

## 7

特集 SGLT2阻害薬の可能性 ～これまで、そしてこれから～

## SGLT2阻害薬との併用療法：GLP-1受容体作動薬

澤野祥子, 森 豊

東京慈恵会医科大学附属第三病院 糖尿病・代謝・内分泌内科

SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用療法の意義として、大きく次の3点が挙げられる。①「体重減少効果」という視点からは、SGLT2阻害薬の尿糖排泄を介したエネルギー喪失とGLP-1受容体作動薬の食欲抑制効果が相加的な体重減少効果をもたらすのみならず、長期SGLT2阻害薬投与に伴う食欲増進、食量増加を防ぐ。②「血糖改善効果」という視点からは、相加的なHbA1c低下をもたらすのみならず、SGLT2阻害薬がインクレチン感受性を回復させてGLP-1受容体作動薬の血糖変動幅縮小作用を増強させる。③「インスリン分泌促進の軽減」という視点からは、SGLT2阻害薬がインスリン抵抗性持続症例におけるGLP-1受容体作動薬のインスリン過剰分泌の増悪を回避させる。

すなわち、この両剤の組み合わせの意義は、単なる相加的なHbA1c値の低下、体重の減少ではなく、両剤の持つ問題点をお互いに解消し合い、かつ作用を増強させるといった意味を含めた併用療法であり、今後肥満2型糖尿病における薬物療法の中心的な役割を担っていくものと考えられる。

の体水分量減少と、それ以降の尿糖排泄によるエネルギー喪失によって体重が減少するが、その体重減少効果は約半年後にピークを迎え、食欲が増進し食量が増えた症例では薬効が減弱する可能性が示唆されている。

## GLP-1受容体作動薬の体重減少効果

GLP-1受容体作動薬による体重減少の機序としては、視床下部に作用する中枢性の食欲抑制と、胃排泄抑制作用の2つがある。ヒトにおいて、GLP-1が用量依存性に満腹感を増強し、摂食抑制につながる事が報告されている<sup>4)</sup>。体重減少作用を持つGLP-1受容体作動薬の膵臓への作用としては、グルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進、

## SGLT2阻害薬の体重減少効果

SGLT2阻害薬は、尿細管においてグルコース再吸収の90%を担っているSGLT2を高選択的に阻害することにより、グルコースを尿中に排泄し、血糖を低下させる機序を持つ<sup>1)</sup>。それにより、1日約300～400kcal分のエネルギーが体外に排泄されることになり、血糖低下効果のみならず、体重減少効果が期待される。SGLT2阻害薬に関するメタ解析において、SGLT2阻害薬はプラセボとの差で、体重変化量は-1.74kg、変化率は-2.37%であった<sup>2)</sup>。欧米人と比較してBMIが低い日本人糖尿病患者対象の臨床試験においても、すべてのSGLT2阻害薬で約2～3kgの体重減少が報告されている<sup>3)</sup>。SGLT2阻害薬は初期

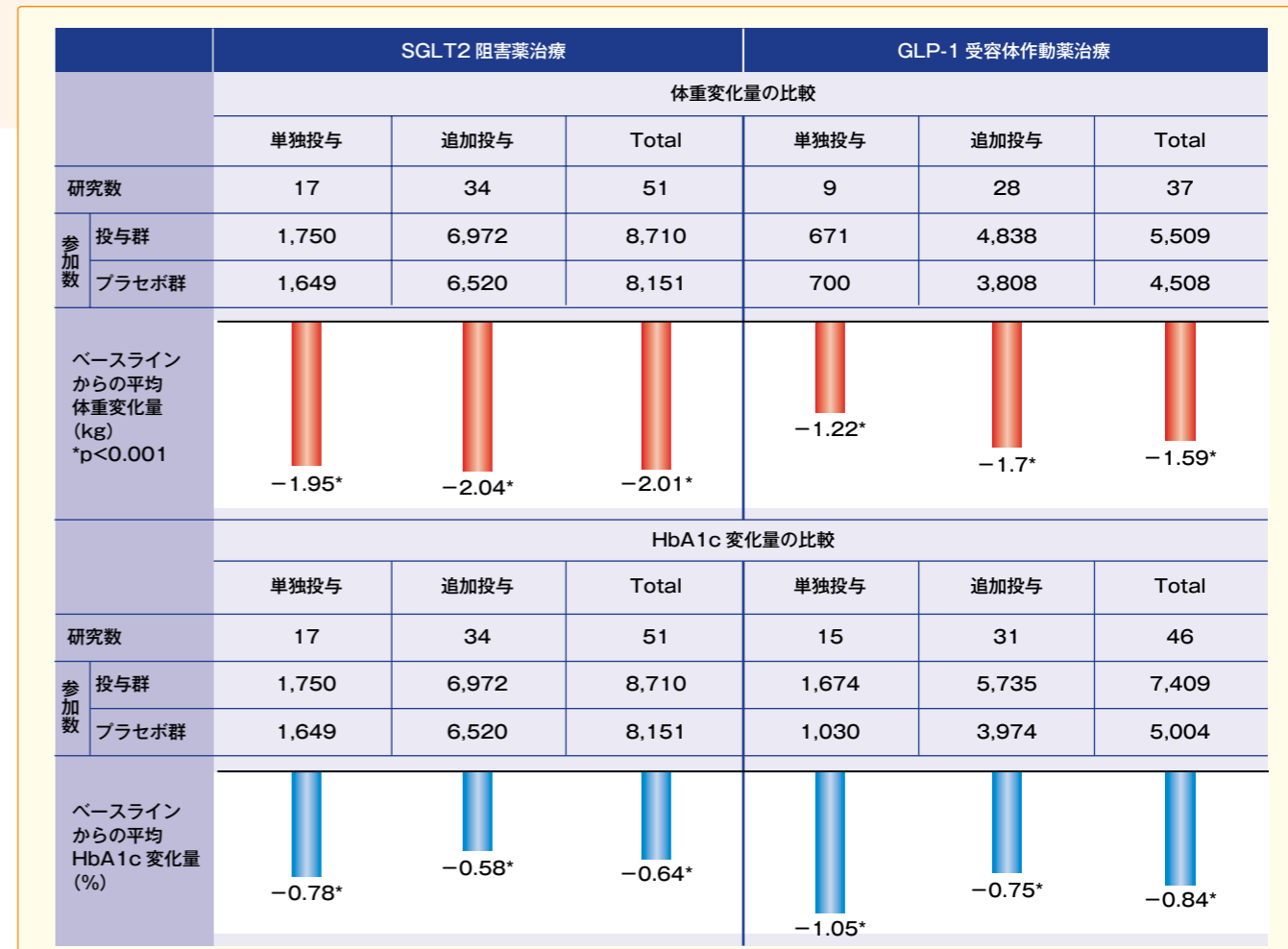


図1 SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の体重減少効果を比較したメタ解析における体重変化量、HbA1c変化量の比較(文献8より作成)

グルカゴン分泌を抑制することで血糖改善作用を示す。また、動物実験では膵β細胞の分化・増殖促進作用、膵β細胞のアポトーシス抑制作用も報告されている<sup>5,6)</sup>。

我が国では、2010年6月にリラグルチドが、同年12月にエキセナチドが発売されて以降、2019年6月現在、リキシセナチド、エキセナチドLAR、デュラグルチドの計5剤が使用可能となっているが、すべての薬剤とも体重減少効果がみられる<sup>7)</sup>。また、リラグルチドの最高用量は我が国では0.9mgであったが、2019年6月から1.8mgまで使用可能となった。用量依存性に体重減少効果が期待できる一方、食欲不振、嘔気、嘔吐などの消化器系の副作用も増加する可能性があり、十分に注意したうえでの増量が望ましい。

両薬剤の体重減少効果を比較したメタ解析の成績<sup>8)</sup>を紹介したい。対象研究は、2型糖尿病患者に12週間以上のSGLT2阻害薬、またはGLP-1受容体作動薬が投与されたplacebo-control, randomized trialsであり、解析

表1 SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の体重減少効果を比較したメタ解析の患者背景(文献8)

	SGLT2阻害薬	GLP-1受容体作動薬
対象研究数	51	46
年齢(歳)	57.1±4.3	55.5±2.2
男性(%)	44	47
ベースライン BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.4±2.7	31.1±4.6
ベースライン(kg)	84.7±8.3	88.4±12.3
糖尿病罹病期間(年)	7.5±4.4	6.4±2.8
ベースライン HbA1c (%)	8.1±0.4	8.0±0.4
観察期間(週)	30.2±22.0	26.4±22.4

には各々51、46の研究が用いられた。両群の治療開始前の平均BMIは、30～31で有意差はなく、平均HbA1c値も8.0～8.1で有意差はなかった(表1)<sup>8)</sup>。治療開始前からの平均体重変化量はSGLT2阻害薬が-2.01kgでGLP-1受容体作動薬が-1.59kgであったが、placeboで補正すると両群間に有意差はなかった(図1)<sup>8)</sup>。一方、個々の薬剤別にみると、SGLT2阻害薬による体重減少効