内容の要旨

【目的】
SGLT2 阻害薬は、2型糖尿病患者における新規の血糖降下薬である。血糖値のみならず、代謝、循環のパラメーターを改善することが報告されている。しかし、尿路もしくは性器感染症、脱水、糖尿病ケトーシス/ケトアシドーシスなどのいくつかの副作用も報告され、これらを予防する方法は確立していない。カナグリフロジン、イプラグリフロジンという二つの SGLT2 阻害薬を低用量投与して、血糖値、代謝、循環の各種パラメーターにおける効果、近年問題となっている SGLT2 阻害薬の副作用を回避の可否、加えて、カナグリフロジン、イプラグリフロジンの 2 剤の各種パラメーターにおける改善率の差異について、多施設共同非無作為化比較試験を実施した。

【対象と方法】
長崎県壱岐病院及び品川外科病院にて、2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに、既に血糖降下薬を内服中の 2 型糖尿病患者 25 名に低用量の SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジン（10 名、50 mg/day）、もしくはイプラグリフロジン（15 名、25 mg/day）を 24 週間投与した。尚、観察期間中、血糖降下薬を含め、全ての薬剤に変更はない。投与前と 24 週間投与後の血糖値、代謝、循環の各種パラメーターを評価し、2 剤における改善率の比較も
行った。

【結果】
両群ともに尿路もしくは性器感染症、脱水、糖尿病ケトーシス/ケトアシドーシスのような有害事象は認めなかった。全症例の解析において、SGLT2 阻害薬の低用量投与により、血糖値のパラメーターに関しては、HbA1c（前値 7.68 ± 0.61% → 24 週後 7.12 ± 0.62%, p = 0.0002）、空腹時血糖値（前値 147.7 ± 30.9 mg/dL → 24 週後 134.3 ± 21.4 mg/dL, p = 0.0023）、HOMA-β（前値 31.8 ± 21.6 → 24 週後 39.0 ± 31.0, p = 0.0201）は有意に低下し（p < 0.05）、HOMA-R（前値 2.69 ± 2.05 → 24 週後 2.46 ± 1.99, p = 0.1582）に差はなかった。代謝のパラメーターに関しては、体重（前値 69.0 ± 14.2 kg → 24 週後 66.0 ± 13.4 kg, p < 0.0001）、LDL-C（前値 106.6 ± 19.8 mg/dL → 24 週後 97.6 ± 20.4 mg/dL, p = 0.0034）は有意に低下した（p < 0.05）。HDL-C（前値 56.5 ± 15.2 mg/dL → 24 週後 97.6 ± 20.4 mg/dL, p = 0.2959）、TG（前値 117.8 ± 62.8 mg/dL → 24 週後 102.1 ± 49.6 mg/dL, p = 0.2149）は改善を認めたものの、有意な差を認めなかった。AST（前値 22.4 ± 10.8 U/L → 24 週後 18.4 ± 3.9 U/L, p = 0.0203）、γ-GTP（前値 26.6 ± 14.5 U/L → 24 週後 23.7 ± 14.0 U/L, p = 0.0128）は有意に低下し（p < 0.05）、ALT（前値 24.1 ± 17.9 U/L → 24 週後 20.0 ± 12.9 U/L, p = 0.0644）は有意な差を認めなかった。血清中 Alb/Cr（前値 164.1 ± 393.3 mg/gCr → 24 週後 69.8 ± 153.6 mg/gCr, p = 0.0492）は有意に低下し（p < 0.05）、eGFR（前値 75.3 ± 21.1 mL/min/1.73 m² → 24 週後 75.2 ± 21.2 mL/min/1.73 m², p = 0.4558）は、有意な差を認めなかった。循環のパラメーターに関しては、BNP（前値 26.8 ± 21.0 pg/mL → 24 週後 17.3 ± 16.3 pg/mL, p = 0.0013）、SBP（前値 137.0 ± 17.3 mmHg → 24 週後 124.6 ± 16.5 mmHg, p = 0.0003）、DBP（前値 74.7 ± 10.2 mmHg → 24 週後 67.9 ± 12.0 mmHg, p = 0.0152）は有意に低下した（p < 0.05）。カナグリフロジン群においてのみ HOMA-R（前値 2.51 ± 2.11 → 24 週後 1.75 ± 1.36, p = 0.0221）、AST（前値 22.0 ± 6.2 U/L → 24 週後 17.9 ± 4.3 U/L, p = 0.0243）、ALT（前値 19.4 ± 7.0 U/L → 24 週後 15.9 ± 5.9 U/L, p = 0.0001）、DBP（前値 77.1 ± 7.8 mmHg → 24 週後 67.9 ± 12.0 mmHg, p = 0.0140）は有意に改善した（p < 0.05）。イプラグリフロジン群においてのみ HOMA-β（前値 32.3 ± 18.6 → 24 週後 42.9 ± 32.4, p = 0.0334）、γ-GTP（前値 23.4 ± 13.5 U/L → 24 週後 19.4 ± 9.0 U/L, p = 0.0010）が有意に改善した（p < 0.05）。カナグリフロジン群はイプラグリフロジン群に比べて BNP（0.4404% vs. 0.0970%, p = 0.0275）の改善率に有意差を認めた（p < 0.05）。

【結論】
血糖降下薬内服中の 2 型糖尿病患者を対象に低用量投与の SGLT2 阻害薬を併用して血糖値、代謝、循環のパラメーターを比較検討した。懸念の副作用を認めず、血糖値のみならず、代謝、循環の各パラメーターの改善を認めた。また、腎機能の悪化を認めなかった。加えて、カナグリフロジンは、イプラグリフロジンよりも有意に BNP の改善を認
審査の結果の要旨

本論文は、糖尿病に対する経口薬としては最も新しく上市された sodium glucose transporter 2 阻害薬（以下 SGLT2 阻害薬）について 2 型糖尿病患者に対して通常の半分量の投与を行い、その安全性・有効性について後方視的検討をおこなった。さらに SGLT1 阻害活性の異なる 2 つの SGLT2 阻害薬であるイプラグリフロジンとカナグリフロジンの心血管系への有効性が示唆された。両薬剤とも有害事象は 1 例も出現せず、血糖コントロール、体重、脂質、肝機能、BNP、血圧が有意に改善した。2 薬剤間では BNP のみ改善率に差を認め、カナグリフロジンにおいてイプラグリフロジンと比較して有意に BNP の低下を認めた。申請者らはその理由が 2 剤間の SGLT1 阻害効果の違いに起因する可能性を考え、文献的に考察した。

1. 斬新さ
新規経口糖尿病薬である SGLT2 阻害薬は、血糖コントロールのみならず、体重、脂質、血圧、心機能、腎機能に良好な影響を来すことが報告されている一方、特に投与初期の尿量増加による脱水により起こりうる脳梗塞、急性腎障害の危険性、さらには糖尿病ケトアシドーシスやメトホルミン併用例での乳酸アシドーシスの懸念、尿路・性器感染症などの副作用も報告されている。このことから本研究は通常開始量の半量投与を行うことでの、安全性・有効性について検討しており、さらに、SGLT1 阻害活性の差異の異なる 2 種類の SGLT2 阻害薬の各種パラメーターの薬剤間の有効性を比較した世界で初めての直接比較検討を行っている点から、斬新さがあると考えられる。

2. 重要性
SGLT2 阻害薬は 2 型糖尿病患者において大きな有効性をもっている反面、副作用の関して重篤な事象を来すこともあることを考慮しなければならない薬剤である。即ち、有効性を維持しながら、安全性がこれだけ保持される使用方法の検討は必要である。特に、激増している高齢糖尿病患者などに対しての SGLT2 阻害薬の投与に関しては、さらにその必要性が高まる。本検討結果より SGLT2 阻害薬半量投与は副作用出現を低く抑えられる可能性があると考えられ、さらにその上でも血糖コントロール・体重・血糖・脂質・血圧・
心機能に対する有効性があることを示した。さらに SGLT2 阻害薬の中でも、SGLT1 阻害活性の差異に着目し、異なる2剤（カナグリフロジン、イプラグリフロジン）の投与群間での差異を検討し、BNP 与える影響に有意な差があることを明らかにした。このことは、特に心不全などの心機能低下例における SGLT2 阻害薬の投与の際に、カナグリフロジンはイプラグリフロジンに比し、有用である可能性を示唆するものであると、申請者らは言及している。

3. 研究方法の正確性
対象は、2015年4月から2018年3月までに、長崎県壱岐病院及び品川外科病院にて、カナグリフロジン 50mg/日またはイプラグリフロジン 25mg/日（ともに通常用量の半量）を投与し、24週後まで評価した2型糖尿病患者25名であり、内訳は、カナグリフロジン群10名、イプラグリフロジン群15名であり、それぞれ65歳以上の症例が、7名、9名を占めている。後方視的な研究であるが、投与開始から24週後まで、SGLT2 阻害薬以外の全ての薬剤の変更のない症例のみを解析しており、統計学的解析は、paired t-test、unpaired t-test により行われており、解析方法に問題は認めない。一方で症例数が少なく多変量解析をし得なかったこと、2施設のみでの検討であることなども鑑みると、エビデンスとしての強さには欠ける研究である。

4. 表現の明確さ
本論文の目的、方法、結果、および考察については明確かつ詳細に記載されている。プレゼンテーションも簡潔・簡明であると考えられた。本論文は、Drug Discov Ther. 2019;13(6):322-327. doi: 10.5582/ddt.2019.01085.に掲載されている。

5. 質疑応答
Q：壱岐の症例のみの解析ですね。倫理審査は壱岐でされたとき、先生は関与されてますか？

A：関与していません。審査の後、データは壱岐病院で集めて、解析は福岡大学筑紫病院でおこなっております。

Q：審査の過程、ICの方法や情報の管理、研究方法などカテゴライズされたものがあるので、是非一度勉強してみてください。

A：はい、今後、勉強させていただきます。

Q：その他の既に内服されている薬と SGLT2 阻害薬の作用や副作用が競合しませんか？
A：すこし使用に偏りはありませんが、両群ではほぼ変わりない糖尿病薬を使用しており、干渉しないのではないかと考えます。もう少し規模が大きければ、偏りも少なくなると考えます。

Q：答えにつながると思いますが、多変量解析をするほど、数は大きくなるですよね。

A：はい。

Q：HOMA-βに関してですが、イプラグリフロジンで低用量でも改善があった理由は？

杉本：24週と短期間でしたので、インスリン抵抗性改善による膵β細胞の機能改善と考えます。マウスではβ細胞が増殖する報告もありますが、ヒトでは明らかではありません。いくつかの論文では、HOMA-β，HOMA-IRを改善させる報告がありますが、細かい機序は不明です。

Q：HOMA-IRがカナグリフロジンで増悪したのは？

A：原因不明です。症例数が大きければ、別の結果を示した可能性もあると考えます。

Q：BNP改善は、SGLT1阻害による単独の影響と結論づけてよいか？

A：いいえ、SGLT2阻害薬にはその他にも、心血管疾患に対して良い効果がいくつもございま す。1．交感神経緊張低下、2．心負荷の軽減、3．利尿薬の使用量減少、4．代謝改善です。1〜3に関しては、比較的実験結果が低い方に当てはまると思います。高齢の症例では、NYHAⅢ〜IVの重症例はおりませんでしたが、正常値よりBNPはやや高値であり、その心機機能が高値値もしくは作用した可能性がございます。

Q：SGLT2阻害薬の機序から、カナグリフロジン系とトホグリフロジン系に分かれるが、トホグリフロジン系になると、CYPや遺伝子多型の話となり、データ的に興味深いものになるというのが、私の感想である。また、アディポネクチンを測定するともっと良くなると思います。

A：はい、ありがとうございます。

Q：今回、既に使用している薬剤にSGLT2阻害薬を追加していて、薬物血中濃度を測定していれば、薬物代謝を変化させたがゆえにどちらかの濃度があがったことはなかったかわかるのではないか？
A：今回、血中濃度は測定していません。確かに測定していれば、どの薬剤が効果を与えたかわかる可能性があると思います。

Q：次の参考にされてください。もともと使用していった薬物に加えた場合での効果の比較はどうですか？例えば、DPP4 阻害薬と SGLT2 阻害薬、ビグアナイド薬と SGLT2 阻害薬など組み合わせてパラメータの振り幅が違えば、どの薬剤との組み合わせが効果的かわかりれば面白いのです。

A：今後、検討してみます。

Q：DPP4 阻害薬とビグアナイド薬は 8 名と多いが、これは根拠があるか？

A：患者背景には体重などの差はないが、各症例に応じて投薬しているため、ばらつきが生じました。例えば、飲酒するか否かなども参考にしました。

Q：今回は、SGLT2 阻害薬を半減したが、元々の薬も半減したら、副作用の点からリーズナブルと思いますが。

A：今後の課題とさせていただきます。

Q：壱岐は population がこちらとは違うが、なぜ壱岐で今回研究をおこなったのでしょうか？

A：壱岐の方は高齢者も多いので、安全性を確かめるためにも壱岐で行いました。

Q：Population の特徴も含めて論文の background に記載するとよりよい。また推算糸球体ろ過量は人種差が大きいため、どの式を使用したかを明記した方がよいでしょう。恐らく日本腎臓学会の式を使ったと思いますが、今回は eGFR が正常付近の方での研究です。そのため式を使ってよいでしょうか？日本腎臓学会の推算式では、正常付近の精度が悪いことはご存知でしょうか？この式で良かったかという考察は？

A：その点は考慮すべきでした。早期に変わる腎不全のパラメータで評価してもよいと思います。

Q：方法として、違う式を使う。例えば CKD-EPI 式に日本人係数をかけた式だと、こちらの方が正常付近の腎機能を推定する精度が上がります。九大久山町研究では CKD-EPI 式
使うているので，論文を読んでみてください。

A：ありがとうございます。

Q：Low-dose がこの論文の推しだが，カナグラフロジンは海外では 300 mg，今回は 50mg で Low-dose どころか，Low-dose とウルトラ Low-dose になっている。先行論文も 24 週，低用量で研究をしている。実臨床で，他の関連施設での経験でも Low-dose の方が安全と思いますか？

A：はい，他院でも半量投与では有害事象は出現していませんでした。

Q：eGFR がストンと落ちて，それが戻ってくるのが良いことなのか？EMPA-REG outcome でみられるが，過剰濾過を抑えるので，落ちたままが良いのではないかと考える。戻ってくるのは途中で効かなくなったのでは？

A：一過性に下がるのは過剰濾過を改善します。ただ，急性腎不全の報告があるので懸念しないといけません。戻って安定するのは糸球体内圧が恒常的に上昇することなく安定するので eGFR が保たれると考えます。

Q：長期的な観察をしてもらえると良いと思います。SGLT2 阻害薬の半減期は異なるが，今回影響しなかったのか？

A：イプラグラフロジン約 15 時間，カナグラフロジン約 10 時間で，半減期に大きく差はないので今回影響しなかったと考えます。

Q：今回の研究の Limitation と今後どうすべきか？

A：今回，人数が少なくな，後ろ向き観察なので，今後前向き，無作為で規模を大きくすることを考えます。

以上の内容の新しさ，重要性，研究方法の正確性，表現の明確さ，および質疑応答の対応を踏まえ，主査および副査による審査の結果，本論文は学位論文に値すると評価された。