時では腎臓でのグルコースの再吸収を阻害するが、低血糖時にはグルコースの再吸収の阻害およびグルコースの排泄はほとんどみられなくなる⁴³⁾。このことは、トホグリフロジンのSGLT2選択性が非常に高いためであり、低血糖時のSGLT1によるグルコースの再吸収亢進という防御機構に影響を与えない。

現在300症例を超える患者に対してSGLT2阻害薬を処方している経験から、具体的な対象患者の選定および導入方法について述べてみたい。カナグリフロジンの体液量の減少に関するリスクファクターは、①eGFR<60 mL/min/1.73m²、②年齢≥75歳、③ループ利尿薬の併用であったことが示されている²¹⁾。この3つがSGLT2阻害薬の相対的禁忌と考えるが、様々な論文などのデータからeGFR≥50 mL/min/1.73m²であれば大きな問題がないと判断し、さらに④脳梗塞の既往のある患者を加え、これら以外の患者に対してSGLT2阻害薬の投与を検討している。次に、明らかな肥満がある場合は問題ないが、肥満がない場合で判断に苦慮する際には空腹時血清Cペプチドを測定し、2 ng/mL以上あればインスリン非依存性であると判断して投与可能であると考えている。また、可能であれば投与開始前に尿沈渣をチェックして不顕性細菌感染がないことを確認することが望ましい。そして、実際にSGLT2阻害薬の投与を開始するが、開始後の最低2カ月間は隔日投与が望ましい。その理由としては、①開始後しばらくはSGLT2阻害薬の利尿作用のため尿量が増加すること⁴⁴⁾、②開始後2カ月間はSGLT2阻害薬による体液量減少のためGFRが一過性に低下する(1カ月後がピーク)¹¹⁾、すなわち腎機能が低下すること、③多くの臨床経験からSGLT2阻害薬を連日投与で開始すると頻尿、多尿などにより離脱する患者が少なくないこと、④副作用は投与開始1カ月以内に比較的多いことなどが挙げられる。これらすべてを解決するのが隔日投与からの導入であり、SGLT2阻害薬に患者が慣れる期間を設けることで、安全、かつスムーズに連日投与に移行することが可能となる。

SGLT2阻害薬の可能性について検討してみたい。SGLT2阻害薬には、①膵β細胞保護作用、②腎保護作用(腎機能低下抑制効果、蛋白尿減少効果)などが期待されている。JurczakらはSGLT2をノックアウトした

db/dbマウスにおいて、β細胞量の増加とアポトーシスの抑制が認められ、SGLT2を阻害することによって膵β細胞保護作用がある可能性が示唆された⁴⁵⁾。また、SGLT2阻害薬により近位尿管でのNa⁺再吸収が阻害されることによって緻密斑でのNa⁺およびCl⁻濃度が上昇する。その結果、緻密斑よりアデノシンが分泌され、輸入細動脈が収縮することによって(tubuloglomerular feedback)糸球体濾過量が低下する⁴⁶⁾。これにより糸球体内濾過圧が低下するため、SGLT2阻害薬は長期的に腎機能低下を抑制する腎保護作用がある可能性が示唆されている⁴⁷⁾。

最後にSGLT2阻害薬の総説より感銘した言葉を引用する。

「We have in our hands a new promising, potent and effective weapon for the fight against diabetes. Undoubtedly, further studies are necessary to better establish its position in our anti-diabetic armamentarium」⁴⁸⁾

この優れた糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬の日本人でのエビデンスはわれわれでしか作り上げることができない。より良い日本での糖尿病治療を目指して、われわれ臨床医が一丸となってこの薬剤を育てていく必要がある。

結 語

今回、トホグリフロジン20 mgの隔日投与の有効性および安全性について6カ月間にわたり検討したが、すべての評価項目において良好な結果を認めた。また、心配された副作用についてもトホグリフロジン20 mgの隔日投与により軽減が可能であった。SGLT2阻害薬はエネルギーバランスを負とすることで、体重減少効果を有する初めての糖尿病治療薬であるが、本邦では体液量の減少、特に脱水の懸念から処方広がっていない。今回われわれが提案したトホグリフロジン20 mgの隔日投与は有効性および安全性が確認されたため、まずは隔日投与で治療を開始し、患者個々に対して有効性と安全性を確認した後、忍容性が十分で必要があれば連日投与へステップアップしていく治療法が最良の選択であると考え。さらに、安全性を最も重視して、今後この治療法が本邦においてSGLT2阻害薬の標準的な導入法になっていくことを期待する。そして、SGLT2阻害薬の利尿効果についてnegativeにはとらえず、逆にこの利尿効果を生かす治療をわれわれ

は積極的に考えるべきである。顕性および潜在的な心不全を認めることが多い2型糖尿病において、尿を排泄する「利尿」、糖を排泄する「利糖」、血圧を下げる「降圧」のベストバランスをもつ「利尿糖降圧薬」であるSGLT2阻害薬、特にトホグリフロジンはベストなプロフィールであり、今後、最も有望な糖尿病治療薬になり得る薬剤である。

COI (conflict of interest) の開示

著者の本論文に関する開示すべきCOIは存在しない。

文 献

- 1) Defronzo RA : Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 ; **58** : 773-795.
- 2) DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M : Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013 ; **36** (Suppl 2) : S127-138.
- 3) Bays H : From victim to ally : the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009 ; **25** : 671-681.
- 4) Wilding JP : The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes : clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014 ; **63** : 1228-1237.
- 5) Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA : Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011 ; **32** : 515-531.
- 6) Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ : SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 ; **1** : 140-151.
- 7) 日本糖尿病学会 : SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation. 2014年6月13日策定 8月29日改訂(日本糖尿病学会ホームページより)
- 8) 金井好克 : SGLT2阻害薬の有効性を薬理学の観点から考える. *医学と薬学* 2014 ; **71** : 867-876.
- 9) 竹越 聡, 宮田由紀, 小片展之ほか : 2型糖尿病患者におけるトホグリフロジン(アプルウェイ®/デベルザ®)隔日投与の有効性および安全性の検討. *Prog Med* 2015 ; **35** : 141-148.
- 10) サノフィ株式会社, 興和創薬株式会社 : トホグリフロジン 医薬品インタビューフォームより(2014)
- 11) Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al : Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU) : 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013 ; **382** : 941-950.
- 12) Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al : Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy : a randomised trial. *Diabetologia* 2013 ; **56** : 2582-2592.
- 13) Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE, et al : Effect of dapagliflozin on renal function. *Diabetes* 2012 ; **61** (Suppl 1) : Abstract 1098-P.
- 14) Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al : SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014 ; **35** : 391-404.
- 15) Juraschek SP, Tunstall-Pedoe H, Woodward M : Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis* 2014 ; **233** : 623-629.
- 16) INVOKANA™ (canagliflozin) tablets, for oral use [package insert]. Titusville, NJ : Janssen Pharmaceuticals ; 2013.
- 17) Summary of Product Characteristics. Forxiga 5 mg and 10 mg film-coated tablets. Middlesex, United Kingdom : Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG ; 2012.
- 18) Abdul-Ghani M : Where does combination therapy with an SGLT2 inhibitor plus a DPP-4 inhibitor fit in the management of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 373-375.
- 19) Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al : Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea : a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013 ; **36** : 2508-2515.
- 20) Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al : CANVAS Trial Collaborative Group : Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 403-411.
- 21) <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm336236.pdf>
- 22) List JF, Woo V, Morales E, et al : Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; **32** : 650-657.
- 23) Majewski C, Bakris GL : Blood pressure reduction : an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 429-430.
- 24) Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al : ALL-HAT Collaborative Research Group : Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia : Antihypertensive and Lipid-Lower

- ing Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT). *Arch Intern Med* 2005 ; **165** : 1401-1409.
- 25) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al : HYVET Study Group : Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 1887-1898.
 - 26) 小林祥泰(編) : 脳卒中データバンク2015, 中山書店, 東京, p20, 2015.
 - 27) Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, et al : Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1990 ; **21** : 1262-1267.
 - 28) Turin TC, Kita Y, Murakami Y, et al : Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors : Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001. *Stroke* 2008 ; **39** : 745-752.
 - 29) 主な死因の都道府県別年齢調整死亡率の年次比較(厚生労働省HPより)
 - 30) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al : American Heart Association Stroke Council : Council on Cardiovascular and Stroke Nursing ; Council on Clinical Cardiology ; Council on Functional Genomics and Translational Biology ; Council on Hypertension : Guidelines for the primary prevention of stroke : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 ; **45** : 3754-3832.
 - 31) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al : American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease : Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 ; **45** : 2160-2236.
 - 32) Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al : Diabetes Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group : Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; **23** : 1737-1741.
 - 33) Hirji I, Andersson SW, Guo Z, et al : Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications* 2012 ; **26** : 501-505.
 - 34) Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, et al : Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice : considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf* 2015 ; **7** : 1-6.
 - 35) Jayawardene D, Ward GM, O'Neal DN, et al : New treatments for type 2 diabetes : cardiovascular protection beyond glucose lowering? *Heart Lung Circ* 2014 ; **23** : 997-1008.
 - 36) Rosenstock J, Cefalu WT, Lapuerta P, et al : Greater dose-ranging effects on A1C levels than on glucosuria with LX4211, a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2, in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2015 ; **38** : 431-438.
 - 37) Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al : Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion : results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013 ; **36** : 2154-2161.
 - 38) Stein P, Berg JK, Morrow L, et al : Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism : results of a randomized trial. *Metabolism* 2014 ; **63** : 1296-1303.
 - 39) Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al : Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014 ; **124** : 499-508.
 - 40) Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al : SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res* 2009 ; **84** : 111-118.
 - 41) Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al : Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014 ; **13** : 102.
 - 42) Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al : Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013 ; **166** : 217-223
 - 43) Nagata T, Fukazawa M, Honda K, et al : Selective SGLT2 inhibition by tofogliflozin reduces renal glucose reabsorption under hyperglycemic but not under hypo- or euglycemic conditions in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 ; **304** : E414-423.
 - 44) Vlotides G, Mertens PR : Sodium-glucose cotransport inhibitors : mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Sep 17.
 - 45) Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, et al : SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2011 ; **60** : 890-898.
 - 46) De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al : Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy : targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014 ; **64** : 16-24.
 - 47) Gilbert RE : Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors : potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 2014 ; **86** : 693-700.
 - 48) Andrianesis V, Doupis J : The role of kidney in glucose homeostasis—SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013 ; **6** : 519-539.