

II. SGLT2阻害薬の臨床効果 “影の部分”

③ 食事調節の乱れの面から

岩崎 広高 *Hiroataka Iwasaki* (滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌・腎臓内科)

森野勝太郎 *Katsutaro Morino* (滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌・腎臓内科学内講師)

前川 聡 *Hiroshi Maegawa* (滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌・腎臓内科教授)

● key words SGLT2阻害薬／食欲／食嗜好／体重変動

はじめに

SGLT2阻害薬が日本でも上市され、糖尿病治療薬として実臨床で使用される中で、体重減少をきたさない症例、食欲や食嗜好に変化をきたす症例が存在することが報告されるようになった。実験動物においてSGLT2阻害薬は自由摂食下では体重減少をきたさないケースが多く、代償性過食が原因となっている。これらの食事調節の乱れを検証した臨床研究は現時点ではほぼ皆無であるため、動物実験を含めたこれまでの報告を参考に、食事調節の乱れについて議論したい。

I. SGLT2阻害薬による体重減少効果

SGLT2阻害薬は、グルコースを尿中に60~80g/日排泄することで血糖値を低下させ、糖毒性改善が期待できる薬剤である。糖毒性が改善されることにより、膵β細胞でのインスリン分泌能の改善のみならず、肝臓・筋肉・脂肪組織におけるインスリン抵抗性改善も期待できる。また、投与後初期に浸透圧利尿によって体重減少が起こる¹⁾。その後さらにグルコース排泄によるカロリー喪失により体重が減少すると考えられる。海外で報告されたSGLT2阻害薬による体重変化についてのシステマティックレビューで

は、無治療糖尿病患者にSGLT2阻害薬単剤を12~52週間投与すると、1.33kgの体重減少がみられ、治療中の糖尿病患者にSGLT2阻害薬を追加すると、1.94kgの体重減少がみられると報告されている(図1)²⁾。また、日本人における同様の臨床試験では、日本人2型糖尿病患者の単独投与では約2~3kgの体重減少がみられることが報告されている³⁾⁻⁶⁾。トホグリフロジン10~40mgを24週単独投与した試験では、ベースラインから2.23~2.97kgの体重減少が認められる。この体重減少は長期投与においても減弱することなく維持されており、52週投与時には20mgで3.06kg、40mgで3.44kgの減少であった。カナグリフロジン50~300mgを12週単独投与した試験でも、投与前と比べて1.6~2.2kgの減少が認められ⁵⁾、ダバグリフロジン1~10mgを12週単独投与した試験では1.24~2.06kgの減少が得られている⁴⁾。42カ国7,020人の心血管イベント高リスク者を対象とした大規模臨床研究であるEMPA-REG OUTCOME試験でも、約5年のフォローで、1.0kg前後の減少があった⁷⁾。SGLT2阻害薬が体脂肪に与える影響について、メトホルミンにダバグリフロジンを追加投与した際のDEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) 法による評価で、プラセボ+メトホルミンでは脂肪量0.74kg、除脂肪量0.6kg、皮下脂肪体積121.4cm³、内臓脂肪体積39.2cm³の減少、ダバグリフロジン+メトホルミンでは脂肪量2.22kg、除脂肪量1.1kg、皮下脂肪体積306.4cm³、内臓脂肪体積297.5cm³の減少が報告され、除脂肪量：皮下脂肪量：内臓脂肪量の比