

特集 SGLT2阻害薬の光と影

Ⅲ. Discussion

SGLT2阻害薬の光と影 ～上市2年を経過して～

司会：柏木 厚典 *Atsunori Kashiwagi* (社会医療法人誠光会 草津総合病院 理事長)

加来 浩平 *Kohei Kaku* (川崎医科大学総合内科学1教室 特任教授)

綿田 裕孝 *Hiroataka Watada* (順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学 教授)

【敬称略・五十音順】

はじめに

柏木 SGLT2阻害薬の開発においては世界でも日本が開発面で非常に貢献し、最初の薬剤は日本で開発されました。わが国でイプラグリフロジンが2014年に初めて発売され、その後6製剤が臨床的に使用されています。海外では3製剤ですので、日本での薬剤数が多いということは特徴的です(2016年10月現在)。

2015年のEASDでEMPA-REG OUTCOME¹⁾が発表され、標準治療にエンパグリフロジンを上乗せすることで、2型糖尿病患者の心血管イベントのリスクが有意に低下したと報告されました。一方この特殊な作用機序のために、これにさまざまな臨床的意義があると同時に、それに付随して起こる(と想定される)さまざまな問題に対して、日本糖尿病学会でも適正使用のRecommendationが出力されています²⁾。

本日の座談会ではSGLT2阻害薬の臨床的意義と使用上の注意点、および今後の研究の発展への期待も含めてディスカッションすることを企画いたしましたので、宜しくお願いいたします。

まず、本剤の血糖低下作用の代謝特性を含めた臨床的意義についてお話いただけますでしょうか。

多面的な代謝改善を期待

加来 SGLT2阻害薬の作用機序は、腎臓の近位尿細管(S1セグメント)に発現しているSGLT2を選択的に阻害し、血中の余分な糖を尿中に排泄することによって血糖値を下げます。考えようによってはきわめてシンプルですが、これによって体の中で代謝が大きく変わってくるということがわかってきました。

まず、糖代謝の面では、血糖を下げることによって糖毒性を改善しますので、これは動物実験でも認められていますが、膵β細胞機能保護が顕著に現れます³⁾。同時に尿糖の排泄でエネルギーロスが起これ、体重減少につながる。代謝が変わると言いましたが、グルカゴンは少し上昇し、インスリン必要量が減りますので、グルカゴンが上昇することによって肝臓は糖利用から常に脂肪利用に変わるので、体重減少の主体は脂肪で、特に肥満傾向の強い脂肪蓄積の大きい人ほど脂肪を利用するでしょう。まず利用されるのは臓器内の脂肪です。肝臓あるいは筋肉の脂肪が消費され、その次に内臓脂肪の順序だと我々は考えています。これがまた糖毒性によるインスリン抵抗性、感受性の状況に加えて、さらにインスリン抵抗性を改善するだろうと考えられます。また臓器脂肪が減ることによって抗炎症効果