

# 第9回多摩糖尿病先端医療研究会

## ～肥満2型糖尿病薬物療法の再考～

2016年10月26日(水)

ホテル日航立川

一般社団法人 臨床糖尿病支援ネットワーク

### 第一部 「ショートレクチャー」

〈座長〉高村内科クリニック 東京医科大学 名誉教授 植木 彬夫 先生

〈演者〉杏林大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・代謝内科 講師 近藤 琢磨 先生

2型糖尿病の自然経過では、糖尿病発症の前からβ細胞の機能が低下していることが知られています。一方で肥満や運動不足といった環境因子によりインスリン抵抗性が増してくることによって、代償的にインスリンを何とか作ろうという時期があり、その代償ができなくなるとインスリンの分泌が低下してきます。現在、診断基準のように空腹時血糖126mg/dl以上を糖尿病としておりますが、通常は食後高血糖が先行してその後に空腹時血糖が上がってくるということが起こって、さらにインスリン分泌能が低下していくことがわかってきています。その背景として、高血糖そのものがインスリン分泌や抵抗性を悪化させていくという事が挙げられます。高血糖はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性からもたらされますが、その作用不足から高血糖になった場合、血糖が高いこと自体が膵臓のβ細胞の機能を落としたり末梢組織でのインスリン抵抗性を更に惹起して、悪循環を形成していきます。

今日のテーマである肥満は直接インスリン抵抗性に関与する訳ですが、遺伝的な因子もありますが多くは環境因子が問題です。肥満そのものがインスリン抵抗性の原因にもなりますし、過食・運動不足・ストレスなどがインスリン抵抗性の原因となります。高齢の糖尿病患者が増加していますが、加齢によりインスリン分泌が低下するだけでなく、筋肉量が減ることでインスリンの抵抗性が増すことが知られています。

現在、糖尿病患者さんの合併症はどのくらいあるのか？、少し前の統計になりますけれど、糖尿病網膜症で失明される方は年間約3,000人いらっしゃいます。糖尿病の足壊疽で切断される方は年間3,000人と同じ位いらっしゃいます。糖尿病腎症が原因で透析する方の数は、少し頭打ちにはなってきたというデータですが1万5000人前後いらっしゃいます。そして心血管イベントを発症する率は年間1000人あたり17.2人で、統計によって違いますけれど少なくとも10人前後くらいと考えられています。

糖尿病の血糖コントロールをするとどんなメリットがあるのかということについては、20年以上前からいろんな疫学的検討がなされてきました。一番最初に2型糖尿病の大規模な疫学データとして発表されたのがUKPDSになります。UKPDSではその後のフォローアップ期間を長く取った場合、厳格な血糖コントロールにより細小血管障害だけでなく心筋梗塞や総死亡も減ってくる事がわかりました。やはり糖尿病の治療では血糖コントロールをきちんとする事がまず大前提で重要であると思われれます。日本でも熊本スタディにおいて、HbA1c値をきちんと下げれば網膜症や腎症といった合併症を抑制できるというデータが既に発表されております。UKPDSの時に一つ問題になりましたのは、強化療法群でも観察期間に血糖コントロールが少しづつ悪くなるということです。薬剤別にHbA1c値の全体をみているのですが、食事療法だけでは勿論ですけどインスリン・SU薬・ビッグアナイドを使っても一時的に良かったHbA1c値は経時的に悪くなってきます。その

背景として、体重の増加が血糖コントロールの悪化に寄与していたという事が示唆されています。その際に体重増加が非常に多かったのはインスリンとSU薬でした。メトホルミンも非常によく効く薬剤ですが、インスリンやSU薬程は体重を増加させませんでした。したがって、肥満のある2型糖尿病の治療では、勿論食事療法や運動療法をきちんと行っていくことと、このメトホルミンをどう使うかが重要と考えられています。

血糖を下げれば下げるほど合併症が減るから、より血糖を下げましょう、ということにはなりません。なぜなら、ACCORDスタディをはじめとするいくつかの介入試験で、強化療法群が必ずしも予後を改善しないというデータが明らかになったからです。注意していただきたいのは、これらの介入試験では、UKPDSのように診断してすぐに介入するようなスタディとは異なり、診断から10年程度経った状態で、しかもより急激に、より厳格にHbA1c値を下げようとインスリンや薬物療法を強化した点です。ACCORDスタディでも見られるように心血管イベントはほぼ同等で、かえって死亡が増加してしまうという結果となりました。かなり短期間で急激にタイトレーションを行ったACCORDスタディでは、強化療法で体重増加が顕著でした。VADTでも似たような結果で、体重増加がやはり従来療法に比べて顕著でした。このようなことが、死亡を増やした要因の一つかもしれませんので、やはりある程度の罹病期間がある方の場合、急激に治療介入することは注意が必要であるというのが、最近の一般的な考え方です。

我が国の糖尿病の患者さんのBMI自体はJDDMのデータで示されているとおり、増加傾向です。その背景には、日本人全体のBMIが増えているという事が言えます。特に30~60歳の男性では顕著です。一方、女性では、BMIの変化は年齢によって違なり、若い人では容姿を気にされる方が多いせいか、20代30代の方は平均BMIが同じかもしくは低下傾向にあります。一方で、高齢になるとやはり肥満の方が増えてきています。日本人やアジア人はインスリンの分泌が非常に悪いためから糖尿病を発症するとよく言われますが、実際はどうなのでしょう。人種別の検討で、ブドウ糖負荷試験時のinsulinogenic indexはNGTとIFGの両者においてはアジア系アメリカ人の方が他の人種のアメリカ人に比べて低い一方、インスリン抵抗性の指標であるFOMA-IRで補正したdisposition indexで見ますと、実はNGT群でもIFG群でもアジア人のインスリン分泌能は他の人種とほとんど変わらないということが示されています。すなわち、アジア人ではインスリン分泌は落ちているものの、インスリン感受性が比較的高い事で、高血糖になりづらくなっているという見方ができます。ところが、今回のテーマである肥満が存在しますと、Matsuda indexでみたインスリンの感受性はBMIが上がるにしたがって、お示ししますデータでは27.5を超えるとインスリンの感受性が急激に低下します。つまり、インスリン分泌は低いがなんとか高い感受性によって高血糖にならないように保っている日本人が、ちょっと太ることで感受性が低下し相対的なインスリン分泌低下により糖尿病を発症するとも言えるかと思えます。この一つの機序として、小型脂肪細胞が肥満によって肥大化することで、インスリン感受性を悪化させるようなレジスティン・FFF・TNFの分泌が促進されると共にインスリンの感受性を改善するアディポネクチンなどの分泌が低下するという事が示されており、糖尿病の病態に深く関わっていると考えられます。

さて、肥満のある糖尿病の方は肥満のない糖尿病の方に比べて、そして糖尿病がある方はない方に比べて、心血管疾患の発症がより多くなるということが久山町研究で示されています。興味深いことに、BMI 23を境にして糖尿病の方では相対リスクが増加することもわかっています。また海外のデータではBMIが上昇すると共に有意差はないですが少しづつ死亡率が上昇する事が示されています。死亡する要因としては心血管疾患の他に癌もあるわけですが、どちらかと言いますと喫煙していない人で起こる癌のリスクの上昇よりも体重に対しては心血管イベントのリスクの上昇の方が高いという事も示されており、体重と相関し易いのは心血管死亡死というのが海外のデータでも示されており、一方で内臓脂肪面積を20cm<sup>2</sup>減らすと心血管疾患のリスクが減るという尼崎市のデータもあります。肥満または内臓脂肪の多い方は、生活習慣にきちんと介入することで、心血管リスクを減らすことができるということが既に示されています。

そのような背景のもと、糖尿病薬に期待されることをまとめます。まず糖尿病薬は血糖をきちんと下げて欲しい訳です

から、安定した血糖改善する効果が必要です。また、肥満糖尿病という事を考えますと、やはり体重を増やしづらい、できれば体重を減らす薬剤が求められています。また、重篤な副作用が少ないこと、低血糖をきたしづらいこと、さらに、他のいろいろな糖尿病薬剤との組み合わせてもきちんとした血糖改善効果が得られることも重要だと思われます。Steno-2 スタディでは、血糖だけでなく血圧・脂質・禁煙といった複数のリスクファクターに対して積極的に介入することで、全死亡や心血管イベントを改善することが既に示されています。したがって、薬物療法で求められることは血糖低下作用以外で多面的に作用する、いわゆる pleiotropic effect を持っている薬剤が肥満 2 型糖尿病治療には適していると思いません。

現在経口剤で使える薬物は、インスリン抵抗性を改善する薬剤とインスリン分泌を促進する薬剤とに大別されます。そして、糖の吸収排泄を調整する薬剤がございます。本日は、肥満 2 型糖尿病において、セカンドライン以降で使われる可能性の高い薬剤として、新しいエビデンスが出てきていますインクレチン関連薬と SGLT2 阻害薬に関して、ディベートをお願いしております。

## 第二部 ディベートセッション

### テーマ『肥満 2 型糖尿病の薬物療法は？』

<座長>杏林大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・代謝内科 講師 近藤 琢磨 先生

#### 『インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬）を薦める』

<演者>医師代表：武蔵野赤十字病院 内分泌代謝科 内田 諭 先生

薬剤師代表：公立昭和病院 薬剤部 本田 一春 先生

#### 『SGLT2 阻害薬を薦める』

<演者>医師代表：多摩総合医療センター 内分泌代謝内科 川崎 元樹 先生

薬剤師代表：多摩丘陵病院 薬剤科 栗栖 啓充 先生

50歳、男性。大手宅配会社勤務(トラック運転手)。

【現病歴】45歳時に職場の健康診断にて高血糖を指摘されていたが放置していた。48歳時に病院受診を指示され、当科を受診し2型糖尿病、高血圧症と診断された。栄養指導を受け、HbA1c 8.6→8.2%となり、さらにメトホルミン投与を開始し、1500mgまで増量したところで便秘による副作用を認め、現在は1000mgで継続している。ここ半年間は、体重に変化はなくHbA1c 7.5~8%で推移している。

【既往歴】気管支喘息(季節の変わり目にステロイド吸入剤を使用)、蕁麻疹

【家族歴】母が糖尿病。母方祖父が糖尿病、肺癌。

【生活歴】日勤・準夜勤にて週4~5回勤務。3人家族、妻と息子(14歳)と同居。

飲酒:ビール500mLを週2~3回

喫煙:1日20~30本 X 30年間

【体重歴】20歳時68kg、過去最大 48歳時83kg

【身体所見】身長 172.0cm、体重 80.2 kg、BMI 27.1、腹囲 86cm、  
血圧 136/94mmHg、脈拍 68/分・整、甲状腺・胸腹部:異常所見なし

【検査所見】FPG 152 mg/dL、HbA1c 7.9%、C-peptide 1.8 ng/mL、AST 54 IU/L、  
ALT 86 IU/L、 $\gamma$ -GTP 94 IU/L、BUN 19.3 mg/dL、sCr 0.8 mg/dL、eGFR 80.6  
mL/min/1.73m<sup>2</sup>、Tcho 210 mg/dL、TG 182 mg/dL、HDL-C 38 mg/dL

【糖尿病合併症】アキレス腱反射(+)、両下肢振動覚5~6秒、CV<sub>R-R</sub>(安静時)  
2.2%、網膜症なし、尿中Alb 36 mg/gCr、

頸動脈エコー:左分岐部にintermediate plaqueあり

【その他】腹部エコーにて脂肪肝を指摘(1年前)

【現在の処方】メトホルミン 1000mg/2x、テルミサルタン 20mg/1x

この患者さんの次の一手として、どちらを選択するか？

- 1) インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬)
- 2) SGLT2阻害薬

## 武蔵野赤十字病院 内分泌代謝科 内田 諭 先生

糖尿病治療の意義は、血糖をはじめ体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態を維持することによって合併症の発症、進展を阻止し、健常者と変わらないQOLと寿命を確保することにあります。本患者は様々な問題(スライドで提示)を抱えており、末梢神経障害や腎症2期と細小血管障害が出始めているため積極的な合併症予防が必要ですが、その一方で勤務が不規則、ドライバーであったりと制約がありライフスタイルやQOLにも配慮した治療選択が必要です。ここでは、幅広い効果を持ち包括的に条件を満たせるインクレチン関連薬を薦めます。

インクレチンは種々の臓器に作用することが判明しており、図のように脳~心血管や血圧、脂質といった大血管症、三大合併症である細小血管障害、脂肪肝、認知症といった併存症、への影響が示されています。特筆すべきことにGLP-1受容体作動薬は、列挙する全ての項目に良い効果があると示されており、インクレチン関連薬は広く合併症を予防、改善させる可能性が期待できます。

また、インクレチン関連薬には内服薬のDPP-4阻害薬と注射剤のGLP-1受容体作動薬がありますが、それぞれ連日製剤と週1回製剤があります。患者さんのライフスタイル、例えば平日が仕事で忙しい、とか症例のように夜勤があって不規則、の場合は週1回製剤を選択することで、治療アドヒアランスや患者満足度を向上させることができます。

薬剤選択の際には、血糖への効果、体重、合併症予防効果、併存症の有無、副作用、費用、ライフスタイルに着目することになりますが、インクレチン関連薬は総合的に優れる薬であり、項目毎に紹介します。

まずインクレチン関連薬は血糖降下作用に優れ、DPP-4阻害薬は単独投与した場合、HbA1cをベースラインからおよそ0.6から0.8%低下させることができます。GLP-1受容体作動薬(長時間作動型)は本邦での報告でおよそ24週間HbA1cを1.5%程度低下させ、具体的には連日投与のリラグルチド、週1回投与のデュラグルチドでベースラインから空腹時血糖でおよそ40mg/dl、食後2時間で60mg/dl程度に食前・食後ともに強力に血糖を低下させます。さらに本患者のようにメトホルミンとデュラグルチド0.75mg週1回投与を併用した場合、52週後のHbA1cが1.57%低下したと報告されており、週1

回製剤でも長期間にわたる優れた血糖降下作用があります。

次に体重に関して、GLP-1 受容体作動薬には減量効果が報告されており、特にエキセナチドでは 2kg 弱ほどの減量効果が期待できます。DPP-4 阻害薬に減量効果は示されていませんが、DPP-4 自体アディポカインであるため、DPP-4 阻害薬はこの阻害により肥満患者のメタボリック症候群に直接効く可能性があります。

合併症予防に関して、動物実験では感覚神経に GLP-1 受容体が発現し、GLP-1 投与で神経の再生効果を認めました。またリナグリプチンは HbA1c の降下に関係なく尿中アルブミンを 33%低下させ、特有の腎保護効果を示す報告があり、インクレチン関連薬には細小血管障害の予防効果があると考えられます。

さらに大血管症予防については、LEADER 試験で GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドが主要評価項目である心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中のリスクを 13%有意に低下させ、心血管死を 22%、全死亡も 15%低下させ、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンに引き続いての効果が示されました。また腎症の進展リスクも 22%有意に抑制することが示され、腎症 2 期である本患者にも是非とも用いたところでは。

併存症については、まず高血圧に対して GLP-1 受容体作動薬が収縮期血圧を 1.8~4.6mmHg 低下させ、脂質に対しては DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬ともに改善効果を認めたとする報告があります。エキセナチドが HDL を 24%も改善させたとの報告もあり、併存症に対する効果も期待できそうです。

そして最後に推したいのはメトホルミンへの追加としてインクレチン関連薬がベストパートナーということです。メトホルミンで空腹時血糖を下げ、インクレチン関連薬で食後血糖も下げることにより、血糖変動の少ない質の良い血糖管理が実現できます。またメトホルミン自体、GLP-1 を増加させる働きがあり、DPP-4 阻害薬の併用で相乗効果も期待できます。ビルダグリプチンとメトホルミンを合剤にしたエクメットは理にかなった配合であり、販売数も順調のようです。

インクレチン関連薬は包括的に合併症リスクを低下させ、強力かつ質のよい血糖コントロールを可能にし、後半の本田先生にお話し頂きますが、さらに週 1 回製剤を使えばライフスタイルへの干渉が少なく、副作用も少ないという利点があり、これらを含めて私は本患者に SGLT2 阻害薬よりもインクレチン関連薬を薦めます。

## 多摩総合医療センター 内分泌代謝内科 川崎 元樹 先生

本症例のような方では、血糖値の改善という観点に加え、肥満や脂肪肝があるので体重を少なくとも変化させない、

あるいは減らすこと、また心筋梗塞や脳梗塞のリスクが高いことが予測されるため、これらの合併症の発症や進行を防ぐ可能性がある薬剤を選択することが重要になると考えられます。

そこで今回は (1) 体重減少の効果は? (2) 合併症予防のエビデンスは? という 2 点について SGLT2 阻害薬とインクレチン関連薬とを比較していきたいと思います。

体重減少効果についてですが、エンパグリフロジンの治験ではプラセボに対し 10 mg、25 mg とともに 2 kg 強程度の減少が報告され、他のルセオグリフロジンやトホグリフロジン等でもだいたい 2.5 kg 程度の減少が報告されており、SGLT2 阻害薬は体重を 2~3 kg 程度減らすことが期待される薬ということになります。一方インクレチン関連薬では、DPP-4 阻害薬は体重を変化させないと言われており、GLP-1 受容体作動薬でもデュラグルチド 0.75 mg あるいはリラグルチド 0.9 mg はほとんど体重を減らさないと言われ、治験データなどで報告されています。ビデュリオンやバイエッタは体重減少が期待でき、ビデュリオンでは 1.5 kg 程度、バイエッタは 1 回 10 μg の投与で 2.5 kg 程度体重が減ることが報告されています。まとめると体重減少効果があるのは、SGLT2 阻害薬と基本的にはバイエッタ、ビデュリオンのみというふうに見えることができ、効果としては SGLT2 阻害薬とバイエッタの 1 回 10 μg を投与した時が同じ程度ということになります。

SGLT2 阻害薬は内服で済みますが、バイエッタやビデュリオンに関しては注射が必要です。医療費に関しても SGLT2 阻害薬はおよそ 6,000 円 (1 錠約 200 円×30 日) ですが、バイエッタやビデュリオンは 10,000 円以上かかり、自己注射指導料

等が加わると、さらに高額な費用負担になります。総合的に考えると体重減少効果に分があるのは SGLT2 阻害薬ということになると思います。

続いて合併症予防のエビデンスに関してですが、SGLT2 阻害薬、インクレチン関連薬ともに本症例のような心血管既往の無い患者さんでの一次予防のエビデンスは出てきていないのが現状です。よって参考になるのは二次予防に関するデータであり、SGLT2 阻害薬の心血管疾患に対する二次予防のエビデンスとして EMPA-REG OUTCOME 試験が挙げられます。BMI<45 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c 7-10 %、eGFR >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の 2 型糖尿病患者で、既往に心筋梗塞、冠動脈疾患、脳卒中、不安定狭心症または閉塞性動脈硬化症を持つ患者さん 7,020 人をプラセボとエンパグリフロジン 10 mg と 25 mg の 3 群にランダム分け、一次エンドポイントを心血管死、非致死性心筋梗塞または非致死性脳梗塞を起こした人の割合として比較をし、エンパグリフロジン群ではプラセボに比較して 14 % のリスク減少が得られたと報告されています。これは先ほどの LEADER 試験の結果とほぼ同等です。一次エンドポイントの構成要素の中でどれが 1 番リスク減少に寄与したのは心血管死を起こした割合であり、ハザード比は 0.62、38 % のリスク減少という結果でした。これはスタチンに匹敵する内容であり、非常にインパクトがある結果でした。心血管死の内訳をみると突然死、心不全の悪化、急性心筋梗塞あるいは脳卒中等々含めて全てエンパグリフロジン群の方でプラセボ群と比較してリスク低下が認められました。一次エンドポイントの構成要素のうち、残りの非致死性心筋梗塞あるいは非致死性脳卒中に関してはリスク減少とはならず、非致死性脳卒中に関しては逆にリスクが上がるのではないかと懸念も一部からは聞かれますが、これに関しては脳卒中のうち非致死性のみを解析するとハザード比 1.24、p 値 0.16 ですが、非致死性と致死性の両方を合わせて解析するとハザード比 1.18、p 値 0.26 となり、懸念は低くなります。さらに On treatment 解析（治療薬を 30 日以上内服した患者で、内服終了あるいは中止 30 日以内に起こったイベントのみを対象とする解析）ではハザード比 1.04、p 値 0.78 となることから、内服終了ないし中止後 30 日を越えてから発現したイベントが物理的な差に影響していたということがわかりますので、従来から想定されてきた SGLT2 阻害薬は脱水を起こして脳卒中を増やすのではないかと懸念は払拭されたと考えていいのではないかと思います。

他の重要なエンドポイントとして、心不全による入院があり、インクレチン関連薬は、心不全での入院を増やすかもしれないという懸念がまだ残っている状況ですが、エンパグリフロジンはハザード比 0.65、35 % のリスク減少という著明な心不全に対する抑制効果を示しました。

また腎機能の悪化予防というエンドポイントに関しても、先程 LEADER 試験でリラグルチドが腎機能の悪化を予防するという話が出ましたが、エンパグリフロジンでも同様に、一次エンドポイントを顕性腎症への進展、血清クレアチニンの倍化、透析の開始、腎疾患による死亡のいずれかが起きた割合として比較するとプラセボ群に比べ 39 % のリスク減少が報告されています。SGLT2 阻害薬を使用すると腎機能を一時的に悪化するのではないかと懸念を持っている方もいるかもしれませんが、プラセボ群で eGFR が経年的に低下したのに対し、エンパグリフロジン群では投与直後に低下をしましたが、その後は横ばいで推移したことが示されており、腎機能の経年的な低下を抑制するということが示唆されました。

DPP-4 阻害薬は、大規模スタディでは予後を改善しないことが TECOS 試験で示され、心不全が増加するかもしれないことが SAVOR-TIMI 試験や EXAMINE 試験で報告されています。また腎機能悪化の予防に関しても大規模スタディでは予防効果は報告されていません。先程リナグリプチンの腎機能悪化の予防に関するデータ (Diabetes Care 2013;36:3460) が出ましたが、これは 4 つの RCT を合算してその中から条件にあう患者を抽出して後から追加解析をして得られた結果ですので、解釈に注意が必要と思われます。この論文の著者も、リナグリプチンの腎機能悪化の予防に対する効果に関してまだ結論は出来ないと言文中に書いていますので、CAROLINA 試験等の大規模試験の結果を待たないと DPP-4 阻害薬に関して腎症あるいは脳卒中等を抑制するという結論は出せないのではないかと思います。

GLP-1 受容体作動薬についても、LEADER 試験は良い結果だと思いますが、リラグルチドを 1.8 mg で使用して得られた結

果である点に注意が必要です。日本では 0.9 mg しか使えませんので、単純にこの試験の結果をあてはめることは難しいのではないかと考えます。

まとめると、心血管疾患の二次予防に関して明らかなエビデンスがあるのはエンパグリフロジンとリラグルチドのみというのが現状であり、リラグルチドは日本では 1.8 mg が使えないという点、さらに投与方法（内服と注射）や医療費という面を考慮すると、エンパグリフロジンに分があると考えられます。

以上から、治療薬を選択する上で非常に重要なポイントとなる（1）体重減少の効果は？（2）合併症予防のエビデンスは？という2点について、より少ない心理的、経済的負担でより高い効果が期待できるのは SGLT2 阻害薬であり、本症例において追加する薬剤として、私達は SGLT2 阻害薬を薦めます。

## 公立昭和病院 薬剤部 本田 一春 先生

私からは患者さんのインフォームドチョイスに適した多彩な製品ラインナップ、薬物の副作用、治療コストの3点からお話させていただきます。

DPP-4 阻害薬は1日1回、2回、週1回製剤など多彩なラインナップがあります。また、代謝経路も様々で、代謝されて腎臓で排泄されるもの、代謝されずに糞中に排泄されるもの、CYPで代謝されるもの、とバラエティに富んでいます。そのため、患者さんの腎機能障害、肝機能障害の程度に合わせた製剤が揃い、服薬コンプライアンスを良くする合剤なども揃っています。GLP-1 受容体作動薬についても1日1回、2回、週1回製剤があり、患者さんに合わせた製剤を選ぶことができます。さらにデュラグルチドなどは腎機能、肝機能に気にすることなく使うことができます。

「患者さんの好み」についてデータをお示し致します。注射剤のデータになりますが、患者さんが薬剤を使用するにあたりどのようなことを重視するかです。1番は投与頻度を重視する結果が出ていました。2番目は投与方法です。つまり、なるべく投与回数が少なく、簡便な服用方法が好まれる結果が出ています。HbA1c の変化や体重の変化、副作用ももちろん大事ですが、患者さんにとって生活の中でいかに簡便に使用できるかを重視していることになります。もう一つのデータは DPP-4 阻害薬の週1回製剤での患者さんへのアンケートの結果です。患者さんの服薬に関する希望で1番多かったのは「薬剤の服用回数を減らしたい」がやはり多く、「複数種類の複数薬剤の中で DPP-4 阻害薬だけでも週1回製剤に変えたいですか?」と言う問いに約半数の患者さんが「変えたい」と答えています。インクレチン関連薬は剤型では注射、内服。投与頻度では毎日、週1回。他の薬剤との合剤も発売されて患者さんにとって幅広い選択肢を提供できます。また医療者側には、相互作用・腎肝機能に合わせた薬剤選択をすることができます。本症例の場合、日勤、準夜勤など不規則な生活の中、副作用が出ると対応が難しいのではないかと考えますので、患者さんにライフスタイルにより選べるインクレチン関連薬が最適ではないかと考えます。

次に副作用の観点から、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬を考えてみます。市販直後調査のデータを比較してみますと、全体の重篤な副作用の頻度は DPP-4 阻害薬では何万人に何人、SGLT2 阻害薬では何千人に何人というデータが出ています。本症例の患者さんが気にしている重篤な便秘は、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬ともにほぼ同等頻度、皮疹、薬疹は圧倒的に SGLT2 阻害薬の報告が多くなっています。また脳梗塞の報告が SGLT2 阻害薬で圧倒的に多くなっています。PMDA で管理されている SGLT2 阻害薬の副作用報告を年代別に脳梗塞データを見てみますと、40代、50代で多くの脳梗塞の発現が出てきています。厚生労働省のレセプトのデータを見ますと、10歳から90歳まで DPP-4 阻害薬は幅広い患者さんに使われています。これらのデータから DPP-4 阻害薬は副作用頻度は非常に少なく、幅の広い年代の患者さんに使用されていることがわかります。SGLT2 阻害薬の Recommendation、インクレチン関連薬の Recommendation を見てみますとインクレチン関連薬で気をつけなければいけないのが低血糖です。それに比べて SGLT2 阻害薬は7つもの注意しなければならない項目があり、患者さんのアドヒアランス、コンプライアンスに影響されやすい製剤であると考えます。アルコールと薬剤の関係ですが、

本症例はビール 500ml を週 2~3 回飲んでいますが、患者さんは少なめに話をする事が多く、本当はもう少し多いかもしれません。アルコールの影響でかなり利尿がかかっています。SGLT2 阻害薬を処方した際の脱水は気をつけないといけない部分です。

最後に治療コストについてです。薬局で支払う金額を比較するとインクレチン関連薬は 1 日 199 円、イブラグリフロジン 1 日 202 円とそれほど変わりません。

以上から製品ラインナップの幅広さ、副作用、治療のコストからインクレチン関連薬の方が優れていると言う結論になりました。

## 多摩丘陵病院 薬剤科 栗栖 啓充 先生

まずは作用機序です。SGLT2 阻害薬は腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収に関与する SGLT2 を阻害し、再吸収を抑制することでグルコースを尿中へ排泄させます。

SGLT2 阻害薬の効果面においては、単独投与では HbA1c は 0.6%ほどの低下作用が期待でき、体重に関しても 3 kg ぐらいの減少作用が期待できるのがメリットです。

CGM による日内変動を見てみると、全体的に血糖を下げるような特徴があるようです。

また、併用データを見てみると、各種薬剤に SGLT2 阻害薬を加えることで HbA1c は 1%前後の低下、体重に関しても 3kg 前後の減少が期待できます。

しかしながら、やはり SGLT2 阻害薬に対する懸念点としては、Recommendation に記載のある「低血糖」、「75 歳以上」、「脱水」、「シックデイ」、「ケトアシドーシス」、「薬疹」、「尿路感染・性器感染」、これらを考えて使用に慎重になるケースもあるかと思います。そこで、今回はこれらの点において話を進めていきたいと思います。

まずは「低血糖」に関してです。各薬剤、重篤も含めて一定の件数は報告されていますので注意は必要です。ただ、詳細を見てみると SU 剤、インスリンとの併用が確率を上げてしまう、多くの報告がみられます。今回のケースではビッグアナイド 1 種類での処方ですので低血糖のリスクは最小限に抑えられるのではないのでしょうか。

ケトアシドーシスについても重篤例の報告はあります。その中にはシックデイでの報告もありますので、使用症例を選ぶことやシックデイの指導でリスクは低くなるのではないかとはいえます。

また、脱水・脳梗塞に関しては、この症例はトラック運転手なので、ペットボトルなどを車中に置いておけば、いつでも水分補給はできるのではないかとはいえます。

そして、暑さも和らいだ季節、SGLT2 阻害薬を使い始めるには良い時期なのではないのでしょうか。今が使い時かと考えます。

皮膚症状に関してですが、重篤例も含めてこちらも各薬剤に報告はされており、心配な副作用ということは確かなことです。ただ、頻度としては投与早期に多く見られておられますので、この最初の段階をしっかり指導、フォローすることが重症化を防ぐためには大切なことになるかと思えます。

尿路感染・性器感染に関しては、女性に多くみられる傾向があります。今回のケースは男性ですので、リスクは下がるかと考えます。

頻尿に関しては、やはり各薬剤に報告はありますので注意は必要です。ただ、ある程度予測できていた副作用ということから判断すると発生頻度は意外と少ない?!とは思いませんか?

SGLT2 阻害薬の尿量のデータを見ても、投与初期はやはり増えますが、1 ヶ月後にはだいたい落ち着いてくる傾向があります。ですので、この傾向を考慮して場合によっては患者さんの仕事や生活に適した導入も考えて良いのかもしれません。結論として、今回のケースは「50 歳男性」「注意点への理解力」、「仕事中でも補水可能」、「併用薬がビッグアナイド 1 種類」、

これらの点を考えると副作用のマイナス面を最小限に抑えらると思しますので、SGLT2 阻害薬を使用するタイミングとしてはベストではないかと考えます。

## ディベートセッション

近藤先生：それではディベートセッションに入ります。まずは SGLT2 阻害薬派からインクレチン関連薬派へ質問をお願いします。

川崎先生：質問として2点挙げさせていただきます。1つ目として DPP-4 阻害薬の HbA1c 値低下効果は、BMI が高くなるほど効果が弱くなるという論文報告もあるのですが、この方の BMI 高いように思われます。その辺りをどう考えられるのかということ。また2つ目として、長期安全性に関して SGLT2 阻害薬は SGLT2 遺伝子の変異や欠損を持つ腎性糖尿病患者と同じ状態を再現していると言われており、腎性糖尿病患者の長期予後は良好であることが確認されております。一方で DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬は膵臓や免疫に影響を及ぼすという事で長期投与した場合に免疫疾患や悪性腫瘍などの有害事象が起こる懸念があるのではないかと思います。先程出た LEADER 試験ですがメラノーマ以外の皮膚癌・メラノーマ・膵癌に関して、有意差はないものの結構リスクを上昇させるのではないかと懸念もあります。

内田先生：1つ目の質問に対してお答えさせていただきます。確かに肥満者ですと DPP-4 の産生量が多くて DPP-4 阻害薬が効きにくくなると言われておりますが、効かなくなるというのが悪いのかと言うと、先程少しお話ししましたが、そもそも DPP-4 はアディポサイトカインでインスリン抵抗性を惹起する物質であることが言われており、これを阻害するという面でメリットがあるのではないかと私は思います。

栗栖先生：2つ目の質問である長期投与の安全性に関して、かなりの数の患者さんに投与されてはいますが、2009年の発売なので安全性の問題に対してまだ答えが出ておりません。ただインクレチン関連薬を長期に投与した場合と SGLT2 阻害薬を長期に投与した場合とを一緒に比べてみますと、やはり同じような立場ではないかと思います。

本田先生：この患者さん体重の方も48歳の時に最高83kg、現在50歳で80.2kgということで、私にはこの患者さんは体重を気にされ頑張られているのかなと感じました。その体重減少作用を助けてあげられる SGLT2 阻害薬であれば、体重減少を気にされる患者さんに対してしっかり前向きにもなられるのではないかと思います。その辺り DPP-4 阻害薬派のお立場ではどうお考えなのか教えて貰えますでしょうか？

内田先生：食事量が変わらずに頑張れば効果が期待出来ると思いますが、SGLT2 阻害薬を使う場合は食欲が増えてしまって、反ってうまくいなくなるケースもあると言われております。

栗栖先生：体重減少に関してこの方は頑張っているという印象もありますが、もしこの方に週1回の GLP-1 受容体作動薬を投与したとしても、新しい薬剤の投与で当然モチベーションも高くなります。SGLT2 阻害薬を投与しても患者さんがきちんと服薬されているかのアドヒアランスが懸念されます。実際、注射薬であれば針とか本体の回収を通じて投与管理も医療従事者側でも出来、患者さんのモチベーションによる体重減少が2次的に期待出来ると思います。

川崎先生：体重減少に関して、DPP-4 阻害薬ですと基本的にニュートラルですが、GLP-1 受容体作動薬は体重減少が期待出来ます。デュラグルチドですと大丈夫かと思うのですがビデュリオンとかを使うと結構針も太く痛かったり、またこの方は働き盛りで経済的にも考慮してあげなければいけないと思います。在宅自己注射指導管理料や血糖測定の加算などを考えると、3割負担でも違ってくるのかなと思います。経済的な負担面に関してどのように思われますか？

内田先生：体重減少効果を考えると SGLT2 阻害薬はたしかに強いと思われそうですが、エビデンスはまだまだ出ていません。それ以外の合併症予防効果に対してインクレチン関連薬に期待したいと思います。

本田先生：経済的な負担面に関しては、この方は煙草を吸われているので是非禁煙をして頂き、その分を薬剤費用面に回

して頂くというのもありかと思われます。

近藤先生：有難うございます。今度はインクレチン関連薬派から SGLT2 阻害薬派へ質問をお願いします。

内田先生：SGLT2 阻害薬の EMPA-REG OUTCOME 試験と GLP-1 受容体作動薬の LEADER 試験においてそれぞれ大血管へのエビデンス結果を並べて比べてみますと、SGLT2 阻害薬は脳卒中が有意差はないものの、プラセボより多い傾向となる結果が出ました。脳梗塞は関係ないという話をされましたが、SGLT2 阻害薬には 77 例脳卒中発現があったのに対し、インクレチン関連薬にはほとんど発現がありませんでした。こういったスタディでは全体としてのリスク評価であるので、SGLT2 阻害薬で脳梗塞を発現される方は、内服始めたばかりの際に脳梗塞を発現することが知られており、すなわち脱水から脳梗塞リスクになると思われます。この症例の方はトラックの運転手でもありますので、脱水から脳梗塞になるリスクを考えるとこの症例にはどうかな？と思ひます。SGLT2 阻害薬では尿量が増えている方が 6~7 割で、運転中におしっこになると水分を控えてしまう事が予想されます。水分を控える事で脳梗塞のリスクはどうか？また脳梗塞は一度起こしてしまふと非可逆的で重篤な副作用でもあります。この点を如何考えてますでしょうか？

川崎先生：非致死性脳卒中ですと 1.24 で 0.92 からということになっていますが、致死性脳卒中も含めて解析すると 0.23 から 1.18 で弱くなるということ。脱水から脳梗塞になるという機序でご質問頂いたので、SGLT2 阻害薬を投与して 30 日以内でのイベント、つまり脱水から発症したと考えても良い脳卒中で考えてみると有意差は消えています。非致死性脳卒中が 1.24 倍のリスクあるのでは、とこの症例に対してもそのまま解釈されてしまふのはいかがなものかと思ひます。トラック運転手なのですぐに飲水出来るといふ状況であることと、運転手にも色々な職業があります。コンビニ配達のお仕事とかトイレにすぐに行ける方も含まれるので、必ずしもトイレに行きにくい長距離運転手とは言えないのではないかなと考へます。またそもそも脱水で脳梗塞になるのか、ということについては、久山町研究をみましても夏に脱水が増えてそれで脳卒中が増えるといったデータはありません。脱水から脳卒中になるだから SGLT2 阻害薬は危険だと考へるのは EMPA-REG OUTCOME 試験の結果からみてもおかしいのではないかと考へます。

本田先生：メトホルミンと SGLT2 阻害薬の組み合わせはシックデイになった場合に良くない組み合わせだと考へます。そういう時の対応について教えて下さい。

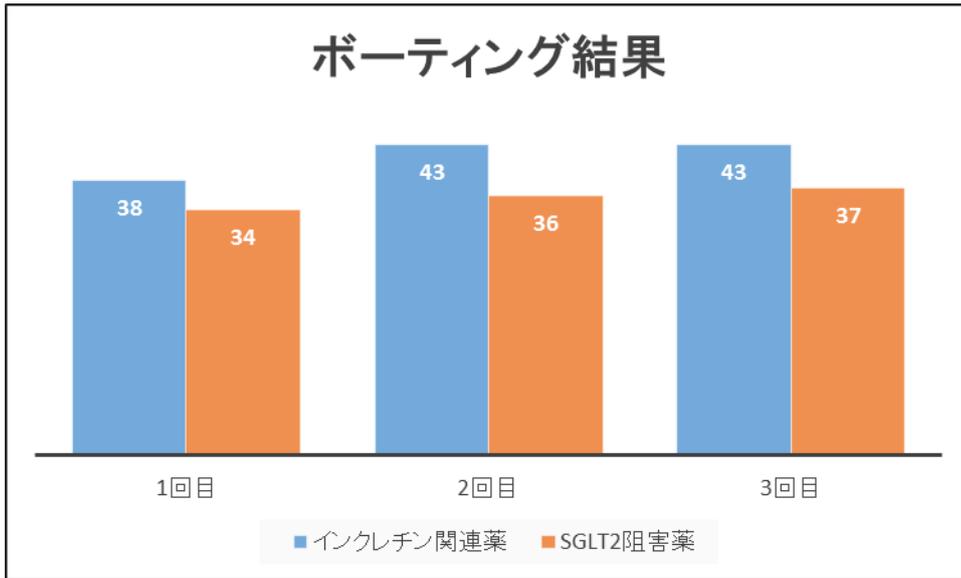
栗栖先生：シックデイではその 2 剤の中止と言ひ切っても問題無いと思ひます。患者さんとしても血糖を気にされ無理にでも継続服薬なされる方もいらっしゃるかもしれませんが、薬を始める際に副作用リスクをオープンにして説明する訳でするので、シックデイの意識づけを含めて患者さんにとってもプラスになるのではないかと考へます。

本田先生：患者さんが主体的に副作用のマネージメントを行わなければならない。実際、症例は 45 歳とかなり若くしかも健診で放置していたということ、かなりしっかりと指導しなければならないといった点で、医療従事者側してもかなり不安な点多いと思ひます。そのあたりどのように考へなんでしょうか？

栗栖先生：この患者さんにしてみればかなり体重が減ってきているということもあり、HbA1c も下がってましていることから、自分からも取り組まれている症例ではないのかと考へられます。

川崎先生：GLP-1 受容体作動薬あるいはインクレチン関連薬を使用した場合もメトホルミンを使用している事には変わりはないので、シックデイにおける乳酸アシドーシスに関しては注意が必要です。EMPA-REG OUTCOME 試験では、4 分の 3 以上の患者さんがメトホルミンを使用されています。メトホルミンとエンパグリフロジンを用いた症例がかなり多かつた試験ですが、そのことで乳酸アシドーシスが増えた訳でもありませんので、併用して乳酸アシドーシスのリスクが増えるといった事は否定しても良いのではないかと考へます。また、そもそも乳酸アシドーシスは脱水で腎機能が障害されて起こる事だが、この症例は脱水を未然に防ぐ事の出来る職業でかつ脱水を未然に防げれる理解力のある症例でするので、そこまで大きく考へなくても大丈夫ではないかと考へます。

## ボーティング結果



一般社団法人 臨床糖尿病支援ネットワーク