



特集 糖尿病患者における感染症

III. 合併症と感染症, その治療について

# 糖尿病治療薬と感染症

## ～SGLT2阻害薬, DPP-4阻害薬を中心に～

海老原文哉, 浜田幸宏

東京女子医科大学病院 薬剤部

現在, 日本で上市されている糖尿病治療薬のなかで, 感染症の有害事象との関連性が散見される代表的な薬剤にはSGLT2阻害薬があり, 膀胱炎, 腎盂腎炎などの尿路感染症, 性器カンジダ症や細菌性陰症などの性器感染症, フルニエ壊疽の発症率を増加させることが報告されている。これは尿糖の増加によるものであると考えられているが, 尿路感染症においては因果関係が認められないとする報告もあり, 論文によって見解が異なっている。一方でDPP-4阻害薬の使用は上気道感染や鼻咽頭炎の発症を増加させるとされる。とくにSGLT2阻害薬においては感染症発症に伴う死亡例も報告されていることから, 尿路・性器感染症の特徴的な臨床症状や尿路・泌尿器系の器質的病変がないかを確認することが重要である。

### はじめに

糖尿病治療薬のなかで, 現在日本で使用可能な経口血糖降下薬は7系統に大別される。インスリン分泌促進系薬であるスルホニル尿素(SU)薬, 速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬), dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)阻害薬, インスリン抵抗性改善薬であるビグアナイド薬, チアゾリジン薬, さらにグルコース吸収遅延によって食後血糖を改善させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬, 腎臓でのグルコース再吸収を抑制しグルコース排泄を促進させるsodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)阻害薬がある。またインスリン以外の注射薬としてglucagon-like peptide 1 (GLP-1)受容体作動薬がある。このなかで, SGLT2阻害薬, DPP-4阻害薬と感染症発症との関連を中心に解説する。

### SGLT2阻害薬と感染症

2020年2月時点で, 日本で上市されているSGLT2阻害薬はイブラグリフロジン, ダバグリフロジン, ルセオグリフロジン, トホグリフロジン, カナグリフロジン, エンバグリフロジンの6種類である。SGLTはグルコースの再吸収を調節するトランスポーターで, SGLT2は腎近位尿細管に特異的に存在する。SGLT2阻害薬は, このトランスポーターを介した糖の再吸収を阻害することにより高血糖を改善する薬剤であるが, 糖の再吸収の阻害によって血中の糖濃度は低下する反面, 尿糖が増加することにより尿中の細菌が増殖する。この機序により尿路感染症の副作用が懸念され, メタ解析においてもSGLT2阻害薬と尿路感染症の関連が指摘されている<sup>1,2)</sup>。しかし, すべての臨床試験で尿路感染症の発症が上昇したわけではなく, 関連がないとする報告も多数あり, 現時点でSGLT2阻害薬が尿

表1 SGLT2阻害薬の尿路, 性器感染発現頻度(市販後1年間の調査)

薬剤名	イブラグリフロジン	ダバグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン	エンバグリフロジン
主な排泄経路	肝 (UGT2B7)	肝 (UGT1A9)	肝 (CYP3A4, UGT1A1など)	腎・肝 (CYP2C18など)	肝 (UGT1A9, 2B4)	腎・肝 (UGT2B7)
副作用発現総件数	4,945件	900件	732件	875件	325件	268件
尿路感染症	274件 ※女性が76% ※65歳以上が51%	63件	60件	80件	21件	19件
性器感染	462件 ※女性が80% ※65歳以上が45%	107件	73件	88件	34件	19件
好発した性別・年齢	●尿路感染:女性76%, 65歳以上が51% ●性器感染:女性80%, 65歳以上が45%	尿路感染, 性器感染 併せて女性が77%	尿路感染, 性器感染 併せて女性が77.7%, 65歳未満が67.7%	尿路感染, 性器感染 併せて女性が78%	尿路感染, 性器感染 併せて女性が70%, 60歳以上が65%	尿路感染, 性器感染 併せて女性が85%, 60歳以上が63%

各製薬企業のインタビューフォームまたは市販後1年後調査より作成

路感染症の危険因子であると断定できるまでには至っていない。しかしながら, 堀野は尿路感染症の診断基準が記載されていない膀胱炎と腎盂腎炎, urosepsisの発症とSGLT2阻害薬との関連性について, すべての論文で記載されているわけではなく, 糖尿病患者における尿路感染症発症の危険因子の偏りについて検討したうえで報告が少ないという問題点を指摘しており, 今後さらなる検討が必要であるとしている<sup>3)</sup>。その尿路感染症に関し, 重症度はそのほとんどが軽症から中等症であるが, 米国食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)は報告された尿路敗血症および腎盂腎炎で入院を要した19症例に基づき, SGLT2阻害薬の投与に伴う重篤な尿路感染症のリスク増大に関して警鐘を鳴らしている。

一方で, 性器感染症との関連においては, 一貫してその発症率が高くなることが報告されている<sup>4,5)</sup>。日本における各薬剤の市販後1年間の尿路感染症, 性器感染症の報告数を表1にまとめたが, 女性に多く, 高齢者に多いことがわかる。

他方では, 会陰部や肛門周囲に発赤, 腫脹, 疼痛, 皮膚壊死などの症状を呈する壊死性筋膜炎であるフルニエ壊疽との関連が報告されている。発生機序は明確にはなっていないものの, 皮膚外傷からの皮下組織への進展や尿路感染から筋膜面に沿った進展などが原因と考えられる。壊死組織は抗菌薬(薬剤)移行性が乏しいため, 治療は外科的デブリードマンが基本であり, 死亡例の報告もある重症感染症である。FDAからの報告では, 2013年3月1日から2019年1月31日の間にSGLT2阻害薬を投与された患者で, 55症例(男性39人, 女性16人)が発症し, うち

3人の死亡例があったと報告した<sup>6)</sup>。日本においても, 直近3年間でエンバグリフロジンによる因果関係が否定できない1例報告があり, 6薬剤すべての添付文書の改訂がなされた。また日本糖尿病学会より策定されている『SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation』<sup>7)</sup>において, 診断が遅れると死に至るリスクがあるため, 外陰部, 会陰部, 肛門周囲の発赤, 腫脹, 疼痛には注意を払い, フルニエ壊疽が疑われる場合には, 外科的な対応が可能な皮膚科医などに可及的すみやかにコンサルテーションすることが推奨されている。

最近の報告において, Daveらは2種類の大規模保険請求データベースを用い, SGLT2阻害薬と関連する重症尿路感染症のリスクをDPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬と比較するため, 2つのプロベンシティ・スコアマッチングコホート研究を設定した。主要評価項目は重症尿路感染症イベント(原発性の尿路感染, 尿路感染を伴う敗血症, または腎盂腎炎による入院)と定義した。副次的評価項目は外来で抗菌薬により治療された尿路感染とした。SGLT2阻害薬は, DPP-4阻害薬またはGLP-1受容体作動薬と比較して, 重症尿路感染のリスク増大と関連は認められなかったと報告している(ハザード比はそれぞれ0.98および0.72)(表2)<sup>8)</sup>。糖尿病患者は易感染性であり, 血糖コントロール不良症例では感染症が重症化し, 難治化することも少なくない。疾患自体が尿路・性器感染症の危険因子であり<sup>9)</sup>, SGLT2阻害薬との関連が報告によって異なる要因であると考えられる。今後, さらなる研究が望まれる。