

強化インスリン療法中の2型糖尿病患者における Dulaglutide・SGLT2阻害薬の併用効果

近藤 剛史¹⁾ 清水 一磨¹⁾ 鈴木 亮¹⁾ 和田あゆみ¹⁾ 小松真貴子¹⁾
岩崎 優¹⁾ 村上 尚嗣¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実²⁾

1) 徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

2) 徳島県赤十字血液センター

要 旨

【目的】強化インスリン療法（BBT）へのGLP-1受容体作動薬Dulaglutide（Dula）とSGLT2阻害薬（SGLT2i）の併用効果について検討した。【方法】BBTを開始後にDulaを追加した2型糖尿病患者100例（平均年齢66歳，HbA1c 10.5%）について，SGLT2i併用の有無で後方視的に比較・検討した。【結果】SGLT2i非併用群（n=55）のDula開始前，開始後1，3，5日後の平均血糖±SDはそれぞれ164±36，148±29，162±34，165±30mg/dl，SGLT2i併用群（n=45）では143±29，130±22，137±23，146±27mg/dlで推移し，平均血糖は併用群で有意に低値であった。この間のインスリン減量は非併用群16±15単位，併用群30±12単位であり，併用群で有意に減量効果が大きかった（ $p<0.001$ ）。入院中のインスリン離脱は，非併用群19例（35%），併用群30例（67%）と併用群で高率であった（ $\chi^2=10.2$ ， $p=0.001$ ）。【考察】BBTへの早期からの両薬剤の併用は，頻回注射からのstep-downを促進し，2型糖尿病患者の血糖コントロールのみならずQOLの改善にも寄与する可能性がある。

キーワード：2型糖尿病，GLP-1受容体作動薬，Dulaglutide，SGLT2阻害薬

はじめに

肥満合併2型糖尿病の治療は，HbA1c 7%未満を目標とする血糖コントロールと減量を基本とするが，さらに動脈硬化が進行した患者では，低血糖を起さない治療が求められている。従来の薬物治療は，血糖降下作用が確実なスルフォニル尿素（SU）薬やインスリン製剤が中心であったが，体重増加や低血糖リスクの課題があり，インスリン分泌能が保持された患者での長期治療として，必ずしも最適な治療法とは言えなかった。

一方，日本では2010年にグルカゴン様ペプチド（GLP）-1受容体作動薬，2014年にNa⁺/グルコース共役輸送担体（SGLT）2阻害薬が発売されたが，いずれの薬剤も血糖降下作用に加えて体重減少が期待でき，低血糖リスクが少ない特性を有している。さらに，このクラスの薬剤の多くで心血管イベント

抑制や腎保護作用などが示されており^{1)~4)}，頻回インスリン注射から血糖コントロールを悪化させずにGLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬治療にstep-downできれば，現時点で肥満2型糖尿病の最適な薬物治療と考えられる。

今回，我々は，強化インスリン療法（basalbolustherapy：BBT）を導入後の2型糖尿病患者において，週1回投与のGLP-1受容体作動薬であるDulaglutide（Dula）とSGLT2阻害薬の併用効果について検討した。

対象と方法

対象は2016年から2021年にかけて血糖コントロール不良のため当科に入院し，BBTを開始した2型糖尿病患者100例（男性73/女性27）で，Dula 0.75mg/週を追加投与した症例とした。さらに，対象症例のうちSGLT2阻害薬を併用した併用群45例

(Dula+SGLT 2i群) と併用しなかった非併用群55例 (Dula単独群) の2群にわけて、後方視的に比較・検討した。

主要評価項目は、Dula開始から5日後までの平均血糖 (毎食前+眠前の4検)、血糖日内変動の標準偏差 (SD)、インスリン減少量、インスリン離脱率とした。さらに、Dula+SGLT 2i併用群については、SGLT 2阻害薬をDula開始以前から服用している群とDula開始後に追加した群に群別し、平均血糖とSDは前者の群を、インスリン減少量は後者の群を用いて、それぞれ比較・検討した。副次評価項目は退院1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後のHbA1cと体重変化とした。

結果は平均±標準偏差で示し、統計学的検討はIBM SPSS Statistics version 26を用いて行った。

結 果

患者背景を表1に示す。対象患者の平均年齢は、Dula単独群 67 ± 14 (n=55) 歳、Dula+SGLT 2i群 63 ± 9.5 (n=45) 歳と併用群で若く (P=0.006)、男女比では併用群で男性比率が高かった (P=0.005)。罹病期間は単独群 12 ± 11 年、併用群 9.7 ± 9.5 年、BMIは単独群 $26.4 \pm 5.8 \text{kg/m}^2$ 、併用群 $27.4 \pm 4.4 \text{kg/m}^2$ と差がなく、入院時のHbA1cは単独群 $10.4 \pm 2.0\%$ 、併用群 $10.4 \pm 2.2\%$ 、CPR indexは単独群 1.0 ± 0.6 、併用群 1.0 ± 0.6 であり、いずれも統計学的有意差はなかった。併存症については、心疾患・脳血管障害・高血圧の保有率の差はなく、脂質異常症のみ併用群で多かった (P=0.039)。

全例 (n=100) で入院後にBBTを導入後にDula併用が開始されたが、インスリン治療の状況は退院時には両群ともにstep-downできた症例が多く、BBTを継続した症例は22例 (20%) のみであった。21例 (19%) は基礎インスリンのみに移行し、49例 (45%) がインスリンを離脱した (表2)。

経口血糖降下薬の併用状況については、Dula開始時にDula単独群は併用なし (56%) とDPP 4阻害薬 (35%)、Dula+SGLT 2i群はSGLT 2i (60%) とDPP 4阻害薬 (33%)、併用なし (33%) が多かった (表3)。退院時には、両群ともにピグアナイド薬 (9→14%) やグリニド薬 (0→13%) の併用が増加していた。また、使用されたSGLT 2iの内訳は、

Empagliflozin 32例、Ipragliflozin 10例、Canagliflozin 3例であった。

Dula追加後の平均血糖 (4検) は、Dula単独群では (Day 0) 164 ± 36 、(Day 1) 148 ± 29 、(Day 3) 162 ± 34 、(Day 5) $165 \pm 30 \text{mg/dl}$ 、Dula+SGLT2i群では (Day 0) 143 ± 29 、(Day 1) 130 ± 22 、(Day 3) 137 ± 23 、(Day 5) $146 \pm 27 \text{mg/dl}$ で推移した (図1)。併用群の平均血糖は、Dula開始から1, 3, 5日後のいずれにおいてもDula単独群より有意に低値であった。また、Dula単独群の血糖日内変動のSDは、(Day 0) 36 ± 21 、(Day 1) 29 ± 15 、(Day 3) 34 ± 21 、(Day 5) $30 \pm 18 \text{mg/dl}$ 、Dula+SGLT2i群では、(Day 0) 29 ± 17 、(Day 1) 22 ± 15 、(Day 3) 23 ± 11 、(Day 5) $27 \pm 23 \text{mg/dl}$ で推移し、全体的に併用群でSDが小さい傾向にあり、1日後のSDが有意に小さかった (図2)。

退院までのインスリン減少量は、Dula単独群 16 ± 15 単位、Dula+SGLT 2i群 30 ± 12 単位と、併用群において有意にインスリン減量効果が大きかった (P<0.001, 図3左)。入院中のインスリン離脱については、Dula単独群でインスリン離脱19例、非離脱36例に対し、Dula+SGLT 2i群ではインスリン離脱30例、非離脱15例であり、併用群で有意に離脱例が多かった (表2, 図3右)。

図4に退院1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後のHbA1cと体重変化量の推移を示す。インスリンのstep-down退院後にもかかわらず、HbA1cは両群とも順調に低下し、3ヶ月後には管理目標の7%未満を概ね達成した (図4左)。体重変化については両群ともに減少し、Dula+SGLT 2i群でより体重減少効果が強い傾向を示したが、統計学的有意差はなかった (図4右)。

表1 患者背景

項目	Dula 単独群	Dula+SGLT2i 群	P
人数	55	45	-
年齢 (歳)	67 ± 14	63 ± 9.5**	P=0.006
性別	男 (34) / 女 (21)	男 (39) / 女 (6) **	P=0.005
罹病期間 (年)	12 ± 11	9.7 ± 9.5	NS
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 5.8	27.4 ± 4.4	NS
HbA1c (%)	10.4 ± 2.0	10.4 ± 2.2	NS
CPR index	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.6	NS
網膜症 (人)	NDR (30), SDR (12), PPDR (5), PDR (6)	NDR (31), SDR (10), PPDR (1), PDR (2)	-
腎症 (人)	1 (22), 2 (21), 3 (10), 4 (2)	1 (27), 2 (12), 3 (5), 4 (0)	-
神経障害 (%)	69	62	NS
心疾患 (%)	12	26	NS
脳血管障害 (%)	14	15	NS
高血圧症 (%)	78	77	NS
脂質異常症 (%)	63	82*	P=0.039

NDR：網膜症なし，SDR：単純網膜症，PPDR：前増殖網膜症，PDR：増殖網膜症

*P < 0.05, **P < 0.01; 年齢，罹病期間，BMI, HbA1c, CPR index は Mann-Whitney の U 検定，性別，合併症は χ^2 検定で解析.

表2 退院時のインスリン治療状況

インスリン治療 の状況	Dula 単独群 (n=55)		Dula+SGLT2i 群 (n=45)		全 体 (n=100)	
	人数	%	人数	%	人数	%
BBT 継続	14	25	8	18	22	20
Basal のみ	16	30	5	11	21	19
Bolus のみ	3	5	1	2	4	4
配合注	3	5	1	2	4	4
インスリン離脱	19	35	30	67	49	45

Dula の併用開始時には全例 (n=100) が BBT 導入後. BBT：強化インスリン療法，Basal：基礎（持効型）インスリン，Bolus：追加（超速効型）インスリン

表3 経口血糖降下薬の併用状況の推移

併用薬	Dula 単独群 (n=55)		Dula+SGLT2i 群 (n=45)		全 体 (n=100)	
	Dula 開始時	退院時	Dula 開始時	退院時	Dula 開始時	退院時
併用薬なし	31 (56%)	32 (58%)	15 (33%)	0 (0%)	46 (42%)	32 (29%)
DPP4i	19 (35%)	0 (0%)	15 (33%)	0 (0%)	34 (31%)	0 (0%)
SGLT2i	0 (0%)	0 (0%)	27 (60%)	45 (100%)	27 (25%)	45 (41%)
α GI	5 (9%)	5 (9%)	3 (7%)	2 (4%)	8 (7%)	7 (6%)
BG	4 (7%)	7 (13%)	6 (13%)	8 (18%)	10 (9%)	15 (14%)
TZD	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (2%)
SU	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Glinide	0 (0%)	10 (18%)	0 (0%)	4 (9%)	0 (0%)	14 (13%)

DDP 4i : DPP 4 阻害薬, SGLT 2i : SGLT 2 阻害薬, α GI : α - グルコシダーゼ阻害薬, BG : ビグアナイド薬, TZD : チアゾリジン薬, SU : スルフォニル尿素薬, Glinide : 速効型インスリン分泌促進薬

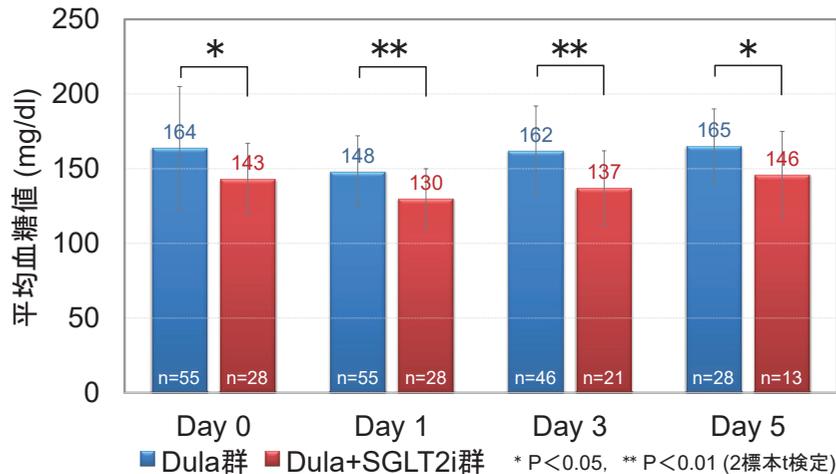


図1 平均血糖値推移の比較

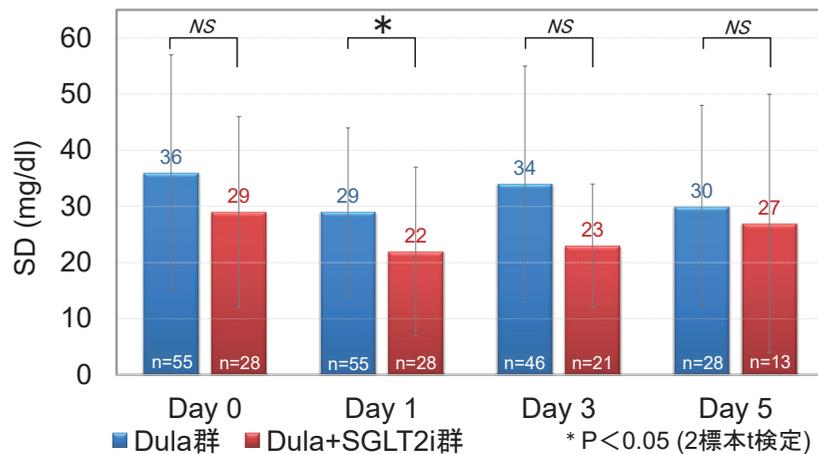


図2 日内血糖変動 (SD) の比較

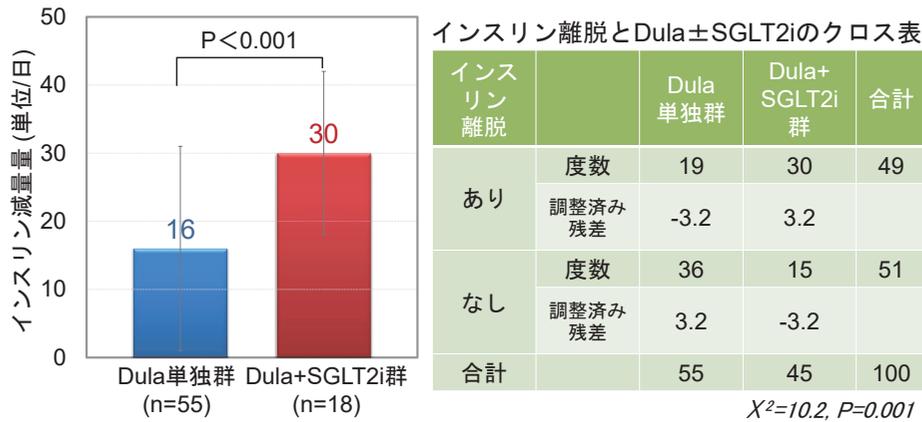


図3 インスリン減量量の比較（左）および入院中のインスリン離脱状況（右）

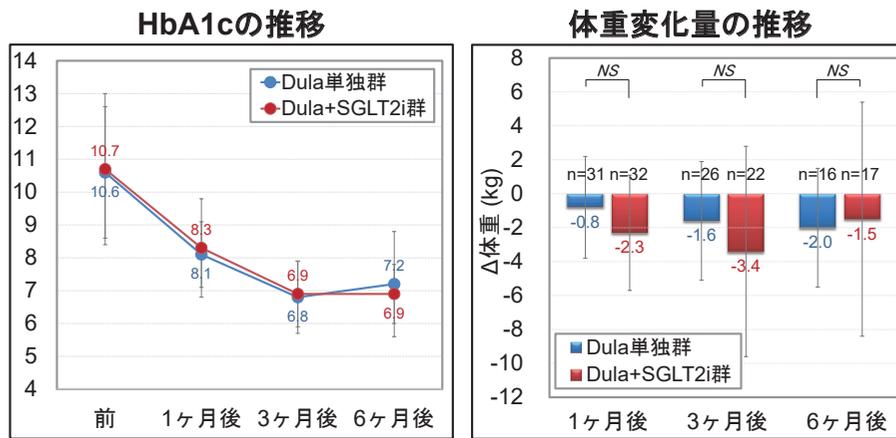


図4 退院後のHbA1c（左）と体重変化量（右）の推移

考 察

2021年に米国糖尿病学会（ADA）から発表された診療ガイドラインでは、2型糖尿病治療のfirst stepが生活習慣改善とメトホルミン投与であることはこれまでと同じだが、心血管疾患の既往やリスクの高い症例、心不全（特にEF<45%のHFrEF）や慢性腎臓病の合併、体重増加を最小限にしたい、あるいは体重減少を促したい患者では、GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬の使用を最上位としている⁵⁾。これは最近の大規模臨床試験の結果を踏まえて作成されたガイドラインであり、我々も今後の日常臨床で積極的に取り入れていくべきと思われる。

今回の検討では、血糖コントロール不良のため入

院し、一旦はBBTで糖毒性を解除すべきであった症例を対象とした。SGLT2併用群は非併用群に比して若く、性別では男性が多かったが、前者は若年の糖尿病患者での血糖コントロールの厳格化や減量を促したいこと、後者はSGLT2iの副作用である尿路感染症への懸念のためと考えられた。

入院期間が約1週間と短期間の検討であるが、入院早期からのGLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬の併用により、平均血糖だけでなく、血糖変動（SD）、インスリンの減量など、多くの臨床的メリットがもたらされた。特にインスリン減量量は、Dula+SGLT2i群で 30 ± 12 単位/日と大きく、これはインスリン分泌が枯渇した1型糖尿病患者の平均的な1日インスリン必要量（30～50単位）に匹敵して

おり、内因性インスリン分泌能が残存している2型糖尿病患者では、インスリン離脱が期待できる可能性を示唆している。

実際、今回の検討では、Dula+SGLT 2i併用群で66%が入院中にインスリン治療を離脱した。一方、離脱できなかった症例に関しては、罹病期間、BMI、HbA1c、インスリン分泌能などの因子とは相関はなく、入院時の糖毒性やインスリン抵抗性の程度などの個体差が影響した可能性が考えられる。

体重変化に関しては、退院6ヶ月後まで両群とも1~3kgの減量効果が認められた。スルフォニル尿素薬やインスリンを主体とした強化介入試験では、HbA1c 6.4~6.9%への厳格な血糖コントロールが達成されているが^{6)~8)}、体重増加が見られたACCORD試験(+3.5kg/3.5年)とVADT試験(+8.2kg/6.3年)で重症低血糖と死亡率が上昇し、体重増加のないADVANCE試験(-0.1kg/5年)では重症低血糖や死亡率が低かったことが報告されている。GLP-1受容体作動薬とSGLT 2阻害薬の併用では、体重減少が期待でき、他にインスリンやインスリン分泌促進薬を併用しない限り重症低血糖の可能性はほほないことから、臨床的な恩恵は非常に大きいと思われる。

今回の検討では、GLP-1受容体作動薬として週1回皮下注製剤であるDulaglutideを使用した。Dulaglutideは構造的に血液脳門を通過しないため、他のGLP-1製剤と比較して食欲抑制などの中枢神経への直接作用がなく、体重減少効果が少ないと言われている。一方、2020年に上市されたSemaglutideや、2021年に第3相試験結果が発表されたグルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド(GIP)とGLP-1を単一分子に統合したデュアルGIP/GLP-1受容体作動薬であるTirzepatideでは、血糖降下作用と減量効果がさらに強いことから^{9)~11)}、今後、SGLT 2阻害薬の強力なパートナー薬として位置づけが期待される。

肥満2型糖尿病は、減量により9割近くで寛解が達成できることが報告されている¹²⁾。糖尿病治療薬には心血管安全性が重要視されるようになり、より安全で忍容性が高く血糖降下作用と減量効果が強い薬剤が選択できるようになった。糖尿病診療では、ついHbA1c(血糖コントロール)のみに着目しがちであるが、長期的な観点で減量可能なプロトコール

(食事・運動療法と薬剤選択)を個々の患者に設定していくことが重要である。

おわりに

強化インスリン療法へのDulaglutideとSGLT 2阻害薬の早期からの併用はインスリン離脱を加速させ、その後の経過観察でも血糖の改善維持や体重増加の抑制に効果的であった。これからの2型糖尿病患者の血糖コントロール・QOLの改善のための有力な選択肢と思われる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al : Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016 ; 375 : 311-22
- 2) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al : Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes(REWIND) : a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019 ; 394 : 121-30
- 3) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2117-28
- 4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al : Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019 ; 380 : 2295-306
- 5) American Diabetes Association : 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment:Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021 ; 44 : S111-24
- 6) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545-59
- 7) ADVANCE Collaborative Group : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in

- patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72
- 8) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type2 diabetes. N Engl J Med 2009 ; 360 : 129-39
 - 9) Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al : Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7) : a randomised, open-label, phase 3b trial. LancetDiabetes Endocrino 2018 ; 6 : 275-86
 - 10) Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al : Once - Weekly Semaglutide in Adults withOverweight or Obesity. N Engl J Med 2021 ; 384 : 989-1002
 - 11) Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al : Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weeklyin Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021 ; 385 : 503-15
 - 12) Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al : Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT) : an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018 ; 391 : 541-51

Add-on effects of dulaglutide and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing intensified insulin therapy

Takeshi KONDO¹⁾, Kazuma SHIMIZU¹⁾, Ryo SUZUKI¹⁾, Ayumi WADA¹⁾,
Makiko KOMATSU¹⁾, Yu IWASAKI¹⁾, Naotsugu MURAKAMI¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾,
Yasumi SHINTANI²⁾

1) Division of Diabetes and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Tokushima Red Cross Blood Center

Purpose: The purpose of this study was to clarify the add-on effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide (Dula) and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) during basal-bolus therapy.

Methods: Dula was added to the therapeutic regimen for 100 patients with type 2 diabetes (average age: 66 years, and hemoglobin A1C: 10.5%) after basal-bolus therapy was started. The patients were divided into two groups (cotreated with or without SGLT2i) and the clinical effects were compared and analyzed.

Results: The mean plasma glucose levels on days 0, 1, 3, and 5 in the group treated with Dula alone (Dula-SGLT2i; n=55) were 164 ± 36 , 148 ± 29 , 162 ± 34 , and 165 ± 30 mg/dL, respectively, whereas those in the group treated with Dula plus SGLT2i (Dula+SGLT2i; n=45) were 143 ± 29 , 130 ± 22 , 137 ± 23 , and 146 ± 27 mg/dL, respectively. The average glucose levels were significantly lower in the Dula+SGLT2i group. Reduction of the daily insulin dose was greater in the Dula+SGLT2i group (30 ± 12 U) than in the Dula-SGLT2i group (16 ± 15 U; $P < 0.001$). Insulin therapy could be discontinued for 19 cases (35%) in the Dula-SGLT2i group and 30 cases (67%) in the Dula+SGLT2i group; the rate was significantly higher in the Dula+SGLT2i group ($\chi^2 = 10.2$, $P = 0.001$).

Summary: Early add-on of Dula with SGLT2i to basal-bolus therapy may facilitate discontinuation of multiple daily injections and may contribute to improvement in the quality of life and glycemic control of patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 27 : 1 - 8 , 2022
