



2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの 受診間非空腹時血糖値変動に対する作用

松本善太郎¹⁾ / 山岸昌一²⁾

● 要約

選択的 SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンは、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、空腹時血糖値および食後血糖値の低下に伴う HbA1c の改善作用が確認されている。近年、75 g ブドウ糖負荷試験における 2 時間値血糖の上昇や食後の過血糖が、耐糖能障害や 2 型糖尿病の心血管イベントリスクに関わることが報告されてきた。また、血糖値変動が、内皮障害を引き起こすことも知られている。日に 3 度食事をとる日常生活においては、厳密な意味で空腹時に相当する時間帯は 6 時間ほどで、1 日の大部分は非空腹時（食後）の状況にあると言える。このことは、非空腹時血糖値変動が、内皮障害や心血管イベントリスクに関わる可能性を示唆している。今回我々は、従来治療薬にて血糖コントロールが不十分である 2 型糖尿病患者 34 例を対象に、ルセオグリフロジンを追加投与することで、非空腹時血糖値、HbA1c および受診間非空腹時血糖値変動がどのような推移を示すかについて検討を行った。その結果、いずれの指標もルセオグリフロジンの投与により、有意に改善することが明らかとなった。以上より、ルセオグリフロジンの追加投与は、血糖値のみならず、受診間非空腹時血糖値変動を抑えることで、2 型糖尿病患者の血管障害に保護的に働く可能性が推定される。

はじめに

Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) は、腎臓の近位尿細管に発現し、糸球体で濾過されたグルコースのうち、約 90% の再吸収を担う輸送体である¹⁾²⁾。2 型糖尿病では、高インスリン血症などにより SGLT2 の発現が亢進することが示されており、近位尿細管におけるグルコースの再吸収が高まり、高血糖が維持される³⁾。したがって、SGLT2 阻害は、2 型糖尿病患者の治療標的の一つだと言える。実際、ルセオグリフロジンをはじめとする SGLT2 阻害薬は、SGLT2 を選択的に阻害することにより、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄させ、血糖降下作用を示すことが報告されている⁴⁾。

SGLT2 阻害薬は、インスリン非依存的に作用することから、膵β細胞の機能低下やインスリン抵抗性を併せ持つ 2 型糖尿病患者においても、血糖値を確実に低下させうる薬剤である。また、SGLT2 阻害薬により、グルコースの尿中排泄が亢進しエネルギーが失われ、浸透圧利尿により循環血液量も低下するため、体重、特に内臓脂肪が減少し、降圧効果とともに脂質異常症改善作用も認められることが示されている^{5)~7)}。さらに、選択的 SGLT2 阻害薬投与下では、SGLT1 の機能は抑制されず残存することから、単剤での低血糖リスクが低いことも明らかにされている。

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁸⁾ などの大規模臨床研究の結果から、2 型糖尿病患者に対し厳格に血糖値を管理することで細小血管合併症を抑制できることが明らかにされた。しかし、その一方で ACCORD (Action

1) 松本クリニック 内科・循環器科・リハビリテーション科

2) 久留米大学医学部糖尿病性血管合併症病態治療学

表1 患者背景

解析対象数	34
男性 (n)	25 (74%)
女性 (n)	9 (26%)
年齢	62.9 ± 10.1 歳
BMI	26.8 ± 3.3 kg/m ²
HbA1c	7.9 ± 1.5%
受診時非空腹時血糖値	198.8 ± 90.4 mg/dL
罹病期間	7.5 ± 2.9 年
高血圧症例 (n)	28 (82%)
脂質代謝異常症例 (n)	25 (74%)

to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験⁹⁾ や ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) 試験¹⁰⁾, VADT¹¹⁾ といったいくつかのハイリスクな2型糖尿病患者を対象にした臨床研究から、3～5年間の短期間の血糖コントロールの介入では心血管イベントを抑えられないことも示されている。さらに、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬による TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)¹²⁾ や SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial)¹³⁾ などの大規模臨床研究では、DPP-4 阻害薬の心血管イベントへの安全性は証明されたものの、プラセボに比べて有意に心血管イベントを抑制することは示せていない。

2015年に報告された EMPA-REG OUTCOME 試験では、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンを平均3.1年間用いることで、心血管イベントの既往がある成人2型糖尿病患者の心血管死・総死亡を減少させるという結果が示された。このことは SGLT2 阻害薬が、血糖コントロールのみならず、先に述べた高血圧や脂質・尿酸代謝異常および内臓脂肪減少効果、循環血液量低減作用などの多面的な効果を介して、イベント抑制に寄与した可能性を示唆している¹⁴⁾¹⁵⁾。

近年、75 g ブドウ糖負荷試験における2時間値血糖の上昇や食後の過血糖が、耐糖能障害や2型糖尿病の心血管イベントリスクに関わることが報告されてきた¹⁶⁾¹⁷⁾。また、血糖値変動が、内皮障害を引き起こすことも知られている¹⁸⁾。さらに、2型糖尿病に合併することの多い高血圧症¹⁹⁾²⁰⁾ では、受診間収縮期血圧変動が大きいほど脳卒中と心疾患の発

表2 ルセオグリフロジン投与前の併用糖尿病治療薬の背景

併用糖尿病治療薬	34 (100%)
DPP-4 阻害薬	32 (94%)
メトホルミン	18 (53%)
持効型インスリン (ランタス [®])	12 (35%)
超速効型インスリン (アピドラ [®])	11 (32%)

併用糖尿病治療薬 組み合わせ	34 (100%)
DPP-4 阻害薬 単独	10 (29%)
メトホルミン 単独	1 (3%)
インスリン製剤 単独	1 (3%)
DPP-4 阻害薬+メトホルミン	11 (32%)
DPP-4 阻害薬+インスリン製剤	5 (15%)
DPP-4 阻害薬+メトホルミン+インスリン製剤	6 (18%)

症が高く、総死亡のリスクが上昇すること²¹⁾²²⁾、2型糖尿病においても ADVANCE 試験のサブ解析で受診間空腹時血糖値変動幅が大きくなるほど主要心血管イベントや総死亡が増加することも示されている²³⁾。日に3度食事をとる日常生活においては、厳密な意味で空腹時に相当する時間帯は6時間ほどで、1日の大部分は非空腹時(食後)の状況にあると言える。このことは、非空腹時血糖値変動も内皮障害や心血管イベントリスクに関わる可能性を示唆している²⁴⁾²⁵⁾。

今回、我々は当院に受診中で従来治療にて十分に血糖コントロールができていない2型糖尿病患者を対象に、選択的 SGLT2 阻害薬の1つであるルセオグリフロジンを追加投与することで、非空腹時血糖値、HbA1c および受診間非空腹時血糖値変動などがどのような推移を示すかについて検討を行った。

対象と方法

2014年9月～2016年12月の間に松本クリニックを受診した、DPP-4 阻害薬を中心とした従来治療を受け、同意が得られた2型糖尿病患者34例を対象とした。34例の患者背景を表1に示す。また、ルセオグリフロジン投与前の併用糖尿病治療薬の背景を表2に示す。すべての患者が既に DPP-4 阻害薬を中心とした従来療法により治療されているものの、ルセオグリフロジン投与前の平均 HbA1c は 7.9%であり、必ずしも良好な血糖コントロールが得られていない患者を対象としている。

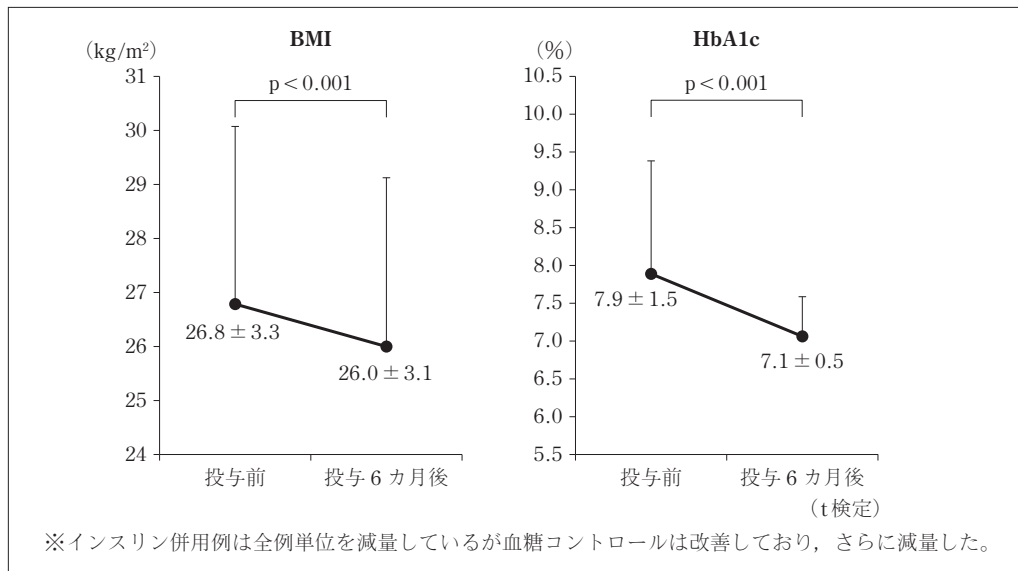


図1 BMI, HbA1c の変化

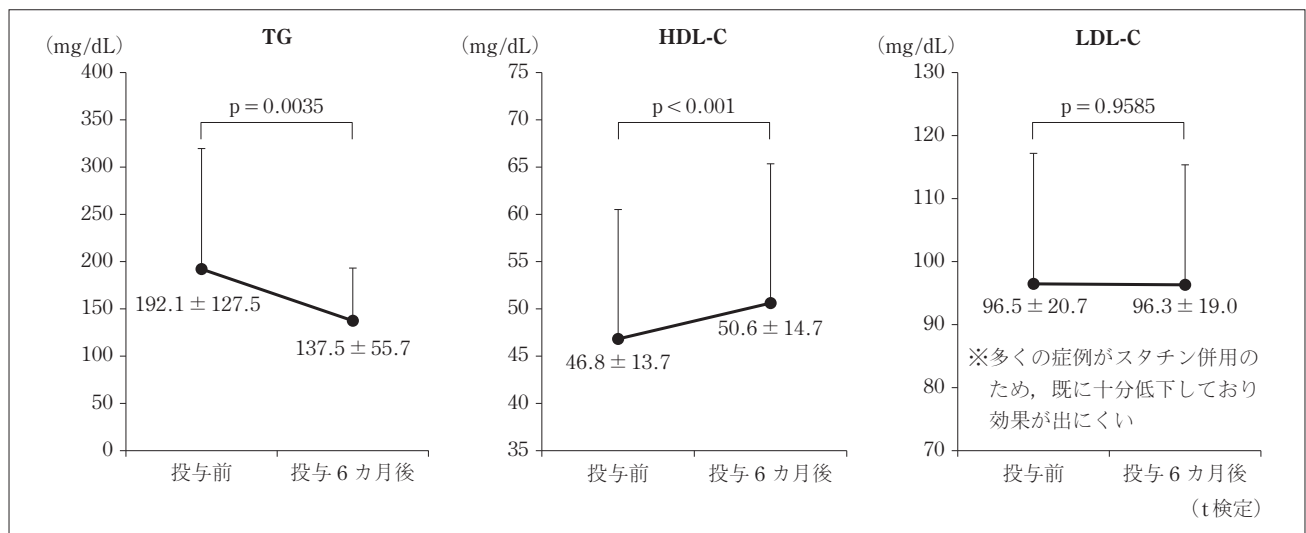


図2 脂質代謝の変化

これらの症例にルセオグリフロジン 2.5 mg (ルセフィ®錠) を 1 日 1 回追加投与し、受診間非空腹時血糖値変動などに対する効果の検討を行った。

受診間非空腹時血糖値変動に関しては、食後 4 ~ 5 時間後に受診した患者の血糖値を月に 1 度測定し、ルセオグリフロジン投与前 5 カ月間、投与後 5 カ月間の各 5 ポイントのデータを用いて受診間非空腹時血糖値変動の標準偏差 (SD) ・変動係数 (CV) を求め、t 検定により $p < 0.05$ を有意として解析した。

また、併せて BMI に対する効果・HbA1c 改善効果・脂質代謝に対する効果・C ペプチドに対する効果、非空腹時血糖値減少効果などについて、ルセ

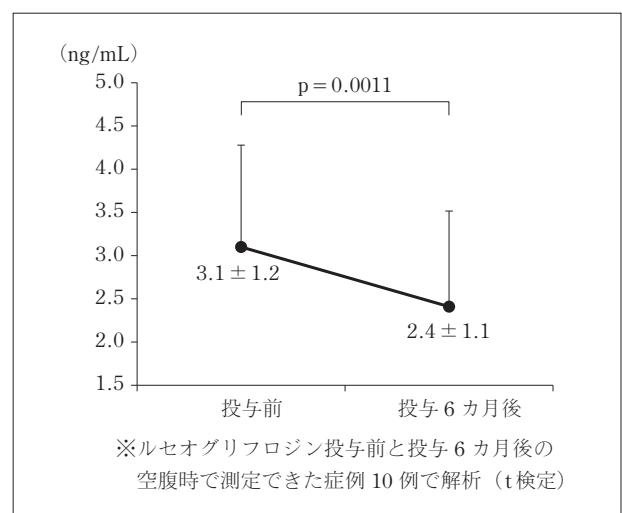


図3 C ペプチドの変化

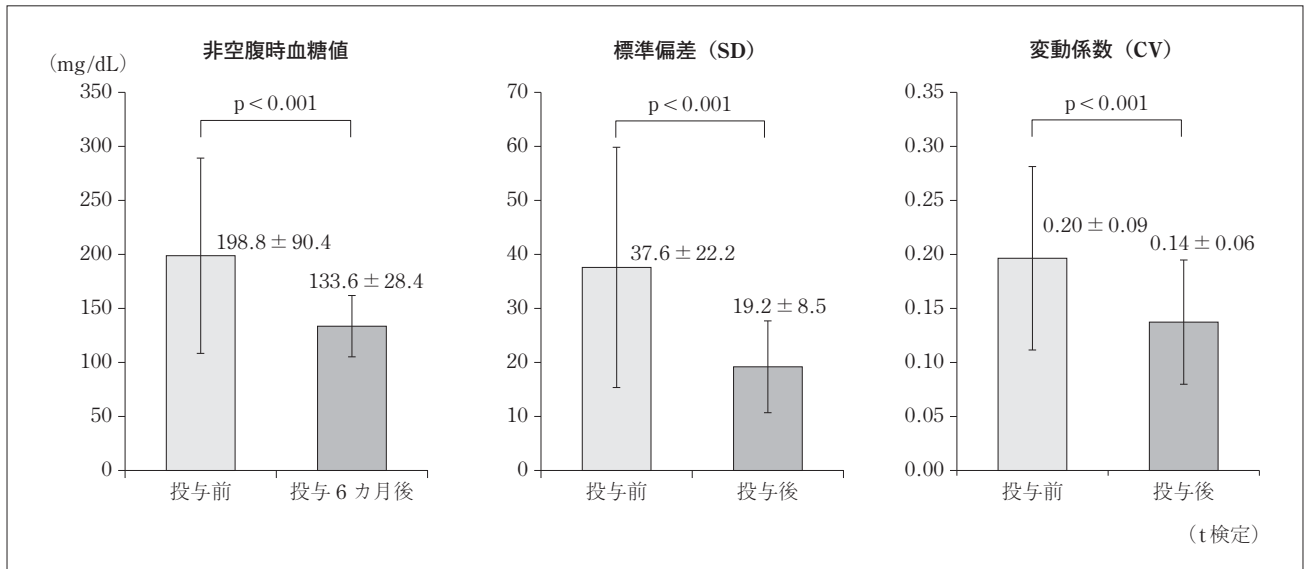


図4 受診時非空腹時血糖値変動

オグリフロジン投与前から投与6カ月後までのデータを集計し解析した。検査値の比較については対応のあるt検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とし、データについては平均±標準偏差で示した。なおCペプチドについては、非空腹時とは別に空腹時採血を追加することができた10例で検討した。

なお、本剤の「禁忌」症例ならびに「慎重投与」と考えられる症例など、本剤の投与に適さないと考えられる患者は対象から除外した。

結 果

1) BMI に対する効果

図1にBMIに対する効果を示した。「全例」において投与前 $26.8 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ であったBMIは、投与6カ月後には $26.0 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ へと有意($p < 0.001$)に低下した。

2) HbA1c 改善効果

図1にHbA1c改善効果に対する効果について、「全例」で示した。「全例」において投与前 $7.9 \pm 1.5\%$ であったHbA1cは、投与6カ月後には $7.1 \pm 0.5\%$ へと有意($p < 0.001$)に低下していた。

3) 脂質代謝に対する効果

図2に脂質代謝に対する効果について、「全例」で示した。中性脂肪(TG)に関しては「全例」において投与前 $192.1 \pm 127.5 \text{ mg/dL}$ であったが、投与6カ月後には $137.5 \pm 55.7 \text{ mg/dL}$ へと有意($p < 0.0035$)に低下していた。HDLコレステロール

(HDL-C)に関しては「全例」において投与前 $46.8 \pm 13.7 \text{ mg/dL}$ であったが、投与6カ月後には $50.6 \pm 14.7 \text{ mg/dL}$ へと有意($p < 0.001$)に増加していた。LDLコレステロール(LDL-C)に関しては、多くの症例がスタチンを併用していたため、既に十分に低下しており効果が出にくいため、投与前 $96.5 \pm 20.7 \text{ mg/dL}$ から投与6カ月後 $96.3 \pm 19.0 \text{ mg/dL}$ ($p = 0.9585$)と有意な減少は見られなかった。

4) Cペプチドに対する効果

図3にCペプチドに対する効果については投与前と投与6カ月後の空腹時で測定できた10例で解析を行った結果を示した($n = 10$; 66.1 ± 9.0 歳)。Cペプチドに関しては、投与前 $3.1 \pm 1.2 \text{ ng/mL}$ であったが、投与6カ月後には $2.4 \pm 1.1 \text{ ng/mL}$ へと有意($p < 0.0011$)に低下した。

5) 受診間非空腹時血糖値変動に対する効果

図4に受診間非空腹時血糖値変動に対する効果について、「全例」($n = 34$; 62.9 ± 10.1 歳)で示した。「全例」において投与前 37.6 ± 22.2 であった標準偏差(SD)が、投与後には 19.2 ± 8.5 へと有意($p < 0.001$)に低下していた(図4中央)。同様に変動係数(CV)においても、「全例」において投与前 0.20 ± 0.09 であったが、投与後には 0.14 ± 0.06 へと有意($p < 0.001$)に低下し、受診間非空腹時血糖値変動幅の改善効果を示した(図4右)。また、図4左に非空腹時血糖値減少効果を示した。

「全例」において投与前 198.8 ± 90.4 mg/dL であった非空腹時血糖値が、投与6カ月後には 133.6 ± 28.4 mg/dL へと有意 ($p < 0.001$) に低下していた。

考 察

選択的 SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンを追加投与することにより BMI が有意差を持って低下したことは、ルセオグリフロジンの体重減少効果を示している。インスリン依存的な血糖降下薬のみの治療では、かなり厳格な食事療法を併用しないと簡単には体重減少は望めない。ルセオグリフロジンにより、尿糖排泄促進に伴い余分なエネルギーが消費され、代償的な脂質の利用亢進が生じたことが体重減少作用、言い換えれば、内臓脂肪の減少効果につながった可能性が考えられる^{5)~7)}。さらに、インスリン抵抗性は、心血管イベントリスクに関与していることが知られている²⁶⁾。そのため、インスリン分泌を高める血糖降下薬の投与では、心血管イベントリスクを低減できない可能性があり、減量やインスリン抵抗性を改善させる治療法の有用性が示唆されている²⁷⁾。ルセオグリフロジンのインスリン非依存的な尿糖排泄促進は、Cペプチドの推移からも推測されるように体重を低下させ、インスリン抵抗性を改善させて心血管保護的に働く可能性が予想される。

中性脂肪は、空腹時のみならず非空腹時においても心血管イベントリスクに関与していることが示されている²⁸⁾²⁹⁾。したがって、ルセオグリフロジンの追加投与による非空腹時採血時の中性脂肪低下作用も、心血管イベントリスク減少に寄与するかもしれない。今回、LDL コレステロールについては、既に多くの症例でスタチン製剤が併用されていたため、ルセオグリフロジンの投与により有意な LDL コレステロール低下効果を認められなかったが、HDL コレステロールについては、スタチン製剤投与中にもかかわらず有意な上昇が認められ、抗動脈硬化作用も期待される。さらに、非空腹時血糖値も有意差をもって減少しており、非空腹時血糖値が中高年の冠動脈疾患の独立した危険因子であることを考えると²⁴⁾²⁵⁾、従来の2型糖尿病治療薬にルセオグリフロジンを追加投与することが冠動脈疾患の発症を抑制できる可能性が推定される。

さらに本研究では、ルセオグリフロジンの追加投

与により受診間非空腹時血糖値変動の標準偏差と変動係数が有意に減少した。受診間空腹時血糖値変動幅の減少は、糖尿病性大小血管障害のリスクを減少させる可能性が示されている²³⁾。以上のことから、2型糖尿病患者において SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンを追加投与することにより、血糖コントロールが量質両面において改善されるだけでなく、インスリン抵抗性が改善され、体重減少効果、降圧作用、脂質改善作用などを介して、2型糖尿病患者の血管障害のリスクを集学的に制御できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Wright EM: Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Aspects Med* 2013; **34**(2-3): 183-96.
- 2) Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; **91**: 733-94.
- 3) Nakamura N, Matsui T, Ishibashi Y, et al: Insulin stimulates SGLT2-mediated tubular glucose absorption via oxidative stress generation. *Diabetol Metab Syndr* 2015; **7**: 48.
- 4) DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S: The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 5-14.
- 5) Jung CH, Jang JE, Park JY: A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J* 2014; **38**: 261-73.
- 6) Nair S, Wilding JP: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 34-42.
- 7) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al: Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* 2014; **30**: 1245-55.
- 8) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352**: 837-53.
- 9) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-59.
- 10) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*

- 2008; **358**: 2560-72.
- 11) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**:129-39.
 - 12) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 232-42.
 - 13) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1317-26.
 - 14) 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**: 2117-28.
 - 15) Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al: SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; **12**: 90-100.
 - 16) Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al: Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1262-5.
 - 17) DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; **26**: 688-96.
 - 18) Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, et al: Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; **28**: 366-71.
 - 19) 伊藤 裕 : メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—. *日本臨牀* 2003 ; **61** : 1837-43.
 - 20) 斎藤重幸, 島本和明 : 糖尿病におけるインスリン抵抗性と高血圧. *Diabetes Frontier* 2001 ; **12** : 477-81.
 - 21) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al: Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; **375**: 895-905.
 - 22) Kawai T, Ohishi M, Ito N, et al: Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease. *J Hypertens* 2013; **31**: 1387-95.
 - 23) Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al: Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2359-65.
 - 24) Imano H, Iso H, Kiyama M, et al; CIRCS Investigators: Non-fasting blood glucose and risk of incident coronary heart disease in middle-aged general population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2012; **55**: 603-7.
 - 25) Benn M, Tybjaerg-Hansen A, McCarthy MI, et al: Nonfasting glucose, ischemic heart disease, and myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 2356-65.
 - 26) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al; IRIS Trial Investigators: Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1321-31.
 - 27) Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, et al: Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015; **64**: 673-86.
 - 28) Iso H, Naito Y, Sato S, et al: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; **153**: 490-9.
 - 29) Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; **298**: 309-16.
-