

3

特集 SGLT2阻害薬の可能性 ~これまで、そしてこれから~

SGLT2 阻害薬と
血糖日内変動

鳥本桂一, 岡田洋右

産業医科大学 医学部 第1内科学講座

Continuous glucose monitoring (CGM) の出現により、血糖動態が可視化されるようになり、糖尿病診療における新たな科学的知見と個別化治療への可能性をもたらしている。血管合併症抑制のための「良質な血糖管理」を実現する治療戦略として、慢性高血糖、低血糖、血糖変動の3つの指標を用いることが提案されている。また、近年CGM指標やレポート作成に関するコンセンサスレポートが示され、CGM指標に関する新たなガイドラインが発表された。SGLT2阻害薬は臓器保護作用が先行して注目されているが、大血管合併症抑制という観点からは、血糖日内変動への影響を考慮することが重要となる。SGLT2阻害薬を投与することで、平均血糖値のみならず食後血糖値、血糖変動が改善し、インスリン併用症例においては低血糖リスクが減少することが期待される。本稿ではCGMや血糖変動に関する最近の知見とともに、SGLT2阻害薬による血糖日内変動の変化について概説したい。

はじめに

近年、continuous glucose monitoring (CGM) の出現により、血糖動態が視覚化されるようになり、糖尿病治療における新たな科学的知見と個別化治療への可能性をもたらしている。同時にこれまで代表的な血糖コントロールの指標であったHbA1cの限界が浮き彫りとなり、米国糖尿病学会や欧州糖尿病学会の共同声明においても、これまでHbA1cやSMBGでは解決できなかった臨床的問題点について認識し、“beyond the HbA1c”を解決するための強力なツールとしてCGMを活用することを推奨している。

SGLT2阻害薬は、経口血糖降下薬としての血糖動態への影響よりも、EMPA-REG OUTCOME試験、CANVAS試験、DECLARE-TIMI 58試験における心血管死や心不全の減少、腎保護など、臓器保護作用が先行して注目されている。しかし、糖尿病患者における実地臨床では多くの症例は一次予防であり、大血管合併症を抑制するという観点からは、血糖日内変動を評価し、最適な血糖動態を保つことが重要となる。

本稿ではCGMや血糖変動に関する最近の知見とともに、SGLT2阻害薬による血糖日内変動の変化について筆者らの知見も含めて概説したい。

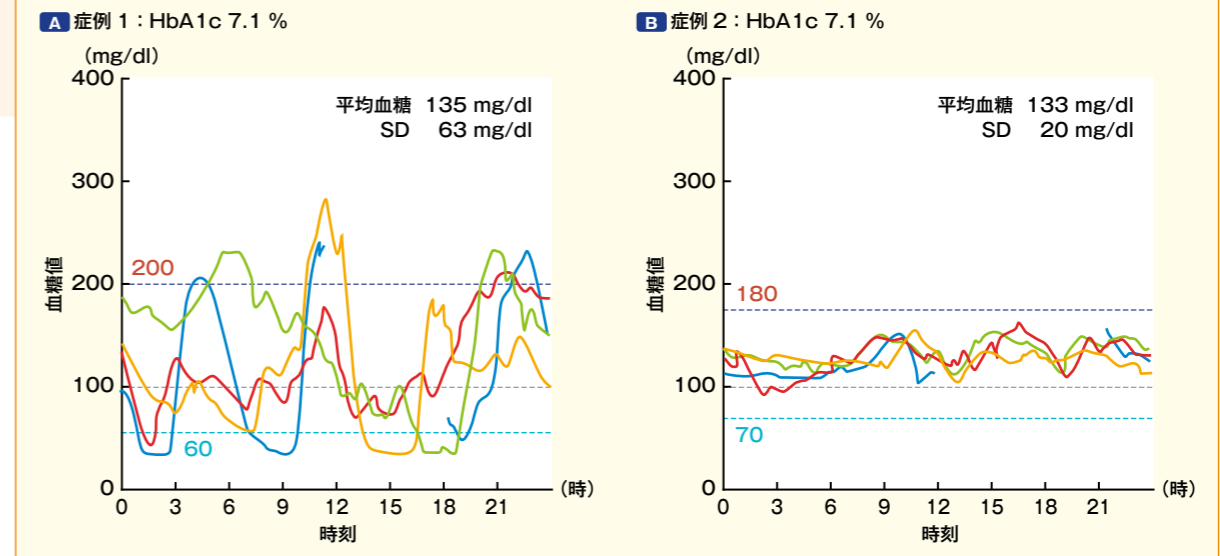


図1 HbA1cが同等の2症例(自験例)

4日間のCGMの結果、症例1(A)、症例2(B)はともにHbA1c 7.1%であるが、血糖変動は大きく異なる。症例1、症例2ともに平均血糖値は同等であるが、症例1は血糖変動が大きく、血糖70 mg/dl未満の低血糖発作が頻回に生じ、同時に血糖200 mg/dl以上の高血糖も生じている。

血糖変動

HbA1cは血糖コントロールの指標としてきわめて重要な指標ではあるが、血糖値の日内変動、すなわち、食後高血糖や低血糖などを把握することはできない。近年、持続血糖モニタリング (CGM) が使用可能となり、治療方針を決定するうえで、血糖変動の評価が重要な要因となってきている。実際の症例(図1)を提示するが、症例1(図1-A)と症例2(図1-B)はともにHbA1c 7.1%であるが、血糖動態は大きく異なる。症例1、症例2ともに平均血糖値は同等であるためHbA1cは同等であるが、症例1は非常に血糖変動が大きく、血糖70 mg/dl未満の低血糖発作が頻回に生じるとともに、血糖200 mg/dl以上の高血糖も生じている。一方、症例2は、そのような低血糖や高血糖は生じていない。このように血糖変動は、低血糖や高血糖リスクの重要な要因であり、合併症リスクとも関連する¹⁾。

糖尿病血管合併症抑制のためには慢性高血糖を是正し、HbA1c 7%未満を達成する必要があるが、厳格な血糖管理により低血糖リスクは上昇する。図2は、SU薬内服中の症例で、入院2日目から4日目までのCGMを示して

おり、その間は薬剤変更は行わずに食事・運動療法の指導にて平均血糖値171 mg/dlから98 mg/dlに低下しているが、血糖変動を評価するstandard deviation (SD)が高値のままであるため、低血糖が生じるようになっている。このように、血糖変動の大きさや頻度が改善しない状態で、平均血糖値のみを低下させると低血糖のリスクは上昇するため、血糖変動の評価が重要となる。

近年では、慢性高血糖を表すHbA1cのみではなく、血糖変動や低血糖を含めた血糖管理が重要だと認識されている。心血管障害の進展抑制のための血糖管理における戦略として、Monnierらは慢性高血糖、低血糖、血糖変動の3つの評価指標を用いることを提案しており(図3)²⁾、良質な血糖管理を達成するにあたっては、これら3つの要因の把握・評価・対策が重要である。

血糖変動からみた低血糖

上述したように、厳格な血糖管理により低血糖頻度が増加することは広く知られている³⁾。しかし、近年では平均血糖値が低いことに加えて、血糖変動の大きさも低血糖発症に関連することが報告されるようになった。1型糖