



肥満 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬トホグリフロジンへの切り替えの検討

医療法人あやめ内科

綾目秀夫

● 要約

近年の新薬登場に伴い、国内 2 型糖尿病患者の平均 HbA1c は下降傾向にある。それに対し、平均 body mass index (BMI) は依然として横ばい状態が続いており、肥満を考慮した治療を求められる機会は少なくない。しかし、近年、第一選択薬として普及している dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、高い血糖改善効果や低血糖リスクの低さを特徴としているものの、BMI が高いほど HbA1c の低下量が小さくなる傾向にあることが報告されている。一方、sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、インスリン作用を介さずに高血糖を是正する新たな作用機序の経口血糖降下薬で、良好な血糖コントロールとともに体重減少作用を有している。

今回、DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のどちらが肥満合併例に適しているのかを検討するため、DPP-4 阻害薬で治療中の BMI 25 kg/m² 以上かつ HbA1c 7% 以上の肥満 2 型糖尿病患者に対し、DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬であるトホグリフロジンへの切り替えを行い、有効性および安全性を検討した。その結果、トホグリフロジン切り替え群では、DPP-4 阻害薬を継続した群に比べ HbA1c および体重に有意な改善効果が認められた。同時に、肝機能や脂質パラメータにも有意な改善がみられたことから、DPP-4 阻害薬治療中の BMI 25 kg/m² 以上の肥満合併例には、トホグリフロジンへの切り替えが重要な治療戦略になると考えられた。なお、両群ともに、低血糖を含む有害事象は認められなかった。

Key words : 肥満 2 型糖尿病, sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬, トホグリフロジン

はじめに

DPP-4 阻害薬が登場して以降、国内 2 型糖尿病患者の平均 HbA1c は下降傾向にあるが、平均 BMI は横ばい状態が続いており¹⁾、実臨床でも肥満を合併した患者は多くみられる。本邦の肥満 2 型糖尿病患者は欧米に比べ少ないと思われがちであるが、実際には国内の 2 型糖尿病患者の平均 BMI は 24.74 kg/m² と¹⁾ 25 kg/m² に迫る勢いであり、肥満合併例への対策は急務である。

肥満合併糖尿病患者には、生活習慣の改善とともに、肥満を考慮した薬剤選択が求められる。近年、

糖尿病治療の第一選択薬として普及している DPP-4 阻害薬は、高い血糖改善効果や低血糖リスクの低さを特徴としているものの、国内の試験や海外のメタ解析とシステマティックレビューからは BMI が高いほど HbA1c の低下量が小さくなる傾向にあることが報告されている²⁾³⁾。一方、SGLT2 阻害薬は、腎でのグルコース再吸収を抑制することで血中のグルコース濃度を低下させる新たな作用機序の経口血糖降下薬であり、インスリン作用を介さずに高血糖を是正することから、低血糖リスクが低く、体重減少作用も認められている。実際に、SGLT2 阻害薬であるトホグリフロジンの国内第 II

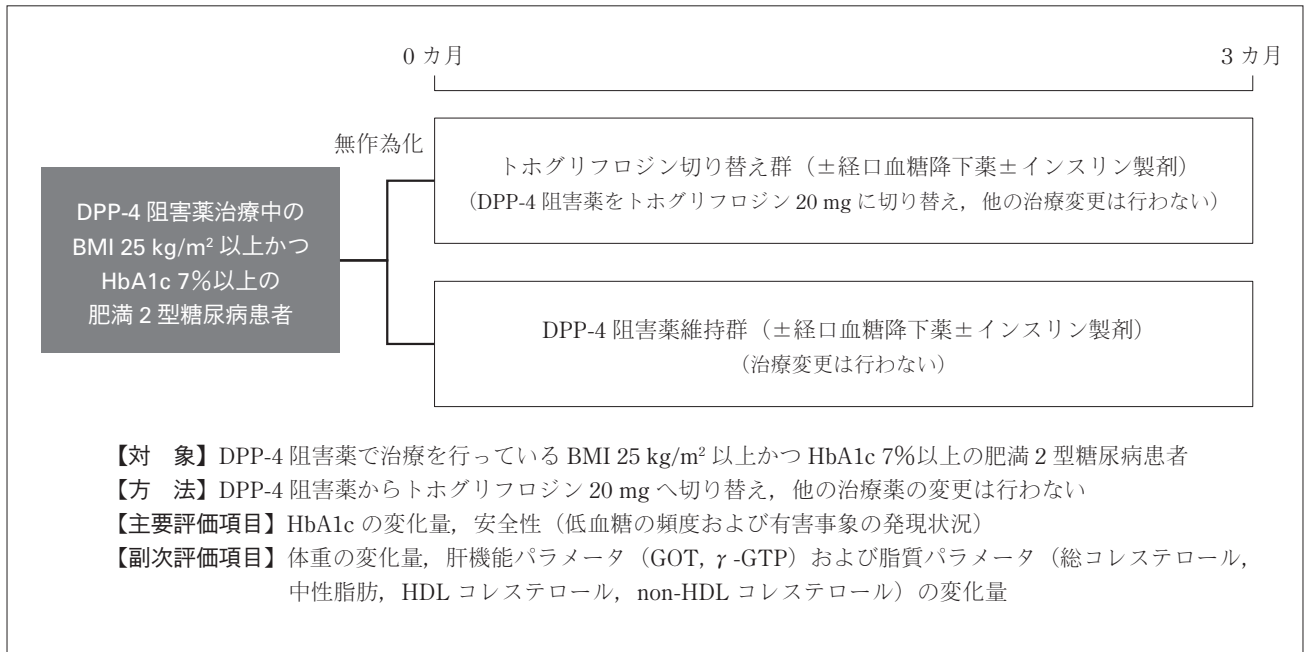


図 1 対象と方法

/ III相プラセボ対照二重盲検試験では, トグリフロジン群の有意な HbA1c 低下および体重減少が認められ, さらにその併合データでは投与前 BMI が高いほど HbA1c の低下度が大きいことが報告されている⁴⁾。

そこで今回, DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のどちらが肥満合併例に適しているのかを検討するため, DPP-4 阻害薬で治療中の BMI 25 kg/m² 以上かつ HbA1c 7%以上の肥満 2 型糖尿病患者に対し, 両剤の併用ではなく, DPP-4 阻害薬からトグリフロジンへの切り替えを行い, 有効性および安全性を検討した。

1. 対象および方法

本検討では, DPP-4 阻害薬で治療中の BMI 25 kg/m² 以上かつ HbA1c 7%以上の肥満 2 型糖尿病患者を対象とし, DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬トグリフロジン 20 mg へ切り替える群 (トグリフロジン切り替え群) と, DPP-4 阻害薬の治療を維持する群 (DPP-4 阻害薬維持群) の 2 群に無作為に割り付け, 3 カ月間観察した (図 1)。なお, ほかに経口血糖降下薬やインスリン製剤を使用している場合, その治療は変更せず, 継続することとした。

主要評価項目は HbA1c の変化量と安全性 (低血

糖の頻度および有害事象の発現状況), 副次評価項目は体重の変化量, 肝機能パラメータ (GOT, γ -GTP) および脂質パラメータ (総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, non-HDL コレステロール) の変化量とした。

なお, 患者背景のデータは平均値±標準偏差, それ以外の評価項目は最小 2 乗平均±標準誤差で表示した。また, 体重と HbA1c の統計解析には線形混合効果モデルを, その他の評価項目には線形回帰モデルを用い, 有意水準は 5%とした。

2. 結 果

1) 患者背景

本検討に組み込まれた患者数は 71 例であった。トグリフロジン切り替え群には 44 例, DPP-4 阻害薬維持群には 27 例が割り付けられた。両群の患者背景を比較した結果, 罹病期間, HbA1c, 総コレステロールに有意差が認められた (表 1, 各 p = 0.008, 0.048, 0.048, Welch の t-検定)。

2) HbA1c の変化量

ベースラインから投与後 3 カ月までの HbA1c の推移は, トグリフロジン切り替え群が 8.1 ± 0.1 から 7.7 ± 0.1% と有意に低下したのに対し (p = 0.00016, Paired t-検定), DPP-4 阻害薬維持群はベースラインの 7.7 ± 0.2% からほとんど変化はみ

表1 患者背景

| | DPP-4 阻害薬 維持群 | トグリフロジン 切り替え群 | p 値 |
|------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| n | 27 | 44 | — |
| 性別 (男/女) | 21/6 | 28/16 | 0.292 |
| 年齢 (歳) | 60.85 ± 9.78 | 56.93 ± 8.72 | 0.084 |
| 身長 (cm) | 167.53 ± 8.77 | 166.15 ± 9.85 | 0.572 |
| 体重 (kg) | 79.78 ± 12.16 | 79.73 ± 10.06 | 0.986 |
| BMI (kg/m ²) | 28.33 ± 2.91 | 28.95 ± 3.33 | 0.421 |
| 罹病期間 (年) | 14.28 ± 7.43 | 10.25 ± 4.76 | 0.008* |
| HbA1c (%) | 7.66 ± 0.89 | 8.10 ± 0.91 | 0.048* |
| GOT (IU/L) | 31.64 ± 15.57 | 29.60 ± 16.24 | 0.615 |
| GPT (IU/L) | 49.43 ± 30.10 | 38.86 ± 24.23 | 0.145 |
| LDH (IU/L) | 189.26 ± 29.42 | 192.89 ± 32.01 | 0.665 |
| γ-GTP (IU/L) | 61.28 ± 35.90 | 46.72 ± 39.01 | 0.132 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 69.11 ± 12.18 | 76.87 ± 22.03 | 0.11 |
| 総コレステロール (mg/dL) | 207.88 ± 27.82 | 190.62 ± 37.11 | 0.048* |
| 中性脂肪 (mg/dL) | 243.80 ± 207.03 | 196.59 ± 95.96 | 0.212 |
| HDL コレステロール (mg/dL) | 50.96 ± 14.34 | 45.80 ± 12.03 | 0.123 |
| non-HDL コレステロール (mg/dL) | 156.92 ± 29.59 | 144.80 ± 35.73 | 0.16 |

平均値 ± 標準偏差

性別：Fischer の正確確率検定，その他：Welch の t- 検定，*p < 0.05

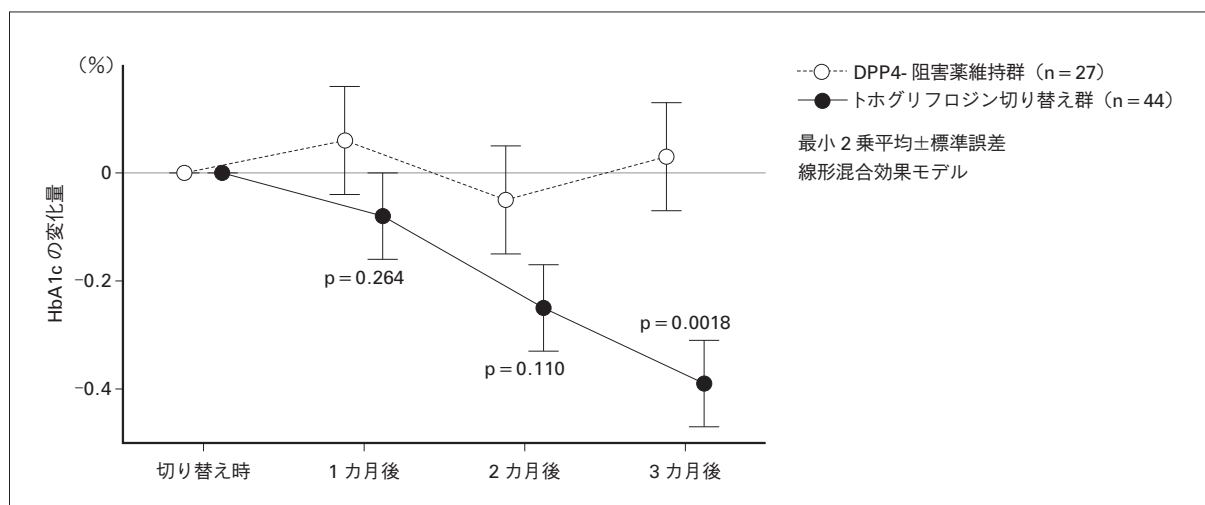


図2 HbA1c の変化量

られなかった。両群の HbA1c の変化量を比較すると、トグリフロジン切り替え群では DPP-4 阻害薬維持群に比べ、有意に低下した (図 2, $p = 0.0018$, 線形混合効果モデル)。

3) 体重の変化量

ベースラインから投与後 3 カ月までの体重の推移は、トグリフロジン切り替え群が 78.7 ± 1.5 から 75.7 ± 1.5 kg と有意に低下したのに対し ($p =$

1.5×10^{-12} , Paired t- 検定), DPP-4 阻害薬維持群は 78.7 ± 2.3 から 78.4 ± 2.3 kg と、有意差は認められなかった ($p = 0.85$, Paired t- 検定)。両群の体重の変化量を比較すると、トグリフロジン切り替え群では DPP-4 阻害薬維持群に比べ、有意に低下した (図 3, $p < 0.0001$, 線形混合効果モデル)。

4) 肝機能パラメータ (GOT, γ-GTP)

ベースラインから投与後 3 カ月までにみられたト

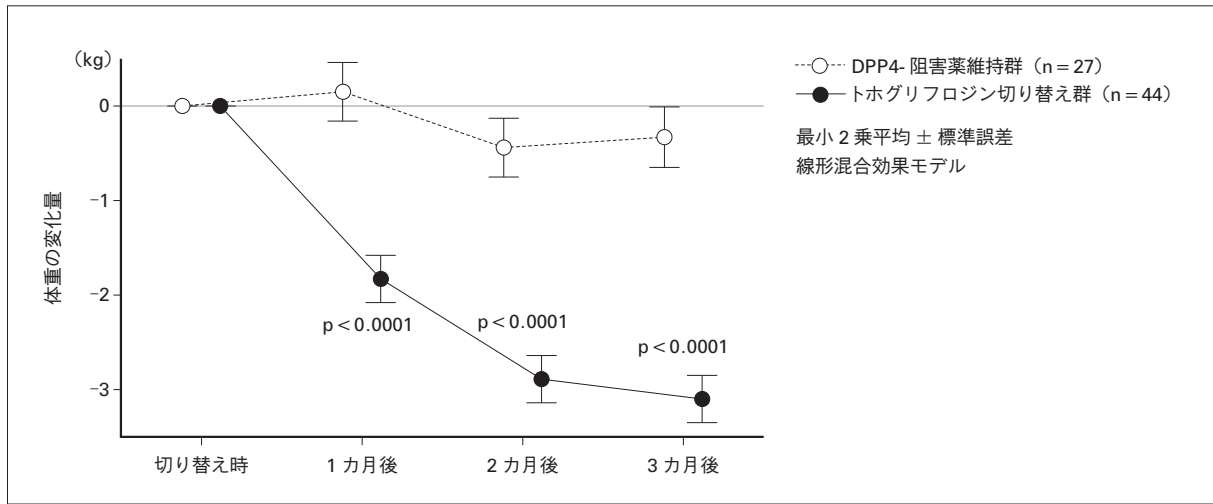


図3 体重の変化量

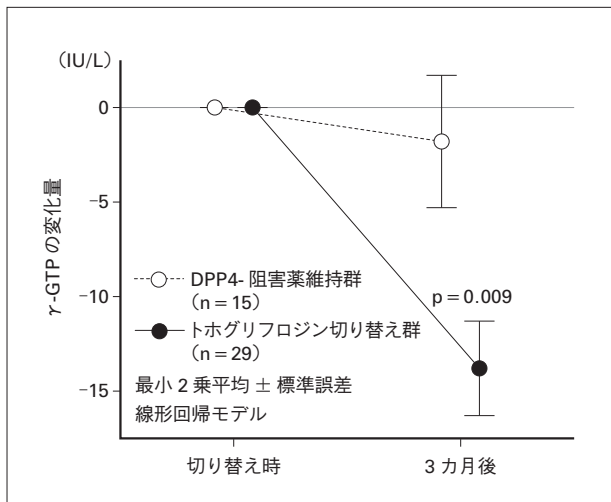


図4 γ -GTP の変化量

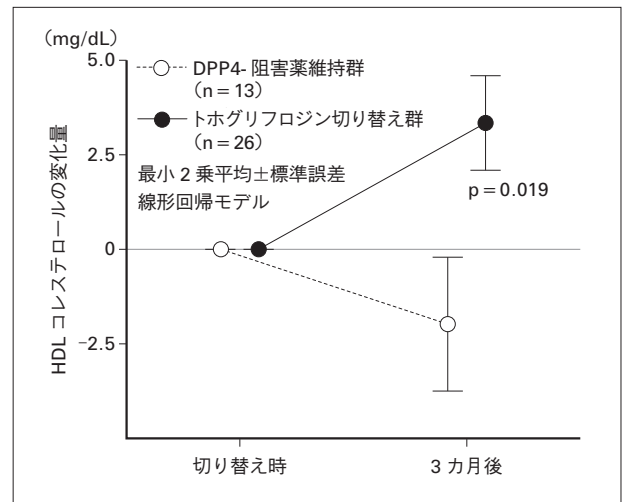


図5 HDL コレステロールの変化量

ホグリフロジン切り替え群 (n = 29) の γ -GTP の変化量は、DPP-4 阻害薬維持群 (n = 15) の変化量に比べ有意に大きかった (図4, p = 0.009, 線形回帰モデル)。一方, GOT は両群ともに有意な変化はなく, 両群間にも有意差は認められなかった (p = 0.227, 線形回帰モデル)。

5) 脂質パラメータ (総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, non-HDL コレステロール)

ベースラインから投与後3カ月までにみられたトホグリフロジン切り替え群 (n = 26) の HDL コレステロールの変化量は、DPP-4 阻害薬維持群 (n = 13) の変化量に比べ, 有意に大きかった (図5, p = 0.019, 線形回帰モデル)。一方, 総コレステロー

ル, 中性脂肪, non-HDL コレステロールは両群ともに有意な変化はなく, 両群間にも有意差は認められなかった (各 p = 0.830, 0.091, 0.742, 線形回帰モデル)。

6) 安全性

両群ともに, 低血糖を含む有害事象は認められなかった。

3. 考 察

今回, 肥満2型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬トホグリフロジンへの切り替えを検討した結果, HbA1c および体重に有意な改善効果が認められた。HbA1c 低下と体重減少の効果がそれぞれ切り替え3カ月後, 1カ月後から有意

に認められ、観察期間終了時まで継続したことは特筆すべき点である。加えて、トホグリフロジンへの切り替えは、肝機能や脂質パラメータにも有意な改善をもたらした。トホグリフロジンの代謝パラメータへの影響はすでに Iwahashi らが検証しており、 γ -GTP の低下は脂肪量の減少と相関し、肝臓脂質量の低下が γ -GTP の低下をもたらすことを報告している⁵⁾。本検討でも体重の有意な減少が認められたことから、肝臓脂質量の低下が今回の γ -GTP の低下をもたらしたものと考えられる。

このような改善効果が DPP-4 阻害薬への上乗せではなく、トホグリフロジンへの切り替えで得られたことは臨床的に意義が大きい。昨今、SGLT2 阻害薬は DPP-4 阻害薬の併用薬として検討されることが多いが、本検討では SGLT2 阻害薬に切り替える方法を選択した。その理由は、両剤の併用は患者の経済的負担が増加するほか、とくに高齢患者などではポリファーマシーの問題として服薬管理の難しさやコンプライアンスの低下が懸念されたためである。SGLT2 阻害薬への切り替えは、患者にとっても受け入れやすく、DPP-4 阻害薬で十分な血糖コントロールが得られない、もしくは体重が増加傾向にある患者にとっては適した治療戦略であると考えられた。

また、本検討にはトホグリフロジン切り替え群に 25% (11/44 例) の 65 歳以上の高齢患者が含まれていたが、試験期間中に低血糖や重篤な有害事象の発現例、入院例は 1 例も認められなかった。その背景には、トホグリフロジンが他の SGLT2 阻害薬に比べ半減期が 5.4 時間と短く、日中の血糖値は下がるが、夜間の低血糖は起こしにくいという特徴を有することが考えられた。高齢糖尿病患者は腎機能や肝機能が低下していることが多く、低血糖症状が現れにくいという、低血糖を起こすと重症化しやすいことが知られている⁶⁾。今回、高齢患者にも安全に投与できたことで、腎機能低下例や低血糖リスクの高い高齢患者に対しても、トホグリフロジンは治療選択肢のひとつとして有用である可能性が考えられた。

さらに、SGLT2 阻害薬は近年、心血管イベントリスクの低下効果を示唆する報告が相次いでおり^{7,8)}、2018 年のメタ解析とシステマティックレビューでは DPP-4 阻害薬に比して SGLT2 阻害薬は全死亡、心血管死、心不全イベントのいずれも優

れるという結果が報告された⁹⁾。糖尿病治療では血糖管理にとどまらず、肝障害や腎症、心血管疾患の発症・進展の抑制など全身管理を視野に入れた積極的な治療戦略が求められる。肥満合併例はとくに合併症のリスクが高いことから、合併症予防という意味でもトホグリフロジンは重要な糖尿病治療薬であると考えられた。

ただし、本検討は例数が少なく、両群の患者背景も異なることから、客観的評価が十分とは言い難い。今後、例数を増やし、インスリン分泌能などの基礎データなども検討に含め、詳細を明らかにする必要がある。

4. 結 語

本検討の結果、SGLT2 阻害薬トホグリフロジンは、HbA1c 低下、体重減少、肝機能・脂質パラメータの改善という点で、DPP-4 阻害薬に対する優位性を示した。低血糖を含め、切り替えに伴う有害事象は認められなかったことから、トホグリフロジンは肥満 2 型糖尿病患者の重要な治療戦略のひとつになると考えられた。

SGLT2 阻害薬は DPP-4 阻害薬に併用されることが多いが、今回の検討では切り替えでも十分な血糖コントロールおよび体重減少効果が得られたことから、DPP-4 阻害薬治療中の BMI 25 kg/m² 以上の肥満合併例に SGLT2 阻害薬を用いる場合は併用という選択肢だけでなく、切り替えが可能かを検討し治療にあたるべきである。

5. 引用文献

- 1) 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) : 基礎集計資料 (2017 年度), <http://jddm.jp/data/index-2017.html> (2019 年 8 月閲覧).
- 2) Bando Y, Kanehara H, Aoki K, et al: Obesity may attenuate the HbA1c-lowering effect of sitagliptin in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 2012; **3**: 170-4.
- 3) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al: Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013; **56**: 696-708.
- 4) 戸邊一之, 加来浩平, 谷澤幸生, 他: 選択的 SGLT2 阻害薬トホグリフロジンの肥満度別に見る有効性と安全性の検討～国内治験の併合データを用いた部分集団解析～. *医薬ジャーナル.* 2014; **50**: 2219-29.

- 5) Iwahashi Y, Hirose S, Nakajima S, et al: Evaluation of metabolic parameters and body composition in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus who were administered tofogliflozin for 48 weeks. *Diabetol Int.* 2016; **8**: 205-11.
 - 6) 荒木 厚, 井藤英喜: 「高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017」を踏まえた治療の要点と展望. *日老医誌.* 2018; **55**: 1-12.
 - 7) 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.
 - 8) Wu JH, Foote C, Blomster J, et al: Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; **4**: 411-9.
 - 9) Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al: Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; **319**: 1580-91.
-