

## 【総説】

## 糖尿病患者の尿糖排泄増加と尿中微生物の増殖

桧山 佳樹<sup>1)</sup>・市原 浩司<sup>1)</sup>・高橋 聡<sup>2)</sup>・舛森 直哉<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座\*<sup>2)</sup> 同 感染制御・臨床検査医学講座

(平成 28 年 2 月 24 日受付・平成 28 年 3 月 8 日受理)

Renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬の問題点として、尿路・性器感染症の増加が懸念されている。上市後の調査では、SGLT2 阻害薬による治療で尿路・性器感染症が増加したとの報告もあるが、尿路感染症の定義が曖昧であるため、薬剤が原因で罹患率が上昇するかどうかの結論はでない。糖尿病患者に尿路感染症が発症する機序としては、尿中糖濃度上昇による細菌・真菌の増殖、尿路上皮への接着の促進、宿主の免疫力低下などが推測されている。

細菌の糖利用法は菌種によりさまざまであるが、細菌内に取り込まれた糖は、好気・嫌氣的呼吸、発酵という過程を経て ATP を産生する。したがって、糖が豊富に存在する状況では細菌の増殖が促進されるとの報告もある。一方、糖濃度が高すぎると発育は促進されず、尿 pH などを含めた他の因子にも影響されるのではないかと考える。

SGLT2 阻害薬の登場によって、尿糖と微生物の増殖に関する情報はさらに重要性を増すと考える。しかし、この領域においては臨床データを裏付ける基礎研究データは示されていないことから、今後は積極的に臨床と基礎実験をつなぐ橋渡し研究が必要である。

**Key words:** bacterial growth, fungal growth, urine glucose, urinary tract infection, genital infection

新規糖尿病 (diabetes mellitus : DM) 治療薬として Renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬が世界的に普及し始めている。しかし、SGLT2 阻害薬の有害事象として尿路・性器感染症の増加が指摘されており、その機序として SGLT2 阻害薬による尿の高糖濃度が細菌や真菌の増殖を促進させると推測されている。そこで、本稿では、尿糖が微生物の増殖に与える影響について、基礎・臨床的な面から概説する。

### I. SGLT2 阻害薬と尿路・性器感染症の関連性

DM の新規治療薬として期待される SGLT2 阻害薬は、その使用に際して適時間診・検査を行い、尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) ・性器感染症 (genital infection : GI) の発見に努めることが推奨されている<sup>1)</sup>。これは、尿の高糖濃度が細菌増殖を促す可能性が指摘されているからである<sup>2)</sup>。SGLT2 阻害剤であるダパグリフロジンと UTI 発症との関連に言及した総説には、UTI の発症が増加傾向にあると記載されている<sup>3)</sup>が、有意差は認めていない。また、わが国の報告では SGLT2 が投与された患者における UTI・GI の発症頻度は 1~2% であり、プラセボ群と同等であった<sup>4)</sup>。報告によって

患者背景、特に排尿障害の有無、DM の程度や UTI・GI の定義も異なるため、SGLT2 阻害薬と UTI・GI の発症の関連性についての評価は定まっていない。

### II. 糖が細菌増殖に及ぼす影響

上述のとおり、SGLT2 阻害薬と UTI・GI 発生の関連性については、未だ結論が得られていないが、DM は、UTI のリスク因子であると報告されている<sup>2)</sup>。その根拠として、尿糖濃度の上昇に伴う細菌増殖の促進、宿主の免疫力低下および尿路上皮への細菌接着促進などがあげられている<sup>2)</sup>。

UTI の主要な原因菌である大腸菌 (*Escherichia coli* : *E. coli*) は、グルコースをリン酸化して細胞内へ取りこむことでエネルギー源としている<sup>5)</sup>。Geerlings らは、UTI 患者の血液および尿、または糞便から分離された *E. coli* を材料とし、成人尿を培地として糖を数段階の濃度で付加した後に培養し、細菌数をモニターする目的で培養液の濁度 (optical density : OD) を連続的に測定した。結果として、尿に 100 mg/dL, 300 mg/dL, 1,000 mg/dL の糖を添加した群は、糖無添加群と比較して、6 時間後には OD 値が有意に増加した (Fig. 1)<sup>6)</sup>。しかし、最大濃度

\*北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

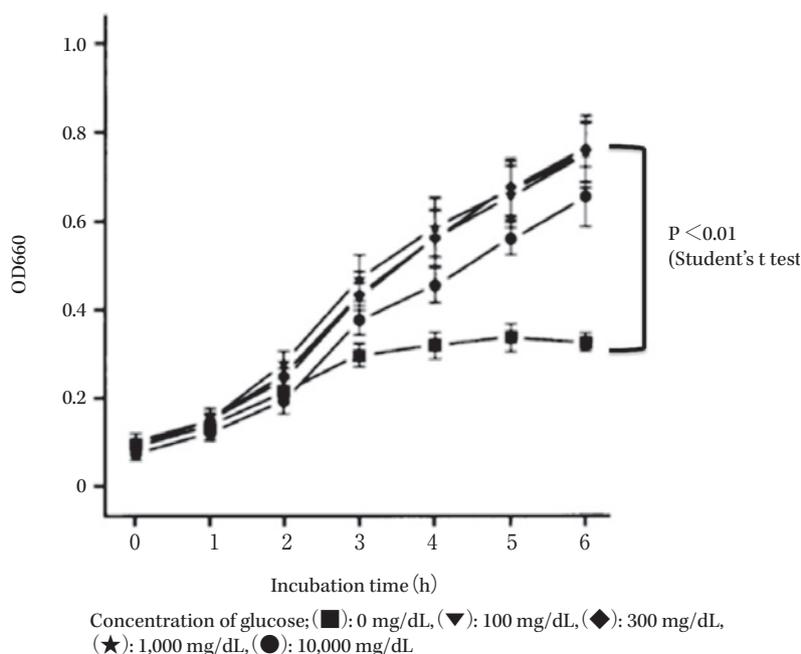


Fig. 1. Relationship between the concentration of glucose and the growth of bacteria (cited with modification from reference 6).

Strains of *E. coli* were cultured in urine (pH 6.5) from non-diabetic females without glucose and with glucose at concentrations of 100 mg/dL, 300 mg/dL, 1,000 mg/dL and 10,000 mg/dL. Bacterial growth rate was measured with OD660. The addition of glucose at concentration of 100, 300 and 1,000 mg/dL significantly enhanced the growth rate of *E. coli*. However, that of 1,000 mg/dL did not show any increase in OD660.

である糖濃度 10,000 mg/dL 添加群は、非添加群と比較して *E. coli* の増殖に有意差を認めなかった。このある一定以上の糖濃度環境下で細菌増殖が抑制されるという現象は真菌選択培地であるサブロー培地に応用されている<sup>7)</sup>。サブロー培地の糖濃度は 4,000 mg/dL である。2.5 mg, 5 mg および 10 mg のダパグリフロジンを 24 週間投与し、投与前・後の尿中糖濃度の平均増加量を比較したところ、それぞれ 1,480.5 mg, 2,149.9 mg, および 2,592.3 mg であったと報告されている<sup>3)</sup>。高糖濃度で細菌が増殖しにくいことに関しては、環境中の糖濃度が必要以上に高いと、酢酸、乳酸などの有機酸が生産され、増殖阻害や代謝活性が低下する Krabtree 効果が指摘されている<sup>8)</sup>。ただし、細菌増殖を促進もしくは抑制させる尿中糖濃度の基準範囲は明確ではない。また、この実験では OD 値のみで細菌増殖を評価していることや、培養開始時点での菌量が  $1.0 \times 10^8$  cfu/mL と比較的高いため、SGLT2 阻害薬投与下における患者の尿中糖濃度上昇が細菌増殖に与える影響についてどの程度反映しているのかも明らかではない。

糖濃度と細菌尿の関連を調査した報告では、DM 患者の尿の糖濃度は、 $10^5$  cfu/mL 以上の細菌尿を認めない群で 62.4 mg/dL, 認める群で 352.2 mg/dL と、細菌尿を認める群で有意に高い濃度であった<sup>9)</sup>。一方、2 型 DM 女性

においては、尿糖陽性の割合は無症候性細菌尿 ( $10^5$  cfu/mL 以上) を認める群で 38%, 細菌尿を認めない群で 42% と、尿糖と無症候性細菌尿において関連性は認めないとする報告もある<sup>10)</sup>。臨床的に、症状の有無を問わず細菌尿と尿糖との関連性についても明確な結論は示されていない。

*E. coli* の尿路上皮接着能促進に関する基礎的研究から、DM 患者における *E. coli* の尿路上皮への接着は、非 DM 患者由来のものと比較して顕著に高かったと報告されている<sup>11)</sup>。その接着促進はタイプ 1 線毛によるものであり、HbA1c が高値な患者由来の尿路上皮に対する *E. coli* の接着が促進された。しかし、同一の尿路上皮に対する接着は糖濃度を変化させても有意差を認めなかった。このことから、DM 患者の尿路上皮におけるタイプ 1 線毛の受容体の変化が、*E. coli* の尿路上皮への接着促進の要因ではないかと推察されている。ただし、この尿路上皮の変化の理由が DM による高血糖や血管障害に起因するのか、高濃度の尿糖にさらされた結果に起因するのかは明らかにされていない。

宿主の免疫能低下については DM 患者の白血球遊走能、貪食能力、接着力が低下するとの報告がある<sup>12)</sup>。このことは、高糖濃度自体が白血球機能の低下を引き起こす可能性を示している。

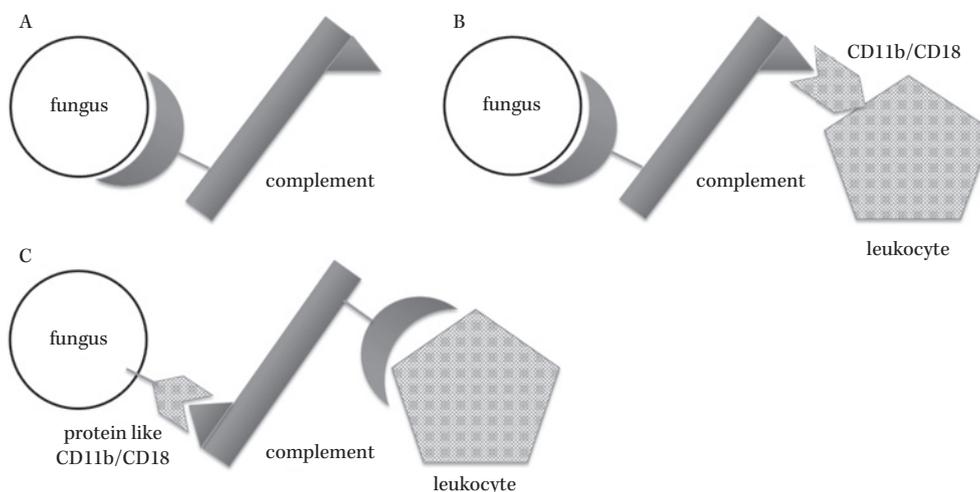


Fig. 2. The mechanism of fungal avoidance of recognition by leukocytes (cited with modification from reference 14).

(A) The binding of a fungus and a complement results in opsonization. (B) The opsonized fungus is likely to be recognized by leukocytes with membrane protein, CD11b/CD18. (C) In fungi with a protein like CD11b/CD18, the recognition by leukocytes is inhibited because of different complement binding.

以上から、SGLT2 阻害薬によって引き起こされる尿の高糖濃度が細菌の増殖を促進させるだけでなく、膀胱尿路上皮の変化や宿主の好中球機能の低下を惹起することにより、UTI・GIを増加させる可能性があると考えられる。

### III. 糖が真菌増殖に及ぼす影響

SGLT2 阻害薬の投与によって、GIの発生増加も危惧されているが、原因微生物の一つは真菌である<sup>1)</sup>。18歳以上のDM患者を対象としたイギリスの報告では、女性DM患者(年齢中央値65歳)は非DM患者に対して真菌性膣炎の相対危険度が1.81倍、男性のDM患者(年齢中央値61.4歳)は非DM患者に対して龟头包皮の相対危険度が2.85倍であると報告されており<sup>13)</sup>、DMは真菌によるGIのリスク因子の一つであると考えられている。DMによる真菌感染症の病態生理については、好中球機能の低下やCD11b/CD18類似蛋白の過剰発現などが指摘されている<sup>14)</sup>。

CD11b/CD18蛋白は好中球表面に発現する蛋白であり、補体を認識し、膣粘膜などの上皮へ好中球の接着を促進する働きを有している。一方で、真菌もCD11b/CD18類似の蛋白を細胞表層に有しており、上皮接着因子の一つとなっている。この蛋白は、グルコース濃度を5mMから50mMに上昇させるとその発現量は4~6倍増加するという報告がある<sup>14)</sup>。補体によりオプソニン化された真菌は、好中球に認識されやすくなるが、CD11b/CD18類似蛋白を過剰発現した真菌は、補体と優先的に結合し、好中球から認識されにくくなる(Fig. 2)<sup>14)</sup>。SGLT2 阻害薬の投与により、尿の高糖濃度が惹起され、真菌のCD11b/CD18類似タンパク発現が促進されるこ

とで、膣や龟头包皮への接着促進や好中球からの認識回避機構が働き、結果的に真菌感染を容易にしている可能性がある。しかしながら、尿の高糖濃度環境下での真菌増殖促進に否定的な報告もあり<sup>14)</sup>、最終的な結論を得るにいたっていない。

### IV. まとめ

尿の高糖濃度の環境では、細菌増殖が促進され、微生物が宿主に感染しやすくなる可能性がある。しかし、基礎的研究と臨床的研究とを関連付ける十分なデータがないのが現状である。DMの病態生理を考慮すれば、高インスリン血症を招きにくいSGLT2 阻害薬は、優れたDM治療薬であり、さらに使用量が増加すると考えられる。したがって、実臨床にもつながるような、この領域における基礎研究データの蓄積が求められている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

### 文献

- 1) SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. 日本糖尿病協会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会, 2014
- 2) Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S: Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 373-81
- 3) Johnsson K M, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh S J, List J F: Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 473-8
- 4) Kaku K, Kiyosue A, Inoue S, Ueda N, Tokudome T, Yang J, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1102-10

- 5) 森田鉄兵, 饗場弘二: グルコース応答と代謝制御ネットワークの新しい世界. 化と生 2005; 43: 222-8
- 6) Geerlings S E, Brouwer E C, Gaastra W, Verhoef J, Hoepelman A I: Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. J Med Microbiol 1999; 48: 535-9
- 7) Sandven P, Lassen J: Importance of selective media for recovery of yeasts from clinical specimens. J Clin Microbiol 1999; 37: 3731-2
- 8) Mustea I, Muresian T: Crabtree effect in some bacterial cultures. Cancer 1967; 20: 1499-501
- 9) Turan H, Serefhanoglu K, Torun A N, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk B, et al: Frequency, risk factors, and responsible pathogenic microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Jpn J Infect Dis 2008; 61: 236-8
- 10) Geerlings S E, Stolk R P, Camps M J, Netten P M, Hoekstra J B, Bouter K P, et al: Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. Diabetes Care 2000; 23: 744-9
- 11) Geerlings S E, Meiland R, van Lith E C, Brouwer E C, Gaastra W, Hoepelman A I: Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. Diabetes Care 2002; 25: 1405-9
- 12) Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M C, Allanic H, Genetet B: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med 1997; 14: 29-34
- 13) Hirji I, Andersson S W, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A: Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. J Diabetes Complications 2012; 26: 501-5
- 14) Hostetter M K: Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. Diabetes 1990; 39: 271-5

## Association between urine glucose and a growth of bacterium and fungi

Yoshiki Hiyama<sup>1)</sup>, Koji Ichihara<sup>1)</sup>, Satoshi Takahashi<sup>2)</sup> and Naoya Masumori<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, S1, W16, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

The number of patients with diabetes mellitus (DM) is increasing in the world. The International Diabetes Federation reported that the prevalence rate of patients with DM in the world was 9.1% in 2015, and its ratio would increase more and more in the future. At the present, the renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, which is a new medication for DM, has been administered in Japan from 2014. SGLT2I is a receptor which is only located at the kidney proximal tubules of the kidney, which normally reabsorb the most glucose filtered through the glomeruli into the tubular cells. Since an over expression of this receptor in DM patients is one of the causes of hyperglycemia, administration of SGLT2I to such patients improves their blood sugar level by increasing the concentration of glucose in their urine.

One of the adverse events for DM patients for whom SGLT2I has been prescribed is the higher prevalence rate of urinary tract infection (UTI) and genital infection (GI) than those not taking SGLT2I. The main cause of such adverse events is thought to be the high concentration of glucose in their urine. Under this condition, several basic studies have speculated on the promotion of the abilities for growth of bacteria or fungus and for its adhesion to the urothelium in the host. Moreover, host immunity against microbes is known to decrease.

On the other hand, in the clinical setting, there is not always a significant association between the occurrence of bacteriuria or symptomatic UTI and urine glucose. One of the problems for this discrepancy is that we have not yet conducted and put in place well designed translational research to confirm the real answer for the relationship between UTI and DM. Thus, further study will be needed to clarify this, because the use of SGLT2I for DM patients could be expected to increase in the future.