

## SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンが 2 型糖尿病患者の 膵島ホルモンおよびインクレチン分泌に及ぼす影響

### 本文要約

#### 【背景】

古くから 2 型糖尿病の血糖増悪の背景には、膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌不全と膵  $\alpha$  細胞からのグルカゴン作用過剰が存在するとされてきた。Sodium Glucose Cotransporter-2(SGLT2)阻害薬は尿中グルコース排泄を増加させ、血糖値の低下や、体脂肪量、筋肉量の減少をもたらすが、2 型糖尿病患者のグルカゴン分泌動態にも影響を与える可能性が指摘されてきた。これまでに SGLT2 阻害薬とグルカゴン分泌の関係についての報告はあるが、その結果は一様ではなく、また、測定系として特異度の低さを指摘されている radioimmunoassay (RIA)法が用いられていたため、SGLT2 阻害薬がグルカゴン分泌動態に及ぼす影響は不明な点が多かった。

今回、グルカゴン測定に感度・特異度共に優れていることが証明されている sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)キットを用いて、SGLT2 阻害剤のルセオグリフロジンが、食事療法と運動療法のみで管理されている 2 型糖尿病患者のグルカゴン、インスリンおよびインクレチンホルモンの分泌に及ぼす影響について検討した。

#### 【方法】

北里大学病院の糖尿病外来および関連クリニックの外来において、食事療法と運動療法のみで治療されている 2 型糖尿病患者 19 人を対象に、SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジン 2.5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した。全ての患者はルセオグリフロジン投与開始前と投与開始 12 週間後に体組成を測定し、Meal tolerance test(MTT)実施し、MTT 中のグルカゴン、血漿グルコース、インスリン、活性型 GLP-1、GIP を測定した。

#### 【結果】

2 型糖尿病患者 19 人(男性 14 人、女性 5 人、平均年齢  $53 \pm 14$  歳、平均糖尿病罹病期間  $5 \pm 5$  年)がこの研究に登録され、12 週間ルセオグリフロジンで治療を受けた。

ルセオグリフロジン投与により、BMI はベースライン  $28.6 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$  から  $27.7 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0.0001$ ) へ有意に減少し、体脂肪量、筋肉量が有意に減少した。HbA1c はベースライン  $8.2 \pm 0.8\%$  からルセオグリフロジン投与後 12 週間で  $7.3 \pm 0.7\%$  へ有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。また、インスリン感受性の指標である Matsuda Index、HOMA-IR、インスリン分泌能の指標である HOMA- $\beta$ 、Disposition Index(MTT base)はそれぞれ改善した。

MTT 中の血糖は、ルセオグリフロジン投与後に有意に低下したが、インスリン、CPR、グルカゴン、GIP は有意な変化を示さなかった。GLP-1 分泌は、食後の 90 分および 120 分で有意に上昇し、AUC GLP-1 は有意に増加した。

## 【考察】

SGLT2 阻害剤は、膵β細胞機能およびインスリン感受性の改善や、心血管イベントの発生率を低下させることが示されている一方で、グルカゴンに対する影響に関しては不明な点が多い。本研究では、2 型糖尿病患者に SGLT2 阻害薬のルセオグリフロジンを 12 週間投与したところ、治療前後でグルカゴン分泌は有意な変化を認めなかった。これまでの SGLT2 阻害薬とグルカゴン分泌の関係についての臨床研究では、多くが SGLT2 阻害薬の投与でグルカゴン分泌が有意に増加したと報告しているが、一部の研究においてはグルカゴン分泌は変化しなかったと報告しており、結果は一様でない。しかし、これらの研究ではグルカゴンの測定法に関して明記がなかったり、その測定特異度が疑問視されている RIA 法により行われていた。本研究で用いたサンドイッチ ELISA キットは、安定同位体標識ペプチドを内部標準として用いた液体クロマトグラフィー・高感度質量分析計による定量解析により RIA 法よりも優れた感度・特異度でグルカゴン測定が可能であることが確認されている。測定系としてこの ELISA キットを用いてイブラグリフロジン 12 週間投与がグルカゴンに与える影響を検討した報告があるが、治療後グルカゴンは低下しており、ルセオグリフロジン治療後のグルカゴン分泌に有意な影響がないことを示す今回の研究とは対照的である。しかし、前者の研究では、対象者の半数以上がイブラグリフロジン投与を開始する前に他の糖尿病治療薬で治療されていた。そのうちのメトホルミンおよび DPP-4 阻害薬は、グルカゴン分泌を抑制することが報告されており、イブラグリフロジンとの併用療法によりグルカゴン分泌に影響を与えた可能性がある。我々の研究では、事前に糖尿病治療薬を投与されていない患者を対象としており、グルカゴン分泌に対する SGLT2 阻害剤の直接的な影響を検討する上でより適していると考えられる。また、本研究では 12 週間のルセオフロジン治療により、インクレチンの 1 つである GLP-1 分泌が有意に増加することを明らかにした。このような GLP-1 の増加は、SGLT2 阻害薬の様々な利益効果の一因となっている可能性がある。

## 【結論】

ルセオフロジン治療は、膵β細胞機能とインスリン感受性を改善し、体重、体脂肪量、筋肉量の有意な減少を伴った。2 型糖尿病患者の GLP-1 分泌は、ルセオグリフロジン治療後に有意に増加した一方、グルカゴン分泌は変化しなかった。SGLT2 阻害薬が様々な内分泌代謝経路に影響を与えるメカニズムの全容を解明するには、さらなる検討が必要である。