

氏名(本籍)	増本 憲生 (兵庫県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 41 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 9 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 1 項該当者
学位論文の題名	2 型糖尿病患者におけるジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬を含む糖尿病薬による治療指標への影響に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 吉野 伸 副 査 教 授 岩川 精吾 副 査 教 授 加藤 郁夫 副 査 教 授 力武 良行

論文内容の要旨

緒言

糖尿病治療の目的は糖尿病の進展防止、合併症予防と患者の生活の質の向上にある。このためには良好な血糖コントロールが必要とされ、食生活や身体活動といった生活習慣の改善と共に血圧及び脂質レベルでも良好なコントロールが必要になる¹⁾。このうち、生活習慣の改善によって良好な血糖コントロールを得られない場合に糖尿病薬による治療が開始される。その際、単剤の糖尿病薬で良好な血糖コントロールが得られない患者には作用機序の異なる糖尿病薬の併用療法を行う必要がある。2 型糖尿病治療薬として最近使用が拡大している薬がインクレチン関連薬である。ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-4 阻害薬は DPP-4 の酵素活性を阻害して glucagon-like peptide (GLP)-1 や glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)などのインクレチンの分解を抑制することにより、血糖依存的にインスリン分泌促進作用ならびにグルカゴン分泌低下作用を増強し、血糖コントロールを改善する²⁾。DPP-4 阻害薬は単独では低血糖を起こしにくく、血糖コントロールを改善することから、本邦でも 2 型糖尿病治療の第一選択薬として糖尿病専門医、非専門医を問わず幅広く処方されている³⁾。

近年、シタグリブチンのような DPP-4 阻害薬の長期投与時における、血糖コントロールや臨床検査値の推移が報告されているものの、腎機能が低下しやすい高齢者を対象とした DPP-4 阻害薬の長期投与例については報告されていない。特に後期高齢者では、DPP-4 阻害薬の長期投与による継続的な効果の確認が求められる。

ヘモグロビン A1c (HbA1c)値は、1~2 ヶ月前の血糖コントロール状態を反映する指標である。また、グリコアルブミン (GA)値は HbA1c 値とともに血糖コントロールの指標として用いられている⁴⁾。アルブミンの半減期は約 14 日と短いため、GA 値は過去 1~2 週間の血糖コントロール状態を反映する。HbA1c 値は主に平均血糖コントロール状態を反映する指標と考えられているが、GA 値は平均血糖レベルに加えて食後血糖コントロール状態を反映する指標とも考えられている⁵⁾。そのために、GA 値と HbA1c 値の比 (GA/HbA1c 比)は食後血糖や血糖変動を反映する指標として考えることができる⁶⁾。

ところで、肥満は2型糖尿病のみならず、高血圧や脂質異常症の発症リスクであり、2型糖尿病患者は高率に高血圧や脂質異常症を合併する。糖尿病患者では心血管イベントリスクが2~4倍に増大することが知られており、血糖コントロールは勿論のこと、脂質コントロールも重要になる⁷⁾。そして、スタチン系薬物は糖尿病患者の冠動脈疾患による死亡率やイベントリスクを低下することが認められている⁸⁾。すなわち、2型糖尿病患者に対して厳格な糖尿病治療に加え、抗血小板薬、降圧薬やスタチン系薬物などの脂質低下薬などを併用することにより、心血管イベントの発症を抑制することが明らかになった⁹⁾。したがって、多くの2型糖尿病患者は糖尿病薬のみならず、糖尿病に合併した疾患の種々の治療薬を服用している。さらに、高齢糖尿病患者では糖尿病以外の慢性疾患を合併するために多剤併用となることが多く、薬物相互作用および服用忘れ・服用間違いによる薬物有害事象が報告されている¹⁰⁾。また、多剤併用は患者の経済的負担のみならず、医療経済の観点からも問題である。糖尿病薬投与患者で血糖コントロール良好例においては、糖尿病薬の減量あるいは中止を試みることは望ましいと考えられる。

本研究では、DPP-4阻害薬を長期投与した場合の血糖コントロール状態をはじめ、動脈硬化疾患治療のためにアスピリンを投与されている2型糖尿病患者に対して、シタグリプチンとスタチン系薬物併用による糖代謝、脂質代謝の指標への影響について検討を行った。そして、DPP-4阻害薬であるアログリプチン投与時の食後血糖コントロールの評価や、DPP-4阻害薬を含む糖尿病薬を1剤中止した際の効果判定について、HbA1c値やGA値を用いた血糖コントロールの評価を行なった。

第1章 シタグリプチン投与を開始した2型糖尿病患者におけるヘモグロビンA1c (HbA1c) 値と推算糸球体濾過量 (eGFR) 値の推移に及ぼす加齢や併用薬の影響

多臓器の機能が低下している高齢者において、その薬物投与は若年者より慎重にならなければならない。高齢糖尿病患者は、低血糖などのリスクを考慮した血糖コントロールが行われ、また糖尿病性腎症を合併することによる腎機能低下にも注意が必要である。日本糖尿病学会では、高齢者でのHbA1c値の目標値を合併症予防の場合は7.0%未満、低血糖などで治療強化が困難な場合は8.0%未満と設定している¹¹⁾。DPP-4阻害薬は単独では低血糖を起こしにくく、血糖値の日内変動を減少することや食後高血糖状況を改善することから、高齢者でも使いやすい糖尿病薬とされている。近年、DPP-4阻害薬の長期投与例について、血糖コントロールや各種臨床検査値の推移が報告されている¹²⁾。しかし、高齢者を対象としたDPP-4阻害薬の長期投与例については報告されていない。そこで本章では、シタグリプチンの投与を開始した2型糖尿病患者におけるHbA1c値と推算糸球体濾過量 (eGFR) 値の3年間の推移に及ぼす加齢と併用薬の影響についてレトロスペクティブに検討した。

対象・方法

市立川西病院における2型糖尿病患者で、2011~2013年にシタグリプチンの投与が開始された外来患者94例(男性37例/女性57例)に対して、HbA1c値と腎機能を反映するeGFR値の推移について、患者を年齢別に65歳未満の非高齢者群(30例)、65歳-74歳の前期高齢者群(47例)、75歳以上の後期高齢者群(17例)の3群に分類し、投与開始12ヶ月後、24ヶ月後および36ヶ月後の測定値から解析した。

結果・考察

シタグリプチンが投与された2型糖尿病患者において、平均糖尿病罹病期間は10.3年、平均年齢は67歳、平均body mass index (BMI)は24.0 kg/m²であった。シタグリプチン投与開始時のHbA1c値は8.0%で、eGFR値は76 mL/min/1.73 m²、収縮期血圧は134 mmHgであった。シタグリプチンの新規投与は18例で、76例は追加投与であった。非高齢者群、前期高齢者群、後期高齢者群の3群

に分類したところ、性別、糖尿病罹病期間、その他の検査値については非高齢者群、前期高齢者群、後期高齢者群間に有意差を認めなかった。後期高齢者群では、64.7%の割合で降圧薬が併用されていた。

シタグリプチン投与後における HbA1c 値の推移を

36 ヶ月間調査したところ、全ての年齢群で投与開始 12 ヶ月後から有意に低下した。36 ヶ月後には若干の増加が認められたものの、投与開始後と比較すると有意な HbA1c 値の低下が全ての年齢群で認められた ($P < 0.01$) (図 1-A)。併用糖尿病薬では、スルホニル尿素薬やビグアナイド薬の併用群よりも、シタグリプチン単独群の方が血糖コントロールは良好であった。eGFR 値に関しては、シタグリプチン投与開始後 36 ヶ月で全ての年齢群に投与開始時と比べ eGFR 値の低下が認められた ($P < 0.05$) (図 1-B)。しかし、今回の eGFR 値低下はシタグリプチン投与によるものなのか、加齢によるものかを判断できなかった。今後は、シタグリプチン非投与群による糖尿病患者を対象として、シタグリプチン投与群と比較検討する必要がある。

以上の結果から、シタグリプチンの長期投与により年齢に関わらず、HbA1c 値の有意な低下が 3 年間の長期間維持できていることを認めた。

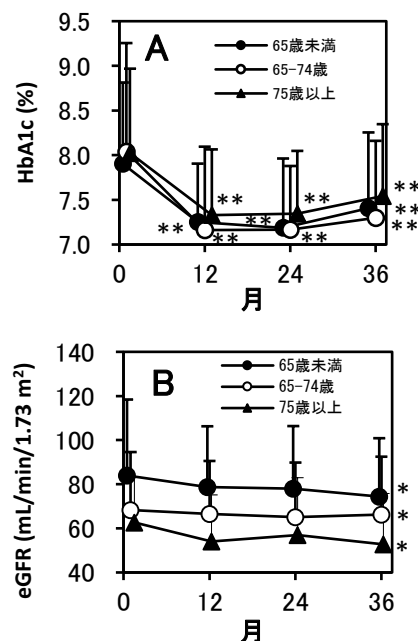


図 1 シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における HbA1c 値と eGFR 値の推移

A: HbA1c 値 B: eGFR 値
65 歳未満 (●)、65 歳—74 歳 (○)、75 歳以上 (▲)
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ vs シタグリプチン投与開始時

第2章 アスピリン投与 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチンとスタチン系薬物併用の糖代謝指標、脂質代謝指標への影響

低用量アスピリンの投与は、2 型糖尿病患者における動脈硬化疾患のリスクを低減するとの報告があり、脳・心血管系疾患発症等の二次予防目的で多くの 2 型糖尿病患者に投与されている¹³⁾。また、心血管疾患や脳動脈疾患の発症に食後高血糖が関連することが報告されている^{14,15)}。動脈硬化疾患予防を目的とする脂質代謝管理において、スタチン系薬物は冠動脈疾患による死亡率やイベントリスクを低下することが認められている⁸⁾。そして、動脈硬化疾患の二次予防として低用量アスピリンとスタチン系薬物が併用される患者が多くみられる。そこで、アスピリン投与 2 型糖尿病患者に対するシタグリプチンの血糖コントロールへの影響及びスタチン系薬物併用患者での糖代謝指標及び脂質代謝指標に及ぼすシタグリプチンの影響についてレトロスペクティブ研究を行った。

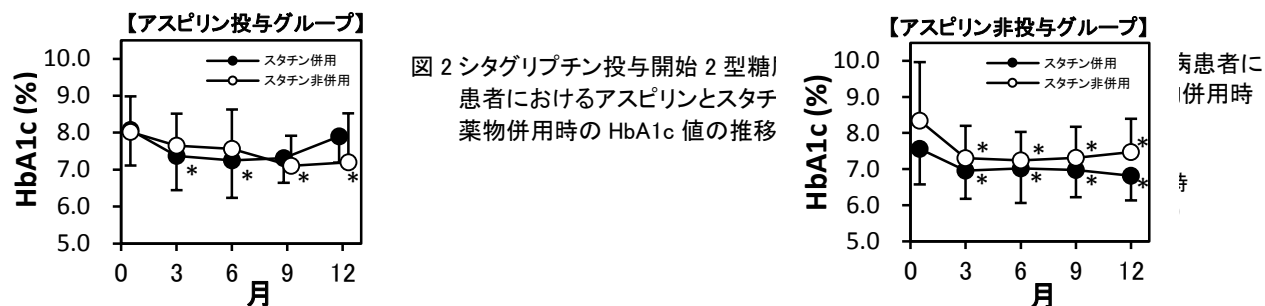
対象・方法

市立川西病院における 2 型糖尿病患者で、2011~2012 年にシタグリプチンの投与が開始された外来患者 176 例 (男性 100 例/女性 76 例) に対して、アスピリン投与グループとアスピリン非投与グループに分類し、更にスタチン系薬物併用群、非併用群に分けて検討を行った。12 ヶ月間の HbA1c 値や HDL-コレステロール (HDL-C) 値、LDL-コレステロール (LDL-C) 値の 3 ヶ月毎の推移について比較検討を行った。

結果・考察

対象患者の年齢や糖尿病罹病期間がアスピリン投与グループのスタチン系薬物非併用群では高齢で、長期であったが、HbA1c 値は全ての群で 8.0% 前後であり、全体的に血糖コントロールはやや不良であった。アスピリン投与グループにおいて HbA1c 値は、スタチン系薬物併用群ではシタグリプチン投与開

始時の 8.1% から 3、6、9 ヶ月後に 7.4%、7.3%、7.3% と有意に低下した ($P < 0.05$) もの、12 ヶ月後では有意な変化は認められなかった。一方で、スタチン系薬物非併用群ではシタグリプチン投与開始時の 8.0% から 3、6 ヶ月では有意な改善を認めなかったが、9 ヶ月後に 7.1%、12 ヶ月後では 7.2% と有意に低下した ($P < 0.05$) (図 2)。シタグリプチン投与による HDL-C 値、LDL-C 値への影響は認められなかった。



糖代謝指標の目標値として HbA1c 値は 7.0% 未満、糖尿病を合併した脂質代謝指標の二次予防目標値である HDL-C 値は 40 mg/dL 以上、LDL-C 値は 100 mg/dL 未満を設定し、シタグリプチン投与開始 12 ヶ月後の目標値達成度について検討を行ったところ、アスピリン非投与グループのスタチン系薬物併用群で HbA1c 値と LDL-C 値について有意に高い割合で目標値を達成していた (HbA1c 値: $P = 0.036$, LDL-C 値: $P = 0.031$) (表 1)。

表 1 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチン投与開始 12 ヶ月後のスタチン併用の有無による糖代謝指標、脂質代謝指標の目標値達成度

	アスピリン投与グループ		P	アスピリン非投与グループ		P
	スタチン併用群	スタチン非併用群		スタチン併用群	スタチン非併用群	
HbA1c < 7.0%	3	6	0.577	22	31	0.036
HbA1c ≥ 7.0%	11	14		20	62	
HDL-C < 40 mg/dL	1	6	0.074	4	17	0.322
HDL-C ≥ 40 mg/dL	14	13		30	71	
LDL-C < 100 mg/dL	5	2	0.088	13	18	0.031
LDL-C ≥ 100 mg/dL	10	18		21	74	

以上の結果から、2 型糖尿病患者のアスピリン投与グループでは、シタグリプチン投与により HbA1c 値はスタチン系薬物非併用群では 9 ヶ月後と 12 ヶ月後に有意な改善を認めた。スタチン系薬物併用群では 3、6、9 ヶ月後の HbA1c 値は低下していた。脂質代謝のスタチン系薬物による改善効果にシタグリプチンは影響を及ぼさなかった。アスピリン非投与グループにおいても、シタグリプチンとスタチン系薬物を併用することで糖代謝指標や脂質代謝指標の目標値に達成する割合の高いことが示された。

第 3 章 アログリプチン投与がグリコアルブミン (GA) 値とヘモグロビン A1c (HbA1c) 値の比 (GA/HbA1c 比) に及ぼす影響

糖尿病と心血管疾患発生リスクとの関連は、従来の糖尿病管理上の目標であった空腹時血糖値ではなく、糖負荷後高血糖が大きな影響を与えることが、Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe study¹⁴⁾ や Funagata study¹⁵⁾ などの疫学研究により示されている。DPP-4 阻害薬は α -グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬と同様に頸動脈の内膜中膜複合体厚の肥厚を抑制することにより、心血管イベントの抑制作用が期待されている^{16,17)}。糖尿病の薬物療法において、血糖コントロー

ルの指標は治療効果を判断する上で重要であるが、その指標である HbA1c 値は主に平均血糖コントロール状態を反映するのに対して、GA 値は平均血糖コントロール状態に加えて食後血糖コントロール状態も反映する指標と考えられている⁵⁾。さらに、GA/HbA1c 比は食後血糖コントロールや血糖変動を反映する指標と考えられていて⁶⁾、実際に持続血糖測定で得られた血糖変動指標は GA/HbA1c 比と有意な正の相関を示すことが報告されている¹⁸⁾。シタグリプチンを投与することにより GA/HbA1c 比が有意に低下することが報告¹⁹⁾されているが、本章では、DPP-4 阻害薬のアログリプチンを投与し、GA/HbA1c 比に対する影響をレトロスペクティブに検討した。

対象・方法

市立川西病院、NTT 西日本大阪病院、西宮市立中央病院にて、血糖コントロールが安定している外来通院中の 2 型糖尿病患者でアログリプチンを投与した 38 例 (男性 21 名、女性 17 名) を対象とした。安定した血糖コントロールはアログリプチン投与 4 週前と投与時の HbA1c 値の差が 0.5% 以下と設定した。HbA1c 値と GA 値はアログリプチン投与開始時および 24 週後に測定した。アログリプチン投与前の GA/HbA1c 比の平均値 (2.80) に基づき、GA/HbA1c 比低値群 (2.80 未満) と GA/HbA1c 比高値群 (2.80 以上) の 2 群の比較を行った。

結果・考察

アログリプチンが投与された 2 型糖尿病患者において、平均糖尿病罹病期間は 11.6 年、平均年齢は 69 歳、平均 BMI は 24.4 kg/m² であった。アログリプチン投与開始時の HbA1c 値は 8.1%、GA 値は 22.7%、GA/HbA1c 比は 2.80 であった。GA/HbA1c 比高値群の年齢は GA/HbA1c 比低値群に比し有意に高齢で (P = 0.031)、BMI は有意に低値であった (P = 0.016)。一方、性別、糖尿病罹病期間、HbA1c 値については両群間に有意差を認めなかった。

アログリプチン投与により HbA1c 値や GA 値は 24 週間後には有意な低下を認めた (P < 0.0001) (表 2)。一方、対象症例全体における GA/HbA1c 比は 24 週間後には有意な低下を認めなかった。投与開始時 GA/HbA1c 比低値群の 24 週間後における GA/HbA1c 比は有意差を認めなかったが、投与開始時 GA/HbA1c 比高値群の 24 週間後における GA/HbA1c 比は有意な低下を認めた (P = 0.008)。さらに両群の ΔGA/HbA1c 比を比較したところ、投与開始時 GA/HbA1c 比低値群の ΔGA/HbA1c 比に対し、高値群の ΔGA/HbA1c 比は有意に低値を示した (P = 0.010) (表 2)。

表 2 2 型糖尿病患者におけるアログリプチン投与開始時と 24 週後の HbA1c 値、GA 値、GA/HbA1c 比

	0 週	24 週	P*	Δ(24 週-0 週)
HbA1c (%)	8.1 ± 1.0	6.9 ± 0.7	< 0.0001	-1.2 ± 1.1
GA (%)	22.7 ± 3.7	19.1 ± 2.8	< 0.0001	-3.6 ± 3.7
GA/HbA1c 比	2.80 ± 0.30	2.75 ± 0.30	0.129	-0.05 ± 0.19
アログリプチン投与開始時				
GA/HbA1c 比低値群	2.57 ± 0.21	2.60 ± 0.26	0.426	0.03 ± 0.17
GA/HbA1c 比高値群	3.02 ± 0.19	2.90 ± 0.27	0.008	-0.13 ± 0.19

*; 24 週 vs アログリプチン投与開始時; #; P = 0.010; GA/HbA1c 比低値群 vs GA/HbA1c 比高値群。

Kurebayashi らの報告¹⁹⁾ではシタグリプチン投与で GA/HbA1c 比は有意な低下を認めたが、今回のアログリプチンを投与した対象症例全体では GA/HbA1c 比の有意な低下を認めなかった。年齢などの患者背景も異なっており、GA/HbA1c 比の低下についての DPP-4 阻害薬間での効果の相違について、今後さらなる検討が必要である。

以上の結果から、2 型糖尿病患者に対して、アログリプチンを投与することにより、GA/HbA1c 比に

対する低下効果は投与開始時の GA/HbA1c 比高値例において有用性が認められた。したがって、アログリプチンの食後血糖改善効果は食後血糖高値例に対してより有用であることが示唆された。

第4章 糖尿病薬 1 剤の中止を試みる際のグリコアルブミン (GA) 値測定の有用性の検討

近年、新たな糖尿病薬が登場し、多種類の糖尿病薬の投与患者が増加している。糖尿病は高血圧、脂質異常症、高尿酸血症など、様々な疾患を合併している頻度が高く、第 1 章、第 2 章に記述したように糖尿病薬以外に抗血小板薬、降圧薬や脂質低下薬などを併用している患者も多い。高齢者では、多剤併用による薬物相互作用および不適切な処方や飲み忘れ・飲み違いにより薬物有害事象が報告されている¹⁰⁾。そのため、糖尿病の薬物療法では、用量および薬剤数を必要最小限にして、よりシンプルな処方内容が望まれる。糖尿病薬投与患者で血糖コントロール良好例においては、糖尿病薬の減量あるいは中止を試みることは望ましいが、糖尿病薬を中止した場合に、糖尿病薬の中止を継続すべきか、再開すべきかを早期に判断する必要がある。糖尿病薬を用いた治療開始後、早期に GA 値を用いる有用性については既に報告されている²⁰⁾。しかし、糖尿病薬中止時における GA 値測定の有用性についての報告はない。そこで本章では、良好な血糖コントロール状態となっている 2 型糖尿病患者に対して、糖尿病薬 1 剤の中止を試みる際の、GA 測定の有用性についてレトロスペクティブに検討した。

対象と方法

市立川西病院に通院中の血糖コントロールが良好かつ安定していた 2 型糖尿病患者で、担当医師が糖尿病薬 1 剤の中止を試みた 16 例 (男性 12 例/女性 4 例) を対象とした。すなわち、血糖コントロールの良好例は糖尿病薬中止時の HbA1c 値が 7.0% 未満、安定した血糖コントロールは中止 4 週前と中止時の HbA1c 値の差が 0.5% 未満と設定した。HbA1c 値は糖尿病薬中止 4 週前、中止時、中止 4 週後および 12 週後に測定した。GA 値は中止時、中止 4 週後および中止 12 週後に測定した。投与中止後 4 週間の GA 値の上昇 (Δ GA4w) が 1% 未満の例は糖尿病薬 1 剤の中止を継続し、1% 以上の例は中止後 4 週の時点で中止した糖尿病薬を再開した。

結果・考察

糖尿病薬 1 剤が中止された 2 型糖尿病患者において、平均糖尿病罹病期間は 7.4 年、平均年齢は 62 歳、平均 BMI は 25.7 kg/m² であった。糖尿病薬中止時の HbA1c 値は 6.2%、GA 値は 15.7%、HDL-C 値は 48 mg/dL、LDL-C 値は 122 mg/dL、eGFR 値は 71 mL/min/1.73 m² であった。糖尿病薬の剤数は、単剤は 7 例、2 剤は 4 例、3 剤は 1 例、4 剤は 4 例であった。糖尿病薬中止を試みた薬剤は DPP-4 阻害薬が 7 例で、スルホニル尿素薬 3 例、ビッグアナイド薬とインスリンが各 2 例、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬が各 1 例であった。対象 16 例の内、10 例は Δ GA4w が 1% 未満であったため、糖尿病薬 1 剤の中止を継続し、 Δ GA4w が 1% 以上であった 6 例は 4 週後の時点で中止した糖尿病薬を再開した。

糖尿病薬中止継続群の中止時および中止 4 週後、12 週後の HbA1c 値は大きな変動なく推移したが、糖尿病薬再開群の HbA1c 値は各々 6.3 \pm 0.1%、6.7 \pm 0.2%、

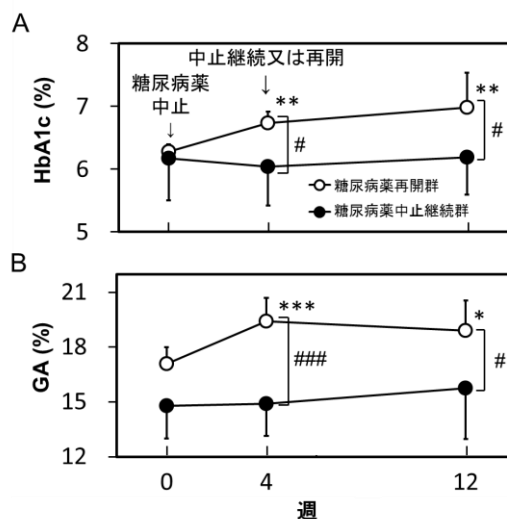


図 3 2 型糖尿病患者における糖尿病薬 1 剤中止後の 糖尿病薬中止継続群および糖尿病薬再開群の HbA1c 値、GA 値の推移

A: HbA1c 値 B: GA 値

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 vs 糖尿病薬中止時,

#: P < 0.05, ###: P < 0.001;

糖尿病薬中止継続群 vs 糖尿病薬再開群

7.0 ± 0.6%と有意な上昇が認められた (P<0.01) (図 3-A)。一方、糖尿病薬中止継続群の GA 値は 12 週間で有意差を認めなかったが、糖尿病薬再開群の GA 値は各々 17.1 ± 0.9%、19.4 ± 1.3% (P<0.001)、18.9 ± 1.6% (P<0.05)と有意な上昇を認めた (図 3-B)。

以上の結果から、DPP-4 阻害薬を含む糖尿病薬中止 1 剤の中止 4 週間における GA 値の上昇の程度を見ることによる糖尿病薬中止可否の早期判断の可能性が示された。

総括

2 型糖尿病患者への糖尿病薬投与による糖代謝指標、脂質代謝指標に及ぼす影響を検討することにより、以下の成果を得ることができた。

1. シタグリプチンの 3 年間の長期投与時、年齢に関わらず、HbA1c 値は有意な低下を維持していることを認めた。
2. 2 型糖尿病患者のアスピリン投与グループでは、シタグリプチン投与開始 12 ヶ月後の HbA1c 値は有意な改善を認め、シタグリプチンは脂質代謝へ影響を及ぼさなかった。
3. 2 型糖尿病患者に対して、アログリプチン投与による GA/HbA1c 比低下効果から GA/HbA1c 比が高値を示す患者において有用性が示唆され、アログリプチンの食後血糖改善効果は食後血糖高値例に対してより有用であることが示唆された。
4. 血糖コントロールが良好な 2 型糖尿病患者に、DPP-4 阻害薬を含む糖尿病薬 1 剤の中止を試みる際の指標として GA 値を用いることにより、糖尿病薬中止の可否の早期判定が可能であることが示された。

以上、本研究の成果は、2 型糖尿病患者への DPP-4 阻害薬などの糖尿病薬の適正使用に貢献するものと考えられる。

文献

- 1) 日本糖尿病学会編, 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 (2013).
- 2) Herman GA *et al. Clin Pharmacol Ther*, **81**, 761-767 (2007).
- 3) 神子一成 寺内康夫. 医学のあゆみ, **256**, 965-969 (2016).
- 4) Koga M *et al. Endocr J*, **57**, 751-762 (2010).
- 5) Koga M. *Clin Chim Acta*, **433**, 96-104 (2014).
- 6) Saisho Y *et al. Diabetol Int*, **2**, 146-153 (2011).
- 7) Kannel WB *et al. JAMA*, **241**, 2035-2038 (1979).
- 8) The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, **333**, 1301-1307 (1995).
- 9) Gaede P *et al. N Engl J Med*, **348**, 383-393 (2003).
- 10) Pretorius RW *et al. Am Fam Physician*, **87**, 331-336 (2013).
- 11) 日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド 2016-2017 (2016).
- 12) Derosa G *et al. Pharmacol Res*, **100**, 127-134 (2015).
- 13) 副島弘文, 小川久雄. 日本臨床, **68**, 882-886 (2010).
- 14) The DECODE study group. *Lancet*, **354**, 617-621 (1999).
- 15) Tominaga M *et al. Diabetes Care*, **22**, 920-924 (1999).
- 16) Mita T *et al. Diabetes Care*, **39**, 139-148 (2016).
- 17) Mita T *et al. Diabetes Care*, **39**, 455-464 (2016).
- 18) Ogawa A *et al. PLoS One*, **7**, e46517 (2012).
- 19) Kurebayashi S *et al. J Diabetes Metab*, **5**, 343 (2014).
- 20) Hamaguchi T *et al. J Diab Invest*, **3**, 175-178 (2012).

論文審査の結果の要旨

2型糖尿病患者へのジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-4 阻害薬であるシタグリプチンやアログリプチンなどの投与が血糖コントロールの指標であるヘモグロビン A1c (HbA1c)値やグリコアルブミン(GA)値に及ぼす影響や糖尿病薬の1剤を中止する場合の HbA1c 値、GA 値の変動について検討を行い、以下に示す成果を得た。

シタグリプチンの3年間の長期投与時において、年齢に関わらず、HbA1c 値は有意な低下を維持していることを認めた。また、2型糖尿病患者のアスピリン投与グループでは、シタグリプチン投与開始12ヶ月後の HbA1c 値は有意な改善を認め、シタグリプチンは脂質代謝へ影響を及ぼさなかった。さらに、2型糖尿病患者に対して、アログリプチン投与による GA/HbA1c 比低下効果から、GA/HbA1c 比が高値を示す患者において有用性が示唆され、アログリプチンの食後血糖改善効果は食後血糖高値患者に対して、より有用であることが示唆された。そして血糖コントロールが良好な2型糖尿病患者に DPP-4 阻害薬を含む糖尿病薬1剤の投与中止を試みる際の指標として GA 値を用いることにより、糖尿病薬1剤の中止の可否の早期判定が可能であることを示す結果を得た。

本研究の成果は、DPP-4 阻害薬などの糖尿病薬の2型糖尿病患者への適正使用につながる有用な知見になるものと考えられる。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。