

SGLT-2阻害薬は重症尿路感染症の リスクを高めるのか？

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and
the risk of severe urinary tract infections.

東京医科歯科大学病院 総合診療科

作成：関口 大樹

監修：山田 徹

症例 81歳女性

【主訴】 発熱、呼吸困難

【現病歴】 高血圧症、2型糖尿病、慢性心不全があり、ADL自立した81歳女性。発熱と呼吸困難で救急搬送され、精査の結果、急性腎盂腎炎、心不全増悪による呼吸不全の診断で入院となった。

【経過】 急性腎盂腎炎は抗菌薬投与で、心不全に対してはNPPV装着と硝酸薬持続静注で治療し、状態は安定した。

症例 81歳女性

状態安定後の心エコーの結果、EF 60%でありHFpEFと診断した。

HFpEFの長期予後改善にエビデンスのあるSGLT-2阻害薬の導入を検討した。

ただし今回、急性腎盂腎炎をきたしたことから、SGLT-2阻害薬による尿路感染症発症リスク増加の可能性が懸念された。

Clinical Question :

SGLT-2阻害薬は尿路感染症リスクを高めるのか？

EBMの実践 5 Steps

- Step 1 疑問の定式化 (PICO)
- Step 2 論文の検索
- Step 3 論文の批判的吟味
- Step 4 症例の適応
- Step 5 Step 1-4の見直し

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化（PICO）

P： 2型糖尿病患者

I： SGLT-2阻害薬

C： その他の糖尿病治療薬

O： 尿路感染症の発症

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 2 論文の検索

Pubmedで下記のように検索した（5年以内）

sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor* [Title]

AND urinary tract infection* [Title]

AND diabetic patient*

7件中5件目の後ろ向きコホート研究の論文を読むことにした

Step 2 論文の検索

ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections

A Population-Based Cohort Study

Chintan V. Dave, PharmD, PhD; Sebastian Schneeweiss, MD, ScD; Dae Kim, MD, MPH, ScD; Michael Fralick, MD, SM; Angela Tong, MS; and Elisabetta Patorno, MD, DrPH

Ann Intern Med. 2019;171:248-56.

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

論文の背景

- ・ SGLT-2阻害薬は近位尿細管でのブドウ糖再吸収を抑制することで血糖値を低下させるだけでなく、心血管イベントの発症率と死亡率を減少させることがランダム化比較試験でも示されている。

N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.

- ・ 一方で、SGLT-2阻害薬は尿糖を増加させ、尿糖は細菌増殖の基質となりうるため、**尿路感染症のリスク増加につながる可能性がある。**

Int J Antimicrob Agents. 2002 Jun;19(6):539-45.

- ・ SGLT-2阻害薬市販後の有害事象報告に基づき、2015年にアメリカ食品医薬品局（FDA）は**重症尿路感染症**の警告を追加した。

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sodium-glucose-cotransporter-2-sglt2-inhibitors>

論文の背景

- ・ SGLT-2阻害薬による性器感染症の発症リスク上昇は一貫して示されているが、**尿路感染症の発症リスクとの関連は明らかではなく、以前のメタ解析でも一貫した結果は得られていない。**

Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):434-438.

Ann Intern Med. 2013 Aug 20;159(4):262-74.

- ・ さらに、72の臨床試験のメタ解析では、SGLT-2阻害薬によって尿路感染症による敗血症をきたした割合は1000人あたりわずか0.67件と非常にまれなイベントであった。

Acta Diabetol. 2018 May;55(5):503-514.

この研究の目的

米国大規模データベースを利用し、
糖尿病患者へのSGLT-2阻害薬の開始が、他の糖尿病治療薬の
開始と比較して、重症尿路感染症の発症リスクを増加させるか
どうかを評価すること。

論文のPICO

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

P：2型糖尿病の患者

I：SGLT-2阻害薬で治療開始した群

C：DPP-4阻害薬またはGLP-1受容体作動薬で治療開始した群

O：重症尿路感染症の発症

論文のPatient

Inclusion criteria

- ・ 2013年3月～2015年9月
- ・ 米国健康保険加入者データベースに登録された人のうち、
新規で糖尿病治療薬を開始した18歳以上の2型糖尿病の患者
(治療開始前180日間に対象薬を使用していない)

Exclusion criteria

- ・ ナーシングホームやホスピスの利用者、1型糖尿病、妊娠糖尿病、
悪性腫瘍、HIV、腎不全の患者

論文のOutcome

Primary Outcome

下記を複合した重症尿路感染症(UTI)イベント

- ・ 初発のUTIによる入院
- ・ UTIと敗血症による入院
- ・ 腎盂腎炎による入院

論文のOutcome

エンドポイント

- ・ 研究期間終了予定日（2015年9月30日）
- ・ 治療薬の変更
- ・ 治療の中止（連続30日以上薬剤治療を中止した場合）
- ・ 医療または薬局の資格終了（保険適用範囲の変更など）
- ・ Outcomeの発生

倫理的配慮

Brigham and Women's Hospitalの治験審査委員会の承認を受けている

研究デザインの確認

後ろ向きコホート研究である

	コホート研究	ランダム化比較試験
研究対象患者	多様な患者	厳選された患者
介入の割付	医療者または患者が決定	ランダム
結果	介入後に決定することも可能 まれなイベントも対象にできる	介入前に決定
観察期間	多くは遡及研究 長期観察も可能	短期間のことが多い
解析	交絡因子の対処のため多変量 解析が必要になることが多い	比較的シンプル

コホート研究チェックリスト

1. どのような比較がなされているか
2. 比較は臨床的な意義があるか
3. 選択バイアスとなりうる因子は何か
4. 交絡を同定する努力はされているか
5. 比較対照群における交絡の分布に関する情報はあるか
6. 解析方法は正確に記載されているか
7. 結果は妥当か

1. どのような比較がなされているか

- ・ SGLT-2阻害薬を開始した患者と、非グリフロジン製剤を開始した患者で比較することにした
コホート1：SGLT-2阻害薬 vs DPP-4阻害薬
コホート2：SGLT-2阻害薬 vs GLP-1受容体作動薬
- ・ 91項目の共変数を用いた傾向スコアがマッチする患者の組み合わせをコホートに組み入れた
- ・ 多変量解析を用いてリスク因子を調整している

1. どのような比較がなされているか

Primary Outcome

重症尿路感染症の発症（以下の複合）

- ・ 初発のUTIによる入院
- ・ UTIによる敗血症での入院
- ・ 腎盂腎炎での入院

Secondary Outcome

あらゆるUTI関連の入院、外来でのUTI治療

1. どのような比較がなされているか

ベースライン共変数はコホート登録前の 180 日間に測定

- ・ 人口統計上の変数 (年齢、性別など)
- ・ 糖尿病の細小血管障害や大血管障害 (糖尿病性神経障害、心筋梗塞など)
- ・ インスリンやその他の糖尿病治療
- ・ 尿路感染症の危険因子 (経口ステロイド、広域抗菌薬、真菌感染症歴、抗リウマチ薬の使用など)
- ・ 併存疾患 (慢性閉塞性肺疾患など)
- ・ フレイル指数
- ・ 医療利用の指標 (救急外来受診数など)
- ・ 健康ユーザーのマーカー (予防接種など)

2. 比較は臨床的な意義があるか

死亡率といったハードエンドポイントではないが
重症尿路感染症の発症は臨床的に重要なアウトカムである

3. 選択バイアスとなりうる因子は何か

後ろ向き研究であり、選択バイアスは避けられない
どちらの糖尿病治療薬を選択するかは主治医の方針による

このため、両群を91項目の因子で調整している

アウトカムについてもロジスティック回帰モデルを用いて
他のリスク因子の調整を行っている

4. 交絡を同定する努力はされているか

UTIに関連しそうな91項目の共変数が事前に検討され、
両群でマッチしている

5. 両群の交絡の分布に関する情報はあるか

Table1にまとめられている

Table 1. Selected Pooled Baseline Characteristics After Propensity Score Matching*						
Characteristic	SGLT-2 vs. DPP-4 Inhibitors (Cohort 1)			SGLT-2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists (Cohort 2)		
	SGLT-2 (n = 61 876)	DPP-4 (n = 61 876)	Standardized Difference, %	SGLT-2 (n = 55 989)	GLP-1 (n = 55 989)	Standardized Difference, %
Male sex, n (%)	33 502 (54.1)	33 645 (54.4)	0.5	27 686 (49.4)	27 715 (49.5)	0.1
Mean age (SD), y	54.7 (9.9)	54.7 (10.2)	0.2	54.5 (10.1)	54.4 (10.1)	1.4
Diabetic severity						
Ocular complications, n (%)	2469 (4.0)	2453 (4.0)	0.1	2519 (4.5)	2466 (4.4)	0.5
Neurologic complications, n (%)	4567 (7.4)	4634 (7.5)	0.4	5126 (9.2)	5093 (9.1)	0.2
Other or unspecified complications, n (%)	4292 (6.9)	4235 (6.8)	0.4	4381 (7.8)	4392 (7.8)	0.1
Mean hemoglobin A _{1c} level (SD), %†	8.8 (1.8)	8.8 (1.9)	0.1	8.7 (1.8)	8.8 (1.9)	0.1
Antidiabetic therapy, n (%)						
Metformin	48 319 (78.1)	48 480 (78.4)	0.6	42 599 (76.1)	42 586 (76.1)	0.1
DPP-4 inhibitors	—	—	—	17 046 (30.4)	17 113 (30.6)	0.3
GLP-1 agonists	4915 (7.9)	4270 (6.9)	4.0	—	—	—
Insulin	12 067 (19.5)	11 838 (19.1)	0.9	18 237 (32.6)	18 117 (32.4)	0.5
Sulfonylureas	22 052 (35.6)	22 208 (35.9)	0.5	20 850 (37.2)	20 720 (37.0)	0.5
Risk factors for UTI, n (%)						
Use of broad-spectrum antibiotics	14 487 (23.4)	14 393 (23.3)	0.4	13 648 (24.4)	13 489 (24.1)	0.7
Use of oral steroids	6353 (10.3)	6263 (10.1)	0.5	5796 (10.4)	5833 (10.4)	0.2
Use of nonbiologic DMARDs	519 (0.8)	509 (0.8)	0.2	473 (0.8)	481 (0.9)	0.2
Use of biologic DMARDs	381 (0.6)	389 (0.6)	0.2	386 (0.7)	391 (0.7)	0.1
Mycotic infections	3402 (5.5)	3377 (5.5)	0.2	3453 (6.2)	3439 (6.1)	0.1
	Value			Value		
Propensity score diagnostics						
AUC						
Optum	0.52			0.51		
MarketScan	0.52			0.51		
Average standardized difference, %	0.4			0.3		

6. 解析方法は正確に記載されているか

- ・ 記載されている
- ・ 両群をマッチした上で、多変量解析（ロジスティック回帰モデル）による解析がされている
- ・ SGLT-2群の非グリフロジン群に対するリスクを算出するためにCox比例ハザードモデルを用いて解析した

7. 結果は妥当か

Table 2. Risk for a Severe UTI Event Associated With SGLT-2 Inhibitors Before and After Propensity Score Matching*

Variable	Before Propensity Score Matching				After Propensity Score Matching			
	SGLT-2 vs. DPP-4 Inhibitors (Cohort 1)		SGLT-2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists (Cohort 2)		SGLT-2 vs. DPP-4 Inhibitors (Cohort 1)		SGLT-2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists (Cohort 2)	
	SGLT-2 (n = 86 665)	DPP-4 (n = 136 741)	SGLT-2 (n = 107 278)	GLP-1 (n = 67 882)	SGLT-2 (n = 61 876)	DPP-4 (n = 61 876)	SGLT-2 (n = 55 989)	GLP-1 (n = 55 989)
Pooled								
Events, n	89	206	112	112	61	57	73	87
Mean follow-up, d	202	236	202	205	204	190	221	191
Incidence rate†	1.86	2.33	1.89	2.93	1.76	1.77	2.15	2.96
HR (95% CI)‡	0.80 (0.63-1.03)		0.63 (0.48-0.82)		0.98 (0.68-1.41)		0.72 (0.53-0.99)	

SGLT-2群はDPP-4群と比べハザード比0.98(95%CI:0.68-1.41)

で有意差はなかった

SGLT-2群はGLP-1群と比べハザード比0.72(95%CI:0.53-0.99)

でSGLT-2群の方が減少した

7. 結果は妥当か

Table 3. Risk for Secondary Outcomes Associated With SGLT-2 Inhibitors in a Propensity Score-Matched Analysis*

Outcome	HR (95% CI) for SGLT-2 vs. DPP-4 Inhibitors (Cohort 1)	HR (95% CI) for SGLT-2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists (Cohort 2)
Primary outcome†	0.98 (0.68-1.41)	0.72 (0.53-0.99)
Individual components of the primary outcome		
Hospitalizations with sepsis and UTI	1.11 (0.68-1.82)	0.54 (0.36-0.82)
Hospitalizations with pyelonephritis	0.74 (0.45-1.21)	0.65 (0.42-1.00)
Primary UTI hospitalizations	0.81 (0.46-1.43)	0.86 (0.52-1.43)
Other secondary outcomes		
UTI hospitalizations‡	0.68 (0.54-0.87)	0.78 (0.62-0.99)
Treated outpatient UTIs§	0.96 (0.89-1.04)	0.91 (0.84-0.99)

Secondary Outcome : SGLT-2群は対照薬と比較して
あらゆるUTI関連入院はSGLT-2群の方が減少した
外来でのUTI治療の発症リスクを増加させなかった
※ただしSecondary Outcomeとしての結果である

Limitation

- ・ランダム化がないため残留交絡の影響を受けやすくなる
- ・治療開始前180日より以前に治療を受けていた可能性があった
- ・健康保険加入集団（米国人口の約55%）に限定されていた
- ・研究対象外の患者には一般化できない（UTI高リスクやUTIの既往歴のある患者など）

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

研究患者と自分の患者との相違

- ・ 当該症例は2型糖尿病で今回新規の尿路感染症での入院
- ・ Exclusion criteriaに該当はなく、研究患者との相違はない

本研究結果を適応してもよい患者層

患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか

死亡率といった最重要アウトカムに対しての考慮はないが、
重症尿路感染症といった患者の予後に影響をもたらす重要な
アウトカムは考慮されている

見込まれる治療の利益は考えられる害やコストに見合うか

SGLT-2阻害薬は血糖降下作用だけでなく、血圧などの心臓代謝マーカーに有益な効果を発揮し、ランダム化比較試験と非実験的研究の両方で心血管イベントと死亡率を減少させることが実証されており、患者にとって十分な利益をもたらす

本研究の臨床への一般的適応

- ・ SGLT-2阻害薬は他の糖尿病治療薬と比較して、重症UTIおよび非重症UTIの発症リスクを増加させないことが示された
- ・ 以前のRCTにおいて矛盾する結果が生じた要因として、無症候性細菌尿も対象患者に含めていた可能性が考えられた
- ・ 血糖、血圧、体重、心不全、心血管疾患、腎機能など様々な健康パラメーターに対する利点を考慮すると、日常診療においてSGLT-2阻害薬の使用するかどうかを決める際には、UTIリスク以外の要因も考慮して処方を検討すべきである

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化（PICO）

SGLT-2阻害薬は他の糖尿病治療薬よりUTI発症を増加させるか

Step 2 論文の検索

Pubmedを用いて短時間で見つけることができた

Step 3 論文の批判的吟味

後ろ向きコホート研究であるが、患者数が多く、背景因子の調整、多変量解析による調整がされており、バイアスは適切に調整されている

Step 4 症例の適応

研究対象患者と同じであり、SGLT-2阻害薬を使用するかの指針となった

まとめ

2型糖尿病患者へのSGLT-2阻害薬の使用は
DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬の使用と比較して
重症または非重症の尿路感染症の発症を増加させない