



SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの臨床効果： DPP-4 阻害薬への追加・切り替え例の検討を中心に

医療法人柏木会 福元医院*

福元良英

● 要旨

当院通院中の2型糖尿病患者49例を対象に、SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの臨床効果について、とくに実地診療においてDPP-4阻害薬からの切り替えを選択する際の指標の探索に焦点を当て、後ろ向きに検討した。

全例での検討では、HbA1cはルセオグリフロジン投与前の $8.4 \pm 1.3\%$ から投与開始12カ月後 $7.5 \pm 0.6\%$ へと有意 ($p < 0.05$) に低下し、体重は 73.3 ± 11.6 kg から 72.7 ± 12.4 kg へと有意 ($p < 0.05$) に低下、HDLコレステロールは 49.1 ± 10.9 mg/dL から 56.2 ± 13.2 mg/dL へと有意に上昇 ($p < 0.05$) し、ルセオグリフロジンの有用性が示された。

DPP-4阻害薬からの切り替え例について解析した結果、「HbA1cが8%以上の高値例」「eGFR高値例」「インスリン分泌薬併用例・長期の罹病期間を有する症例」において、ルセオグリフロジン血糖改善効果がより高いことが示唆された。これらは、現在SGLT2阻害薬について得られている多くのエビデンスを支持する結果である。

DPP-4阻害薬投与にて血糖コントロールが不良な患者、とくに上記の条件に当てはまる患者に対しては、まずSGLT2阻害薬への切り替えを試み、そのうえでコントロールが不良と考えられた場合にDPP-4阻害薬の併用を検討するという順序が妥当であろう。また、SGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬を併用している患者で、良好な血糖コントロールが得られているのであれば、「DPP-4阻害薬の休止」という選択肢も考慮されるべきと考える。

Key word : SGLT2 阻害薬, DPP-4 阻害薬, ルセオグリフロジン, 切り替え, eGFR

はじめに

SGLT2阻害薬はインスリン作用を介さずに効果を発揮することから、他の経口血糖降下薬との併用が比較的容易であり、加療により十分な血糖コントロールが得られない患者に対する相加的な効果が期待されている。また、SGLT2阻害薬には血糖改善効果や体重減少効果のみならず、近年、心血管イベント・腎イベントのリスクを減少する可能性が示唆されており、既存の経口血糖降下薬では得られないメリットが期待できる。

今回、DPP-4阻害薬を服用中の31例を含む、血糖コントロールが不良である2型糖尿病患者49症例に対し、SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの追加ないし切り替え投与を行い、その結果を解析したので報告する。

対象と方法

1) 解析の目的

本検討は、当院通院中の2型糖尿病患者で、SGLT2阻害薬以外の血糖降下薬による治療にて血糖コントロールが不良である49例について、SGLT2阻害薬ルセオグリフロジン2.5～5mgの臨床効果をレトロスペクティブに解析したものであ

* : 鹿児島県指宿市大牟礼1丁目32番24号

る。とくにDPP-4阻害薬投与で効果が不十分であった場合、SGLT2阻害薬を追加するのか、あるいは切り替えとするのかを選択する際の指標の探索に焦点を当てた。

2) 患者背景 (表1)

男性32例、女性17例の計49例で、年齢は 60.57 ± 10.17 歳、HbA1c値 $8.42 \pm 1.27\%$ 、体重 73.3 ± 11.58 kg (BMI 27.37 ± 3.37) であった (平均 \pm 標準偏差)。ルセオグリフロジン投与開始後の併用薬としては、メトホルミンが22例 (44.9%) と最も多く、DPP-4阻害薬17例 (34.7%) で、ルセオグリフロジン単剤は7例 (14.3%) であった (重複あり)。

結 果

1) 全例でのHbA1c, 体重, HDL-Cの推移

図1に、ルセオグリフロジン投与開始12カ月後までの推移を示す。

HbA1cはルセオグリフロジン投与前の $8.4 \pm 1.3\%$ から投与開始12カ月後 $7.5 \pm 0.6\%$ へと有意 ($p < 0.05$) に低下した。体重は 73.3 ± 11.6 kgから 72.7 ± 12.4 kgへと有意 ($p < 0.05$) に低下、HDLコレステロール (HDL-C) は 49.1 ± 10.9 mg/dLから 56.2 ± 13.2 mg/dLへと有意に上昇 ($p < 0.05$) した。

2) DPP-4阻害薬からの切り替え・追加群の解析

ルセオグリフロジン投与前にDPP-4阻害薬が投与されていた31例について、DPP-4阻害薬からルセオグリフロジンに切り替えとなった14例 (切り替え群)、ルセオグリフロジンが追加となった17例 (追加群) について、両群を比較検討した。

(1) 患者背景

両群の背景を表2に示す。切り替え群は追加群に比し、ルセオグリフロジン投与開始時におけるHbA1cと拡張期血圧が有意に低値であった。切り替え群の切り替え前までのHbA1c平均の変化は $7.2\% (-6M) \rightarrow 7.3\% (-3M) \rightarrow 7.2\% (-1M) \rightarrow 7.6\%$ (切り替え時)、体重平均の変化 74.6 kg ($-6M$) $\rightarrow 73.9$ kg ($-3M$) $\rightarrow 75.2$ kg ($-1M$) $\rightarrow 73.7$ kg (切り替え時) と、体重・HbA1cともに停滞していた症例に対して切り替えを行った。

(2) HbA1c, 体重の推移の比較

両群の投与開始12カ月後までの推移を比較した

表1 患者背景 (n = 49)

性別 (男/女)	32例 / 17例	
年齢 (歳)	60.57 ± 10.17	
罹病期間 (年)	15.82 ± 9	
体重 (kg)	73.3 ± 11.58	
BMI	27.37 ± 3.37	
HbA1c (%)	8.42 ± 1.27	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	83.24 ± 22.86	
尿酸 (mg/dL)	5.85 ± 2.01	
収縮期血圧 (mmHg)	120.86 ± 13.35	
拡張期血圧 (mmHg)	70.12 ± 5.66	
AST (IU/L)	26.29 ± 13.44	
ALT (IU/L)	33.58 ± 26.16	
γ -GTP (IU/L)	53.82 ± 69.46	
LDLコレステロール (mg/dL)	115.45 ± 32.18	
HDLコレステロール (mg/dL)	49.06 ± 10.9	
TG (mg/dL)	214.12 ± 184.43	
併用薬 (重複あり)	ルセオグリフロジン単剤	7例 (14.3%)
	インスリン	14例 (28.6%)
	メトホルミン	22例 (44.9%)
	DPP-4阻害薬	17例 (34.7%)
	SU薬	16例 (32.7%)
	α グルコシダーゼ阻害薬	4例 (8.2%)
	グリニド薬	1例 (2.0%)
GLP-1受容体作動薬	4例 (8.2%)	
チアゾリジン薬	1例 (2.0%)	

平均値 \pm 標準偏差 (性別, 併用薬を除く)

(図2)。切り替え群ではルセオグリフロジン投与開始時に $7.6 \pm 1.0\%$ であったHbA1cは、12カ月後に $7.6 \pm 0.4\%$ と、有意な低下は示さなかった。一方、追加群ではルセオグリフロジン投与開始時 $8.7 \pm 1.2\%$ が、12カ月後に $7.5 \pm 0.8\%$ へと推移し、有意 ($p < 0.05$) な低下を認めた。また、体重はそれぞれ 73.7 ± 11.8 kg $\rightarrow 69.3 \pm 12.1$ kg, 72.5 ± 10.4 kg $\rightarrow 71.5 \pm 1.0$ kgと推移しており、両群ともに有意 ($p < 0.05$) な低下を認めた。

(3) ルセオグリフロジンの効果と相関するパラメータ

DPP-4阻害薬からルセオグリフロジンに切り替えた群でHbA1cの推移にばらつきがみられたことから、単変量解析 (Pearson検定) にて、切り替え群における個々の症例の6カ月後のHbA1c変化量と、各種パラメータのベースラインとの相関を検討した。その結果、HbA1cの変化量は、ベースラインのHbA1c値 (相関係数 $r = -0.769$, $p = 0.001$) とeGFR値 ($r = -0.577$, $p = 0.028$) について有

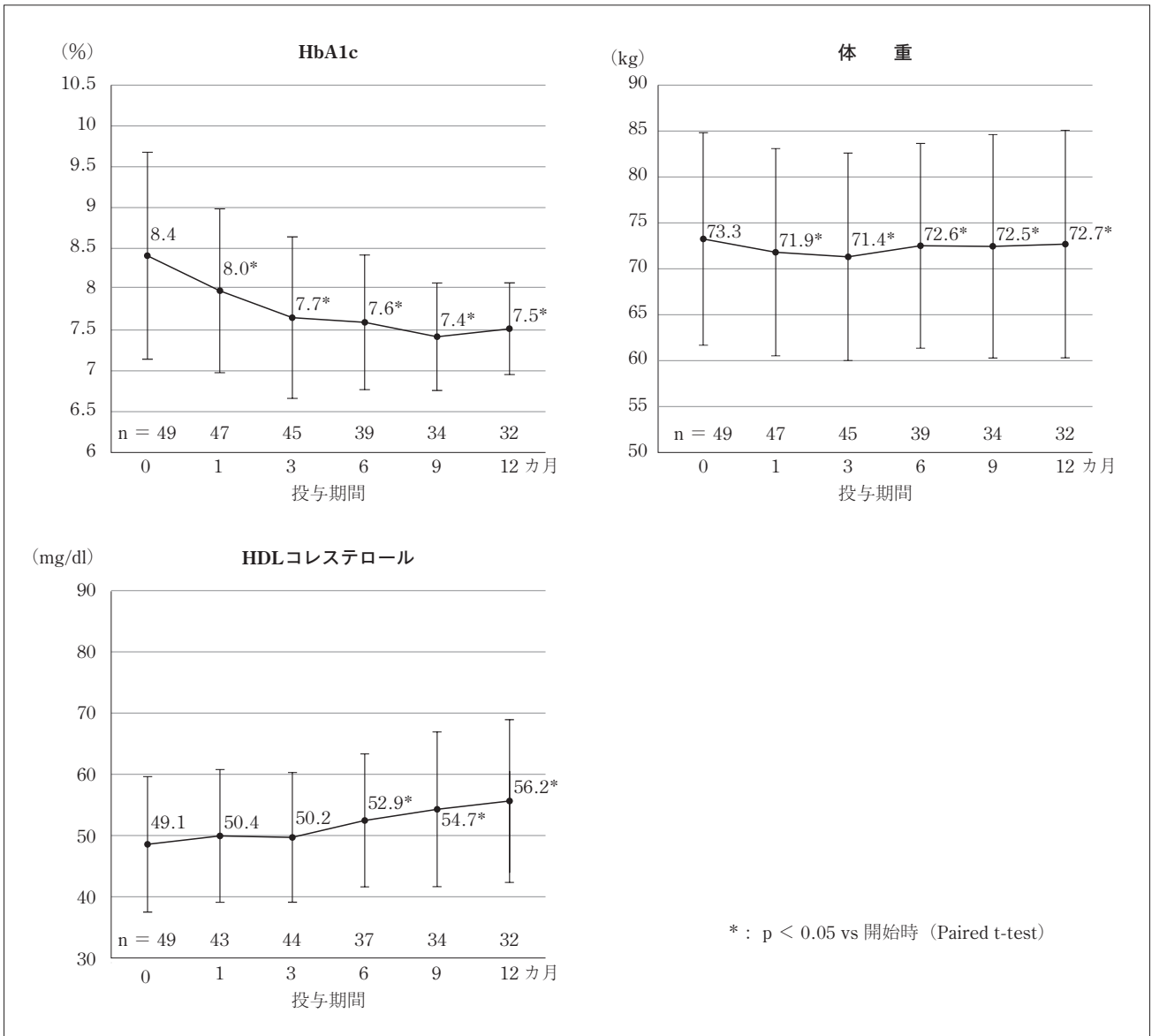


図1 全例でのルセオグリフロジン投与後12カ月間のHbA1c、体重、HDLコレステロールの推移

意な相関が認められた (図3)。

切り替え群14例をHbA1c改善効果(0.1%以上低下)の有無別に分け検討した(図4)。“HbA1c 0.1%以上改善群”(8例)での6カ月後の変化量は-0.69%，“HbA1c非改善群”(6例)の変化量は+0.45%で有意差がみられた(p<0.05)。両群のベースラインのHbA1c値を比較すると、改善群8.19±0.57%、非改善群6.87±0.83%であり、改善群のベースラインのHbA1c値は有意に高値(p<0.05)であった。なお、同様の比較を体重について行ったところ、HbA1c改善群-2.6kg、非改善群-1.5kgと両群ともに減少がみられ、その変化量に両群間で有意差はなく、また、ベースライン

の体重も両群間で有意差は認められなかった(改善群:73.14±14.03kg、非改善群74.45±9.34kg)。

(4) 併用薬の違いによる解析

切り替え群14例を、併用薬により、“インスリン分泌薬併用群(インスリン注射療法含む)”(9例)と“インスリン非分泌系薬併用群”(5例)に分けHbA1cと体重について検討した。前者の内訳はインスリン注射4例、SU薬5例で、そのうちメトホルミンの併用が5例でみられた。後者の内訳はルセオグリフロジン単独が2例、メトホルミンとの併用が3例であった。背景において両群間で有意差が認められた項目は、罹病期間(インスリン分泌薬群19.78±11.6年vsインスリン非分泌系薬群8.4

表2 切り替え群と追加群の患者背景

		切り替え群 (n = 14)	追加群 (n = 17)	両群間有意差 (Welch's t-test)
性別 (男/女)		7例/7例	12例/5例	—
年齢 (歳)		60.93 ± 7.87 <47 - 76>	61.59 ± 8.09 <47 - 76>	NS
罹病期間 (年)		15.71 ± 10.98 <1 - 35>	16.41 ± 6.88 <4 - 28>	NS
体重 (kg)		73.7 ± 11.83 <56 - 93.6>	72.46 ± 10.39 <51.2 - 96.9>	NS
BMI		27.49 ± 3.06 <22.5 - 33.5>	27.35 ± 3.38 <20.9 - 34.4>	NS
HbA1c (%)		7.62 ± 0.95 <5.8 - 8.8>	8.73 ± 1.18 <7.2 - 11.4>	p < 0.05
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		84.14 ± 18.11 <51 - 120>	82.35 ± 22.42 <45 - 123>	NS
尿酸 (mg/dL)		5.55 ± 1.49 <2.6 - 7.2>	5.41 ± 1.21 <3.5 - 8.1>	NS
収縮期血圧 (mmHg)		118.71 ± 9.75 <100 - 134>	127.18 ± 16.58 <100 - 180>	NS
拡張期血圧 (mmHg)		69 ± 4.49 <60 - 78>	73.18 ± 4.85 <70 - 82>	p < 0.05
AST (IU/L)		30.67 ± 14.03 <13 - 62>	25.56 ± 12.76 <13 - 65>	NS
ALT (IU/L)		39.25 ± 25.13 <10 - 105>	32.88 ± 21.77 <9 - 93>	NS
γ-GTP (IU/L)		42.55 ± 28.59 <19 - 116>	55 ± 86.28 <14 - 369>	NS
LDL コレステロール (mg/dL)		117.5 ± 26.39 <71 - 179>	102.71 ± 24.86 <56 - 143>	NS
HDL コレステロール (mg/dL)		51.57 ± 7.26 <42 - 69>	50.29 ± 9.14 <33 - 71>	NS
TG (mg/dL)		151.36 ± 102.95 <39 - 389>	221.76 ± 218.48 <74 - 986>	NS
併用薬 (重複あり)	ルセオグリフロジン単剤	2例 (14.3%)	—	/
	インスリン	4例 (28.6%)	2例 (11.8%)	
	メトホルミン	8例 (57.1%)	12例 (70.6%)	
	DPP-4 阻害薬	—	17例 (100%)	
	SU 薬	6例 (42.9%)	8例 (47.1%)	
	αグルコシダーゼ阻害薬	0例 (0.0%)	4例 (28.5%)	

平均値 ± 標準偏差 <最低値-最高値> (性別, 併用薬を除く)

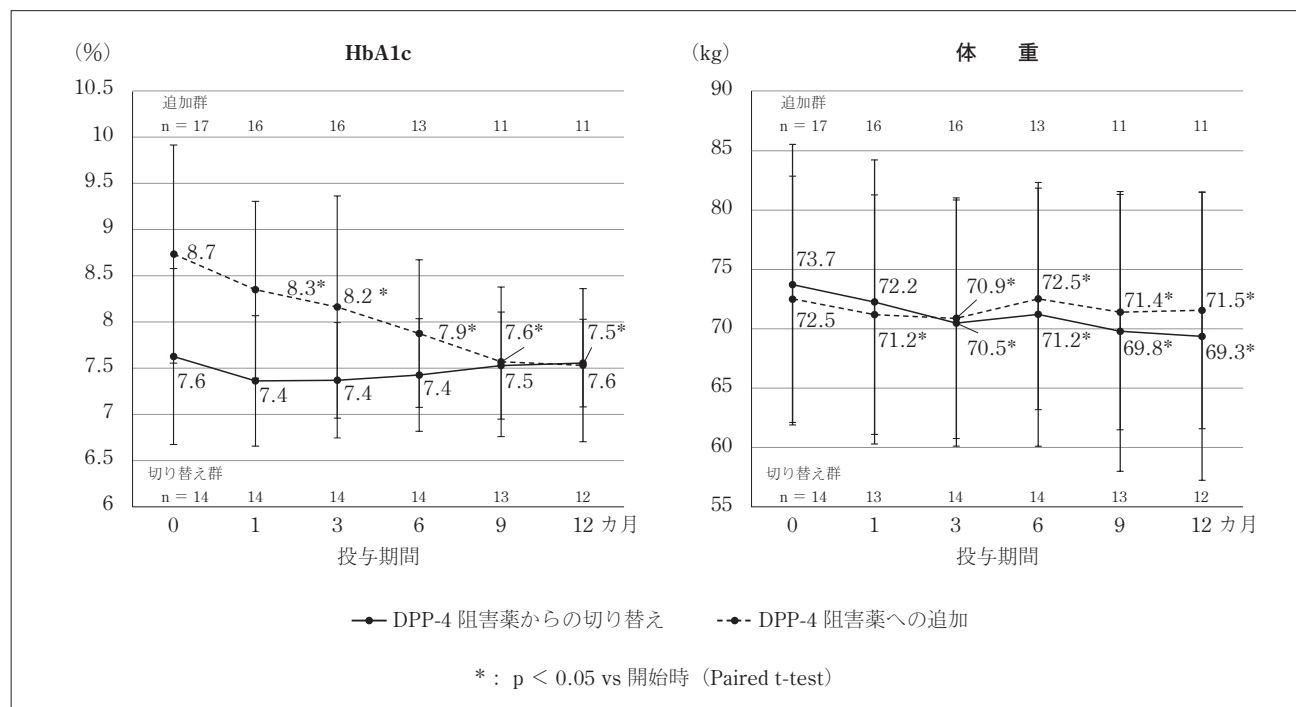


図2 切り替え群, 追加群別の HbA1c と体重の推移

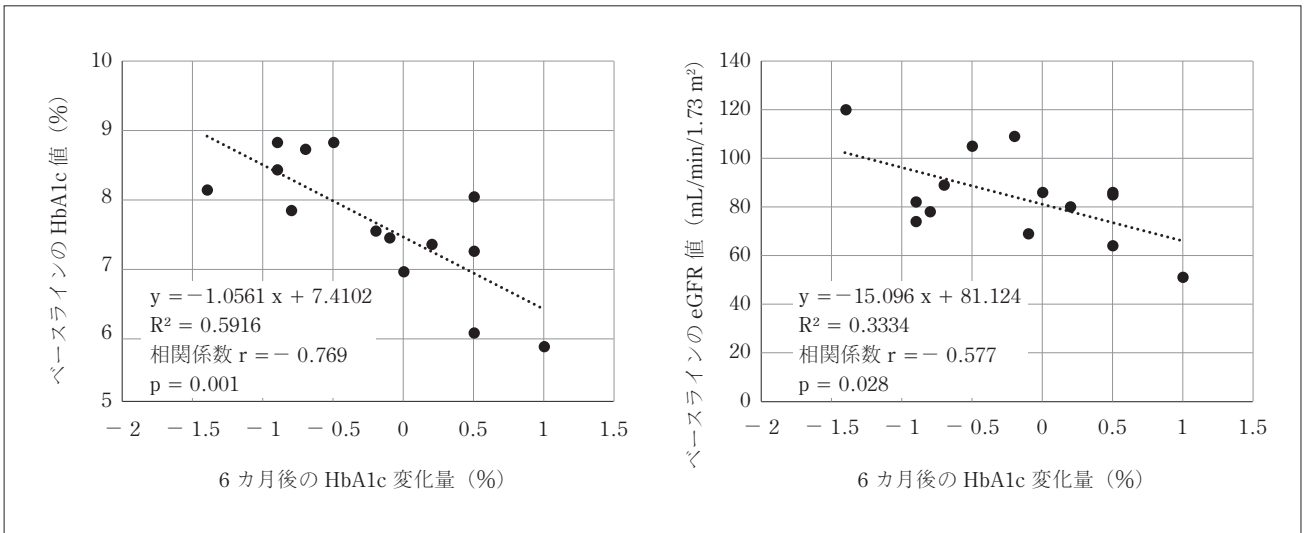


図3 切り替え群におけるルセオグリフロジン投与6カ月後のHbA1c変化量と、HbA1cおよびeGFRのベースラインとの相関

±4.34年； $p < 0.05$ ），ベースラインの体重（ $70.31 \pm 12.31 \text{ kg}$ vs $79.8 \pm 8.93 \text{ kg}$ ； $p < 0.05$ ），ベースラインのHbA1c（ $8.07 \pm 0.63\%$ vs $6.82 \pm 0.95\%$ ； $p < 0.05$ ）であった。

両群のHbA1c、体重の推移を図5に示す。切り替え12カ月後、インスリン分泌薬併用群ではHbA1cと体重がともに有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。一方、インスリン非分泌薬併用群のベースラインのHbA1cは6.8%と低く、それが維持される傾向がみられた。体重については症例数が5例と少ないことから有意差は得られなかったが、低下の傾向が認められた。

3) 安全性

本解析対象49例において、ルセオグリフロジンの投与が中止に至る有害事象・副作用は認められなかった。

考 察

近年、EMPA-REG OUTCOME¹⁾、CANVAS Program²⁾、DECLARE-TIMI 58³⁾において、SGLT2阻害薬が心血管イベントを抑制するのみならず、腎保護作用をも有することが示されており、かつ、こうした効果はSGLT2阻害薬に共通する“クラスエフェクト”であることが示唆されている⁴⁾⁵⁾。また、Zhengら⁶⁾による4,121例を対象としたメタアナライシスでは、SGLT2阻害薬はDPP-4阻害薬に比し、有意に心血管死・心不全の発症を抑制することが報告されている。こうしたエビデンスに加え、

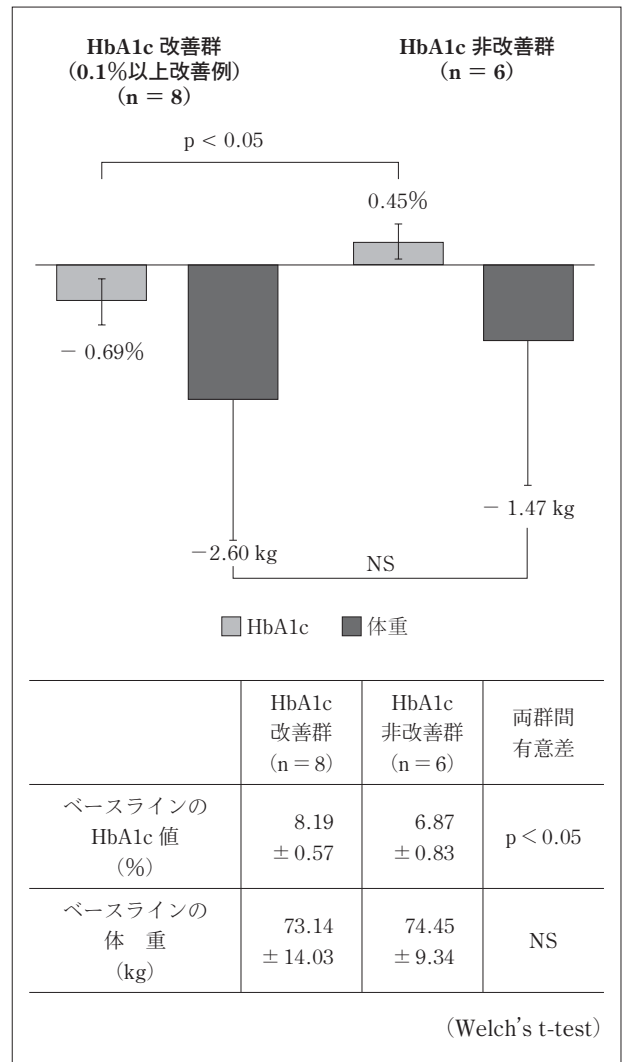


図4 切り替え群におけるHbA1c改善有無別の6カ月後のHbA1cと体重の変化量およびベースライン

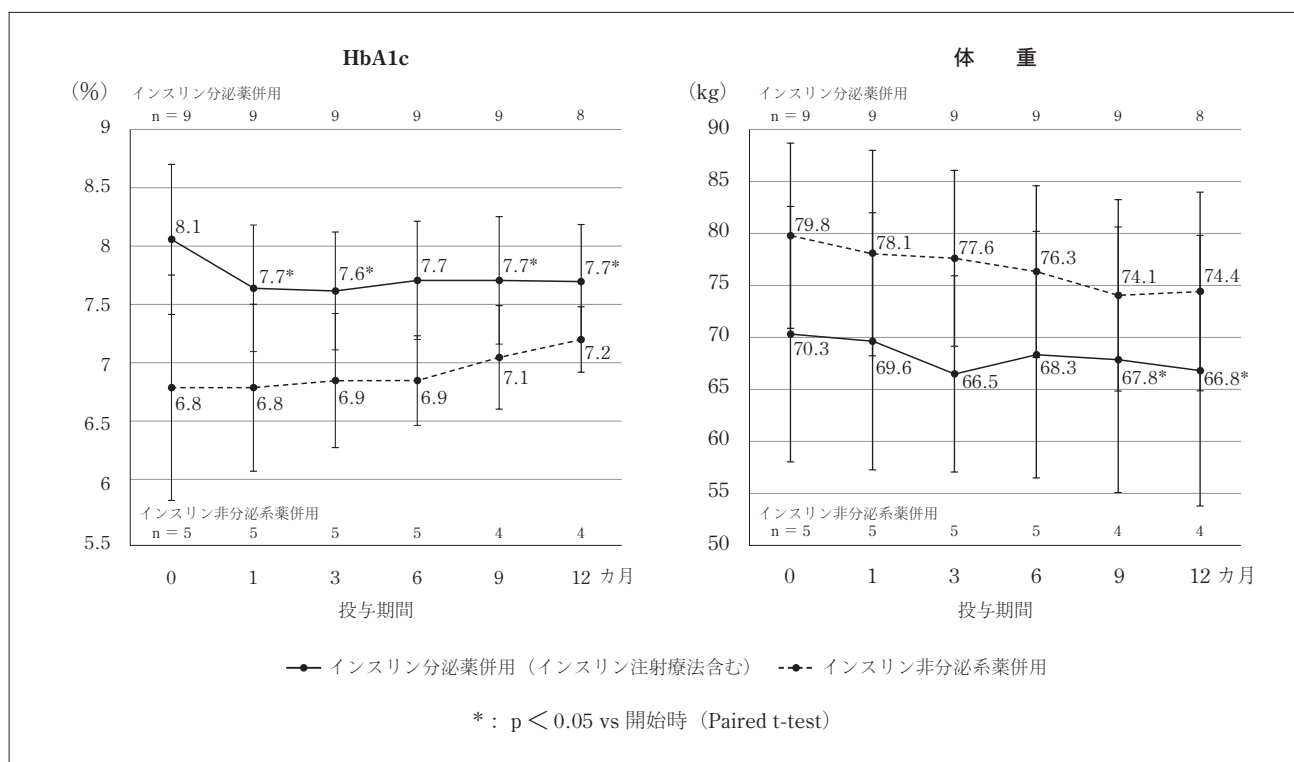


図5 切り替え群における併用薬別（インスリン分泌薬併用 vs 非分泌薬併用）のHbA1cと体重の推移

SGLT2阻害薬により「体重の減少」という患者にとっても明瞭な効果が得られることは、アドヒアランス不良に苦慮する実地医家にとって大きなアドバンテージとなる。SGLT2阻害薬は既存の糖尿病治療薬と異なり腎臓に作用し、インスリン非依存的に血糖値を低下させることから、他の血糖降下薬との併用でも、少ないリスクで大きな効果が得られることが期待できる。

一方、DPP-4阻害薬については有効性、安全性も周知され、現在、日本人2型糖尿病患者の6割強に処方されており、肥満糖尿病患者においてはSGLT2阻害薬と併用する機会も多い。しかしながら、SGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬はともに比較的新しい薬剤であることから未知の副作用に注意を要する。また、これまでの糖尿病治療薬に比し薬価も高額であることから、併用により患者の経済負担が増す懸念もある。患者の経済的負担を考慮すると、追加や配合剤への切り替えに加え、DPP-4阻害薬からSGLT2阻害薬への切り替えの選択肢も考慮されるべきであると考えられる。したがって、臨床場においては、SGLT2阻害薬の「追加」もさることながら、それへの「切り替え」が有用である患者背景を探索することは、意義あることであろう。

SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジンは、腎機能・肝機能障害が中等度までの患者に対しては薬物動態への影響は少ないとされていることから^{7,8)}、今回、DPP-4阻害薬を含む既存の血糖降下薬にてコントロールが不良であった症例に対しルセオグリフロジンを投与し、とくにDPP-4阻害薬からの切り替えを考慮し得る患者背景の探索に焦点を当て解析した。

まず、全例での解析においては、ルセオグリフロジンの追加ないし切り替えにより、HbA1cおよび体重の有意な低下、HDLコレステロールの有意な上昇が得られ、ルセオグリフロジンの有用性が示された。これはSGLT2阻害薬の効果が血糖降下作用にとどまるものではなく、主に体重減少（内臓脂肪減少）、インスリン抵抗性改善に付随して脂質異常改善効果を有することを示す結果であると言える。

今回の検討の大きなテーマである、「SGLT2阻害薬の追加か、切り替えか」の探索に当たって、DPP-4阻害薬投与例において追加群と切り替え群とで比較を行った。この選択は実地臨床上で判断であることから、当然のことながら、追加群でHbA1cが有意に高値であった。また、切り替え群については、6カ月前からのHbA1c、体重の変化が

プラトーに達した患者で、切り替え時のHbA1cが7.6%と、「あと一押ししたい」というタイミングで、体重減少とそれに伴う各種パラメータの改善も目的として、ルセオグリフロジンへの切り替えを行った患者群である。その結果、追加群ではHbA1cと体重の有意な減少が示され、SGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬の併用は極めて有用であることが示された。一方、相対的にコントロールが良好な背景を有する切り替え群においても、DPP-4阻害薬からの切り替え後、HbA1cはプラトーに推移し、また体重は有意に減少していることから、DPP-4阻害薬からSGLT2阻害薬に切り替えることのメリットは十分感じられるものであった。

切り替え群で有用性にかかわる因子をさらに検索したところ、ベースラインのHbA1cが高値であるほど、またeGFRが高値であるほど、HbA1c低下効果が大きかった。また、ルセオグリフロジン切り替え6カ月後においてHbA1cが0.1%以上改善した群の切り替え時のHbA1cは、改善がみられなかった群に比し有意に高値であったことから、むしろ血糖コントロールがより不良な症例において、DPP-4阻害薬からルセオグリフロジンへの切り替えにより血糖コントロールが改善されやすいことが示唆された。注目したのが、切り替え群と追加群のHbA1cは、9カ月後にはともに7.5~7.6%に達していた点である(図2)。今回の結果からは、追加と判断された患者に対しても、この時点でDPP-4阻害薬の中止を検討することが妥当であるのかもしれないが、今後のさらなる検討が必要と考える。

併用薬については、インスリン分泌薬(インスリン注射、SU薬)併用群において、インスリン非分泌系薬併用群に比し、DPP-4阻害薬からルセオグリフロジンへの切り替えによるメリットがより大きかった。インスリン分泌薬併用例の背景としては、罹病期間が長く、 β 細胞がより疲弊している患者であると考えられるが、そのような症例で、DPP-4阻害薬からインスリン非依存的なSGLT2阻害薬への切り替えが、より良好な血糖改善につながった可能性が示唆される。すなわち、BMI 25を超える程度の軽度肥満で、かつHbA1cが高値であるような症例こそ、DPP-4阻害薬からSGLT2阻害薬への切り替えが効果的であると考えられる。

これらの今回の検討から得られた結果から、以下

のような仮説を立てることができよう；

1) DPP-4阻害薬服用にて血糖コントロール不良の症例では、SGLT2阻害薬を上乗せすることで血糖値の改善が得られる可能性は高く、有用な治療選択肢のひとつである。

2) しかしながら、複数の血糖降下薬の併用は低血糖をもたらし可能性が高まり、今日の患者高齢化の状況や医療経済の観点からも、安易な併用は慎みたい。

3) 今回の検討では、SGLT2阻害薬がDPP-4阻害薬と同等の良好な血糖改善効果を有することに加え、ルセオグリフロジンの体重減少効果とそれに伴う各種パラメータの改善が期待できることが示された。また、「HbA1cが8%以上の高値例」「eGFR高値例」「インスリン分泌薬併用例・長期の罹病期間を有する症例」において、ルセオグリフロジン血糖改善効果がより高いことが示唆されたが、これらは、現在SGLT2阻害薬について得られている多くのエビデンスを支持する結果である。

4) したがって、DPP-4阻害薬投与にて血糖コントロールが不良な患者、とくに上記の条件に当てはまる患者に対しては、まずSGLT2阻害薬への切り替えを試み、そのうえでコントロールが不良と考えられた場合にDPP-4阻害薬の併用を再度検討するという順序が妥当であると考ええる。加えて、SGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬を併用している患者で、良好な血糖コントロールが得られているのであれば、「DPP-4阻害薬の休止」という選択肢も考慮されるべきであろう。

本検討のlimitationとして、一施設内の49例(うち、DPP-4阻害薬への追加17例、DPP-4阻害薬からの切り替え14例)という少数例での、後ろ向きの検討である点が挙げられる。しかしながら、今回の成績は既存のエビデンスを支持するものであり、臨床的な実感と併せて、本検討の所期の目的を満たす結果が得られたと考えている。

今後、この仮説を念頭に置きつつ診療を行い、さらなるデータの蓄積に努めたい。

結 語

DPP-4阻害薬にて加療中で血糖コントロール不良の2型糖尿病患者に対しては、SGLT2阻害薬の追加投与が考慮されるが、医療経済的負担を合わせ

考えると、追加や配合剤への切り替えに加え、DPP-4阻害薬からSGLT2阻害薬への切り替えという選択肢も検討されるべきである。今回、「HbA1c高値(8%以上)例」「eGFR高値例」「インスリン分泌薬併用例・長期の罹病期間を有する症例」において、ルセオグリフロジンのより高い有効性が示唆されたことから、とくにこうした背景を有する患者に対してはSGLT2阻害薬への切り替えを積極的に検討し、また、SGLT2阻害薬・DPP-4阻害薬併用例に対しても、良好な血糖コントロールが得られているのであれば、「DPP-4阻害薬の休止」という選択肢も考慮されるべきであると考えらる。

COI(利益相反)開示：本論文の作成にあたり、大正製薬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) 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.
- 3) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; **380**: 347-57.
- 4) Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al: Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 1237-50.
- 5) Bethel MA, McMurray JJV: Class effect for sodium glucose-cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular outcomes: Implications for the cardiovascular disease specialist. *Circulation* 2018; **137**: 1218-20.
- 6) Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al: Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; **319**: 1580-91.
- 7) Samukawa Y, Haneda M, Seino Y, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of luseogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes with mild to severe renal impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; **7**: 820-8.
- 8) Samukawa Y, Sata M, Furihata K, et al: Luseogliflozin, an SGLT2 inhibitor, in Japanese patients with mild/moderate hepatic impairment: a pharmacokinetic study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; **6**: 439-47.