

# SGLT2阻害薬と性器・尿路感染症

小川大輔 (おかやま内科 糖尿病・健康長寿クリニック院長)

臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR) の会員 (泌尿器科医師) より、「SGLT2阻害薬による臓器保護効果の期待が高まる一方、副作用のひとつである性器・尿路感染症が増加しており、処方医の認識が不十分ではないか」との意見が当機構に寄せられた。近年 SGLT2阻害薬の処方が増加しており、それに伴い外陰部感染症の頻度も増えているとの指摘であった。そこで、本稿では SGLT2阻害薬の副作用である性器・尿路感染症について概説したい。

## 1 SGLT2阻害薬の作用機序

腎臓における SGLT2の局在とブドウ糖再吸収の模式図を図1に示す。健常者では腎臓の糸球体で1日に約160gのブドウ糖が濾過されるが、近位尿細管の管腔側に存在する SGLT2によってその97%が再吸収され、残り3%のブドウ糖も下流の近位尿細管にある SGLT1により再吸収される<sup>1)</sup>。そのため、尿中に排泄されるブドウ糖はほぼ0%となる。

SGLT2阻害薬は近位尿細管の SGLT2によるブドウ糖の再吸収を阻害することにより血糖降下作用を発揮する。同時に尿中のブドウ糖濃度は上昇し、1日に約40~80gのブドウ糖が排泄されることになる<sup>1)</sup>。この尿中へのブドウ糖排泄増加が性器感染症や尿路感染症の誘因となり、また尿量の増加をきたすため、頻尿や多尿といった自覚症状の原因となる。

## 2 SGLT2阻害薬の適正使用に関するリコメンデーション

SGLT2阻害薬は日本では2014年から発売されているが、海外や発売前の臨床試験の段階からケトア

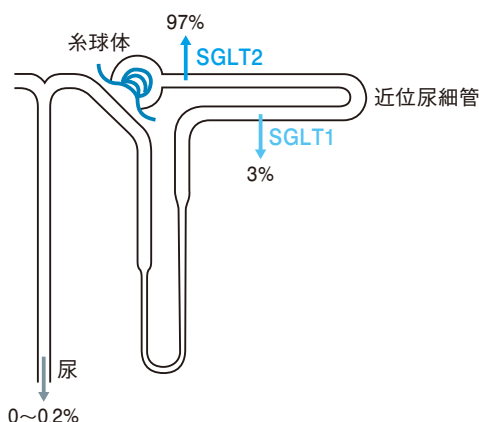


図1 腎臓における SGLT1 および SGLT2の局在とブドウ糖吸収率

糸球体で濾過されたブドウ糖の大半は近位尿細管の SGLT2により再吸収される (文献1より作成)

シドーシスや尿路感染症などの副作用が報告されており、発売直後の2014年6月に日本糖尿病学会から「SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が発表され、主に製薬会社を通じて適正使用に関する注意喚起がなされた<sup>2)</sup>。その後も数回の改訂が行われているが、糖尿病が専門ではない内科医にまで十分に浸透していない可能性がある。

この Recommendationには性器・尿路感染症以外に、ケトアシドーシスや重症低血糖など SGLT2阻害薬の副作用の事例や対策について解説されており、SGLT2阻害薬を処方する場合は必ず読んで理解しておく必要がある。Recommendationの一部を表1に示す。性器・尿路感染症についての記述は7と8である。

表1 SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation

1. 1型糖尿病患者の使用には一定のリスクが伴うことを十分に認識すべきであり、使用する場合は、十分に臨床経験を積んだ専門医の指導のもと、患者自身が適切かつ積極的にインスリン治療に取り組んでおり、それでも血糖コントロールが不十分な場合にのみ使用を検討すべきである。
2. インスリンやSU薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる(方法については下記参照)。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
3. 75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群(サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など)のある場合には慎重に投与する。
4. 脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じること。利尿薬の併用の場合には特に脱水に注意する。
5. 発熱・下痢・嘔吐などがあるときないし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。また、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。
6. 全身倦怠・悪心嘔吐・腹痛などを伴う場合には、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシス(euglycemic ketoacidosis; 正常血糖ケトアシドーシス)の可能性があるため、血中ケトン体(即時にできない場合は尿ケトン体)を確認するとともに専門医にコンサルテーションすること。特に1型糖尿病患者では、インスリンポンプ使用者やインスリンの中止や過度の減量によりケトアシドーシスが増加していることに留意すべきである。
7. 本剤投与後、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること。また、外陰部と会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)を疑わせる症状にも注意を払うこと。さらに、必ず副作用報告を行うこと。
8. 尿路感染・性器感染については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすること。

(文献2より引用、強調表記は著者変更)

### 3 SGLT2阻害薬の性器・尿路感染症のリスクに関する報告

SGLT2阻害薬の治験の段階から性器感染症(外陰部腔カンジダ症、包皮炎症など)、尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎など)が報告されている。全体として女性に多いが、男性でも報告されている。また、1型糖尿病の治験においても、性器感染症の明らかな増加が報告されている<sup>2)</sup>。

2019年5月にSGLT2阻害薬の添付文書が一部改訂され、「重要な基本的注意」の尿路感染、性器感染に関する記載の項に「外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)」に関する注意が、また、「重大な副作用」の項に「外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)」が追加された<sup>3)</sup>。

改訂の理由として、国内においてSGLT2阻害薬との因果関係が否定できない外陰部および会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)を認めた症例が報告されていること、海外においてSGLT2阻害薬服用後に当該事象を認めた症例が集積していること、WHO個別症例安全性報告グローバルデータベースを用いた不均衡分析において、複数のSGLT2阻害薬(ダバグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン)

でフルニエ壊疽または壊死性筋膜炎の副作用報告数がデータベース全体から期待される値より高いことが示されたが、他の糖尿病薬ではこのような傾向は示されていないこと、などが挙げられている<sup>4)</sup>。

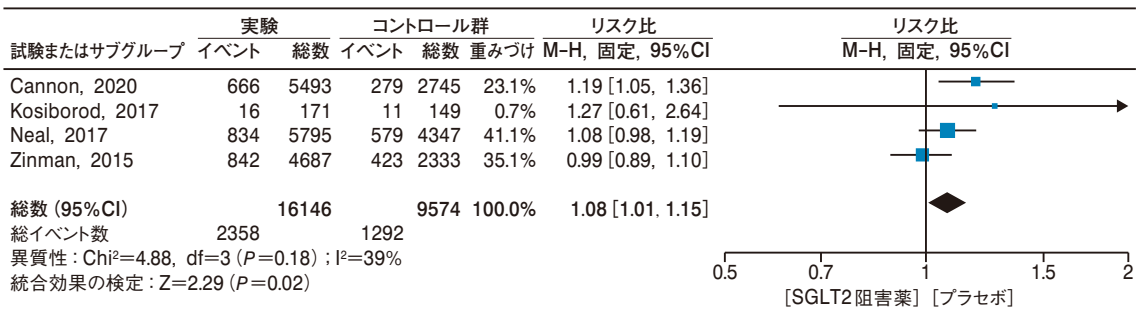
これまでに実施されたランダム化比較試験で、SGLT2阻害薬はプラセボと比較し性器・尿路感染症のリスクに差がないとの報告<sup>4)~6)</sup>や、米国で実施された前向きコホート研究で、SGLT2阻害薬はDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬と比較し、重症・軽症を含め尿路感染症のリスクに差がないとの報告もある<sup>7)</sup>。しかし、最近報告されたSGLT2阻害薬のメタ解析で、性器・尿路感染症がプラセボと比較しリスクが高いことが明らかとなった<sup>8)</sup>(図2)。

糖尿病の罹病期間や合併症など、試験の対象が異なるため一概に比較することはできないが、SGLT2阻害薬が性器・尿路感染症のリスクを上昇させる可能性がある以上、処方にあたっては注意する必要があることに変わりはない。

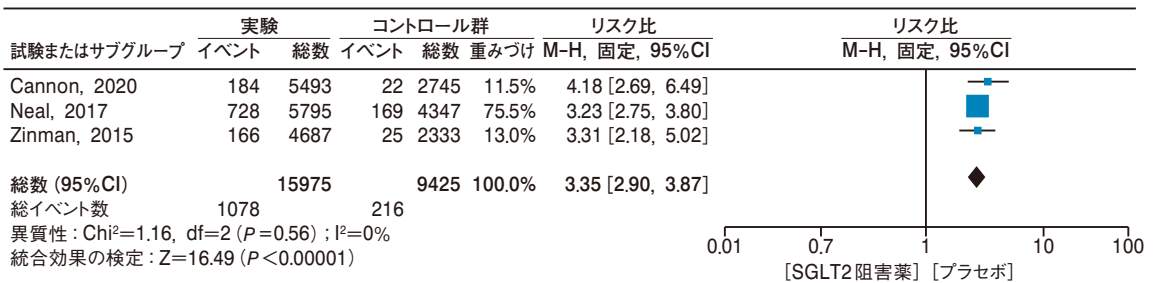
### 4 泌尿器科医からみたSGLT2阻害薬

性器感染症や尿路感染症の診療に携わる複数の泌尿器科医に、SGLT2阻害薬の副作用について率直な

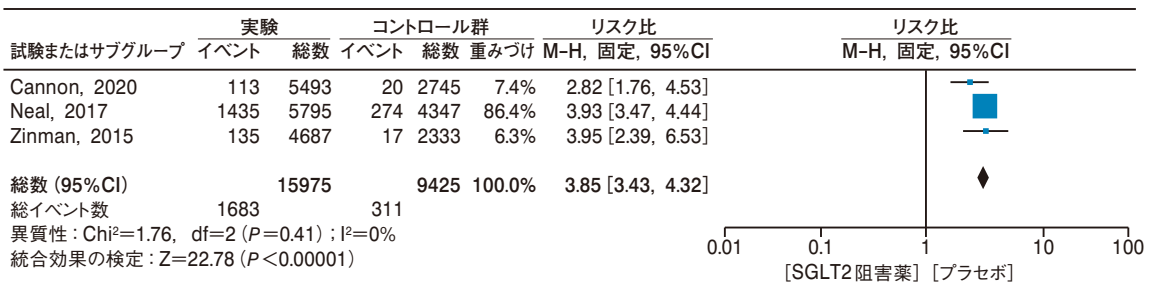
a



b



c



## 図2 SGLT2阻害薬の副作用に関するメタ解析

a: 尿路感染症, b: 性器感染症(男性), c: 性器感染症(女性)

プラセボと比較しSGLT2阻害薬は性器・尿路感染症のリスクが高い

(文献8より改変)

意見を伺ったところ、下記のような意見を得ることができた。

- SGLT2阻害薬による性器・尿路感染症については認識しており、膀胱炎や外陰部感染症の患者にはSGLT2阻害薬を服用しているか問診で確認している。ただ実際にはSGLT2阻害薬の開始時期がわからないことが多く、因果関係が不明のケースが多い。
- SGLT2阻害薬によると思われる性器・尿路感染症の患者は多くはないが、最近になり増加している印象がある。

- 未治療の糖尿病患者や、SGLT2阻害薬を内服していない糖尿病患者でも尿路感染症は多い。そのため、SGLT2阻害薬服用の有無にかかわらず、血糖コントロール不良(あるいは未治療)の患者に性器・尿路感染症が多く、血糖コントロールが良い患者では少ない。
- 泌尿器科の領域ではSGLT2阻害薬による性器・尿路感染症はトピックスにはなっていない。
- 尿路感染症の定義(前立腺炎や精巣上体炎を含むのか)、尿路感染症の診断基準(症候性か無症候性か、膿尿の有無など)は、統一されていないため有害事

象のひとつであることをまったく否定することはできない。

- 特に包皮は、排尿状態が影響する尿路感染症とは別で、包皮内に少量の高血糖の液体が浸透していることでリスクが上昇する可能性がある。
- SGLT2阻害薬は一般的な尿路感染症(膀胱炎や腎盂腎炎)のリスクを上昇させるとは言えない。ただし、糖尿病の状態や感染の種類(包皮は、前立腺炎、精巣上体炎)によっては、リスクは変わらない、とは言いきれない。
- SGLT2阻害薬を服用している外陰部感染症の患者の治療は、抗菌薬の処方とSGLT2阻害薬の中止である。さらに清潔を保つことも必要である。

### 5 SGLT2阻害薬の副作用を回避するために

SGLT2阻害薬を服用すると、前述の通り尿中のブドウ糖濃度が高くなる。そのため、もともと膀胱内あるいは外陰部に細菌が存在していれば増殖しやすくなると考えられる。SGLT2阻害薬による性器・尿路感染症を予防するために、性器・尿路感染症の症状をあらかじめ説明し、症状が出現した場合には速やかに主治医に相談するように指導することが大切である。また毎日入浴するなど、体を清潔に保つように日常生活の療養についても説明する必要がある。さらに、SGLT2阻害薬の処方前には検尿を行い、細菌尿の有無を確認することも重要である。

糖尿病診療では検尿を行う機会が多いので、糖尿病専門医はあらかじめ尿中の細菌が陽性の患者にはSGLT2阻害薬を処方しないことが多い。また、日本糖尿病学会のRecommendationを参考に、SGLT2阻害薬が不向きな患者には初めから処方していないので大きな問題にはなっていない。一方、検尿で細菌尿の有無を確認していない、あるいはRecommendationも考慮していない場合に、本来SGLT2阻害薬が不向きな患者にSGLT2阻害薬を処方してしまうことになるので、注意しなければならない。

### 6 おわりに：SGLT2阻害薬の適正使用へ

わが国でSGLT2阻害薬が発売されてから8年あま

り経過した。糖尿病専門医および泌尿器科医は、SGLT2阻害薬による性器感染症や尿路感染症について十分に認識している。一方、糖尿病を専門としていない内科医においてはSGLT2阻害薬の副作用に関する関心が低いことが懸念される。

SGLT2阻害薬による性器・尿路感染症を回避するために、日本糖尿病学会や糖尿病専門医は、今後もSGLT2阻害薬のメリットとデメリットについて、啓蒙活動を継続しなければならない。また、製薬会社は自社製品のプロモーションをするだけでなく、日本糖尿病学会のRecommendationも説明し、SGLT2阻害薬の適正使用への注意喚起を適宜図る必要がある。

#### 〈謝辞〉

本稿執筆にあたり、ご意見をいただいた先生方に感謝申し上げます(順不同)。

那須保友(岡山大学病院泌尿器科)、藤田竜二(腎・泌尿器科西川原クリニック)、井上雅(みやびウロギネクリニック)、野崎邦浩(腎・泌尿器科のぞきクリニック)、和田耕一郎(島根大学医学部附属病院泌尿器科)

#### 【文献】

- 1) Vallon V, et al:Diabetologia. 2017;60(2):215-25.
- 2) 日本糖尿病学会:SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2020年12月25日改訂.  
[http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content\\_id=48](http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=48)
- 3) 医薬品医療機器総合機構:ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害剤含有製剤の「使用上の注意」の改訂について. 2019年5月9日.  
<http://www.pmda.go.jp/files/000229296.pdf>
- 4) Zinman B, et al:N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
- 5) Neal B, et al:N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
- 6) Wiviott SD, et al:N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
- 7) Dave CV, et al:Ann Intern Med. 2019;171(4):248-56.
- 8) Zheng C, et al:Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):83.