

12

特集 SGLT2阻害薬の新時代～機序から臨床まで

SGLT2阻害薬の可能性
を考える～心血管疾患
防止の観点から

岡田洋右, 森 博子

産業医科大学 医学部 第1内科学

血糖コントロールの目標は、血糖値やHbA1cを低下させるのみならず、血管合併症の発症進展を抑制し、患者の生活の質や寿命を護ることにある。2型糖尿病患者において、大血管障害合併症のリスクは非糖尿病患者と比較すると、虚血性心疾患による死亡や心筋梗塞の発症は約2～6倍とされている。大血管合併症を阻止する治療は、HbA1cのみならず、低血糖をきたさずに動脈硬化を進行させる食後高血糖を改善させるような血糖コントロールが必要である。SGLT2阻害薬は、インスリン作用を介さずに血糖降下作用をもち、単剤では低血糖をきたしにくい。さらに体重減少(とくに内臓脂肪)、血圧低下、中性脂肪値低下、HDLコレステロール値増加、尿酸値低下など多面的作用を有する可能性が示唆されている。本稿では、SGLT2阻害薬の心血管イベント抑制に対して期待される多面的効果について概説する。

はじめに

糖尿病診療において心血管疾患発症阻止を見据えた治療を実践するには、HbA1cのみならず低血糖をきたさずに食後高血糖を良好にコントロールすることが重要である。とくに冠動脈疾患を予防するためには、Steno2やUKPDS23が示すとおり、血糖のみならず、血圧や脂質もコントロールすることが重要であることは明らかである。本邦でも食生活の欧米化に伴い肥満2型糖尿病患者が増加している。肥満は、血糖のみならず高血圧や脂質異常症の原因ともなり、心血管疾患の大きなリスク因子である。そのような観点から、薬物療法においても血糖降下作用

を超えた付加価値が求められる時代となっている。本稿では、インスリン作用を介さずに尿糖排泄を促進することで血糖低下をきたすSGLT2阻害薬の血糖コントロール、およびその他の多面的効果について概説する。

心血管イベント抑制のために目指す
血糖コントロール

低血糖、食後高血糖が動脈硬化を促進する因子であることを踏まえると、心血管疾患発症阻止を見据えた今後の糖尿病診療においては、食後高血糖、低血糖、および血糖変動を考慮することが重要である。血管内皮機能障害は、動脈硬化発症の初期より生じ、動脈硬化進展に深

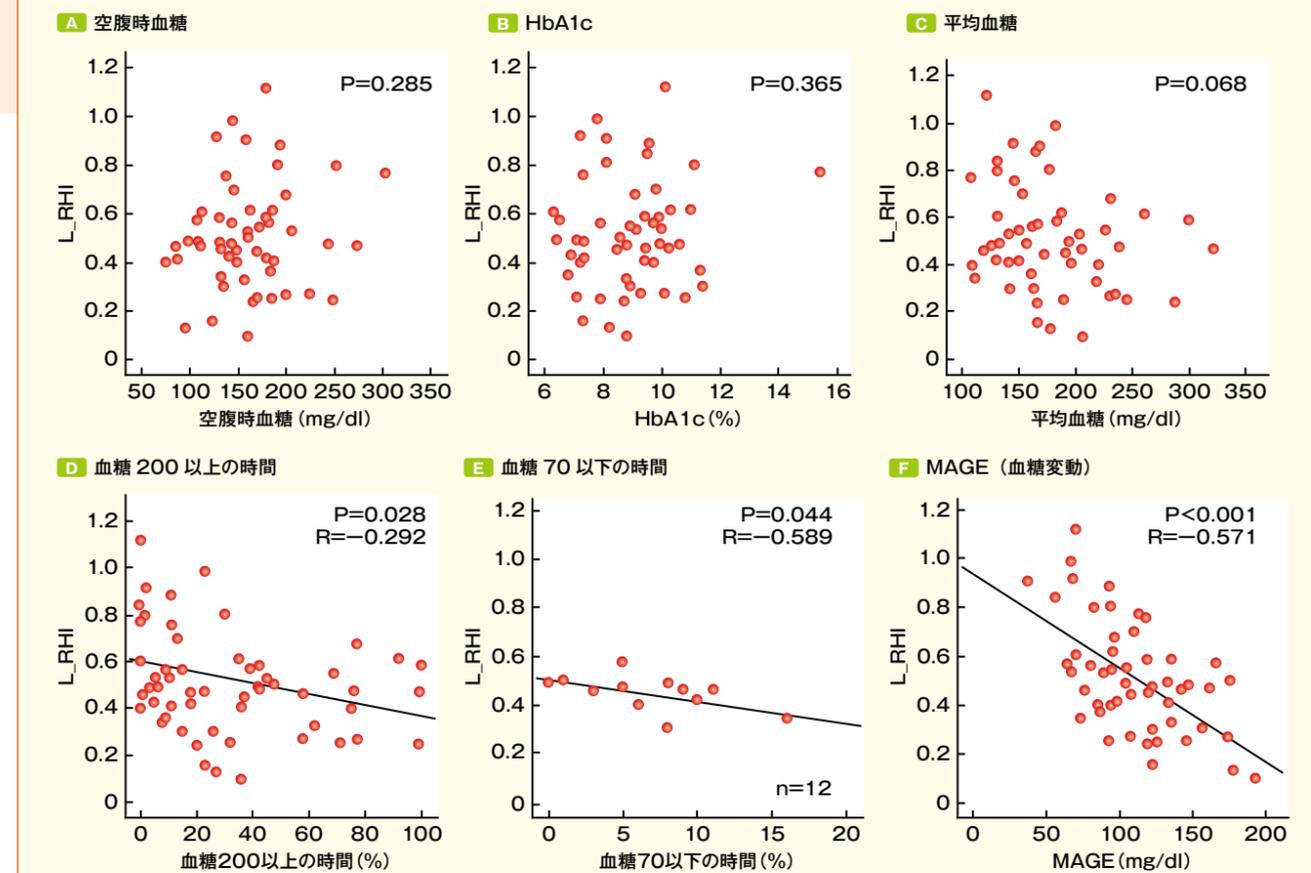


図1 血管内皮機能と血糖(CGМ)との関係(文献7)
n=57

く関わっている¹⁾。MonnierらはCGMで測定した食後の急速な血糖変動がHbA1cを指標とした慢性高血糖よりも酸化ストレスの増加に寄与すると報告し²⁾、Cerielloらも血糖クランプ法を用いた試験において、血糖変動に伴う酸化ストレス亢進が慢性高血糖よりも内皮機能障害を進行させたと報告している³⁾。筆者らも2型糖尿病患者において血糖変動と血管内皮機能指標である reactive hyperaemia index (RHI) を測定し、RHIに最も影響を与える因子について検討した。RHIは血管内皮機能と相関があり⁴⁾、心血管イベントの発症危険因子と関連していることが報告されている血管内皮機能障害指標である^{5,6)}。筆者らの結果でも、RHIは①血糖変動指標として用いられている the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) と負相関を認めること、②食後高血糖に該当する血糖200 mg/dl以上の時間帯割合と負相関を認めること、③血糖の時間帯割合と負相関をすることが示され、

血管内皮機能がとくに低血糖や血糖変動と強く関連することを臨床的に明らかにしている(図1)⁷⁾。

日本人2型糖尿病患者のBMIの変化と
SGLT2阻害薬の特徴

日本人の2型糖尿病は非肥満でインスリン分泌不全を主因とする患者が多かったが、食生活の欧米化、および運動量の低下によりインスリン抵抗性を主因とする肥満2型糖尿病患者が増加している。実際に、糖尿病データマネジメント研究会による2013年のデータでは、2型糖尿病患者の平均BMIは25.0 kg/m²まで増加している(図2)⁸⁾。しかし、従来の血糖降下薬は、体重増加をきたすことが多く、体重管理に難渋することが多かった。その体重増加が、高血圧、脂質異常症、内臓脂肪蓄積などの心血管イベン