

服薬指導に役立つ BQ・CQ

日本腎臓病薬物療法学会（JSNP）の「CKD 患者の SGLT2 阻害薬至適使用推進ワーキンググループ」は、SGLT2 阻害薬患者指導箋（JSNP 版）を用いた服薬指導の質をさらに高めることを目的として、SGLT2 阻害薬に関する学問的な疑問（Background Question: BQ）ならびに、理解をさらに深めるための臨床的な疑問（Clinical Question: CQ）に対する回答と解説を作成した。

指導箋の各項目担当者が案を作り、ワーキンググループメンバー全員のコンセンサスを得て、BQ ならびに CQ に対する回答と解説を作成した。作成した記述内容に関しては、JSNP ガイドライン対策・作成委員会ならびに日本腎臓学会に査読を頂き、JSNP 理事会の承認を得た。

SGLT2 阻害薬に関しては、日本糖尿病学会をはじめ日本腎臓学会、日本循環器学会・日本心不全学会から recommendation が発出されているものの、その後も新たなエビデンスが続々と発表されていることから、2023 年 10 月時点における JSNP の見解（ポジションペーパー）として BQ・CQ を発表することにした。なお、ガイドライン作成手法を用いていないため、各 CQ に対する推奨度ならびにエビデンスレベルについては言及できていない。

普段 CKD 患者の指導にあたる機会の少ない医療従事者から専門性の高い医療従事者まで、多くの方が SGLT2 阻害薬患者指導箋（JSNP 版）と併せて、本資料を服薬指導に有効活用いただければ幸甚である。

2023 年 10 月
日本腎臓病薬物療法学会
CKD 患者の SGLT2 阻害薬至適使用推進ワーキンググループ

目次

有効性に関する BQ・CQ サマリー

BQ1.	SGLT2 阻害薬の薬理作用は多面的であるか？	5
BQ2.	SGLT2 阻害薬の糖尿病に対する血糖降下の作用機序とエビデンスは？	5
BQ3.	SGLT2 阻害薬による CKD に対する作用機序とエビデンスは？	6
BQ4.	SGLT2 阻害薬による慢性心不全に対する作用機序とエビデンスは？	6
CQ1.	SGLT2 阻害薬の効果はクラスエフェクトと考えてよいか？	7
CQ2.	SGLT2 阻害薬を新規に開始する場合の腎機能の下限値は？	8
CQ3.	SGLT2 阻害薬継続投与中に腎機能が低下した場合の対応は？	8
CQ4.	イニシャルディップの有無や大小によって心保護効果や腎保護効果に違いはあるか？	9

有害事象に関する BQ・CQ サマリー

BQ5.	SGLT2 阻害薬が単独では低血糖を起こしにくいのはなぜか？	10
BQ6.	慢性心不全患者が SGLT2 阻害薬を服用する場合に水分補給について気を付ける点は？	10
BQ7.	水分補給に適した飲料は？	10
BQ8.	ケトアシドーシスおよび低血糖とアルコールとの関係は？	10
CQ5.	SGLT2 阻害薬は低血糖を増加させるか？	11
CQ6.	SGLT2 阻害薬と併用する際には、低血糖のハイリスク薬の減量が必要か？	11
CQ7.	腎機能低下は SGLT2 阻害薬服用中の低血糖発現リスクと関係するか？	12
CQ8.	SGLT2 阻害薬による脱水のリスクは適応疾患ごとに異なるのか？	13
CQ9.	SGLT2 阻害薬服用が開始になった場合、飲水量を追加するのは服用初期のみでよいのか？	13
CQ10.	利尿薬と SGLT2 阻害薬を併用することで脱水のリスクは上がるのか？	14
CQ11.	ケトアシドーシスのリスクが高い 1 型糖尿病患者に対しては、SGLT2 阻害薬を投与すべきではないのか？	14
CQ12.	インスリン非依存状態（2 型糖尿病や非糖尿病患者）では、SGLT2 阻害薬によるケトアシドーシスのリスクは低いのか？	15
CQ13.	SGLT2 阻害薬服用中の糖尿病患者において、腎機能低下はケトアシドーシスのリスク上昇	

	に關与するか？	15
CQ14.	SGLT2 阻害薬は性器感染症のリスクを上昇させるか？	16
CQ15.	SGLT2 阻害薬は尿路感染症のリスクを上昇させるか？	17
CQ16.	SGLT2 阻害薬は、筋肉量への影響を考慮してフレイルやサルコペニアの患者に避けるべきか？	17
CQ17.	糖尿病合併のないCKD や慢性心不全の患者も周術期に SGLT2 阻害薬を休薬すべきか？	18
CQ18.	SGLT2 阻害薬は下肢切断リスクを上昇させるか？	19
CQ19.	SGLT2 阻害薬は骨折リスクを上昇させるか？	19

その他の BQ・CQ サマリー

BQ9.	CKD、慢性心不全患者に対してもシックデイ指導を実践すべきか？	21
CQ20.	各適応疾患の患者においてシックデイに SGLT2 阻害薬を一時休薬すべきか？	22

主要略語一覧表

略語	英文	日本語
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
BQ	background question	バックグラウンドクエスチョン
CI	confidence interval	信頼区間
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
DPP-4	dipeptidyl peptidase 4	
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGF 23	fibroblast growth factor 23	線維芽細胞増殖因子 23
GLP-1	glucagon-like peptide 1	
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	国際腎臓病予後改善機構
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction	左室駆出率が軽度低下した心不全
HR	hazard ratio	ハザード比
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RR	risk ratio	リスク比
SGLT2	sodium-glucose cotransporter 2	
SU	sulfonylurea	スルホニル尿素

有効性に関する BQ・CQ サマリー

BQ1. SGLT2 阻害薬の薬理作用は多面的であるか？

SGLT2 阻害薬は近位尿細管でのグルコースの再吸収を阻害することにより、グルコースの尿中排泄を促進し、血糖値を低下、体重や体脂肪を減少させ、エネルギー基質利用を炭水化物から脂質やケトン体にシフトさせる。それにより糖代謝改善、肥満改善、インスリン抵抗性改善、動脈硬化進展抑制などが期待できる。そのほかにも尿細管系球体フィードバック改善による糸球体内圧低下、高尿酸血症の抑制、グルカゴンレベル上昇、循環血漿量低下、血圧低下、交感神経過剰興奮の低減、心筋エネルギー代謝効率改善、腎エリスロポエチン分泌亢進によるヘマトクリット値とヘモグロビン値の上昇、慢性炎症の低減（インフラマソーム抑制効果、AMPK (AMP-activated protein kinase) 活性化作用)、酸化ストレス低減（ミトコンドリア機能改善）、ケトン体上昇などにより心保護、腎保護効果につながるとされ、SGLT2 阻害薬の作用は極めて多面的と考えられている¹⁻³⁾。

- 1) Vallon V, et al. Diabetologia 2017 ; 60 : 215-25. PMID : 27878313
- 2) Heerspink HJL, et al. Circulation 2016 ; 134 : 752-72. PMID : 27470878
- 3) Braunwald E. N Engl J Med 2022 ; 386 : 2024-34. PMID : 35613023

BQ2. SGLT2 阻害薬の糖尿病に対する血糖降下の作用機序とエビデンスは？

糖尿病患者は尿細管の SGLT2 が過剰発現しており、糖の血中への再吸収が増大している。SGLT2 阻害薬は糖の再吸収を抑制し、糖の排泄を促進する¹⁾ ため、インスリン非依存的に血糖値を低下させることによって、糖カロリー負荷の低減、糖毒性の解除、HbA1c 低下作用、体重減少、インスリン抵抗性改善、内臓脂肪の減少などの効果が期待できる^{2,3)}。

既存の糖尿病治療に SGLT2 阻害薬を併用することで全死亡は 15%減少、心筋梗塞は 13%減少、末期腎不全は 29%減少したと報告されている⁴⁾。

2 型糖尿病患者に対する有効性を検討したメタアナリシス⁵⁾ では、HbA1c が 0.69%減少、空腹時血糖が 28.1 mg/dL 低下することが示された。また、ACE 阻害薬/ARB に SGLT2 阻害薬を併用することで尿中アルブミン/クレアチニン比が 105.61 mg/gCr 減少⁶⁾ することが示され、脂質異常症に対する効果を検討したメタアナリシス⁷⁾ ではトリグリセリドが 10.6 mg/dL 減少することが示された。

他の報告においてもヘマトクリット値を 2.27%、ヘモグロビン値を 0.62 g/dL 増加、エリスロポエチン濃度を 2.23 IU/L 上昇⁸⁾ させることが示されており、多面的な機序（BQ1 参照）により 2 型糖尿病患者に対して効果を示すと考えられる。

- 1) Whalen K, et al. Clin Ther 2015 ; 37 : 1150-66. PMID : 25891804
- 2) Hsia DS, et al. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017 ; 24 : 73-9. PMID : 27898586
- 3) Kaneto H, et al. J Diabetes 2017 ; 9 : 219-25. PMID : 27754601
- 4) Palmer SC, et al. BMJ 2021 ; 372 : m4573. PMID : 33441402
- 5) Storgaard H, et al. PLoS One 2016 ; 11 : e0166125. PMID : 27835680
- 6) Woodhams LM, et al. J Diabetes Complications 2023 ; 37 : 108456. PMID : 37127001

7) Li D, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2020 ; 29 : 582-90. PMID : 32124527

8) Tian Q, et al. J Cell Mol Med 2022 ; 26 : 540-7. PMID : 34878225

BQ3. SGLT2 阻害薬による CKD に対する作用機序とエビデンスは？

SGLT2 阻害薬は近位尿細管でグルコースとともにナトリウムの再吸収を抑制する作用がある。尿細管中の塩分濃度が増加するとマクラデンサを介した尿細管糸球体フィードバック機構が働き、輸入細動脈を収縮させ糸球体へ流入する血液量が減少する。それにより糸球体内圧を低下させ、過剰ろ過が軽減し腎保護効果が期待できる¹⁾。また、SGLT2 阻害薬の利尿作用は体液過剰を補正し、血圧を低下させる。それに加えエリスロポエチンの分泌を促進し、ヘマトクリット値の上昇、虚血による障害を改善させると考えられている²⁾。ほかにも抗炎症作用、抗線維化作用、尿酸低下作用などが関与するとされ、きわめて多面的な作用により腎保護効果を発揮すると想定されている³⁾。SGLT2 阻害薬による腎保護効果は、血糖低下作用とは独立して認められることも様々な解析より示唆されている⁴⁾。

CKD に対してはエンパグリフロジンの EMPA-KIDNEY 試験⁵⁾、ダパグリフロジンの DAPA-CKD⁶⁾ など複数の RCT において有効性が示されている。

非糖尿病患者における SGLT2 阻害薬の腎転帰への影響を検討したメタアナリシス⁷⁾においても心血管アウトカム（心血管死亡、心不全入院）を 21%減少、腎複合アウトカム（eGFR \geq 50%の持続的減少、末期腎不全、腎疾患死）を 36%減少、eGFR 年間変化率を 0.99 mL/min/1.73m²改善させた。

CKD stage3/4 の患者（ただし解析は eGFR 20 mL/min/1.73 m²以上の患者）を対象としたメタアナリシス⁸⁾や糖尿病の有無で解析したメタアナリシス⁹⁾においても近似した結果が得られ、ベースの腎機能や糖尿病の有無にかかわらず SGLT2 阻害薬は腎臓および心血管イベントを減少させることが示された。

一方で、非糖尿病患者を 50%程度含むアルブミン尿のない患者群では、eGFR 年間変化率は改善傾向ではあるが有意な差は認めていない⁵⁾。アルブミン尿陰性で糖尿病非合併 CKD 患者に対する有効性の情報は不足しており、今後の検討が望まれる。

1) Ravindran S, et al. J Cell Physiol 2022 ; 237 : 1182-205. PMID : 34713897

2) Tsimihodimos V, et al. Diabetes Metab Syndr 2018 ; 12 : 1117-23. PMID : 29909004

3) Heerspink HJL, et al. Kidney Int 2018 ; 94 :26-39. PMID : 29735306

4) Dekkers CCJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2020 ; 35 : i33-i42. PMID : 32003836

5) Herrington WG, et al. N Engl J Med 2023 ; 388 : 117-27. PMID : 36331190

6) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1436-46. PMID : 32970396

7) Tsai WC, et al. BMJ Open 2022 ; 12 : e060655. PMID : 36241355

8) Li N, et al. Plos One 2022 ; 17 : e0261986. PMID : 35020750

9) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Lancet 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458

BQ4. SGLT2 阻害薬による慢性心不全に対する作用機序とエビデンスは？

SGLT2 阻害薬による心保護効果の機序は明確にはなっていないが、利尿作用や貧血改善、心筋エネルギー代謝の改善、慢性炎症の改善、交感神経活動の抑制や心筋のリバースリモデリング促進、ナトリウム水素交換輸送体（NHE）抑制作用、高尿酸血症改善作用、オートファジーの促進など複合的な要因によると考えられている¹⁾。

HFrEF に対してはダパグリフロジンの DAPA-HF 試験²⁾、エンパグリフロジンの EMPEROR-Reduced 試験³⁾において有効性が示されており、両 RCT を統合したメタアナリシス⁴⁾では、全死亡は 13%減少、初回心不全入院を 31%減少、全心不全入院+心血管死亡は 25%減少と報告されている。両 RCT の対象患者は主に心不全の NYHA 分類Ⅱ度（7割）、Ⅲ度（3割）であり、HFrEF の標準治療として RA 系阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬を使用した上で SGLT2 阻害薬を併用した結果である。

SGLT2 阻害薬の HFrEF に対する有効性はアルブミン尿の有無⁵⁾、腎機能低下の有無⁶⁾、糖尿病の有無^{2,3,7)}に関係なく一貫して得られることが示唆されている。

HFpEF に対して、主要評価項目として有効性を示したのは SGLT2 阻害薬が初めてである。ダパグリフロジンの DELIVER 試験⁸⁾、エンパグリフロジンの EMPEROR-Preserved 試験⁹⁾において有効性が示されており、両 RCT を含むメタアナリシス¹⁰⁾では、心不全入院を 26%減少、心不全悪化を 25%減少と報告されている。両 RCT の対象患者は主に心不全の NYHA 分類Ⅱ度（7.5-8割）、Ⅲ度（2-2.5割）であり、左室駆出率が 50%以下の HFmrEF 患者を約 30%含んでいる。

SGLT2 阻害薬の HFpEF に対する有効性はアルブミン尿の有無^{11,12)}、腎機能低下の有無^{11,13)}、糖尿病の有無^{8,9)}に関係なく一貫して得られることが示唆されている。

- 1) Lopaschuk GD, et al. JACC Basic Transl Sci 2020 ; 22 : 632-44. PMID : 32613148
- 2) McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019 ; 381 : 1995-2008. PMID : 31535829
- 3) Packer M, et al. N Engl J med 2020 ; 383 : 1413-24. PMID : 32865377
- 4) Zannad F, et al. Lancet 2020 ; 396 : 819-29. PMID : 32877652
- 5) Ferreira JP, et al. JAMA Cardiol 2022 ; 7 : 1148-59. PMID : 36129693
- 6) Zannad F, et al. Circulation 2021 ; 143 : 310-21. PMID : 33095032
- 7) Petrie MC, et al. JAMA 2020 ; 323 : 1353-68. PMID : 32219386
- 8) Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022 ; 387 : 1089-98. PMID : 36027570
- 9) Anker SD, et al. N Engl J Med 2021 ; 385 : 1451-61. PMID : 34449189
- 10) Lin Y, et al. Cardiovasc Diabetol 2022 ; 21 : 237. PMID : 36348348
- 11) Butler J, et al. J Am Coll Cardiol 2023 ; 81 : 1902-14. PMID : 37164523
- 12) Ferreira JP, et al. JAMA Cardiol 2022 ; 7 : 1148-59. PMID : 36129693
- 13) Sharma A, et al. Eur J Heart Fail 2023 ; Online ahead of print. PMID : 37062851

CQ1. SGLT2 阻害薬の効果はクラスエフェクトと考えるとよいのか？

A. 現時点では SGLT2 阻害薬の心保護効果や腎保護効果はクラスエフェクトと考えられる。

SGLT2 阻害薬を処方された約 2 万 5000 人の糖尿病症例について、日本国内の大規模なリアルワールドデータを用いた検討がなされ、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、その他の SGLT2 阻害薬の間で、心不全・心筋梗塞・狭心症・脳卒中・心房細動の発症リスクはいずれも同等であることが明らかになっている。SGLT2 阻害薬の各薬剤間では、心保護効果や腎保護効果に差がないことが考察され、その効果は SGLT2 阻害薬全般に共通する「クラスエフェクト」であることが示唆されている^{1,2)}。

- 1) Suzuki Y, et al. Cardiovasc Diabetol 2022 ; 21 : 67. PMID : 35585590
- 2) Suzuki Y, et al. Kindeg Int 2022 ; 102 : 1147-53. PMID : 35961884

CQ2. SGLT2 阻害薬を新規に開始する場合の腎機能の下限値は？

A. わが国の CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation では、eGFR 20 mL/min/1.73m² 未満での SGLT2 阻害薬の開始についてはエビデンスがないとしながら、糖尿病合併 CKD 患者、蛋白尿陽性の糖尿病非合併 CKD 患者に対して、「eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満では新規に開始しない。」ことが推奨されている。

SGLT2 阻害薬を新規に開始する場合の腎機能の下限値は、適応疾患ごとに考える必要がある。糖尿病患者に対して用いる場合、現在わが国で使用可能な 6 種類の SGLT2 阻害薬すべての電子添文において、「高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。」と記載されている。ダパグリフロジンを慢性心不全、CKD に対して用いる場合の電子添文における腎機能の下限値は eGFR 25 mL/min/1.73m² であり、エンパグリフロジンを慢性心不全に対して用いる場合の腎機能の下限値は eGFR 20 mL/min/1.73m² と、それぞれ大規模臨床試験の対象患者の腎機能に基づいて規定されている。

KDIGO 2022 guideline on diabetes in CKD では、近年の大規模臨床試験の結果を踏まえて、糖尿病合併 CKD 患者に SGLT2 阻害薬を新規に開始する場合の腎機能の下限値を 2020 年のガイドラインにおける eGFR 30 mL/min/1.73m² から eGFR 20 mL/min/1.73m² に引き下げた¹⁾。わが国の CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation²⁾ では、糖尿病合併 CKD 患者、蛋白尿陽性の糖尿病非合併 CKD 患者に対して、「eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満では新規に開始しない。」ことが推奨されている。いずれの対象患者においても「eGFR 20 mL/min/1.73m² 未満については、現状エビデンスはない」としながら、CKD の重症度分類では eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満を末期腎不全と定義していることから、カットオフ値を 15 mL/min/1.73m² としている。慢性心不全患者に用いる場合のカットオフ値については触れられていないのが現状であり、各薬剤の電子添文を参考に判断していくことが望ましい。

- 1) Rossing P, et al. *Kidney Int* 2022 ; 102 : 990-9. PMID : 36272755
- 2) 日本腎臓学会：CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation (22 年 11 月 29 日策定)

CQ3. SGLT2 阻害薬継続投与中に腎機能が低下した場合の対応は？

A. 服用早期 (2 週間~2 ヶ月程度) の eGFR イニシャルディップについては、その後も eGFR が維持されていることを確認するとともに、継続投与中の患者の腎機能が 3 ヶ月以内に 30%以上低下した場合には、かかりつけ医や専門医と密接な連携の上で、適宜認容性について適切に判断することが望ましい。

各 SGLT2 阻害薬の電子添文の重要な基本的注意には「本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること」と記載されているが、腎機能が低下した場合の対応については示されていない。CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation¹⁾ では、服用早期の対応について、「糖尿病合併・非合併にかかわらず、SGLT2 阻害薬投与後に eGFR の低下 (eGFR イニシャルディップ) を認める場合があり、早期 (2 週間~2 ヶ月程度) に eGFR を評価することが望ましい。その後も eGFR が維持されている事を確認する。過度に eGFR が低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮する。」ことが推奨されている。エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023 においては、より具体的に「RA 系阻害薬と SGLT2 阻害薬投与初期には通常、eGFR が低下するが、3 ヶ月以内に 30%以上の低下を認める場合は腎臓専門医に紹介する」²⁾ とある。

なお、継続投与については CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation¹⁾ におい

て、「継続投与して 15 mL/min/1.73m²未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する」としている。同様に、KDIGO 2022 guideline on diabetes in CKD³⁾における Recommendation では、Practice Point 1.3.6 「一度 SGLT2 阻害薬の投与を開始したら、患者の腎機能が eGFR 20 mL/min/1.73m²未満まで低下したとしても、認容性が低い場合や腎代替療法が開始されない限り、SGLT2 阻害薬を継続することが妥当である。」との記載がある。つまり、服用早期（2週間～2ヶ月程度）の eGFR イニシャルディップについては、その後も eGFR が維持されていることを確認するとともに、継続投与中の患者の腎機能が 3ヶ月以内に 30%以上低下した場合には、かかりつけ医や専門医と密接な連携の上で、適宜認容性について適切に判断することが望ましいと考えられる。

- 1) 日本腎臓学会：CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation（22年11月29日策定）
- 2) 日本腎臓学会：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023, 東京医学社（2023）
- 3) Rossing P, et al. Kidney Int 2022 ; 102 : 990-9. PMID : 36272755

QC4. イニシャルディップの有無や大小によって心保護効果や腎保護効果に違いはあるか？

A. イニシャルディップの有無に関わらず、心保護効果や腎保護効果は認められるが、イニシャルディップが起こった患者のほうがより心保護効果が大きかったとする報告もある。

様々な報告においてイニシャルディップはベースの腎機能に関わらず認められ、イニシャルディップの有無に関わらず心保護効果や腎保護効果は認められることが報告されている^{1,2)}。一方で、イニシャルディップが起こった患者の方が、イニシャルディップが起らなかった患者に比較して心保護効果は大きいとする報告³⁾もあり、今後の更なる検討が待たれる。この報告では、ダパグリフロジン 10 mg を受けた患者の中で、0日目から 14日目までに eGFR が 10%以上低下した患者では、低下しなかった患者と比較して、心血管死もしくは心不全入院のリスクが 27%低かった。

現時点ではイニシャルディップの有無に関わらず心保護効果や腎保護効果は認められると考えられるが、イニシャルディップが起こった際には適時認容性について適切に判断することが望ましい（CQ3 参照）。

イニシャルディップが起こりやすい背景として、高齢、糖尿病³⁾、CKD の重症度が高い、利尿薬使用^{2,4)}などが報告されているものの、まだ不明な点が多い。

- 1) Heerspink HJL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2021 ; 16 : 1278-80. PMID : 33879500
- 2) Kraus BJ, et al. Kidney Int 2021 ; 99 : 750-62. PMID : 33181154
- 3) Adamson C, et al. Circulation 2022 ; 146 : 438-49. PMID: 35442064
- 4) Chan YH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2023 ; 31 : 858-68. PMID : 36999982

有害事象に関する BQ・CQ サマリー

BQ5. SGLT2 阻害薬が単独では低血糖を起こしにくいのはなぜか？

SGLT2 阻害薬による血糖降下作用はインスリン分泌に依存しない¹⁾。また、SGLT2 阻害薬を投与すると、尿糖排泄によって血糖値が低下する一方で、血中インスリン濃度が低下、グルカゴン濃度が上昇し、内因性のグルコース産生が促進されることが示されている²⁾。これらのことから、SGLT2 阻害薬単独では低血糖を起こしにくいとされている。

- 1) Thomas MC, et al. Diabetologia 2018 ; 61 : 2098-107. PMID : 30132034
- 2) Alatrach M, et al. Diabetes 2020 ; 69 : 681-8. PMID : 31915153

BQ6. 慢性心不全患者が SGLT2 阻害薬を服用する場合に水分補給について気を付ける点は？

一般的に軽度の慢性心不全治療における飲水制限は不要とされる¹⁾。SGLT2 阻害薬服用中の慢性心不全患者の水分補給は服用初期を過ぎた後は飲水量の特別な増減は必要なく、もともとの飲水量を守りこまめな水分補給を行う。利尿薬を併用している場合は脱水に注意し口渇や体重の変動をよく観察すること。慢性心不全における体液管理では、利尿薬による口渇がある場合では適切な水分補給を行うことで脱水を防ぎ、食塩摂取が多く口渇を生じ飲水量が多い場合では減塩によるナトリウム制限が重要である。

- 1) 日本循環器学会/日本心不全学会：急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）

BQ7. 水分補給に適した飲料は？

飲料を選ぶ際に、糖尿病患者では糖質入り飲料や果汁飲料は避ける。アルコールは利尿作用が強く水分補給にはならない。また、カフェインを含む飲料も利尿作用を持つ。100 g 当たりのカフェイン量が多い順に、玉露（160 mg）>インスタントコーヒー粉末タイプ 2 g（80 mg）>コーヒー（60 mg）>紅茶（30 mg）>ウーロン茶・ほうじ茶・せん茶（20 mg）>番茶・玄米茶・コーラ（10 mg）である¹⁾。麦茶はカフェインを含まない。カフェインによる利尿作用は強くないが、頻尿など症状がある場合は摂取量を控えるとよい。CKD 患者ではスポーツ飲料などナトリウムが多く含まれている飲料は避ける。

- 1) 文部科学省：日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）

BQ8. ケトアシドーシスおよび低血糖とアルコールとの関係は？

多量の飲酒は、脱水やホルモン分泌異常、内因性のグルコース産生の低下などを招いて、ケトアシドーシスや低血糖のリスクとなる。そして、節酒が難しい患者への SGLT2 阻害薬の投与は、ケトアシドーシスや低血糖の更なるリスク上昇につながる恐れがある。栄養障害や肝障害を合併するようなアルコール依存者に対して、SGLT2 阻害薬の投与は極力避けるべきであろう。

一方で、飲酒を嗜む者にとってその許容量は気になるところかもしれないが、SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシスや低血糖に対して、具体的なアルコールの許容量は示されていない。厚生労働省の 21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）¹⁾ では、「節度ある適度な飲酒」として、1 日平均純アルコールで約 20 g（ビールだと 500 mL）程度であることが示されている。しかしながら、全ての日本人にとってこの量が適度という訳ではない。女性や高齢者においては、より少量の飲酒が推奨される。さらに、少量の飲酒で顔面紅潮を来すなどアルコール代謝能力の低い人では、通常の代謝能を有する人よりも少ない量が適当である。なお、アルコール代謝能力の強さには、Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) という飲酒に伴うアセトアルデヒドの代謝に関わる酵素の、活性を欠損する遺伝子多型が影響している²⁾。アジアではこの遺伝子多型の頻度が高く、日本人の約半数が ALDH2 の酵素活性を欠損している（即ちアルコール代謝能力が低い）とされる³⁾。わが国ではアルコール代謝能力の低い人や高齢者、即ち飲酒量に注意が必要となるケースが、諸外国に比べて多いことに留意しておくべきである。

- 1) 厚生労働省. 健康日本 21（アルコール）https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/pdf/b5.pdf 2023.5.10 アクセス
- 2) Chen CH, et al. *Physiol Rev* 2014 ; 94 : 1-34. PMID : 24382882
- 3) 松本明子. *日衛誌* 2018 ; 73 : 9-20. PMID : 29386454

CQ5. SGLT2 阻害薬は低血糖を増加させるか？

A. SGLT2 阻害薬単独では低血糖を増加させないと考えられる。

SGLT2 阻害薬は単独では低血糖を増加させないことが、数々の大規模臨床試験によるメタアナリシスで報告されている¹⁻³⁾。2 型糖尿病患者における重症低血糖に関しては、むしろ減少させたとの報告もある（RR=0.89, 95%CI 0.80-0.98）¹⁾。1 型糖尿病患者を対象としたメタアナリシスの報告は少ないものの、Zou らによれば、1 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の追加投与は低血糖を増加させなかった（なお、インスリン投与量は有意に減少していた）²⁾。一方で、低血糖のハイリスク薬を併用する際（CQ6 参照）には、低血糖発現リスクが高まるため注意が必要である。

- 1) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. *Lancet* 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458
- 2) Zou H, et al. *J Diabetes Investig* 2021 ; 12 : 546-56. PMID : 33245620
- 3) Zheng C, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2021 ; 20 : 83. PMID : 33888126

CQ6. SGLT2 阻害薬と併用する際には、低血糖のハイリスク薬の減量が必要か？

A. SGLT2 阻害薬と低血糖のハイリスク薬（インスリン、SU 薬、速効型インスリン分泌促進薬）を併用する際には、低血糖のハイリスク薬の減量を検討することが推奨されている。

およそ 17 万人の SGLT2 阻害薬服用中の 2 型糖尿病患者を対象としたわが国の後ろ向きコホート研究において、低血糖関連の入院のリスクは、インスリン（HR 3.26, 95%CI 2.43-4.38）および SU 薬（HR 1.44, 95%CI 1.02-2.03）の併用者で高かったことが報告されている¹⁾。現在国内で使用可能な全ての SGLT2 阻害薬について、インスリン或いは SU 薬を併用する際には、低血糖回避のためインスリンや SU 薬の減量を検討するように推奨されている²⁻⁷⁾。カナグリフロジン、ダパグリフロジン、イプラグリフロジンでは速効型インスリン分泌促進薬²⁻⁴⁾、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジンでは GLP-1 受容体作動薬^{4,5)} もこれに加わる。この中

で、インスリン、SU薬、速効型インスリン分泌促進薬は単剤使用でも低血糖発現リスクが高い薬剤であり、日本糖尿病学会⁸⁾ および日本腎臓学会⁹⁾ が提唱する SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation においてもこれら3剤には特に注意喚起がなされていることから、本指導箋においても重要な位置付けとした。

一方で、1型糖尿病患者では、過度なインスリンの減量はケトアシドーシスの発現を招くため、より慎重な用量調節が必要となる。インスリンやSU薬の具体的な減量方法については、日本糖尿病学会から発出されている“糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation”を参考にされたい⁸⁾。

- 1) Horii T, et al. BMJ Open Diabetes Res Care 2020 ; 8 : e001856. PMID : 33246930
- 2) 田辺三菱製薬株式会社. カナグリ錠インタビューフォーム. 2022年6月改訂(第10版)
- 3) アストラゼネカ株式会社. フォシーガ錠インタビューフォーム. 2023年1月改訂(第12版)
- 4) アステラス製薬株式会社. スーグラ錠インタビューフォーム. 2021年11月改訂(第12版)
- 5) 大正製薬株式会社. ルセフィ錠インタビューフォーム. 2022年6月改訂(第15版)
- 6) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. ジャディアンス錠インタビューフォーム. 2022年7月改訂(第14版)
- 7) 興和株式会社. デベルザ錠インタビューフォーム. 2019年10月改訂(第12版)
- 8) 日本糖尿病学会: 糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (22年7月26日改訂)
- 9) 日本腎臓学会: CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation (22年11月29日策定)

CO7. 腎機能低下は SGLT2 阻害薬服用中の低血糖発現リスクと関係するか？

A. インスリンなどの低血糖のハイリスク薬を併用しない場合には、腎機能低下が SGLT2 阻害薬服用中の低血糖発現リスクを増加させる可能性は低いと考えられる。

CKD は、一般的に薬物や外因性・内因性インスリンの体内への蓄積を招いて低血糖のリスクとなることが知られている。一方で、SGLT2 阻害薬の血糖降下作用は腎機能依存的であり、腎機能が低下するほど減弱する¹⁾。

EMPA-REG OUTCOME 試験(エンパグリフロジン)のサブ解析において、SGLT2 阻害薬服用中の低血糖発現リスクはベースラインの腎機能(eGFR <45, 45 to <60, ≥60 mL/min/1.73m²)によって変わらなかった²⁾。CANVAS 試験(カナグリフロジン)のサブ解析では、eGFR が低いほど低血糖発現リスクが高いことが示唆されたが(eGFR <45, 45 to <60, 60 to <90, ≥90 mL/min/1.73m², P heterogeneity = 0.06)、eGFR が低い群ではインスリンの併用者が多かった³⁾。また、同じくカナグリフロジンを用いた CREDENCE 試験のサブ解析では、eGFR <30 mL/min/1.73m²においてカナグリフロジン群とプラセボ群の低血糖発現頻度は変わらなかった⁴⁾。一方で、SGLT2 阻害薬の安全性アウトカムを腎機能で層別化して比較したメタアナリシスにおいて、RCT の中でもプラセボ対照試験に限定したサブグループ解析を行ったところ、eGFR が低い群ではむしろ低血糖発現リスクが低いことが示された⁵⁾。報告は限られているものの、少なくともインスリンなどの低血糖のハイリスク薬を併用しない場合には、腎機能低下が SGLT2 阻害薬服用中の低血糖発現リスクを増加させる可能性は低いと考えられる。

- 1) Heerspink HJ, et al. Circulation 2016 ; 134 : 752-72. PMID : 27470878
- 2) Wanner C, et al. Circulation 2018 ; 137 : 119-29. PMID : 28904068

- 3) Neuen BL, et al. Circulation 2018 ; 138 : 1537-50. PMID : 29941478
- 4) Bakris G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2020 ; 15 :1705-14. PMID : 33214158
- 5) Hu S, et al. Front Pharmacol 2022 ; 13 : 1018720. PMID : 36483741

QC8. SGLT2 阻害薬による脱水のリスクは適応疾患ごとに異なるのか？

A. SGLT2 阻害薬は脱水のリスクを有意に増加させ、特に CKD 患者ではそのリスクが高い可能性はあるが、現段階で十分なエビデンスとは言えない。

SGLT2 阻害薬の安全性アウトカムについて調査したところ、4 種類の SGLT2 阻害薬による安全性アウトカムについて 8 編の RCT を解析した結果、脱水のリスクは患者全体で RR=1.14 (95%CI 1.05-1.24) と有意に上昇し¹⁾、同様に 5 種類の SGLT2 阻害薬による安全性を 15 編の RCT で解析した結果においても、脱水のリスクは患者全体で RR=1.17 (95%CI 1.07-1.28) と有意に上昇した²⁾。さらに、文献 1) においては、疾患ごとのサブグループ解析が実施され、糖尿病患者、心不全患者、CKD 患者における RR はそれぞれ 1.13 (95%CI 1.02-1.25)、1.08 (95%CI 0.94-1.25)、1.41 (95%CI 1.08-1.84) と適応疾患によって差異があることが報告されているが、本文献は brief report であり、現段階で十分なエビデンスとは言えない。加えて、この解析に用いられた RCT のプラセボ群と対象群には併存疾患など患者背景（ベースライン特性）に大きな差があることは念頭におくべきである。

- 1) Qiu M, et al. Diab Vasc Dis Res 2021 ; 18 : 14791641211011016. PMID : 33887983
- 2) Gong C, et al. Front Cardiovasc Med 2022 ; 9 : 926979. PMID : 36312269

QC9. SGLT2 阻害薬服用が開始になった場合、飲水量を追加するのは服用初期のみでよいのか？

A. 服用初期は尿量が増加するため脱水予防のために飲水量を追加する。服用初期を過ぎた後は、普段の 1 日の飲水量を大きく増やす必要はないが、脱水・性器感染症・ケトアシドーシスを予防するためにこまめな水分補給を行う。

SGLT2 阻害薬の開始初期の利尿作用は、尿中ナトリウム排泄の増加によるナトリウム利尿作用と、尿糖排泄の増加による浸透圧利尿作用である。SGLT2 阻害薬によって近位尿細管でのナトリウム再吸収が阻害されると、尿中ナトリウム排泄の増加によるナトリウム利尿作用の増強が服用初期に発現する。尿中ナトリウム排泄の増加は服用初期に現れた後、ベースラインへ戻ることが分かっている^{1,2)}。尿細管でのナトリウム利尿作用が代償されることや、バソプレシン増加による集合管での再吸収が体液バランスの正常化に寄与する可能性が示唆されている²⁻⁴⁾。尿糖排泄量が増加することで浸透圧利尿作用が現れるが、非糖尿病患者においても糖尿病患者に比べると少ないが尿糖排泄量が増加する。尿糖の排泄は服用中継続するがこの浸透圧利尿作用はそう強くない、服用初期に現れるナトリウム利尿作用が消失した後は目立った尿量の増加は持続しない。尿量増加による脱水予防のために飲水量を追加するのは投与初期のみとされるが、ループ利尿薬と併用した場合に服用初期の尿量増加が 6 週後も続いた相乗効果が報告されており⁵⁾、服用初期を過ぎた後もこまめな水分補給を行う。

- 1) Yasui A, et al. Diabetes Ther 2018 ; 9 : 863-71. PMID : 29488164
- 2) Tanaka H, et al. Adv Ther 2017 ; 34 : 436-51. PMID : 27981497
- 3) Chung S, et al. Front Physiol 2019 ; 10 : 271. PMID : 30941057

- 4) Masuda T, et al. *Physiol Rep* 2020 ; 8 : e14360. PMID : 3199435
- 5) Mordi N, et al. *Circulation* 2020 ; 142 : 1713-24. PMID : 32865004

CQ10. 利尿薬と SGLT2 阻害薬を併用することで脱水のリスクは上がるのか？

A. 利尿薬（特にループ利尿薬）と SGLT2 阻害薬を併用する場合は脱水に注意が必要である。

SGLT2 阻害薬は脱水のリスクを有意に増加させることが分かっているが、利尿薬と併用されることは少ない。利尿薬併用により脱水のリスクが上昇するかは十分に検討されていない。しかしながら、急性心不全患者においてループ利尿薬とエンパグリフロジンを併用した場合にプラセボと比較して尿量が有意に増加した報告¹⁾や、フロセミド投与中（平均 49.6 mg）の 2 型糖尿病である慢性心不全患者においてエンパグリフロジンを併用した場合に、プラセボと比較して服用初期の有意な尿量増加（535 mL）が 6 週後も続いたことが報告されている²⁾。利尿薬と SGLT2 阻害薬の併用による相乗効果は心不全治療の強化になり得ることが示唆されているが³⁾、尿量増加による脱水により注意が必要と考える。

- 1) Damman K, et al. *Eur J Heart Fail* 2020 ; 22 : 713-22. PMID : 31912605
- 2) Mordi N, et al. *Circulation* 2020 ; 142 : 1713-24. PMID : 32865004
- 3) Lytvyn Y et al. *Circulation* 2017 ; 136 : 1643-58. PMID : 29061576

CQ11. ケトアシドーシスのリスクが高い 1 型糖尿病患者に対しては、SGLT2 阻害薬を投与すべきではないのか？

A. 1 型糖尿病患者が SGLT2 阻害薬を服用する際は、インスリンの中断や過度の糖質制限を避けることはもちろん、シックデイ・ルールの順守は必要不可欠となるが、自己管理が難しい患者においては投与を控えるべきである。

インスリンの自己分泌がない 1 型糖尿病の患者ではもともと糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが高いが、SGLT2 阻害薬とインスリンとの併用療法においては対象者の 4-6%でケトアシドーシスが報告されている¹⁾。また、1 型糖尿病患者におけるメタアナリシスによれば、SGLT2 阻害薬の服用はケトアシドーシスのリスクを約 3-4 倍上昇させていた^{2,3)}。

主にケトアシドーシスへの懸念から、FDA は SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン、SGLT1/2 阻害薬ソタグリフロジン（国内未承認）ともに 1 型糖尿病への使用を許可していない。EMA においては、2019 年に上記 2 剤の 1 型糖尿病への使用許可が下りたものの、やはり同様の理由から 2 年のうちに取り下げとなった。このように欧米では、1 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の使用に関しては非常に慎重な姿勢をとっている。SGLT2 阻害薬は、高用量のインスリンを必要とする肥満型 1 型糖尿病患者への重要なオプションであったことや、1 型糖尿病患者においても血管合併症リスクの抑制効果が期待されることから、いまだ 1 型糖尿病への適応（再）拡大を望む声も多いが、現在欧米で 1 型糖尿病患者に対して使用可能な SGLT2 阻害薬はない。

日本においては、ダパグリフロジンとイプラグリフロジンが 1 型糖尿病に対して現在使用可能であるが、ケトアシドーシスに対しては細心の注意を払う必要がある。SGLT2 阻害薬は血糖コントロールの改善とインスリン注射量の減量を可能とするが、過度なインスリンの減量はケトアシドーシスの発現を招く。したがって、SGLT2 阻害薬を追加することによって生じる低血糖とケトアシドーシス双方のリスクを考慮しながら、インスリンの注射量を慎重に調節しなくてはならない⁴⁾。また、患者によるインスリンの中断や過度の糖質制限を避けることはもちろん、シックデイ・ルールの順守は必要不可欠となるが、自己管理が難しい患者においては、

投与を控えるべきである⁴⁾。一方で、SGLT2 阻害薬の投与に先立ってケトアシドーシスに関する必要な知識を得ておくことが、ケトアシドーシス発現のリスクを減らしたとの報告もあることから⁵⁾、投薬・指導に当たる者の責任と意義は大変大きいものとする。

- 1) Palmer BF, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2021 ; 16 : 1284-91. PMID : 33563658
- 2) Musso G, et al. PLoS Med 2020 ; 17 : e1003461. PMID : 33373368
- 3) Zou H, et al. J Diabetes Investig 2021 ; 12 : 546-56. PMID : 33245620
- 4) 日本糖尿病学会：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (22 年 7 月 26 日改訂)
- 5) Bode BW, et al. Diabetes Technol Ther 2021 ; 23 : 59-69. PMID : 32640846

CQ12. インスリン非依存状態（2 型糖尿病や非糖尿病患者）では、SGLT2 阻害薬によるケトアシドーシスのリスクは低いのか？

A. インスリン非依存状態であれば、SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシスのリスクは低いと考えられる。

13 編の大規模臨床試験を用いたメタアナリシス¹⁾では、糖尿病（99%以上が 2 型糖尿病）の SGLT2 阻害薬服用群で 0.295%、プラセボ群では 0.138%の頻度でケトアシドーシスが認められ、相対リスクは 2.12（95%CI 1.49-3.04）であった。2 型糖尿病患者においては絶対的な頻度は少ないものの、SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシスは高血糖を伴わない場合が多く（正常血糖ケトアシドーシス）、気付かないまま診断が遅れて重症化し、致命的となるリスクが高いと言われる²⁾。したがって、ケトアシドーシスの特徴的な症状や留意すべきリスク、いざという時の対応など、事前に要点を指導しておくことが重要である。

一方、非糖尿病患者（糖尿病非合併 CKD や慢性心不全の患者）では、SGLT2 阻害薬はケトアシドーシスを増やさなかったことが報告されている¹⁾。インスリンの作用不足のない非糖尿病患者においては、糖尿病患者に比しケトアシドーシスを起こし難いが、シックデイや食事が摂れない手術などの際には、中止が望ましい。

- 1) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Lancet 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458
- 2) Palmer BF, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2021 ; 16 : 1284-91. PMID : 33563658

CQ13. SGLT2 阻害薬服用中の糖尿病患者において、腎機能低下はケトアシドーシスのリスク上昇に関与するか？

A. 軽度の腎機能低下では、SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシスのリスクが上昇する可能性は低いと考えられるが、代謝性アシドーシスの合併頻度が高くなる中等度～重度の腎機能低下において、ケトアシドーシスのリスクが上昇するかは不明である。

腎機能低下が SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシス発現に及ぼす影響を検討した研究は限られているものの、1 型糖尿病患者を対象としたメタアナリシスによれば、SGLT2 阻害薬によるケトアシドーシスに対して、観察開始時の腎機能ステージ（eGFR 60 mL/min/1.73m²未満/以上）は有意な予測因子とならなかった¹⁾。また、観察開始時の平均 eGFR が 85 mL/min/1.73m²（DECLARE-TIMI 58 試験）から、36 mL/min/1.73m²（EMPA-KIDNEY 試験）までの 2 型糖尿病患者を対象としたメタアナリシスにおいて、ケトアシドーシス発現に対する SGLT2 阻害薬-腎機能間の有意な交互作用は見出されなかった²⁾。以上より、比較的軽度の腎機能低下に関しては、SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシスのリスク上昇に寄与する可能性は低いことが推察され

る。

一方で、中等度～重度の腎機能低下と SGLT2 阻害薬服用中のケトアシドーシスのリスクとの関連性に関しては不明であるが、CKD が進行するほど代謝性アシドーシスの合併頻度は高いことが知られている^{3,4)}。また、ケースレポートではあるが、NYHA 分類 III 度の心不全及び中等度の腎機能低下を有する患者において、SGLT2 阻害薬とメトホルミンが併用された結果、正常血糖ケトアシドーシスと乳酸アシドーシスを併発した症例が報告されている⁵⁾。SGLT2 阻害薬やメトホルミンを服用する中等度～重度の CKD 患者において、代謝性アシドーシスの所見が見られた際には、 β ヒドロキシ酪酸や乳酸の精査等による病態の見極めと、迅速かつ的確な対応を行うことが重要と考えられる。

- 1) Musso G, et al. PLoS Med 2020 ; 17 : e1003461. PMID : 33373368
- 2) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Lancet 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458
- 3) Eustace JA, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1031-40. PMID: 14871424
- 4) Raphael KL, et al. Nephrology 2014 ; 19 : 648-54. PMID: 25066359
- 5) Nzomessi D, et al. Cardiovasc Endocrinol Metab 2023 ; 12 : e0287. PMID : 37424794

CQ14. SGLT2 阻害薬は性器感染症のリスクを上昇させるか？

A. SGLT2 阻害薬は、性器感染症のリスクを有意に上昇させる。

現時点で、SGLT2 阻害薬の大規模臨床試験、メタアナリシスおよび市販後調査において一貫して性器感染症の増加が認められており、13 編の大規模臨床試験を用いたメタアナリシスにおいても性器感染症は有意に増加したことが報告 (RR=3.57, 95%CI 3.14-4.06)¹⁾ されている。DAPA-CKD 試験において、糖尿病非合併 CKD 患者と比較して、糖尿病合併 CKD 患者では性器感染症の発症が多かった。糖尿病患者では尿糖排泄量が多いこと、易感染傾向であることなどが誘因として考えられる^{2,3)}。また eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上または 60 mL/min/1.73m² 未満で比較した場合、どちらも性器感染症を増加させたという報告⁴⁾ がある。

対策として、こまめな水分摂取や陰部を清潔に保つよう指導することで、感染リスクを最小限に抑えることができる^{5,6)}。女性および性器感染症の既往歴がある患者では特に注意が必要であり⁷⁾、丁寧に指導すべきである。また介護が必要な患者への投与はリスクが高く望ましくないと考えるが、投与する場合には患者および介護者に対して、患者の ADL や衛生管理を考慮した指導を行うことが重要である。

一般的に性器感染症は、SGLT2 阻害薬を中止することなく治療が可能である。ただし、まれに重篤な性器・会陰部の感染症（フルニエ壊疽）を発症することがある。フルニエ壊疽を疑う症状（性器または性器から直腸の間の部位に圧痛・発赤・腫脹などの症状や、38.7°C を超える熱発、全身状態の悪化）がある場合には、広域スペクトラムの抗菌薬による治療を開始、必要ならば外科的デブリードマン、SGLT2 阻害薬の中止、血糖コントロールを行うことが推奨されている⁸⁾。また糖尿病、肥満、免疫抑制状態、喫煙、アルコール乱用、末期腎不全または肝不全などが危険因子とされ、重篤な感染症のリスクを高める可能性がある。

- 1) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Lancet 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458
- 2) Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021 ; 9 : 22-31. PMID : 33338413
- 3) 日本腎臓学会：CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation（22 年 11 月 29 日策定）
- 4) Chun KJ, et al. Kidney Med 2021 ; 3 : 732-44. PMID : 34746739
- 5) Messana JA, et al, Vasc Health Risk Manag 2017 ; 13 : 43-54. PMID : 28255241

- 6) Williams SM, et al. Diabetes 2019 ; 68 (Supplement_1) : 1224-P. <https://doi.org/10.2337/db19-1224-P>
- 7) Thong KY, et al. Prim Care Diabetes 2018 ; 12 : 45-50. PMID : 28669625
- 8) NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.22 (2018/11/01)

CQ15. SGLT2 阻害薬は尿路感染症のリスクを上昇させるか？

A. 尿路感染症の有意な増加は認めないが、糖尿病や CKD は尿路感染症のリスク因子であるため必要に応じて予防法を指導する。

2015 年に FDA より SGLT2 阻害薬による重篤な尿路感染症のリスクに関する警告が出された。2 型糖尿病の尿路感染症リスク因子として、尿糖、尿路上皮への細菌の付着、免疫機能不全などが知られているため、SGLT2 阻害薬の薬理作用による尿糖もまた尿路感染症のリスクを上昇させる懸念があった¹⁾。しかしその後の複数の RCT で尿路感染症の有意な増加は認めず²⁾、糖尿病性腎臓病を対象としたメタアナリシスにおいてもプラセボと比較して RR=1.04 (95%CI 0.95-1.14) と有意な増加を認めなかった³⁾。また DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬と比較したコホート研究においても、SGLT2 阻害薬投与群で重篤または非重篤な尿路感染症のリスクは上昇しなかった⁴⁾。

以上より、SGLT2 阻害薬は尿路感染症を有意に増加させないことが示唆される。浸透圧利尿により尿の流れが増加することで尿糖による尿路感染症リスクが相殺されるという仮説⁵⁾はあるが、いまだ解明されていない。

一方で、臓器移植患者で尿路感染症リスクが増したとの報告⁶⁾や、2 型糖尿病患者において機序不明ながらもダパグリフロジンのみ尿路感染症リスクの有意な上昇を認めたとの報告⁷⁾があり、SGLT2 阻害薬が尿路感染症のリスク因子となる可能性は否定できない。また糖尿病のない CKD や慢性心不全患者において、尿路感染症のリスクを上昇させるかも十分に明らかではない。

糖尿病、CKD、尿道狭窄や神経因性膀胱などの基礎疾患、尿路感染症の既往歴、女性は尿路感染症のリスク因子である。SGLT2 阻害薬を投与されている患者は尿路感染症のリスク因子を持つ集団であることを念頭に、こまめな水分補給や陰部を清潔に保つなどの予防法を指導することで感染リスクを最小限に抑えることが重要である。敗血症を伴う尿路感染症を繰り返す場合は、SGLT2 阻害薬継続の可否を検討する必要がある。

- 1) Geerlings S, et al. Diabetes Res Clin Pract 2014 ; 103 : 373-81. PMID : 24529566
- 2) Wiegley N, et al. Kidney360 2022 ; 3 : 1991-3. PMID : 36514393
- 3) Kaze AD, et al. Cardiovasc Diabetol 2022 ; 21 : 47. PMID : 35321742
- 4) Dave CV, et al. Ann Intern Med 2019 ; 171 : 248-56. PMID : 31357213
- 5) Fralick M, et al. Diabetes Obes Metab 2020 ; 22 : 755-758. PMID : 31943733
- 6) Lin Y, et al. Transplant Rev (Orlando) 2023 ; 37 : 100729. PMID : 36427372
- 7) Donnan JR, et al. BMJ Open 2019 ; 9 : e022577. PMID : 30813108

CQ16. SGLT2 阻害薬は、筋肉量への影響を考慮してフレイルやサルコペニアの患者に避けるべきか？

A. SGLT2 阻害薬の筋肉量への影響については一定の見解が得られておらず、フレイルやサルコペニアにおいて一律に中止を推奨する根拠はない。

SGLT2 阻害薬は尿糖の排泄によるカロリーロスからサルコペニアを進行させることが懸念され、「糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」¹⁾でも 75 歳以上の高齢者や老年症候群の患者

に対する使用が注意喚起されている。SGLT2 阻害薬の筋肉量に対する影響を検討した論文では、2 型糖尿病患者においてイプラグリフロジンを 12 週間服用すると筋肉量が減少するとする報告²⁾がある。一方で、SGLT2 阻害薬の開始に伴い握力を増加させるという報告³⁾や筋肉量は変化しないとする報告^{4,5)}もあり一定の見解が得られていない。現在日本人の高齢者を対象に、SGLT2 阻害薬による筋肉量への影響を検討する RCT⁶⁾ が進行中でありその結果が待たれる。

サルコペニアと類似した概念である虚弱（フレイル）の患者では、RCT の事後解析にて Frailty Index が高いほど SGLT2 阻害薬の有効性（心血管死または心不全入院）が高かったことが示されている^{7,8)}。しかし、対象となった患者の平均年齢は 65-70 歳程度であり、80 歳以上の虚弱な高齢者における有効性を示したものでないことには注意する必要がある。

以上を踏まえ、現状ではフレイルやサルコペニアの患者に対して、筋肉量減少を懸念して一律に中止を推奨する根拠はないと考えられるため、個々の症例で適時必要性について判断していくことが望ましい。

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation（22 年 7 月 26 日改訂）
- 2) Ohta A, et al. Expert Opin Pharmacother 2017 ; 18 : 1433-8. PMID : 28770629
- 3) Sano M, et al. J Diabetes 2016 ; 8 : 736-7. PMID : 27038414
- 4) Inoue H, et al. J Diabetes Investig 2019 ; 10 : 1012-21. PMID : 30536746
- 5) Koshizaka M, et al. J Diabetes Investig 2021 ; 12 : 200-6. PMID : 32623839
- 6) Yabe D, et al. BMJ Open 2021 ; 11 : e045844. PMID : 33827843
- 7) Butt JH, et al. Ann Intern Med 2022 ; 175 : 820-30. PMID : 35467935
- 8) Butt JH, et al. Circulation 2022 ; 146 : 1210-24. PMID : 36029465

CQ17. 糖尿病合併のない CKD や慢性心不全の患者も周術期に SGLT2 阻害薬を休薬すべきか？

A. 糖尿病合併のない CKD や慢性心不全の患者においても、食事摂取ができない手術が予定されている場合には原則術前 3 日前から休薬し、術後は食事が十分摂取できるようになってから再開する。

糖尿病合併のない CKD や慢性心不全の患者では SGLT2 阻害薬はケトアシドーシスを増やさなかったことが報告されているものの（CQ12 参照）、SGLT2 阻害薬関連術後ケトアシドーシスの発生頻度については明らかではない。しかしながら、ダパグリフロジンを手術当日まで服用した非糖尿病の慢性心不全患者で、術後低血糖に続発するケトアシドーシスを発症した症例が報告¹⁾されている。

周術期の SGLT2 阻害薬休薬の必要性や休薬期間について情報は不足しているものの、日本腎臓学会の recommendation²⁾ では、糖尿病非合併 CKD 患者においても低血糖や正常血糖ケトアシドーシスなどの代謝異常を生じる可能性があるため、食事摂取ができない手術が予定されている場合には術前 3 日前から休薬し、食事が十分摂取できるようになってから再開することが推奨されている。また、日本循環器学会・日本心不全学会の recommendation³⁾ では、2 型糖尿病非合併心不全患者では、術前の終日絶食日に SGLT2 阻害薬を休薬し、術後は食事摂取が可能になってから再開すること、心不全患者において SGLT2 阻害薬を休薬する場合には、休薬に伴う心不全増悪時も含め必要に応じて循環器専門医への紹介を考慮することが提言されている。

以上より、糖尿病非合併 CKD や慢性心不全の患者も SGLT2 阻害薬関連術後ケトアシドーシスを発症する可能性が否定できないため、食事摂取ができない手術が予定されている場合には原則術前 3 日前から休薬し、術後は食事が十分に摂取できるようになってから再開した方が望ましいと考える。

- 1) Seki H, et al. J Anesth 2023 ; 37 : 465-73. PMID : 36849747
- 2) 日本腎臓学会：CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation（22 年 11 月 29 日策定）
- 3) 日本循環器学会・日本心不全学会：心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation（23 年 6 月 15 日策定）

CQ18. SGLT2 阻害薬は下肢切断リスクを上昇させるか？

A. SGLT2 阻害薬は糖尿病患者の下肢切断リスクを上昇させる可能性がある。他疾患に関してはこの限りではない。

下肢切断リスクの上昇を最初に提起したのは、2 型糖尿病患者を対象にカナグリフロジンを投与した CANVAS program (HR 1.97, 95%CI 1.41-2.75)¹⁾ である。しかし腎機能低下を伴う 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを投与した CREDENCE 試験においては、下肢切断リスクは有意な上昇を認めなかった (HR 1.11, 95%CI 0.79-1.56)²⁾。同様にその他の RCT でも上昇を認めなかった³⁻⁸⁾。13 編の大規模臨床試験を用いたメタアナリシスでは RR=1.15 (95%CI 1.02-1.30) と上昇を示したものの、前述の CANVAS program を除いて解析すると RR=1.06 (95%CI 0.93-1.21) となり有意な上昇は示さなかった。疾患別にみても、糖尿病患者と比較して非糖尿病患者は下肢切断リスクの上昇を認めなかった (RR=0.98, 95%CI 0.43-2.25)。また eGFR の違いによる下肢切断リスクの変化はなかった⁹⁾。

以上より、SGLT2 阻害薬が糖尿病患者の下肢切断リスクを上昇させる可能性は否定できないものの、非糖尿病患者ではリスクは低いと考えられる。糖尿病患者は神経障害や血流障害などにより下肢切断リスクが高く、足病変を生じないようにフットケアが重要である。

- 1) Neal B, et al. N Engl J Med 2017 ; 377 : 644-57. PMID : 28605608
- 2) Perkovic V, et al. N Engl J Med 2019 ; 380 : 2295-306. PMID : 30990260
- 3) Zinman B, et al. N Engl J Med 2015 ; 373: 2117-28. PMID : 26378978
- 4) McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019 ; 381 : 1995-2008. PMID : 31535829
- 5) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1436-46. PMID : 32970396
- 6) Packer M, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1413-24. PMID : 32865377
- 7) Anker SD, et al. N Engl J Med 2021 ; 385 : 1451-61. PMID : 34449189
- 8) Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022 ; 387 : 1089-98. PMID : 36027570
- 9) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Lancet 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458

CQ19. SGLT2 阻害薬は骨折リスクを上昇させるか？

A. SGLT2 阻害薬は骨折リスクを上昇させないと考えられている。

SGLT2 阻害薬によりグルコースと共にナトリウムの再吸収が阻害されると、尿細管内のナトリウム濃度勾配を維持するために近位尿細管でリン酸の再吸収が増加する。その結果、血清リン濃度、FGF23、副甲状腺ホルモンの値が上昇し、1,25-(OH)₂ ビタミン D の値が低下するなどの骨ミネラル代謝異常に関与する可能性が指摘されている¹⁾。

SGLT2 阻害薬による骨折リスクの上昇を示した RCT は、2 型糖尿病患者を対象にカナグリフロジンを投与した CANVAS program (HR 1.26, 95%CI 1.04-1.52) であるが、その試験の中でも CANVAS (HR 1.55, 95%CI

1.21–1.97) と CANVAS-R (HR 0.86, 95%CI 0.62–1.19) で不均一な結果となった²⁾。その他の RCT では骨折リスクに関して上昇傾向を認めず、13 編の大規模臨床試験を用いたメタアナリシスにおいても、SGLT2 阻害薬は骨折リスクを上昇させないことが示されている³⁾。

以上より SGLT2 阻害薬は骨折リスクを上昇させないことが示唆されるが、骨ミネラル代謝異常への関与は否定されておらず、今後の研究課題と考えられる。

- 1) Dong B, et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2022 ; 13 : 918350. PMID : 35872985
- 2) Neal B, et al. N Engl J Med 2017 ; 377 : 644-57. PMID : 28605608
- 3) Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Lancet 2022 ; 400 : 1788-801. PMID : 36351458

その他の BQ・CQ サマリー

BQ9. CKD、慢性心不全患者に対してもシックデイ指導を実践すべきか？

2022年に実施されたシステマティックレビュー¹⁾において、“Sick day medication guidance (SDMG)”のキーワードから抽出された文書は74件であり、糖尿病患者、CKD患者、心不全患者を対象としたものがそれぞれ58件、9件、2件であった。大半の文書はガイドラインや教育資源であり、その中で調査研究はわずか19件、うち10件については介入研究であった(1型糖尿病患者を対象とした研究が5件、CKD患者を対象とした研究が3件、急性腎障害リスクの高い患者を対象とした研究が2件)ものの、臨床におけるシックデイ指導の有用なアウトカムを示した研究は存在しなかった。Watsonらは、カナダ、アメリカ、オーストラリア、イギリスから専門家26名を招集して糖尿病患者、CKD、慢性心不全患者のためのSDMGに加えるべきconsensus recommendationについて検討を行った²⁾。RecommendationはSDMGの引き金となるような脱水の症状に関連するもの、受診勧奨が必要な症状に関連するもの、セルフマネジメントの計画や方策に関連するものなどを含めて43個に及び、シックデイにおける対応が推奨されている薬剤として11種類が挙げられている(表1参照)。CKD、慢性心不全患者を含め、今後の研究によってシックデイ指導のアウトカム(有用性ならびに効果)について検証が望まれる。

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023³⁾では、CKD患者のシックデイ・ルールと、シックデイにおいて一時休薬すべき薬物が具体的に示された。CKD患者は、著しい体調不良時に、NSAIDs、ビッグアノイド、SGLT2阻害薬、利尿薬、RA系阻害薬、活性型ビタミンD薬、腎排泄性薬物や腎障害性のある薬物の減量や一時休薬を含めた適切な治療を受ける必要がある。このような背景から、わが国においても、今後シックデイ・ルールに基づいた患者教育の実践が拡大していくと考えられる。

表1 シックデイにおける対応が推奨されている薬剤(文献2より作成)

SGLT2阻害薬(一時休薬)
インスリン(血糖値とケトン体の血中濃度に応じて調節する)
SU薬/グリニド薬(血糖値が低い場合にのみ、血糖値が回復するまで一時休薬)
メトホルミン(一時休薬)
NSAIDs(一時休薬)
カリウム保持性利尿薬(一時休薬)
ループ利尿薬(一時休薬)
サイアザイド系/サイアザイド系類似利尿薬(一時休薬)
ACE阻害薬/ARB(一時休薬)
ARNI(一時休薬)
レニン阻害薬(一時休薬)

- 1) Watson KE, et al. *Kidney Med* 2022 ; 4 : 100491. PMID : 36046611
- 2) Watson KE, et al. *Am J Kidney Dis* 2022 ; 81 : 564-74. PMID : 36470530
- 3) 日本腎臓学会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023, 東京医学社(2023)

CQ20. 各適応疾患の患者においてシックデイに SGLT2 阻害薬を一時休薬すべきか？

A. 糖尿病患者と CKD 患者については、それぞれ学会からの recommendation に基づきシックデイにおいては SGLT2 阻害薬を一時休薬するよう指導する。慢性心不全患者がシックデイに SGLT2 阻害薬を休薬する場合には、休薬に伴う心不全増悪時も含め必要に応じて循環器専門医への紹介を考慮するなど、医師と十分な協議をおこなった上で指導することが求められる。

糖尿病患者における SGLT2 阻害薬は、発熱・下痢・嘔吐などがある時、あるいは食思不振で食事が十分摂れないような場合（シックデイ）には必ず休薬するよう日本糖尿病学会から Recommendation が公表されている¹⁾。カナダの糖尿病臨床診療ガイドライン（2018）²⁾ では、糖尿病患者が体調不良によって適切な水分摂取が出来なくなった場合、胃腸障害や脱水による急激な腎機能低下が想定される場合には SAD MANS（S（sulfonylureas）、A（ACE inhibitors）、D（diuretics, direct renin inhibitors）、M（metformin）、A（angiotensin receptor blockers）、N（nonsteroidal anti-inflammatory）、S（SGLT2 inhibitors））を一時休薬するよう示されている。オーストラリアの CKD ガイダンス（2020）³⁾ においても同様に SAD MANS の一時休薬が示されている。加えてイギリスの腎疾患患者における SGLT2 阻害薬の診療ガイドライン⁴⁾ において、シックデイにおける SGLT2 阻害薬の一時休薬の推奨が 1C（強く推奨するが、効果の推定値に対する確信は限定的である）であることから、シックデイにおける SGLT2 阻害薬の一時休薬は、エキスパートオピニオンに基づいて推奨され、現時点では科学的な根拠が限定的であることが窺える。わが国においては日本腎臓学会からの recommendation⁵⁾ において、糖尿病非合併 CKD 患者においても、シックデイの状況下では低血糖や正常血糖ケトアシドーシスなどの代謝異常を生じる可能性があるため、SGLT2 阻害薬の中止を考慮することが推奨されている。

慢性心不全患者のシックデイにおける SGLT2 阻害薬の一時休薬については、現時点では根拠となる資料が十分でない。日本循環器学会・日本心不全学会からの recommendation⁶⁾ において、2 型糖尿病を合併しない心不全患者では、術前の終日絶食日に SGLT2 阻害薬を休薬すること、SGLT2 阻害薬を服用中の心不全患者が緊急手術を受ける場合には、同薬の休薬についてリスクとベネフィットを十分に勘案して現場での判断を許容するよう提言されている。従って、心不全患者がシックデイなどで食事が摂れない場合においても、同様に SGLT2 阻害薬の一時休薬を検討すべきであると考えられる。ただし、SGLT2 阻害薬を休薬する場合には、休薬に伴う心不全増悪時も含め必要に応じて循環器専門医への紹介を考慮するなど、医師と十分な協議をおこなった上で指導することが求められる。

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation（22 年 7 月 26 日改訂）
- 2) Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee : Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada (2018)
- 3) Kidney Health Australia : Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care (2020)
- 4) UK Kidney Association : Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease (2021)
- 5) 日本腎臓学会：CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation（22 年 11 月 29 日策定）
- 6) 日本循環器学会・日本心不全学会：心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation（23 年 6 月 15 日策定）