



インスリン治療中の2型糖尿病患者に対する SGLT2阻害薬併用の有効性

白金台おがわクリニック

小川 惇郎

● 要旨

背景：SGLT2阻害薬は、インスリン作用を介さずに高血糖を是正し体重減少作用も期待されていることから、インスリン療法と併用しても低血糖リスクを高めずに、血糖の改善および体重減少が期待されている。インスリン療法にSGLT2阻害薬を追加併用することは患者の負担増加が懸念されるが、より良好な血糖コントロール、体重増加の抑制、さらにはインスリンの減量・離脱が期待できることを考えれば、この併用療法は有益性があると考えられる。そこで本試験では、当院においてインスリン治療にルセオグリフロジンを併用した症例を後ろ向きに解析することで、その有効性および安全性を検討した。

方法：当院外来通院中でインスリン療法にルセオグリフロジンが併用された患者35名を対象とした。対象を、全症例群・追加群・増量群・切替群に分け、HbA1c・空腹時血糖値・食後血糖値・体重・インスリン投与量の変化について投与前後52週間で検討した。

結果：男性21名、女性14名、年齢 57.0 ± 11.0 歳、HbA1c 8.3 ± 0.9 、インスリン投与量 23.8 ± 12.4 であった。全症例群において、HbA1c・食後血糖値・体重・インスリン投与量が有意に低下し、追加群でも同様の結果であった。増量群は食後血糖値のみ有意に低下し、切替群は有意な変化を認めなかった。

結語：ルセオグリフロジンはインスリン療法で治療中の患者に併用することで、さらなる血糖の改善や体重減少、インスリン使用量を減量できる可能性が示唆された。

キーワード：SGLT2阻害薬、ルセオグリフロジン、インスリン療法、併用、追加、増量、切替え

1. はじめに

SGLT2阻害薬は腎臓で糖の再吸収を抑制し、糖を尿中に排泄することにより血糖低下を示すユニークな作用機序を有している経口血糖降下薬である。インスリン作用を介さずに高血糖を是正し体重減少作用もあることから、インスリン療法と併用しても低血糖リスクを高めずに、さらに体重も減少させることができると期待されている。両薬剤の併用療法は検討されており、その忍容性が確認されている¹⁾。また、基礎インスリンとの併用による血糖変動や食後血糖値の是正、夜間低血糖リスクの軽減なども報告されている²⁾。さらに、海外で実施された

メタ解析では、低血糖を増加させることなく、DPP4阻害薬よりも良好な血糖コントロールが得られ、体重も減少させていることが示されている³⁾。これらのことから、SGLT2阻害薬をインスリン治療と併用することで、血糖値の改善、体重の減少、インスリン投与量の減量、あるいは血糖変動幅の改善が期待され、血管合併症の発症・進展を抑える可能性がある。

一方、糖尿病治療の目標は健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命、特に健康寿命の確保であり⁴⁾、HbA1cのみだけではなくQOLも評価する必要がある。Nakajimaらの報告⁵⁾によると、経口血糖降下薬で

表1 患者背景

	全症例群	追加群	増量群	切替群
性別 (男性 : 女性)	21 : 14	9 : 7	7 : 3	5 : 4
年齢 (年)	57.0 ± 11.0	59.2 ± 11.0	53.0 ± 11.7	57.6 ± 8.8
身長 (cm)	167.1 ± 6.4	168.7 ± 6.4	164.0 ± 6.2	168.0 ± 5.1
罹病期間 (年)	12.2 ± 6.2	10.6 ± 5.3	11.5 ± 6.3	16.0 ± 6.0
体重 (kg)	80.6 ± 13.1	78.7 ± 10.4	85.1 ± 16.9	71.1 ± 10.7
BMI	27.8 ± 5.4	27.7 ± 4.7	31.6 ± 6.1	25.4 ± 4.3
HbA1c (%)	8.3 ± 0.9	8.6 ± 1.0	8.1 ± 0.7	7.8 ± 0.7
空腹時血糖値 (mg/dL)	125.6 ± 13.5	132.7 ± 13.3	129.5 ± 16.6	114.8 ± 10.6
食後血糖値 (mg/dL)	192.8 ± 15.1	195.9 ± 16.3	195.6 ± 12.4	183.3 ± 10.6
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	81.9 ± 18.3	85.6 ± 19.7	83.2 ± 16.0	75.5 ± 17.6
インスリン投与量 (IU)	23.8 ± 12.4	27.8 ± 15.1	22.2 ± 9.3	19.0 ± 6.1
糖尿病治療薬 (人)				
メトホルミン	24	9	8	7
DPP4 阻害薬	16	5	5	6
グリニド / α GI 配合剤	6	3	2	1
α GI	3	1	1	1
グリニド薬	5	2	1	2
SU 薬	1		1	
GLP-1 受容体作動薬	7	5	1	1

(平均 ± SD)

治療中の2型糖尿病患者に SGLT2 阻害薬を追加投与することで、治療満足度が大幅に改善し、体重減少が治療満足度の改善と有意に相関していた。インスリン療法に SGLT2 阻害薬を追加併用することは患者の負担増加が懸念されるが、より良好な血糖コントロール、体重増加の抑制、さらにはインスリンの減量・離脱が期待できることを考えれば、この併用療法は有益性があると考えられる。

そこで本試験では、当院においてインスリン治療にルセオグリフロジンを併用した症例を後ろ向きに解析することで、その有効性および安全性を検討した。

2. 対象および方法

1) 対象および調査期間

2017年4月から2019年3月に当院外来通院中でインスリン療法にルセオグリフロジンが併用された2型糖尿病患者を後ろ向きに解析した。対象患者は35名で、「全症例群」、ルセオグリフロジンを新たに追加した「追加群」、3カ月以上ルセオグリフロジン2.5 mgを投与していた患者を5 mgへ増量した「増量群」、他のSGLT2阻害薬から切替えた「切替群」に分けて検討した。

2) 調査項目

性別、年齢、HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値、体重、インスリン投与量、糖尿病治療薬剤、低血糖〔血糖自己測定 (SMBG) による血糖値 70 mg/dL 以下および患者からの訴えと規定〕。

3) 評価項目

i) 有効性

全症例群、追加群、増量群、切替群におけるルセオグリフロジン投与後52週における平均値の変化量 (HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値、体重、インスリン投与量) について検討した。

ii) 安全性

ルセオグリフロジン投与前後の低血糖発現状況、およびその他の副作用発現状況について検討した。

4) 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) で示し、有効性および安全性評価は投与前値に対する t-検定を用い、有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

3. 結果

1) 患者背景

ルセオグリフロジン投与前の患者背景の内訳を表1に示す。性別では男性が60.0% (21/35例) と多

表2 結果

		0週	4週	12週	24週	52週
全症例群 (n=35)	HbA1c (%)	8.3	8.1	7.8 *	7.8 *	7.8 **
	空腹時血糖値 (mg/dL)	125.6	126.1	122.6 *	124.4	122.5
	食後血糖値 (mg/dL)	192.8	187.2 **	184.3 *	180.8 *	179.3 *
	体重 (kg)	80.6	79.3 *	79.0 *	79.1 *	78.5 *
	インスリン投与量 (IU)	23.8	23.1 *	21.3 *	21.4 *	21.5 *
追加群 (n=16)	HbA1c (%)	8.6	8.3 **	7.8 *	7.8 *	7.8 **
	空腹時血糖値 (mg/dL)	132.7	128.8	122.7 *	124.2 **	125.3
	食後血糖値 (mg/dL)	195.9	187.3 **	187.6	181.7 **	180.6 **
	体重 (kg)	78.7	77.2 **	76.6 *	76.0 *	77.4 *
	インスリン投与量 (IU)	27.8	26.6	24.1 **	22.9 *	23.7 *
増量群 (n=10)	HbA1c (%)	8.1	8.3	8.0	8.0	7.9
	空腹時血糖値 (mg/dL)	129.5	126.6	125.8	123.1 **	120.4
	食後血糖値 (mg/dL)	195.6	189.4 **	179.0 *	175.4 *	174.6 **
	体重 (kg)	85.1	84.0	83.8	84.3	80.5
	インスリン投与量 (IU)	22.2	21.4	19.1 *	20.9	19.8
切替群 (n=9)	HbA1c (%)	7.8	7.7	7.6	7.7	7.7
	空腹時血糖値 (mg/dL)	114.8	120.6	119.0	126.1	119.2
	食後血糖値 (mg/dL)	183.3	184.7	183.9	185.1	181.8
	体重 (kg)	71.1	70.8	70.8	72.0	71.4
	インスリン投与量 (IU)	19.0	18.7	18.9	19.4	19.5

*P<0.01, **P<0.05 (対応のあるt-検定 vs. 0週)

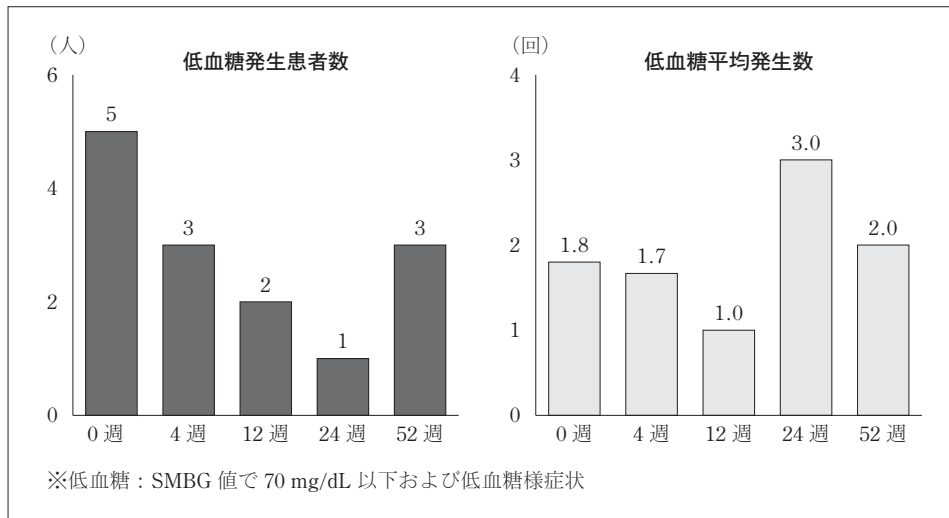


図1 低血糖発生頻度

く、平均年齢 57.0 ± 11.0 歳、HbA1c 8.3 ± 0.9%、インスリン投与量 23.8 ± 12.4 単位、体重 80.6 ± 13.1 kg、空腹時血糖値 125.6 ± 13.5 mg/dL、食後血糖値 192.8 ± 15.1 mg/dL であった。

2) 有効性の評価

ルセオグリフロジン投与 52 週後の各パラメータを表 2 に示す。

全症例群において、空腹時血糖値は有意な変化を示さなかったが、HbA1c は有意に低下し (P<0.05)、食後血糖値・体重・インスリン投与量も有意に低下した (P<0.01)。

追加群において、空腹時血糖値は有意な変化を示さなかったが、HbA1c・食後血糖値は有意に低下し (P<0.05)、体重・インスリン投与量も有意に低下

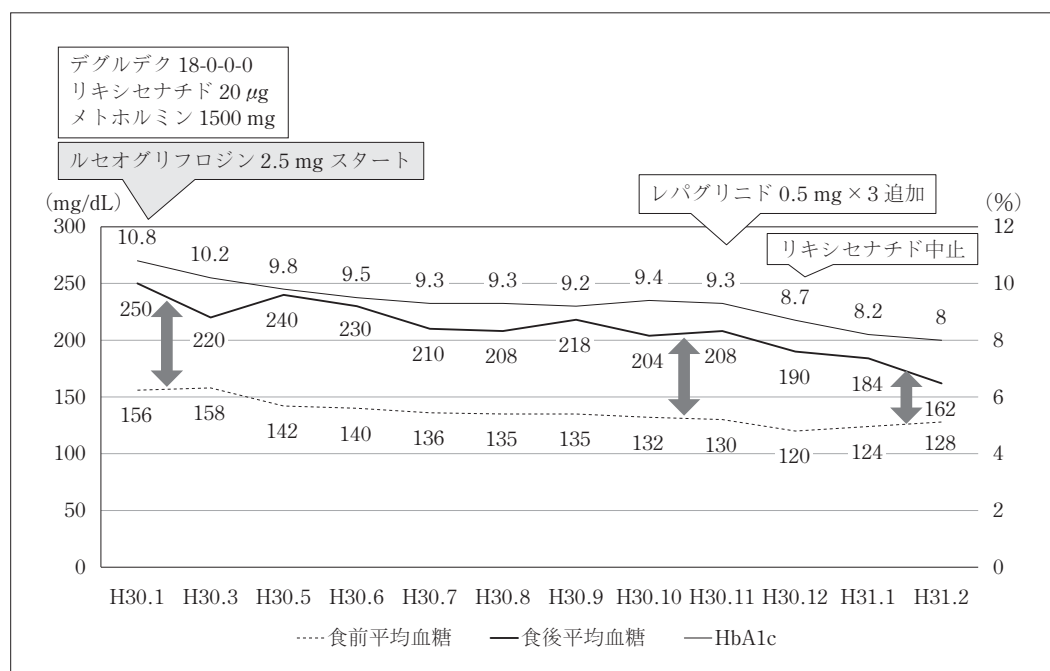


図2 症例1の経過 [Luseogliflozin + Repaglinide (Basal insulin 併用)]

した ($P < 0.01$)。

増量群において、HbA1c・空腹時血糖値および、体重・インスリン投与量も有意な変化を示さなかったが、食後血糖値は改善を示した ($P < 0.05$)。

切替群において、各パラメータは有意な変化を示さなかった。

3) 安全性の評価

血糖値 70 mg/dL 以下および患者からの訴えを低血糖と定義し、投与前・投与4週後・12週後・24週後・52週後の低血糖発生頻度を図1に示す。低血糖発生患者数は、それぞれ5人・3人・2人・1人・3人であった。また、低血糖を起こした患者の中での低血糖発生回数は、それぞれ1.8回・1.7回・1.0回・3.0回・2.0回であり、ルセオグリフロジン投与により低血糖が増えることはなかった。その他の副作用については、今回の検討では認められなかった。

4. 症例提示

典型的な症例を2例提示する。

1) 基礎インスリン使用例にルセオグリフロジンを追加投与

現病歴：2005年の健診にて高血糖を指摘されボグリボース 0.9 mg/日、メトホルミン 1500 mg/日を開始。2013年デグルデク開始 (18-0-0-0まで増

量)。HbA1cは9～10%程度で経過していた。

2016年よりリキシセナチド開始 (20 μg/日まで増量)。2017年11月より当院にて加療開始。

合併症：腎症1期，網膜症なし，神経障害なし。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現症：身長 164 cm，体重 63 kg，BMI 23.4，体温 36.0°C，脈拍 72/分・整，血圧 136/80 mmHg。

頭頸部：有意所見なし

胸部：心音純，呼吸音清

腹部：平坦，軟，圧痛なし，腸雑音正常

四肢・体幹：浮腫なし，皮膚ツルゴール低下なし，アキレス腱反射+/+，振動覚 12/12秒，足背動脈触知良好・左右差なし，糖尿病性網膜症なし。

2018年1月よりルセオグリフロジン 2.5 mgの投与を開始した。図2にルセオグリフロジン投与52週間のHbA1c・食前平均血糖値・食後平均血糖値の推移を示す。ルセオグリフロジン投与10カ月後 (2018年11月)には、HbA1cは10.8%から9.3%へ、食後平均血糖値は250 mg/dLから208 mg/dLへ、食前平均血糖値は156 mg/dLから130 mg/dLへ改善した。食後血糖値の改善が目標に届かなかったため、レパグリニドを追加したところ、さらに食後血糖値の改善を示した。その後、リキシセナチドを中止したが、血糖値が悪化することはなかった。リキシセナチドも体重や食後血糖値の改善が期待で

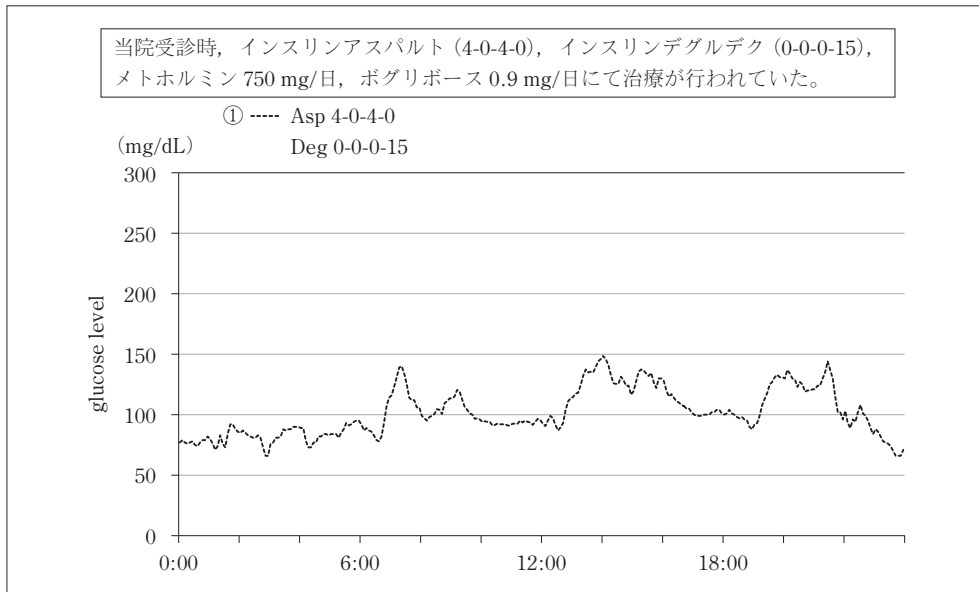


図3 症例2の経過① [MDI → Basal insulin + Luseogliflozin 2.5 mg → Luseogliflozin 5 mg]

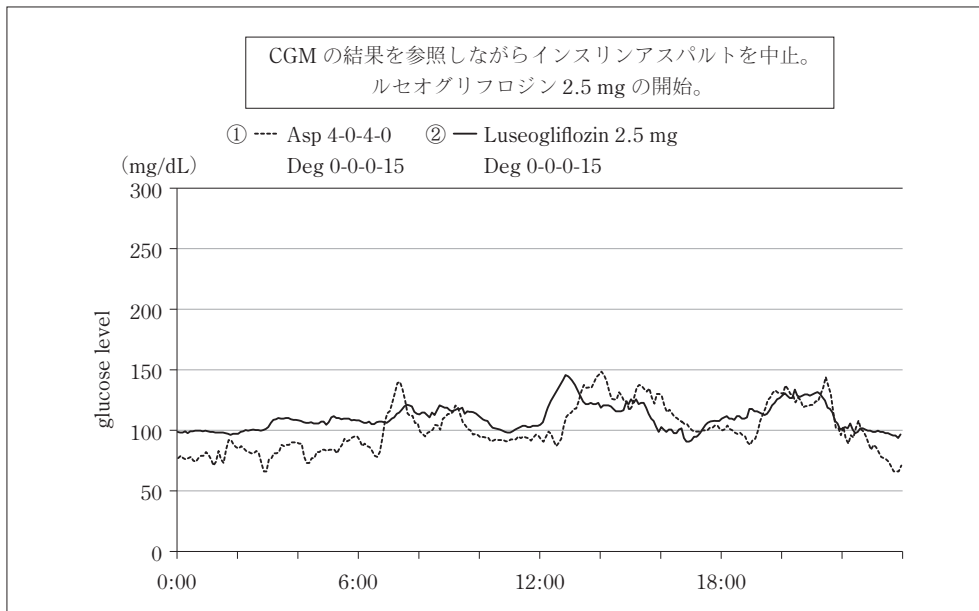


図4 症例2の経過② [MDI → Basal insulin + Luseogliflozin 2.5 mg → Luseogliflozin 5 mg]

きるが、本症例においては、コンプライアンスの問題もあり注射が十分に打てていなかったことが考えられる。内服薬に変更することでコンプライアンスが改善し、血糖値の改善に繋がったと考えられる。

2) 強化インスリン療法にルセオグリフロジン2.5 mgを追加し、その後5 mgへ増量

現病歴：2004年の健診にて高血糖を指摘された。2005年よりグリベンクラミド7.5 mg/日、メトホルミン750 mg/日、ボグリボース0.9 mg/日が開始された。2006年インスリンデテミル開始(0-0-0-20

まで増量)。HbA1cは6～7%程度で経過していた。2015年よりインスリンアスパルト(4-0-4-0)、インスリンデグルデク(0-0-0-15)へ変更。2018年4月より当院にて治療開始。

合併症：腎症1期、網膜症なし、神経障害なし。

既往歴：パニック障害。

家族歴：父が糖尿病。

現症：身長172 cm、体重72 kg、BMI 24.5、体温36.4℃、脈拍68/分・整、血圧122/74 mmHg。

頭頸部：有意所見なし

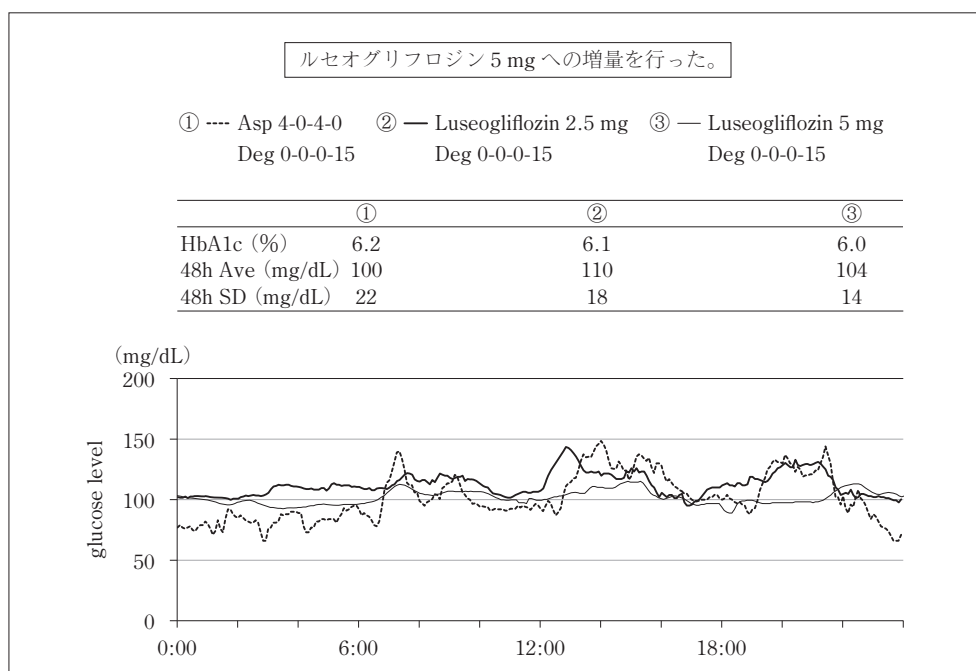


図5 症例2の経過③〔MDI→Basal insulin + Luseogliflozin 2.5 mg → Luseogliflozin 5 mg〕

胸部：心音純，呼吸音清

腹部：平坦，軟，圧痛なし，腸雑音正常

四肢・体幹：浮腫なし，皮膚ツルゴール低下なし，アキレス腱反射+/+，振動覚12/12秒，足背動脈触知良好・左右差なし，糖尿病性網膜症なし。

図3～5にルセオグリフロジン追加前後のフラッシュグルコースモニタリング（FGM）の結果を示す。ルセオグリフロジン投与前（図3）は，食後血糖値は150 mg/dL未滿に抑えられていたが，夜間に血糖値が低い時間帯がみられた。そのため，インスリンアスパルトを中止し，ルセオグリフロジン2.5 mg投与したところ（図4）食後血糖値は上昇することなく，夜間の血糖値は100 mg/dL前後に抑えられた。その後，ルセオグリフロジンを5 mgに増量した結果（図5），食後血糖値の更なる改善が認められた。

この間のHbA1cは，6.2%から6.0%への変化であったが，血糖変動（48時間SD値）は22 mg/dLから14 mg/dLへ改善を認めた。

5. 考 察

本研究において，インスリン治療中の2型糖尿病患者に対して，ルセオグリフロジンを追加投与することで，低血糖発生頻度を増やすことなく，HbA1c・体重・食後血糖値・血糖変動幅を改善し，

インスリン投与量も減量することができた。また，ルセオグリフロジン2.5 mgから5 mgに増量した患者で食後血糖値の改善が認められた。これらの効果が投与52週まで持続していたことは，特筆すべき点である。投与早期から効果が認められ，インスリン投与量を増やすことなく血糖値を改善することは，患者の治療に対するモチベーションの維持・向上につながると考えられる。

インスリン療法は確実に血糖値を低下させることができるが，その反面，体重が増加することがある。Framingham研究を26年間フォローアップした結果，肥満は心血管疾患の独立した危険因子であり，男女ともに体重増加により心血管疾患リスクが増加している⁶⁾。また，体重の増加はインスリン抵抗性を惹起し，インスリン投与量を増やす結果につながる。Holdenら⁷⁾は，2型糖尿病患者の外因性インスリン投与量が増えるにしたがって総死亡が上昇し，体重1 kg当たり1単位の投与量が増えたと，総死亡は1.54倍，主要有害心血管イベント（MACE）は1.37倍，癌は1.35倍リスクが上昇することを示唆している。インスリン療法中に体重が増加，あるいはインスリン投与量が増加傾向にある患者にとって，ルセオグリフロジンを追加投与することは適した治療戦略であると考えられる。

さらに今回の検討では，追加群と増量群で食後血

糖値の改善が認められた。DECODE 研究⁸⁾ や Funagata 研究⁹⁾ より、食後高血糖は心血管疾患の危険因子として報告されている。インスリン療法中の2型糖尿病患者で、さらなる食後血糖値の改善を目指すために、ルセオグリフロジンを追加あるいは増量することは、合併症発症リスクを低下させると考えられる。

本研究において、ルセオグリフロジンをインスリン療法に併用することで、安全に血糖コントロールを改善することが示された。この併用療法は従来の治療に1日1錠の経口血糖降下薬を追加することになるが、長期的に考えると、血糖値の改善および体重の低下、インスリン投与量の減量といった様々なメリットを享受することできる治療方法である。

6. 結 語

ルセオグリフロジンはインスリン療法で治療中にもかかわらず、良好な血糖コントロールが得られていない患者において、次の一手としての治療選択肢になる。

引 用 文 献

- 1) Seino Y, Sasaki T, et al: Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period. *Curr Med Res Opin.* 2018; **34**: 981-94.
- 2) Takeishi S, Tsuboi H, Takekoshi S: Comparison of tofogliflozin 20 mg and ipragliflozin 50 mg used together with insulin glargine 300 U/mL using continuous glucose monitoring (CGM): A randomized crossover study. *Endocr J.* 2017; **64**: 995-1005.
- 3) Min SH, Yoon JH, et al: Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; **33**: e2818.
- 4) 日本糖尿病学会 編: 糖尿病治療ガイド 2018-2019, p. 28, 文光堂, 2018.
- 5) Nakajima H, Okada S, Mohri T, et al: Dapagliflozin improves treatment satisfaction in overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a patient reported outcome study (PRO study). *Diabetol Metab Syndr.* 2018; **10**: 11.
- 6) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; **67**: 968-77.
- 7) Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, et al: Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab.* 2015; **17**: 350-62.
- 8) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* 1999; **354**: 617-21.
- 9) Tominaga T, Eguchi H, Manaka H, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999; **22**: 920-4.