

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

| | |
|-----------|---|
| タイトル | エンパグリフロジンの間欠投与がコントロール不良の2型糖尿病患者の食事の自己管理能力や血糖コントロールに与える効果 |
| 別タイトル | Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self management and glycaemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A 24 week randomized controlled trial |
| 作成者（著者） | 熊代, 尚記 |
| 公開者 | 東邦大学医学会 |
| 発行日 | 2020.06.01 |
| ISSN | 00408670 |
| 掲載情報 | 東邦医学会雑誌. 67(2). p.63 67. |
| 資料種別 | 学術雑誌論文 |
| 内容記述 | 東邦医学会賞受賞記念講演要旨 令和元年度 |
| 著者版フラグ | ETC |
| JaLCDOI | info:doi/10.14994/tohoigaku.2020 006 |
| メタデータのURL | https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD48191900 |

エンパグリフロジンの間欠投与がコントロール不良の 2型糖尿病患者の食事の自己管理能力や 血糖コントロールに与える効果

熊代 尚記

東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学分野（大森）

背景：様々な糖尿病治療薬が使用可能となっているが、食事・運動等の生活習慣の自己管理能力の向上は2型糖尿病患者の長期的な管理に大切である。しかしながら、生活習慣改善のストラテジーは未だ確立・標準化されていない。

Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) 阻害薬は腎臓の近位尿細管からの糖の再吸収を抑制し、尿糖排泄を促して血糖値を下げる糖尿病治療薬である。血糖降下作用だけでなく、体重減少や血圧低下作用、更には心血管イベントを抑制することも報告されている。特に、食欲を落とさずに体重減少をもたらす作用は生活の質の向上にもつながることが示唆されている。一方で、慢性的な尿糖排泄は食欲亢進を誘発する恐れがあることも報告されており、SGLT2 阻害薬を処方するには患者の食事管理能力を維持・高めるような努力が必要である。

糖尿病薬の間欠投与は一般的ではないが、薬価が高い SGLT2 阻害薬の間欠投与にすれば、医療費を抑えながら陰部感染や脱水やケトアシドーシスなどの代表的な副作用も軽減できると期待される。そこで我々は SGLT2 阻害薬の一つであるエンパグリフロジンに着目して、エンパグリフロジンの間欠投与がコストや副作用を抑えながら、食事の自己管理能力を向上させて通常投与と同等の血糖改善効果を発揮できると仮説を立てて、これを検証する目的で本研究を実施した。

方法：本研究は前向き、無作為化、オープンラベル、盲検、2群平行比較研究として実施した (UMIN 000019253, 大森病院倫理委員会承認 #M16002)。本研究に参加する全患者より書面同意を戴いた。条件を満たした患者は間欠療法群 (食事療法が守られなかったと実感した翌日のみに 10 mg/日のエンパグリフロジンを内服) と通常投与群 (10 mg/日のエンパグリフロジンを連日内服) に割り当てられた。間欠療法群では処方日数が投与すべき日数の半分

に制限され、最大でも通常群の半分しか内服する機会が与えられなかった。被検者は予め標準体重当たり 25-30 kcal の食事療法を指示され、参加登録後の投薬変更は禁止された。

結果：患者登録の流れは図1に示す通りである。50人の患者が登録され、無作為に2群に割り付けられた。最終的に間欠群22人、通常群16人が解析対象となった。表1に患者背景を示す。中年で糖尿病罹病期間が10年ほどで、軽度肥満でHbA1cが8%程度の血糖コントロール不良な患者が登録された。その結果、大変興味深いことに、24週間の治療期間においてHbA1cは両群全く同じように低下した (図2A)。体重は通常投与群では12週間で有意に速く低下したが、その後は間欠群との有意差は消失し、間欠群では投与初期の減量が穏やかであったが、24週まで確実に減少し続けた (図2B)。本研究では食事摂取量を確立されたアンケートで定量したが、興味深いことに通常群では24週間変わらなかったのに対して、間欠群では24週まで有意に減少し続けた (図2C)。さらに、確立されたアンケートを用いて生活の質も定量評価した結果、間欠群よりも通常群で有意に上昇していたが、ベースラインと比べると間欠群でも有意に上昇していた (図2D)。有害事象は表2に示すとおり、SGLT2 阻害薬投与でしばしば話題となる頻尿、便秘症、空腹感、陰部搔痒感はどれも間欠群で発生数が少なかった。

考察：本研究では初めて SGLT2 阻害薬の間欠投与について通常投与と前向き無作為に群分けして比較した。この小さな研究で有効性や安全性について結論付けることは困難であるが、大変興味深いことに SGLT2 阻害薬の間欠投与は通常投与と同様に HbA1c を改善した。そのメカニズムとして、間欠投与が食事の自己管理能力を向上させたことが示唆された。体重は通常通り連日投与した方が SGLT2

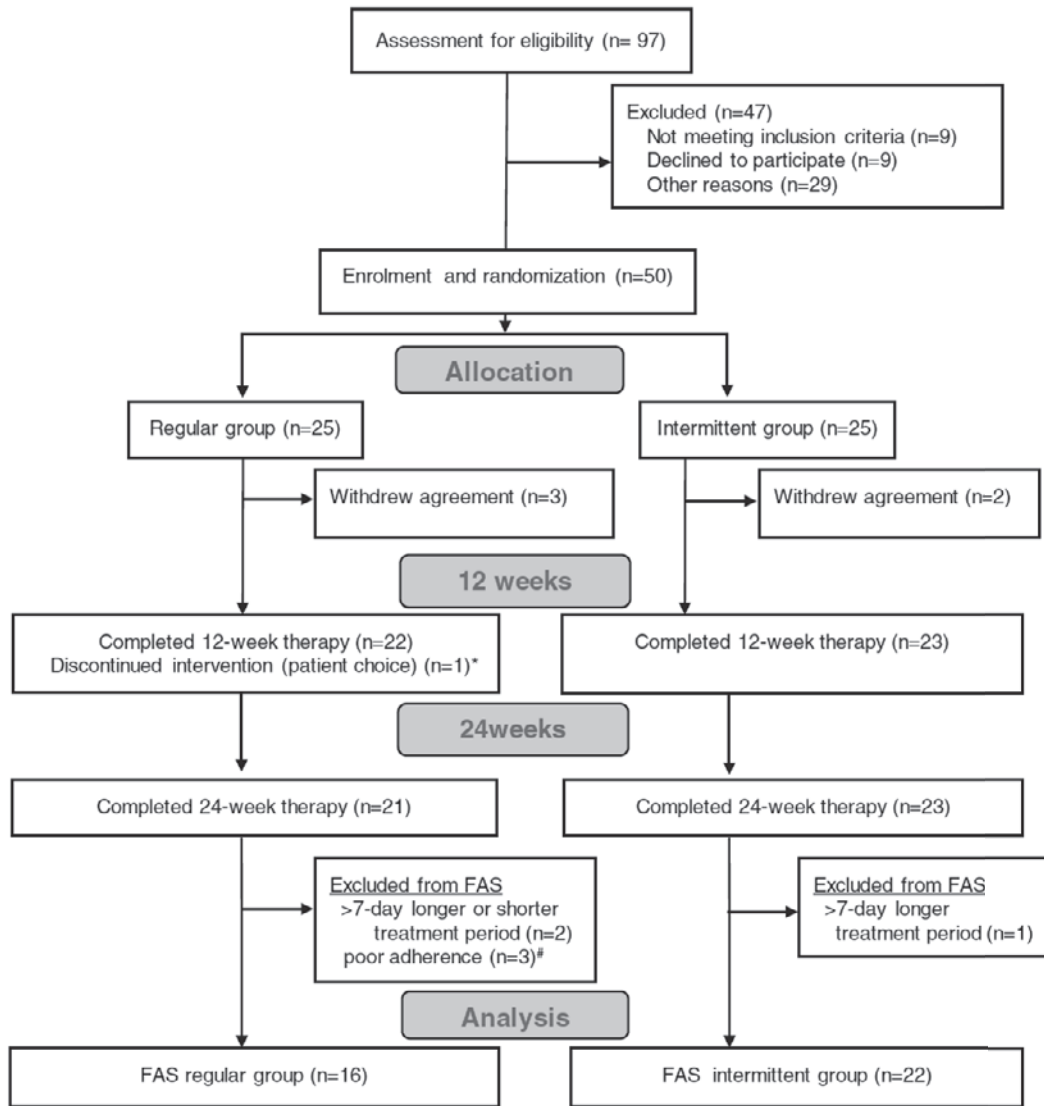


図1 患者選択、登録、割り付け、治療、解析までの流れ
Diabetes Obes Metab. 2019 ; 21 : 303-311. より引用.

阻害薬の薬効がしっかりと発揮されて速やかに減少することが分かったが、投与12週を過ぎた頃から群間差はなくなり、間欠群での食事の自己管理能力向上が奏功したと思われた。一般に食事療法の徹底は患者の満足度や生活の質を落とすことが多いが、本研究においては間欠群で食事摂取量を自ら抑制していたにもかかわらず生活の質はベースラインよりも向上していた。これは、連日内服に頼らずに食事療法が順守できなかったと感じた時にだけ内服することで、自らの努力がHbA1cの改善や体重の減少をもたらしたと自己効力感を感じることができたためと推察される。本研究では間欠投与の有効性を示しながら、有害事象も通常群より少ない傾向を認め、処方日数も半分のために薬価も抑えることができ、SGLT2阻害薬の欠点を抑えながら利点を高める工夫を示すことができた。SGLT2阻害薬は数あ

る糖尿病治療薬の中でも患者の自己管理能力や生活の質を高めることができるユニークな薬剤であり、昨今の血管合併症予防のエビデンスと相まって、今後益々期待が高まっていくものと思われる。

謝辞：本研究を完遂し発表できたのは、当時大学院生であった吉川扶久美先生を始め、糖尿病・代謝・内分泌学分野の医局員の協力のお陰であり、この場を借りて深謝申し上げます。

本講演の要旨は、Diabetes Obes Metab. 2019; 21: 303-311.に掲載された内容である。

表1 ベースラインの患者背景

| Variable | All patients n=38 | Regular group n=16 | Intermittent group n=22 | P |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------------|------|
| Men/Women, n (%) | 24 (63.2)/14 (36.8) | 8 (50.0)/8 (50.0) | 16 (72.7)/6 (27.3) | 0.15 |
| Age, years | 54.4±13.6 | 54.0±13.5 | 54.7±14.0 | 0.87 |
| Duration of diabetes, years | 9.1±6.0 | 9.6±6.2 | 8.7±5.9 | 0.64 |
| Body weight, kg | 76.5±14.2 | 75.8±15.6 | 77.0±13.5 | 0.81 |
| Body mass index, kg/m ² | 27.9±3.7 | 27.9±2.8 | 27.9±4.2 | 0.99 |
| Abdominal circumference, cm | 96.5±8.9 | 96.6±7.5 | 96.3±10.0 | 0.91 |
| Systolic blood pressure, mm Hg | 139.0±20.1 | 141.9±23.0 | 136.9±17.9 | 0.47 |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 79.4±12.7 | 81.6±13.4 | 77.9±12.3 | 0.40 |
| HbA1c, mmol/mol | 64.5±8.0 | 63.5±8.1 | 65.3±8.0 | 0.51 |
| HbA1c, % | 8.1±0.7 | 8.0±0.7 | 8.1±0.7 | 0.51 |
| Fasting blood glucose, mmol/L | 9.8±2.0 | 9.8±2.1 | 9.9±1.9 | 0.99 |
| AST, U/L | 24.5 [18.0, 37.0] | 21.5 [17.5, 30.0] | 26.5 [19.0, 40.0] | 0.42 |
| ALT, U/L | 30.0 [17.0, 49.0] | 22.0 [16.5, 48.0] | 34.0 [20.0, 49.0] | 0.51 |
| HDL cholesterol, mmol/L | 1.3±0.3 | 1.3±0.3 | 1.3±0.3 | 0.78 |
| LDL cholesterol, mmol/L | 3.0±1.0 | 3.0±1.0 | 3.0±1.0 | 0.95 |
| Triglycerides, mmol/L | 1.5 [1.0, 3.0] | 1.6 [0.9, 2.3] | 1.5 [1.1, 3.1] | 0.22 |
| eGFR, mL/min/1.73 m ² | 81.3±23.5 | 79.3±11.8 | 82.7±29.5 | 0.66 |
| Urinary albumin/creatinine ratio, mg/g.Cre | 21.0 [8.7, 81.1] | 10.6 [7.7, 21.0] | 44.4 [14.7, 86.5] | 0.06 |
| Fasting plasma C-peptide, ng/mL | 3.2±1.5 | 2.8±0.9 | 3.5±1.7 | 0.11 |
| DTR-QOL17 | | | | |
| Total score | 62.1±18.1 | 56.1±19.8 | 66.5±15.7 | 0.09 |
| Domain 1 score | 69.2±21.6 | 64.6±22.9 | 72.6±20.5 | 0.27 |
| Domain 2 score | 51.7±24.4 | 43.0±25.9 | 58.0±21.6 | 0.07 |
| Domain 3 score | 77.6±21.8 | 69.3±25.9 | 83.6±16.3 | 0.06 |
| Domain 4 score | 44.7±22.1 | 41.7±24.1 | 46.9±20.8 | 0.49 |
| Total energy intake, kcal/d | 1704±632 | 1623±714 | 1764±576 | 0.52 |

Diabetes Obes Metab. 2019 ; 21 : 303-311. より引用.

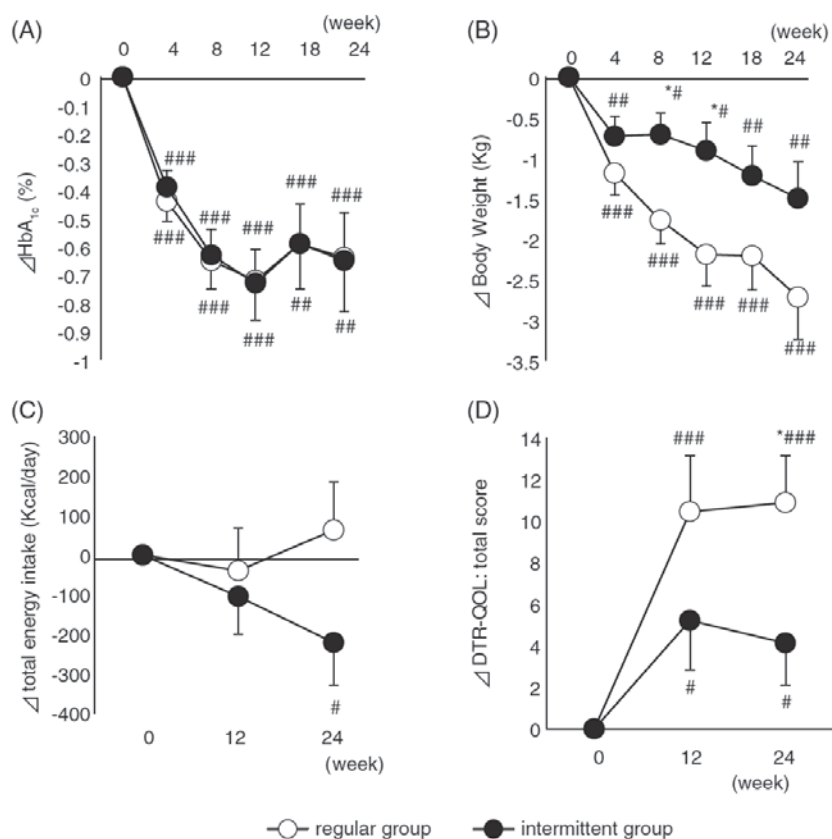


図2 24週間の治療経過.

(A) HbA_{1c}, (B) 体重, (C) 食事摂取量, (D) 生活の質の変化量. 黒丸が間欠群, 白丸が連日群. Diabetes Obes Metab. 2019 ; 21 : 303-311. より引用.

表2 有害事象

| | 連日群 (n = 22) | 間欠群 (n = 23) |
|-------------|-----------------|-----------------|
| 1つ以上の有害事象発現 | 15 (68.2) | 11 (47.8) |
| 低血糖* | 0 (0.0) | 2 (8.7) |
| 頻尿 | 7 (31.8) | 4 (17.4) |
| 咽頭炎 | 1 (4.5) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 3 (13.6) | 5 (21.7) |
| 便秘症 | 5 (22.7) | 1 (4.3) |
| 倦怠感 | 3 (13.6) | 0 (0.0) |
| 空腹感 | 3 (13.6) | 0 (0.0) |
| めまい | 2 (9.1) | 1 (4.3) |
| 下痢 | 1 (4.5) | 1 (4.3) |
| 食欲減退 | 1 (4.5) | 1 (4.3) |
| 陰部掻痒感 | 2 (9.1) | 0 (0.0) |
| 口喝感 | 1 (4.5) | 0 (0.0) |
| AST 上昇** | 1 (4.5) | 0 (0.0) |
| ALT 上昇** | 2 (9.1) | 0 (0.0) |
| 骨折 | 0 (0.0) | 1 (4.3) |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 1 (4.3) |

*血糖値 \leq 70 mg/dL または他者の介助を要する状態

**正常上限の3倍以上の上昇

Diabetes Obes Metab. 2019 ; 21 : 303-311. より作成.

熊代尚記先生 略歴



- 1999年3月 山梨医科大学医学部医学科 卒業
 1999年4月 第93回医師国家試験合格
 1999年4月 山梨医科大学医学部附属病院にて研修
 2000年4月 東京警察病院にて研修
 2002年4月 順天堂大学医学部専攻生（内科学・代謝内分泌学講座）
 2002年10月 日本内科学会内科認定医
 2004年4月 順天堂大学大学院医学研究科入学（内科学・代謝内分泌学講座）
 2006年2月 日本糖尿病学会糖尿病専門医
 2008年1月 日本医師会認定産業医
 2008年3月 順天堂大学大学院医学研究科修了 博士（医学）
 2008年4月 順天堂大学医学部非常勤助教（内科学・代謝内分泌学講座）
 2009年4月 順天堂大学医学部助教（内科学・代謝内分泌学講座）
 2009年5月 アメリカ合衆国 Yale University School of Medicine Department of Internal Medicine, Gerald Shulman Lab Postdoctoral Fellow
 2011年5月 同 Postdoctoral Associate
 2013年4月 東邦大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌学分野 助教
 2013年11月 日本糖尿病学会研修指導医
 2014年1月 日本内分泌学会内分泌代謝科専門医
 2014年6月 東邦大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌学分野 講師
 2015年4月 日本内分泌学会内分泌代謝科指導医
 2016年12月 日本内科学会総合内科専門医
 2018年4月 東邦大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌学分野 准教授
 現在に至る

DOI : 10.14994/tohoigaku.2020-006