

SGLT2 阻害剤（トホグリフロジン）の1日2分割投与により、 血糖管理の改善と体重減少を認めた2型糖尿病の1例

西条中央病院 糖尿病内科 健康管理センター長

藤 原 正 純

A CASE OF TYPE 2 DIABETES SHOWED IMPROVEMENT OF
GLYCEMIC CONTROL AND WEIGHT REDUCTION BY SWITCHING
TO DEVIDED ADMINISTRATION TWICE A DAY OF SGLT2 INHIBITOR (TOFOGLIFLOZIN)

Masazumi FUJIWARA

Department of Diabetology, Saijo Central Hospital

Abstract

SGLT2 inhibitors have been administered to a number of type 2 diabetes patients, but divided doses of Tofogliflozin 20 mg has not been much done. For patients who were administered once a day of Canagliflozin 100 mg, we switched to split administration of twice a day of Tofogliflozin 20 mg. As a result, the good glycemic control, and the reduction of body weight were obtained. This case suggests that, two divided doses Tofogliflozin is qual or more effective, compared to once a day administration of other SGLT2 inhibitors including Canagloflozin 100 mg. We have experience about 50 cases of similar patients in our hospital. We suggest Tofoglifrozin 20 mg divided twice a day is much effective and better glycemic control in type 2 diabetes therapy.

Key word : Tofoglifrozin 20 mg divided twice a day, Canagloflozin, SGLT2 inhibitors, weight loss, type 2 diabetes

要 旨

トホグリフロジン 20 mg 朝1回投与からカナグリフロジン 100 mg へ切り替え投与を行うも、変更後4カ月間の経過で体重が増加し、血糖管理の悪化を認めた2型糖尿病患者に対し、トホグリフロジン 20 mg の1日量を朝夕の2回分割投与へ切り替えることで、血糖管理の改善と体重減少を認めた。我々はトホグリフロジン 20 mg 朝1回投与から朝夕の2回分割投与へ変更した症例を既に50例程度、他のSGLT2阻害剤からトホグリフロジン 20 mg の2分割投与へ切り替えた症例も20例程度を経験しているが、いずれも体重減少と血糖管理の改善を認めている。トホグリフロジン 20 mg の2分割投与は、試みる価値のある投与方法であると考えられる。

Key word : トホグリフロジンの1日2回分割時間差投与、カナグリフロジン、SGLT2阻害剤、体重減少、2型糖尿病

はじめに

2型糖尿病の加療では現在、低血糖リスクの少ないビッグアナイド剤、TZD製剤であるピオグリタゾン、インクレチン製剤 (DPP4阻害剤, GLP-1製剤)、 α グルコシダーゼ阻害剤とグルコース共輸送担体2 (sodium-glucose cotransporter 2: SGLT2) 阻害剤があり、個々の病態、社会的環境を考慮した薬剤選択が重要になっている。特に、体重減少を考慮した場合、SGLT2阻害剤とGLP-1製剤は貴重な選択肢となる。

我々は、トホグリフロジン 20 mg 朝1回投与からカナグリフロジン 100 mg への切り替え投与を行うも、変更後4カ月間の経過で体重が増加し、血糖管理の悪化を認めた2型糖尿病患者に対し、トホグリフロジンの1日2回投与に切り替えることで、血糖管理の改善と体重減少を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】32歳 男性

身長 170 cm, 体重 111 kg, BMI 38.4

糖尿病罹病期間: 14年

家族歴: 糖尿病 (+), 透析 (-)

飲酒歴・喫煙歴: なし

既往歴・合併症: 特になし

糖尿病性細小血症: (-)

職業: 事務職 (運動量は少ない)

現病歴, 糖尿病診療歴:

18歳時より糖尿病と診断され, A病院にて加療を受ける。転居のため当院へ2007年12月に転院, 内服加療を継続し, 2015年11月にトホグリフロジン 20 mg 朝1回投与からカナグリフロジン 100 mg へ変更した。この時点のデータを表1に示す。

[2015年11月時点での抗糖尿病剤の処方 (1日量)]
カナグリフロジン 100 mg, ピオグリタゾン 30

mg, アログリプチン 25 mg, 塩酸ブホルミン 150 mg, ボグリボース 0.9 mg, デュラグルチド 0.75 mg/week (その他の処方薬としてエゼチミブ 10 mg)

その後4カ月の経過中, HbA1c (%) が7.1から8.6, グリコアルブミン (G.A.) (%) は17.2から19.2へ悪化し, 体重も111 kgから114 kgへと増加を来した (表2)。

そこで, 2016年3月にカナグリフロジン 100 mg からトホグリフロジン 20 mg に再度切り替えたが, その際, 朝 10 mg, 夕 10 mg の2分割投与とした (SGLT2阻害剤以外の抗糖尿病薬は変更せず)。その結果, 2016年6月にはHbA1cは8.6から7.8へ, G.A.も19.2から16.4へと低下し, 体重も114 mgから111 kgへと減少した (表2)。

考 察

現在, 多くの2型糖尿病加療に対し, 低血糖リスクが少なく, 膵 β 細胞を保護し, 血管合併症の進展予防が期待される薬剤を選ぶことが望まれている。ビッグアナイド剤, TZD (チアゾリジンダイオ

表1 カナグリフロジン 100 mg 開始時のデータ

| | | | |
|---------------|-------------------------|-------------|---------------|
| WBC | 6490 /mm ³ | HbA1c | 7.1% |
| RBC | 545 万 /mm ³ | G.A. | 17.2% |
| Hb | 15.4 g/dl | 血糖 | 125 mg/dl |
| Plt | 29.3 万 /mm ³ | BUN | 17 mg/dl |
| GOT | 31 IU/l | Cr | 0.88 mg/dl |
| GPT | 40 IU/l | e-GFR | 83.3 ml/min/L |
| γ -GTP | 25 IU/l | Na | 134 mEq/l |
| CPK | 126 IU/l | K | 3.9 mEq/l |
| LDH | 273 IU/l | Cl | 101 mEq/l |
| ChE | 472 IU/l | UA | 6.8 mg/dl |
| LDL-cho | 123 mg/dl | Urine: | |
| TG | 143 mg/dl | protein (-) | |
| HDL-cho | 59 mg/dl | sugar (4+) | |
| | | ケトン体 (-) | |

表2 経過表

| Date (Month/Year) | 11/2015 | 12/2015 | 1/2016 | 2/2016 | 3/2016 | 4/2016 | 5/2016 | 6/2016 |
|--|---------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| HbA1c (%) | 7.1 | 7.5 | 7.5 | 8.2 | 8.6 | 8.3 | 8 | 7.8 |
| G.A. (%) | 17.2 | 17.9 | 17 | 19.7 | 19.2 | 17.3 | 16.8 | 16.4 |
| B.W. (kg) | 111 | 116 | 112 | 112 | 114 | 112 | 112 | 111 |
| Canagliflozin (mg/d) | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - | - |
| Tofogliflozin (mg/d) 20 mg twice a day | - | - | - | - | 10/0/10 | 10/0/10 | 10/0/10 | 10/0/10 |

ン、ピオグリタゾン)、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インクレチン製剤(DPP4阻害剤、GLP-1製剤)と、近位尿細管からのブドウ糖再吸収抑制効果のあるSGLT2阻害剤の6剤は低血糖リスクが少ないこともあり、症例の病態、社会的背景などを考慮したうえで、いずれも早期から使用、併用すべき製剤と考えられている。

最も新しいタイプの糖尿病治療薬であるSGLT2阻害剤のうちトホグリフロジンは、同クラスの他製剤の半減期が約10時間以上であるのに対し、5.4~6時間と短いことから、導入しやすい薬剤と考えられる。我々はトホグリフロジンの導入に当たっては、常用量の半量である10mgから開始し、患者の頻尿、脱水などの苦痛がない状態を確認した上で、20mgに増量している。トホグリフロジン20mg朝1回投与にて体重減少が止まり、HbA1cの低下も認めなくなった症例については、他のSGLT2阻害剤へ切り替え、経過をみることにしている。

本症例においては、トホグリフロジン20mgからカナグリフロジン100mg投与への切り替えを行ったが、表2に示したように、切り替え後に体重増加、血糖管理の悪化が認められ、4カ月後に再度トホグリフロジン20mgへ切り替えることとした。その際、1回10mg、朝夕1日2回投与を試みたが、これは朝食後のみならず、1日の中でも食事量の多い夕食後の糖を尿中に排泄することを狙った投与方法である。

この加療の欠点として夜間の頻尿が想定される。我々は、トホグリフロジンの導入に当たっては、前述のように段階的に増量しているが、トホグリフロジン20mg朝1回投与、あるいは半減期が10時間以上のSGLT2阻害剤の投与にて、頻尿などを訴えない症例であれば、トホグリフロジン20mgの朝夕の2回投与によっても夜間の頻尿が認められないことを臨床の現場において多く経験している。

SGLT2阻害剤全般に当てはまることだが、頻尿を訴える患者の多くは服用開始後3日から1週間の間であり、1週間以降は、徐々に同症状を訴えなくなる傾向がある。これには何らかの水分再吸収による代償性機構が働いていることが考えられる。当

初は抗利尿ホルモン(ADH)による集合管からの自由水再吸収を考えたが、ADHは増加しないとする報告も多く、また、レニン活性の上昇によるRAS系の活性化の可能性もあるものの、アルドステロンが活性化されないとの報告もあり、未だ明確ではない。

SGLT2阻害剤は、同時期に6剤が市場に出ている。これらの選択に当たっては、豊富な海外データをはじめとする各種のエビデンスを重要視することは当然であるが、同クラスの製剤同士を比較したデータは少ない。この中においてトホグリフロジンは、常用量の半量投与が可能で、半減期が短いことから1日2回の時間差での投与が可能な唯一の製剤として位置づけられる。トホグリフロジンの2分割投与により、薬価の負担を増すことなく効果が増強する可能性があることは、今回の症例が示唆している。

以上の理由から、当施設でSGLT2阻害剤を導入する場合は、まずトホグリフロジンを常用量の半量の10mgから開始し、効果が認められればそれを維持量とし、必要に応じて常用量の20mgに増量する。半減期の長い他のSGLT2阻害剤への切り替えも有用であるが、それで十分な効果が得られない症例に対しては、トホグリフロジン20mgの1日量を2回に分割し時間差で投与することは、他の製剤ではできない工夫であり、それが奏効する可能性は高いと考える。

我々はトホグリフロジン20mgの1日量を、朝1回投与から2回分割投与へ変更した症例を既に50例程度、他のSGLT2阻害剤からトホグリフロジン20mgの2分割投与へ切り替えた症例も20例程度経験しているが、いずれも体重減少と血糖管理の改善を認めている。トホグリフロジンの常用量20mg1回投与や、他のSGLT2阻害剤へ変更後に血糖コントロールや体重減少効果が不十分な症例に対して、トホグリフロジン20mgの2分割時間差投与への切り替えは、試みる価値のある投与方法であると考えられる。

著者のCOI(conflicts of interest)開示:特になし。