

肥満合併2型糖尿病患者へのSGLT2阻害薬の追加治療に関する短期効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 廣田, 尚紀, 中神, 朋子, 大屋, 純子, 砂金, 知里, 栗田, 守敏, 田中, 祐希, 長谷川, 夕希子, 伊藤, 新, 甘楽, 麗香, 吉田, 直史, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031909

原 著

肥満合併2型糖尿病患者へのSGLT2阻害薬の追加治療に関する短期効果

東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

ヒロタ	ナオキ	ナカガミ	トモコ	オオヤ	ジュンコ	イサゴ	チサト
廣田	尚紀	中神	朋子	大屋	純子	砂金	知里
クリタ	モリトシ	タナカ	ユウキ	ハセガワ	ユキコ	イトウ	アラタ
栗田	守敏	田中	祐希	長谷川	夕希子	伊藤	新
ツヅラ	レイカ	ヨシダ	ナオシ	ウチガタ	ヤスコ		
甘楽	麗香	吉田	直史	内潟	安子		

(受理 平成29年5月19日)

Evaluation of a Short-term Therapy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Obese Patients with Type 2 Diabetes

Naoki HIROTA, Tomoko NAKAGAMI, Junko OYA, Chisato ISAGO,
Moritoshi KURITA, Yuki TANAKA, Yukiko HASEGAWA, Arata ITO,
Reika TSUZURA, Naoshi YOSHIDA and Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Aim: To investigate the 6-month efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) in obese patients with type 2 diabetes (T2DM) in Japan.

Methods: We retrospectively collected data from patients with T2DM with a body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² undergoing antidiabetic treatment at the Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University Hospital, from April to October 2015. We selected 34 patients with SGLT2i added-on (S group), and 31 age-, BMI-, sex-, duration of diabetes-, HbA1c-propensity score matched patients who continued their treatment without SGLT2i (C group).

Result: After 6 months, the body weight (BW), BMI, and HbA1c decreased, and the hematocrit increased significantly in the S group compared to the C group. Sixty percent of patients in the S group showed a decrease in HbA1c and 90 % of them showed a decrease in BW. In the S group, patients who showed decreased HbA1c (n=23) had significantly higher baseline HbA1c, alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST) levels than those without a decrease in HbA1c (n=11).

Conclusion: The 6-month evaluation revealed the potential of SGLT2i add-on therapy as a new treatment option for obese patients with T2DM, especially in those with visceral obesity with worse glycemic control.

Key Words: type 2 diabetes, obesity, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

緒 言

2型糖尿病の治療において、過去数十年の間に、

様々な薬剤が登場し、糖尿病の薬物療法は著しく進歩した。しかし、解決されていない課題が山積して

✉: 中神朋子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: nakagami.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E239

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

いることも事実である。例えば、食事・運動療法は糖尿病治療の基本といわれているが継続困難な患者が多く存在する¹⁾。また、合併症予防のための血糖コントロール目標はHbA1c 7%未満とされながらも、その達成は2型糖尿病患者の約半数にとどまっている²⁾。実際、既存治療薬を用いて長期にわたり、適正体重を維持しながら良好な血糖コントロールを維持することは困難でもある³⁾。近年、新しい経口糖尿病薬である sodium-glucose cotransporter 2 阻害薬 (SGLT2i) が上市され我が国でも使用が可能となった。SGLT2i は血中インスリン濃度とは独立して血糖降下作用を発揮する新しい作用機序の薬剤である。通常は腎臓においてSGLT2により90%、SGLT1により10%が再吸収されるが、SGLT2i は糖の再吸収を抑制し、余剰なグルコースを尿に排泄することで血糖降下するという新しい機序を持つ⁴⁾。また、SGLT2i のオフターゲット効果として注目されているものの一つに「体重低下作用」がある⁴⁾。一方、肥満を合併した糖尿病患者への血糖管理においては、肥満をきたしにくい、すなわち、インスリン濃度を上昇させにくい薬剤選択が推奨されている⁵⁾。その点からSGLT2i は肥満合併糖尿病治療の有力な選択肢といえるが、実臨床の成績は少なかった。そのため、本研究では、東京女子医科大学病院糖尿病センター肥満外来通院中の肥満合併2型糖尿病患者においてSGLT2i を6か月間投与した結果から、その有効性を検証し、SGLT2i 投与に適した患者像を検討することとした。

対象と方法

1. 対象

2015年4月から2015年10月に、当院でSGLT2i を投与開始された肥満度1以上 (body mass index : BMI 25 kg/m²以上) の2型糖尿病患者の consecutive case series sampling 34名 (男性15名, 女性19名) を6か月間追跡しケース群とした。そして、同時期に同外来に通院し、SGLT2i の投薬がないまま6か月間経過した者286名のうちで、年齢、性別、罹病期間、BMI、HbA1c で propensity score matching した31名 (男性20名, 女性11名) をコントロール群とした。

2. 方法

観察開始時、追跡6か月目の情報を収集した。評価項目は、年齢、体重、BMI、血圧、糖尿病罹病期間、HbA1c、low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)、high density lipoprotein cholesterol (HDL-

C)、空腹時中性脂肪 (triglyceride : TG)、uric acid (UA)、hematocrit (Ht)、blood urea nitrogen (BUN)、creatinine (Cr)、eGFR、aspartate transaminase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、 γ -glutamyltransferase (γ -GTP)、投薬内容、有害事象とした。

6か月間の変化量は、SGLT2i 投与 (もしくは観察) 開始時の検査値から投与 (もしくは観察) 6か月目の検査値を減じたものとし、6か月間の変化率は、6か月間の変化量を投与 (観察) 開始時の値で割った値とした。HbA1c、体重、BMI、脂質値、肝機能、Ht、eGFR、血圧については6か月間の変化率をSGLT2i 投与群と非投与群で個別に検定し、次にSGLT2i 投与群と非投与群の2群間で比較した。

また、高血圧 (降圧薬投与中もしくは140/90 mmHg 以上⁶⁾) における血圧改善、高LDL-C血症 (脂質治療薬投与中もしくはLDL-C 140 mg/dl 以上⁷⁾) におけるLDL-C値改善の割合をSGLT2i 投与群と非投与群で比較した。

次に、HbA1c と体重変化について投与前後の変化量の増減で組み合わせる4群として、SGLT2i を投与された34名の分布を調査した。また、SGLT2i 投与前BMIにより3群 (25-29, 30-34, ≥ 35 kg/m²) に分割し、HbA1c 改善率を比較した。

最後に、SGLT2i 投与群でHbA1c改善群と非改善群でSGLT2i 投与開始直前もしくは観察開始時の臨床背景に違いがあるかを検討した。同様の比較を高血圧合併SGLT2i 投与群の中で血圧改善群と非改善群の間、高LDL-C合併SGLT2i 投与群の中でLDL-C改善群と非改善群の間で行った。

3. 統計処理

データは、比率 (%), 正規性のある連続値は平均値 \pm 標準偏差 (standard deviation : SD), 正規性に乏しい連続値や割合は中央値 (第1四分位ならびに第3四分位) で示した。独立した2群間の平均値の比較にStudent's-t test, 中央値の比較にMann-Whitney U test を用いた。非正規分布のある対応した2群間の差の検定にWilcoxon signed-rank test を用い、独立した2群間の割合の比較にはFisher's exact test を行い、両側検定で $p < 0.05$ を有意差ありとした。

統計学的解析はR software (version 3.1.2 ; R Foundation for Statistical Computing) を用いて行った。

本研究は東京女子医科大学の学内倫理審査委員会

Table 1 Comparison of the clinical characteristics between the SGLT2i treatment group and the control group

	SGLT2i treatment Group	Control Group	p values
Number	34	31	
Age (years)	50 ± 9	50 ± 12	0.641 ¹⁾
Men, number (%)	20 (58.8)	19 (63.3)	0.714 ²⁾
Body weight (kg)	88.8 (76.2, 105.0)	89.2 (73.58, 106.2)	0.968 ²⁾
BMI (kg/m ²)	34.3 (31.5, 38.7)	34.6 (30.6, 40.3)	0.935 ²⁾
Duration of diabetes (years)	11.50 (3.00, 50.00)	16.00 (11.50, 18.00)	0.324 ²⁾
HbA1c (%)	8.1 (7.4, 8.9)	7.9 (7.2, 8.8)	0.284 ²⁾
LDL-C (mg/dL)	111 (102, 124)	102 (97, 119)	0.268 ²⁾
HDL-C (mg/dL)	45 (41, 56)	52 (46, 61)	0.077 ²⁾
Triglyceride (mg/dL)	167 (111, 257)	131 (101, 182)	0.048 ²⁾
AST (IU/L)	23 (17, 31)	26 (20, 32)	0.540 ²⁾
ALT (IU/L)	30 (18, 39)	32 (21.5, 51)	0.453 ²⁾
UA (mg/dL)	5.4 (4.6, 6.1)	5.7 (5.1, 6.5)	0.144 ²⁾
Ht (%)	42 (40, 46)	41 (39.8, 45.2)	0.389 ²⁾
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	78.3 (67.9, 92.4)	73.7 (60.9, 93.9)	0.341 ²⁾
Systolic blood pressure (mmHg)	136 (127, 151)	145 (133, 165)	0.048 ²⁾
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 (74, 90)	81 (75, 85)	0.746 ²⁾
Glucose lowering drug, number (%)			
Sulfonylureas	14 (37.8)	10 (32.3)	0.799 ³⁾
Metformin	21 (56.8)	16 (51.6)	0.808 ³⁾
Thiazolidinedione	13 (35.1)	7 (22.6)	0.296 ³⁾
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	11 (29.7)	8 (25.8)	0.790 ³⁾
alpha-glucosidase inhibitor	4 (10.8)	2 (6.5)	0.681 ³⁾
Glinide	3 (8.1)	1 (3.2)	0.620 ³⁾
GLP-1 receptor agonist	10 (27.0)	10 (32.3)	0.790 ³⁾
Insulin	17 (50.0)	20 (64.5)	0.317 ³⁾
Total insulin doses (Unit/day)	33.8 ± 24.8	40.1 ± 26.4	0.464 ³⁾
Antihypertensive drug number	19 (59.9)	9 (32.1)	0.077 ³⁾
Antihyperlipidemic drug number	20 (58.8)	12 (42.9)	0.307 ³⁾

Data are presented as median (interquartile range), means ± standard deviations or numbers (percentages).

1) Student's test, 2) Mann-Whitney U test, 3) Fisher's exact test.

BMI, body mass index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; UA, uric acid; Ht, hematocrit; GFR, glomerular filtration rate; SGLT, sodium-glucose co-transporter; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; GLP, glucagon-like peptide.

の承認を得て行った（平成 28 年 2 月 15 日，承認番号第 3807 号）。

結 果

観察開始時の臨床背景を SGLT2i 投与群と SGLT2i 非投与群で比較したが，SGLT2i 投与群は非投与群に比して空腹時 TG 値は高く，これ以外に差はなかった（Table 1）。SGLT2i 投与群では SGLT2i 投与後 6 か月間は中断なく継続投与されていた。また，SGLT2i 投与群も SGLT2i 非投与群も観察期間中の 6 か月間に投与薬剤の変更は認めなかった。SGLT2i 投与開始時もしくは観察開始時における血糖降下薬やインスリン投与状況を SGLT2i 投与群と SGLT2i 非投与群で比較したが有意差はなかった。なお，SGLT2i の内訳はカナグリフロジン 4 名，イブリグロフロジン 24 名，トホグリフロジン 4 名，ダパグリフロジン 2 名であり，全例，常用量を投与され

ていた。

1. SGLT2i 投与の効果に関する検討

Table 2 に，SGLT2i 投与開始時（もしくは観察開始時）と 6 か月目の臨床検査値ならびに 6 か月間の検査値の変化率について中央値（25%信頼区間）で示し，検査値の変化率を SGLT2i 投与群と非投与群で比較した結果を示した。SGLT2i 投与群では 6 か月間の HbA1c ($p < 0.003$)，体重 ($p < 0.001$)，BMI ($p < 0.001$)，ALT ($p < 0.05$)，収縮期血圧 ($p < 0.05$) は有意に低下し，HDL-C ($p < 0.05$) と Ht ($p < 0.001$) は有意に上昇していた。一方，SGLT2i 非投与群ではいずれの検査値も観察した 6 か月間で有意な変化を認めなかった。

SGLT2i 投与群と非投与群で 6 か月間の変化率を比較すると，HbA1c ($p < 0.05$)，体重 ($p < 0.001$)，BMI ($p < 0.001$)，Ht ($p < 0.001$) は 2 群間で有意差

Table 2 Six-month effects of SGLT2 inhibitors on biomarkers, body weight, body mass index, and blood pressure

	SGLT2i treatment group (n=34)			Control group (n=31)			Comparison between 2 Groups, p-values †
	0 M	6 M	Change rate (IQR)	0 M	6 M	Change rate (IQR)	
HbA1c (%)	8.1 (7.4, 8.9)	7.5 (7.00, 8.70)	0.96 (0.88, 1.01)	7.9 (7.2, 8.8)	7.7 (7.1, 8.8)	1.02 (1.00, 1.07)	0.003
Body weight (kg)	88.8 (76.2, 105.0)	87.0 (69.4, 102.8)	0.97 (0.94, 0.99)	89.2 (73.58, 106.2)	87.50 (73.70, 106.0)	0.99 (0.97, 1.01)	<0.001
BMI (kg/m ²)	34.3 (31.5, 38.7)	31.8 (27.6, 36.9)	0.97 (0.95, 0.99)	34.6 (30.6, 40.3)	33.6 (31.3, 40.4)	0.99 (0.98, 1.01)	<0.001
LDL-C (mg/dL)	111 (102, 124)	110 (79, 128)	0.93 (0.82, 1.13)	102 (97, 119)	109 (99, 117)	1.01 (0.90, 1.14)	0.080
HDL-C (mg/dL)	45 (41, 56)	53 (44, 65)	1.05 (1.00, 1.17)	52 (46, 61)	53 (45, 61)	1.06 (0.94, 1.10)	0.260
Triglyceride (mg/dL)	167 (111, 257)	134 (101, 186)	0.89 (0.68, 1.28)	131 (101, 182)	136 (90, 183)	0.95 (0.84, 1.16)	0.366
AST (IU/L)	23 (17, 31)	19 (17, 30)	0.95 (0.77, 1.10)	26 (20, 32)	22 (17, 28)	0.92 (0.80, 1.11)	0.903
ALT (IU/L)	30 (18, 39)	24 (18, 36)	0.92 (0.70, 1.11)	32 (21, 51)	27 (18, 34)	0.96 (0.72, 1.08)	0.628
UA (g/dL)	5.4 (4.6, 6.1)	5.3 (4.3, 5.9)	1.00 (0.91, 1.06)	5.7 (5.1, 6.5)	5.40 (4.8, 6.8)	0.96 (0.92, 1.05)	0.835
Ht (%)	42 (40, 46)	44 (42, 48)	1.04 (1.00, 1.07)	41 (39, 45)	40 (39, 44)	0.99 (0.97, 1.01)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	78.3 (67.9, 92.4)	78.2 (69.2, 92.7)	0.98 (0.93, 1.08)	73.7 (60.9, 93.9)	76.2 (62.8, 98.0)	1.04 (0.97, 1.08)	0.127
SBP (mmHg)	138 (127, 151)	136 (125, 146)	0.97 (0.87, 1.10)	145 (133, 165)	140 (133, 154)	1.00 (0.87, 1.05)	0.860
DBP (mmHg)	83 (74, 90)	83 (70, 88)	0.97 (0.90, 1.02)	81 (75, 85)	77 (70, 88)	0.94 (0.87, 1.05)	0.647

†, Mann-Whitney U test, comparison of change rate between SGLT2i treatment group vs control groups.

BMI, body mass index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate amino-transferase; ALT, alanine aminotransferase; DBP, diastolic blood pressure; UA, uric acid; Ht, hematocrit; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; SBP, systolic blood pressure; SGLT, sodium-glucose co-transporter; IQR, interquartile range.

を認めた。

2. SGLT2i 投与の血糖ならびに体重コントロールに及ぼす影響

SGLT2i 投与にて HbA1c が改善し減量できた者は全体の 58.8 % (20/34), HbA1c が改善したが減量できなかった者は 8.8 % (3/34), HbA1c が悪化～不変で体重増加した者は全体の 26.5 % (9/34), HbA1c が悪化～不変で体重減少した者は全体の 5.9 % (2/34), であった。SGLT2i 投与前 BMI 別の 3 群で HbA1c 改善率を比較したが有意差はなかった (16.7 % vs 40.0 % vs 43.3 %, $p=0.375$)。

3. SGLT2i 投与の血圧ならびに LDL-C 値に及ぼす影響

SGLT2i 投与 (観察) 開始時に高血圧合併例 31 名において 6 か月後に血圧低下した比率は SGLT2i 投与前群と非投与前群で差はなく (75.0 % [9/12] vs 73.7 % [14/17], $p=1.000$), 高 LDL-C 合併例 34 名における 6 か月後の LDL-C 値改善の比率も SGLT2i 投与前群と非投与前群で差を認めなかった (61.9 % [13/22] vs 36.4 % [4/12], $p=0.266$)。

4. SGLT2i 治療の有効性に関連した因子の検討

Table 3 に SGLT2i 投与による HbA1c 改善群と非改善群の投与前臨床検査値を示した。

SGLT2i 投与による HbA1c 改善群では非改善群に比べて観察開始時の AST, ALT, TG が有意に高値であった。これ以外に有意差を認めたものはなく、

投与前群の使用比率においては GLP-1 受容体作動薬使用比率も含め、有意差はなかった。

SGLT2i 投与前群の中で高血圧が改善した群の SGLT2i 投与前収縮期血圧は、改善しなかった群に比して有意に高値 (145 vs 129 mmHg, $p<0.05$) であった。SGLT2i 投与前群の中で高 LDL-C が改善した群は SGLT2i 投与前 HDL-C が有意に高値 (53 vs 43 mg/dL, $p<0.05$) で TG が有意に低値 (121 vs 234 mg/dL, $p<0.05$) であった。

5. 有害事象

SGLT2i 投与前群では副作用としての低血糖はなかったが、尿路感染症 2 名を認め、泌尿器科を受診し抗菌剤を投与された。また十分な飲水と定時の排尿を指導したところ SGLT2i は継続投与が可能となった。また SGLT2i 投与前開始後 2~3 週目頃まで甘味の欲求が亢進した者が 2 名いたが、定期的に栄養指導を行って経過観察が可能であった。非投与前群では 6 か月間の観察で有害事象を認めなかった。

考 察

今回我々は、東京女子医科大学病院糖尿病センターに入院中の肥満合併 2 型糖尿病患者において既存の糖尿病治療薬に SGLT2i を上乗せ後 6 か月目の臨床因子の変化量を調査した結果、重篤な有害事象なく、非投与前群と比べて投与前群では HbA1c と体重の有意な改善を認めた。また投与前群では 6 割の患者で血糖コントロールが改善するとともに、血糖コン

Table 3 Comparison of parameters between HbA1c improved and non-improved group in 34 patients with type 2 diabetes treated with SGLT2i

	HbA1c Improved Group	HbA1c non-improved Group	p-values [†]
Number	23	11	
Age (years old)	52 ± 9	48 ± 9	0.214 ¹⁾
Duration (years)	11 ± 7	10 ± 7	0.424 ¹⁾
HbA1c (%)	8.4 (7.9, 9.9)	7.4 (6.9, 8.3)	0.043 ²⁾
BMI (kg/m ²)	34.2 (31.5, 36.30)	36.5 (33.2, 39.2)	0.906 ²⁾
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	79.7 (70.5, 96.6)	76.3 (66.0, 81.3)	0.183 ²⁾
Ht (%)	44.0 (41.1, 46.6)	41.1 (39.2, 42.9)	0.081 ²⁾
AST (IU/L)	24 (22, 37)	19 (17, 21)	0.028 ²⁾
ALT (IU/L)	35 (27, 57)	18 (16, 24)	0.006 ²⁾
Cr (mg/dl)	0.7 (0.6, 0.8)	0.8 (0.6, 0.9)	0.754 ²⁾
UA (g/dL)	5.4 (4.7, 5.9)	5.4 (4.3, 6.3)	0.935 ²⁾
LDL-C (mg/dL)	111 (107, 123)	110 (97, 130)	0.290 ²⁾
HDL-C (mg/dL)	45 (41, 53)	51 (41, 66)	0.100 ²⁾
Triglyceride (mg/dL)	180 (114, 281)	121 (88, 234)	0.492 ²⁾
Systolic blood pressure (mmHg)	136 (128, 148)	138 (127, 157)	0.492 ²⁾
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 (78, 90)	86 (68, 89)	0.580 ²⁾
GLP-1RA (%)	20 (59)	9 (26)	1.000 ³⁾

Data are presented as median (interquartile range), means ± standard deviations or numbers (percentages).

1) Student's test, 2) Mann-Whitney U test, 3) Fisher's exact test.

BMI, body mass index; Cr, creatinine; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; UA, uric acid; Ht, hematocrit; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; SGLT, sodium-glucose co-transporter; GLP, glucagon-like peptide.

トロールが改善した9割の患者では体重減少を認めた。また、肝・腹腔内脂肪蓄積が高度な者ではSGLT2iが有効である可能性が示唆された。

本研究では肥満度1以上の2型糖尿病患者において、既存の糖尿病治療にSGLT2iを上乗せするとHbA1cは6か月間で0.6%低下した。SGLT2iの国内第三相試験では投与6か月目でHbA1cは0.5%の低下が報告⁹⁾されており、おおよそ同様の結果であった。また、今回6か月間の投与で、体重は-1.8kg、BMIは-2.5kg/m²の変化がみられた。HbA1c改善群だけでみると、HbA1cが改善した23名のほぼ9割(20名)で体重減少が認められた。現在市販されている糖尿病薬の中で確実な血糖降下作用を持つ経口血糖降下薬はインスリン分泌を促して体重を増加させることが大きな課題であった。本研究では既存の経口血糖降下薬とは異なるSGLT2iの長所を確認したといえる。国内第三相試験では約-2.0kgと我々の結果より大きな体重減少が認められ、投与前BMIが25kg/m²を超えた場合はさらに大きな体重減少(-2.89kg)がみられていた。本研究では国内第三相試験のような観察開始時のBMIレベルによる体重減少効果の違いは認めなかった。これは、国内第三相試験では我々より幅広いBMIの患者を

対象にしており、平均BMI25±5kg/m²と極度な肥満者が少数であったのに対して、我々の研究では対象患者のBMIを25kg/m²以上と限定したことにより中央値で34.3kg/m²と高度肥満者に偏移した対象者を扱うことになったためと思われた⁸⁾。

本研究ではHbA1c改善群の方が非改善群よりも投与前HbA1c、AST、ALT、TGが高値を示した。腹囲や内臓脂肪面積は未計測であるため過去の文献や既知のデータからの推測ではあるが、SGLT2iにてHbA1c低下を来しやすいのは内臓脂肪蓄積が高いことが示唆された。血中TG値と内臓脂肪量は相関し、SGLT2iによりTG値は減少する⁹⁾¹⁰⁾。ラットにSGLT2iであるイプラフロジンの投与を行った研究では、SGLT2iは脂肪分解と脂肪酸由来の熱産生の亢進により脂肪量の減少を引き起こす¹¹⁾。そのため、SGLT2iが通常のHbA1cを改善させるメカニズムに加えて、TG値が高かった患者では、より大きな内臓脂肪量減少を引き起こしHbA1cが改善した可能性がある。脂質について大規模臨床試験ではTGの低下やHDL-Cの上昇が認められ、総コレステロール、LDL-Cの有意な変化は認められていない¹²⁾。本研究では全体としてはLDL-C値の改善はなかったが、一部のLDL-Cが改善した症例では投与前HDL-C

が高値、投与前 TG が低値であった。投与前 TG が低値であったことについては、糖の喪失による肝臓での脂肪異化の亢進による TG の低下が考えられる。また、投与前 HDL-C 高値については明確な機序は不明であるうえ、HDL-C の機能については不明であり、今後のさらなる検討が必要である。

近年、肥満合併糖尿病患者が増加する中、減量は血糖管理とともに喫緊である。今回、肥満度 1 以上の 2 型糖尿病患者を対象に SGLT2i を投与した結果、HbA1c と体重ともに改善を示したのは全体の 6 割であった。しかし、これらの中には、予想以上の改善を示した者が数名いた。これは、本治療が患者の行動変容を促す契機になった可能性があるのではないかと思われ¹¹⁾、今後注意深く経過を観察する必要がある。一方で、HbA1c は改善せずに体重が減少した者は 26.5 % 存在した。SGLT2i は α 細胞の活動膜電位の低下を改善しグルカゴンの分泌を促す¹²⁾ためグルカゴンの分泌改善が血糖値を上昇させた可能性があり、これらの症例も注意深く観察する必要がある。

高血圧は糖尿病患者の半数以上に存在し、糖尿病細小血管障害・大血管障害両者のリスクとなる。糖尿病患者は非糖尿病患者と比して、脳血管障害や心疾患の発症率が 3~4 倍高くなるが、高血圧の合併によってさらに 2~3 倍リスクが高まるといわれている¹³⁾。最近発表された SGLT2i のメタ解析では血糖改善効果のみならず収縮期血圧や脂質値の改善が認められていた¹⁴⁾。本研究でも SGLT2i 投与にて血圧、LDL-C が改善したものはそれぞれ全体の 6 割であり、過去の報告¹³⁾と同様に改善が認められた。SGLT2i による血圧が改善する機序については未だ完全には明確になっていないものの、血糖コントロールの改善、体重減少、利尿作用による血管内ボリュームの減少、動脈硬化の改善が影響していると推測されている¹⁵⁾。本研究では投与前収縮期血圧が高値である場合に有意な収縮期血圧の改善が認められている。EMPA-REG OUTCOME 試験¹⁶⁾でも収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例に降圧効果がより大きい傾向がみられていた。SGLT2i は循環血漿量の 7.3 % を減少させるとの報告¹⁷⁾もあり、もともと循環血漿量が多く血圧が高かった症例に降圧効果がより大きく働いた可能性がある。

本研究では、EMPA-REG OUTCOME 試験¹⁶⁾で観察されたのと同様に SGLT2i 投与後に Ht が上昇していた。循環血漿量の減少、また、最近では、SGLT2i

投与により近位尿細管からの糖再吸収の障害が近位尿細管の低酸素を改善し、近位尿細管周囲の線維芽細胞を健常化することによりエリスロポエチン産生能が回復して赤血球造血が促進された可能性が推測されている¹⁸⁾。

最近、GLP1 受容体作動薬と SGLT2i の併用療法が肥満糖尿病の治療として注目されている。国内第三相試験では、GLP1 受容体作動薬のインスリン分泌上昇などにより、それぞれを単独で使用した場合より有意な HbA1c、BMI、収縮期血圧の改善を認めたと報告されている¹⁹⁾。しかし、本研究では GLP1 受容体作動薬との併用の有効性を確認することができなかった。理由は不明だが、推測される原因としては国内第三相試験では BMI 30 kg/m²未満の患者が全体の 4 割を占めていたが本研究では全員 BMI 30 kg/m²以上の過度な肥満者である点である。しかし、現時点で実臨床下の過度な肥満糖尿病患者における糖尿病薬の臨床データは多くなく、今後は前向きに長期にわたり継続して観察する必要がある。

SGLT2i の主な副作用には尿路・性器感染症、脱水、皮疹が挙げられる。本研究では性器感染症はなかったが SGLT2i 投与群の 2 名 (5.9 %) に尿路感染症を合併した。前述の SGLT2i の国内第三相試験⁸⁾では、投与後 6 か月間で 2.3 % に尿路感染症、2.3 % に性器感染症を発症していた。本研究では、投与 2~3 週頃、低血糖とは関係なく甘味に対する欲求の高まり（食行動異常）を経験した後、症状は解消した。短期間に大量の血中ブドウ糖が損失することにより視床下部の食欲中枢へのシグナルが一時的に発動した可能性がある。

本研究の限界は、単施設の比較的少人数を対象とした短期間の後ろ向きデータの解析結果であることが挙げられる。今後、多施設における前向き調査のための症例の蓄積が必要である。

結 論

SGLT2i は、肥満合併 2 型糖尿病患者の短中期的治療において、体重増加を抑制しつつ血糖管理を実現しうる、安全な経口糖尿病薬であることが示唆された。

本研究に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Thoolen B, de Ridder D, Bensing J et al: Beyond good intentions: The development and evaluation of a proactive self-management course for patients

- recently diagnosed with type 2 diabetes. *Health Educ Res* **23**: 53–61, 2008
- 2) **Laiteerapong N, John PM, Nathan AG et al**: Public health implications of recommendations to individualize glycemic targets in adults with diabetes. *Diabetes Care* **36**: 84–89, 2013
 - 3) **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al**: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **35**: 1364–1379, 2012
 - 4) **Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L et al**: Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* **16**: 159–169, 2014
 - 5) **Yki-Järvinen H, Ryysy L, Kauppi M et al**: Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 4037–4043, 1997
 - 6) 高血圧の診断.「高血圧診療ガイドライン 2014」, pp19, 日本高血圧学会 (2014)
 - 7) 包括的リスク評価・管理.「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」, pp52, 日本動脈硬化学会 (2012)
 - 8) **Kaku K, Kiyosue A, Inoue S et al**: Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* **16**: 1102–1110, 2014
 - 9) **Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J et al**: Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* **97**: 1020–1031, 2012
 - 10) **Honda Y, Imajo K, Kato T et al**: The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One* **11**: e0146337, 2016
 - 11) **Reddy JK, Rao MS**: Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **290**: G852–G858, 2006
 - 12) 柏木厚典, 河野博道, 数田健一ほか: 日本人 2 型糖尿病患者におけるイブラグリフロジンの長期有効性および安全性: 52 週間多施設共同非盲検第 III 相臨床試験 IGNITE Study. *薬理と治療* **43**: 85–100, 2015
 - 13) 食事療法.「糖尿病専門医研修ガイドブック 第 6 版」, pp192, 日本糖尿病学会 (2014)
 - 14) **Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N**: SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* **6**: e009417, 2016
 - 15) **Tikkanen I, Narko K, Zeller C et al**: Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* **38**: 420–428, 2015
 - 16) **Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al**: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **373**: 2117–2128, 2015
 - 17) **Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, Wie L et al**: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **15**: 853–862, 2013
 - 18) **Sano M, Takei M, Shiraishi Y et al**: Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res* **8**: 844–847, 2016
 - 19) **Frías JP, Guja C, Hardy E et al**: Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin al: one in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **4**: 1004–1016, 2016