



# 経口血糖降下薬未使用で 強化インスリン療法施行中の 2型糖尿病症例に対する SGLT2 阻害薬併用の有効性と安全性

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之／村岡都美江

## ● 要約

近年、血糖コントロール不良の2型糖尿病患者に対して、糖毒性の解除を目的に早期から強化インスリン療法を導入する機会が増えている。しかし、強化インスリン療法単独では有効性と安全性のバランスが取りにくく、目標を達成できないケースも多い。一方、sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、尿中へのグルコース排泄を促進することで血糖を低下させる新しい作用機序の経口血糖降下薬である。SGLT2 阻害薬はインスリン非依存的に作用することから、強化インスリン療法と併用しても低血糖リスクを高めることなく、より良好な血糖コントロールが得られると期待されている。なかでもトホグリフロジンは、SGLT2 選択性が高く、血中半減期が短いことから、朝服用することで日中は良好な血糖コントロールを維持しつつ、夜間の低血糖リスクを低減できることが示唆されている。そこで今回、経口血糖降下薬未使用で強化インスリン療法を施行中の2型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジンを併用し、その有効性と安全性を検討した。その結果、強化インスリン療法にトホグリフロジンを追加することで、安全かつ良好な血糖コントロールが得られることが明らかとなった。

**Key words** : 強化インスリン療法, sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬, トホグリフロジン

## I. はじめに

強化インスリン療法は、本来のインスリン分泌能を再現することで血糖コントロールの改善を目指す治療法で、2型糖尿病では主に基礎インスリンと追加インスリンを組み合わせる頻回注射法が施行される。厳格な血糖コントロールが期待される一方で、強化インスリン療法を施行してもなかなか健常人に匹敵する血糖コントロールを得られないケースも多く、目標とする血糖コントロールを達成できない症例に対しては治療選択肢が少ないことが課題となっていた。

近年登場した SGLT2 阻害薬は、腎系球体で濾過

されるグルコースの再吸収を担う輸送体である SGLT2 を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することで血糖を低下させる、新しい作用機序の経口血糖降下薬である。インスリン分泌に直接影響を及ぼさないことから、インスリン療法と併用しても低血糖リスクをほとんど高めずに、良好な血糖コントロールが得られると期待されている。すでに両者の併用療法は検討されはじめており、インスリン分泌能が維持されている症例に早期に SGLT2 阻害薬を併用した結果、糖毒性が解除され、結果としてインスリンを減量・離脱できたことが報告されている<sup>1)</sup>。また、インスリン療法で効果不十分な2型糖尿病患者 (HbA1c 7.0%以上) を対

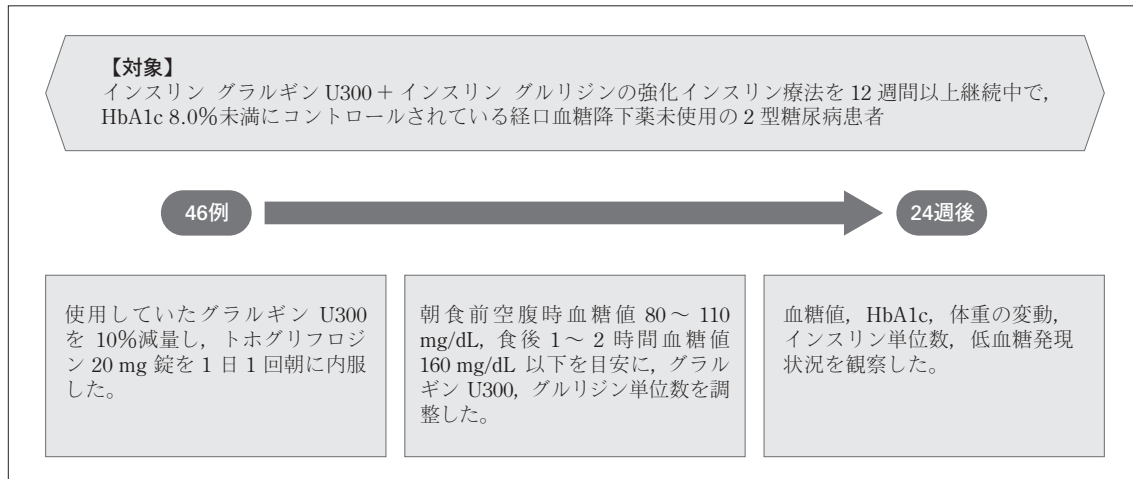


図 1 対象と方法

象に, SGLT2 阻害薬のトホグリフロジン 20 mg/ 日を併用投与した検討では, HbA1c, 空腹時血糖値, 1 日総インスリン単位数, 体重が有意に低下したことが明らかにされている<sup>2)</sup>。さらには, 基礎インスリンや追加インスリン, 混合型インスリンなど種々のインスリン併用投与による HbA1c の改善<sup>3)</sup> や, 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<sup>4)</sup>。

一方, インスリン療法による低血糖に関する患者アンケート調査<sup>5)</sup> によると, インスリン使用患者 707 例のうち約半数が過去に, 直近 3 カ月以内に限ってみると約 3 分の 1 が低血糖を経験していた。この調査では, 医師が低血糖を把握できていないケースがあることや, 低血糖リスクの懸念による過剰な補食が患者の治療や QOL に悪影響を及ぼしていること, さらには将来のインスリン療法に血糖改善効果の高い安全な製剤を期待していることもわかった。多くのインスリン使用患者がより良い血糖コントロールの実現だけでなく, 低血糖リスクの軽減や体重増加の回避, QOL の維持が期待できる安全な治療を望んでいると考えられる。

強化インスリン療法の頻回注射に加えて, SGLT2 阻害薬を服用することにより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踏まえれば, この併用療法には負担に勝る有用性があると考えられる。そこで本試験では, 経口血糖降下薬未使用で強化インスリン療

表 1 患者背景

年齢 (歳)	56.7 ± 17.0
性別 (男性 / 女性)	24 / 22
体重 (kg)	61.7 ± 15.5
糖尿病罹病期間 (年)	7.1 ± 5.3
朝食前空腹時血糖値 (mg/dL)	117.6 ± 9.1
朝食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	195.2 ± 34.4
HbA1c (%)	7.4 ± 0.6
グラルギン U300 使用量 (単位 / 日)	16.8 ± 6.8
グルリジン使用量 (単位 / 日)	23.0 ± 9.2
1 日総インスリン使用量 (単位 / 日)	39.8 ± 14.9
経口血糖降下薬	未使用

(平均値 ± 標準偏差)

法施行中の 2 型糖尿病患者を対象に, SGLT2 阻害薬を上乗せした場合の有効性および安全性を検討した。

## II. 対象および方法

本試験の対象は, 基礎インスリンとしてインスリン グラルギン U300 (以下, グラルギン U300), 追加インスリンとしてインスリン グルリジン (以下, グルリジン) を組み合わせた強化インスリン療法を 12 週間以上継続中で, HbA1c 8.0%未満にコントロールされている経口血糖降下薬未使用の 2 型糖尿病患者である (図 1)。低血糖の発現を回避するために, 試験開始前にグラルギン U300 を 10%減量し, そのうえでトホグリフロジン 20 mg 錠を 1 日 1 回, 朝に内服した。その後, 朝食前空腹時血糖値が 80 ~ 110 mg/dL, 食後 1 ~ 2 時間血糖値が 160 mg/dL 以下になるようにグラルギン U300 およびグ

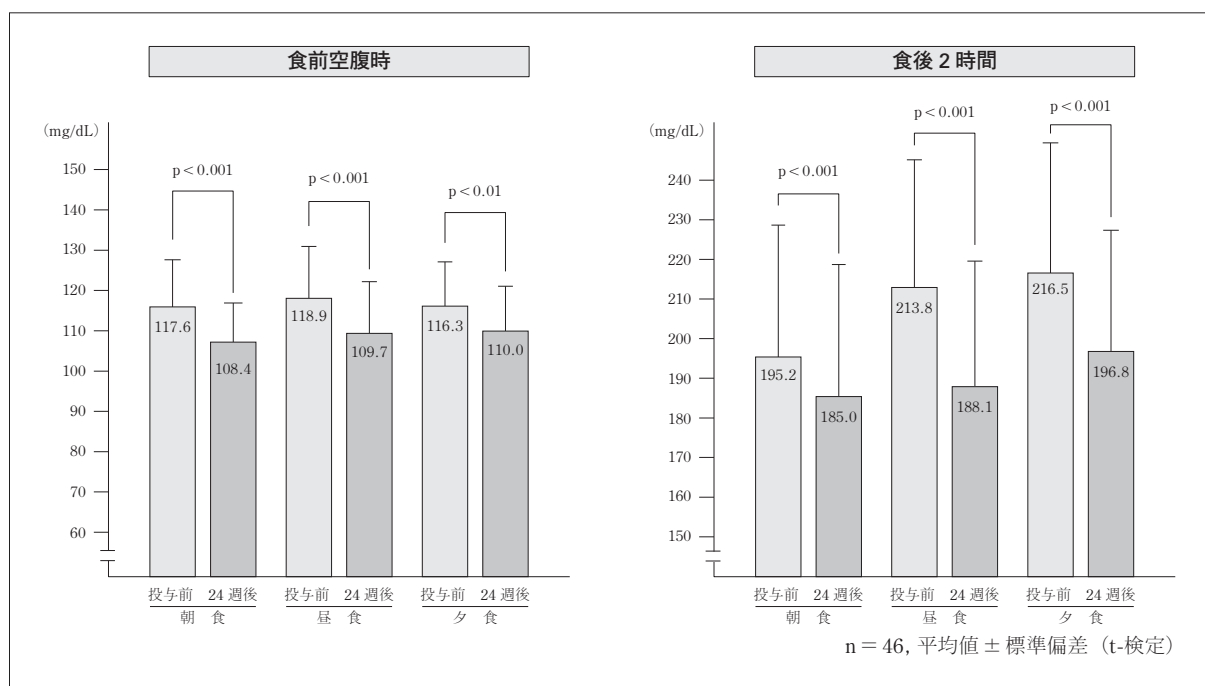


図2 血糖値の変化

ルリジンの単位数を調整しながら、ベースラインから投与24週後までの血糖値, HbA1c, 体重の変動, インスリン単位数, 低血糖発現状況, その他の安全性を主要評価項目として観察した。

なお, データは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表示した。統計学的評価は t-検定を用いて検定し, 有意水準は5%とした。

### Ⅲ. 結 果

#### 1) 患者背景

本試験に組み込まれた患者数は46例であった。患者背景は, 年齢が  $56.7 \pm 17.0$  歳, 男女比24/22例, 糖尿病罹病期間  $7.1 \pm 5.3$  年, トホグリフロジン投与前の朝食前空腹時血糖値  $117.6 \pm 9.1$  mg/dL, 朝食後2時間血糖値  $195.2 \pm 34.4$  mg/dL, HbA1cは  $7.4 \pm 0.6\%$  であった。1日の総インスリン使用量は39.8単位/日であり, その内訳はグラルギンU300が16.8単位/日, グルリジンが23.0単位/日であった(表1)。

#### 2) 血糖コントロール

朝食・昼食・夕食前の空腹時血糖値および各食後2時間血糖値は, トホグリフロジン投与前から投与24週後でいずれも有意な低下が認められた(図2)。とくに, 食後血糖値の低下幅は大きく, 朝

食後2時間血糖値は  $195.2$  mg/dL から  $185.0$  mg/dL へ, 昼食後2時間血糖値は  $213.8$  mg/dL から  $188.1$  mg/dL へ, 夕食後2時間血糖値が  $216.5$  mg/dL から  $196.8$  mg/dL へと,  $10 \sim 25$  mg/dL の低下が認められた(すべて  $p < 0.001$ , t-検定)。また, HbA1c の変化量は  $7.4\%$  から  $6.5\%$  へ,  $0.9\%$  の有意な減少が認められた(図3,  $p < 0.001$ , t-検定)。

#### 3) 体 重

体重は, トホグリフロジン投与前に比べて投与8週後で  $2.9$  kg の減少, 投与24週後では  $2.7$  kg の有意な減少が認められ ( $p < 0.001$ , t-検定), 投与期間中は体重の減少が維持されていた(図4)。

#### 4) インスリン単位数

グラルギンU300およびグルリジンの総インスリン単位数は, トホグリフロジン投与前の  $39.8$  単位から, 8週後には  $38.2$  単位, 16週後には  $36.3$  単位と徐々に減少し, 24週後には  $35.8$  単位と, トホグリフロジン投与前に比べて有意な減少が認められた(図5,  $p < 0.01$ , t-検定)。つまり, 1日合計では平均4単位のインスリン減量を達成したことになり, その内訳は基礎インスリンが  $1.5$  単位, 追加インスリンが  $2.5$  単位であった。

#### 5) 低血糖の頻度

血糖値  $70$  mg/dL 未満を低血糖と定義し, 4週間

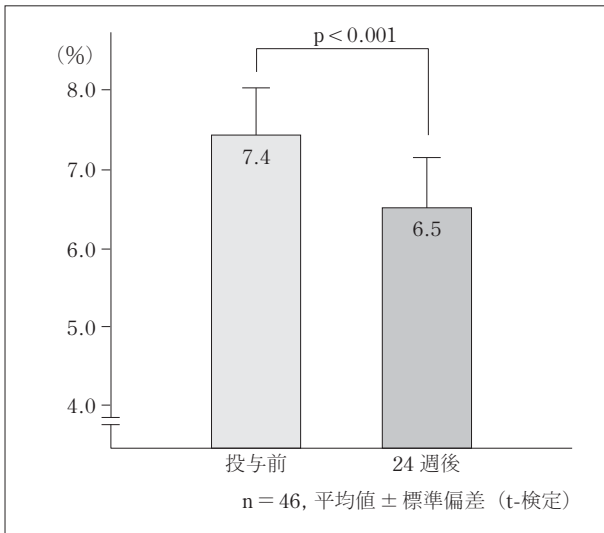


図3 HbA1cの変化

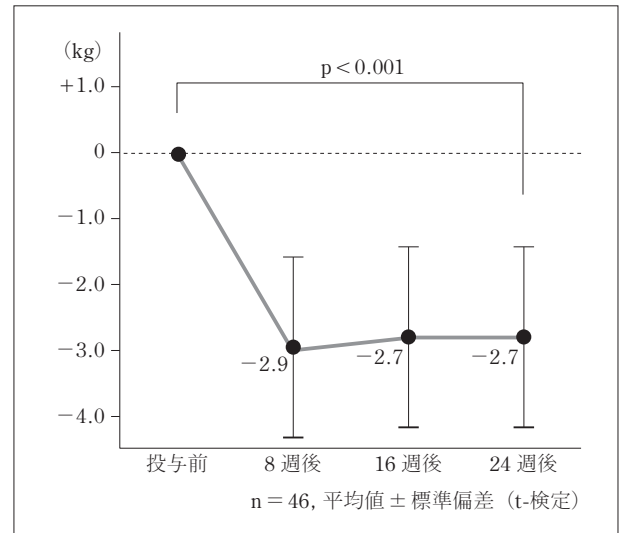


図4 体重の推移

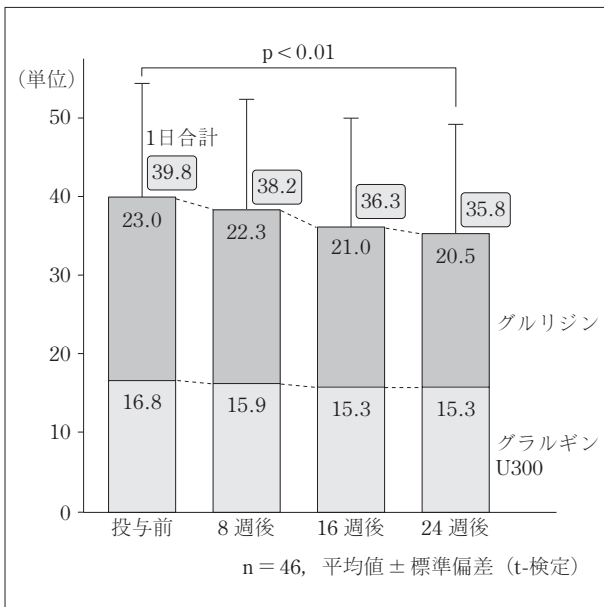


図5 インスリン単位数の変化

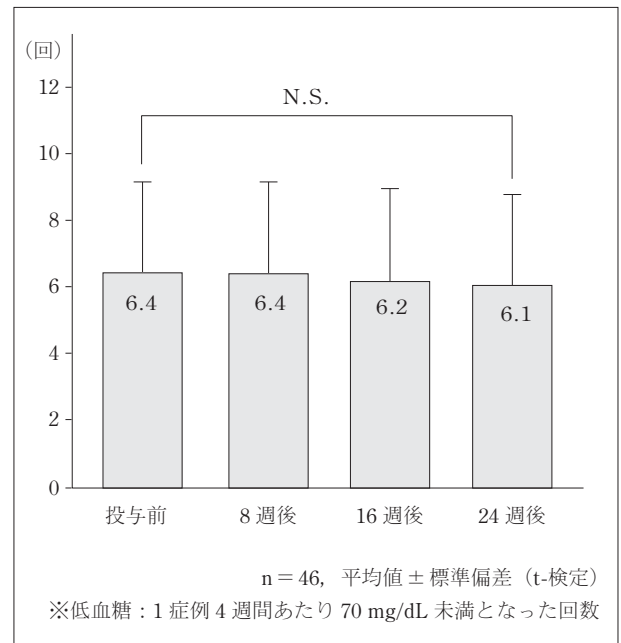


図6 低血糖の頻度

毎に低血糖になった回数を記録したところ、1症例あたりトホグリフロジン投与前の6.4回に比べて、投与期間中は6.1～6.4回とほとんど変化なく、トホグリフロジンの追加に伴う低血糖頻度の増加は認められなかった(図6)。また、重症低血糖およびその他の副作用も認められなかった。

#### IV. 考 察

近年、強化インスリン療法は高血糖による糖毒性を解除する目的で、より早期からの導入が検討されるようになり、当科でもインスリン療法を施行する

患者の約半数に強化インスリン療法を施行している。しかし、基礎インスリンで空腹時血糖値を十分にタイトレーションしたうえで、立ち上がりのより早い追加インスリンを使用しても、健常人の食後血糖値に匹敵する血糖コントロールを得られないケースを多く経験する。より良好な血糖コントロールを目指すためには、インスリンの増量や経口血糖降下薬の併用が必要となるものの、低血糖や体重増加のリスクを考慮すると、ほとんど選択肢がないのが現状であった。

今回、強化インスリン療法で血糖コントロールが十分に得られない2型糖尿病患者を対象に、SGLT2阻害薬を上乗せしたところ、低血糖リスクを高めることなく血糖コントロールを改善させることができた。とくに各食後にみられた血糖値の低下は大きく、これはトホグリフロジンを朝内服したことにより、日中から夕方にかけての尿糖排泄が増加したためと考えられる。トホグリフロジンは血中半減期が5.4時間と他のSGLT2阻害薬に比べて短く、朝内服することで日中に高いSGLT2阻害効果を発揮し、夜間の阻害効果を減弱できると考えられている。このことは、夜間就寝中の低血糖リスクや、尿量・排尿回数の低下につながることから、QOLの維持にも大きく寄与している。また、トホグリフロジンはSGLT2への選択性が高いことから、強化インスリン療法中に低血糖状態に陥った場合にも、SGLT1を通じて代償的にグルコースの再吸収を亢進させ、重症低血糖を回避することができると考えられている。

以上のように、SGLT2への選択性が高く、血中半減期が短いトホグリフロジンを強化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できた。この併用療法は、頻回注射に加えて1日1錠の経口薬の追加が必要となるが、長期的にみれば血糖コントロールの改善、体重減少、重症低血糖の回避、インスリンの減量・離脱など、いくつものメリットが期待できる治療選択肢と思われる。ただし、本試験はHbA1c 8.0%未満の集団を対象としており、本結果をすべての強化インスリン療法例に適用できるかは不明である。しかし、本試験でみられた体重減少効果は、インスリン抵抗

性の改善にも良い影響を与えることが示唆されるため、今後、血糖コントロールが不良の集団に対しても、SGLT2阻害薬の併用療法を検討する価値はあると考える。

## V. 結 語

強化インスリン療法に、血中半減期が短く、SGLT2選択性の高いトホグリフロジンを併用することで、安全に血糖コントロールを改善させることができた。

## 引 用 文 献

- 1) 馬場裕生：【糖尿病診療におけるインスリン治療《私の経験》①】 当院におけるインスリンの治療戦略。診療と新薬2016; 53: 94-95.
- 2) Suzuki K, Mitsuma Y, Sato T, et al: Comparison of Combined Tofogliflozin and Glargine, Tofogliflozin Added to Insulin, and Insulin Dose-Increase Therapy in Uncontrolled Type 2 Diabetes. J Clin Med Res 2016; 8: 805-814.
- 3) Terauchi Y, Tamura M, Senda M, et al: Long-term safety and efficacy of tofogliflozin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes: Results from a 52-week, multicentre, randomized, double-blind, open-label extension, Phase 4 study in Japan (J-STEP/INS). Diabetes Obes Metab 2018; 20: 1176-1185.
- 4) 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.
- 5) 寺内康夫, 池田勸夫, 弘世貴久：インスリン治療による低血糖と日常生活への影響に関するアンケート調査—インスリン・ライフ・バランス調査—。医学と薬学2015; 72: 1059-1074.