DITN 第449号 2015年(平成27年)8月5日発行(毎月1回5日発行) 1977年(昭和52年)4月1日創刊 ISSN 0913-3380

Diabetes Front

SGLT2阻害薬の光と影 ～有効性と適正使用～

食事療法の指導がある環境で履行できることが大事な条件

ゲスト

横手 幸太郎先生
(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座)

岩本●2014年に全く新しい作用機序を持った経口糖尿病薬であるSGLT2阻害薬が発売されました。尿中に糖を排泄するという薬剤は過去の経口薬の歴史になく、創薬の点で大きく期待され6種類の製剤がほとんど1年以内に登場しました。同時に、その作用機序から見て、療養指導上、主治医の側、あるいは患者側にもいろいろ留意いただきたい点があり、現実に上市されて問題点も明らかになりつつあると思います。本日はSGLT2阻害薬の有効性と適正使用に焦点を当てて、使用経験も豊富で第一線でご活躍中の横手幸太郎先生(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座)にお話を伺いたいと思います。

ホスト

岩本 安彦先生
(朝日生命成人病研究所)

SGLT2阻害薬の位置付け

岩本●最初に、SGLT2阻害薬の位置付けからお話しいただけますか。

横手●現在、日本ではインスリンをはじめ、さまざまな糖尿病の治療薬が使われるようになり、血糖コントロールも改善されていると思います。その中で、2014年にSGLT2阻害薬が新たな作用機序の薬剤(図1)として日本で発売されましたが、欧米ではすでに大変多くの患者に処方されていると聞き、驚くとともに興味を持ちました。

なぜSGLT2阻害薬が今登場したかという一番のポイントは、「糖尿病患者の肥満」という問題にあるでしょう。現在、世界中で肥満が増え続け、2014年の「The Lancet」に世界の成人の3人に1人がBMI 25以上であると報告されました。日本も例外ではありません。現在使われている糖尿病の治療薬は、インスリンを注射するか、分泌させるか、あるいは効かせるかという作用機序で、食事、運動療法を守れない限りは、どうしても体重が増えてしまう傾向にあります。その中で、SGLT2阻害薬は体重を減少してくれるところに、欧米で大きな注目が集まったと思います(図2)。

一方、2009年に発売されたDPP-4阻害薬は低血糖を起こしにくく、体重も増加させずにインスリン分泌を促進させるという全く新しいタイプの薬剤として、日本においてはすでに幅広く使われています。欧米のガイドラインではメトホルミンが第1選択薬ですが、日本の実臨床においてはDPP-4阻害薬がその位置にあるといえるかもしれません。そのような状況の中、SGLT2阻害薬は発売当初、糖尿病内服治療における最後の切り札のような位置付けで迎えられた気がします。

しかし、この1年の動向を振り返ると、いろいろな薬剤を使い、万策尽きて最後に使う薬剤というよりも、第1剤とまではいかなくても2～3剤目として、「この患者はあともう一歩、体重が減少すれば改善するのに」という比較的糖尿病が軽症の患者に、今後使われていくべき薬剤ではないかと思います。

SGLT2阻害薬の「光」

岩本●SGLT2阻害薬は新しい作用機序を持っているため、使い方において発想を少し転換しないといけないと思います。また、欧米でかなり受け入れられている背景に肥満患者が多いことがあげられます。どのように上手に使っていくべきでしょうか。

横手●日本人の場合、例えばBMI 23～24でも糖尿病になる場合があるのに対して、欧米の糖尿病はBMI 30以上の肥満が主流になっています。したがって、既存の薬剤を使用すると、さらに肥満して治療しにくくなることが、おそらく現場の悩みであろうと思います。そのような背景の中、アメリカのEndocrinologist、すなわち日本の糖尿病専門医に当たる医師が、新規に処方する薬剤の筆頭は今やDPP-4阻害薬を抜いてSGLT2阻害薬に代わったといわれています。日本では経口血糖降下薬のわずか2%しかSGLT2阻害薬が使用されていない現状を考えると、驚くべき対比があると思います。

一方、日本では欧米ほど高度肥満者は多くないのですが、30年前に比べると中年の男性を中心として確実に肥満者が増加しています。日本人は膵β細胞機能が脆弱といわれていますが、2015年にアメリカ糖尿病学会から、アジア人は軽度の体重増加でも糖尿病の発症リスクが高まるため、BMI≧23から糖尿病のスクリーニングが必要であるという論文が発表されました。そういうことを考えると、SGLT2阻害薬の特長はインスリンを過剰に分泌させることなく血糖を下げ、また体重を減らし得ること、この点が「光」だと思います。したがって、日本人の場合、高度な肥満ではなくても「少し体重を減らすことができれば代謝が改善するのに…」という糖尿病患者に対しSGLT2阻害薬を使用して体重管理を行い、血糖を下げるというストラテジーが成り立つものと思います。その範囲については今後検証すべきことです。

岩本●おそらく欧米の医師は、高度に肥満した患者を前にして、体重は確実に減って、しかも血糖コントロールはよくなるという薬剤に対し大きな期待を持った結果、売上が急速に伸びていると思います。今までなかなか減量できなかった

図1 既存の糖尿病薬の作用機序とSGLT2阻害薬の作用点との比較

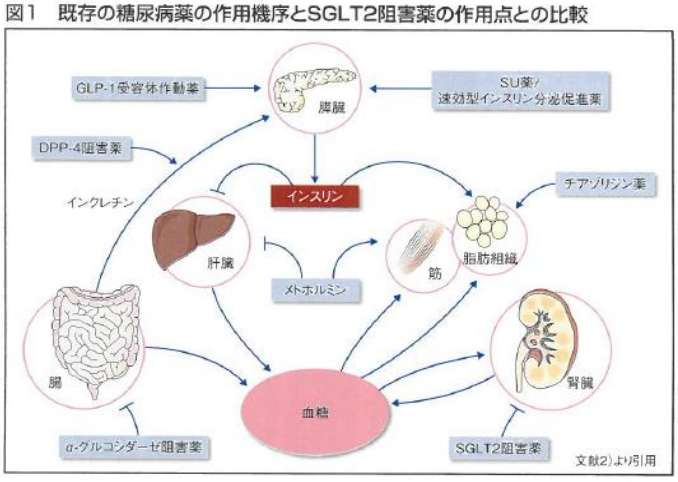
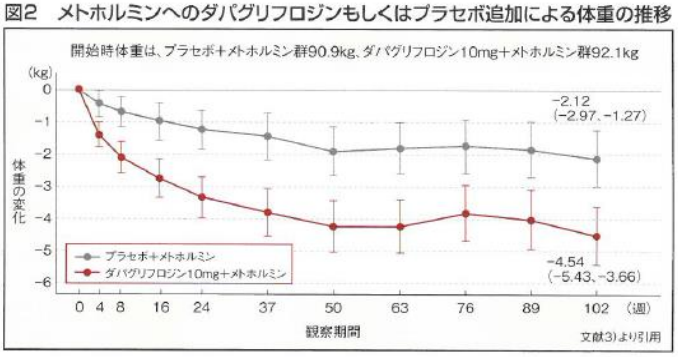


図2 メトホルミンへのダパグリフロジンもしくはプラセボ追加による体重の推移



第449号 2015年(平成27年)8月5日発行(毎月1回5日発行) 1977年(昭和52年)4月1日創刊 ISSN 0913-3380 DITN

患者にとって大きなメリットです。受診を継続するという、いい面につながっているのではないかと思います。

横手●血糖コントロールが悪くても通院さえしてくれれば、何らかの手を打てますが、来院されなくなってしまうともうお手上げです。そういう意味で、体重が減少することは患者が通院を継続するモチベーションになると思います。「体重が減少する」「血糖が下がる」「医師、コメディカルにほめてもらえる」といったことは、いわば患者さんにとっての"報酬"であり、通院継続に重要と思います。

SGLT2阻害薬の「影」

岩本●次に、SGLT2阻害薬の「影」の部分についてお話しいただきたいと思います。この薬剤は、留意すべき点がいくつかあることでは、皆さん認識が一致していると思います。そこで、横手先生からこの薬剤を処方する場合、どういう点を患者に説明すべきかをお話しいただけますか。

横手●日本糖尿病学会から詳しいエビデンスに則った「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」[1](表)が出されていますので、補足するところは多くないのですが、一言申し上げると、このSGLT2阻害薬の「光と影」、良い面と悪い面は表裏一体、つまり密接に関連しているということかと思います。しかし上手に使えば「影」を「光」に転じることができるはずです。

欧米で最も確立している「影」の1つは、尿路・性器感染症です(図3)。外陰部感染はもともと糖尿病患者に多い疾患ですが、SGLT2阻害薬の投与により尿中にブドウ糖が増え、真菌を始めとする病原体が繁殖しやすくなると考えられます。特に女性に多いといわれていますが、毎日お風呂に入ったり、シャワーを浴びる日本人では案外多くないのではないかともいわれていると思います。しかし、感染症の既往のある患者では特に注意をすべきです。

一方、現在日本で最も心配されているのは、脱水に伴う有害事象でしょう。日本の糖尿病患者は、欧米に比べて圧倒的に高齢者が多いのですが、高齢者は我慢強い方が多いため、夏暑くてもクーラーをつけずにがんばってしまったり、トイレが近くなるからと飲水を控えたりして脱水症を起こしやすいのです。不幸な患者では脳梗塞を起こす可能性もあります。

したがって、水をきちんと飲むことに理解、同意の上、実行してくれる患者が適応になります。脱水は命にもかかわることなので配慮すべきですが、適切な患者さえ選べば過度な心配は必要ないと思います。例えば食事の度にお茶を1杯ずつ余計に飲んでもらうことは有用でしょう。

もう1つ、この薬剤は低血糖を生じにくいといわれていますが、状況によっては重篤な低血糖を起こすことが報告されています。特に、インスリン多量、あるいはSU薬と併用した場合です。CGMSで24時間血糖変動を評価してみると、α-GIやDPP-4阻害薬は食後高血糖を特異的に抑えますが、SGLT2阻害薬はSU薬に似て、食後も空腹時も"平行移動"で血糖値を下げる特徴がみられます。また、服用開始したその日から直ちに効果がみられることが多いようです。したがって、低血糖を起こし得る症例があることを十分認識して、例えば、インスリンは減量して併用する、あるいは併用薬剤が多い場合は1～2剤やめてSGLT2阻害薬を追加するという工夫も必要だと思います。

また、SGLT2阻害薬の服用によって空腹感を覚えたり、食欲を増加させることがあるとされています。このような症例の中には食前に低血糖が隠れている可能性があるように思います。

さらに、SGLT2阻害薬には血糖を下げて脂肪を燃やす働きがあるため、ケトン体の合成が増えます(図3)。特に、糖質制限を強化していた患者で、血糖は高くないのにケトアシドーシスが起きてしまうという一般的ではない有害事象が認められたので、この薬剤を服用中の極端な糖質制限は避けるべきです。管理栄養士から適切な栄養指導を受けることができる環境で、患者もそれを履行できることがSGLT2阻害薬の使用には望ましいと思います。

また、筋肉が痩せてサルコペニアを助長する(図3)可能性があるという動物実験のデータが報告されています。臨床における検証はこれからの課題ですが、本薬剤が肥満傾向の患者に適していることを示すデータだと思います。

岩本●その辺りは、日本糖尿病学会から啓発すべき点ではないかと思います。他に何か付け加えることがありましたらお願いします。

横手●もう1つ大事なこととして、シックデイにはSGLT2阻害薬を投与してはいけないということを改めて強調すべきだと思います。日本の高齢患者は真面目で医師の言うことをよくきく人が多いため、例えば風邪をひいたり、お腹の調子が悪くて食事ができなくても「お医者さんが処方してくれた薬を飲めば元気になるに違いない」と、利尿薬やSGLT2阻害薬を服用してしまうことがあり得ます。もちろん、これは本末転倒です。SGLT2阻害薬は一定の栄養素を摂れている状態で服用することに意義のある薬剤という認識を、医師も患者も理解すべきで、それができる患者に投与することが適切です。

投与後1カ月間の観察が重要

岩本●もう1点お聞きしたいと思いますが、SGLT2阻害薬の副作用として臨床試験の段階であまり目立たなかった皮疹です。ごく一部に重篤な症状を呈する場合もあると聞いています。その点についてお話しいただけますか。

横手●欧米では、臨床試験や発売後の実地使用を通じて問題とならなかった皮疹が、日本の診療において有害事象として報告されました。重篤な有害事象に分類される全身性の皮疹も報告されています。一方、わが国で最初に発売されたSGLT2阻害薬である「イプラグリフロジン、市販直後調査後の継続安全性監視・情報提供活動 副作用集計結果報告(3569例、2014年4月17日～2015年3月16日)」をみると、皮疹の頻度は治験レベルでの判定とあまり変わらないため、多くの症例数が集まった段階で、改めて慎重に実態を検証する必要があるでしょう。

SGLT2阻害薬に伴う皮疹の一番の特徴は、服用開始後2週間～1カ月以内と比較的早期に発現しているところとされています。その機序は不明ですが、現時点においては「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」にもある通り、皮疹を認めたら速やかに投薬を中断し、皮膚科医にコンサルテーションすることが推奨され、それが今後の病態解析にもつながると思います。皮疹という有害事象がSGLT2阻害薬の製剤全てに共通することなのか、あるいは特定の薬剤で多いものなのかを含めて、今後のデータ集積が待たれます。

岩本●SGLT2阻害薬は長期処方が可能になりましたが、糖尿病患者の受診頻度は一般的に2カ月に1回です。したがって、新規にこの薬剤を処方するときには、1カ月以内に受診を促すことが大切です。

横手●その通りだと思います。SGLT2阻害薬の使用にあたっては、最初の1カ月の観察が重要と考えられます。皮疹だけでなく、他の合併症も最初の4週間に出現する場合が最も多いからです。患者にそのことを説明して、新規に処方した場合は、2週間から1カ月の間に1回来ていただく。それが難しい場合は、電話、メールなども含めてコンタクトをとって問題がないことを確認することが重要だと思います。

岩本●薬剤選択の幅、特に経口薬の幅が広がると、1つ使ってみて、あまりいい結果が出ない場合に、また同じクラスの別の薬に切り替えてみようという考えにどうしてもなります。血糖コントロールが不十分なまま経口薬にこだわって、なかなか血糖コントロールが難しい場合に、患者に最も適した治療の開始が遅れることにつながるのは問題だと思っています。

横手●私もその通りだと思います。

岩本●おそらく多くの先生方は、これだけ同じクラスの薬が一度に認可されると、どういう違いがあるのか、あるいはどういう特徴があるのか関心があるところかと思われます。今後、長期の安全性、有効性をみながら、SGLT2阻害薬の位置付けが決まってくると思います。

本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

参考文献

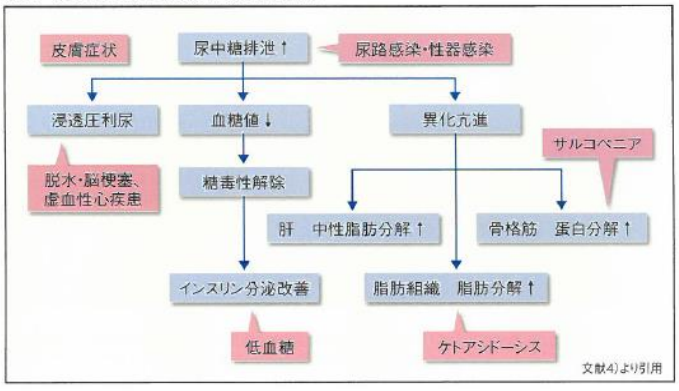
1) 日本糖尿病学会. SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2014年8月29日版.
2) Bailey CJ, et al. Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 63-71.
3) Bolinder J, et al. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 159-169.
4) 添田光太郎 ほか. Mebio 2015; 32: 10-14.

表 日本糖尿病学会「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」による「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」(2014年8月29日版)

1. インスリンやSU薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる(方法については下記参照)。インスリンとの併用は治験で安全性が検討されていないことから特に注意が必要である。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
2. 高齢者への投与は、慎重に適応を考えたうえで開始する。発売から3カ月間に65歳以上の患者に投与する場合には、全例登録すること。
3. 脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じること。利尿薬との併用は推奨されない。
4. 発熱・下痢・嘔吐などがあるときないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合(シックデイ)には必ず休薬する。
5. 本剤投与後、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること。また、必ず副作用報告を行うこと。
6. 尿路感染・性器感染については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすること。
7. 原則として、本剤は当面他に2剤程度までの併用が推奨される。

文献1)より引用

図3 SGLT2阻害薬の作用と副作用



文献4)より引用