HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 経口血糖降下薬にかかわる最近のエビデンス |
| Author(s) | 宮, 愛香; 三好, 秀明 |
| Description | 特集 糖尿病診療の最前線. 治療, 3 |
| Citation | 最新医学, 73(1), 71-77 |
| Issue Date | 2018-01 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/72097 |
| Type | journal article |
| File Information | SaishinIgaku73_71.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

臨 床

# 治　　療
## 3. 経口血糖降下薬にかかわる最近のエビデンス

宮　　愛 香*　　三 好 秀 明**

要　　旨

糖尿病治療薬の選択肢はここ数年で多様化し，薬剤間の比較や併用療法の有効性・安全性に関する大規模臨床研究の結果が数多く報告されている．最近ではSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の心血管イベント二次予防のエビデンスが次々と発表され，薬剤の血糖改善効果のほかに心血管保護作用が期待され話題になっている．本邦で使用可能な7種類の経口血糖降下薬に関する最近のエビデンスについて紹介する．

### はじめに

米国糖尿病学会（ADA）/欧州糖尿病学会（EASD）のコンセンサスガイドラインでは，禁忌に該当しないすべての2型糖尿病患者にメトホルミンを診断後早期に開始することを推奨しているのに対し，日本では2型糖尿病の病態や生活習慣がさまざまであるため，個々の症例に応じて最適な糖尿病治療薬を選択するよう推奨されている．そこで薬剤選択に際して考慮に入れるべきことの1つとして，国内外の大規模臨床研究から得られた有効性・安全性に関するエビデンスがある．最近，sodium-glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬やglucagon-like peptide-1（GLP-1）受容体作動薬の心血管イベント二次予防のエビデンスが次々と発表され，薬剤の血糖改善効果のほかに心血管保護作用が期待され話題になっている．

* 北海道大学大学院医学研究院
免疫・代謝内科学教室 内科Ⅱ
** 同 診療准教授

キーワード：経口血糖降下薬，SGLT2阻害薬，
心血管イベント，腎保護

### DPP-4阻害薬への期待

2009年12月に登場したdipeptidyl peptidase-4（DPP-4）阻害薬は，発売開始当初に重症低血糖が問題になったが，併用するスルホニル尿素（SU）薬やインスリン製剤の適切な減量により低血糖が回避でき，むしろ低血糖頻度が減ることが明らかになった．その他の副作用も比較的多くなく，体重増加のリスクも小さいことから，薬物治療中の日本人の約7割に使用されるまで市場が拡大した．それまで膵β細胞（インスリン）を中心に考えられていた糖尿病の病態は，このインクレチン関連薬の登場を契機として，膵α細胞とβ細胞両方の量と機能について考える必要があることが明らかになってきた．

表1　2型糖尿病患者における複合心血管イベントの非劣性を主要評価項目としたDPP-4阻害薬の大規模介入試験の比較

| | EXAMINE | SAVOR-TIMI53 | TECOS | CAROLINA | CARMELINA |
|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤名 | アログリプチン | サキサグリプチン | シタグリプチン | リナグリプチン | リナグリプチン |
| 対照群 | プラセボ | プラセボ | プラセボ | グリメピリド | プラセボ |
| 対象 | 急性冠症候群発症90日以内 | 心血管疾患の既往 | 心血管疾患の既往 | 心血管疾患の既往または糖尿病性末梢障害を合併 | 心血管疾患の既往または腎機能障害を合併 |
| 人数 | 5,380 | 16,492 | 14,671 | 6,041 | 6,980 |
| 追跡期間（年） | 1.5 | 2.1 | 3.0 | 2019年以降終了予定 | 2018年1月終了予定 |
| HbA1c（%） | 8.0 | 8.0 | 7.2 | 7.2 | 7.9 |
| 年齢（歳） | 61 | 65.1 | 65 | 64.0 | 65.8 |
| BMI（kg/m$^2$） | 28.7 | 31.1 | 30.2 | 30.1 | 31.3 |
| 心血管イベント発現* | 11.3%対11.8%（HR 0.96） | 7.3%対7.2%（HR 1.00） | 9.6%対9.6%（HR 0.98） | 未公表 | 未公表 |

* TECOS，CAROLINA試験のみ不安定狭心症を含む
主要評価項目の非劣性は証明されたが，期待されていた優越性は示すことができなかった．

国内で行われたASSET-K試験で，DPP-4阻害薬使用開始時のHbA1cが高く，BMIが低く，糖尿病罹病期間が短いほど大きな血糖降下作用が示され，欧米人よりも痩せ型の日本人に対して有用である可能性が報告されている[1]．アディポカインの1つとして考えられるDPP-4は，BMIが高いほど血中濃度が高く，肥満糖尿病ではDPP-4阻害薬の効果が低下する可能性も示唆されているが，実臨床においては肥満例や罹病期間が長い例にも幅広く使用されている．最近の大規模臨床試験，EXAMINE試験[2]，SAVOR-TIMI53試験[3]，TECOS試験[4]では，DPP-4阻害薬はプラセボ群と比較して主要目的である心血管イベント発現（安全性評価）における非劣性は証明できたが，動物実験の結果から期待されていた優越性は示すことができなかった．いずれの試験においても心血管イベントの直後など高リスク患者が対象であり，すでに約8割の患者がスタチン，レニン・アンジオテンシン系（RAS）抑制薬，抗血小板薬などの抗動脈硬化治療薬で厳格に治療され残余リスクが小さかったこと，何より心血管イベントの優越性を評価するには追跡期間が短すぎたことが，優越性を示せなかった理由として指摘されている（表1）．

DPP-4阻害薬は，他の糖尿病治療薬と比較して薬剤間の化学構造が大きく異なり，DPP-4選択性や排泄経路，作用時間もさまざまである．血糖降下作用に関して持続血糖モニタリング（CGM）を用いて比較した我々の検討では，大きくはないが薬剤間の違いが認められた[5]．前記3つの大規模臨床試験のサブ解析結果を詳細に比較した報告では，各試験の患者背景やプロトコールが異なる影響もあるが，SAVOR-TIMI53試験でサキサグ

リプチン群はプラセボ群と比べて心不全による入院リスクを有意に増加させた（3.5% 対 2.8%，HR 1.27，95%CI 1.07～1.51，p＝0.007）．しかし，同試験においてサキサグリプチンは HbA1c 低下と関係なく微量アルブミン尿の改善を認め[6]，腎保護効果の可能性も示唆されている．シタグリプチンでも腎症改善効果を認めたが，アログリプチンではそれを認めなかった．DPP-4 阻害薬の心血管イベント抑制効果は今のところ明らかになってはいないが，動脈硬化のサロゲートマーカーを主要評価項目においた国内多施設共同研究において，内膜中膜複合体肥厚度（IMT）の進展は有意に抑制された[7]．心血管疾患を有さない 2 型糖尿病患者を対象に，血管内皮機能（FMD）を主要評価項目においた我々の研究では，血液検査で酸化ストレスの軽減や脂質代謝の改善作用を認めた[8]．上記 IMT の試験で 1 年目に改善を認めず 2 年目にその有効性が確認できたことから，本剤の心血管に及ぼす有効作用の確認には長期間を要する可能性が示唆される．表 1 に示すリナグリプチンの長期試験結果が 2019 年に明らかになる予定であり，その結果に期待が集まっている．

## SGLT2 阻害薬の大規模臨床研究における成果

SU 薬や DPP-4 阻害薬と比較して，SGLT2 阻害薬の HbA1c 低下効果は有意に大きかったが[9][10]，欧米人に比べてインスリン分泌能が低く，痩せ型の日本人に対して同様の効果が得られるかどうか，まだ明らかではない．一方で，本剤による体重減少（その約 70% が脂肪減少）効果と脂肪肝，血圧，脂質，尿酸などの肥満関連疾患の改善，それに伴う併用薬の減量によって患者のアドヒアランスの向上が期待され，体重減少効果が投与後すぐに見られることから患者の行動変容の改善が期待できる薬剤である．2014 年の発売当初は脱水や皮疹などの副作用が特に高齢者で懸念されたが，STELLA-ELDER 試験など 65 歳以上の高齢者を対象にした全特定使用成績調査の 1 万人以上に上るデータから，その懸念はほぼ払拭された．現在は投与開始 1 ～ 2 週間の飲水を増やし，性器感染，シックデイ時の休薬，極端な低糖質食の励行をしないといった準備により，副作用に対応可能となってきている．しかし CANVAS Program において，カナグリフロジン群で脆弱性骨折および下肢切断リスクが有意に上昇していた[11]．本試験では，本邦の糖尿病患者と比較して下肢切断と骨折の頻度が非常に多い患者背景があったことや，発症機序について結論が得られていない点を考慮すべきであるが，下肢切断，末梢循環疾患の既往などの高リスク症例はフットケアなど予防的な介入が必要かもしれない．

DPP-4 阻害薬の大規模研究の結果から，今後，糖尿病治療薬により心血管イベント抑制効果を証明することは困難ではないかと考えられていた中，2015 年 9 月に EMPA-REG OUTCOME[12]，2017 年 6 月に CANVAS Program[11] と，SGLT2 阻害薬の安全性を示す目的でプラセボを対照に行われた 2 試験において驚愕の結果が発表された（表 2）．投与開始半年後から心血管イベントの有意な抑制が認められており，この効果は血糖改善の影響よりも，利尿，尿糖排泄，低インスリン血症，ケトン体産生増加，交感神経活性低下など，さまざまな二次的機序に伴う作用の融合であることが示唆されている．さらに，若年で肥満の欧米人に有効と考えられていた本剤の心血管イベント抑制効果は，むしろ高齢の非肥満症例に対してメリットが大きいということが EMPA-REG OUTCOME 試験で示され，アジア人でより大きな効果が期待できるというサブ解析結果も発表されている（図 1）[13]．心不全入院の減少効果も示され，超高齢化社

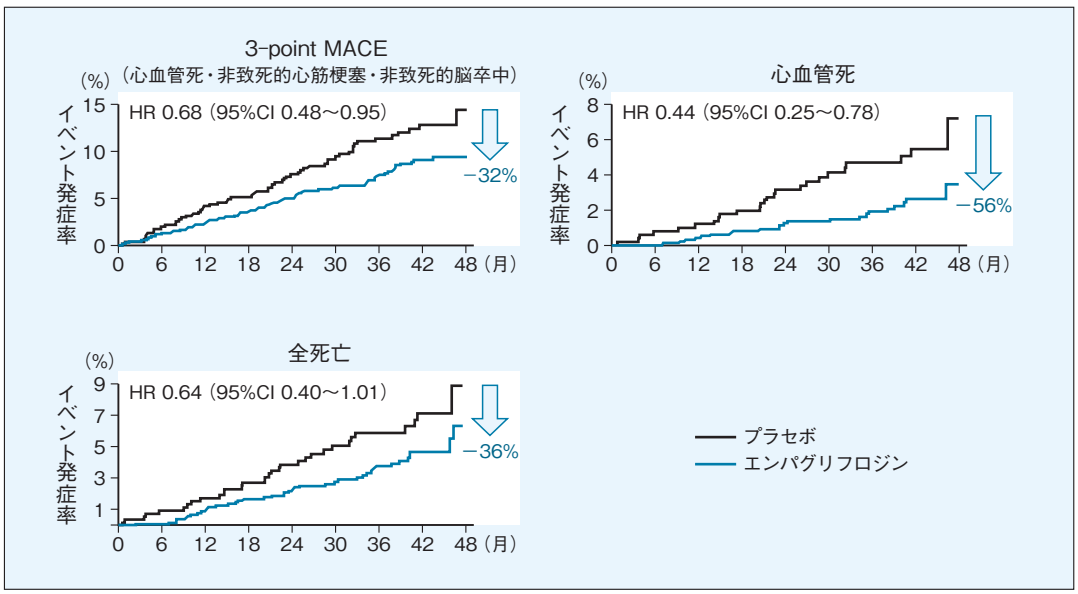
表2　2型糖尿病患者における複合心血管イベントの非劣性を主要評価項目としたSGLT2阻害薬の大規模介入試験の比較

| | EMPA-REG OUTCOME | CANVAS Program | DECLARE-TIMI58 |
|---|---|---|---|
| 薬剤名 | エンパグリフロジン | カナグリフロジン | ダパグリフロジン |
| 対照群 | プラセボ | プラセボ | プラセボ |
| 対象 | 心血管疾患の既往 | 心血管疾患の既往または冠動脈疾患リスクを有する | 冠動脈疾患リスク因子を有する |
| 人数 | 7,020 | 10,142 | 17,256 |
| 追跡期間（年） | 3.1 | 3.6 | 4.5 |
| HbA1c（%） | 8.07 | 8.20 | 8.29 |
| 年齢（歳） | 63.1 | 63.3 | 63 |
| BMI（kg/m$^2$） | 30.6 | 31.9 | 32 |
| 複合心血管イベント HR（95%CI） | 0.86 (0.75～0.99)* | 0.87 (0.75～0.97)* | 未公表 |
| 心血管死 HR（95%CI） | 0.62 (0.49～0.77)* | 0.87 (0.72～1.06) | |
| 心不全による入院 HR（95%CI） | 0.65 (0.50～0.85)* | 0.67 (0.52～0.87)* | |

* 優越性が証明

SGLT2阻害薬の心血管イベント再発，心不全入院の抑制効果について優越性が証明された．

図1　アジア人集団におけるEMPA-REG OUTCOMEサブ解析の結果（文献[14]より改変引用）




欧米人よりもむしろアジア人において，SGLT2阻害薬の心血管イベント低下効果がより大きいことが示唆された．

会を迎えて心不全患者の増加が見込まれている本邦では，循環器領域における期待は特に大きい．

EMPA-REG OUTCOME のサブ解析および CANVAS-R では，エンパグリフロジンもカナグリフロジンも著明な腎保護効果を示した．特に CANVAS-R は腎複合アウトカムを主要評価においた試験であり，エビデンスレベルも高い．腎症改善・治癒効果も早期から示され，血清クレアチニン値の悪化や腎代替療法の進展抑制効果は想像以上であった．サブ解析では腎機能進行例でより大きな効果があり，投与初期に eGFR はわずかに低下するが，その後の eGFR 低下はプラセボ群に比べて著しく小さかった[14)15)]．

しかし，心血管イベントの一次予防に関しては，CANVAS Program のサブ解析で有意な改善は見られず，EMPA-REG OUTCOME の対象も全例心血管疾患の既往のある患者であったことから，日常診療で主体となる一次予防患者において同様の結果が得られるかどうかはまだ明らかではない．今後発表になるダパグリフロジンを用いた DECLARE 試験の結果が待たれる．介入研究ではないが，保険データベースで欧米 6 ヵ国 306,156 例の日常診療下 2 型糖尿病患者を対象とした CVD-REAL 試験が 2017 年に発表され，SGLT2 阻害薬は他の血糖降下薬と比較して心不全による入院率および総死亡率を減少させた．この対象患者の 87% は心血管疾患の既往がないことから，心血管イベントの低リスク症例にも有用であり一次予防の可能性も期待できる[16)]．SGLT2 阻害薬は従来の糖尿病薬と作用機序が異なるため，他剤併用による血糖改善効果も相加的に認められる．中でも DURATION-8 試験では，GLP-1 受容体作動薬と SGLT2 阻害薬，両者の相補的効果からより大きな治療効果が示された．メトホルミン内服中の 2 型糖尿病患者に対して週 1 回製剤のエキセナチドとダパグリフロジンを併用すると，28 週の追跡で HbA1c が 9.3% から 2.0% 低下し，体重 3.4kg，血圧も 4.2mmHg 有意に低下した．そして，これほど著しく改善しながらも，低血糖の発現はゼロであった[17)]．このような SGLT2 阻害薬の併用に関するエビデンスも今後ますます集積されるであろう．

## インスリン抵抗性改善薬の有用性

インスリン抵抗性改善薬に関連した多数の大規模臨床試験から，動脈硬化の進展抑制にはインスリン抵抗性への介入が重要である可能性が示唆されている．メトホルミンは最も古く，UKPDS において肥満例と非肥満例に対する冠動脈疾患の一次予防，二次予防のエビデンスを有しており，安価で，重篤な副作用が少ないことも重なって，欧米人 2 型糖尿病の第 1 選択薬となっている．最近の基礎研究では，メトホルミンの肝糖新生抑制に関する新しい機序や，十二指腸・中枢を介した作用などが明らかになってきている[18)]．

ピオグリタゾンについては糖代謝にとどまらず，非アルコール性脂肪肝炎（NASH）や脂質代謝の改善効果，抗動脈硬化作用について，国内外の大規模臨床試験で明らかになった．最近発表された IRIS 試験[19)] では，脳卒中または一過性脳虚血発作（TIA）を発症しインスリン抵抗性を呈する（HOMA-IR 3 以上）糖尿病未発症の患者 3,876 人を対象とし，追跡期間の中央値 4.8 年でピオグリタゾン 45mg 群はプラセボ群と比べて有意に致死性・非致死性脳卒中，心筋梗塞を抑制した．インスリン感受性，血圧，血糖，中性脂肪，HDL-C，CRP は改善したが，一方で体重増加，浮腫，骨折リスクが大きくなることが知られており，本剤使用にはこれらの注意が必要である．

## SU 薬，グリニド薬，α-GI のエビデンス

SU 薬は世界中で半世紀以上使用されてお

り，肝腎機能障害，高齢者の低血糖リスクのある患者に対して減量や中止をする必要があることを除いては長期安全性が確立され，少量の適正使用における有用性は不動のものである．

グリニド薬はSU薬よりも低血糖リスクが小さいものの，各食直前内服という手間や薬価に比してHbA1c低下効果が弱く，使用機会が限られていたが，DPP-4阻害薬との併用で相補相加的な治療効果が期待されている．α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）との併用ではインスリン分泌を節約しながら血糖降下作用を認めることが示され，国内では徐々に使用頻度が増えている．高齢2型糖尿病患者に対して，グリニド薬はSU薬と比較して認知機能検査の点数低下を有意に抑制した報告もある[20]．

## おわりに

糖尿病発症早期から，血糖値だけではなく血圧，脂質なども含めた集約的治療を行うメリットは，古くはSteno-2試験で証明されており，本邦では大規模臨床試験J-DOIT3の最新の報告で，集約的にさらに厳格に管理することで特に脳卒中の発症が著しく抑制されることが示された．これら多くのエビデンスがうまく患者に還元できるよう，私たち医師がそれらの情報を正確に把握することは基本的に重要であり，患者個々の病態や周囲環境の情報も集約的に理解したうえで，エビデンスと患者との対話から，患者にとってのベストチョイスを心掛けたいと切に思う次第である．

## 文　献


1）Kim Y G, 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 56 (4): 696-708, 2013.
2）White W B, et al: Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes From the EXAMINE Trial. Diabetes Care 39 (7): 1267-1273, 2016.
3）Scirica B M, et al: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 369 (14): 1317-1326, 2013.
4）Green J B, et al: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373 (3): 232-242, 2015.
5）Nomoto H, et al: Effects of 50 mg vildagliptin twice daily vs. 50 mg sitagliptin once daily on blood glucose fluctuations evaluated by long-term self-monitoring of blood glucose. Endocr J 64 (4): 417-424, 2017.
6）Mosenzon O, et al: Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care 40 (1): 69-76, 2017.
7）Mita T, et al: Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). Diabetes Care 39 (1): 139-148, 2016.
8）Nomoto H, et al: A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Sitagliptin and Glimepiride on Endothelial Function and Metabolic Parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). PLoS One 11 (10): e0164255, 2016.
9）Ridderstråle M, et al: Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2 (9): 691-700, 2014.
10）Schernthaner G, et al: Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 36 (9): 2508-2515, 2013.
11）Neal B, et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 377 (7): 644-657, 2017.
12）Zinman B, et al: Empagliflozin, Cardiovascular

Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373 (22): 2117–2128, 2015.
13) Kaku K, et al: Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease – Results From EMPA–REG OUTCOME®. Circ J 81 (2): 227–234, 2017.
14) Wanner C, et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375 (4): 323–334, 2016.
15) Cherney D Z I, et al: Effects of empagliflozin on the urinary albumin–to–creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA–REG OUTCOME randomised, placebo–controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 5 (8): 610–621, 2017.
16) Kosiborod M, et al: Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium–Glucose Cotransporter–2 Inhibitors Versus Other Glucose–Lowering Drugs: The CVD–REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium–Glucose Cotransporter–2 Inhibitors). Circulation 136 (3): 249–259, 2017.
17) Frías J P, et al: Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION–8): a 28 week, multicentre, double–blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 4 (12): 1004–1016, 2016.
18) Duca F A, et al: Metformin activates a duodenal Ampk–dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. Nat Med 21 (5): 506–511, 2015.
19) Kernan W N, et al: Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 374 (14): 1321–1331, 2016.
20) Abbatecola A M, et al: Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. Neurology 67 (2): 235–240, 2006.

---

## Recent Evidences about Oral Antidiabetic Drugs

Aika Miya, Hideaki Miyoshi
Division of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology,
Hokkaido University Graduate School of Medicine