

SGLT (Sodium-glucose cotransporter) 2 阻害薬内服中に 急性腎盂腎炎に伴う真菌性眼内炎を生じた 1 例

— SGLT2 阻害薬関連の尿路・性器感染症に対する当院での対応を含めて —

島根県立中央病院泌尿器科

杉谷 智之*・板倉 彩子・大島 勝太・川上 一雄・吉野 干城

(受付日: 2023 年 2 月 2 日, 受理日: 2023 年 5 月 23 日)

抄録:

SGLT (Sodium-glucose cotransporter) 2 阻害薬は近位尿細管においてグルコースの再吸収を阻害して尿糖排泄量を増加させる。本邦では 2014 年より糖尿病に使用されていたが、近年、慢性心不全、慢性腎不全へも適応が拡大されており、今後も処方数の増加が推測される。同薬の副作用に尿路・性器感染症が明記されているが、投薬中止の基準や具体的なフォロー方法が明らかではなく、この分野の unmet needs の一つである。今回 SGLT2 阻害薬内服中に生じた真菌感染症を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例は 77 歳、男性。20XX 年 8 月に発熱、体動困難で救急外来を受診した。併存疾患として 2 型糖尿病がみられた。精査にて急性腎盂腎炎と診断し、抗菌療法を開始した。SGLT2 阻害薬であるイプラグリフロジンは入院時より中止し、インスリン管理とした。第 5 病日に尿および血液培養から *Candida glabrata* が検出され、抗真菌薬を開始した。真菌血症のため眼科へ紹介し、真菌性眼内炎の診断に至った。その後、治療継続により眼内所見は改善し、第 42 病日に退院となった。

尿路感染症および壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）などの性器感染症は SGLT2 阻害薬使用との関連が認められており、泌尿器科医は同薬の泌尿器科的リスクについて深く認識しておくべきだと考える。

(西日泌尿. 85: 400-404, 2023)

キーワード: SGLT2 阻害薬, 尿路感染症, *Candida glabrata*, 真菌性眼内炎

緒 言

糖尿病は尿路・性器感染症の危険因子であることが知られている。SGLT2 阻害薬は近位尿細管でグルコースの再吸収を阻害し、尿糖排泄量を増大させ、血糖値を低下させる。同薬は 2014 年 4 月に 2 型糖尿病に対して保険収載された。尿中糖濃度上昇による細菌・真菌の増殖などが推測され、いくつかの臨床試験で尿路・性器感染症の発症率上昇が報告されている¹⁾。2022 年 7 月改訂の日本糖尿病学会による SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation においても尿路・性器感染症と

同薬使用との関連性について明記されている。また、2018 年 12 月に 1 型糖尿病、2020 年 11 月に慢性心不全、2021 年 9 月に慢性腎不全に適応拡大しており、今後も処方数の増加が予想される。

今回我々は、SGLT2 阻害薬内服中に生じた真菌感染症を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 77 歳、男性

主訴 発熱、体動困難

家族歴 特記事項なし

既往歴 糖尿病、膀胱癌（経尿道的膀胱腫瘍切除術）、前立腺肥大症、高血圧症、正常圧水頭症

内服歴 近医内科よりシロドシン、アムロジピンベシル酸塩、酸化マグネシウム、ビルダグリブチン、メトホ

* 〒693-8555 島根県出雲市姫原町 4 丁目 1 番地 1
TEL 0853-22-5111, FAX 0853-21-2975

ルミン塩酸塩, イブラグリフロジン

現病歴 20XX 年 8 月に発熱, 体動困難で当院救急外来を受診。

初診時現症 身長 163.5 cm, 体重 73.2 kg, 体温 38℃, 血圧 131/65 mmHg, 脈拍 90 bpm, 呼吸数 22 回, SpO₂ 96%, GCS 3-5-6, CVA 叩打痛: 右 (+) / 左 (-)

検査所見 (血液検査) WBC 9780 / μ l, RBC 454 万 / μ l, Hb 13.8 g/dl, Ht 40.7%, PLT 12.2 万 / μ l, CRP 11.5 mg/dl, T-Bil 1.3 mg/dl, ALB 3.6 mg/dl, AST 15 U/L, ALT 14 U/L, LDH 230 U/L, BUN 24.7 mg/dl, Cre 1.14 mg/dl, Na 136.7 mmol/L, K 4.4 mmol/L, Cl 104.9 mmol/L, 血糖 309 mg/dl

(尿検査) 尿比重 1.029, 糖定性 4+, RBC 1-4/HPF, WBC 30-49 /HPF, 細菌 1+, 酵母様真菌 2+

(動脈血ガス) PH 7.436, pCO₂ 28.4 mmHg, HCO₃⁻ 18.8 mmol/L

CT 所見 右腎周囲脂肪組織濃度上昇, 右腎腫大

入院後経過 入院時よりセフメタゾールで治療を開始し, SGLT2 阻害薬であるイブラグリフロジンは中止とした。内分泌代謝科に血糖コントロールを依頼し, インスリン対応となった (Fig. 1)。第 5 病日に尿および血液培養にて *Candida glabrata* を検出し, ミカファンギン投与を開始した。真菌血症であったため眼科へ紹介したところ, 眼底に小円形の滲出斑を認め, 両側真菌性眼内炎の診断となった (Fig. 2)。第 12 病日, 血液培養の

再検査で陰性, 心臓超音波検査で異常のないことを確認した。眼内移行性の観点から Infection Control Team (ICT) よりアムホテリシン B が推奨され, 変更後, 第 36 病日に眼内炎所見は消失し, 第 42 病日に退院となった。退院後もイブラグリフロジンは中止を継続している。

考 察

糖尿病の成書には, 糖尿病患者の尿路感染症が増加する理由として, ①尿路上皮への細菌の接着増加, ②好中球の走化性, 貪食性, 殺菌能の低下, ③神経因性膀胱による尿閉や残尿の増加, ④尿糖による細菌環境の最適化などが挙げられている²⁾。SGLT2 阻害薬内服での尿中糖濃度上昇による細菌・真菌の増殖などが推測され, 他の糖尿病薬と比較し, 尿路・性器感染症は増加が懸念されていた。日本糖尿病学会の SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2022 年 7 月 26 日改訂) では「尿路・性器感染症は治験の時から SGLT2 阻害薬使用と関連が認められており, 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。これまで多数例の尿路感染症, 性器感染症が報告されており, 質問紙の活用を含めて適宜問診・検査を行って, 発見に努めること」と尿路感染症および壊死性筋膜炎 (フルニエ壊疽) などの性器感染症の早期発見, 対応を促している。

Vasilakou ら¹⁾ が報告した 2013 年のメタ解析では

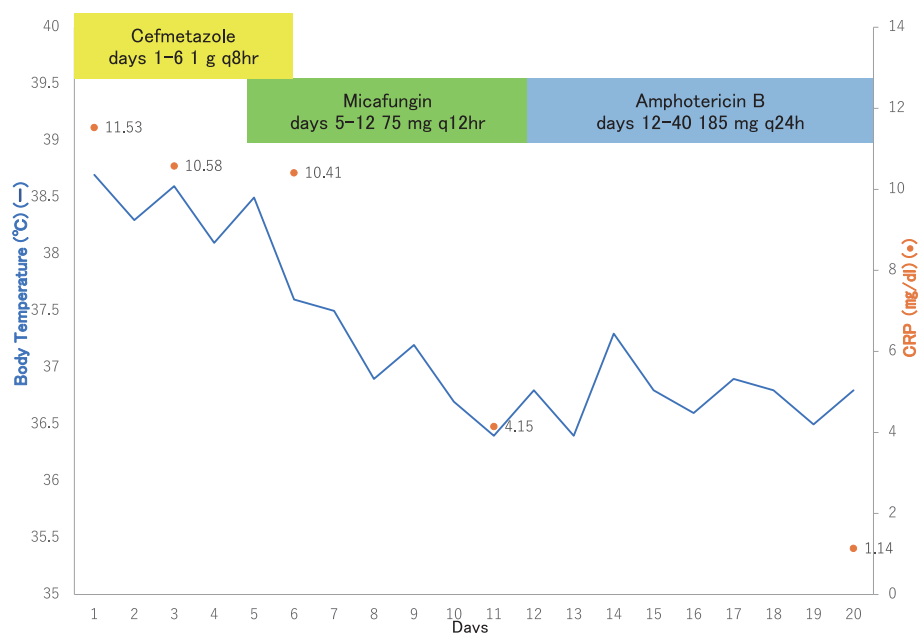


Fig. 1 Clinical course.

SGLT2 阻害薬が糖尿病薬としての有用性を示した一方で、尿路感染症の発症率について、プラセボ群と比較しオッズ比 1.34, 他の糖尿病治療薬と比較しオッズ比 1.42 と尿路感染症の発症率上昇が観察された。さらに SGLT2 阻害薬内服で尿路感染症をきたした患者に対して再投与した際の再発率が 28.2% と高値であったと Lin ら³⁾ が報告している。しかし、Dave ら⁴⁾ は大規模なコホート研究で 2 型糖尿病の治療目的に SGLT2 阻害薬を投与した患者群に対して DPP-4 阻害薬または GLP-1 作動薬を投与した患者群を比較対象とし、主要評価項目を重症尿路感染イベントとして検討したところ、ハザード比がそれぞれ 0.98 と 0.72 で尿路感染症のリスクは増加しないと報告した。ただし、この研究では慢性腎不全、前立腺肥大症、神経因性膀胱、尿路結石を含む上部尿路閉塞、膀胱尿管逆流症、尿道カテーテル留置、尿路感染既往などの尿路感染リスクが高い患者を除外しており、試験の参加対象と実臨床における投薬対象との間に乖離を感じざるを得ない。自験例も経尿道的手術歴があり、前立腺肥大症で内服加療中であったため、尿路感染リスクは高いと考えられた。

また、日本腎臓病学会の CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (策定 2022 年 11 月 29 日) でも尿路・性器感染症に言及されており、Group NDoPHRS の報告で、CKD 患者への SGLT2 阻害薬投与は、尿路感染症の相対リスク 1.08 [95% CI 1.02 ~ 1.15], 性器感染症の相対リスク 3.57

[95% CI 3.14 ~ 4.06] とリスクを増大させた⁵⁾。糖尿病非合併 CKD 患者においても、投与前に尿路感染症を伴う場合は SGLT2 阻害薬の投与を控えることも検討すると記載されている。また慢性心不全に対して投与した EMPEROR - Reduced 試験における日本人集団の解析でも尿路感染症の発生率はプラセボ群 0.8%, エンバグリフロジン群は 4.9% とリスクを増大させている⁶⁾。糖尿病以外の基礎疾患に対する投与でもリスクを増加させる結果となっている。

真菌感染症に関しては、SGLT2 阻害薬であるエンバグリフロジンを様々な用量で服用した患者を対象とした無作為化プラセボ対照試験において、尿中グルコース濃度は 30 g/L であり、カンジダ種を含む酵母の培養に適したサブロー寒天培地とほぼ同等の糖濃度であった⁷⁾。2 型糖尿病患者では生殖器にカンジダ属菌が定着している可能性が高いとされ⁸⁾、現在多くのシステマティックレビューやメタ解析で真菌感染症のリスクがプラセボ群や他の血糖降下剤と比較し、4 ~ 8 倍高いことが示されており⁹⁻¹⁴⁾、Bartolo ら¹⁵⁾ も SGLT2 阻害薬を内服していた泌尿器領域の基礎疾患を有する患者のカンジダ血症 2 例 (1 例目は腎盂結石、膀胱憩室を有しており、2 例目は前立腺肥大症、膀胱憩室を有していた。) について報告し、尿路・性器感染症リスクが高い患者への投与に関して慎重に行う必要があると述べている。

カンジダ血症は死亡率 29 ~ 47% と非常に高いとされており¹⁶⁾、治療に関してカンジダ症の診断治療のチェックリストである ACTIONs Bundle を遵守することがガイドライン¹⁷⁾ で推奨されている。また、カンジダ性眼内炎の合併率は 19.5 ~ 29.5% と高く、そのうち 1 ~ 2% は失明、視力低下の合併を有する¹⁸⁾。自験例では眼症状はなかったが、血液培養陽性から眼科診察を依頼した。症状がなくとも血液培養陽性から 1 週間のところで眼科診察が推奨されている¹⁷⁾。また当初、眼内移行性が低いミカファンギンで治療を開始していたため、眼内移行性の高い抗真菌薬への変更が必要であった。治療期間は画像所見、眼内所見を含め、血液培養陰性から 2 週間以上が推奨されており¹⁹⁾、眼内病変消失までアムホテシリン B を投与した。

自験例と同様、臨床の現場では非泌尿器科医による尿路感染リスク因子を考慮しての SGLT2 阻害薬投与可否の検討は経験からもほぼ行われていないのが現状と推測する。今後、尿路感染リスク因子を有する症例も含めて行われる実臨床を反映した無作為比較試験の実施が待たれる。

尿路感染症を念頭においた投薬不可の症例条件、治療

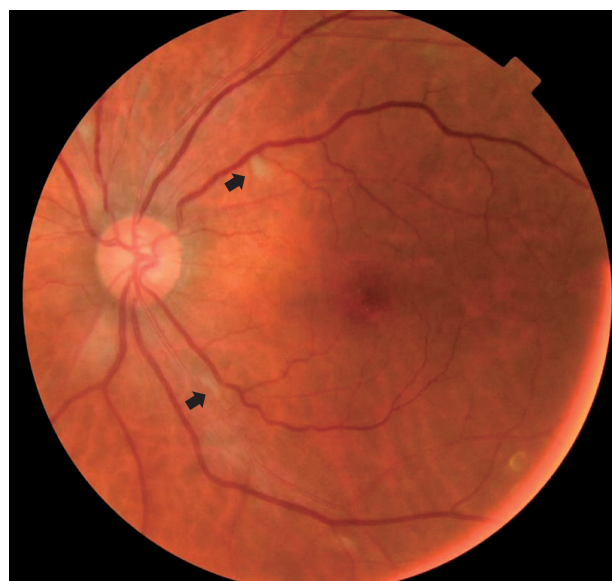


Fig. 2 Funduscopy examination of the left eye revealed small circular exudate (arrow) on the fundus.

中の投薬中止条件および定期検査項目についてはガイドラインなどでも具体的な明示がないのが実状であり、この分野における喫緊の unmet needs の一つと言える。当院でも SGLT2 阻害薬内服中の尿路感染について重症例を含め多数経験しており、手探りではあるが処方科に対しては尿沈渣による膿尿の評価を依頼している。具体的には初めから膿尿がある症例には投薬を避けて頂くこと、投薬中は尿沈渣を定期的の実施して頂き、膿尿が出現すれば投薬中止、変更をお願いしている。前述したように明確な基準がないため、上記のように対応しているのが現状であるが当院の方法が最良であるとは考えていない。SGLT2 阻害薬は非泌尿器科で扱う薬剤であり、泌尿器科医への情報提供も皆無に近い状況と推測される。尿路感染症およびフルニエ壊疽などの性器感染症に關与しう同薬の泌尿器科医に対する周知および注意喚起は極めて重要と思われる。SGLT2 阻害薬関連の尿路・性器感染症に關しては、さらなる適正な試験に基づいた投薬開始の基準、投薬中の薬剤中止の基準および定期検査項目などの unmet needs が明確になることを期待したい。

そのほか泌尿器科的な関連事項として、同薬は尿糖排泄量を増加させ、常に高比重尿となるため、尿比重に基づいた水分摂取状況の予測が完全に不可能になること、浸透圧利尿による頻尿などが考えられる。

結 語

SGLT2 阻害薬内服中の急性腎盂腎炎、真菌血症、両側真菌性眼内炎の 1 例を経験した。我々が調べ得た限り、SGLT2 阻害薬内服中の真菌性腎盂腎炎は本邦では自験例が 2 例目であった。SGLT2 阻害薬関連の尿路・性器感染症の症例数は適応拡大により今後も増加することが想像に難くない。尿路感染症およびフルニエ壊疽などの性器感染症に關与しう SGLT2 阻害薬の泌尿器科医に対する周知および注意喚起は極めて重要と思われ、深く念頭に置いておく必要があると考える。

本論文の要旨は、第 135 回 日本泌尿器科学会山陰地方会において発表した。

文 献

- 1) Vasilakou, D. et al.: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **159**: 262-274, 2013.
- 2) Cockram, C. and Lee, N.: Diabetes and infec-

- tions. In Holt R, Cockram C, et al.: *Textbook of diabetes*, 4th ed. Wiley-Blackwell. pp. 835-847, 2010.
- 3) Lin, Y. H. et al.: Risk factors of first and recurrent genitourinary tract infection in patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors: A retrospective cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **186**: 109816, 2022.
- 4) Dave, CV. et al.: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* **171**: 248-256, 2019.
- 5) Group NDoPHRS.: Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* **400**: 1788-1801, 2022.
- 6) Packer M. et al.: Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J. Med.* **383**: 1413-1424, 2020.
- 7) Heise, T. et al.: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* **15**: 613-621, 2013.
- 8) Hirji, I. et al.: Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J. Diabetes Complications.* **26**: 513-516, 2012.
- 9) Monami, M. et al.: Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* **16**: 457-466, 2014.
- 10) Zaccardi, F. et al.: Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* **18**: 783-794, 2016.
- 11) Storgaard, H. et al.: Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One.* **11**: e0166125, 2016.
- 12) Zheng, S. L. et al.: Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Pepti-

- dase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. **319**: 1580–1591, 2018.
- 13) Perkovic, V. et al.: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **380**: 2295–2306, 2019.
 - 14) Wiviott, S. D. et al.: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **380**: 347–357, 2019.
 - 15) Bartolo, C. et al.: Bittersweet: infective complications of drug-induced glycosuria in patients with diabetes mellitus on SGLT2-inhibitors: two case reports. *BMC Infect. Dis.* **21**: 284, 2021.
 - 16) Wisplinghoff, H. et al.: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* **39**: 309–317, 2004.
 - 17) 日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会編: 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013. 春恒社, 東京, 2013.
 - 18) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画, 東京, 2014.
 - 19) Puig-Asensio, M. et al.: Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* **20**: 245–254, 2014.

FUNGAL ENDOPHTHALMITIS ASSOCIATED WITH ACUTE PYELONEPHRITIS WHILE TAKING SGLT (SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER) 2 INHIBITOR: A CASE REPORT

TOMOYUKI SUGITANI, AYAKO ITAKURA, SHOTA OSHIMA,
KAZUO KAWAKAMI AND TATEKI YOSHINO

Department of Urology, Shimane Prefectural Central Hospital, Shimane, Japan

Abstract :

SGLT (sodium-glucose cotransporter) 2 inhibitors enhance urinary glucose excretion by inhibiting glucose reabsorption in the proximal renal tubule. In Japan, it has been administered for diabetes since 2014. Recently, the indication has been expanded to include chronic heart failure and chronic renal failure, and the number of prescriptions will be expected to increase in the future. Although urinary tract and genital tract infections are listed as adverse events of SGLT2 inhibitors, the discontinuation criteria of the drug and optimal follow-up methods are not still clear. Consequently, these are unmet needs within this field. We herein report a case of fungal infection which occurred while the patient was taking a SGLT2 inhibitor.

A 77-year-old male with type 2 diabetes mellitus was admitted to our hospital in August 20XX complaining of fever and immobility. On the basis of further examination, he was diagnosed with acute pyelonephritis and underwent antibacterial therapy. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, was changed to insulin on admission day. Since *Candida glabrata* was detected in urine and blood cultures on the fifth day, antifungal therapy was added as antibacterial management. He was introduced to the ophthalmology department due to fungemia, and was diagnosed with fungal endophthalmitis. Due to an improvement of intraocular findings, the patient was discharged on the 42nd day after admission. Because urinary tract infections and genital infections such as necrotizing fasciitis (Fournier's gangrene) have been reported to be associated with SGLT2 inhibitors, urologists need to keep in mind the urological risks of SGLT2 inhibitors.

(Nishinohon J. Urol. **85**: 400–404, 2023)

key words: SGLT2 inhibitor, urinary tract infection, *Candida glabrata*, fungal endophthalmitis