



当院におけるメトホルミンまたは SGLT2 阻害薬効果不十分例での SGLT2 阻害薬またはメトホルミンの切替 / 追加による短期的効果

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健 / 斎藤三代子 / 国府田尚矢 / 道口佐多子 / 大淵健介 / 加藤 誠

Short-Term Effects of Metformin and SGLT2 Inhibitors as Switch or Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with an SGLT2 Inhibitor or Metformin

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Naoya KODA / Satako DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

抄録

背景：日常臨床診療下では糖尿病治療薬による効果が不十分と判断した場合、さらに治療を強化する必要のある 2 型糖尿病患者には薬剤の増量、切り替えまたは追加が検討される。本研究は、メトホルミンまたは SGLT2 阻害薬効果不十分例に対する SGLT2 阻害薬またはメトホルミンの切り替えまたは追加による影響を検討した。

方法：2014 年 1 月～2019 年 12 月までに当院を受診し、メトホルミンまたは SGLT2 阻害薬を投与し、効果不十分によりそれぞれ SGLT2 阻害薬またはメトホルミンを切り替えた、または追加した患者計 184 名を対象とした。対象患者において、SGLT2 阻害薬またはメトホルミンの切り替えまたは追加時の前後 6 カ月間での HbA1c および Body mass index (BMI) の経時変化を解析した。

結果：SGLT2 阻害薬からメトホルミンへ切り替えた患者では、HbA1c が低下傾向であったが、BMI は有意な増加を示した。メトホルミンから SGLT2 阻害薬へ切り替えた患者では、HbA1c にはほとんど影響がみられなかったが、BMI は低下傾向を示した。SGLT2 阻害薬にメトホルミンを追加した患者では、HbA1c が有意に低下したが、BMI にはほとんど影響を示さなかった。メトホルミンに SGLT2 阻害薬を追加した患者では、HbA1c および BMI がどちらも有意に低下した。

結論：日常臨床診療下での糖尿病治療において、糖尿病治療薬の使用順序や組み合わせはさまざまであるが、今回検討した組み合わせでは、メトホルミンで効果不十分例に SGLT2 阻害薬を追加することで著明な HbA1c および BMI の改善に繋がった。糖尿病治療の強化には、単に薬剤の組み合わせだけでなく、薬剤の使用順序も重要な因子となることが示唆された。

Key words：メトホルミン, SGLT2 阻害薬, 効果不十分, 切り替え, 追加, 2 型糖尿病

緒 言

2型糖尿病薬の薬物療法において、本邦ではどの薬剤を第1選択薬にするかについては、公的なガイドラインに示されていない。一方、2015年の米糖尿病協会(ADA)と欧州糖尿病協会(EASD)合同の2型糖尿病の治療に関する共同声明では、糖尿病薬物療法としてメトホルミンが第1選択と明記された¹⁾。最近、米国糖尿病学会(ADA)の2021年版診療ガイドラインにおいて、メトホルミンが第1選択であることは変わらないが、心血管疾患、慢性腎臓病(CKD)、および心不全を合併している場合は、メトホルミン使用とは無関係にSGLT2阻害薬またはGLP-1受容体作動薬を投与することを考慮するように改定された²⁾。

メトホルミンはインスリン分泌を介さず、肝糖新生抑制、骨格筋・脂肪組織における糖取り込み促進および小腸からの糖吸収抑制などにより血糖を低下させる働きを有し、1日最大用量として2,250 mgまで投与でき、用量依存的な血糖改善効果が認められている³⁾。また、メトホルミンは国内外で糖尿病治療に対する多くのエビデンスと使用実績があり、また安価な薬剤であるので、その薬効とともに糖尿病患者の経済的負担を少なくするメリットがある。

SGLT2阻害薬は近位尿細管上流のS1セグメントにおいてグルコース再吸収を担うNa⁺/グルコーストランスポーターのSGLT2を選択的に阻害して尿糖排泄量を増加させ、インスリンに依存せずに血糖低下効果を示すだけでなく、体重減少効果も認められている⁴⁾。また近年、SGLT2阻害薬はその大規模臨床試験などで心血管および腎での転帰を劇的に改善することが証明されている^{5)~7)}。

これら2つの薬剤に関する治療において、メトホルミン効果不十分例に対するSGLT2阻害薬の追加は、治験も含め、多くの臨床研究でその有用性が報告されている⁸⁾⁹⁾。しかしながら、メトホルミン効果不十分例に対するSGLT2阻害薬の切り替えやSGLT2阻害薬効果不十分例に対するメトホルミンの切替/追加による影響はほとんど知られていない。そこで、本研究では2型糖尿病患者において、メトホルミンまたはSGLT2阻害薬効果不十分例に対するSGLT2阻害薬またはメトホルミンの切り替えまたは追加による影響を後方視的に検討し、また

主な糖尿病治療薬の処方継続率についても調査した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2014年1月~2019年12月までに当クリニックを受診した2型糖尿病患者でメトホルミンまたはSGLT2阻害薬を投与し、効果不十分によりそれぞれSGLT2阻害薬またはメトホルミンを切り替えまたは追加した患者について後ろ向きに解析した。対象患者数は184例であった。また、2008年以降での当院の2型糖尿病患者における主な糖尿病治療薬(α -グルコシダーゼ阻害薬、メトホルミン、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬:リラグルチド、SGLT2阻害薬)の3年間の処方継続率を解析した。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、body mass index (BMI)、糖尿病治療薬。

3. 評価項目

SGLT2阻害薬またはメトホルミンの切り替えまたは追加時(0時点)の前後6カ月間でのHbA1cおよびBMIの経時変化(実測値および0時点からの変化量)を解析した。

各糖尿病治療薬の処方継続率は各患者の処方開始から最長3年間まで追跡して算出した。

4. 統計解析

数値は平均値±標準偏差(SD)で示した。経時的評価は0時点に対する反復測定による一元配置分散分析を行い、Dunnett's multiple comparison testを用いて検定し、有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 主な糖尿病治療薬の処方継続率

当院の2型糖尿病患者における主な糖尿病治療薬(α -グルコシダーゼ阻害薬、メトホルミン、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬:リラグルチド、

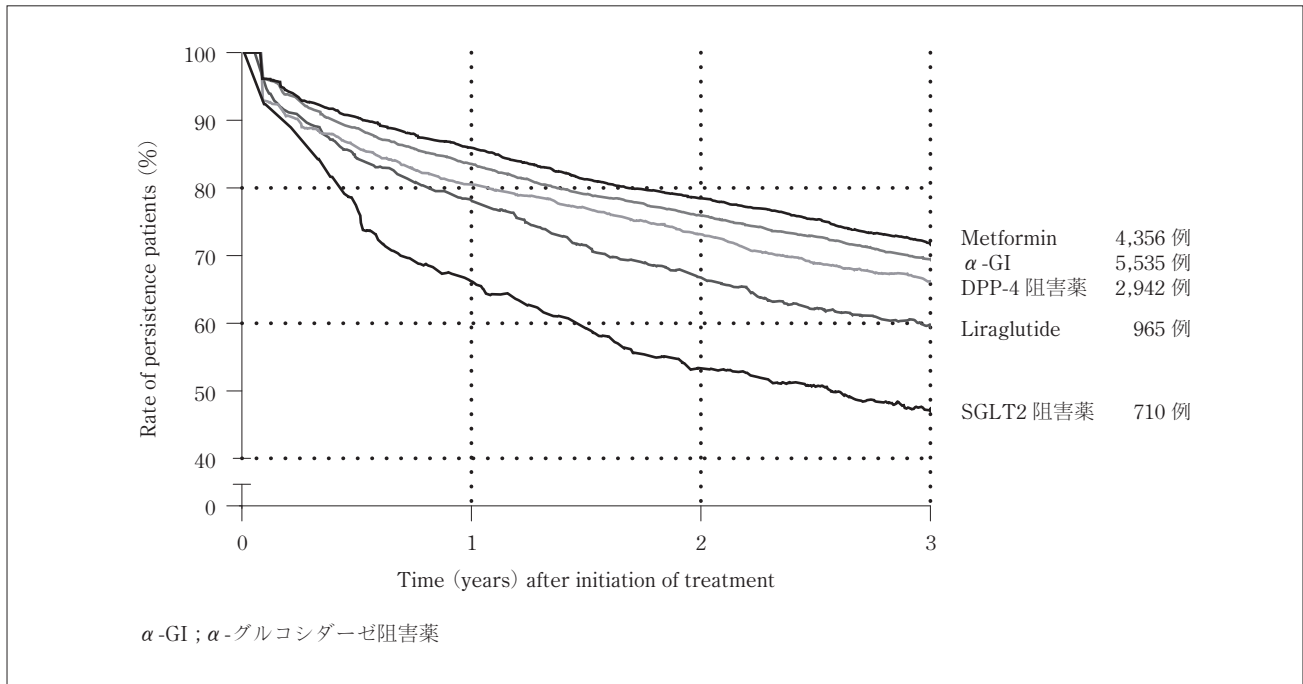


図1 当院での主な糖尿病治療薬の3年間の処方継続率

表1 患者背景 (切替 / 追加時点)

項目		SGLT2 阻害薬⇒ メトホルミン切替	メトホルミン⇒ SGLT2 阻害薬切替	SGLT2 阻害薬⇒ メトホルミン追加	メトホルミン⇒ SGLT2 阻害薬追加
患者数		25	10	18	131
男 / 女, %		76.0/24.0	90.0/10.0	77.8/22.2	68.7/31.3
年齢, 歳		60.5 ± 9.7	61.9 ± 15.0	60.3 ± 9.8	54.3 ± 10.6
HbA1c, %		6.9 ± 0.8	7.0 ± 0.7	7.4 ± 0.7	7.7 ± 1.1
BMI, kg/m ²		26.5 ± 3.5	25.8 ± 3.5	26.9 ± 3.4	28.5 ± 4.7
糖尿病治療薬, 例数 (%)	α -GI	9 例 (36.0%)	5 例 (50.0%)	9 例 (50.0%)	70 例 (53.4%)
	DPP-4 阻害薬	6 例 (24.0%)	2 例 (20.0%)	6 例 (33.3%)	25 例 (19.1%)
	インスリン	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	3 例 (2.3%)
	GLP-1RA	0 例 (0%)	3 例 (30.0%)	2 例 (11.1%)	14 例 (10.7%)
	グリニド薬	1 例 (4.0%)	0 例 (0%)	1 例 (5.6%)	0 例 (0%)

数値は平均値 ± SD, α -GI ; α -グルコシダーゼ阻害薬, GLP-1RA ; GLP-1 受容体作動薬

SGLT2 阻害薬) の3年間の処方継続率を図1に示した。処方継続率(1年および3年後の継続率)はメトホルミン(86.0%, 71.8%) > α -グルコシダーゼ阻害薬(83.5%, 69.5%) > DPP-4 阻害薬(80.5%, 66.2%) > リラグルチド(78.2%, 59.7%) > SGLT2 阻害薬(66.2%, 47.1%)の順に高かった。SGLT2 阻害薬は特に処方開始から半年間での継続率が他の4剤に比較して低かった。

2. 患者背景

SGLT2 阻害薬またはメトホルミンで効果不十分な2型糖尿病患者に対して、メトホルミンおよび

SGLT2 阻害薬の切り替えまたは追加の直前時点での患者背景を表1に示した。効果不十分例に対して薬剤の切り替えよりも追加の方がHbA1cおよびBMIの平均値が高値であった。また、どの組み合わせでも α -グルコシダーゼ阻害薬が50%前後、DPP-4 阻害薬が20%前後投与され、インスリン、GLP-1 受容体作動薬、グリニド薬を投与されている症例もみられた。

3. SGLT2 阻害薬効果不十分例へのメトホルミン切替による短期的効果

SGLT2 阻害薬で効果不十分な2型糖尿病患者に

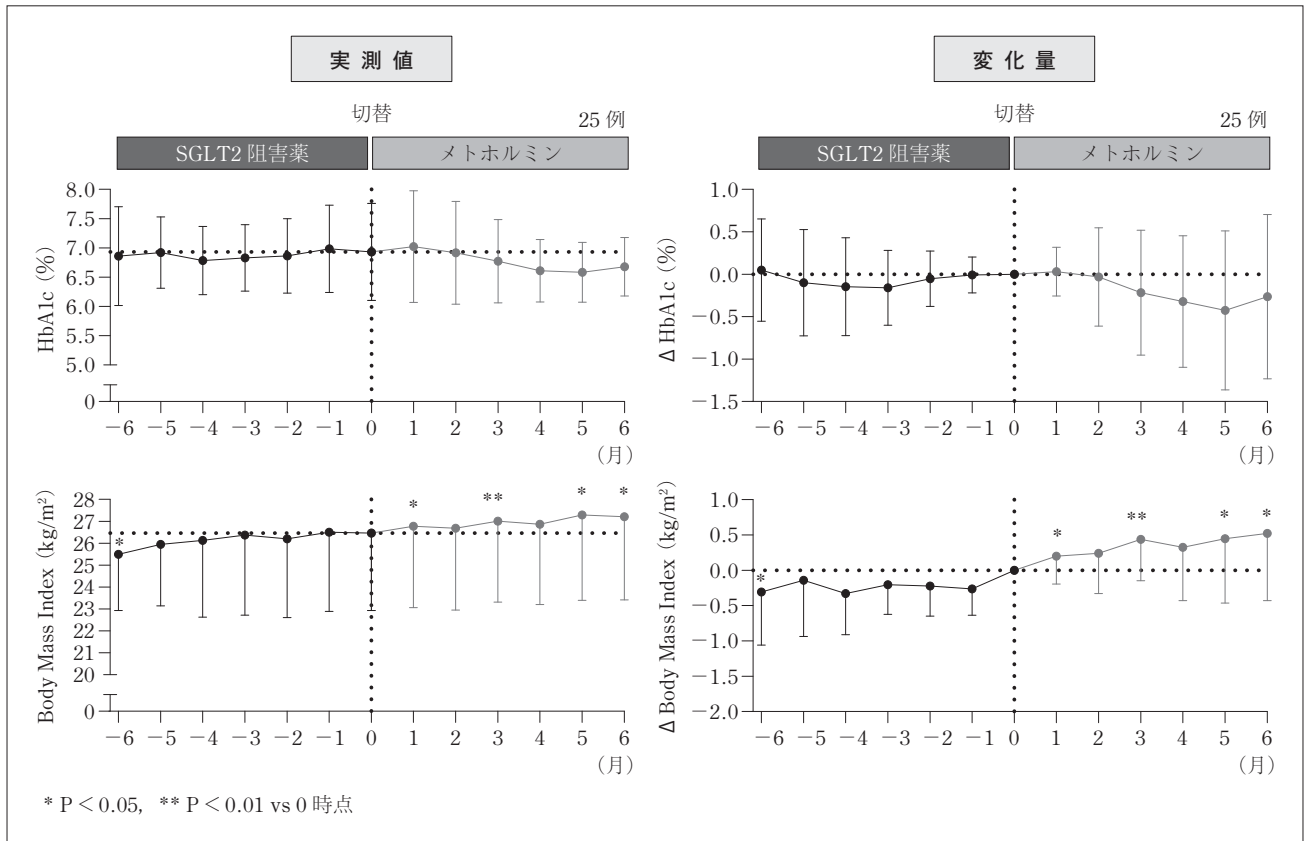


図2 SGLT2阻害薬効果不十分例へのメトホルミン切替によるHbA1cおよびBody Mass Indexへの効果

対して、メトホルミンを切り替えたときのHbA1cおよびBMIの実測値の推移および切り替え時点からの変化量の推移をそれぞれ図2に示した。切り替え前6カ月間において、HbA1cは増加傾向を、BMIは有意な増加を示した。切り替え後6カ月間において、HbA1cは低下傾向を示したが、BMIは切り替え前の増加変化と同様の有意な増加変化を示した。

4. メトホルミン効果不十分例へのSGLT2阻害薬切替による短期的効果

メトホルミンで効果不十分な2型糖尿病患者に対して、SGLT2阻害薬を切り替えたときのHbA1cおよびBMIの実測値の推移および切り替え時点からの変化量の推移をそれぞれ図3に示した。切り替え前6カ月間において、HbA1cは増加傾向を示したが、BMIはほとんど変化を示さなかった。切り替え後6カ月間において、HbA1cはほとんど変化を示さなかったが、BMIは経時的な低下傾向を示した。

5. SGLT2阻害薬効果不十分例へのメトホルミン追加による短期的効果

SGLT2阻害薬で効果不十分な2型糖尿病患者に対して、メトホルミンを追加したときのHbA1cおよびBMIの実測値の推移および追加時点からの変化量の推移をそれぞれ図4に示した。追加前6カ月間において、HbA1cはやや増加傾向を示し、BMIはほとんど変化を示さなかった。追加後6カ月間において、HbA1cは有意な低下を示し、BMIは低下傾向を示した。

6. メトホルミン効果不十分例へのSGLT2阻害薬追加による短期的効果

メトホルミンで効果不十分な2型糖尿病患者に対して、SGLT2阻害薬を追加したときのHbA1cおよびBMIの実測値の推移および追加時点からの変化量の推移をそれぞれ図5に示した。追加前6カ月間において、HbA1cは有意な増加を、BMIは増加傾向を示した。追加後6カ月間において、HbA1cおよびBMIはいずれも有意な低下を示した。

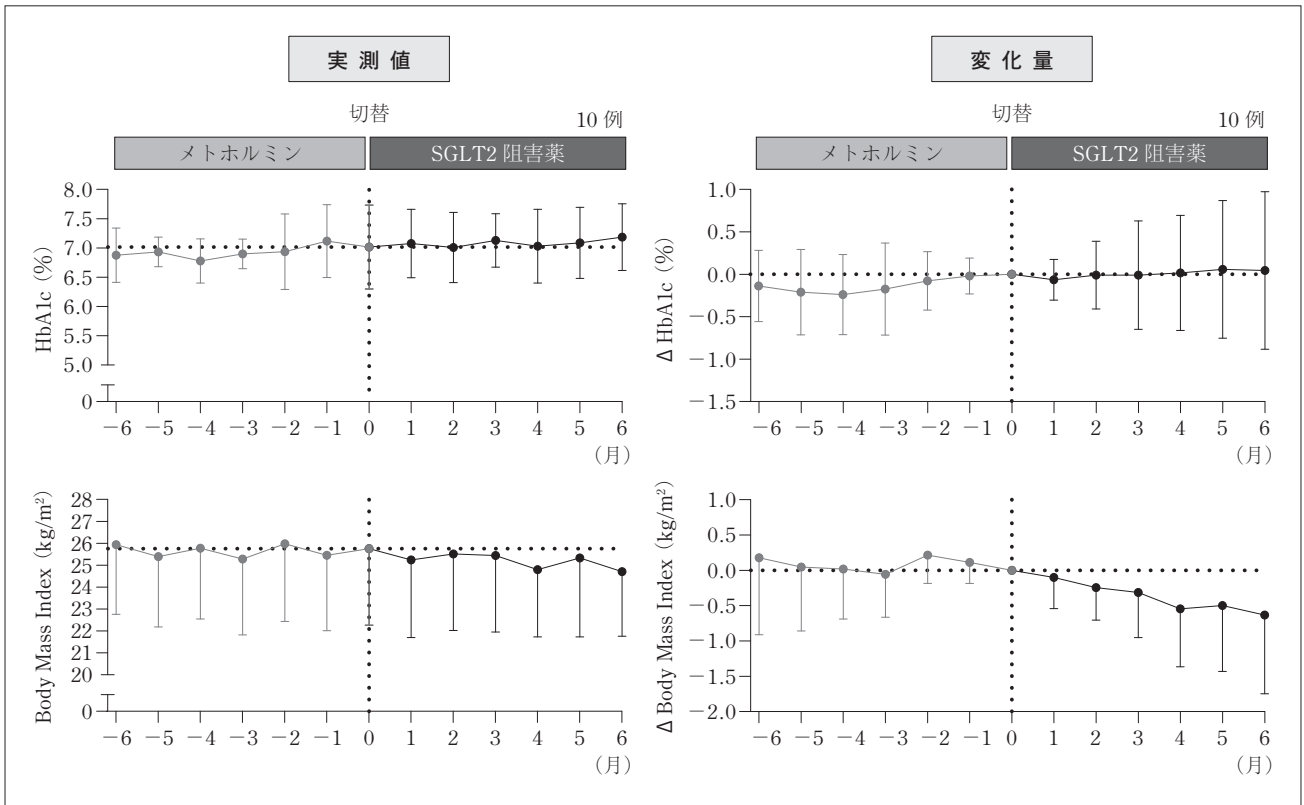
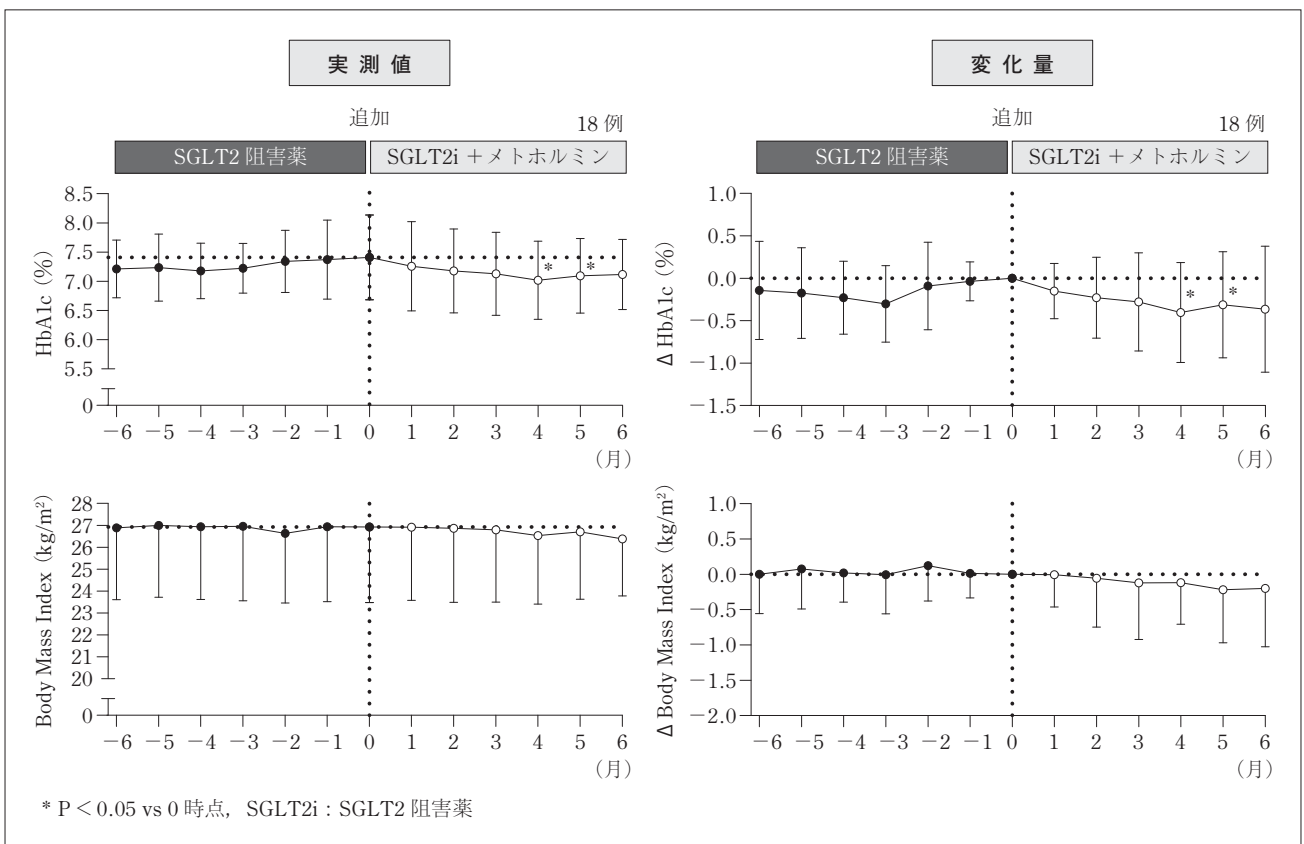


図3 メトホルミン効果不十分例へのSGLT2阻害薬切替によるHbA1cおよびBody Mass Indexへの効果



* P < 0.05 vs 0時点, SGLT2i : SGLT2阻害薬

図4 SGLT2阻害薬効果不十分例へのメトホルミン追加によるHbA1cおよびBody Mass Indexへの効果

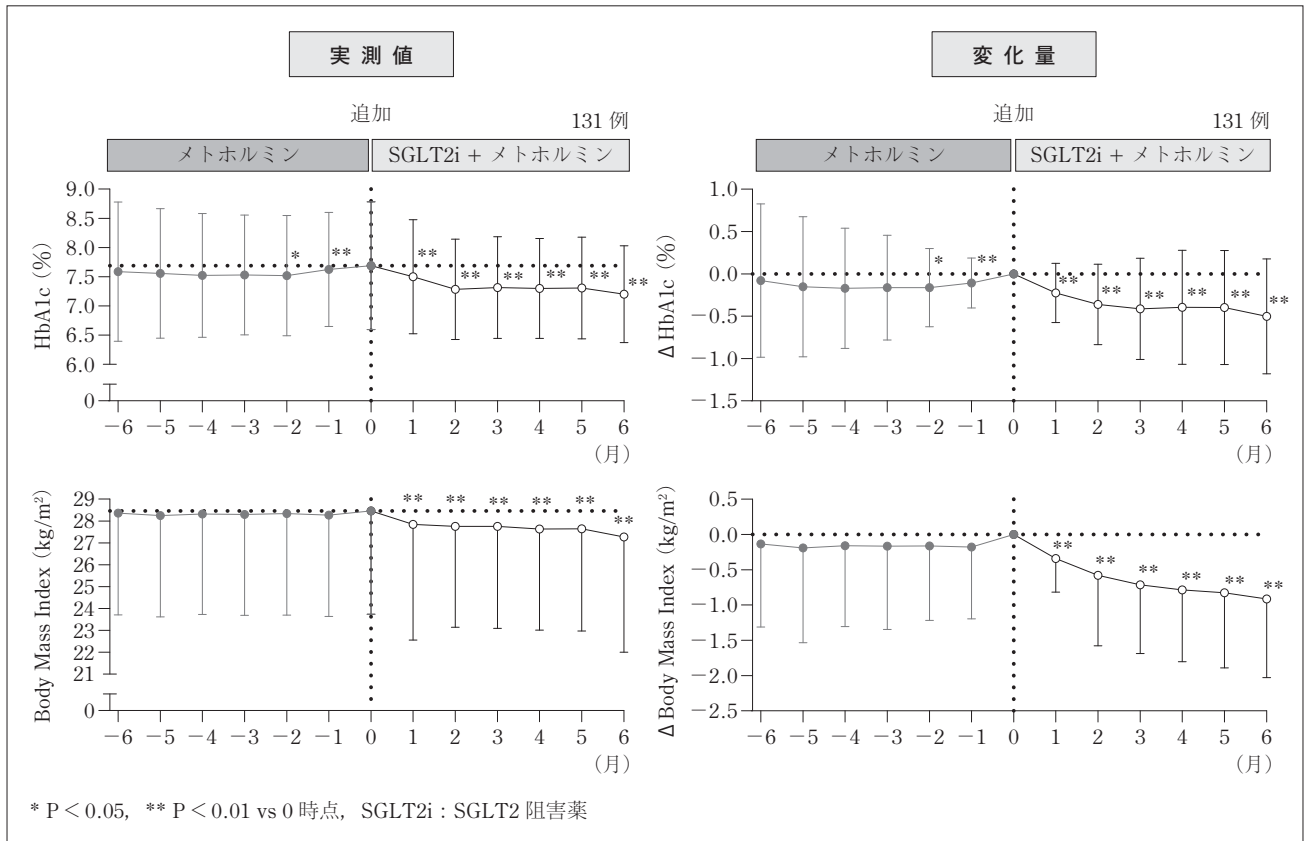


図5 メトホルミン効果不十分例へのSGLT2阻害薬追加によるHbA1cおよびBody Mass Indexへの効果

考 察

本研究において、メトホルミンで効果不十分な2型糖尿病患者に対し、SGLT2阻害薬を追加すると著明なHbA1cおよびBMIの改善効果が示された。糖尿病治療の強化には、単に薬剤の組み合わせだけでなく、薬剤の使用順序も重要な因子となる可能性が示唆された。

本邦の糖尿病専門医による2019年の経口糖尿病治療薬の処方率において、メトホルミンは50.3%であり、SGLT2阻害薬は23.6%であった¹⁰⁾。当院の2020年の糖尿病治療薬の処方率は、メトホルミンが57.8%であり、SGLT2阻害薬は8.0%と¹¹⁾、先の報告¹⁰⁾よりもSGLT2阻害薬の処方率は低値を示した。また、処方継続率はメトホルミンよりもSGLT2阻害薬の方が低く、特に処方開始6カ月間での中止例が比較的高かった。SGLT2阻害薬は尿糖排泄により血糖値を低下させるが、この機序はカロリー損失にも繋がっている。このため、糖尿病動物モデルではSGLT2阻害薬投与により過食を起こすこと¹²⁾や2型糖尿病患者では投与開始約6カ月

後からエネルギー摂取量が増加すること¹³⁾¹⁴⁾が報告されている。したがって、このような食行動を示す患者では2型糖尿病治療の基本である食事療法が遵守できず、SGLT2阻害薬の使用中止を検討せざるを得ない。当院では、このような要因を重要視しているために、SGLT2阻害薬の処方率や処方継続率がより低くなると考えられた。

α-グルコシダーゼ阻害薬は一般に他の経口糖尿病治療薬と比較し、服薬アドヒアランスが低く、処方継続率が低いと報告されている¹⁵⁾。本研究ではα-グルコシダーゼ阻害薬の処方継続率は、その最も高いと報告されているDPP-4阻害薬¹⁵⁾を上回る成績であった。このことは、服薬アドヒアランスの得られにくい薬剤から開始しているためと考えられた。糖尿病治療の基本は患者の日常生活の中で実施され、その主体は患者である。患者自身の意欲で生活習慣の改善をしなければ、長期にわたる療養生活を維持できない。そのためには1日3回の食事と1日3回の薬剤服用を習慣づけることが患者の初期教育として重要であると考えている。当院ではα-グルコシダーゼ阻害薬はもちろん、メトホルミンにお

いても1日3回服用を基本としている¹⁶⁾。また、この2剤は当院では糖尿病治療の「基本的薬剤」として位置付けている。最近、我々は α -グルコシダーゼ阻害薬またはメトホルミン処方患者にDPP-4阻害薬を追加した症例において、腎機能低下の進行が緩やかになることを見出した¹⁷⁾。このことは「基本的薬剤」を中心とした薬物治療が功を奏したものと考えている。

今回、SGLT2阻害薬で効果不十分例にメトホルミンを切替/追加した場合、いずれも血糖コントロールの改善がみられた。このことは、血糖降下の機序の違いによるものと考えられるが、メトホルミンの1日3回服用による食事習慣の改善による可能性も考えられた。糖尿病患者では尿糖排泄や低血糖などの要因により空腹を感じやすくなる。そのため、患者自身でこの空腹感を管理することが重要である。一方、薬物療法において、SGLT2阻害薬は空腹感を増加させ、メトホルミンやGLP-1受容体作動薬は空腹感を減退させる作用を有する。したがって、メトホルミンによる患者の生活習慣の改善が血糖コントロール改善の一部に関与している可能性も考えられた。

一方、SGLT2阻害薬で効果不十分例にメトホルミンを切り替えると、BMIは増加した。SGLT2阻害薬は体重減少効果として、体脂肪および除脂肪の減少が知られている。最近、SGLT2阻害薬の中止により比較的すみやかに体重増加がみられ、この増加は除脂肪（主に体液量）である可能性が報告されている¹⁸⁾。したがって、メトホルミン切替によるBMI増加はこのような影響も関与していると考えられた。メトホルミン効果不十分例にSGLT2阻害薬を切り替えると、BMIが減少方向を示したこともSGLT2阻害薬による除脂肪の減少が関与している可能性が考えられた。

メトホルミンからSGLT2阻害薬への切り替え、あるいはその逆の切り替えは治療強化としての有用性は低い⁹⁾が、SGLT2阻害薬からメトホルミンへの切り替えは患者の薬剤費用負担が軽減されるため、薬剤変更の治療手段の1つとして考慮できると考えられた。今回、メトホルミンとSGLT2阻害薬の処方として、4つの組み合わせを検討したが、メトホルミンにSGLT2阻害薬を追加する治療手段がこの中で血糖コントロールと体重減少の点で最も効果的

であった。このことは治験も含め、多くの臨床研究で報告されている結果と一致する⁸⁾⁹⁾。またこれらの有効性は長期的に持続されることも実証されている¹⁹⁾。糖尿病治療は長期的視野に立った血糖コントロールの質の改善が重要である。本研究は、メトホルミンとSGLT2阻害薬の組み合わせにおいて、メトホルミン効果不十分例にSGLT2阻害薬を追加することが最も有効であることを明らかにすることができた。

ま と め

日常臨床診療下での糖尿病治療において、糖尿病治療薬の使用順序や組み合わせはさまざまであるが、今回検討した組み合わせでは、メトホルミンで効果不十分例にSGLT2阻害薬を追加することで著明なHbA1cおよびBMIの改善に繋がった。糖尿病治療の強化には、単に薬剤の組み合わせだけでなく、薬剤の特性や費用負担も考慮し、その使用順序も鑑みて、患者中心の医療を実施することが重要であると示唆された。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業として、大日本住友製薬、小野薬品、田辺三菱製薬、第一三共、アストラゼネカ、日本イーライリリー、興和より講演料、研究費の提供を受けた。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; **38**: 140-149.
- 2) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; **44**: S111-S124.
- 3) Kanto K, Ito H, Noso S, et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018; **9**: 587-593.
- 4) Ribola FA, Cançado FB, Schoueri JH, et al. Effects of

- SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; **21**: 199-211.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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**: 347-357.
- 8) Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021; **23**: 425-433.
- 9) Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors as Add-On Therapy to Metformin for People with Type 2 Diabetes: A Review of Placebo-Controlled Trials in Asian versus Non-Asian Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; **13**: 2765-2779.
- 10) Yagi N, Komiya I, Arai K, et al. Current status of oral antidiabetic drug prescribing patterns based on the body mass index for Japanese type 2 diabetes mellitus patients and yearly changes in diabetologists' prescribing patterns from 2002 to 2019 (JDDMXX). *J Diabetes Invest*. 2021 Jun 30. doi: 10.1111/jdi.13621.
- 11) 遅野井健, 斎藤三代子, 国府田尚矢, 他. 当院の2型糖尿病患者における2020年の患者プロフィールに関する検討. *診療と新薬*. 2021; **58**: 361-372.
- 12) Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, et al. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep*. 2018; **8**: 2362.
- 13) Ferranini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015; **38**: 1730-1735.
- 14) Matsuba I, Kanamori A, Takihata M, et al. Canagliflozin Increases Calorie Intake in Type 2 Diabetes Without Changing the Energy Ratio of the Three Macronutrients: CANA-K Study. *Diabetes Technol Ther*. 2020; **22**: 228-234.
- 15) Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019 Mar 1; **9**(3):e025806. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025806.
- 16) 遅野井健, 斎藤三代子, 国府田尚矢, 他. 2型糖尿病患者におけるメトホルミン処方用量と患者プロフィールに関する検討. *診療と新薬*. 2020; **57**: 813-824.
- 17) Osonoi T, Saito M, Koda N, et al. Add-On Therapy with DPP-4 Inhibitors May Improve Renal Function Decline in α -Glucosidase Inhibitor and Metformin Users: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; **13**: 3497-3506.
- 18) Kakuda H, Kobayashi J, Sakurai M, et al. Residual Effect of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Tofogliflozin, on Body Weight After Washout in Japanese Men With Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res*. 2019; **11**: 35-41.
- 19) Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014; **16**: 1111-1120.
-