

SGLT 2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬の正しい使い方

佐賀大学内科主任教授

野出 孝一

(聞き手 大西 真)

大西 野出先生、SGLT 2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の正しい使い方について教えてください。まず、SGLT 2 阻害薬からうかがいたいのですが、どういうメカニズムで効くのか、教えてくださいいただけますか。

野出 SGLT 2 阻害薬は、近位尿細管でナトリウムとグルコースの再吸収を抑制することによって尿糖排泄を増加させ、血糖低下作用がありますが、最近では心不全に効能追加されたものもあります。尿中ナトリウム排泄を増加し利尿効果が発揮され循環血液量が減ることで、前負荷が減り心不全改善効果があり、糖尿病治療薬としては心血管イベント抑制という観点から注目されています。

大西 この薬を臨床の現場で使う場合、具体的にはどのようにしたらよいのでしょうか。

野出 糖尿病患者で心不全を合併されている、CKDで腎機能が低下している方（eGFRで30以上60未満）はこの薬をファーストラインで使います。

大西 基本的に使う薬がいろいろあると思うのですが、それにかぶせるようなかたちで使っていけばよいのでしょうか。あるいは、最初から使う場合もあるのでしょうか。

野出 糖尿病の第一選択薬としてはメトホルミンがよく使われていますが、大規模研究の結果から考えますと、メトホルミンよりも早めに使うこともできます。心不全、CKD、心筋梗塞の合併糖尿病はSGLT 2 阻害薬をまず使う。次にメトホルミンかDPP-4 阻害薬が推奨されています。

大西 実際使うにあたって、何か注意しなければいけない点はありますか。

野出 インスリン製剤やSU剤に比べると低血糖が少ないですが、認知症や抑うつ傾向の方は摂水中枢が鈍っていて、脱水の懸念がありますので使わないほうがいいですし、BMIが18未満の方やサルコペニアカフレイルの方は避けたほうがよいです。

大西 食欲があまり湧かない患者さんも時々いますが、こういうときに何

か工夫はされるのでしょうか。

野出 食欲低下で体重が減少ぎみの方は、SGLT 2 阻害薬は避けたほうがよいです。65歳以上で、1人で外来に歩いてこられる方は問題ないですし、75歳以上でもしっかりとされている方はこの薬の適応があると思います。

大西 先ほど脱水に注意というお話がありました。ほかに何か気にしたほうが良い副作用とかありますか。低血糖は起こしにくいのでしょうか。

野出 低血糖は比較的少ないですね。尿糖が増えることで、性器感染症の合併率が高いです。尿路感染症は増えないのですが、尿路感染症がある方は避けたほうがよく、時々尿路感染、性器感染のチェックをしていただくこともポイントだと思います。

大西 薬は何種類か出ているようなのですが、何か使い分けや特徴の違いはあるのでしょうか。

野出 SGLT 2 阻害薬はあまり構造式が薬剤ごとに変わらないのです。大規模研究の結果も、背景因子が違うのでアウトカムが違うことから、どの薬剤も同じ作用が期待できます。日本で使われている薬剤は、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、この3剤が海外のデータではエビデンスがあり、そういった薬剤を使うということも一つの考え方です。

大西 それでは、GLP-1 受容体作動薬について、どのような薬なのか教

えていただけますか。

野出 GLP-1 受容体を活性化し、膵β細胞においてインスリン分泌を増加する作用があります。食欲を低下させ、食事量の減少と、β細胞からのインスリンの分泌を介した血糖降下作用があります。

GLP-1 受容体作動薬を用いた大規模臨床研究におきまして、心筋梗塞、脳卒中、心血管死を抑制する結果が得られています。LEADER試験（リラゲルチド）、SUSTAIN 6（セマグルチド）では大血管障害や動脈硬化性疾患を抑制することが報告されています。

大西 どういったメカニズムでそういうものに効くといわれているのでしょうか。

野出 血管内皮細胞にGLP-1 受容体が存在し、この薬が血管内皮細胞のGLP-1 受容体を活性化することによって炎症を抑えるのです。NF-κBのような炎症を惹起するような転写因子を抑制することで動脈硬化に作用しています。

大西 実際の臨床の現場でこの薬はどのようなタイミングで使えばよいのでしょうか。

野出 私は循環器内科医ですので、2型糖尿病の方に対して、注射薬をファーストラインで使うことはあまりないのです。SGLT 2 阻害薬やDPP-4 阻害薬を使い、それでも血糖降下効果が不十分であれば、DPP-4 阻害薬をGLP-

1 受容体作動薬に切り替える使い方をします。動脈硬化抑制効果がありますので、重症の冠動脈疾患、アテローム血栓性脳梗塞がある方、大血管障害を有している方には、3 番目ぐらいにこの薬を入れていくことはよくします。

大西 何か注意する点とか、あるいは副作用とか、そういった点はありますか。

野出 大きな副作用はありませんが、注射薬ですから、忍容性に関してうまく使えない方に関しては避けていく。特に認知症など、適切な注射の治療が難しいという方には注意して使っていくのがよいと思います。

大西 投与方法としては週1回皮下注というのが多いのですか。

野出 リラグルチドは1日1回ですが、セマグルチドは週1回製剤ですので、経口内服薬を毎日服用することに比べると、週1回注射薬で使うほうが忍容性が上がることもありますから、患者さんによって使い分けていくのがよいです。

大西 ついとうっかり間違えないようにしなければいけないですね。

野出 そう思います。

大西 いろいろ薬が出ているようなのですけれども、だいたい似たような

感じなのでしょうか。

野出 SGLT2阻害薬に比べるとGLP-1 受容体作動薬は、大規模臨床研究によって結果が違います。ヒト製剤、動物製剤も違いますし、半減期も若干違います。特にリラグルチドはLEADER研究、セマグルチドはSUSTAIN 6研究がございまして、大規模研究において結果が得られている薬剤のほうが動脈硬化抑制効果に関してはアドバンテージがあります。

大西 SGLT 2 阻害薬とGLP-1 受容体作動薬、どちらも心血管イベントを抑制するというので、この2種類の使い分けといたしますか、そのあたりは何かお考えがありますか。

野出 ADA (米国糖尿病学会)、ESC (欧州循環器学会) も同様のステートメントを出しているのですが、心不全やCKD合併例はSGLT 2 阻害薬、動脈硬化性疾患、すなわちASOや脳梗塞、心筋梗塞等を合併されている方にはGLP-1 受容体作動薬が推奨されています。心不全と動脈硬化疾患を合併している方も多いことから、2剤をうまく組み合わせることが心筋梗塞の再発予防や心不全発症予防という観点からよいかと思えます。

大西 ありがとうございます。