



泌尿器疾患合併 2 型糖尿病患者への トホグリフロジン治療の 有効性と安全性の検証

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之／大島都美江

● 要旨

目的：泌尿器疾患合併例を含む 2 型糖尿病患者への Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬トホグリフロジン（デベルザ®20 mg 錠）の血糖や排尿回数等に対する影響について検討した。

対象：当院外来でトホグリフロジンを開始した 2 型糖尿病患者 232 例とした。泌尿器疾患の合併がない 2 型糖尿病患者（A 群）は 143 例、泌尿器疾患の合併がある 2 型糖尿病患者（B 群）は 89 例で、治療開始 24 週後に血糖値、HbA1c、体重とともに、治療継続率、時間帯別の排尿回数等を検討した。

結果：血糖値、HbA1c、体重は、A 群、B 群のいずれも投与前よりも有意に低下した。治療継続率は A 群で 96.5%（5 例中止）、B 群で 85.4%（13 例中止）であった。B 群の排尿回数は、トホグリフロジン治療開始前より各時間帯で A 群よりも多かったが、治療後の増加の程度は夜間（22～6 時）も含めて両群とも変わらなかった。

結論：泌尿器疾患合併を問わず、トホグリフロジン投与後の血糖、体重低下が確認された。またトホグリフロジン投与により、いずれの時間帯でも排尿回数が増加するが、日中と比べて夜間就寝中の排尿回数増加は顕著ではなかった。この結果は泌尿器疾患合併の有無に関わらず同じ傾向であった。

キーワード：Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬、トホグリフロジン、泌尿器疾患、前立腺肥大症、神経因性膀胱、慢性膀胱炎、過活動膀胱、排尿回数

はじめに

経口血糖降下薬である Sodium-Glucose Cotransporter 2（以下、SGLT2）阻害薬は、本邦では 2014 年から使用可能となり、現在 6 剤が 2 型糖尿病治療薬として使用されている。2022 年、「日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会」から発出された「コンセンサスステートメント－2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」¹⁾ および第 2 版²⁾ では「Additional benefits を考慮すべき併存疾患（Step 3）」として心血管疾患、心不全、慢性腎臓病を取り上げており、これら疾患に対し有用性のある糖尿病治療薬として SGLT2 阻

害薬を挙げ、その評価も確立しつつあると思われる。当科（坂出市立病院 糖尿病内科）でも、新規糖尿病患者に対する処方として、近年では SGLT2 阻害薬が全体の 1/3 程度を占めるに至っている。

SGLT2 阻害薬は様々な背景を有する多くの患者に対して有効性が期待される一方で、副作用を原因として治療を中断する例もあり、アドヒアランスの維持は重要な課題である。SGLT2 阻害薬については、尿量・排尿回数の増加と体重減少、シックデイへの対応が治療継続の鍵となる。トホグリフロジン（デベルザ®20 mg 錠）は、他の SGLT2 阻害薬に比し、SGLT1 に対する SGLT2 の選択性が高いこと、タンパク結合率が低いこと、血中半減期が短いこと

表1 患者背景 (232例)

		A群 (143例)	B群 (89例)
年齢 (歳) (平均値 ± 標準偏差)		60.8 ± 16.6	68.8 ± 12.8
性別 (男 / 女) (例)		74/69	55/34
BMI (kg/m ²) (平均値 ± 標準偏差)		26.0 ± 4.2	25.3 ± 4.0
糖尿病罹病期間 (年) (平均値 ± 標準偏差)		7.8 ± 5.8	14.5 ± 8.3
HbA1c (%) (平均値 ± 標準偏差)		7.81 ± 0.78	7.88 ± 0.76
朝食前空腹時血糖値 (mg/dL) (平均値 ± 標準偏差)		131.3 ± 11.4	130.0 ± 11.9
朝食後2時間血糖値 (mg/dL) (平均値 ± 標準偏差)		269.5 ± 28.2	280.8 ± 28.7
SGLT2 阻害薬投与経験あり [例 (%)]		24 (16.8)	23 (25.8)
糖尿病細小血管合併症 [例 (%)] (重複あり)	あり	37 (25.9)	56 (62.9)
	糖尿病網膜症	12 (8.4)	20 (22.5)
	糖尿病性腎症	14 (9.8)	26 (29.2)
	糖尿病性神経障害	23 (16.1)	38 (42.7)
	なし	52 (36.4)	16 (18.0)
併用薬 (糖尿病治療薬) [例 (%)] (重複あり)	DPP-4 阻害薬	50 (35.0)	52 (58.4)
	ビグアナイド薬	35 (24.5)	6 (6.7)
	GLP-1 受容体作動薬	16 (11.2)	3 (3.4)
	SU 薬	8 (5.6)	13 (14.6)
	グリニド薬	3 (2.1)	2 (2.2)
	α-GI	3 (2.1)	8 (9.0)
	インスリン製剤	10 (7.0)	8 (9.0)

が特徴とされており³⁾、低血糖や夜間頻尿への影響が少ないことが期待される。今回、泌尿器疾患合併例を含む2型糖尿病患者に対してトホグリフロジンの影響、とくに排尿回数について後ろ向きに検討したので報告する。

目 的

神経因性膀胱、過活動性膀胱、前立腺肥大症、慢性膀胱炎等の泌尿器疾患では、日中・夜間の排尿回数が多くなる傾向がみられる。これらの泌尿器疾患を合併する2型糖尿病患者に対しSGLT2阻害薬トホグリフロジン治療の忍容性について検討する。

方 法

対象は2021年4月～23年3月の期間中、当院外来で新規にトホグリフロジン20mg内服治療を開始した2型糖尿病患者232例とした。泌尿器疾患の合併がない2型糖尿病患者(以下、A群)143例、泌尿器疾患の合併がある2型糖尿病患者(以下、B群)89例であった。これらの患者に対して、トホ

グリフロジン20mgの内服治療開始24週後に、トホグリフロジン治療継続率、血糖値(空腹時、食後2時間)、HbA1c、体重、時間帯別の排尿回数を検討した。

1日の排尿回数については排尿時間とともに3日間連続で記録し、「6～14時」「14～22時」「22～6時」の各々8時間あたりの平均排尿回数を集計した。

測定値は平均値±標準偏差で示し、各指標の開始前との比較について対応のあるt検定を行った。両側検定で危険率5%未満(p<0.05)を有意差ありと判定した。

なお、本研究実施に先立ち、研究実施計画書は坂出市立病院倫理委員会(令和3年3月1日)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。

被験者に対しては、本療法が当該の疾患に対する標準的な治療であることを十分に説明し試験参加へ

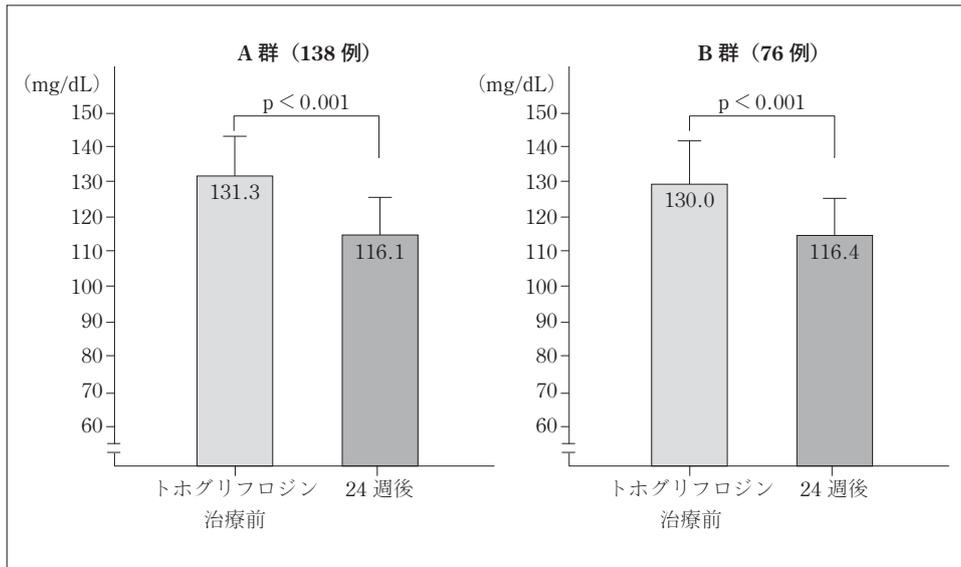


図1 朝食前空腹時血糖値

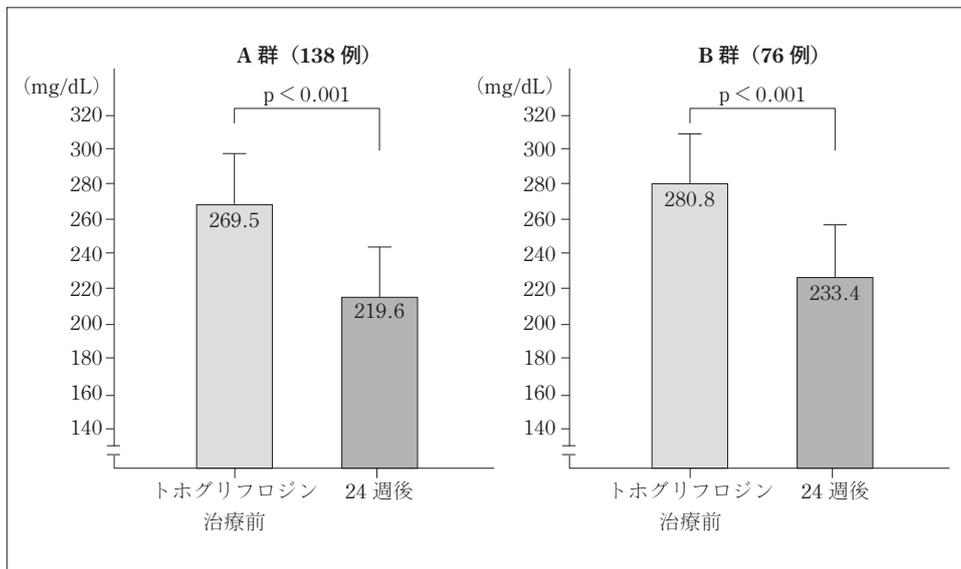


図2 朝食後2時間血糖値

の同意を得、また、試験結果については統計処理を加えたうえで論文として公表することについての同意を得た。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。泌尿器疾患非合併群 (A群) 143例、合併群 (B群) 89例で、平均年齢はA群 60.8 ± 16.6歳、B群 68.8 ± 12.8歳であった。糖尿病罹病期間はA群 7.8 ± 5.8年、B群 14.5 ± 8.3年、HbA1cはA群 7.81 ± 0.78%、B群 7.88 ± 0.76%と、差はみられなかった。

B群で合併した泌尿器疾患の内訳は、前立腺肥大症が40例と多く、神経因性膀胱、慢性膀胱炎がそれぞれ28例、過活動膀胱が17例であった (重複あり)。いずれもトホグリフロジン導入以前から薬物治療を継続している。なお、低血糖を防ぐため、SU薬およびインスリン製剤はトホグリフロジン投与期間中に減量を行った。

2. トホグリフロジン治療継続率

トホグリフロジン開始24週後での治療継続率は、A群 96.5% (138/143例)、B群 85.4% (76/89例)であった。B群の治療継続率を泌尿器疾患別で見ると、神経因性膀胱 82.1% (23/28例)、過活動

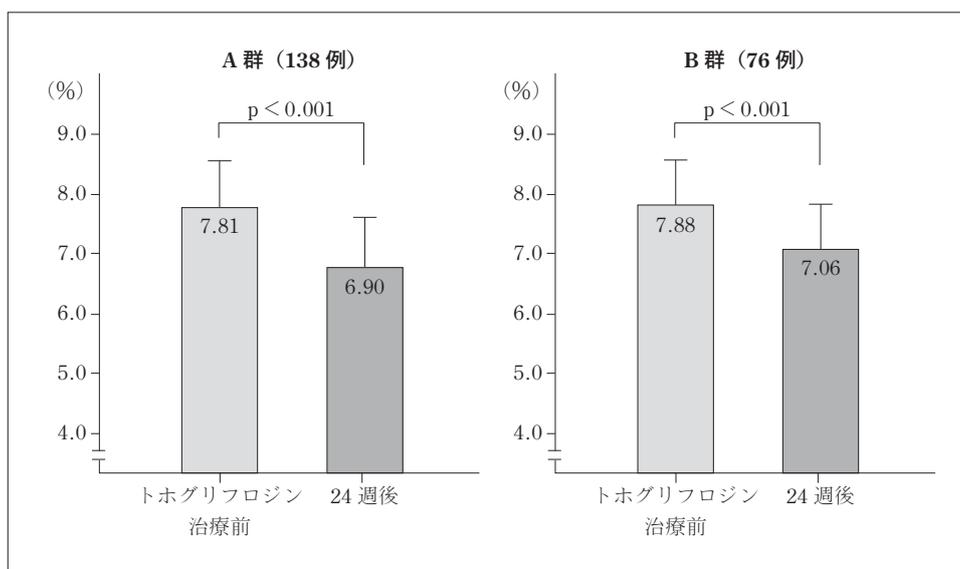


図3 HbA1c

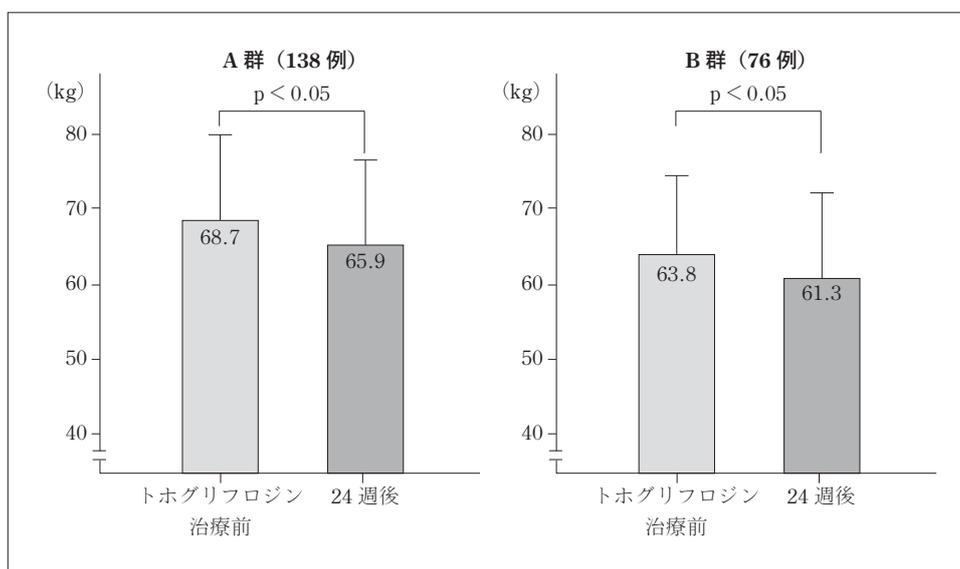


図4 体 重

膀胱 82.4% (14/17 例), 前立腺肥大 87.5% (35/40 例), 慢性膀胱炎 85.7% (24/28 例) (重複あり) であり, 疾患による差はみられなかった。

3. 血糖値, HbA1c, 体重の推移

24 週のトホグリフロジン治療が完遂できた A 群 138 例, B 群 76 例で解析を行った。

朝食前空腹時血糖値は, A 群では 131.3 ± 11.4 mg/dL から 116.1 ± 10.8 mg/dL, B 群では 130.0 ± 11.9 mg/dL から 116.4 ± 11.1 mg/dL と, それぞれ有意に低下した (各々 $p < 0.001$) (図 1)。朝食後 2 時間血糖値も同様に, A 群では 269.5 ± 28.2 mg/dL から 219.6 ± 26.3 mg/dL, B 群では 280.8

± 28.7 mg/dL から 233.4 ± 26.5 mg/dL と, それぞれ有意に低下した (各々 $p < 0.001$) (図 2)。

HbA1c は, A 群では $7.81 \pm 0.78\%$ から $6.90 \pm 0.74\%$, B 群では $7.88 \pm 0.76\%$ から $7.06 \pm 0.73\%$ と, それぞれ有意に低下した (各々 $p < 0.001$) (図 3)。

体重は, A 群では 68.7 ± 11.1 kg から 65.9 ± 10.8 kg, B 群では 63.8 ± 10.8 kg から 61.3 ± 10.6 kg と, それぞれ有意に低下した (各々 $p < 0.05$) (図 4)。

4. 排尿回数

A 群の時間帯別の排尿回数は, 「6 ~ 14 時」で

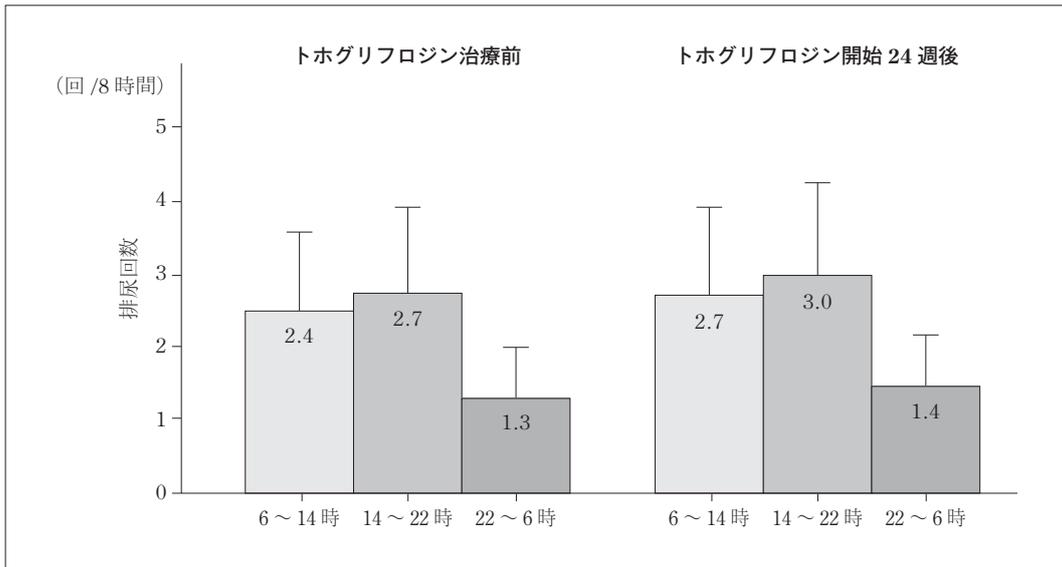


図 5-1 時間帯別の排尿回数 (A 群 138 例)

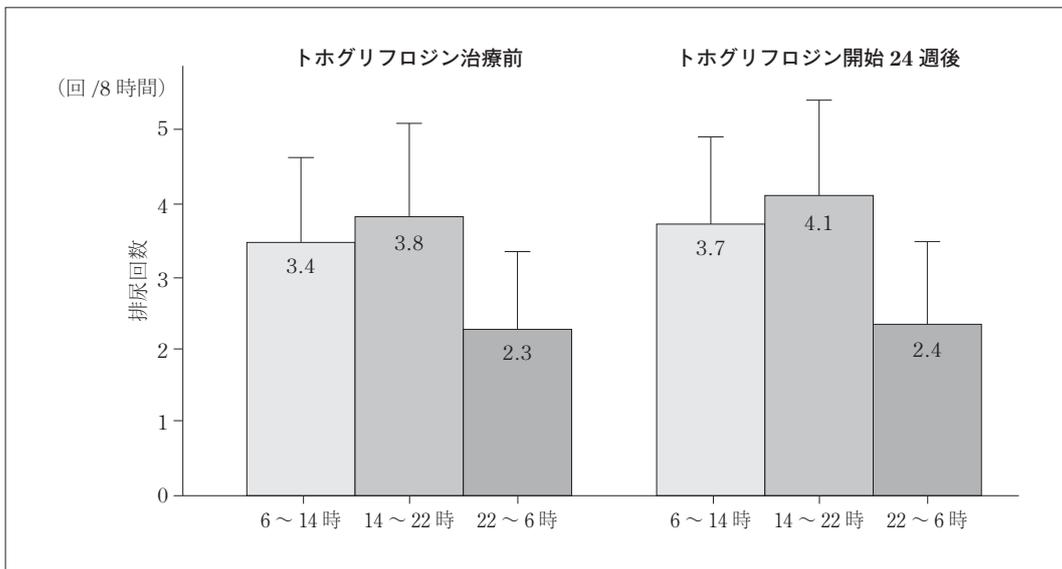


図 5-2 時間帯別の排尿回数 (B 群 76 例)

2.4 ± 1.2 回から 2.7 ± 1.4 回, 「14 ~ 22 時」で 2.7 ± 1.3 回から 3.0 ± 1.3 回, 「22 ~ 6 時」で 1.3 ± 0.8 回から 1.4 ± 0.8 回と, それぞれ増加した。B 群では, 「6 ~ 14 時」で 3.4 ± 1.3 回から 3.7 ± 1.3 回, 「14 ~ 22 時」で 3.8 ± 1.4 回から 4.1 ± 1.5 回, 「22 ~ 6 時」で 2.3 ± 1.0 回から 2.4 ± 1.1 回と, A 群と同様に増加が認められた (図 5)。B 群は A 群に比し, トホグリフロジン治療開始前よりいずれの時間帯の排尿回数も多かったが, 治療前後の回数増加の度合い (変化量) は両群とも変わらず, また, とくに夜間 (22 ~ 6 時) の増加は大きなものではなかった。

5. 安全性

薬剤投与期間において, A 群で 5 例, B 群で 13 例が薬剤の投与を中断した。中断理由は, A 群では頻尿・多尿 (4 例), 性器感染症 (1 例), B 群では頻尿・多尿 (10 例), 尿路感染症 (2 例), 性器感染症 (1 例) であった。その他の有害事象は確認されなかった。

考 察

SGLT2 阻害薬は近位尿細管での糖取り込みを阻害して尿中への糖排泄を促すことで, 血糖低下作用を発揮する薬剤である⁴⁾。このため SGLT2 阻害薬

は利尿作用を有し、その副作用として多尿・頻尿が挙げられている。SGLT2阻害薬はその登場以降、日本糖尿病学会からの「糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」⁵⁾や、日本腎臓学会からの「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」⁶⁾が公表されており、安全性に対する注意喚起がなされている。“Recommendation”で注意喚起されるSGLT2阻害薬の副作用は、尿路・性器感染症に加え、重症低血糖、ケトアシドーシス、脳梗塞、全身性皮疹等の重篤なものであるが、実地医家として糖尿病診療を継続するにあたりネックとなるのは、患者が容易に自覚できる副作用である。とくにSGLT2阻害薬においては、尿量・排尿回数の増加が患者の治療継続意欲を削ぐ大きなものとなる。SGLT2阻害薬で治療を受けた766例を対象に、SGLT2阻害薬の中止に関連する因子を検討したデータベース研究では、中止の最も多い要因は頻尿(19.6%)であったと報告されている⁷⁾。

糖尿病患者では、尿中の糖による浸透圧利尿が働き夜間頻尿を起こしやすいうえ、加齢に伴う膀胱の収縮力の低下や、前立腺肥大症の合併・進展に伴った頻尿も進むことから、夜間頻尿をはじめとする排尿に関する訴えは多くみられる⁸⁾。したがって、直接的にQOLを低下させる夜間の頻尿や睡眠の質の低下に対しては患者も過敏になっており、泌尿器疾患を合併する2型糖尿病患者へのSGLT2阻害薬の導入に際しては、患者への説明に慎重とならざるを得ない。

本邦で上市されているSGLT2阻害薬の中でトホグリフロジン(デベルザ[®]20mg錠)は、他のSGLT2阻害薬に比していくつかのアドバンテージを有する³⁾。まず、SGLT1に対するSGLT2の選択性が高いことから、SGLT1による代償的なブドウ糖の再吸収が維持されることで重篤な低血糖を来しにくく、より安全に使用できるSGLT2阻害薬として位置づけられる。また、トホグリフロジンの血中半減期は5.4時間と他のSGLT2阻害薬よりも短いため、夜間排尿回数が少ないことが報告されている⁸⁾⁹⁾。著者は、入院中の2型糖尿病患者36例に対し、トホグリフロジン20mgを追加投与し、10日間での尿量の変化について検討し、報告しているが¹⁰⁾、トホグリフロジン投与後に尿量は増加したも

の、時間帯別の尿量変化量は「5～13時」が234mL、「13～21時」が224mLの増加であったのに対し、「21～5時」は133mLの増加と、日中よりも少なかった。また、1日当たりの排尿回数も同様の傾向で、「5～13時」が1.1回、「13～21時」が1.1回の増加であったのに対し、「21～5時」では0.6回の増加にとどまっていた。

泌尿器疾患患者では、夜間の頻尿を訴えることが多い。今回の検討でも、泌尿器疾患非合併群でのトホグリフロジン治療の継続率は96.5%であったのに対し、泌尿器疾患合併群では85.4%と、10%ほど低い継続率であった。しかしながら、今回の検討では、泌尿器疾患を合併していても、日中と比べて夜間就寝中の排尿回数増加は顕著ではなく、トホグリフロジンの半減期が短いという特徴は、併存疾患の有無に関係なく反映されていた。また、トホグリフロジンの血糖、体重の低下作用についても、泌尿器疾患合併例でも非合併例に遜色はなく、泌尿器疾患合併2型糖尿病患者への忍容性が高いSGLT2阻害薬であることが確認された。本結果の治療継続率から、合併症の程度にもよるが、泌尿器疾患合併2型糖尿病においてもSGLT2阻害薬使用を検討する価値があると考ええる。

医師は、安全面に留意するばかりに、SGLT2阻害薬服用患者に対して、頻尿や低血糖、シックデイ等、ネガティブな情報を聴取しがちである。著者らの診療科では重篤な心不全患者を診ることは少ないが、当該症例に対しては、息切れ等のいわゆる心不全症状の軽減がみられないかについても、積極的に尋ねることにしている。患者が自覚しやすい症状について軽減が認められた場合は、それをエビデンスと照合しつつ、SGLT2阻害薬の、血糖値のみではないポジティブな作用についての情報を患者と共有することが治療継続の一助となり、さらにはトータルな意味での患者の長期予後に資する治療につながると考える。

ま と め

SGLT2阻害薬トホグリフロジン(デベルザ[®]20mg錠)を、泌尿器疾患合併例を含む2型糖尿病患者に投与し、血糖値等への効果と排尿回数に対する影響について検討した。

泌尿器疾患合併2型糖尿病患者に対するトホグリ

フロジンの血糖低下作用は泌尿器疾患非合併例と遜色なく、また日中と比べ夜間の排尿回数増加も顕著ではないため、忍容性があることが確認された。このような具体的なデータを患者に提示することはSGLT2阻害薬の治療継続の一助となると考えている。

COI 開示

著者（大工原裕之）は、本稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業として、日本イーライリリー株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、興和株式会社より講演料を受けている。また、本稿の雑誌掲載にあたり、興和株式会社の支援を受けた。

本稿の内容は、第120回日本内科学会講演会（東京）（2023年4月16日）で発表した。

文 献

- 1) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 他; 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会: コンセンサスステートメント—2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム. 糖尿病 **65**: 419-34, 2022.
- 2) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 他; 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会: コンセンサスステートメント—2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (第2版). 糖尿病 **66**: 715-33, 2023.
- 3) 江藤一弘: SGLT2阻害薬の特徴を考察する. 医学と薬学 **71**: 2065-74, 2014.
- 4) 金井好克: SGLT2阻害薬の有効性を薬理学の観点から考える. 医学と薬学 **71**: 867-76, 2014.
- 5) 日本糖尿病学会 SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会: 糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation (2022年7月26日改訂 第6版). <http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf>
- 6) 深水 圭, 他; 「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」作成委員会: CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation (2022年11月29日策定). https://jsn.or.jp/medic/data/SGLT2_recommendation20221129.pdf
- 7) Saijo Y, Okada H, Hata S, et al: Reasons for Discontinuing Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Diabetes in Real-World Settings: The KAMOGAWA-A Study. J Clin Med **12**: 6993, 2023.
- 8) 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 **64**: 995-1005, 2017.
- 9) 川口祐司, 羽鹿由里子, 蘆田成美, 他: 2型糖尿病患者におけるトホグリフロジンとエンパグリフロジンの有効性と安全性の比較検討—FGMを用いたクロスオーバー・パイロット研究—. 新薬と臨床 **72**: 551-61, 2023.
- 10) 大工原裕之: SGLT2阻害薬投与前後の血糖ならびに尿量変化について. 診療と新薬 **54**: 25-8, 2017.