

当院における SGLT2 阻害薬 ルセオグリフロジン (ルセフィ[®]錠) の 高齢者を含めた 6 カ月間の使用成績

藤通り大和田内科クリニック

大 和 田 一 博

要 旨

今回、SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン (ルセフィ[®]錠) を、血糖コントロールが不十分であった高齢者を含む 2 型糖尿病患者 43 名 (60.0 ± 11.7 歳; 平均 ± 標準偏差) に 6 カ月間投与し、その有効性と安全性について検討を行った。ルセオグリフロジンは投与開始後 1 カ月間で有意に HbA1c を改善、BMI を減少させ、この効果は 6 カ月後まで維持されていた。また、内臓脂肪の減少により、脂肪肝、脂質系への良い影響が期待できることが示唆された。ヘマトクリット値が有意に上昇し、これはルセオグリフロジンの利尿による影響である可能性が考えられたが、その上昇は 2% 程度にとどまった。血中クレアチニン値に変化は認められなかった。対象を「65 歳未満」(非高齢者群; 49.5 ± 8.3 歳) と「65 歳以上」(高齢者群; 69.2 ± 3.9 歳) に分け検討したところ、高齢者群でも非高齢者群と同様の有効性が示され、かつ安全性に問題は認められなかった。ルセオグリフロジンはその代謝・排泄における特性から、高い安全性を有することが推測されており、今回的高齢者を含む検討もそれを支持する結果であった。ルセオグリフロジンは、使用症例を十分に検討し、飲水等の指導を行うことで、高齢者であっても有効かつ安全に投与できる SGLT2 阻害薬であることが示唆された。

Keywords : SGLT2 阻害薬, ルセオグリフロジン, 薬物代謝・排泄, 高齢者, フレイル, サルコペニア肥満

はじめに

厚生労働省の「平成 24 年国民健康・栄養調査」によると、わが国で「糖尿病が強く疑われる者 (HbA1c が NGSP 値で 6.5% 以上、または糖尿病と診断され治療中の者)」の割合は男性 15.2%、女性 8.7% であり、また、「糖尿病の可能性を否定できない者」は男性 12.1%、女性 13.1% である。この割合を「人口推計 (平成 24 年 10 月 1 日現在)」に当てはめ人数を算出すると、「糖尿病が強く疑われる者」は約 950 万人、「糖尿病の可能性を否定できない者」は約 1,100 万人となる。平成 19 年の統計に比し、「否定できない者」の推計人数が約 220 万人減少していることから、「強く疑われる」と「否定

できない」の合計人数は平成 9 年以降初めて減少に転じたが、「強く疑われる者」は約 60 万人増加しており、社会の高齢化と相まって、今日の糖尿病診療が果たすべき役割はますます大きなものとなる。

合併症予防のための血糖コントロールの目標は、「熊本宣言 2013」において「HbA1c (NGSP) 7.0% 未満」とされている。糖尿病治療薬としては現在、チアゾリジン薬、ピグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インクレチン製剤 (DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬)、SGLT2 阻害薬、膵 β 細胞惹起経路刺激剤 [短時間作用型: グリニド薬, 長時間作用型: SU (スルホニル尿素) 薬], インスリンの 9 種類があり、個々の患者に合わせた治療選択を

表1 対象

	全 例	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満 vs. 65 歳以上
症 例 数	43	20	23	—
年 齢 (歳)	60.0 ± 11.7	49.5 ± 8.3	69.2 ± 3.9	p < 0.001
男 / 女	16/27	11/9	5/18	p < 0.001
罹病期間 (年)	11.0 ± 6.5	7.6 ± 3.5	13.9 ± 7.1	p < 0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	76.1 ± 22.8	83.6 ± 25.5	69.3 ± 18.0	p < 0.001

行い適切に加療すれば、HbA1c 7%未満の目標に到達することは、決して不可能ではない。一方、高齢者での厳格な血糖コントロールは患者 QOL をかえって損なうことも指摘されており、「治療強化が困難な際の目標」は「HbA1c (NGSP) 8.0%未満」とされている。すなわち、血糖の低下のみならず低血糖にも十分留意したきめの細かい血糖管理が、今日の糖尿病診療においては望まれるところである。

糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) の集計¹⁾では、糖尿病患者の BMI は年々増加していることが示されており、インスリン依存的な血糖降下薬の使用では体重増加が危惧されることから、既存の糖尿病薬と作用機序が異なる、かつ体重増加を来さない (減少させる) 血糖降下薬の登場が期待されていた。本邦で 2014 年以降相次いで上市されたナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2: sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は、腎臓を標的臓器とする新しいクラスの糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬は、SGLT2 を介した腎尿細管からのグルコース再吸収を阻害し、グルコース排泄を促進することで血糖値を下げる経口薬であり、インスリン非依存的な機序を持つ治療薬であることから、膵β細胞機能やインスリン抵抗性に影響されずに血糖値を低下し得るとされる。また、グルコース排泄によりエネルギーを喪失するため、体重 (内臓脂肪) が減少することも示されている。SGLT2 を選択的に阻害し、SGLT1 の機能は残存することから、単剤であれば低血糖リスクは低いとされる。こうした特徴から、SGLT2 阻害薬は、血糖降下作用のみならず、糖毒性の解除と肥満の是正による膵β細胞機能の改善やインスリン抵抗性の軽減などをもたらす、糖尿病に特徴的に併発する代謝異常 (血圧・脂質・尿酸等) や脂肪肝といった病態の改善も期待できる^{2)~4)}。

このように、SGLT2 阻害薬は数多くの利点を有

表2 併用薬

	全 例 (n = 43)	65 歳未満 (n = 20)	65 歳以上 (n = 23)
インスリン	9	3	6
スルホニル尿素 (SU) 薬	25	14	11
ビグアナイド (BG) 薬	24	14	10
DPP-4 阻害薬	26	11	15
グリニド薬	2	0	2
チアゾリジン薬	5	2	3
α-グルコシダーゼ阻害(α-GI)薬	4	2	2

例数 (重複あり)

する治療薬と考えられるが、一方で使用経験の少なさから、とくに高齢者に対する安全性については危惧されるところである。そこで今回、当院における高齢者を含めた使用成績から、SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン (ルセフィ®錠) の有効性および安全性について検討を行ったので報告する。

対象と方法

2014 年 5 月～2015 年 1 月の間に当院を受診した 2 型糖尿病患者 43 例に対しルセオグリフロジン 2.5 mg (ルセフィ®錠) を 1 日 1 回投与し、6 カ月間の経過観察を行った。すべての患者が既に血糖降下薬やインスリンにより加療されているものの、ルセオグリフロジン投与前の平均 HbA1c は 8.79% であり、必ずしも良好な血糖コントロールが得られていない症例群である。対象の内訳を表 1 に示す。これらの症例に対し、これまでの治療に上乘せあるいは切り替えのかたちでルセオグリフロジンを投与した (併用薬を表 2 に示す)。なお、本剤の「禁忌」症例ならびに「慎重投与」と考えられる症例など、本剤の処方に適さないと考えられる患者は対象から除外した。

ルセオグリフロジン投与開始から 6 カ月後まで各種パラメータを集計し検討を加えた。また、対象を

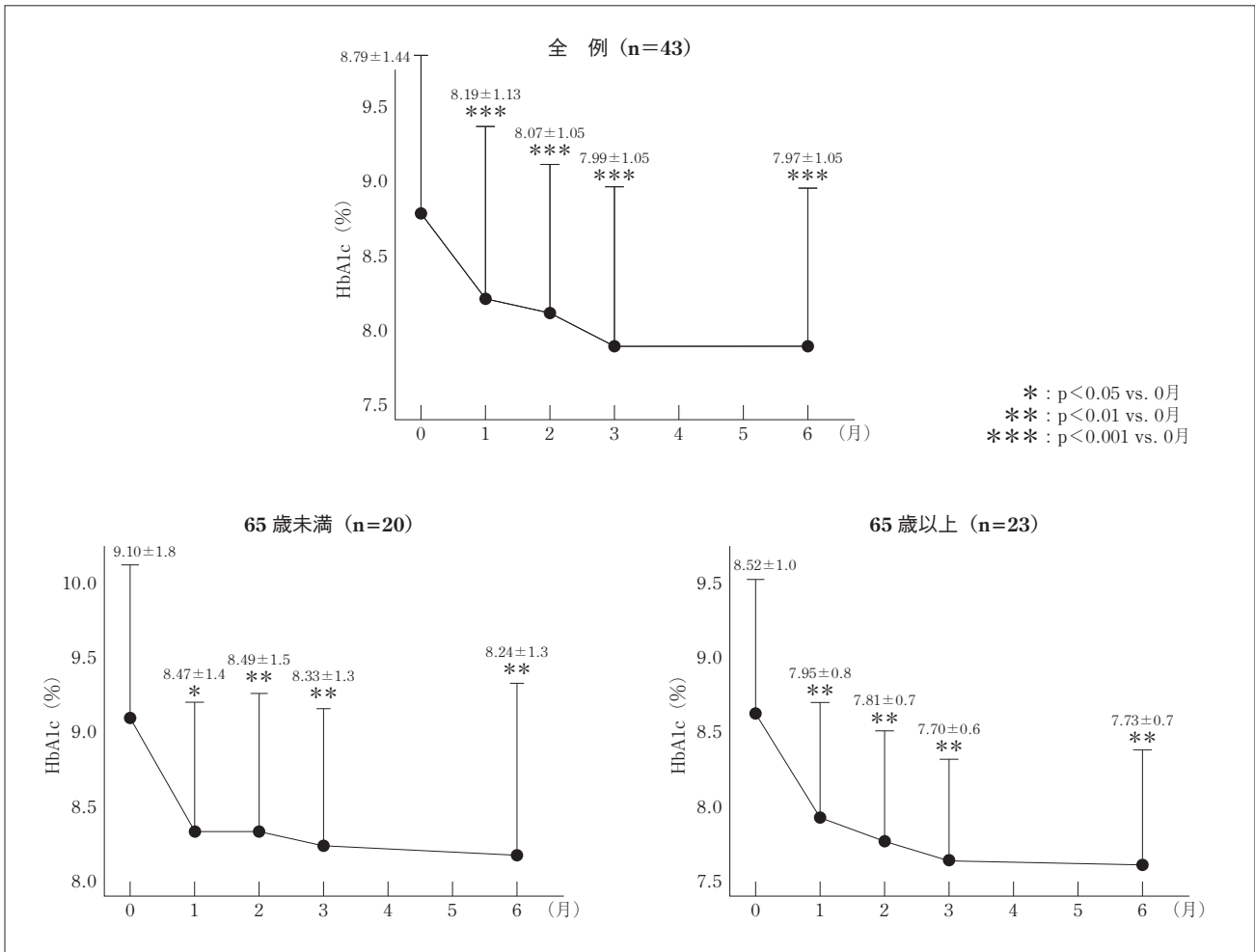


図1 HbA1cの推移

「65歳未満」と「65歳以上」に分け、解析を行った。検査値の比較については対応のあるt検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。データについては平均 ± 標準偏差で示した。

結 果

1) HbA1cの推移

図1にHbA1cの推移について、「全例」(n = 43 ; 60.0 ± 11.7歳) および、「65歳未満」(n = 20 ; 49.5 ± 8.3歳) と「65歳以上」(n = 23 ; 69.2 ± 3.9歳)に分け示した。「全例」において投与開始前8.79 ± 1.44%であったHbA1cが、1カ月後には8.19 ± 1.13%へと有意 ($p < 0.001$) に低下し、3カ月後には7.99 ± 1.05%となり、以降6カ月後までこの水準を維持していた。世代別の検討では、「65歳以上」についても投与開始前の8.52 ± 1.0%が1カ月後には7.95 ± 0.8%と有意 ($p < 0.01$) に

低下し、6カ月後7.73 ± 0.7%とその水準は維持されており、「65歳未満」(投与開始前9.10 ± 1.8% → 1カ月後8.47 ± 1.4% → 6カ月後8.24 ± 1.3%)と同様、HbA1cは良好に低下した。

2) BMIの推移

SGLT2阻害薬では体重の減少が見込まれることから、BMIの推移について検討した(図2)。「全例」において投与開始前29.8 ± 4.9 kg/m²であったBMIは、1カ月後には29.2 ± 4.7 kg/m²へと有意 ($p < 0.01$) に低下し、以降も徐々に減少を認め、6カ月後には28.7 ± 4.8 kg/m²となった。体重の変化量としては、約2.7 kgの減少であった。世代別の検討では、投与前のBMIは「65歳未満」が32.5 ± 5.6 kg/m²、「65歳以上」は27.4 ± 2.4 kg/m²と、ともにBMI 25 kg/m²以上を示し、投与開始1カ月後には両群ともに有意に低下し ($p < 0.01$)、6カ月後には「65歳未満」31.4 ± 5.4 kg/m²、「65歳以

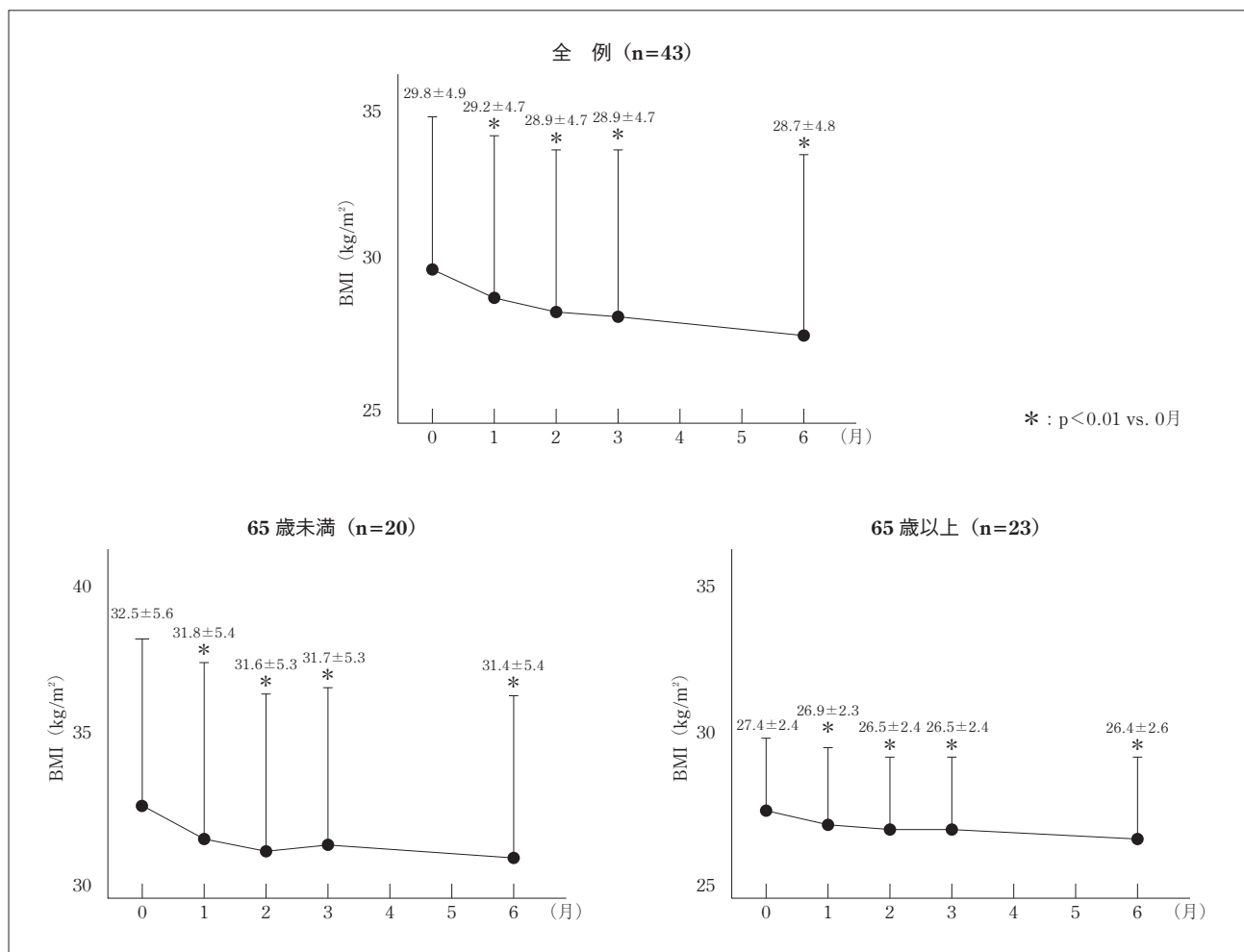


図2 BMIの推移

表3 各種パラメータの推移

	全例 (n=43)		65歳未満 (n=20)		65歳以上 (n=23)	
	投与前	6カ月後	投与前	6カ月後	投与前	6カ月後
AST (U/L)	27.0 ± 15.3	23.8 ± 9.8	27.8 ± 16.4	25.7 ± 9.6	26.4 ± 14.6	22.2 ± 9.8
ALT (U/L)	36.5 ± 28.3	29.3 ± 20.8*	43.0 ± 35.8	36.7 ± 24.2**	30.8 ± 18.8	23.1 ± 15.6**
UA (mg/dl)	5.42 ± 1.6	5.13 ± 1.4*	5.79 ± 1.69	5.73 ± 1.45	5.10 ± 1.48	4.63 ± 1.22*
LDL-C (mg/dl)	123.8 ± 32.3	118.4 ± 29.3	125.0 ± 33.4	123.7 ± 27.0	122.6 ± 32.0	114.9 ± 31.2
HDL-C (mg/dl)	53.4 ± 12.0	55.0 ± 12.0	55.6 ± 13.6	55.7 ± 14.3	55.6 ± 13.6	55.7 ± 14.3
TG (mg/dl)	225 ± 185	216 ± 193	217 ± 134	188 ± 109	242 ± 182	202 ± 152

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (vs. 投与前)

上) 26.4 ± 2.6 kg/m² と、体重の減少はよく維持された。

3) 各種パラメータの推移

各種パラメータの推移を表3に示す。

ALTは「全例」(p < 0.05), 「65歳未満」(p < 0.01), 「65歳以上」(p < 0.01) とともに有意に低下

した。ASTについては「全例」での変化において低下傾向 (p = 0.06) が認められたものの、世代別の検討では有意な差は認められなかった。

尿酸値 (UA) については、「全例」, 「65歳以上」で有意に低下したが (ともに p < 0.05), 「65歳未満」では有意な変化は認められなかった。

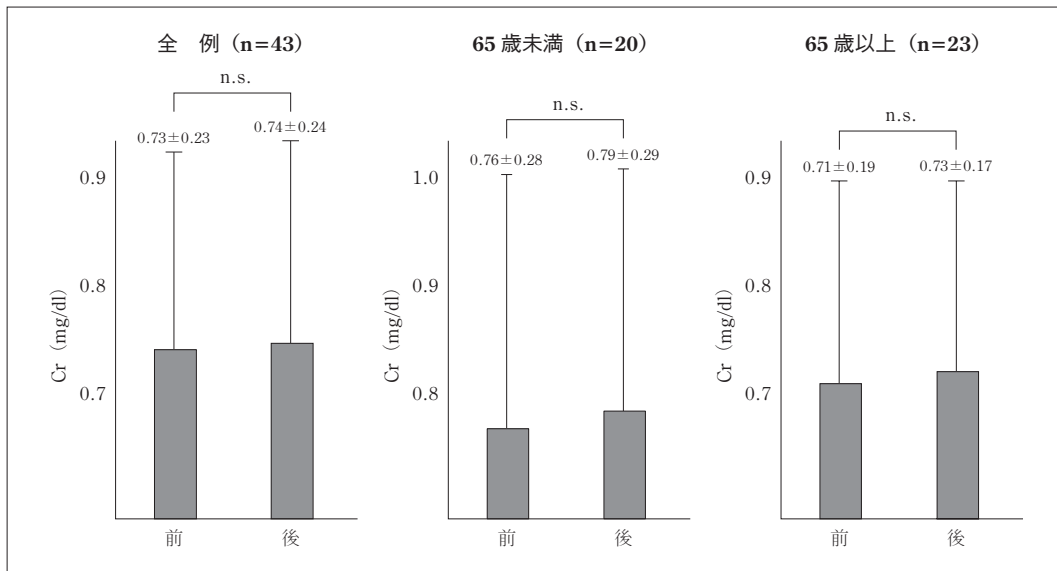


図3 血清クレアチニン値の推移

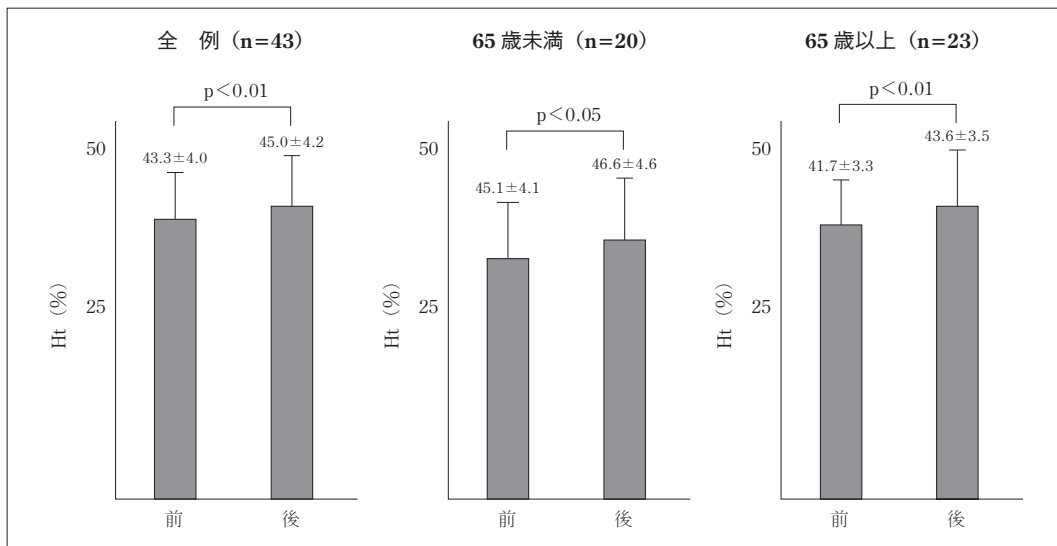


図4 ヘマトクリット値の推移

脂質については、LDL コレステロールの「65歳以上」で低下の傾向 ($p=0.09$) が認められたが、それ以外に有意な変化はなかった。HDL コレステロール、トリグリセリド (TG) にも有意な変化はなかった。ただし、脂質については総じて改善が認められている。

投与前の eGFR は 76.1 ± 22.8 ml/min/1.73 m² (「65歳未満」 83.6 ± 25.5 ml/min/1.73 m², 「65歳以上」 69.3 ± 18.0 ml/min/1.73 m²) と、軽度の腎機能低下を示す症例であったが、血中クレアチニン値 (Cr) (図3) には「全例」およびいずれの世代群についても投与前後で変化は認められなかった。

一方、ヘマトクリット値 (Ht) (図4) について有意な上昇がみられたが、いずれの群においても2%程度の上昇にとどまった。

4) 安全性

本検討において、ルセオグリフロジンに起因すると思われる有害事象 (副作用) は認められなかった。

考 察

ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2 : sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は、血中インスリンの状態によらず血糖低下作用をもたらす新

たな薬剤であり、かつ尿糖排泄促進に伴い余分なエネルギーが消失され、代償的に脂質の利用が亢進することで体重低下作用（内臓脂肪の減少）が期待できることから、これからの糖尿病診療において大きな役割を果たすことが期待されている薬剤である^{2)~4)}。一方、これまでの血糖降下薬と異なる作用機序を有することから、とくに安全性の面から薬理作用の周知が望まれており、日本糖尿病学会では「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」を発足させ、「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」を策定、公表している（2014年6月13日策定、8月29日改訂⁵⁾。そこではいくつかの注意事項が記載されているが、「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」とされており、とくに高齢者に対しては慎重に投与することが推奨されている。

ルセオグリフロジン（ルセフィ[®]錠）は、大正製薬株式会社において創製され、2014年5月に発売された新規のSGLT2阻害薬である。他のSGLT2阻害薬と同様、優れた血糖降下作用と体重減少効果が期待できるが、それに加えルセオグリフロジンは代謝、排泄経路において他のSGLT2阻害薬にはない特性を有すると考えられている⁶⁾。ルセオグリフロジンは2つの代謝様式（グルクロン酸抱合とCYP代謝）を有し、複数の酵素が関与して代謝される。また、排泄は未変化体および代謝物の尿中排泄率の合計が44.2%であることから、投与された用量の約半分が尿中排泄、残りの半分が糞中排泄されると考えられる。この代謝様式と排泄の特徴から、ルセオグリフロジンは肝腎機能の低下による薬物動態への影響が少ないことが示唆され、「高齢者」「重度までの腎機能障害患者」「中等度までの肝機能障害患者」への投与において、通常の糖尿病患者と薬物動態パラメータ（AUC）に大きな違いがないことが確認されている⁶⁾。したがって、添付文書の「慎重投与」の項目には腎機能障害患者および肝機能障害患者についての記載はない。SGLT2阻害薬の作用は腎機能に依存することから腎機能が低下した患者では効果の減弱が推測されるものの、それに伴う薬物動態への影響が少ないルセオグリフロジンは、より安全性が高いことが想定される。高齢者では潜在的な腎機能低下例も少なくなく、高い安全性を有するルセオグリフロジンは、高齢者糖尿病

診療において用いやすい薬剤であると考えられる⁶⁾。

当院では、SGLT2阻害薬の臨床的な有用性についての感触を得るべく検討を進めているが⁷⁾、前述のごとくルセオグリフロジンは、高齢者においても高い安全性と有効性が期待できることから、今回、「65歳未満」（平均49.5歳）と「65歳以上」（平均69.2歳）に分け検討を加えた。その結果、高齢者においても良好な成績を得ることができた。

今回の検討でルセオグリフロジンは、年齢にかかわらず、投与開始後1カ月で有意にHbA1cを改善させ、かつ体重を減少させ、この効果は6カ月後まで維持された。SGLT2阻害薬の体重減少効果は内臓脂肪の減少によることが示されているが、一方で、SGLT2阻害薬では尿糖排泄作用により、1日約400ml近くまで尿量が増加するとされている⁸⁾。投与開始初期の体重減少は尿量増加によるものも一部含まれると考えられるが、6カ月の時点で肝機能や脂質系に悪化はみられず、さらに投与を継続することでより明らかな改善を示すことが期待できると考えている。

SGLT2阻害薬で危惧される脱水症状の指標としてヘマトクリット値が有用であるが、今回の検討でも2%程度の上昇が認められており、SGLT2阻害薬を投与するにあたっては飲水指導を行うことは必須であると考えられる。一方、血中クレアチニン値はよく保たれており、ルセオグリフロジンの有する代謝・排泄の特性により腎臓への負担の少なさが示唆された。SGLT2阻害薬にはhyperfiltration改善などによる腎保護作用も期待されているが⁹⁾、今回、高齢者においても、少なくとも腎機能を悪化させないことが示され、飲水量についての指導を適切に行うことなどに留意すれば、安全かつ有効に使用できると考えられた。

先述したように、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation」⁵⁾では、尿中の糖排泄増加に伴う副作用として予想されていた尿路・性器感染症に加え、他の血糖降下薬との併用による重症低血糖や、ケトアシドーシス、脳梗塞、全身性皮疹などの副作用が挙げられており、とくに高齢者での適応については慎重であることが望まれている。一方、“超”の付く今日の高齢化社会において、糖尿病診療は血糖コントロールのみならず、要介護や「寝た

きり」を回避する医療を常に念頭に置く必要がある。近年、高齢者医療の分野において「フレイル(虚弱)」という概念が注目されている。「フレイル」という言葉からは、「栄養状態の悪い、やせた患者」をイメージしやすいが、肥満者には「サルコペニア肥満」と呼ばれる、「筋肉の減少を伴った肥満」があることに留意すべきである。とくに糖尿病患者は高血糖、インスリン抵抗性、神経障害などの要因からサルコペニアになりやすいのに加え、肥満を合併することで運動量減少や腰・膝痛の存在などによりさらに筋力低下をもたらす悪循環に陥る。メタボリックシンドロームの根底にある内臓型肥満に筋肉量の減少が加わることで、フレイルに至る悪循環が形成されるのである¹⁰⁾。SGLT2阻害薬の体重減少作用は、内臓脂肪を低下させ各種のメタボリックシンドロームを改善させるのみならず、肥満の解消により活動性を向上させることで、筋肉量の増加(フレイルの回避)に寄与することが期待できる。こうした観点からは、SGLT2阻害薬は、肥満を有する高齢者でより有用性が高いと思われ、なかでもルセオグリフロジンは、その代謝や排泄の特性により高い安全性が見込まれることから、この目的により合致したSGLT2阻害薬であると考えられる。

今回検討した高齢者は、いずれも食事療法、運動療法をある程度守ることができ、飲水指導やシックデイ時の休薬など医師の指導が理解でき、かつ低血糖が生じたときなどにすぐに医療機関を受診できるといった、医師とのコミュニケーションが良好である患者であることを前提としている。当院ではこれまでSGLT2阻害薬による重篤な副作用や皮疹症例を認めていないが、ルセオグリフロジンは、患者の状態を十分に把握した上で適応を考え、投与後も注意深く経過を観察することで、十分安全で、かつ高い有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

Conflicts of Interest (COI) 開示: 本論文の作成にあたり、大正富山医薬品(株)より資金提供を受けた。

文 献

- 1) 糖尿病データマネジメント研究会: 基礎集計資料 (2013年度) (<http://jddm.jp/data/index-2013.html>) (2015年10月閲覧).
- 2) Jung CH, Jang JE, Park JY: A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J* 2014; **38**: 261-73.
- 3) Nair S, Wilding JP: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 34-42.
- 4) Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al: Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; **54**: 3427-34.
- 5) 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 (<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>) (2015年10月閲覧).
- 6) 西山 成, 村尾隆児: SGLT2阻害薬に違いはあるか? —薬物動態における特徴の比較—. *薬理と治療* 2015; **43**: 241-7.
- 7) 大和田一博: 当院におけるSGLT2阻害剤ダパグリフロジンの3カ月にわたる臨床成績. *医学と薬学* 2015; **72**: 747-52.
- 8) Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA: Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2013; **14**: 1695-703.
- 9) Thomson SC, Rieg T, Miracle C, et al: Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; **302**: R75-83.
- 10) 荒木 厚: 糖尿病におけるサルコペニアの意義. *医学のあゆみ* 2014; **248**: 733-7.