

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11422

研究課題名（和文）糖尿病患者の血糖管理に対する運動とSGLT2阻害薬の併用効果

研究課題名（英文）Interactive effects of habitual exercise and SGLT2 inhibitor treatment on glycemic control in patients with diabetes mellitus

研究代表者

山元 健太（Yamamoto, Kenta）

帝京平成大学・薬学部・准教授

研究者番号：80434380

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、2型糖尿病患者で血糖コントロール不良（HbA1c \geq 7.0%）の患者に対する日々の身体活動とSGLT2阻害薬治療の併用効果を日本の健康診断データおよびレセプトデータを用いて調査した。治療後のHbA1c $<$ 7.0%および $<$ 6.5%の達成率は、SGLT2阻害薬と身体活動を併用した患者で高く、それぞれ43.3%および19.9%であり、身体活動を併用しなかった患者ではそれぞれ32.3%および12.1%であった。本研究結果は、SGLT2阻害薬を服用している2型糖尿病患者では、日常生活において活動レベルを少しでも増加させることが、血糖コントロールに重要であることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、SGLT2阻害薬を服用している患者は年々増加している。本研究結果の学術的意義は、SGLT2阻害薬を服用している患者では、日常生活において少しでも活動レベルを増加させることが血糖コントロールに重要であることを示した点にある。また、現在、薬剤師は地域住民の予防や未病に積極的に係る健康サポートの役割が求められている。本研究結果の社会的意義は、SGLT2阻害薬を服用している患者の健康サポートに役立つ科学的知見を提供している点にある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the combined effects of daily physical activity and SGLT2 inhibitor treatment on glycemic control in patients with uncontrolled glycemia (HbA1c \geq 7.0%) with type 2 diabetes using a large health insurance claims and health checkup database in Japan. The glycemic control rates were higher in patients who combined SGLT2 inhibitors with physical activity (43.3 and 19.9% in HbA1c $<$ 7.0 and $<$ 6.5%, respectively) than in those without physical activity (32.3 and 12.1%). The present study suggests that even modest increases in daily life activity levels, such as walking, can contribute to better control of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors.

研究分野：健康科学

キーワード：身体活動 運動 糖尿病 SGLT2阻害薬 血糖管理

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物療法を受けている2型糖尿病患者の約50%しか、合併症予防のための目標であるHbA1c7%未満を達成していない。糖尿病に関する多くの科学的知見が蓄積されているにもかかわらず、なぜ薬物療法を受けている2型糖尿病患者の血糖コントロール(血糖管理)目標達成率が未だ50%程度なのか?その原因には、患者個人の体質の他に運動・食事・飲酒・喫煙などといった生活習慣の改善が不十分、服薬アドヒアランス(患者が処方された薬をどの程度きちんと服用しているか)不良などが考えられているが、その詳細は明らかではない。したがって、服薬アドヒアランスを考慮した薬物療法と生活習慣改善との併用効果の詳細を明らかにし、血糖コントロール目標達成率を向上させる具体的な方策を示す必要がある。

2. 研究の目的

現在の日本の糖尿病診療ガイドライン(1)では、身体活動と血糖降下薬の併用療法に関する具体的なガイドラインは設けられていないが、薬物療法中であっても身体活動量を増やすことが推奨されている。しかしながら、実社会において、薬物療法と身体活動を併用した際に血糖コントロールが向上しているのかどうかは明らかではない。

残念なことに、糖尿病治療薬の一つであるメトホルミンは運動効果の一つであるインスリン感受性の向上を減弱させることが報告されている(2,3,4)。この運動とメトホルミンの好ましくない相互作用は、運動と同様にメトホルミンもまたインスリン感受性に作用することに起因しているかもしれない。

比較的新しい糖尿病治療薬の一つであるSGLT2阻害薬は、運動の効果には無い、尿中に糖を排泄させることで血糖を下げる薬である。そこで本研究では、実社会において身体活動とSGLT2阻害薬の併用は血糖コントロールを向上させるという仮説を検証する。この仮説を検証するために健康診断データと診療レセプトデータの実社会ビッグデータを用いて、2型糖尿病患者における日々の身体活動とSGLT2阻害薬の併用が血糖コントロールに及ぼす影響を検討した。

3. 研究の方法

研究デザインとデータソース

本研究は後ろ向きコホート研究であり、JMDCが保有するデータベース(2005-2019年, n = 4,814,999)を用いて解析した。データベースは匿名化されているため、インフォームドコンセントの必要は無い。本研究は帝京平成大学の倫理委員会によって承認されている(No. 2021-054)。

解析対象者

JMDCのデータベースから、解析に必要なデータが欠損している個人を除外した後、SGLT2阻害薬治療の前後に健康診断を受けていた5,846名の患者を抽出した。抽出の基準は以下のとおりである。ベースライン(治療前)と治療後の追跡期間は、健康診断データが主に年次であるため、6ヶ月以上18ヶ月以内とした。SGLT2阻害薬の治療開始は、初めてSGLT2阻害薬が処方された日とした。初回処方判定のスクリーニング期間は6ヶ月以上とした。SGLT2阻害薬の治療を受けている患者の判定は最低3ヶ月以上治療を受けている且つ服薬アドヒアランスが80%以上とした。服薬アドヒアランスは何日分のSGLT2阻害薬が供給されているかで推定した(5-6)。

日々の身体活動とSGLT2阻害薬の併用効果を解析するために、ベースラインの時点で以下の除外基準に該当する患者を解析対象から除外した。1) HbA1c < 7.0% (53 mmol/mol) の患者 (n=1,745)、2) 習慣的な運動 (n=1,221) または日々の身体活動 (n=1,883) をすでに行っていた患者、3) 脳卒中 (n=133)、心疾患 (n=368)、慢性腎不全または透析 (n=28) の病歴を持つ患者、4) 1型糖尿病患者 (n=1,483; ICD-10 E10 および O24)。これらの考慮事項に基づいて4,243名の患者が解析対象から除外された。最終的に定期的な運動や日々の身体活動を行っていない1603名の血糖コントロール不良の患者(2013-2019年)のデータセットを構築した。データセットの患者は、追跡期間中の身体活動状態に基づいて、「SGLT2阻害薬と身体活動あり(併用)」または「SGLT2阻害薬と身体活動なし(非併用)」に分類された。

身体活動と運動習慣は健康診断における自己回答アンケートから評価した。身体活動に関する質問は「日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施」(回答は「はい」または「いいえ」)、運動習慣に関する質問は「1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施」(回答は「はい」または「いいえ」)であった。

アウトカム

本研究のメインアウトカムは血糖コントロール状態とした。糖尿病診療ガイドライン(1)によると、糖尿病合併症予防のための目標はHbA1c 7.0% (53 mmol/mol) 未満とされており、糖尿病の診断基準としてはHbA1c 6.5% (48 mmol/mol) 以上と定義されている。本研究ではSGLT2阻害薬治療後のHbA1c 7.0% 未満とHbA1c 6.5% 未満のそれぞれの達成状況を「SGLT2阻害薬と身体活動を併用した患者」と「身体活動を併用しなかった患者」の2つのグループ間で比較した。

共変量

ベースラインにおける共変量は、年齢、性別、BMI、HbA1c、eGFR、高血圧、脂質異常症、喫煙状況、夕食を遅く食べる、朝食を抜く、糖尿病治療薬の服用の有無：DPP-4 阻害薬、メトホルミン、SU 薬、グリタゾン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、グリニド、GLP-1 受容体作動薬、および糖尿病治療薬を 2 剤以上併用とした。これらのベースラインの共変量を 2 つのグループ間で一致させるために、傾向スコアマッチング法を用いた（表 1）。

追跡期間中の共変量は、運動習慣、喫煙状況、夕食を遅く食べる、朝食を抜く、メトホルミンの服用とした。これらの共変量は、治療後の健康診断データおよびレセプトデータから得られ、SGLT2 阻害薬治療後の血糖コントロールのオッズ比を推定するためにロジスティック回帰モデルによって調整された。

糖尿病患者における高血圧は、収縮期血圧 130 mmHg 以上、拡張期血圧 80 mmHg 以上または高血圧治療薬の服用とした。脂質異常症は、LDL コレステロール 150 mg/dL 以上、HDL コレステロール 40 mg/dL 未満、中性脂肪 150 mg/dL 以上、または脂質異常症治療薬の服用とした。夕食を遅く食べる、および朝食を抜くは、健康診断の自己回答アンケートから評価した。夕食を遅く食べるに関する質問は「就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある」（回答は「はい」または「いいえ」）、朝食を抜くに関する質問は「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」（回答は「はい」または「いいえ」）であった。

統計処理

ベースラインのグループ間の差は、連続変数（中央値（四分位範囲））についてはウィルコクソン検定、カテゴリ変数（数（%））については χ^2 検定を用いて比較した。両グループは、1:1 比率でベースラインの共変量に基づいて傾向スコアでマッチングされた（キャリパー係数=0.2）。両グループ間のマッチングのバランスを確認するために標準化差を計算した。一般的に 0.1 未満で適切なバランスを示すと見なされている。SGLT2 阻害薬治療後の血糖コントロールのオッズ比と 95% 信頼区間（CI）はロジスティック回帰モデルで推定した。使用されたモデルは多変量であり、上記の追跡期間中の共変量を組み込んだ。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析は JMP Pro v. 17（SAS Institute Inc. Cary NC USA）で解析した。

4. 研究成果

表 1 は、傾向スコアマッチング後のベースラインでの患者の特徴を示している。両グループ間ですべてのベースライン変数に有意な差は見られなかった。また、グループ間のベースラインの変数は良好にバランスが取れていた。この時点では、どの患者も SGLT2 阻害薬を服用しておらず、定期的な運動や日々の身体活動を行っていなかった。

SGLT2 阻害薬治療後において、SGLT2 阻害薬の治療期間は中央値 8 ヶ月（四分位範囲 5–10 ヶ月）であった。すべての患者が SGLT2 阻害薬を服用しており、SGLT2 阻害薬の処方割合は次のとおりであった：エンパグリフロジン 21.2%、イブラグリフロジン 21.0%、ダパグリフロジン 17.7%、カナグリフロジン 16.7%、トフォグリフロジン 12.8%、ルセオグリフロジン 10.6%。

HbA1c < 7.0% 未満を達成した患者は全患者の 37.9%（175/462）であった。血糖コントロール率は、身体活動を併用した患者では併用しなかった患者と比較して高かった。身体活動を併用した患者の調整オッズ比は、身体活動を併用しなかった患者と比較して 1.58（95% CI 1.07–2.32）であった（表 2）。

HbA1c < 6.5% 未満を達成した患者は、全患者の 16.0%（74/462）であった。血糖コントロール率は、身体活動を併用した患者では併用しなかった患者と比較して高かった。身体活動を併用した患者の調整オッズ比は、身体活動を併用しなかった患者と比較して 1.85（95% CI 1.09–3.13）であった（表 2）。これらの結果は、日々の身体活動と SGLT2 阻害薬の併用が、血糖コントロールを向上させるという仮説を支持している。

本研究では、実社会のデータベースを用いて、日々の身体活動と SGLT2 阻害薬の併用が血糖コントロール不良（HbA1c 7% 以上）の 2 型糖尿病患者の血糖コントロールに及ぼす影響について調査した。本研究の結果は、SGLT2 阻害薬を服用している 2 型糖尿病患者では、日常生活において活動レベルを少しでも増加させることが、血糖コントロールに重要であることを示唆している。

表1 傾向スコアマッチング後のベースラインでの患者の特徴

	SGLT2 阻害薬 身体活動（併用） (n = 231)	SGLT2 阻害薬 （非併用） (n = 231)	p-value	ASD
年齢（年）	53 (47–58)	53 (48–57)	0.707	0.010
性別（男性）	190 (82.3)	188 (81.4)	0.809	0.022
Body mass index (kg/m ²)	28.3 (25.7–31.2)	28.2 (25.4–31.4)	0.968	0.055
収縮期血圧 (mmHg)	130 (120–142)	131 (120–141)	0.676	0.061
拡張期血圧 (mmHg)	80 (75–89)	82 (76–89)	0.258	0.098
LDL コレステロール (mg/dL)	121 (101–144)	121 (104–140)	0.744	0.065
HDL コレステロール (mg/dL)	49 (43–56)	48 (41–57)	0.651	0.014
中性脂肪 (mg/dL)	151 (108–210)	148 (104–217)	0.730	0.036
HbA1c (%)	7.8 (7.3–8.9)	7.8 (7.3–8.7)	0.616	0.032
HbA1c (mmol/mol)	62 (56–74)	62 (56–72)	0.616	0.032
eGFR (mL/min/1.72 m ²)	81 (70–93)	79 (69–91)	0.437	0.007
高血圧	180 (77.9)	183 (79.2)	0.734	0.032
脂質異常症	202 (87.5)	200 (86.6)	0.782	0.026
喫煙	88 (38.1)	90 (39.0)	0.848	0.018
遅い夕食	88 (38.1)	88 (38.1)	1.000	0.000
朝食を抜く	41 (17.8)	47 (20.4)	0.477	0.066
運動習慣	0 (0)	0 (0)	–	–
身体活動習慣	0 (0)	0 (0)	–	–
SGLT2 阻害薬	0 (0)	0 (0)	–	–
DPP-4 阻害薬	137 (59.3)	142 (61.5)	0.445	0.044
*メトホルミン	112 (48.5)	121 (52.4)	0.402	0.078
SU 薬	67 (29.0)	72 (31.2)	0.544	0.047
グリタゾン	36 (15.6)	36 (15.6)	1.000	0.000
α-グルコシダーゼ阻害薬	33 (14.3)	34 (14.7)	0.895	0.012
インスリン	16 (6.9)	16 (6.9)	1.000	0.000
グリニド	12 (5.2)	14(6.1)	0.686	0.038
GLP-1 受容体作動薬	8 (3.5)	13 (5.6)	0.262	0.104
2 剤以上併用	135 (58.4)	145 (62.8)	0.341	0.089

データは中央値（四分位範囲）もしくは数（％）で表示。

ASD, absolute standardized difference（標準化差の絶対値）；HbA1c, Hemoglobin A1c；LDL, low-density lipoprotein；HDL, high-density lipoprotein；SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2；DPP-4, dipeptidyl peptidase 4；SU, Sulfonylurea；GLP-1, glucagon-like peptide-1；eGFR, estimated glomerular filtration rate.

* 2名はブホルミンを服用

表2 SGLT2 阻害薬治療後における血糖コントロールのオッズ比の比較

	患者 n	HbA1c < 7.0% n (%)	調整前 (95% CI)	調整後 OR (95% CI)
SGLT2 阻害薬と身体活動 (併用)	231	100 (43.3%)	1.58 (1.09–2.32)	1.58 (1.07–2.32)
SGLT2 阻害薬 (非併用)	231	75 (32.3%)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
p-value		0.017	0.017	0.021

	患者 n	HbA1c < 6.5% n (%)	調整前 OR (95% CI)	調整後 OR (95% CI)
SGLT2 阻害薬と身体活動 (併用)	231	46 (19.9%)	1.80 (1.08–3.00)	1.85 (1.09–3.13)
SGLT2 阻害薬 (非併用)	231	28 (12.1%)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
p-value		0.022	0.024	0.022

SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; HbA1c, hemoglobin A1c; OR, odds ratio (オッズ比); CI, confidence interval (信頼区間).

調整後：追跡期間中における喫煙習慣、遅い夕食、朝食を抜く、運動習慣、メトホルミンの服用で調整。

<参考文献>

1. 糖尿病診療ガイドライン 2019
2. Malin SK, and Braun B. Impact of Metformin on Exercise-Induced Metabolic Adaptations to Lower Type 2 Diabetes Risk. *Exerc Sport Sci Rev* 44: 4-11, 2016.
3. Malin SK, and Braun B. Are we closer to providing better guidance for prescribing metformin and exercise to patients? *Obesity* 30: 1141-1142, 2022.
4. Viskochil R, Malin SK, Blankenship JM, and Braun B. Exercise training and metformin, but not exercise training alone, decreases insulin production and increases insulin clearance in adults with prediabetes. *J Appl Physiol* 123: 243-248, 2017.
5. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, and Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 25: 2303-2310, 2009.
6. Malo S, Aguilar-Palacio I, Feja C, Lallana MJ, Rabanaque MJ, Armesto J, and Menditto E. Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications. *Curr Med Res Opin* 33: 1329-1336, 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kenta Yamamoto, Riko Kai, Masaki Mizuno
2. 発表標題 Daily physical activity enhances efficacy of treatment with SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes
3. 学会等名 28th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------