



SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン追加投与で 血糖コントロールの著明改善がみられた 2 型糖尿病の 1 例

上芝 元¹⁾²⁾

● 要旨

SU 薬グリメピリドと DPP-4 阻害薬ビルダグリプチンの併用治療でも血糖コントロール不良である肥満を伴う 2 型糖尿病症例に、新しい作用機序の SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン追加投与を行った。その結果、4 カ月で HbA1c 10.0% から 6.8% へ改善がみられた (4 カ月で HbA1c 3.2% の低下)。体重に関して、変動はみられなかった。ダパグリフロジン追加投与後の経過中に食事療法や運動療法の強化は行っておらず、ダパグリフロジンによる効果と判断した。ダパグリフロジン追加投与は、他剤で効果がでない症例にも有効である可能性が示唆された。

はじめに

2014 年にわが国で最初の Sodium/glucose cotransporter (SGLT2) 阻害薬が発売されて以来、6 種類の薬剤が臨床的に使用可能となっている。また DPP-4 阻害薬との配合薬も発売されてきている。SGLT2 阻害薬の特徴は腎近位尿細管グルコース再吸収機構を阻害し、尿糖排泄を増加させ、インスリンに依存しない血糖降下作用を発揮するというユニークな点にある。さらに継続投与すると、糖毒性改善や内臓脂肪減少効果から膵インスリン分泌能やインスリン抵抗性改善という 2 型糖尿病の基盤病態そのものを改善する。臨床的には血糖低下、体重減少、血圧低下、脂質改善 (中性脂肪および small dense LDL の減少, HDL-コレステロールの増加)、尿酸低下が臨床開発試験の段階から明らかにされていた。既存薬と比較して動脈硬化の進展を多面的に抑制する作用が期待される薬剤である¹⁾。2015 年に発表された EMPA-REG OUTCOME²⁾ で、エンパ

グリフロジンが心血管死を約 40% 減少させるという結果が大きな話題となり、さらに 2017 年に発表された CANVAS 試験³⁾ や CVD-REAL 試験⁴⁾ でも、カナグリフロジンやダパグリフロジンが有意に心血管アウトカムを改善するということが示され、注目を浴びている。ダパグリフロジンについては、2018 年に発表された DECLARE-TIMI 58 試験⁵⁾ で心血管死または心不全による入院を減少させたという結果が得られている。したがって、心臓保護作用は SGLT2 阻害薬の class effect と予測される。

今回、SU 薬と DPP-4 阻害薬の併用の先行投与で血糖コントロール不良例に SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン追加投与を行い、血糖コントロールの著明改善がみられた症例を経験したので、ここに報告する。

症例：30 歳 男性

主 訴：糖尿病加療目的

現病歴：2009 年 2 月の健診で初めて血糖高値を指

1) 東邦大学医療センター大橋病院糖尿病・代謝内科

2) 東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター

摘されるも、自覚症状ないため放置した。

同年9月右下腿蜂窩織炎を契機に血糖 324 mg/dL, HbA1c 10.3%を指摘され、紹介受診となった。1人暮らしで仕事が多忙のせいもあるが食事は不規則であった。昼は丼ぶりもの、夜はコンビニ弁当が多く、バランスのとれた食事はできていなかった。自覚症状としての口渇、多飲、多尿、四肢のしびれ感はなかった。最大体重 110 kg (16歳時) で、高校から大学で食事に注意し 20 kg 減量。20歳時体重 90 kg であった。

入院加療を勧められたが、仕事の関係でできず、外来で加療となった。

経口糖尿病薬の SU 薬グリメピリドで加療し、2012年には HbA1c 6.9%まで改善した。しかし、その後再び血糖コントロールが悪化しだし、DPP-4 阻害薬ビルダグリプチン追加となった。その後、一時改善みられるも再び悪化し、2017年12月に随時血糖 240 mg/dL, HbA1c 10.0%となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：糖尿病 (－)

アレルギー：薬剤 (－), 食物 (－)

嗜好品：タバコ (－), アルコール機会飲酒

職業：コンピュータのエンジニア

身体所見：身長 180 cm, 体重 90 kg, BMI 27.8, 標準体重 71.3 kg, 血圧 130/72 mmHg, 脈拍 72/分, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 頸部異常なし, 胸・腹部に異常なし, 下肢浮腫なし, 深部腱反射：異常なく, 左右差なし。

ダパグリフロジン投与前検査所見 (表 1)：糖尿病以外に胆道系酵素 ALP のみ上昇, Hb 上昇, 蛋白尿, 尿潜血が認められた。ALP の上昇は脂肪肝の存在が疑われた。Hb 上昇, 蛋白尿, 尿潜血は, 検査前に上気道炎様症状があり, その影響で軽度の脱水を伴っているものと考えられた。

経過：2017年の時点で2型糖尿病の推定罹病期間約8年であるが, SU薬やDPP-4阻害薬を使用して改善はみられるが, 経過とともに悪化がみられている。2017年12月 HbA1c 10.0%となり, グリメピリド 2 mg とビルダグリプチン 100 mg 使用にダパグリフロジン 5 mg の追加投与を行った。その際脱水に注意して, 水分摂取を充分に行うことを指導した。2カ月後には随時血糖 111 mg/dL, HbA1c 8.1%と改善がみられて, 4カ月後には随時血糖 143

表 1 ダパグリフロジン投与前検査成績

〔生化学〕		〔血算〕	
TP	7.5 g/dL	WBC	5200 / μ L
ALB	4.1 g/dL	RBC	543 万 / μ L
BUN	11 mg/dL	Hb	17.0 g/dL \uparrow
Cr	0.75 mg/dL	Ht	47.0 %
UA	5.2 mg/dL	PLT	23.1 万 / μ L
AST (GOT)	24 U/L		
ALT (GPT)	36 U/L	〔尿一般〕	
LDH	197 U/L	pH	6.0
ALP	344 U/L \uparrow	糖	(3 +)
γ -GTP	30 IU/L	蛋白	(2 +)
T-CHO	199 mg/dL	潜血	(+)
TG	125 mg/dL	アセトン	(－)
HDL-C	51 mg/dL		
BS	240 mg/dL \uparrow		
HbA1c	10.0% \uparrow		

mg/dL, HbA1c 6.8%とさらなる改善がみられた。体重に関しては大きな変動は認められなかった。ダパグリフロジン追加投与後の経過中に食事療法や運動療法の強化は行っておらず, ダパグリフロジンによる効果と判断した。

考 察

本症例は SU 薬グリメピリドと DPP-4 阻害薬ビルダグリプチンで加療していたが, 血糖コントロール不良で, SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンを追加投与したところ, 4カ月で HbA1c 3.2%と著明な改善がみられた。

ダパグリフロジンは, 最初に 2012 年欧州で使用認可が出て, 2014 年に米国と日本で使用できるようになった SGLT2 阻害薬である。日本人のみの使用成績も報告されており, ダパグリフロジンは HbA1c の季節変動を抑制できる可能性が示唆されている⁶⁾。日本人 2 型糖尿病患者では HbA1c や体重が冬場に上昇することが報告されており⁷⁾, 日本人 2 型糖尿病 37 例において, この季節変動を抑制すると推定している。別の報告では日本人肥満 2 型糖尿病 15 例において HbA1c が投与前より 24 週で -0.91%と有意に低下し, また収縮期血圧, 肝機能 (ALT, γ -GTP) の改善がみられたとされている⁸⁾。すなわち血糖コントロール以外にも血圧, 肝機能に対して多面的効果も期待されている。循環器系に対しても, 良好な報告があり, 高血圧合併 2 型

糖尿病 24 症例においてダパグリフロジン 24 週間投与で脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の生理活性増強と心負荷軽減作用を介して、心機能や代謝に好影響を及ぼしていると発表された⁹⁾。

ダパグリフロジンは、DPP-4 阻害薬の代表的な薬剤であるシタグリプチンとの国内臨床比較試験で、12 週の HbA1c 平均値の変化量をみたが、シタグリプチンと同等の改善が認められた。また糖尿病合併症予防のための管理目標である HbA1c 7%未満を達成していた (HbA1c 7.61%から 6.86%へ)。さらに体重、収縮期血圧、AST、ALT、small dense LDL-C の改善については、シタグリプチンと比較して、有意に低下していた。また HDL-C とアディポネクチンについては、シタグリプチンと比較して、有意に上昇していた¹⁰⁾。すなわち SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンは、DPP-4 阻害薬と同等もしくは、それ以上の臨床的効果があると考えられる。さらに DPP-4 阻害薬とは異なるインスリン作用を介さない薬剤であることから、併用療法による有効性も期待できる。また他の既存の経口血糖降下薬とも異なる作用機序のため、これらとの併用療法でも効果が期待できると考えられる。

SGLT2 阻害薬が日本に導入された当初は、高齢者での使用は脱水、頻尿、膀胱炎などいくつかの有害事象に対する懸念が議論されていた。そのため 65 歳以上の 2 型糖尿病症例に投与する場合、全例の特定使用成績調査が行われた。ダパグリフロジンの高齢者を対象とした特定使用成績調査では、副作用の発現頻度は 12.5% (213 例 /1708 例) で、臨床試験時の 17.0% (172 例 /1012 例) より少なかった¹¹⁾。すなわち当初懸念されていた程の出現頻度ではなく、65 歳以上の症例でも十分に注意すれば、使用できると考えられた。DECLARE-TIMI 58 の報告⁵⁾でも、安全性の評価項目の発現頻度は、ダパグリフロジン群とプラセボ群の間に差異は認められなかった。手足の一部切断、骨折、膀胱がん、壊疽性筋膜炎 (フルニエ壊疽)、糖尿病性ケトアシドーシスおよび性器感染において、発現頻度はいずれも少なく、これまでに確立されたダパグリフロジンの安全性プロフィールと一貫した結果が確認されている。

結 語

2 型糖尿病症例において、SU 薬と DPP-4 阻害薬の併用療法でも血糖コントロール不良であったが、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンを追加投与したところ、HbA1c の著明な改善がみられた (4 カ月で HbA1c 3.2%の低下)。これまでにない作用機序の薬剤のため、複数の薬剤の先行投与で血糖コントロール不良例でも、本薬剤を追加投与することにより、著明な効果を発揮する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) 加来浩平 : SGLT2 阻害薬の大規模臨床研究一どのよう
に実臨床に生かすか? 医学のあゆみ 2018 ; **267** : 143-
146.
- 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**: 2117-2128.
- 3) 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**: 644-657.
- 4) Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al: Lower Risk
of Heart Failure and Death in Patients Initiated on
Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus
Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study
(Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes
in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2
Inhibitors) . *Circulation* 2017; **136**: 249-259.
- 5) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al: Dapagliflozin and
cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J
Med* 2019; **380**: 347-357.
- 6) 石川 雅 : 日本人 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害
薬ダパグリフロジン長期投与の有用性—季節変動抑制
効果を含めて— . *Therapeutic Research* 2015 ; **36** :
1199-1203.
- 7) Iwao T, Sakai K, Ando E: Seasonal fluctuations of
glycated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients:
effect of diet and physical activity. *Diabetol Int* 2013; **4**:
173-178.
- 8) 麻生好正 : 日本人肥満 2 型糖尿病患者におけるダパグ
リフロジンの効果. *Prog Med* 2016 ; **36** : 1111-1120.
- 9) 中前恵一郎, 榊田 出, 東 信之, 他 : SGLT2 阻害薬
ダパグリフロジンの心機能・代謝への多面的作用に対
する脳性ナトリウム利尿ペプチドの意義. *心臓* 2016 ;
48 : 1357-1363.
- 10) Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al: Dapagliflozin

decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017; **16**: 8.

- 11) 吉田 茂, 金 孝成, 多久美裕子: 高齢者2型糖尿病に対するダパグリフロジンの安全性および有効性の検討—ダパグリフロジン使用成績調査結果の最終報告(DIANTHUS試験)—. *薬理と治療* 2017; **45**: 357-384.
-