

【総説】

SGLT2 阻害薬における尿路感染症

—overview—

堀野 哲也

東京慈恵会医科大学感染制御部*

(平成 28 年 1 月 6 日受付・平成 28 年 5 月 11 日受理)

糖尿病は尿路感染症の危険因子であることが知られ、①尿路上皮への細菌の接着増加、②好中球の走化性、貪食能、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尿糖の存在などがその理由として成書に記載されている。SGLT(sodium dependent glucose co-transporter) 2 阻害薬は、腎臓での糖の再吸収によって高血糖を改善するが、その反面、尿糖は増加するため、メタ解析によって SGLT2 阻害薬投与群で尿路感染症の発症率が上昇することが示されたことは理解しやすいことと思われる。しかし、尿糖が尿路感染症の危険因子であるということについては、尿糖によって細菌の増殖が有意に増大したという *in vitro* の実験を引用しているものの、*in vivo* では同様の結果は示されていない。また、SGLT2 阻害薬と尿路感染症の関連について検討している論文の多くでは、尿路感染症の①診断基準、②分類、③危険因子の少なくとも 3 点において定義が曖昧であるという問題があり、SGLT2 阻害薬が尿路感染症の危険因子であるかを判定するためには、さらなる検討が必要である。一方、糖尿病患者では無症候性細菌尿、膀胱炎、急性腎盂腎炎の罹患率が上昇すること、気腫性腎盂腎炎のような重篤な尿路感染症の発症に関与している可能性を考慮すると、SGLT2 阻害薬投与の有無にかかわらず尿路感染症の発症に十分注意しなければならない。

Key words: diabetes mellitus, SGLT2 inhibitor, urinary tract infection, glycosuria

糖尿病の内服治療には、膵β細胞に作用しインスリンの分泌を促進するスルホニル尿素剤や速効型インスリン分泌促進薬、腸管からの糖吸収を遅らせ食後高血糖を抑制するα-グルコシダーゼ阻害薬、インスリン感受性を改善するピグアナイド薬やチアゾリジン薬、インスリン分泌を増強する作用をもつインクレチンに関連する DPP4 阻害薬などさまざまな作用機序をもった薬剤が使用されている。さらに 2014 年 4 月より SGLT2 阻害薬が発売され、2015 年 10 月現在、処方することのできる SGLT2 阻害薬は ipragliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, canagliflozin, empagliflozin 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 sodium dependent glucose co-transporter の略で、SGLT1 と SGLT2 が腎臓での糖の再吸収に関与することがわかっている。SGLT1 は腎臓だけでなく小腸などにも存在するため、この遺伝子の変異は重篤な下痢症の原因となるが、SGLT2 は腎近位尿管 S1 セグメントに特異的に存在するため、この遺伝子変異は家族性腎性糖尿の原因にはなるものの重篤な疾患の原因とはならない。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。糖の再吸収が阻害されることで血中の糖濃度は低下するが、尿糖が増加するため尿路感染症の発症が副作用として懸念されており、いくつかの臨床試験で尿路感染症の発症率上昇が報告されている。そのため、添付文書には腎盂腎炎が重大な副作用の一つとして記載され、日本糖尿病学会の「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」からも「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」として、尿路・性器感染症の発症に注意するよう記載されている。この総説では、今までの研究がどのように行われていたかということをもふまえ、SGLT2 阻害薬と尿路感染症との関連について報告する。

I. 糖尿病と尿路感染症

SGLT2 阻害薬の服用にかかわらず、糖尿病は尿路感染症の危険因子であることが知られている。Table 1-1 に示すように、Renko らは糖尿病と無症候性細菌尿の関係についての 1966 年から 2007 年の 22 論文をメタ解析し、無症候性細菌尿は女性の糖尿病患者では 14.2%、非糖尿病患者で 5.1%、男性の糖尿病患者では 2.3%、非糖尿病患者で 0.8% と男女ともに糖尿病患者で有意に無症候性細菌尿の頻度が高いことを報告している¹⁾。また、Fu らは

*東京都港区西新橋 3-25-8

Table 1-1. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in the patients with and without diabetes

	Diabetes (n = 2,580)	non-Diabetes (n = 2,082)		Diabetes (n = 661)	non-Diabetes (n = 373)
women n (%)	366 (14.2%)	107 (5.1%)	men n (%)	15 (2.3%)	3 (0.8%)

Table 1-2. Prevalence of cystitis and pyelonephritis in the patients with and without diabetes

	Diabetes (n = 89,790)	non-Diabetes (n = 89,790)	P value
Cystitis n (%)	1,249 (1.39%)	827 (0.92%)	<0.0001
Pyelonephritis n (%)	122 (0.14%)	65 (0.07%)	<0.0001

2010年1月1日から同年12月31日までに新たに2型糖尿病と診断された18歳以上の患者を対象として、診断後の1年間に発症した尿路感染症について調査した。その結果、膀胱炎は糖尿病患者で1.39%、非糖尿病患者では0.92%でみられ、急性腎盂腎炎は糖尿病患者で0.14%、非糖尿病患者では0.07%で発症しており、非糖尿病患者と比較して膀胱炎、急性腎盂腎炎のいずれも糖尿病患者で有意に多いことを示している (Table 1-2)²⁾。さらにNitzanらは、気腫性膀胱炎を発症した患者の67%、気腫性腎盂腎炎を発症した患者の90%が糖尿病患者であったことを報告しており³⁾、糖尿病患者では無症候性細菌尿、膀胱炎、急性腎盂腎炎のいずれの頻度も非糖尿病患者と比較して高く、気腫性膀胱炎、気腫性腎盂腎炎のような重症尿路感染症を発症する基礎疾患としても非常に重要である。

糖尿病の成書には、糖尿病患者で尿路感染症の頻度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、貪食能、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尿糖などがあげられている⁴⁾。尿糖が尿路感染症の危険因子であるということについては、健常者の尿に糖を加えたところ、細菌の増殖が有意に増大したというGeerlingsらの*in vitro*の結果を引用している⁵⁾。しかし、このことを報告したGeerlingsらは、同様の結果が*in vivo*では得られなかったことを報告しており⁶⁾、尿糖が尿路感染症の危険因子として重要か否かについては議論の余地があると思われる。

II. SGLT2 阻害薬と尿路感染症の頻度

SGLT2 阻害薬は新たな作用機序をもつ糖尿病治療薬としてさまざまな国や地域で臨床試験が行われ、糖尿病のコントロールだけでなく、体重減少や収縮期血圧の低下の効果もみられており、Vasilakouらが2013年に報告したメタ解析でも糖尿病治療薬として有用な薬剤であることが示されている。一方、尿路感染症の発症率については、SGLT2 阻害薬投与群ではプラセボ群と比較してオッズ比1.34、他の糖尿病治療薬と比較してオッズ比1.42と尿路感染症の頻度が増大することが示されてお

り⁷⁾、尿糖が尿路感染症の危険因子であるという概念を裏付けるような結果が得られている。

この総説では、2型糖尿病患者を対象としたSGLT2 阻害薬の臨床試験で、尿路感染症の発症率についても比較検討した論文をPubMedによって検索し、Table 2に示す27の臨床研究を本総説の対象とし検討した。このうちの9報告では、SGLT2 阻害薬投与群のほうが対照群と比較して尿路感染症の頻度が増加すると判定されていたが、一方、27報告中13報告では尿路感染症の発症率は両群で同等と評価されており、すべての臨床研究で尿路感染症の発症率が上昇したという結果が得られたわけではなかった。また、尿路感染症の発症率は0~16.5%と臨床研究によってさまざまであり、今回対象とした27報告では、尿路感染症の発症率へのSGLT2 阻害薬の影響や糖尿病患者における尿路感染症の発症率は報告によって異なることが示された。

このように論文間で異なる結果が示されたことの原因として、SGLT2 阻害薬の違いや臨床研究の追跡期間の違いなどが関与している可能性はあるが、ここでは尿路感染症の診断、分類、危険因子に注目し、報告されているSGLT2 阻害薬の尿路感染症発症への関与について検討する。

III. 尿路感染症の診断

尿路感染症の診断は、排尿痛や頻尿、残尿感などの膀胱炎を示唆する症状や発熱、背部痛などの急性腎盂腎炎を示唆するような症状に加え、尿検査により膿尿 (中間尿で尿中白血球数10/mm³以上)、尿定量培養により10⁴ CFU/mL以上の細菌尿を認めることと定義されている。ところが、この総説で引用したほとんどすべての論文では、具体的な尿路感染症の診断基準について示されていない。Wildingらは患者からの訴えや医師の積極的な問診により得られた回答をもとに副作用として報告したと記載しており⁸⁾、他の論文も同様であると推察される。つまり、尿路感染症と診断されたすべての症例が膿尿や尿定量培養による診断基準を満たしているわけではなく、症状および身体所見をもとに尿路感染症と診断された症

Table 2. Prevalence of urinary tract infection in the patients with or without SGLT2 inhibitors

	Observation period (weeks)	Age	The number of patients	Prevalence of urinary tract infection (%)				Outcome	The number of patients with pyelonephritis, urosepsis or severe UTI	Reference
				Control	2.5 mg	5 mg	10 mg			
Dapagliflozin	48	18≤	451	3.5			5.8	SGLT2	none	13
	102	18-77	274	4.0	6.2	12.5	8.6	SGLT2	2.5 mg: 1 patient	14
	52	18-80	964	5.8			11.0	SGLT2	Control: 2 patients 10 mg: 1 patient	15
	102	18-80	807	5.1	7.9	10.8	10.2	SGLT2	Dapagliflozin: 2 patients	16
	52	18≤	218	11.0			10.1	Equal	10 mg: 1 patient	17
Canagliflozin	26	18-80	676	4.9	3.1	2.6		Control	None	18
	104	55-80	716	10.1	14.5	16.5		SGLT2	Control: 2 patients 100 mg: 3 patients	12
	104	18-80	1,450	6.8	10.6	8.7		SGLT2	100 mg: 1 patient 300 mg: 2 patient	19
	52	18-80	1,284	6.3	7.9	4.9		SGLT2	ND	20
	26	18-80	584	4.2	7.2	5.1		ND	None	21
	52	18≤	755	5.6		4.0		Equal	None	22
	52	25≤	269	5.6	5.6	7.9		SGLT2	None	23
	52	18-80	469	7.7	8.3	8.3		Equal	300 mg: 1 patient	24
	52	18-80	342	7.8	5.3	7.9		Equal	None	25
Empagliflozin	12	18-79	495	2.8	4.2	5.7	4.3	Equal	50 mg: 1 patient	26
	12	18-79	408	1.2	1.2	1.2		Equal	ND	27
	12	18≤	637	4.9	5.1	5.6		Equal	None	28
	78	20≤	494	8.8	14.8	11.6		SGLT2	Control: 1 patient 10 mg: 1 patient 25 mg: 1 patient	29
	104	18≤	1,545	13.1		13.7		Equal	25 mg: 1 patient	30
	12	20-80	547	0.9	0.9	0.9	0.9	Equal	ND	31
Ipragliflozin	12	18≤	343	6.1	1.4	2.9	6	Equal	ND	32
	12	18≤	412	6.1	5.7	13.4	1.5	Equal	ND	33
	12	20-75	361	1.4	0	4.2		Equal	None	34
	16	20≤	129	1.5		0		ND	Control: 1 patient	35
Luseogliflozin	12	20-74	236	0	1.7	0	0	ND	None	36
	24	20≤	158	0		0		ND	None	37
Tofogliflozin	24	20-74	230	0	0	0	1.7	Equal	None	38

Outcome: SGLT2: Prevalence of urinary tract infection in SGLT2 group was higher than that in control group.

Equal: Prevalence of urinary tract infection in SGLT2 group was same as control group.

ND: No Data

例も含まれていると考えられる。また、SGLT2 阻害薬の副作用として尿糖の増加による多尿があることを考えると、尿糖による多尿と膀胱炎による頻尿との鑑別が困難であった症例が含まれている可能性は否定できない。

しかし、症状を主体として尿路感染症と診断することを診断方法として否定することはできない。2012年に New England Journal of Medicine に掲載された Clinical practice には、膀胱炎に罹患した女性患者のうち

Table 3. Risk factors for urinary tract infection (ref. 39)

	Female	Male
All age	Urologic instrumentation or surgery	Urologic instrumentation or surgery
	Urethral catheterization	Urethral catheterization
	Urinary tract obstruction	Urinary tract obstruction
	Neurogenic bladder previous UTI	Neurogenic bladder
Adult	Sexual intercourse	Rectal intercourse
	Pregnancy	Vaginal colonization with <i>E. coli</i> in partner
Older age	Functional or mental impairment	Functional or mental impairment
	Estrogen deficiency	Prostatic enlargement

30~50%の患者では、尿定量培養の結果は $10^2\sim 10^4$ CFU/mLであり、患者の訴える症状の信頼性や培養結果を得るために必要な日数を考慮すると、膀胱炎の診断には尿定量培養は必要ないとしている⁹⁾。また、検査についての成書である Manual of Clinical Microbiology にも、女性では中間尿を提出し、膿尿とともに 10^2 CFU/mL以上の細菌尿が認められれば膀胱炎と考えられ、男性では中間尿で膿尿とともに 10^3 CFU/mL以上の細菌尿が認められれば尿路感染症と考えられるだろうと記載されている¹⁰⁾。これらのことを考慮すると、尿定量培養の結果に固執すれば尿路感染症の発症率は実際の発症率よりも小さくなり、症状の有無にかかわらず施行した尿検査を指標にすれば、無症候性細菌尿の患者が含まれるため尿路感染症の発症率は実際よりも大きくなるのが予測される¹¹⁾。このように、SGLT2 阻害薬による尿路感染症の発症率増加や、対照群を含めた研究対象者全体の尿路感染症の発症率が臨床研究によって異なる原因として、SGLT2 阻害薬の違いや臨床研究の追跡期間の違いがあげられるものの、尿路感染症の診断基準を統一することの難しさも主な原因の一つであると考えられる。

IV. SGLT2 阻害薬と上部尿路感染症

尿路感染症は主に膀胱炎、急性腎盂腎炎に分類され、重症度は大きく異なる。本総説で引用した 27 報告について急性腎盂腎炎や urosepsis のような重症尿路感染症に注目すると、Table 2 に示すように最も発症頻度の高い報告は 716 人を 104 週の追跡した canagliflozin の報告で¹²⁾、対照群と SGLT2 阻害薬投与群を合わせて 5 人 (0.70%) が urosepsis を含めた上部尿路感染症を発症している。この報告では SGLT2 阻害薬投与群のほうが尿路感染症の頻度が増加したことが示されているが、上部尿路感染症を発症した症例は対照群 237 人中 2 人 (0.84%)、canagliflozin 100 mg 投与群 241 人中 3 人 (1.24%) と同等であった。さらにこの報告で canagliflozin 300 mg 投与群 236 人では上部尿路感染症の発症は 0 人であったことを考慮すると、canagliflozin 投与群全体で上部尿路感染症を発症した症例は 477 人中 3 人 (0.63%) となり、プラセボ群と比較して発症頻度は低い。Table

2 に示すように、上部尿路感染症や重症例について記載していない報告もあり、また、発症例が少ないため統計学的な検討は困難であると思われるが、少なくとも今回の調査では上部尿路感染症の発症頻度が SGLT2 阻害薬投与群で明らかに増大したという報告はみられず、SGLT2 阻害薬を上部尿路感染症の危険因子とすることはできなかった。

V. 糖尿病患者における尿路感染症発症の危険因子

糖尿病患者で尿路感染症を発症する危険因子として Table 3 に示すような項目があげられ、Johnsson らの報告でも尿路感染症の既往のある患者では対照群、SGLT2 阻害薬投与群のいずれでも尿路感染症の発症が多いことが報告されている¹¹⁾。今までの報告では、年齢や性別は記載されているものの、これらの危険因子が対照群、SGLT2 阻害薬投与群でどのように割り振られているかは明らかになっておらず、今後はこれらの危険因子をふまえて検討した報告が必要であろう。

VI. ま と め

本総説で SGLT2 阻害薬の臨床試験の論文を引用する際、SGLT2 阻害薬の詳細な投与量が記載されておらず、投与量による比較が記載されていない論文や健常人を対象とした論文は除外した。また、同じ患者を対象としたと考えられる論文は、追跡期間がより長期の論文のみを引用しており、Vasilakou ら⁷⁾が対象としたすべての論文、あるいは今までに報告されたすべての臨床試験を引用し評価しているものではない。さらに引用した文献について異質性検定を施行しておらず、これらのことが原因で SGLT2 阻害薬の尿路感染症への関与について明確な回答が得られなかったのかもしれない。しかし、今回引用しなかった論文も含め、①尿路感染症の診断基準が記載されていない、②膀胱炎と腎盂腎炎、urosepsis の発症と SGLT2 阻害薬との関連についてすべての論文で記載されているわけではない、③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の報告が少ない、という問題があり、今までの報告だけで尿路感染症発症の頻度を SGLT2 阻害薬が増大するかどうかについて言及することは困難であると考えられる。

また、糖尿病患者では無症候性細菌尿だけでなく¹⁾、膀胱炎、急性腎盂腎炎の頻度が増大すること²⁾、気腫性腎盂腎炎のような重篤な尿路感染症の基礎疾患として糖尿病が関与している可能性が報告されており³⁾、SGLT2 阻害薬投与の有無にかかわらず、糖尿病患者では尿路感染症の発症に十分注意する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M: Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 230-5
- 2) Fu A Z, Iglay K, Qiu Y, Engel S, Shankar R, Brodovicz K: Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 805-10
- 3) Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W: Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 129-36
- 4) Cockram C, Lee N: Diabetes and infections. *In* Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B (eds.), *Textbook of diabetes*, 4th ed., Wiley-Blackwell, 2010; 835-47
- 5) 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
- 6) Geerlings S E, Stolk R P, Camps M J, Netten P M, Collet T J, Hoepelman A I: Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1737-41
- 7) Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74
- 8) Wilding J P, Woo V, Soler N G, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al: Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405-15
- 9) Hooton T M: Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-37
- 10) Baron E, Thomson R Jr: Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. *In* Versalovic J (ed.), *Manual of clinical microbiology*, vol. 1. 10th ed. ASM Press, Washington, DC., 2011; 228-71
- 11) 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
- 12) Bode B, Stenlof K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al: Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55–80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 294-303
- 13) Jabbour S A, Hardy E, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014; 37: 740-50
- 14) Bailey C J, Morales Villegas E C, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List J F: Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med* 2015; 32: 531-41
- 15) Leiter L A, Cefalu W T, de Bruin T W, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh S J: Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1252-62
- 16) Wilding J P, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 124-36
- 17) Matthaesi S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S: Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 365-72
- 18) Ji L, Han P, Liu Y, Yang G, Dieu Van N K, Vijapurkar U, et al: Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 23-31
- 19) Leiter L A, Yoon K H, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis D A, et al: Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38: 355-64
- 20) Laval-Gonzalez F J, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al: Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582-92
- 21) Stenlof K, Cefalu W T, Kim K A, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al: Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 372-82
- 22) Schernthaner G, Gross J L, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al: Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508-15
- 23) Yale J F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al: Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 463-73
- 24) Wilding J P, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez-Galvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al: Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2

- diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1267-82
- 25) Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al: Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 467-77
- 26) Rosenstock J, Seman L J, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al: Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1154-60
- 27) Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle H J: A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 721-8
- 28) Haring H U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl U C, et al: Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-9
- 29) Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl U C, Woerle H J: Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 936-48
- 30) Ridderstrale M, Andersen K R, Zeller C, Kim G, Woerle H J, Broedl U C: Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691-700
- 31) Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, et al: Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Adv Ther* 2014; 31: 621-38
- 32) Wilding J P, Ferrannini E, Fonseca V A, Wilpshaar W, Dhanjal P, Houzer A: Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 403-9
- 33) Fonseca V A, Ferrannini E, Wilding J P, Wilpshaar W, Dhanjal P, Ball G, et al: Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 268-73
- 34) Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I: Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 382-91
- 35) Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y, Yoshida S, Utsuno A, Nagase I: Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol Int* 2015; 6: 8-18
- 36) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Sakai S, Samukawa Y: Efficacy and safety of luseogliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1219-30
- 37) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y: Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1245-55
- 38) Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, Utsunomiya K, Terauchi Y, Tobe K, et al: Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 65
- 39) Sobel J, Kaye D: Urinary tract infections. *In* Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, vol. 1. 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, 2010; 957-86

Urinary tract infections in the patients with SGLT2 inhibitor

Tetsuya Horino

Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

Diabetes mellitus has been considered as one of the risk factors for urinary tract infection, because of increased bacterial adhesion, neutrophil dysfunction, neurogenic bladder and glycosuria. Since SGLT (sodium dependent glucose co-transporter) 2 inhibitors reduce reabsorption of renal glucose in the proximal tubule, excretion of urinary glucose will be increased. Therefore, it was understandable that a meta-analysis indicated the higher prevalence of urinary tract infections in patients with SGLT2 inhibitors compared with the control group. However, glycosuria was not demonstrated as one of the risk factors for urinary tract infection *in vivo*, whereas it enhanced the bacterial growth *in vitro*. In addition, the definition, classification or additional risk factors of urinary tract infections were not described in many studies that evaluated the efficacy of SGLT2 inhibitors. Therefore, further studies are needed to clarify the relationship between SGLT2 inhibitors and the prevalence of urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. On the other hand, the prevalence of asymptomatic bacteriuria, cystitis and acute pyelonephritis in patients with diabetes mellitus was higher than that in patients without diabetes mellitus. Furthermore, diabetes mellitus was associated with severe urinary tract infection, such as emphysematous pyelonephritis. Thus, we should be aware of urinary tract infection in diabetic patients with or without SGLT2 inhibitors.