



日本人 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の 36 カ月間投与における 実臨床成績

医療法人社団 博藤会 藤通り大和田内科クリニック

大和田一博／大和田結実

● 要旨

当院での、SGLT2 阻害薬投与開始後 36 カ月（3 年間）の追跡が可能であった 2 型糖尿病患者について集計・解析した。良好な血糖コントロールがなされ、また、体重減少とともに肝機能の改善も認められ、糖尿病患者での脂肪肝への好影響が期待された。また、副作用は認められなかった。ヘマトクリット値の上昇が認められたが、これは必ずしも SGLT2 阻害薬による尿量増加（脱水）の影響とは限らず、腎機能改善のサロゲートマーカーとする見解もあることから、その解釈は慎重に行うべきと考える。これらの結果は海外での SGLT2 阻害薬を用いた大規模臨床試験と同様であり、SGLT2 阻害薬のクラス・エフェクトであることが示唆された。また、ルセオグリフロジン（ルセフィ®）の高齢者に対する解析でも、安定した効果と eGFR の維持が認められた。

キーワード：2 型糖尿病, SGLT2 阻害薬, 心血管イベント, 腎機能, クラス・エフェクト, ヘマトクリット値, 高齢者, ルセオグリフロジン（ルセフィ®）

はじめに

SGLT2 阻害薬は、本邦では 2014 年から使用可能になった糖尿病治療薬であり、近位尿細管でのグルコースの再吸収を担う sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) の働きを阻害し近位尿細管でのグルコース再吸収を減じて、尿糖の排泄を増加させることで高血糖を改善させる作用を有する。既存の糖尿病治療薬の多くは膵臓に作用し、インスリンの分泌を促すことで血糖コントロールを改善するが、SGLT2 阻害薬はインスリン分泌に依存しないことから、低血糖のリスクはより少ないと考えられ、血糖コントロール以外にも体重減少をはじめとするさまざまなメリットを有することが期待されている。加えて、EMPA-REG OUTCOME 試験¹⁾等では示された心血管イベントの抑制効果は、実臨床に携わるものにとって大きなインパクトであった。

今回われわれは、EMPA-REG OUTCOME 試験等で得られた成績が、日本人 2 型糖尿病患者に対する実臨床においても妥当する、SGLT2 阻害薬のクラス・エフェクトであるのかを検討する目的で、当院において SGLT2 阻害薬を 36 カ月間投与した症例について集計し、検討を加えたので報告する。また、われわれは SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジン（ルセフィ®）について、高齢者を含む 6 カ月間の使用成績を報告しているが²⁾、その続報としてルセオグリフロジン投与例について集計し、検討を加えた。

対象と方法

対象は当院にて加療を行っている 2 型糖尿病患者のうち、ルセオグリフロジン等の SGLT2 阻害薬を使用し、3 年間追跡できた 79 例である。年齢は 59.7 ± 9.3 歳、糖尿病罹病期間は 11.9 ± 6.4 年、

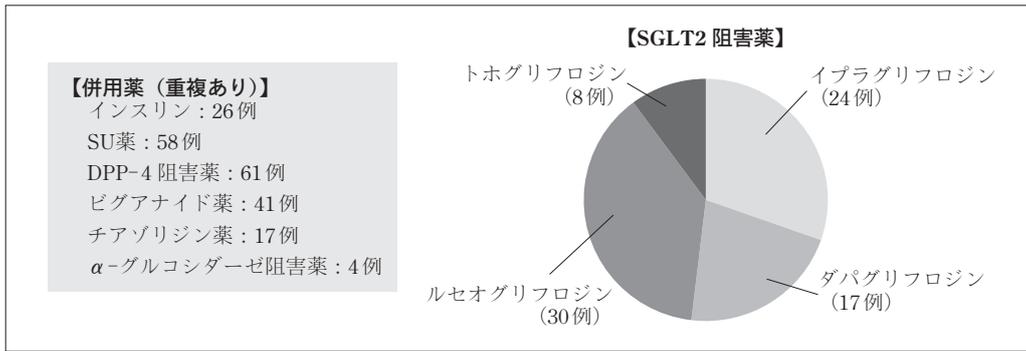


図1 患者背景 (n = 79)

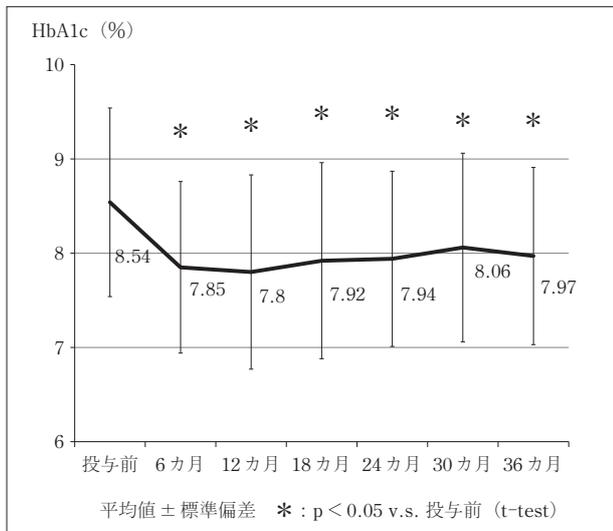


図2 SGLT2 阻害薬のHbA1c 推移

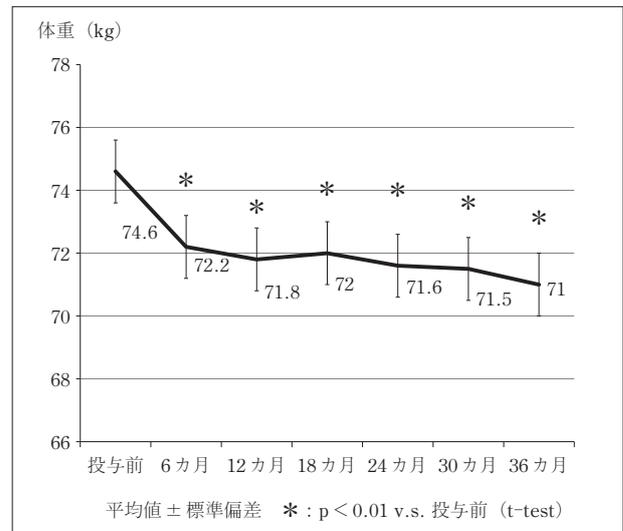


図3 SGLT2 阻害薬の体重推移

eGFR は $82.1 \pm 20.7 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ であった。いずれの症例も心血管・脳血管障害の既往はない。併用糖尿病薬および SGLT2 阻害薬の内訳を図1に示すが、ルセオグリフロジンが30例 (38.0%)、イブラグリフロジン24例 (30.4%)、ダパグリフロジン17例 (21.5%)、トホグリフロジン8例 (10.1%) であった。

これらの症例について、HbA1c、体重、BMI、AST、ALT、 γ -GTP、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血清クレアチニン、尿酸、ヘマトクリットの36カ月 (3年間) の推移について集計・検討した。

また、既報²⁾の成績の続報として、ルセオグリフロジン投与例について、その全例と高齢者 (65歳以上) についても集計し、検討を加えた。

結 果

1) SGLT2 阻害薬投与例全例の集計

図2、3に SGLT2 阻害薬投与例全例の HbA1c と体重の36カ月での推移をそれぞれ示した。HbA1c は投与前の8.5%が、投与後6カ月に7.9%へと低下し ($p < 0.05$)、36カ月では8.0%と、そのレベルを維持していた。体重は、投与前の74.6 kgが、投与後6カ月に72.2 kgへと低下し ($p < 0.01$)、36カ月では71.0 kgと、そのレベルを維持していた。BMIでは投与前 28.4 kg/m^2 が、投与後6カ月に 27.5 kg/m^2 へと低下し ($p < 0.01$)、36カ月では 27.0 kg/m^2 と、そのレベルを維持していた。

肝機能については、AST (投与前 $30.2 \rightarrow 12$ カ月 $25.8 \rightarrow 36$ カ月 26.7 U/L)、ALT ($39.2 \rightarrow 29.8 \rightarrow 30.7 \text{ U/L}$)、 γ -GTP ($54 \rightarrow 43 \rightarrow 41 \text{ U/L}$) のいずれもが投与後12カ月で有意に低下し ($p < 0.05, 0.01$,

表1 ルセオグリフロジン投与の患者背景

	全例	65歳以上
症例数	30	18
年齢(歳)	62.1 ± 9.9	68.9 ± 3.5
男/女	20/10	14/4
罹病期間(年)	12.1 ± 6.7	14.2 ± 7.5
eGFR (mL/分/1.73 m ²)	73.3 ± 22.0	66.0 ± 14.8
平均値 ± 標準偏差		

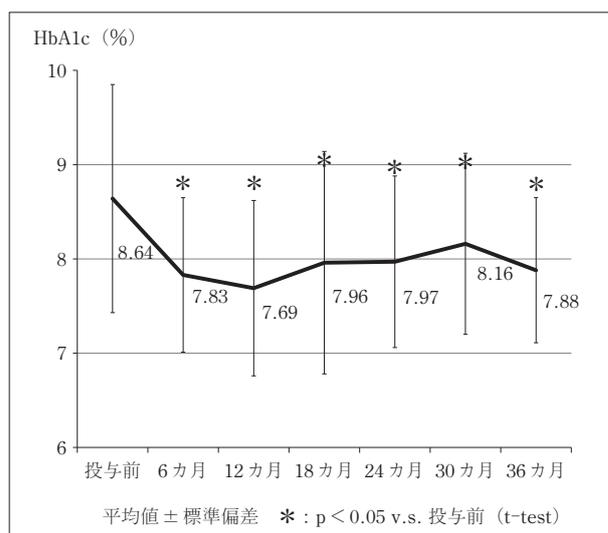


図4 ルセオグリフロジンのHbA1c推移(全例)

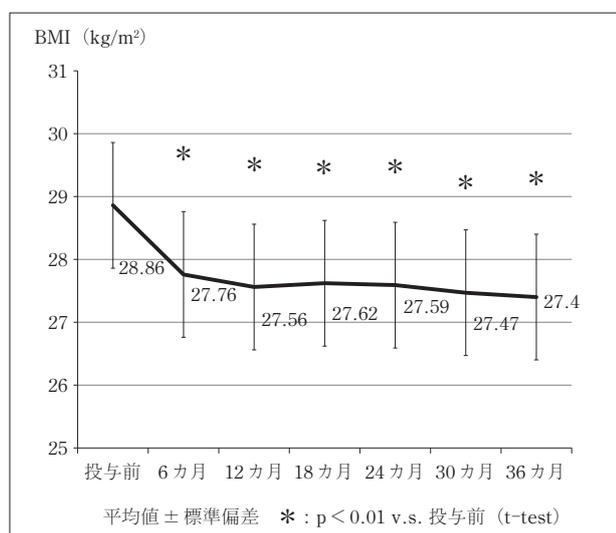


図5 ルセオグリフロジンのBMI推移(全例)

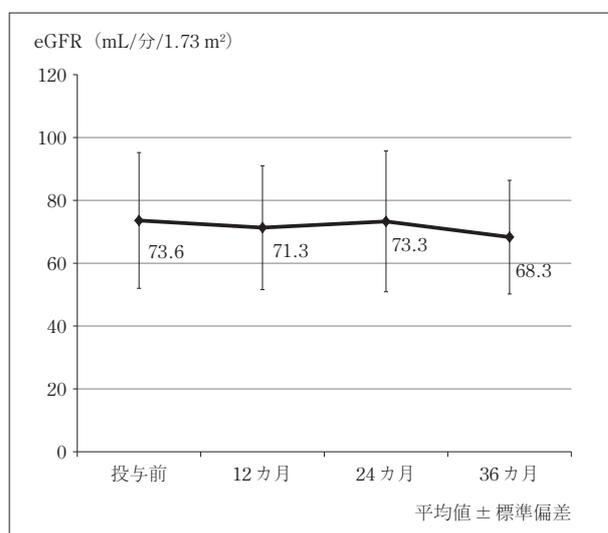


図6 ルセオグリフロジンのeGFR推移(全例)

0.01), 36カ月後までそのレベルが維持されていた。

LDL コレステロール, HDL コレステロール, 血清クレアチニン, 尿酸については, 36カ月間で有意な変動は認められなかった。

ヘマトクリット値は投与前の43.7%が, 12カ月後に45.7%へと上昇し ($p < 0.01$), 36カ月では45.9%と, そのレベルを維持していた(ヘマトクリット値の上昇については後述する)。

経過中, 全例で脳血管障害, 心血管障害を発症した例は認めなかった。

2) ルセオグリフロジン投与例の集計

SGLT2 阻害薬を36カ月間投与し得た症例のうち, ルセオグリフロジン投与例について, 全例(30

例)と高齢者(65歳以上; 18例)について集計, 解析した。表1に患者背景を示す。

(1) ルセオグリフロジン(全例)の集計

HbA1c(図4)は投与前の8.6%が, 投与後6カ月に7.8%へと低下し ($p < 0.05$), 36カ月では7.9%と, そのレベルを維持していた。BMI(図5)は投与前の28.9 kg/m²が, 投与後6カ月に27.8 kg/m²へと低下し ($p < 0.01$), 36カ月では27.4 kg/m²と, そのレベルを維持した。eGFR(図6)は投与前の73.6 mL/分/1.73 m²が, 投与後12カ月71.3 mL/分/1.73 m², 36カ月68.3 mL/分/1.73 m²と, 変化を認めなかった。

表2に各種パラメータの推移を示すが, 肝機能,

表2 ルセオグリフロジンの各種パラメータの推移 (全例)

	投与前	12カ月後	24カ月	36カ月
AST (U/L)	27.8 ± 17.3	22.8 ± 9.6	24.1 ± 10.8	23.7 ± 7.9
ALT (U/L)	36.2 ± 29.5	26.3 ± 15.0*	27.1 ± 13.4*	26.9 ± 13.2*
UA (mg/dL)	5.27 ± 1.4	5.00 ± 1.2	5.26 ± 1.5	5.03 ± 1.2
LDL-C (mg/dL)	120.8 ± 30.8	119.7 ± 28.0	112.1 ± 23.2	110.7 ± 24.3**
HDL-C (mg/dL)	51.7 ± 11.2	52.9 ± 12.1	51.0 ± 11.0	50.2 ± 11.5
TG (mg/dL)	254.2 ± 209.8	252.4 ± 230.3	292.8 ± 256.6	287.8 ± 259.2
Ht (%)	42.7 ± 4.2	44.9 ± 4.4**	45.5 ± 4.1**	45.6 ± 3.8**

平均値 ± 標準偏差

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 v.s. 投与前 (t-test)

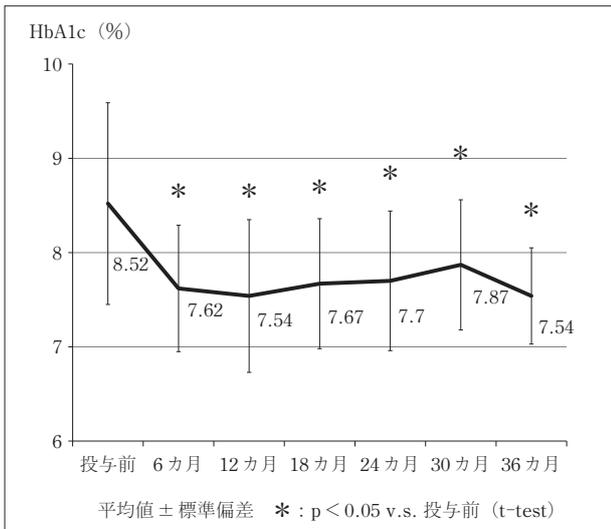


図7 ルセオグリフロジンのHbA1c推移 (65歳以上)

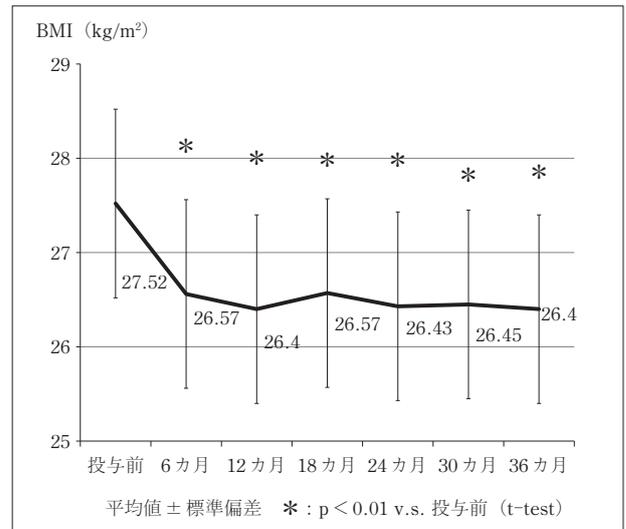


図8 ルセオグリフロジンのBMI推移 (65歳以上)

LDL コレステロールの改善が認められた。また、ヘマトクリット値の上昇が認められた。

副作用は認められず、安全性に問題は認められなかった。

(2) ルセオグリフロジン (高齢者) の集計

図7にHbA1cの推移を示すが、投与前の8.5%が、投与後6カ月に7.6%へと低下を示し (p < 0.05), 36カ月では7.5%と、そのレベルを維持した。BMI (図8) は投与前の27.5 kg/m²が、投与後6カ月で26.6 kg/m²へと低下し (p < 0.01), 36カ月では26.4 kg/m²と、そのレベルを維持した。eGFR (図9) は投与前の66.1 mL/分/1.73 m²が、投与後12カ月65.8 mL/分/1.73 m², 36カ月62.5 mL/分/1.73 m²と、変化を認めなかった。

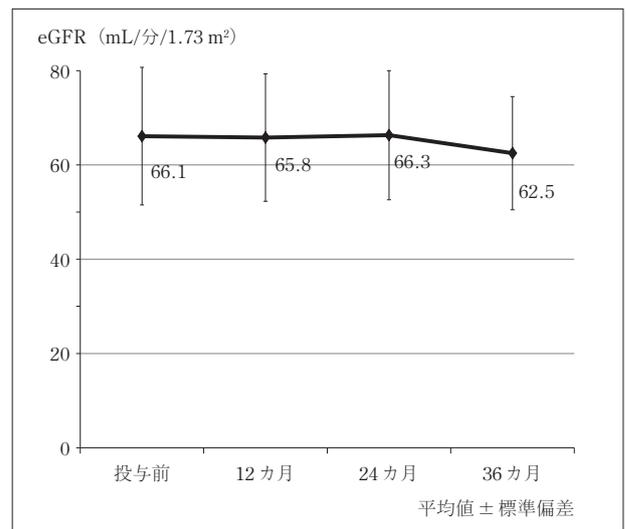


図9 ルセオグリフロジンのeGFR推移 (65歳以上)

考 察

1998年のUKPDS 33により、HbA1cを指標に血

糖をコントロールすることで、細小血管障害（網膜症、腎症、神経障害）を有意に抑制することが示されて以降、各種の糖尿病薬治療薬の登場と相まって、糖尿病患者のQOLは著しく向上した。一方、血糖の適切なコントロールが大血管障害（心血管障害）の発症をも抑制することが期待され、これに関する大規模臨床試験も複数のものが行われたが、いずれも明らかな大血管症抑止を見出すことができなかったのみならず、ACCORDにおいては血糖管理強化群でむしろ有意に死亡が増加し試験が中止されるに至っている。また、本邦でのJ-DOIT3³⁾は、高血圧、高脂血症を合併する2型糖尿病患者での、血圧、LDL-C、HbA1cの3つのリスク因子をより厳格に治療することで、脳心血管疾患発症をさらに抑制できるかをみたものであるが、強化目標群の主要エンドポイント（心筋梗塞、脳卒中、総死亡）の発症に、従来目標群との間に有意な差は認められていない。

こうしたなか、SGLT2阻害薬についてのEMPA-REG OUTCOME試験¹⁾の結果は、糖尿病専門医のみならず、循環器専門医にも大きな驚きをもって迎えられた。本試験において、心血管イベントの発症リスクが高い2型糖尿病患者で、標準薬にSGLT2阻害薬（エンパグリフロジン）を上乗せ投与した結果、プラセボ投与群と比較して、複合心血管イベント、心血管死ならびに全死亡を有意に減少させたことが示されたのである。一方、カナグロフロジンをを用いたCANVAS Program⁴⁾でもEMPA-REG OUTCOME試験と同様の結果が示されたことから、これらの成績は個々の薬物の“ドラッグ・エフェクト”ではなく、SGLT2阻害薬に共通する、“クラス・エフェクト”である可能性が示唆された。

また、CANVAS-Rでは主要評価項目として、心血管イベントに加え、腎イベントに与える影響も検討されているが、アルブミン尿の進展抑制、腎複合エンドポイント（eGFR低下、腎代替療法の開始、腎疾患による死亡）の抑制が認められており、こうしたSGLT2阻害薬の腎保護作用についてはEMPA-REG OUTCOME試験のサブ解析⁷⁾でも確認されている。SGLT2阻害薬が近位尿細管に作用することでの腎症の発症・進展抑制を示唆する基礎的・臨床的検討が報告されていることから^{5)~8)}、これもSGLT2阻害薬のクラス・エフェクトであるこ

とが推測される。

今回われわれは、SGLT2阻害薬の日本人2型糖尿病に対する実臨床下での使用により、EMPA-REG OUTCOME試験やCANVAS Programで明らかにされた効果が得られるかどうかを確認することを目的に、3年間の追跡が可能であった症例についてレトロスペクティブに解析した。その結果、HbA1c、体重とも投与後6カ月には低下を示し、36カ月までそのレベルが保たれており、SGLT2阻害薬にまず期待される糖尿病治療薬としての効果ならびに体重減少効果は、3年間の投与でも減弱することなく維持されることが示された。また、今回の解析では肝機能の改善が顕著であるが、これはSGLT2阻害薬の体重減少効果による内臓脂肪の減少がもたらしたものと推測される。

ヘマトクリット値の上昇が認められたが、Sanoら⁹⁾は、これをSGLT2阻害薬による尿量増加（脱水）に起因する血液濃縮が理由とは考えにくく、むしろ腎臓機能の回復を表すサロゲートマーカーであると考察しており、ヘマトクリット値の上昇をSGLT2阻害薬の副作用として一概に判断するのではなく、その解釈については慎重であるべきであろう。

今回の検討における検査値の推移は、総じてEMPA-REG OUTCOME試験やCANVAS Programと同様の傾向を示しており、また、経過中、脳血管障害や心血管障害を発症した症例を認めなかったことから、われわれの症例においても、SGLT2阻害薬のクラス・エフェクトとしてのさまざまな効果が発揮されることが期待できる成績であると考えられる。

また、われわれはSGLT2阻害薬のうち、ルセオグリフロジン（ルセフィ[®]）が特異な代謝・排泄経路を有することから、高齢者での有効性・安全性に期待して検討し、6カ月間の成績について報告している²⁾。今回の対象にはその継続例も多く含まれることから、続報のかたちでルセオグリフロジン投与例と、そのうちの高齢者（65歳以上）についても解析を行った。その結果、ルセオグリフロジンを投与した全例ならびに高齢者のいずれにおいても、36カ月にわたり安定してHbA1cの低下、BMIの減少が得られており、かつeGFRの維持が認められた。先述したようにSGLT2阻害薬のクラス・エフェクトとして腎保護作用が示唆されており、これにルセオグリフロジンの特性が加味されることで、

高齢者で多くみられる潜在的な腎機能低下例に対して、安全面のみではなく、腎症への進展抑制をも期待できるのではないかと考えられた。

SGLT2 阻害薬の心血管障害抑制効果は、従来の糖尿病治療でいわれてきた血糖低下による動脈硬化の進展防止だけではなく、体重・内臓脂肪の低下や血圧低下、HDL コレステロール上昇、トリグリセリド低下、尿酸低下等のさまざまな効果の、トータルの結果とも考えられる。腎保護作用による糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) の進展抑制も含め、本邦での SGLT2 阻害薬の臨床的有用性について、さらなる検討に期待したい。

ま と め

1) 当院における SGLT2 阻害薬投与開始後 36 カ月 (3 年間) の追跡が可能であった症例について集計・解析した。

2) SGLT2 阻害薬投与により良好に血糖コントロールがなされており、また、体重減少とともに肝機能の改善も認められ、糖尿病患者での脂肪肝への好影響が期待された。また、副作用は認められなかった。

3) ヘマトクリット値の上昇が認められたが、これは必ずしも SGLT2 阻害薬による尿量増加 (脱水) の影響とは限らず、腎機能改善のサロゲートマーカーとする見解もあることから、その解釈は慎重に行うべきと考える。

4) 今回の検討では、海外での SGLT2 阻害薬を用いた大規模臨床試験と同様の結果が認められ、日本人におけるリアル・ワールドでの有用性が期待される。また、これらの作用は SGLT2 阻害薬のクラス・エフェクトであることが示唆された。

5) SGLT2 阻害薬のなかでも特異な代謝・排泄経路を有し、高齢者においてより安全性が高いと考えられるルセオグリフロジン (ルセフィ®) について解析したところ、全例および高齢者 (65 歳以上) で、36 カ月にわたり安定した効果と eGFR の維持が認められた。

6) SGLT2 阻害薬の日本人での実臨床における、血糖コントロールにとどまらない、心機能、腎機能等に対する効果を期待させる成績であったが、今後、大規模かつ長期的なデータの集積が必要であると考えられた。

COI 開 示

本論文の作成にあたり、大正富山医薬品株式会社より資金提供を受けた。

文 献

- 1) 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.
- 2) 大和田一博: 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. *診療と新薬* 2015; **52**: 1141-7.
- 3) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al; J-DOIT3 Study Group: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 951-64.
- 4) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; **377**: 644-57.
- 5) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes: *N Engl J Med* 2016; **375**: 323-34.
- 6) Körner A, Eklöf AC, Celsi G, et al: Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. *Diabetes* 1994; **43**: 629-33.
- 7) Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al: Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 610-21.
- 8) 鍋木與善: SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの腎機能障害合併 2 型糖尿病患者に対する有用性の検討. *診療と新薬* 2018; **55**: 600-4.
- 9) 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* 2016; **8**: 844-7.
- 10) 佐々木敬, 坂井莊一, 小野 剛, 他: SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの患者背景別にみた有効性と安全性の検討—国内 52 週投与試験の併合解析—. *Prog Med* 2016; **36**: 961-71.
- 11) 黒瀬 健, 稲垣暢也, 深津敦司, 他: SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの高齢 2 型糖尿病患者における安全性と有効性の検討—高齢者における特定使用成績調査 (最終報告) —. *薬理と治療* 2017; **45**: 559-69.