

# トホグリフロジン投与による 臨床的有効性ならびに安全性の検討

坂出市立病院 糖尿病内科

大 工 原 裕 之

## 要 約

糖尿病治療において大血管症の発症を予防することは重要であり、糖尿病治療薬の抑制効果に関心が高まっている。本試験では、SGLT2阻害薬による有用性を明らかにするため、トホグリフロジンの追加投与における血糖コントロール、血圧、eGFR、尿中アルブミン排泄量等について検討した。その結果、空腹時血糖値は133.8 mg/dLから117.7 mg/dL、HbA1cは7.4%から6.8%、診察室血圧は134.3/82.6 mmHgから130.7/80.6 mmHg、早朝家庭血圧は129.6/78.1 mmHgから124.7/74.8 mmHgへ有意に低下した。また、投与前後でeGFRの有意な変化はみられず、尿中アルブミンは平均70.3 mg/gCrの減少が認められた。以上のことから、2型糖尿病に対するトホグリフロジンの追加投与は、心血管イベントおよび腎症進展の抑制に有用である可能性が示唆された。

**Key words** : sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬, トホグリフロジン, 心血管イベント, 降圧作用, 腎保護作用

## I. はじめに

さまざまな疫学研究から、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて高血圧の頻度が高く、高血圧を合併した糖尿病患者では、大血管症の発症リスクが上昇することが示唆されている<sup>1)</sup>。しかし、一般的に、糖尿病患者の血糖コントロールは治療目標として認識されるが、血圧を管理することの重要性については関心が低いのが現状である。

糖尿病に合併した高血圧の治療開始血圧は、診察室血圧で収縮期血圧 (SBP) 130 / 拡張期血圧 (DBP) 80 mmHg 以上であり、治療目標は同130/80 mmHg 未満と、日本高血圧学会 (JSH)・高血圧治療ガイドライン2014で推奨され、日本糖尿病学会との合同委員会においても十分な検討がなされている。また、家庭血圧の場合はSBP 125 / DBP 75 mmHg 未満を目標とし、診察室血圧よりも家庭血圧の方が大血管症発症のよい指標となることが示

されている<sup>1)</sup>。

海外のガイドラインではこれらの基準が緩和されるなか、わが国では依然同じ基準を維持し、糖尿病患者に対する厳格な血圧コントロールが求められている。

近年は糖尿病治療薬による心血管疾患のアウトカムに関する報告が相次いでおり、なかでも、EMPA-REG OUTCOME 試験ではSGLT2阻害薬エンパグリフロジンがプラセボに比べて心血管イベントの抑制効果において優越性が得られ<sup>2)</sup>、大きなインパクトを与えた。わが国においても使用可能な糖尿病治療薬で、日本人に同様の有用性が得られるか否かについて関心が高まっている。

本試験では、インスリン作用を介さない、従来の血糖降下薬とは異なる薬理作用を有するSGLT2阻害薬トホグリフロジンについて、日常診療から得られるデータをもとに有効性および安全性について検討した。

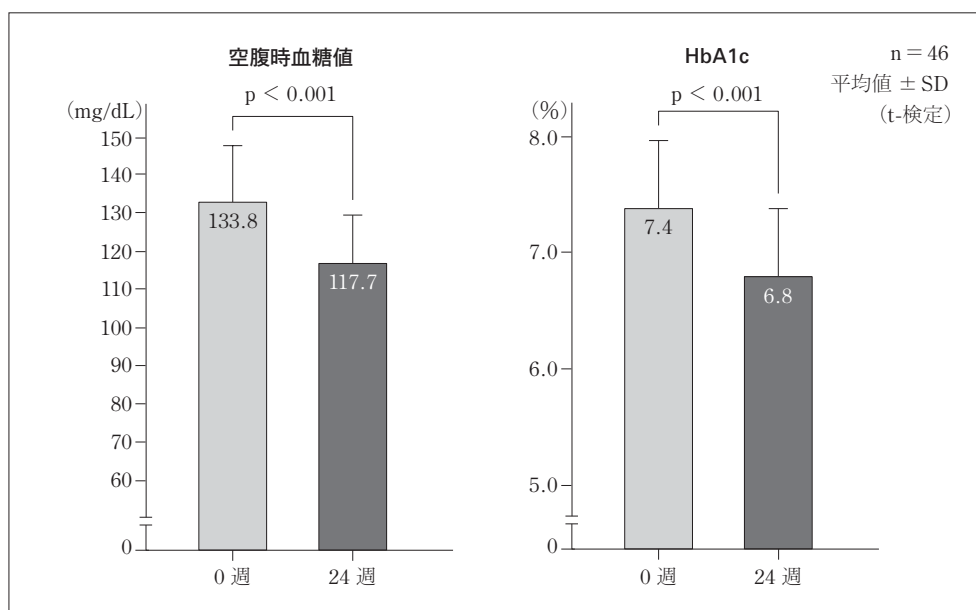


図1 トログリフロジン投与前後における空腹時血糖値およびHbA1cの推移

## II. 方法

本試験の対象は、HbA1cが6.0%以上8.0%未満にコントロールされ、顕性腎症後期以降を除外した2型糖尿病患者46例である。

トログリフロジン20 mg/日を24週間投与し、投与前(0週)と投与後(24週)における空腹時血糖値、HbA1c、体重、血圧、JSH2014降圧目標達成率、心拍数、eGFR、尿中アルブミン排泄量を検討した。原則として本試験中の24週間は、糖尿病治療薬および降圧薬の種類、用量は変更しなかった。

0週と24週の平均値±標準偏差(SD)を算出し、t-検定で平均値の差の検定を行った。統計学上の有意水準は両側5%とした。

患者背景を次に示す。年齢 $61.3 \pm 15.0$ 歳、男女比24/22例、BMI $25.7 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>、糖尿病罹病期間 $10.2 \pm 6.8$ 年、空腹時血糖値 $133.8 \pm 15.0$  mg/dL、HbA1c $7.4 \pm 0.6\%$ 、BUN $14.0 \pm 3.5$  mg/dL、血清クレアチニン $0.9 \pm 0.2$  mg/dL、尿酸 $5.6 \pm 1.3$  mg/dL、血清Na $140.6 \pm 4.2$  mEq/L、血清K $4.3 \pm 0.4$  mEq/L、血清Cl $104.8 \pm 4.3$  mEq/L、LDL-C $117.1 \pm 27.2$  mg/dL、HDL-C $58.5 \pm 14.0$  mg/dL、TG $136.9 \pm 45.8$  mg/dL。全例でトログリフロジン投与前より糖尿病治療薬が投与されており、その内訳はDPP-4阻害薬38例、ビグアナイド薬20例、

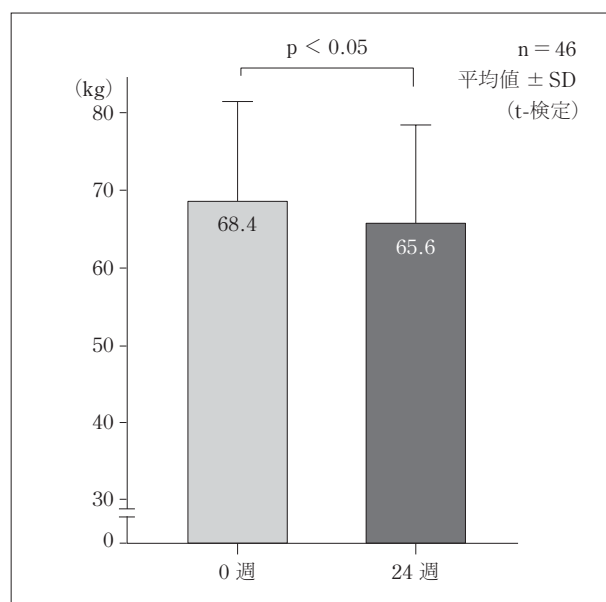


図2 トログリフロジン投与前後における体重の推移

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬10例、スルホニル尿素薬10例、グリニド薬1例、チアゾリジン薬1例、インスリン10例、GLP-1受容体作動薬1例であった(重複あり)。降圧治療薬は26例に投与されており、その内訳はARB18例、ACE阻害薬2例、Ca拮抗薬12例、利尿薬6例、 $\alpha$ 遮断薬2例、 $\beta$ 遮断薬2例であった(重複あり)。

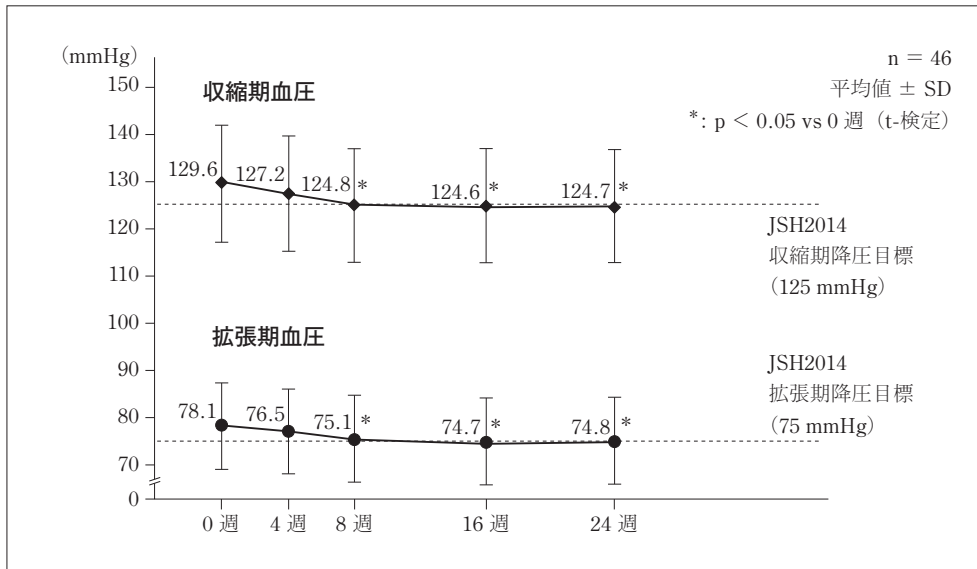


図3 トホグリフロジン投与前後における早朝家庭血圧の推移

### Ⅲ. 結 果

#### 1) 空腹時血糖値, HbA1c および体重

トホグリフロジン投与前後における空腹時血糖値は、0週  $133.8 \pm 15.0$  mg/dL, 24週  $117.7 \pm 12.8$  mg/dL, HbA1cは0週  $7.4 \pm 0.6\%$ , 24週  $6.8 \pm 0.6\%$ と、いずれも投与前後において有意な改善が認められた ( $p < 0.001$ , t-検定) (図1)。

また、体重は0週  $68.4 \pm 12.9$  kg, 24週  $65.6 \pm 12.7$  kgであり、投与前後で有意な減少が認められた ( $p < 0.05$ , t-検定) (図2)。

#### 2) 血圧, JSH2014 降圧目標達成率および心拍数

トホグリフロジン投与前後の診察室血圧 (SBP/DBP) は、0週  $134.3 \pm 12.8 / 82.6 \pm 9.0$  mmHg から、24週  $130.7 \pm 12.6 / 80.6 \pm 8.9$  mmHg へと、SBP, DBPともに有意に低下し ( $p < 0.05$ , t-検定), JSH2014の降圧目標 (130/180 mmHg) に近い結果が得られた。早朝家庭血圧は、0週  $129.6 \pm 12.6 / 78.1 \pm 8.9$  mmHg, 24週  $124.7 \pm 12.4 / 74.8 \pm 8.8$  mmHgであり、早朝家庭血圧においてもSBPおよびDBPの有意な低下が認められ ( $p < 0.05$ , t-検定), JSH2014の降圧目標 (125/75 mmHg) に達した (図3)。

診察室血圧および早朝家庭血圧のSBP, DBPの有意な低下は、トホグリフロジン投与8週から認められ、24週まで維持された。

また、JSH2014の降圧目標達成率は、診察室血

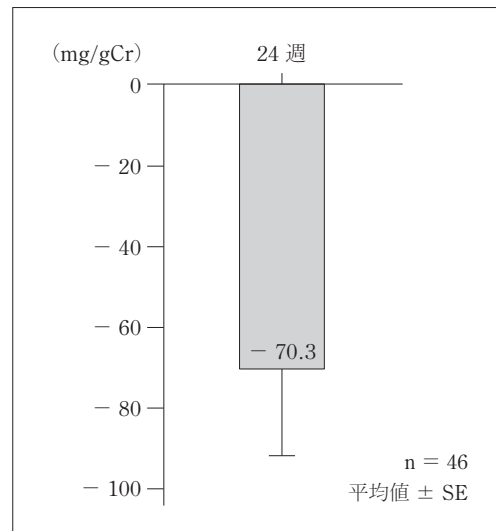


図4 トホグリフロジン投与前後における尿中アルブミン変化量

圧で0週38.9%から24週48.6%へ、早朝家庭血圧では37.6%から56.3%へ大きく上昇した。

心拍数については、診察室心拍数が0週  $68.8 \pm 9.8$  拍/分, 24週  $70.4 \pm 10.0$  拍/分, 早朝家庭心拍数が0週  $68.0 \pm 9.3$  拍/分, 24週  $69.8 \pm 9.6$  拍/分であり、有意な変化は認められなかった。

#### 3) eGFR および尿中アルブミン

eGFRは、0週  $83.8 \pm 13.6$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 24週  $84.1 \pm 13.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と、トホグリフロジン投与前後で有意な変化はなかった。腎症の第二期にあたる尿中アルブミン陽性者数も、トホグリフロ

ジン投与前後で18例と変化はみられなかったが、尿中アルブミン値の変化量は、トホグリフロジン投与前後で $70.3 \pm 21.5$  mg/gCr〔平均値±標準誤差(SE)〕の減少が認められた(図4)。

#### IV. 考 察

従来の糖尿病治療薬で、HbA1cが平均7.4%に治療されている2型糖尿病患者に、トホグリフロジン20 mg/日を追加投与し、24週後に良好な血糖コントロールおよび体重減少が達成された。24週の試験期間中、降圧薬の種類、用量は変更していないが、診察室血圧、早朝家庭血圧ともに有意に低下した。ことに、早朝家庭血圧は心血管イベントの予後予測能により優れているといわれており<sup>3)</sup>、これをより低下させた意義は大きいと考えられる。また、対象のうち20例は血圧が高いながらも薬物治療を行っておらず、降圧薬なしにトホグリフロジンの投与のみで血圧の低下が得られたことは特筆すべき点である。

心拍数に有意な変化は認められなかったが、心血管イベントの引き金となる心拍数の増加は糖尿病患者では避けなければならず、有意な増加が認められなかったことは、トホグリフロジンが安全に使用で

きる薬剤であるという裏付けになり得ると考えられる。

eGFRには有意差がつかなかったものの、尿中アルブミン排泄量の有意な低下が認められた。尿中アルブミン排泄自体が心血管イベントの独立した危険因子といわれ<sup>4)</sup>、トホグリフロジンは2型糖尿病の心血管イベント予防効果および腎症進展抑制に有用である可能性が示唆された。

#### 文 献

- 1) 日本糖尿病学会(編・著): 糖尿病診療ガイドライン2016, 南江堂, 2016.
- 2) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; **373**: 2117-28.
- 3) Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al: Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005; **111**: 1777-83.
- 4) Araki S, Haneda M, Koya D, et al: Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007; **56**: 1727-30.