

特集 SGLT2阻害薬の光と影

II. SGLT2阻害薬の臨床効果 “影の部分”

① ケトアシドーシス・ 低血糖誘発のリスクは？

倉野美穂子 *Mihoko Kurano* (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科糖尿病・内分泌内科学)

西尾 善彦 *Yoshihiko Nishio* (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科糖尿病・内分泌内科学教授)

● **key words** SGLT2阻害薬／低血糖／糖毒性／euglycemic DKA

はじめに

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管の上皮細胞に特異的に存在するナトリウム-グルコース共役輸送体を阻害し、尿細管からのブドウ糖再吸収を抑制することで高血糖を是正する新しい機序の薬剤である。インスリン作用を直接介さないという点で、従来の糖尿病治療薬とは全く異なる作用機序をもつため、その有害事象にも特有のものが含まれ、日本糖尿病学会から「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」において注意喚起がなされている¹⁾。本稿では、それらの有害事象の中でも、市販直後調査において比較的頻度が高かった低血糖と、相次いで重症例が報告されたことよりrecommendationが改訂される一因ともなったケトアシドーシスについて、臨床試験の結果やケースレポートから、この薬剤の特性に焦点を当てその誘因を検証し留意点を述べる。

I. 低血糖

SGLT2阻害薬は、単独投与では低血糖をほとんど起こさない。しかし、他剤との併用治療、特にインスリン分泌

促進薬やインスリン製剤との併用で、重症低血糖を生じることが明らかとなっている¹⁾。血糖コントロールの改善で、糖毒性が解除され、インスリン効果やインスリン分泌能の改善が図られるため、SU薬や外因性インスリンにより体内に少しでもインスリンが過剰にある状態では、低血糖が起こりやすくなると考えられる。DPP-4阻害薬による重症低血糖の場合はSU薬との併用が多かったことに比し、本剤ではインスリンとの併用例が多いという特徴がある²⁾(表1)。SU薬との併用については、あらかじめその用量を減じること、そしてその目安がrecommendationにも記されている。しかし、SGLT2阻害薬の治験では、インスリンと併用した時の有効性および安全性は検討されていないため、日本糖尿病学会からのrecommendationでも、インスリンとSGLT2阻害薬を併用する場合は、低血糖に万全の注意を払ってインスリンをあらかじめ相当量減量して行うべきという記載にとどめ、明確な減量基準となる指針は出ていない。インスリン治療中の2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬介入試験は欧米を中心に行われていたが、近年、わが国においてもInagakiらがインスリン治療中の日本人を対象としたカナグリフロジンの介入研究の結果を報告し、血糖や体重コントロールなどのエンドポイントとともに、低血糖などの有害事象についても検討がなされている³⁾。それによると、インスリン併用16週間後