

選択的 SGLT2 阻害剤ダパグリフロジンを投与した65歳未満 2 型糖尿病患者における有効性と安全性について

なが み はる ひこ
長 見 晴 彦

キーワード：2 型糖尿病，ダパグリフロジン，肥満，体重減少，運動，食事療法

要 旨

当院に外来通院中の65歳未満の2型糖尿病患者のうち血糖コントロール不十分な症例に対してダパグリフロジンを追加投与し観察期間が36週間以上を経過した12症例を対象としダパグリフロジンの有効性，安全性，副作用について検討した。ダパグリフロジン投与患者は12例（男性8例，女性4例）で投与開始時の平均年齢は51.8歳，平均罹病期間は7.7年，平均体重は89.8 kgであった。血中 HbA1c 値はダパグリフロジン投与前8.6%±0.9%から投与後1ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，9ヶ月後にそれぞれ7.9±0.8%，7.4±0.7%，7.1±0.9%，6.8±0.6%と有意に（ $P < 0.05$ ）低下した。平均体重は投与前89.8 kgから投与後1ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，9ヶ月後に86.9±7.1 kg，84.6±9.8 kg，82.8±5.8 kg，79.8±8.0 kgと有意に（ $P < 0.05$ ）低下した。ダパグリフロジン投与後のヘマトクリット値は投与前44.5%±1.6%から1ヶ月後45.1%±0.7%，3ヶ月後44.9%±0.8%，6ヶ月後44.6%±1.0%，9ヶ月後に44.5%±0.8%と推移し大きな変化は認めなかった。またダパグリフロジン投与中の副作用として軽度な口渇，頻尿は認めたが尿路感染，湿疹は認めなかった。2型肥満型糖尿病患者においてダパグリフロジンは耐糖能改善のみならず患者の運動療法，食事療法に対してモチベーションを向上させる事から治療の選択肢として考慮する価値はあると思われる。

はじめに

糖尿病患者は本邦で増加の一途をたどり，最近

の報告では予備軍含めて2050万人が糖尿病の疑いがあるとされている¹⁾。日本糖尿病データマネジメント (JDDM) における国内2型糖尿病患者のデータベース解析によれば平均 HbA1c 値は年々低下しているが，逆に平均 BMI は年々増加し2015年には25 kg/m²を越えたとしている。この

Haruhiko NAGAMI

長見クリニック

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

事は既存治療において血糖コントロール管理自体は向上しているものの、肥満に対して効果的な治療法がない現実を示唆している²⁾。これまで国内で使用可能であった経口血糖降下薬はSU薬、チアゾリジン誘導体、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害薬の6種類であったが、2014年から新規作用機序の経口血糖降下薬としてSGLT2 (sodium-dependent glucose cotransporter 2) 阻害薬が使用可能となった。

SGLT2阻害薬は腎臓の近位尿細管に局在するナトリウム・グルコース共輸送体SGLT2の選択的阻害により、尿細管における糖再吸収抑制により尿糖排泄を促進させる薬剤である³⁾。そのなかでダパグリフロジンは世界で最初に発売されたSGLT2阻害薬であり、海外および国内の臨床試験において確実な血糖低下作用と体重減少作用が確認されているが、本邦の実臨床における使用経験の報告は少ない。新規作用機序を有する治療薬の有効性・安全性を検証する目的に今回、当院外来通院中の65歳未満の2型糖尿病患者で従来治療において血糖コントロールが不十分な患者を対象にSGLT2阻害剤ダパグリフロジンの有効性と安全性を検討したので報告する。

対象と方法

当院に外来通院中の2型糖尿病患者のうち血糖コントロール不十分なためダパグリフロジンを投与し観察期間が36週以上を経過した12例を対象とした。対象患者は12例 (男性：8例，女性：4例) で、平均年齢は51.8歳であり、平均罹病期間は7.7年、平均体重は89.8 kg、平均BMIは31.5、平均血中HbA1c値は8.6%、血中ヘマトクリット値は44.5%であった。全症例の患者背景を表1に示す。

表 1

患者12症例の背景を示す。

患者背景 (12名)	
項目	Mean±SD
年齢<歳>	51.8±6.9
性別<男/女>	8 / 4
糖尿病罹病歴<年>	7.7±1.08
体重<kg>	89.8±12.2
BMI<kg/m ² >	31.5±2.41
HbA1c<%>	8.6±1.6
空腹時血糖値<mg/dl>	139.7±3.1
収縮期血圧<mmHg>	143.3±3.0
拡張期血圧<mmHg>	72.9±1.4

表 2

12症例のダパグリフロジン投与前の糖尿病治療薬を示す。

ダパグリフロジン投与前使用薬剤			
スルホニルウレア剤	8例	グリセリド	6例
		グリクワド	1例
		グリベンクラミド	1例
DPP-4阻害剤	5例	シタグリブチン	3例
		ビルタグリブチン	1例
		リナグリブチン	1例
インスリン	2例	ヒューマログMix	1例
		ランタス	2例
メトホルミン塩酸塩	2例	メトグルコ	2例
α -グルコシダーゼ阻害剤	7例	ホクグリボース	7例

これら12症例に対して従来の治療に加えダパグリフロジン5 mg 錠を1日1回経口にて追加投与した。ダパグリフロジン投与期間中、併用薬については血糖コントロールの状況に応じて適宜増減した。なおダパグリフロジン投与前の治療薬を表2に示す。12症例について、ダパグリフロジン投与開始後から投与後9ヶ月に亘り本剤の有効性、安全性について検討した。数値はすべてmean±SDで表示し統計解析はt検定を用い、 $p < 0.05$ を有

意差ありとした。

結 果

血中 HbA1c 値はダパグリフロジン投与前8.6% ±0.9%から1ヶ月後, 3ヶ月後, 6ヶ月後, 9ヶ月後に7.9±0.8%, 7.4±0.7%, 7.1±0.9%, 6.8±0.6%と有意に (P<0.05) 低下した (図1)。平均体重はダパグリフロジンを投与前には89.8±8.2 kg から1ヶ月後, 3ヶ月後, 6ヶ月後, 9ヶ月後に86.9±7.1 kg, 84.6±9.8 kg, 82.8±5.8 kg, 79.8±8.0 kg と有意に (P<0.05) 低下した (図1)。ダパグリフロジン投与後のヘマトクリット値は投与前44.5%±1.6%から1ヶ月後45.1%±0.7%とやや上昇し以後3ヶ月後44.9%±0.9%, 6ヶ月後44.6%±1.0%, 9ヶ月後に44.5%±0.8%と推移した。肝機能, 脂質, 腎機能, 尿酸, 尿検査についての変化はなかった。

以下に典型的な3症例を呈示する。

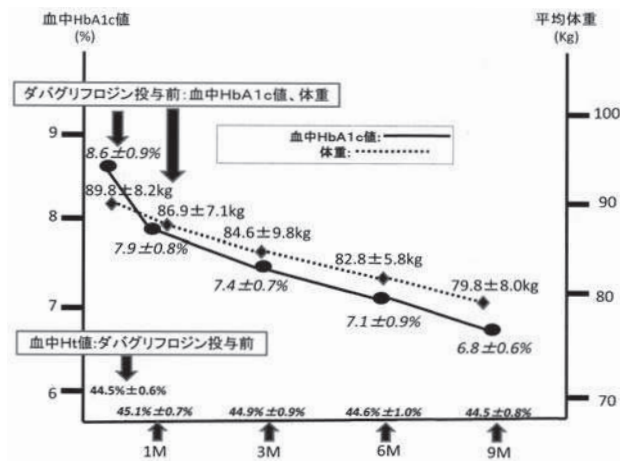


図1

血中 HbA1c 値 (実線) はダパグリフロジン投与前8.6% ±0.9%から1ヶ月後, 3ヶ月後, 6ヶ月後, 9ヶ月後に7.9±0.8%, 7.4±0.7%, 7.1±0.9%, 6.8±0.6%と有意に (P<0.05) 低下した。平均体重 (点線) はダパグリフロジンを投与前には89.8±8.2 kg から1ヶ月後, 3ヶ月後, 6ヶ月後, 9ヶ月後に86.9±7.1 kg, 84.6±9.8 kg, 82.8±5.8 kg, 79.8±8.0 kg と有意に (P<0.05) 低下した。

〈症例1〉

43歳, 男性, 高血圧症, 脂質異常症, 高尿酸血症を合併し身長 165 cm, 体重 109 kg, BMI 40.0であった。糖尿病罹病期間約5年で糖尿病治療薬はボグリボース0.9 mg/日, グリメピリド3 mg/日, シタグリプチン50 mg/日であり食事・運動療法とともに薬物治療を実施していたが, 血中 HbA1c 値は8.9%と高値であり, ボグリボース投与を中止しダパグリフロジン5 mg/日への切り替え投与を開始した。その結果, 投与1ヶ月目に体重は6.4 kg減少し, 血中 HbA1c 値は1.4%低下し, 投与6ヶ月目には体重は12.2 kg減少し, 血中 HbA1c 値は2.4%低下し, 投与9ヶ月目においても体重, 血中 HbA1c 値も投与6ヶ月時の値とほぼ同様に維持されていた。また本症例の場合は体重減少による糖尿病への治療意欲の向上も得られた (図2)。

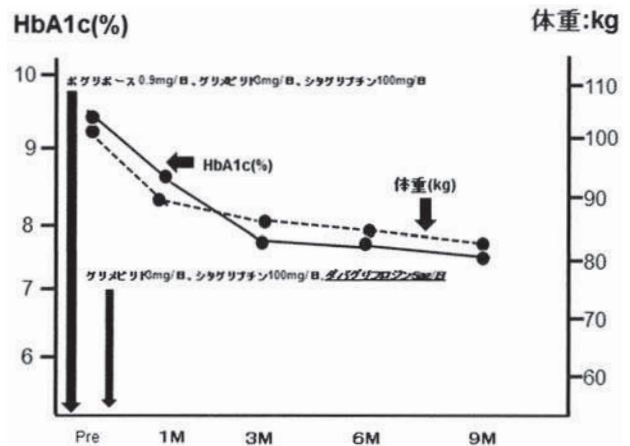


図2

症例1 43歳, 男性, 高血圧症, 脂質異常症, 高尿酸血症を合併し身長 165 cm, 体重 109 kg, BMI 40.0におけるボグリボース0.9 mg/日, グリメピリド3 mg/日, シタグリプチン50 mg/日の治療からボグリボース投与を中止しダパグリフロジン5 mg/日に切り替え投与を開始した9ヶ月目までの血中 HbA1c 値, 体重変化の経過を示す。

〈症例2〉

60歳女性，高血圧症，脂質異常症を合併し，身長164 cm，体重86 kg，BMI 37.0であり，糖尿病罹病期間約4年で糖尿病治療薬はインスリン：グラルギン12単位，メトホルミン750 mg/日，シタグリプチン50 mg/日であり本症例は血中HbA1c値が9.2%と高値を示していたために早急に糖毒性を解除する必要があった。インスリン投与量を増やすことも考慮したが，BMI高値のためインスリン増量による体重増加によって惹起されるインスリン抵抗性の上昇という悪循環も懸念されたためダパグリフロジン5 mgの追加投与を開始した。ダパグリフロジン投与開始後1ヶ月で血中HbA1c値が8.3%，体重は80.4 kgとなり，投与開始後9ヶ月目には血中HbA1c値は7.2%，体重は71.2 kgに低下し，さらにインスリン投与も不要となり，メトホルミン750 mgとダパグリフロジン5 mgのみで良好な結果を現在得ている。糖毒性による悪循環を断つ手段として，インスリンの増量ではなく，インスリン減量とともにダパグリフロジン併用を開始する方法も有用であることが示唆された症例であった。

〈症例3〉

本症例は今回の12症例に含まれていない症例であるが，非常に興味深い経過を辿ったので報告する。52歳男性，身長168 cm，体重68.5 kg（当院来院2ヶ月前の体重は89 kg），合併症は高血圧症である。糖尿病罹病期間は不明であるが来院時血中HbA1c値は15.1%，血糖値は543 mg/dlであったため直ちに専門病院への入院を家人とともに説得するも頑なに拒否され，当院で治療開始することになった。投与した糖尿病治療薬はインスリン：グラルギン20単位/日，ヒュマミリロックス16単位/日，シタグリプチン50 mg/日，ダパ

グリフロジン5 mg/日で開始した。投与開始後1ヶ月で血中HbA1c値は10.5%に低下し，体重は63.2 kgと増加した。投与開始後3ヶ月目には血中HbA1c値は6.5%まで低下し，体重は74.5 kgと増加し，この段階でインスリンは不要となりシタグリプチン50 mg/日とダパグリフロジン5 mg/日のみで治療を行ない9ヶ月目には血中HbA1c値は5.5%，体重は86 kgへと推移した。本症例の場合は糖毒性による悪循環を断つ手段として，インスリン治療に加えて，ダパグリフロジンを併用する事により糖代謝の正常化までの時間短縮とインスリン欠乏状態による異化進行から，同化作用への転換により体重の正常化が得られた症例であったと考えられる（図3）。

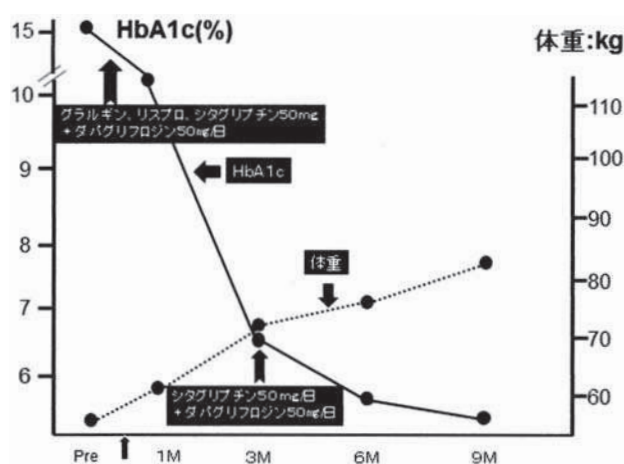


図3

症例3の52歳男性，身長168 cm，体重58.5 kg（当院来院2ヶ月前の体重は89 kg）の経過を示す。糖尿病治療薬はインスリン：グラルギン20単位/日，ヒュマミリロックス16単位/日，シタグリプチン50 mg/日，ダパグリフロジン5 mg/日で開始した。投与開始後1ヶ月で血中HbA1c値は10.5%に低下し，体重は63.2 kgと増加した。投与開始後3ヶ月目には血中HbA1c値は6.5%まで低下し，体重は74.5 kgと増加し，この段階でインスリンは不要となりシタグリプチン50 mg/日とダパグリフロジン5 mg/日のみで治療を行ない，9ヶ月目には血中HbA1c値は5.5%，体重は86 kgとなった。

考 察

今回、65歳未満の肥満型2型糖尿病患者12例に選択的SGLT2阻害薬ダパグリフロジンを追加投与し9ヶ月間の臨床経過、検査値を追跡解析した。その結果は血中HbA1c値の有意な低下(-1.8%, $p < 0.05$)と体重の有意な減少(-10.0 kg, $p < 0.05$)を確認できた。

この結果は、日本人2型糖尿病患者に対してダパグリフロジンを投与した国内第3相臨床試験の成績と一致しており study world と real world の結果が一致した結果であると推測される。

今回、具体的に3症例を提示したが症例1, 2はダパグリフロジンにより血中HbA1c値と肥満が著明に改善した。肥満を伴う2型糖尿病では、患者自身が食事・運動療法に努めてはいるもの思うように体重が減少しない場合も多く、インスリン分泌促進系薬剤やインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンを投与すれば、さらに体重が増えるという悪循環に陥ることも多い。それに対しSGLT2阻害薬はインスリン分泌能に依存せずに血糖値と肥満を是正できることが大きな利点であり、体重が減少すればインスリン抵抗性も改善される事によりそれまで投与していた薬剤の作用も増強することが期待できる。

副作用に関しては、臨床試験で認められた生殖器感染・尿路感染は今回の12症例では皆無であり、頻尿、口渴がある頻度で認められたが1日500 ml以上の水分補給増量の重要性を患者に説明し特に大きな問題には至らなかった。また尿量増加に伴う脱水症状などの副作用もなく血中ヘマトクリット値も基準値以内で推移していた。しかし日常診療においては血中ヘマトクリット値の定期的評価は脱水予測のためには重要である。

一方、インスリン分泌促進薬やインスリン製剤

とSGLT2阻害薬との併用によって低血糖が増加する懸念もあるが、インスリン製剤やSU薬が投与されていた患者では前薬の減量が可能になった症例も多く(7例/12例)、低血糖症状は認めなかった。海外におけるダパグリフロジンとインスリン併用試験ではインスリン投与量を減量した上でダパグリフロジンを併用することで、低血糖を回避しながら血中HbA1c値を有意に低下させたとの報告もあり⁴⁾、インスリン投与量の調整は患者の病態に応じてなされるべきである。

特に今回の症例3のように明らかに入院が必要であっても患者の入院治療に対する固辞により外来で治療せざるを得ない症例も一般診療では遭遇することもある。今回の症例3の場合はインスリン製剤使用と同時にダパグリフロジンによる糖毒性の急激な解除による膵β細胞の保護作用によって自己インスリン分泌能が早期に回復した可能性が推測され、比較的短期間にインスリンから離脱できたものと推測される。従って糖尿病状態の悪化例ほどSGLT2阻害薬による尿中糖排泄量が多く、早期の糖毒性解除による耐糖能の改善が期待できるものと考えられる。

またこれまでSGLT2阻害薬の副作用について、皮疹が指摘されているが、今回の13症例では皮膚関連の副作用は1例もなかった。皮疹については本邦ではSGLT2阻害薬内服による脱水が関与しているとの指摘がある。即ち、SGLT2阻害剤投与によって角層水分が減少し他部位での代償の皮膚水分の上昇が汗疹となって皮疹形成となる事が推測されている。

以上、SGLT2阻害剤ダパグリフロジンの有用性、安全性について、9ヶ月間の後方視的観察研究の結果を示し、ダパグリフロジン投与により、体重減少効果および血中HbA1c値の改善効果を確認した。ダパグリフロジンはインスリンを介さ

ない血糖降下薬であり、過剰摂取した余分な糖の体外排出により糖毒性を解除できる薬剤である。従来の治療法ではインスリンにより糖毒性を解除しようとしても、インスリンによる脂肪蓄積による体重増加やインスリン抵抗性の上昇も少なくなかった。それに対してSGLT2阻害薬は、血中の過剰なグルコースを体外に排出することで糖毒性を解除できる唯一の薬剤であり、血中のグルコースを体内に蓄積して糖毒性を解除する従来薬（インスリンやSU薬）とは違う作用で糖毒性が解除できる。また症例3の様に膵β細胞疲弊により異化進行症例においてもインスリンと同時にダパグリフロジン投与により急激な糖毒性の解除によってインスリン抵抗性の是正による同化が進行し血中HbA1c値の低下と体重増加が得られ膵β細胞のインスリン分泌能が急速に改善したと推測された症例もある事は注目すべき点である。

一方、低血糖、脱水、尿路感染症等の副作用は患者指導を徹底したことにより完全に抑制し得た。著者が既報⁹⁾した高齢者2型糖尿病患者への投与によるSGLT2阻害薬の体重減少効果は患者のインスリン抵抗性改善効果のみならず、患者の治療意欲の向上へつながった点は今回の若、壮年層症例においても同様に実感できた。

SGLT2阻害薬は発売当初からそのbenefitよりもriskのみが強調される事が多く、一般臨床医はその使用にあたり極めて慎重にならざるを得ないのが現状である。SGLT2阻害剤は単独投与では低血糖をきたしにくい但他的血糖降下薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン製剤）を投与中の患者に本剤を併用する場合には、低血糖を起こす可能性が高くなることも事実である。またSGLT2阻害剤では、利尿作用により多尿、頻尿がみられ体液量減少を起こしやすい環境下になり易く、脱水による熱中

症、糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、心筋梗塞や脳梗塞などの誘発には注意を要する。またSGLT2阻害剤は体重減少効果を有しており⁶⁾、この体重減少は、主に脂肪量の減少が寄与するが、高齢者も含めて壮年層においても筋肉量減少による筋力低下には注意が必要である。このため痩せ型患者へのSGLT2阻害剤の投与は禁忌である。しかしSGLT2阻害剤には膵β細胞保護作用、腎保護作用、心保護作用もあることから、個々の患者のBMI、内臓脂肪量、骨格筋量、腎機能、肝機能、合併症の有無、糖尿病の病態、血糖コントロール状況など、患者背景を十分に配慮したうえで処方をするれば今後需要が増す薬剤と考えられる⁷⁻⁸⁾。

臨床使用されてから約50年を経過したSU剤をはじめ他種の糖尿病薬においても現在でも副作用が全くないわけではなく、日常臨床において常に細心の注意をもって処方されている事を鑑みれば発売されて1年経過したSGLT2阻害剤の副作用が他剤に比べて凌駕している訳でもなく、処方が過度に抑制されている現状は徐々に打開されなければならないと考える。

耐糖能低下は糖尿病細小血管症や大血管症などの合併症や足病変、歯周病、骨粗鬆症など糖尿病関連疾患の頻度を増加・進展させる危険因子であり、血糖値、体重、血圧、脂質などの適切な管理、他疾患の管理、食生活、運動量の維持などにも配慮が必要であり、その治療薬の一つとしてSGLT2阻害剤も選択肢の一つとして考慮されるべきと考える。また今後の研究課題として、糖尿病罹病期間、重症度、腎機能、年齢別にみたSGLT2阻害剤の作用強度や臓器保護作用についても研究されるべき薬剤と考える。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成24年度国民健康・栄養調査：
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h24-houkoku.html>
- 2) 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM)：<http://jddm.jp/data/index.html>
- 3) Baily CJ et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 375(9733): 2223-2233, 2010
- 4) Wildding JP et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 32(9): 1656-1662, 2009
- 5) 長見晴彦. 高齢者(65歳以上) 2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの使用経験—その効果, 安全性, 副作用の観点からの検討—. *医学と薬学*. 72(4)731-745, 2015
- 6) 石川 雅. 選択的 SGLT2 阻害剤ダパグリフロジンを投与した日本人 2 型糖尿病57例における有効性と安全性. *医学と薬学*72(2)299-306, 2015
- 7) 小川大輔. SGLT2 阻害剤ダパグリフロジンに対する期待. *医学と薬学*72(1)81-89, 2015
- 8) Kaku K, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 16(11): 1102-1110, 2014