

## 特集 SGLT2阻害薬の光と影

### I. SGLT2阻害薬の臨床効果 “光の部分”

## ② 減量・血圧低下効果

### ～その臨床効果, 水・電解質調節の面から～

小田原雅人 Masato Odawara (東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科主任教授)

● key words SGLT2阻害薬／高血圧／肥満／心血管疾患／経口血糖降下薬

#### 背景

SGLT2阻害薬について早期から世界的に注目を集めた効果に体重低下効果がある。現在、肥満の問題は西欧だけでなく、アジア地域においてもきわめて重要な問題となってきた。2型糖尿病患者の平均BMI (body mass index) は、わが国において約25kg/m<sup>2</sup>まで上昇してきていると考えられている。しかしながら、わが国におけるBMIは依然として世界的にみると低めであり、欧州の約30kg/m<sup>2</sup>、米国の約33~34kg/m<sup>2</sup>に比し、状況は、かなり良いようにみえる。したがって、わが国においては、肥満の問題は欧米諸国より重要でないと考えられがちである。しかしながら、東アジア人においてもBMIの上昇と心疾患、脳卒中の発症率は相関関係があり (図1)、しかもそのリスク上昇はBMIが低い群から連続的に認められており、軽度の肥満であってもリスクが上昇することが明らかになっている。このような背景から2型糖尿病患者で治療期間が長くなるにつれてBMIが上昇する傾向は、将来の心血管疾患発症率の上昇につながる可能性が高い。現在、経口血糖降下薬のなかで体重減少作用が顕著なものは、GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬である。その他、メトホルミン高用量で軽度の体重低下作用が期待できるほか、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬でもわずかに体重が低下する可能性がある。体重低下作用は長期的には心血管危険因子の改善につ

ながり、心血管疾患に抑制的に働く可能性が高くSGLT2阻害薬の長期効果を考える上で重要な作用と考えられる。

#### I. SGLT2阻害薬の体重減少作用

SGLT2阻害薬投与により体重が早期から低下することが明らかになっている。臨床試験により患者背景や時期などの差異があるため、国内臨床試験からも必ずしも薬剤間の効果比較はできないが、総じて2~5kgの体重低下作用と~5cmの腹囲減少が報告されている。内臓脂肪が減少することが示されているが (図2)、皮下脂肪も、ほぼ同等に低下するとの報告が多い。また体重低下作用の内訳についてはDEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) を用いた解析が複数報告されており (図3)、主に脂肪が燃焼していることが示唆されているが、水成分の減少と一部アミノ酸の酸化も報告されており、通常のカロリー制限時と同様に筋肉減少の予防が必要と考えられる。実診療上、体重減少作用が著明でない症例にもしばしば遭遇するが、食事指導の徹底により、体重減少作用が顕著となる事例も報告されている。実際、動物実験において自由摂餌可能な状況では、ダバグリフロジン投与により、摂餌量が増加したと報告されており、食事療法が守れない症例では、体重減少作用が十分発現しない可能性がある。体重に好影響のあるSGLT2阻害薬であるが、食事、運動療法は重要である。