

2

特集 今、明かされたSGLT2阻害薬の多面的作用と適正使用

SGLT2阻害薬に期待される臨床効果

関根 理, 前川 聡

滋賀医科大学 内科学講座(糖尿病内分泌・腎臓内科)

糖尿病状態では、近位尿細管でのSGLT2発現が亢進しており、グルコースの再吸収が亢進することから高血糖を増強させている。SGLT2阻害薬は、近位尿細管でのSGLT2の働きを抑えることによりグルコースを尿糖として排泄させるといふ、従来の経口糖尿病治療薬とは異なった血糖降下作用をもたらす。

SGLT2阻害薬は血糖のみならず、体重や血圧などの代謝面や循環動態面への改善効果もみられ、最近のいくつかの大規模臨床試験の結果からも心血管疾患や腎合併症への抑制効果も期待されている。反面、脱水や尿路・性器感染症などの発売当初から指摘されていたさまざまな副作用以外にも、最近の大規模臨床試験にて骨折や下肢切断などの有害事象も認めており、SGLT2阻害薬の投与が実診療上有益と考えられる一方で、さまざまな有害事象の出現には十分な注意を払う必要があると考える。

本稿ではSGLT2阻害薬における、これまでの糖尿病治療薬とは異なったユニークな作用も含め、最近発表された大規模臨床試験の結果を中心に概説する。

また、SGLT2阻害薬によるNa利尿や浸透圧利尿から血圧が減少する⁴⁾。海外でのメタ解析では収縮期血圧で4 mmHg、拡張期血圧で1.6 mmHgの降圧効果を認めていた⁵⁾。

SGLT2阻害薬による血中中性脂肪の低下作用やHDLコレステロールの増加作用といった脂質改善効果の反面、血中LDLコレステロールが上昇したとの指摘もされている⁶⁾が、ダパグリフロジンが動脈硬化進展と関連のあるsmall dense LDLコレステロールを低下させたとの報告もある⁷⁾。

さらに、SGLT2阻害薬による肝機能改善効果も認められている⁸⁾。食餌誘導性のNAFLDモデルラットに対してイブラグリフロジンは肝細胞内の脂肪沈着や肝臓の繊維化の進展を抑制させた⁹⁾。また、肝臓において糖新生やβ酸化の遺伝子発現が上昇し、脂質合成系の遺伝子発現の減少、炎症性サイトカインやマクロファージ浸潤、酸化

SGLT2阻害薬の糖代謝や体重、脂質、血圧などへの効果

2014年に我が国で初めてSGLT2阻害薬が登場し、現在は6種類のSGLT2阻害薬が発売されている。

糖尿病患者において、SGLT2阻害薬を内服することにより1日あたり約80～100 gの尿糖排泄が増加し¹⁾、これは約320～400 kcalの排泄に相当し、カロリー喪失による代償性の脂肪燃焼などによって体重が減少すると考えられている。

日本人を対象とした多くの臨床試験において、SGLT2阻害薬は単剤や他の糖尿病治療薬との併用においても、HbA1cや空腹時血糖などの高血糖を改善させるのみならず、体重減少効果も認めている^{2,3)} (図1)。

A HbA1c (%)

	プラセボ (n=69)	イブラグリフロジン			
		12.5 mg (n=73)	25 mg (n=74)	50 mg (n=72)	100 mg (n=72)
0週	8.36±0.79	8.39±0.90	8.32±0.83	8.33±0.80	8.25±0.76
4週	8.58±1.10*	8.34±1.05	8.05±0.86*	7.93±0.78*	7.85±0.73*
8週	8.62±1.24*	8.23±1.15	7.81±0.76*	7.57±0.71*	7.57±0.72*
12週	8.62±1.19*	8.10±0.91*	7.78±0.75*	7.49±0.70*	7.40±0.68*
治療開始前後の変化量	0.50±0.090	-0.11±0.09	-0.47±0.09	-0.79±0.09	-0.81±0.09
プラセボとの差(95%CI)		-0.61(-0.85, -0.36)	-0.97(-1.21, -0.72)	-1.29(-1.54, -1.04)	-1.31(-1.55, -1.06)
p値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
p値(各投与群との比較)			p<0.05 (vs 12.5 mg)	p<0.001 (vs 12.5 mg)	p<0.001 (vs 12.5 mg) p<0.05 (vs 25 mg)

(平均±標準偏差) *p<0.05 vs 0週

B 空腹時血糖(mg/dl)

	プラセボ	イブラグリフロジン			
		12.5 mg (n=73)	25 mg (n=74)	50 mg (n=72)	100 mg (n=72)
0週	186.4±39.5	185.4±40.0	178.0±38.8	173.4±34.9	177.5±32.1
2週	184.3±39.9	172.8±37.2*	159.8±34.2*	142.6±24.3*	141.4±18.8*
4週	189.8±43.3	166.6±34.7*	151.4±28.0*	144.1±29.1*	136.5±20.3*
8週	190.3±42.9*	168.1±32.8*	155.3±29.9*	137.9±19.6*	135.6±19.6*
12週	189.7±36.7*	163.0±30.7*	151.7±31.9*	140.1±24.1*	130.6±17.6*
治療開始前後の変化量	12.0±3.0	-15.6±3.0	-23.7±3.0	-34.1±3.0	-46.9±3.1
プラセボとの差(95%CI)		-27.6(-36.0, -19.2)	-35.7(-44.1, -27.3)	-46.0(-54.5, -37.6)	-58.9(-67.4, -50.4)
p値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
p値(各投与群との比較)				p<0.001 (vs 12.5 mg) p<0.001 (vs 12.5, 25 mg)	p<0.05 (vs 25 mg) p<0.05 (vs 50 mg)

(平均±標準偏差) *p<0.05 vs 0週

C 体重への影響

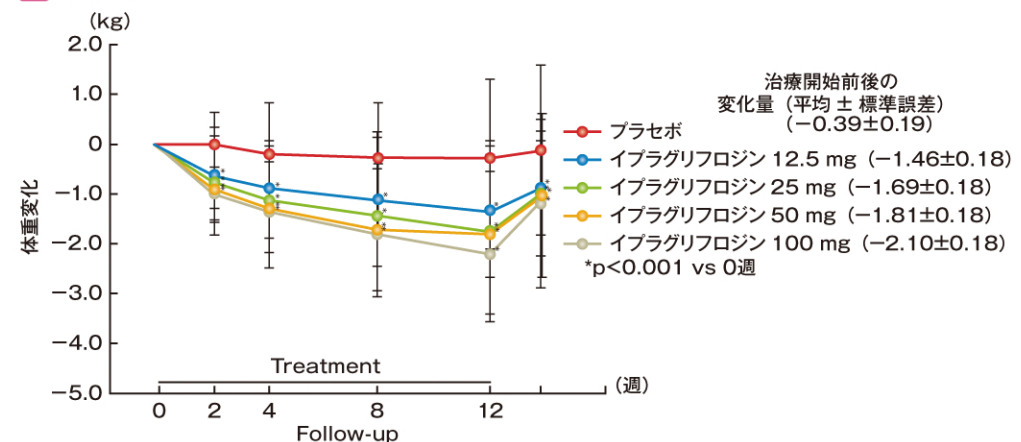


図1 日本人2型糖尿病患者に対するイブラグリフロジン投与による、(A) HbA1c、(B)空腹時血糖、(C)体重への影響(文献2) イブラグリフロジンの12週間投与にて、プラセボと比較して用量依存性に、HbA1cや空腹時血糖の改善効果および体重減少効果が認められた。