

論文内容要旨

題目 Comparison of the efficacy and safety of 10-mg empagliflozin every day versus every other day in Japanese patients with Type 2 Diabetes Mellitus : a pilot trial

(2型糖尿病患者に対するエンパグリフロジン 10mg の連日投与と隔日投与の有効性と安全性の比較検討:パイロット試験)

著者 Fumiaki Obata, Kenji Tani, Harutaka Yamaguchi, Ryo Tabata, Hiroyasu Bando, Issei Imoto

平成 29 年 2 月発行 THE JOURNAL OF MEDICAL INVESTIGATION
Volume 64, Issue 1, 2 に掲載予定

内容要旨

【はじめに】

SGLT2 はナトリウムの濃度勾配によってグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターで、腎臓の近位尿細管に局在しており、腎での糖再吸収の約 90%を担っている。SGLT2 阻害薬は、SGLT2 を阻害することにより腎での糖の再吸収を抑制し、尿中への糖の排泄を増加させて血糖を低下させる。その作用はインスリン非依存性であるため低血糖リスクは低く、体重減少及び緩やかな血圧低下作用も認められている。エンパグリフロジンは、2 型糖尿病治療薬として開発された SGLT2 阻害薬であり、SGLT1 に比べ SGLT2 への選択性が 2,500 倍高いという特性を有している。さらに、半減期は 13.1 時間と長いいため隔日投与での治療効果の持続が推測される。今回我々は、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンの隔日投与を行い、投与方法の違いによる血糖降下及び血糖変動に対する有効性と安全性の検討を行った。

【対象及び方法】

那賀町国民健康保険木頭診療所に外来通院中の 2 型糖尿病患者のうち、食事療法及び運動療法、あるいは両療法に加え、経口血糖降下薬を含む糖尿病治療薬にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者 13 例を対象とした。患者の同意が得られたこれら 13 例を A 群：エンパグリフロジン 10mg 連日投与 6 例と、B 群：エンパグリフロジン 10mg 隔日投与 7 例の 2 群に分け観察した。

【評価項目】

評価項目は HbA1c, 体重, body mass index (BMI), hematocrit (Ht), 収縮期血圧及び拡張期血圧 (SBP/DBP), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), uric acid (UA) とし、

様式(8)

投与開始時(0週), 8週, 16週, 24週において解析を行った。なお, 併用している糖尿病治療薬については原則用量を変更しなかった。

【解析方法】

統計学的検定は群内の比較では Wilcoxon signed-rank test, 群間の比較では Mann-Whitney test を用い, $p < 0.05$ の場合を有意とした。この臨床試験は徳島県立海部病院の倫理委員会の承認を得てから行われた。

【結果】

B群の1例が副作用にて投薬中止となったが, その他安全性や忍容性において両群間で差はなく, 低血糖も認めなかった。24週後のHbA1cは両群間で有意差はみられなかったがA群 ($7.5\% \pm 1.1\%$ から $6.5\% \pm 0.8\%$), B群 ($7.6\% \pm 0.8\%$ から $7.2\% \pm 0.5\%$)ともに低下を認めた。また, 2群間において24週後のLDL及びHtは上昇する傾向がみられ, SBP, DBP, 体重及びUAは低下傾向を認めた。TGはA群では投与前 190.8 ± 121.7 mg/dLから24週後 99.6 ± 33.7 mg/dLに有意($p < 0.05$)に低下した。B群では投与前 145.0 ± 63.4 mg/dLから24週後 110.3 ± 37.4 mg/dLと有意な変化は認められなかった。

【考察】

今回の研究では, 2群間において副作用の頻度に差はなく2型糖尿病患者におけるエンパグリフロジン 10 mg の隔日投与でも, ある程度のHbA1cの低下を認めた。また, SGLT2阻害薬はグルコースを体外に排泄させ血糖を低下させる結果, 体重を減少させることができるがその他にも尿酸値や血圧, 中性脂肪の低下といった多面的な効果を示すと考えられている。今回の研究も, 有意差はなかったがSBP, DBP, UA, 体重は隔日投与においても低下傾向がみられた。また, 高血圧や糖尿病といった慢性疾患では, 内服薬が多くなり高齢者の40~80%は服薬コンプライアンスが悪くなる。この点からも隔日投与にすることで服薬数が減少し, 患者の服薬コンプライアンスやアドヒアランスが改善する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1337 号	氏名	小幡 史明
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 船木 真理 副査 石澤 啓介		

題目 Comparison of the efficacy and safety of 10-mg empagliflozin every day versus every other day in Japanese patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a pilot trial

(2型糖尿病患者に対するエンパグリフロジン10mgの連日投与と隔日投与の有効性と安全性の比較検討:パイロット試験)

著者 Fumiaki Obata, Kenji Tani, Harutaka Yamaguchi, Ryo Tabata, Hiroyasu Bando, and Issei Imoto

平成29年2月発行 THE JOURNAL OF MEDICAL INVESTIGATION
 Volume 64, Number 1, 2, 50 ページから 57 ページに発表済
 (主任教授 井本 逸勢)

要旨 Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、腎臓の近位尿細管に局在する SGLT2 を阻害することにより腎での糖の再吸収を抑制し、尿中への糖の排泄を増加させて血糖を低下させる。この血糖低下作用はインスリン非依存性であるため低血糖リスクは低く、体重減少及び緩やかな血圧低下作用も認められている。

エンパグリフロジンは、2型糖尿病治療薬として開発された SGLT2 阻害薬で、SGLT1 に比べて SGLT2 への選択性が 2,500 倍高いという特性を有する。また、半減期が 13.1 時間と長いことから 1 日 1 回投与で有効性を示すが、さらに隔日投与でも持続的な治療効果が推測される。

申請者は、この仮説を検証する目的で、2型糖尿病患者に SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジン 10 mg の隔日投与を 24 週間行い、血糖

降下及び血糖変動に対する持続的有効性と安全性について、連日投与した場合と比較して検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 隔日投与群では、1例が副作用により投薬中止となったが、その他の例で安全性や忍容性において両群間で差はなく、低血糖も認めなかった。
- 2) 24週後のHbA1cは、連日投与群（投与前7.5% ± 1.1%から24週後6.5% ± 0.8%）、隔日投与群（投与前7.6% ± 0.8%から24週後7.2% ± 0.5%）ともに低下を認め、両群間で有意差はみられなかった。
- 3) 24週後のLDL及びHtは両群で上昇する傾向がみられ、収縮期血圧、拡張期血圧、体重及び尿酸は低下傾向を認めた。
- 4) 中性脂肪は、連日投与群では、投与前190.8 ± 121.7 mg/dLから24週後99.6 ± 33.7 mg/dLに有意（ $p < 0.05$ ）に低下した。一方、隔日投与群では、投与前145.0 ± 63.4 mg/dLと24週後110.3 ± 37.4 mg/dLに有意差は認めなかった。

本研究は、2型糖尿病患者において、エンパグリフロジン 10 mgの隔日投与でも連日投与と同様のHbA1c低下が得られ、また副作用の頻度に差がないことを明らかにした。これらの結果は、隔日投与が、長期的な患者の服薬コンプライアンスやアドヒアランスを改善させる可能性を示し、今後の2型糖尿病診療に寄与するところが大きいことから、学位授与に値すると判定した。