

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

2017

薬剤学

増本 憲生



目 次.....	i
略語表.....	iv
緒 論.....	1
1. 2 型糖尿病患者の薬物治療.....	1
2. DPP-4 阻害薬.....	4
3. 血糖コントロールの評価.....	6
4. ポリファーマシー.....	7
5. 血糖コントロールの指標.....	7
本 論.....	12
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	
第 1 節 緒 言.....	12
第 2 節 対象と方法.....	13
第 3 節 結 果.....	14
3-1 患者背景 .....	14
3-2 併用薬 .....	16
3-3 高齢者での HbA1c 値、eGFR 値の推移 .....	20
3-4 併用された糖尿病薬や降圧薬の HbA1c 値や eGFR 値に及ぼす影響.....	22
第 4 節 考 察.....	26
第 5 節 小 括.....	29

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	
第 1 節 緒 言.....	30
第 2 節 対象と方法.....	31
第 3 節 結 果.....	32
3-1 患者背景 .....	32
3-2 HbA1c 値、HDL-C 値、LDL-C 値の推移 .....	34
3-3 目標値達成患者数 .....	36
第 4 節 考 察.....	37
第 5 節 小 括.....	39
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	
第 1 節 緒 言.....	40
第 2 節 対象と方法.....	41
第 3 節 結 果.....	43
3-1 患者背景 .....	43
3-2 アログリプチンと併用された糖尿病薬.....	45
3-3 アログリプチン投与による HbA1c 値、GA 値、GA/ HbA1c 比への影響..	47
第 4 節 考 察.....	52
第 5 節 小 括.....	55
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	
第 1 節 緒 言.....	56
第 2 節 対象と方法.....	57

第3節 結 果.....	58
3-1 患者背景 .....	58
3-2 糖尿病薬1剤中止によるHbA1c値、GA値の推移 .....	62
3-3 糖尿病薬1剤中止による $\Delta$ GA4wと各因子との相関 .....	64
第4節 考 察.....	65
第5節 小 括.....	69
総 括.....	70
謝 辞.....	72
参考文献.....	73

## 略語表

$\alpha$ B	$\alpha$ -blocker
$\alpha$ -GI	$\alpha$ -glucosidase inhibitor
$\beta$ B	$\beta$ -blocker
ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitor
ARB	angiotensin II receptor blocker
ATII	angiotensin II
BG	biguanide
BMI	body mass index
CCB	calcium channel blocker
CGM	continuous glucose monitoring
DM	diabetes mellitus
DPP-4i	dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
DRI	direct renin inhibitor
eGFR	estimated glomerular filtration rate
GA	glycated albumin
GIP	glucose-dependent insulintropic polypeptide
GLP-1	glucagon-like peptide-1
HbA1c	hemoglobin A1c
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HPLC	high performance liquid chromatography
IMT	intima media thickness
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
Lys	lysine
MAGE	mean amplitude of glycemic excursions
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
QOL	quality of life

SD	standard deviation
SDF-1	stromal cell-derived factor-1
SGLT2	sodium-dependent glucose transporter 2
SU	sulfonylurea
TC	total cholesterol
TZD	thiazolidinedione

## 緒 論

### 1. 2型糖尿病患者の薬物治療

生活習慣病の一つである糖尿病の患者数は、本邦においても増加の一途をたどっている。厚生労働省の「2014 年国民健康・栄養調査」によれば、2014 年における糖尿病有病者（糖尿病が強く疑われる人）の割合は、男性で 15.5%、女性で 9.8%であることが判明した。糖尿病の罹患は 50 歳を超えると増えはじめ、70 歳以上では男性の 4 人に 1 人 (22.3%)、女性の 6 人に 1 人 (17.0%)の割合で罹患していることになる<sup>1)</sup>。糖尿病患者は合併症を伴うことが多く、要介護者等の増加も深刻な社会問題となっている。このような状況から、糖尿病に対する早期発見、早期治療が求められている。

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 (QOL)の向上にあるが、このためには食生活や身体活動といった生活習慣の改善と共に良好な血糖コントロールが必要とされ、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<sup>2)</sup>。このうち、血糖コントロールは糖尿病合併症の予防・進展抑制の意味でも特に重要である。

血糖コントロールと糖尿病性合併症の関係については、すでに多くの報告がある。Diabetes Control and Complications Trial 研究やUnited Kingdom Prospective Diabetes Study により厳格な血糖コントロールを達成することで、慢性糖尿病合併症の発症・進展を抑制することが可能であることが明らかになった<sup>3,4)</sup>。このために、糖尿病患者のヘモグロビンA1c (HbA1c) 値を7.0%未満に保つことが重要である<sup>5)</sup>。日本糖尿病学会では、高齢者の糖尿病患者においては、糖尿病薬により低血糖が危惧されることから、最近目標HbA1c値を0.5～1.0%緩和して設定した<sup>6)</sup> (図 1)。高齢の糖尿病患者ではもともと重症低血糖を来しやすく、繰り返す重症低血糖は認知機能の障害や生命予後の悪化につながる。そのため、重症低血糖を起こしやすい糖尿病薬が投与されている場合は、その回避を重視した目標値に改訂された。

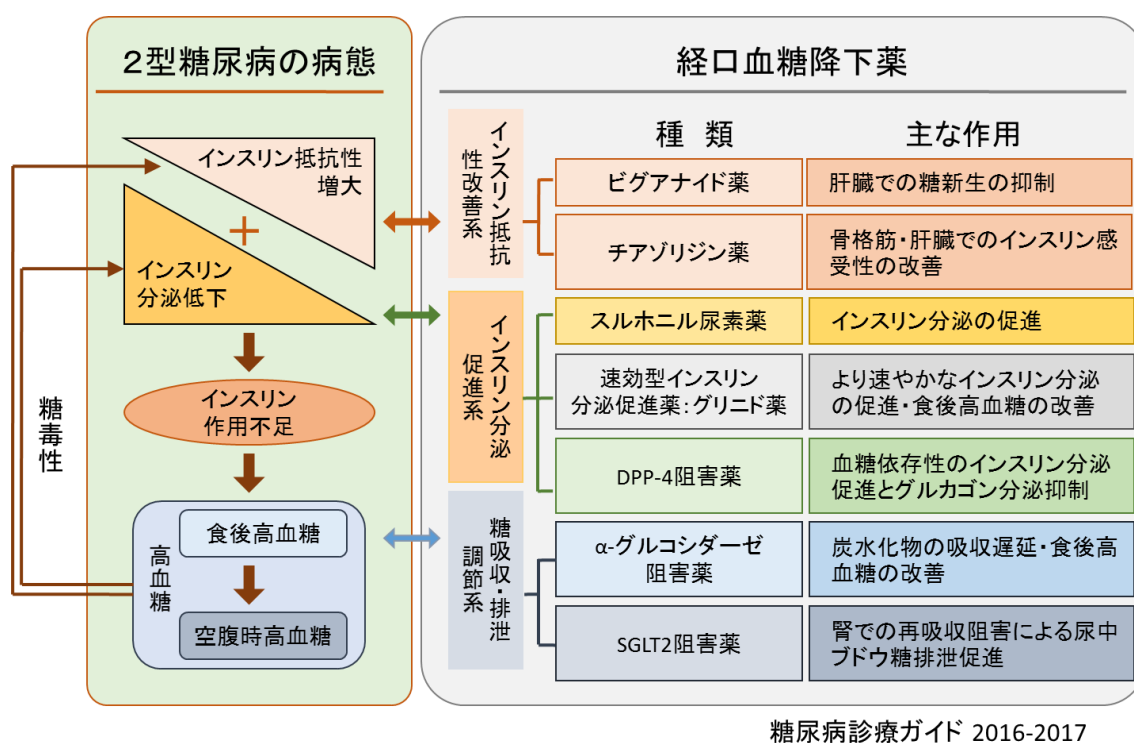
糖尿病は1型と2型に分類される。1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島β細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。一方で、2型糖尿病はインスリン分泌低下 (分泌不全)やインスリン抵抗性 (感受性低下)をきたす素因を含む複数の遺伝子に、高脂肪食等の過食、運動不足、肥満、ストレス等の環境因子及び加齢が加わり発症する<sup>7)</sup>。



患者の特徴・健康状態		カテゴリー I		カテゴリー II	カテゴリー III
		①認知機能正常かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下、基本的ADL自立	①中等度以上の認知 または ②基本的ADL自立 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	なし	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり	65歳以上 75歳未満	75歳以上	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)
		7.5%未満 (下限6.5%)	8.0%未満 (下限7.0%)		

図 1. 高齢糖尿病患者における目標HbA1c値<sup>6)</sup>

2 型糖尿病患者に対しては、食事療法や運動療法などの生活習慣の改善を行い、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 型糖尿病は、前述のごとくインスリン分泌低下とインスリン抵抗性によってインスリンの作用不足が生じるため、それぞれの成因に応じた薬物療法が適応となる。日本糖尿病学会では、病態に合わせた経口血糖降下薬の使用を推奨している。インスリン抵抗性改善系としてビグアナイド (BG)薬、チアゾリジン (TZD)薬があり、インスリン分泌促進系として、スルホニル尿素 (SU)薬、グリニド薬、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-4 阻害薬、糖吸収調節系として  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害 (GI)薬、糖排泄調節系として sodium-dependent glucose transporter (SGLT) 2 阻害薬がそれぞれ位置づけられている<sup>7)</sup>(図 2)。

図 2. 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択<sup>7)</sup>

長期の良好な血糖コントロールを維持するためには、インスリン分泌能が大きく寄与している。しかしながら、2型糖尿病は進行性のβ細胞機能低下の疾患であり、糖尿病発症時にはβ細胞機能はすでに50%以上低下しており、発症後もβ細胞機能は低下を続けるといわれている<sup>8)</sup>。古くから使用されているSU薬やグリニド薬を単独投与またはBG薬やTZD薬と併用することで、良好な血糖コントロールが達成できても、徐々に血糖コントロールは悪化し、長期的にはインスリンの導入を必要とする症例が多い。インスリンによる糖毒性の解除も期待されるが、遺伝的因子を背景としたβ細胞機能低下はSU薬やグリニド薬では進行防止が困難であると考えられる。

近年、厚生労働省が初めて公開した「レセプト情報・特定検診等情報データベース (National Data Base)」の2015年度のオープンデータによると、糖尿病領域の経口薬の処方数ではBG薬であるメトホルミンが最も多く処方され、次いで多かった経口糖尿病薬が、DPP-4阻害薬であるビルダグリプチンやシタグリプチンであった<sup>9)</sup>。BG薬やDPP-4阻害薬と比べてSU薬の処方量が少ないのは、β細胞の機能低下が進む中で、SU薬による血糖コントロールの難しさが反映されているものと考えられる。

## 2. DPP-4 阻害薬

2 型糖尿病の成因と病態、既存の経口血糖降下薬による治療の限界に対して、本邦において最近使用が急速に拡大している薬剤がインクレチン関連薬である。インクレチン濃度を上昇させる 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) のインクレチンの分解を阻害することにより、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抑制作用を増強し、血糖コントロールを改善する<sup>10)</sup> (図 3)。インクレチンは血糖依存的なインスリン分泌増強作用を有し、その効果は空腹時や血糖低下時に発現せず、血糖高値時に発現するために食後血糖をより低下させる作用を有している<sup>11,12)</sup>。

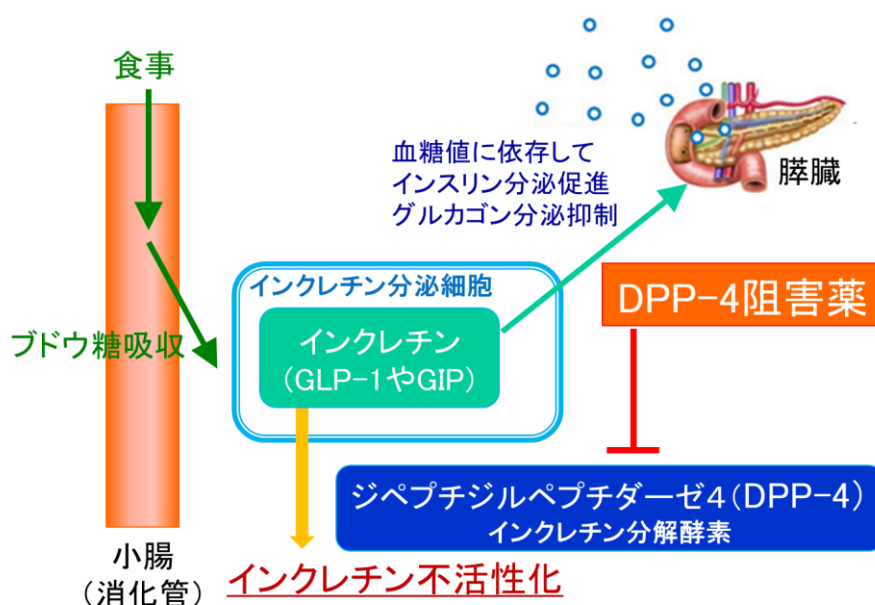
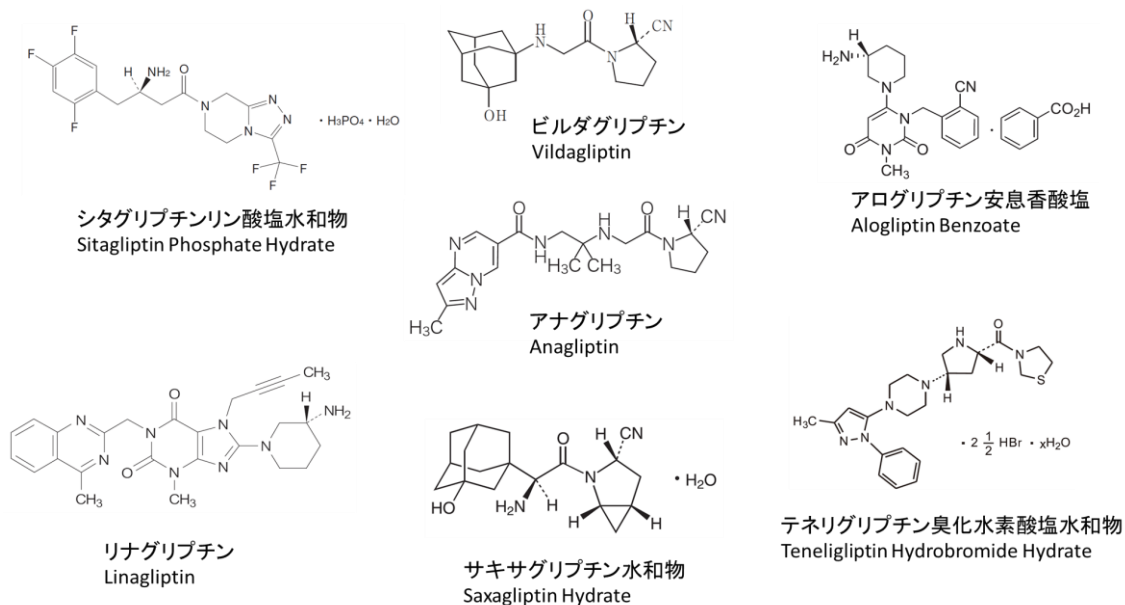


図 3. インクレチンの膵のα細胞及びβ細胞への作用<sup>10)</sup>

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<sup>13)</sup>。GLP-1 受容体作動薬が注射剤であるのに対して DPP-4 阻害薬は経口剤であることも、DPP-4 阻害薬が処方されやすい理由である。シタグリプチンは本邦で発売された最初の DPP-4 阻害薬であり、次いでビルダグリプチン、アログリプチンが発売され、連日投与する DPP-4 阻害薬としては 7 種類が発売されている。また、週 1 回投与する DPP-4 阻害薬として、トレラグリプチンやオマリグリプチンの 2 種類が近年発売されている (図 4)。

## 【連日投与製剤】



## 【週 1 回投与製剤】

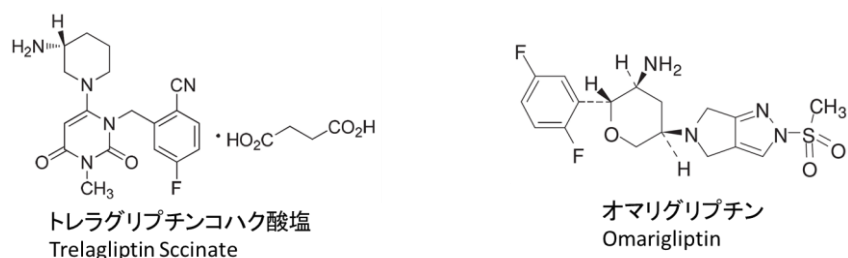


図 4. 本邦で発売されているDPP-4阻害薬

いずれの薬剤も、内因性のGLP-1 濃度を増加させることによりグルコース濃度依存性に血糖値を低下させる作用を発揮する。また、DPP-4はGLP-1、GIP の不活性化だけではなく、stromal cell-derived factor (SDF)-1のようなケモカインなどの代謝も担っており、作用が多岐にわたっている<sup>14)</sup>。また、DPP-4 はアディポカインの1つとされており、血管内皮にも発現していることから動脈硬化との関連も最近示唆されている<sup>15)</sup>。最近では、脂肪細胞でもDPP-4が産生されることも明らかにされており、肥満者では血中DPP-4濃

度が高いと報告されている<sup>16)</sup>。インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬の心血管に及ぼす効果は、血糖降下作用によるもの、GLP-1 の膵外作用によるもの、GLP-1 以外のDPP-4 が基質としている brain natriuretic peptideやSDF-1などのペプチドへの作用、トリグリセリド等の改善作用が関係する可能性がある<sup>17)</sup>。

DPP-4阻害薬は他の糖尿病薬と比較すると発売からの年月が浅いが、近年、DPP-4阻害薬でも特にシタグリプチン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<sup>18-20)</sup>。しかし、腎機能が低下しやすい高齢者を対象としたDPP-4阻害薬の長期投与時における血糖コントロールについては報告されていない。特に2型糖尿病の後期高齢者では腎機能が低下しやすく薬物動態も変化しやすいことから、腎排泄型のDPP-4阻害薬を長期投与した場合の血糖コントロールの継続的な効果確認が必要である。

### 3. 血糖コントロールの評価

日本糖尿病学会による糖尿病治療ガイドには、インスリン非依存状態においては、十分な食事、運動療法を2～3ヶ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合、経口血糖降下薬による治療を開始することが示されている<sup>7)</sup>。また、米国糖尿病学会の糖尿病治療ガイドライン<sup>21)</sup>では糖尿病の治療効果は、治療開始後3ヶ月で判断するとされているが、より短期間で血糖コントロールの効果判定ができれば、血糖コントロール不良の場合には用量の増加や他剤への変更、そして追加などによって適切に対処できる。すなわち、糖尿病治療開始後に早期の段階で適切な対処することができれば、適切な血糖コントロールの維持に繋がる。

2008 年より米国食品医薬品局では、新規の糖尿病治療薬の承認を行う上で心血管リスク評価を義務づけていることから、DPP-4 阻害薬を用いた心血管アウトカム大規模臨床試験がすでに報告されている。代表的な大規模臨床試験として、サキサグリプチンの Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus thrombolysis in myocardial infarction 53 研究<sup>22)</sup>、アログリプチンの Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care 研究<sup>23)</sup>、シタグリプチンの Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin 研究<sup>24)</sup>が報告されている。対象群は少し異なるが、いずれの試験においてもプラセボ群に比して非劣性が証明され、優越性は示されなかった。また、Mita らは、プラセボ群と比較してアログリプチン投与群で

は頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT)の進展を有意に抑制していることを認め、DPP-4 阻害薬を投与することで動脈硬化の進行が抑制されることを示した<sup>25,26)</sup>。これらの臨床試験は、心血管イベント発症率や IMT 肥厚の程度で評価しているが、食後高血糖と動脈硬化が関連していることから、食後血糖を評価し、血糖コントロールを改善することが動脈硬化の予防にも繋がると予測される。

#### 4. ポリファーマシー

現在、図 2 に示すように 7 種類の経口血糖降下薬が本邦では処方されているが、単独療法から多剤併用療法と糖尿病薬の組み合わせは様々である。多剤併用療法の場合、ポリファーマシー (多剤服用)という概念が提案されている。ポリファーマシーの問題点として、服薬の過誤、処方・調剤の過誤、薬物相互作用などによる有害事象を増加させるだけでなく、服薬に伴う QOL の低下や、医療費の増大などがあげられる<sup>27)</sup>。薬物有害事象の中でも特に問題となるのが薬物有害反応である<sup>28)</sup>。しかし、薬物の効果を検証する臨床研究は通常単剤で実施されている。そのため、複雑な病態を抱えた患者に使用される場合、どのような有害反応が生じるか、基本的には予測不能である。また、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が可能となることは望ましいと考えられる。しかし、糖尿病薬の減量・中止を行うと血糖コントロールが不良となり、糖尿病合併症の発症や進展を招く恐れが生じる。そのため、糖尿病薬を減量あるいは中止する段階で適切な評価が必要であるが、これらの方法について検討した報告はほとんどない。糖尿病薬を減量あるいは中止することが可能であることを示す目安となる血糖コントロール指標を得ることは、ポリファーマシーを回避する点でも糖尿病患者にとって望ましいことである。

#### 5. 血糖コントロールの指標

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。糖尿病患者では蛋白質の糖化が亢進し、これらの一部は慢性糖尿病合併症の発症や進展にも関与することが示唆されている<sup>29)</sup>。これらの糖化蛋白質の一つである HbA1c の測定値が血糖コントロールの指標として臨床ではよく用いられている<sup>30,31)</sup>。Diabetes Control and Complications Trial 研究の結果から、糖尿病性細小血管合併症の発症および進展予防のためには HbA1c 値を 7.0%未満にすることが勧められている<sup>3)</sup>。最近、

日本糖尿病学会が改訂した糖尿病の診断基準では、HbA1c 値を用いて糖尿病の診断が可能となり、その重要性は更に増した<sup>32)</sup>。

HbA1c はヘモグロビン A の  $\beta$  鎖 N 末端のアミノ酸であるバリンがグルコースとの糖化反応により Schiff 塩基を経て、ケトアミン化合物 (糖化蛋白質) となったものである (図 5)。糖化反応は血中グルコース濃度に依存するため、高血糖の程度に応じて生成物である HbA1c 値も高値を示すことになる。赤血球の寿命が約 120 日であることから、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ため、糖尿病の治療効果が HbA1c 値に反映するには一定の期間を要する。このため、薬物治療開始時などの急激に血糖が改善する場合に、HbA1c 値は採血時の血糖コントロール状態を反映しないため注意が必要である。

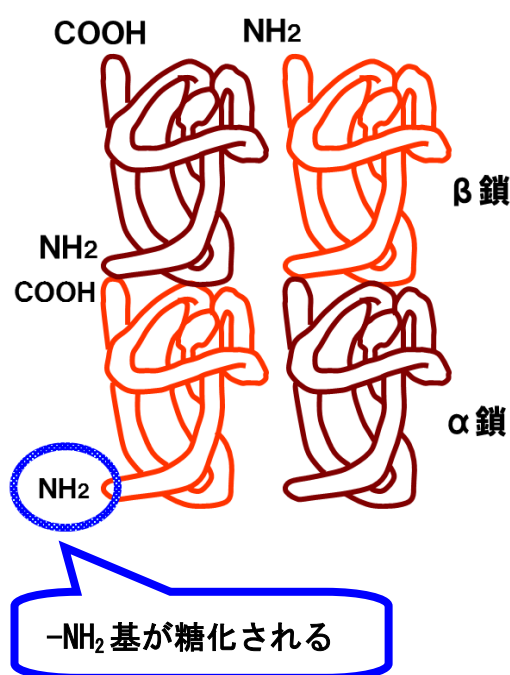


図 5. ヘモグロビン A1c (HbA1c) の糖化部位

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指標として用いられている<sup>33,34)</sup>。アルブミン分子内には主な糖化部位となることが可能なリジンが 4 ヶ所 (Lys-199, 281, 439, 525) 確認されており<sup>35)</sup> (図 6)、HbA1c 値よりも血糖値の変動に比較的速やかに、大きく応答して推移する。2009 年から日本赤十字社の献血事業において献血者に GA 値測定が開始され<sup>36)</sup>、GA 値の認知度が徐々に上昇している。HbA1c 値は溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、慢性腎不全や妊娠末期では異常値を呈するのに対して、GA 値はこれらの疾患患者の血糖コントロール状態を正しく反映する<sup>37-40)</sup>。また、赤血球に比べ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<sup>41)</sup>。これらの特徴から、GA 値は急激に血糖コントロール状態が改善・悪化する際の有用性が報告されている<sup>42,43)</sup>。このために、薬物治療を開始した際に GA 値測定により早期にその効果判定が可能とされている。

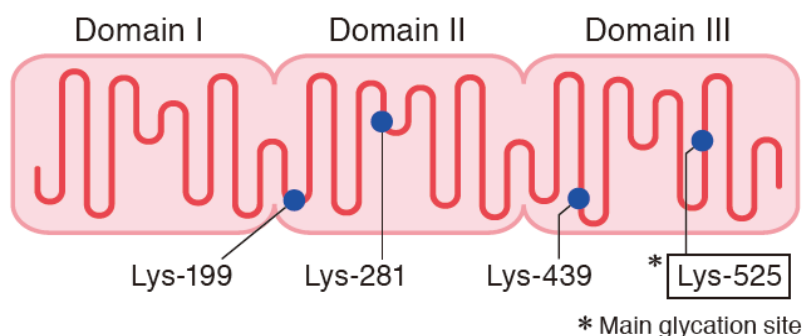


図 6. アルブミンの糖化部位<sup>35)</sup>



HbA1c値が平均血糖値を反映するのに対し、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も反映することが報告されている<sup>44-48)</sup>。そのため、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考えられている<sup>49)</sup>。図 7 に示すようにGA/HbA1c比は持続血糖測定 (CGM)で得られた血糖値の変動指標と有意な正の相関を示すことが報告されている<sup>50)</sup>。

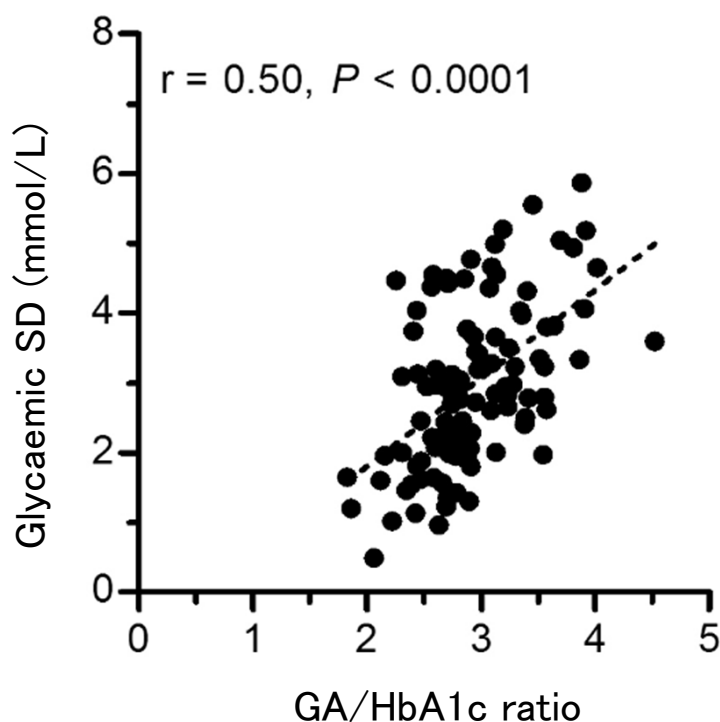


図 7. 糖尿病患者における GA/HbA1c 比と血糖値変動との相関<sup>50)</sup>

そこで著者は、DPP-4阻害薬を長期投与した場合の血糖コントロールの評価をはじめ、DPP-4阻害薬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中止した際の効果判定について、血糖コントロールの指標であるHbA1c値やGA値を用いて評価を行なった。また、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の併用が糖代謝指標、脂質代謝指標に及ぼす影響について検討を行った。すなわち、第1章では、シタグリプチンの投与を開始した2型糖尿病患者に対して、HbA1c値及び腎機能の指標であるeGFR値の3年間にわたる推移に及ぼす加齢や併用薬の影響について調査研究を行った。加齢と共に冠動脈疾患の合併症の危険性も高まるが、第2章では2型糖尿病のアスピリン投与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、脂質代謝指標に及ぼす影響につい

て検討を行った。冠動脈疾患は食後高血糖や血糖変動とも関連すると報告されている<sup>51,52)</sup>。第3章では、2型糖尿病患者を対象に、食後血糖コントロールや血糖変動の指標とされているGA/HbA1c比に及ぼすDPP-4阻害薬アログリプチンの影響を検討した。更に、第4章では、良好な血糖コントロールを示す2型糖尿病患者に対して、DPP-4阻害薬を含む糖尿病薬の中止を試みる際の、GA値測定の有用性を検討した。これらの検討については、すべてレトロスペクティブな比較検討により行った。以下、4章にわたって、論述する。

## 本 論

## 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

## 第 1 節 緒 言

多臓器の機能が低下している高齢者において、薬物投与は若年者より慎重にならなければならない。日本糖尿病学会では、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<sup>9)</sup>。高齢糖尿病患者は、低血糖などのリスクを考慮して、血糖コントロールが行われている。また、腎機能が低下し、糖尿病性腎症を合併することにも注意が必要である。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、食後高血糖状態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。そして、DPP-4 阻害薬の多くは投与回数が 1 日 1 回または 2 回と少ないことから服薬コンプライアンスが良好である。更に、DPP-4 阻害薬は血糖コントロール改善以外に、膵β細胞の保護の可能性や心血管イベント抑制の可能性なども報告されている<sup>22,23,24,53)</sup>。DPP-4 阻害薬は他の糖尿病薬と比較すると発売からの年月が浅いが、近年、DPP-4 阻害薬の内、本邦において最初に製造販売が承認されたシタグリプチン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<sup>18-20)</sup>。しかし、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おらず、高齢者における DPP-4 阻害薬の長期投与による血糖コントロール効果の確認が求められる。そこで本章では、シタグリプチンの投与を開始した 2 型糖尿病患者に対して 3 年間ににおける HbA1c 値及び推算糸球体濾過量 (eGFR 値) の推移に及ぼす加齢や併用薬の影響についてレトロスペクティブに検討した。

## 第 2 節 対象と方法

### 第 1 項 対 象

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、3 年間以上継続して受診していた外来患者 94 例 (男性 37 名、女性 57 名)に對して、HbA1c 値と腎機能を反映する eGFR 値について、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、投与開始後 3 年間の推移について解析した。シタグリプチン発売当初、併用が認められていなかったインスリン投与患者は除外した。本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、市立川西病院の倫理委員会で承認された。

### 第 2 項 方 法

HbA1c 値と eGFR 値はシタグリプチン投与開始後、12 ヶ月後、24 ヶ月および 36 ヶ月後に測定した。HbA1c 値は高速液体クロマトグラフィーで測定し、国際標準値 (NGSP) で示した<sup>54)</sup>。HbA1c 値と eGFR 値算出に必要な血清クレアチニン濃度は病院内で酵素法により測定した。eGFR 値は日本腎臓病学会による以下に示す GFR 推算式より求めた<sup>55)</sup>。

$$\text{eGFR (mL / 分 / 1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr} - 1.094 \times \text{Age} - 0.287 \text{ (女性は} \times 0.739 \text{)}$$

なお、SU 薬投与中の患者にシタグリプチンを追加した際は、日本糖尿病学会の勧告に従い、SU 薬の減量が行われた<sup>56)</sup>。

### 第 3 項 統計解析

患者背景の性別と併用降圧薬数は患者数と割合で示し、それ以外は平均値 ± 標準偏差で示した。患者背景の 3 群の各検査値の比較には一元配置分散分析を行い、Bonferroni 法による検定の有意水準は  $P < 0.0167$  とした。男女比や併用薬剤数の比較にはカイ二乗検定を用いた。シタグリプチン開始時に対する 12 ヶ月毎の各検査値の比較には paired Student's t-test を用いて、これらの検定の有意水準は  $P < 0.05$  とした。

### 第 3 節 結 果

#### 3-1 患者背景

表 1-1 に患者背景を示す。シタグリプチンが投与された 2 型糖尿病患者 94 例において、平均年齢は 67 歳、平均 body mass index (BMI) は  $24.0 \text{ kg/m}^2$ 、平均糖尿病罹病期間は 10.3 年であった。シタグリプチン投与開始時の HbA1c 値は 8.0% で、high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 値は  $56 \text{ mg/dL}$ 、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 値は  $117 \text{ mg/dL}$ 、尿酸値は  $5.2 \text{ mg/dL}$ 、eGFR 値は  $76 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、収縮期血圧は  $134 \text{ mmHg}$  であった。シタグリプチンの新規投与患者は 18 例で、76 例は既に経口糖尿病薬が投与されており、シタグリプチンの追加投与症例であった。糖尿病薬の併用数はシタグリプチン単剤が 18 例、2 剤併用が 28 例、3 剤併用が 29 例、4 剤併用が 19 例であった。年齢別で 65 歳未満の非高齢者群、65 歳－74 歳の前期高齢者群、75 歳以上の後期高齢者群の 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。併用された降圧薬は、非高齢者群が 13 例、前期高齢者群が 20 例、後期高齢者群が 11 例であった。特に後期高齢者群では、64.7% の患者で降圧薬が併用されていた。

表 1-1. シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者の患者背景

	全体	65歳未満	65-74歳	75歳以上	p <sup>#</sup>
n	94	30	47	17	
男性 (%)	57 (60.6)	18 (60.0)	28 (59.6)	11 (64.7)	0.932
年齢 (歳)	67 ± 7.2	59 ± 5.3	69 ± 2.3	76 ± 0.8	< 0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 3.4	25.0 ± 3.3	23.5 ± 3.2	23.7 ± 3.9	0.148
糖尿病罹病期間 (年)	10.3 ± 7.0	8.4 ± 6.7	10.8 ± 6.9	12.0 ± 7.3	0.166
HbA1c (%)	8.0 ± 1.1	7.4 ± 0.8	8.0 ± 1.2	8.0 ± 1.0	0.866
HDL-C (mg/dL)	55.8 ± 15.7	52.1 ± 18.6	57.4 ± 16.1	57.9 ± 16.3	0.299
LDL-C (mg/dL)	117.3 ± 26.1	115.5 ± 27.2	115.0 ± 25.6	126.6 ± 25.0	0.268
尿酸値 (mg/dL)	5.2 ± 1.1	5.1 ± 0.9	5.3 ± 1.3	5.4 ± 1.1	0.794
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	75.6 ± 24.2	83.9 ± 34.5	68.3 ± 26.3	62.7 ± 20.5	0.039
収縮期血圧 (mmHg)	134.2 ± 17.3	132.3 ± 16.2	132.0 ± 17.8	143.4 ± 15.6	0.051
新規投与 / 追加投与	18 / 76	4 / 26	10 / 37	4 / 13	0.614
併用糖尿病薬数 (単剤 / 2剤 / 3剤 / 4剤)	18 / 28 / 29 / 19	4 / 11 / 8 / 7	10 / 11 / 16 / 10	4 / 6 / 5 / 2	0.782
併用降圧薬 (%)	44 (46.8)	13 (43.3)	20 (42.6)	11 (64.7)	0.269

※平均 ± 標準偏差, # ; Bonferroni 法による検定

### 3-2 併用薬

シタグリブチンと併用されていた糖尿病薬の内訳は、SU 薬と BG 薬で半数以上を占めており、次いで、TZD 薬が処方されていた。どの年齢群も糖尿病薬の種類の比率は同程度であった (図 1-1)。

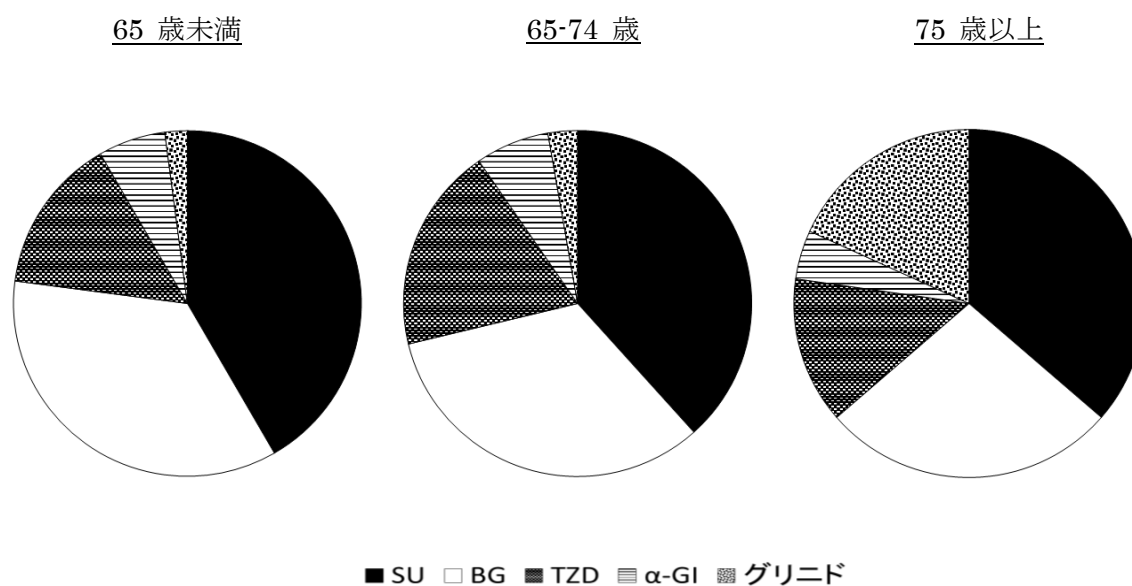


図 1-1. 他の糖尿病薬が併用されているシタグリブチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用糖尿病薬の割合

更に、シタグリプチンと併用した糖尿病薬の組み合わせについて検討したところ、どの年齢群でもシタグリプチン投与開始時に SU 薬と BG 薬を既に同時投与している症例が 20%以上と多かった。また、SU 薬のみが処方されている症例が 10–23%と多く、SU 薬、BG 薬、TZD 薬の 3 剤併用が各年齢群で 15–21%併用されていた (表 1-2)。

表 1-2. 他の糖尿病薬が併用されているシタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用糖尿病薬の組み合わせ

	65歳未満 (n = 26)	65 - 74歳 (n = 37)	75歳以上 (n = 13)
シタグリプチン+ SU	5 (19.2%)	4 (10.8%)	3 (23.1%)
シタグリプチン+ BG	3 (11.5%)	5 (13.5%)	0
シタグリプチン+ グリニド	1 (3.8%)	1 (2.7%)	3 (23.1%)
シタグリプチン+ SU + BG	7 (26.9%)	9 (24.3%)	3 (23.1%)
シタグリプチン+ SU + TZD	1 (3.8%)	5 (13.5%)	0
シタグリプチン+ SU + BG + TZD	4 (15.4%)	8 (21.6%)	2 (15.4%)
シタグリプチン+ SU + BG + $\alpha$ -GI	3 (11.5%)	1 (2.7%)	0
その他	2 (7.7%)	4 (10.8%)	2 (12.4%)



次に、降圧薬については、降圧薬を併用していない症例が非高齢者群、前高齢者群では半数以上を占めていた（表 1-3）。併用された降圧薬の内訳は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）とカルシウム拮抗薬（CCB）で半数以上を占めていた。特に後期高齢者群では、ARB と CCB だけで 86%を占めていた（図 1-2）。

表 1-3. シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用降圧薬の組み合わせ

降圧薬	65歳未満 (n = 30)	65 - 74歳 (n = 47)	75歳以上 (n = 17)
降圧薬併用なし	17 (56.7%)	27 (57.4%)	6 (35.3%)
シタグリプチン + ARB	3 (10.0%)	1 (2.1%)	2 (11.8%)
シタグリプチン + CCB	2 (6.7%)	6 (12.8%)	2 (11.8%)
シタグリプチン + ARB + CCB	3 (10.0%)	11 (23.4%)	4 (23.5%)
シタグリプチン + $\beta$ B + 利尿薬	1 (3.3%)	1 (2.1%)	0
その他	4 (13.3%)	1 (2.1%)	3 (17.6%)

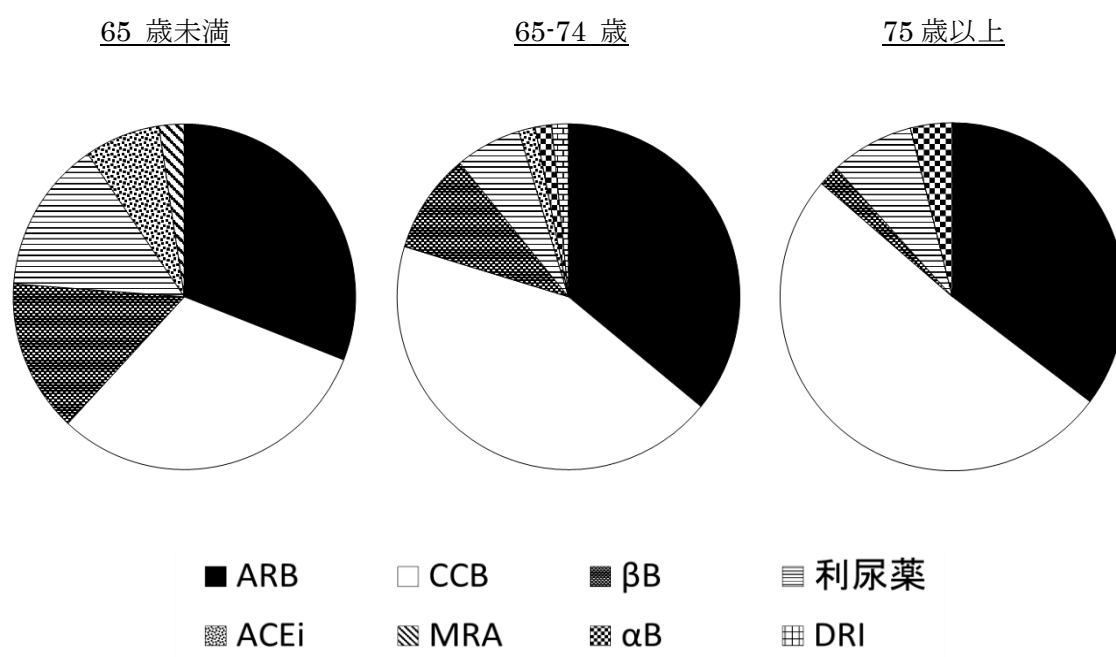


図 1-2. 降圧薬が併用されているシタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における降圧薬の割合

### 3-3 高齢者でのHbA1c値、eGFR値の推移

シタグリプチン投与後における HbA1c 値の推移を 12 ヶ月ごとに 36 ヶ月間調査したところ、3 群で投与開始 12 ヶ月後から有意に低下し (非高齢者群 7.3%、前期高齢者群 7.2%、後期高齢者群 7.3%)、36 ヶ月後には若干の増加傾向が認められた (非高齢者群 7.4%、前期高齢者群 7.3%、後期高齢者群 7.5%)ものの、投与開始時と比較すると HbA1c 値は有意に低下し、長期間維持されていることが認められた ( $P < 0.01$ ) (図 1-3)。

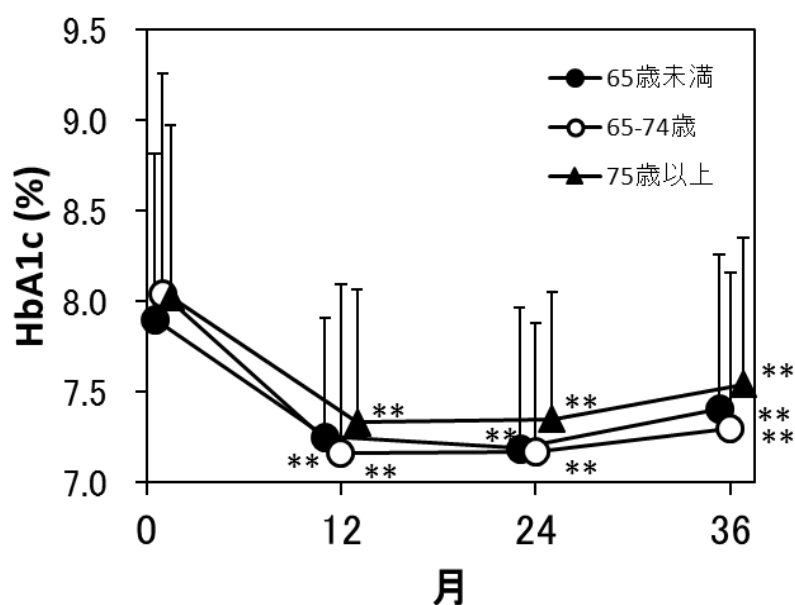


図 1-3. シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における HbA1c 値の推移

\*\*;  $P < 0.01$  vs シタグリプチン投与開始時

一方、eGFR 値に関しては、シタグリブチン投与開始 36 ヶ月後では 3 群共に有意な低下を示した（非高齢者群 77.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、前期高齢者群 66.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、後期高齢者群 52.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）（ $P < 0.05$ ）（図 1-4）。

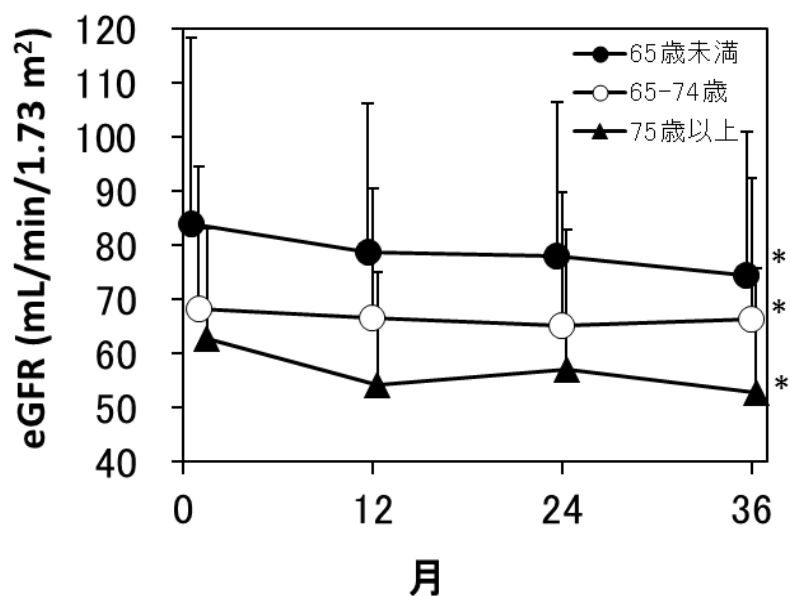


図 1-4. シタグリブチン投与開始 2 型糖尿病患者における eGFR 値の推移

\*,  $P < 0.05$  vs シタグリブチン投与開始時

### 3-4 併用された糖尿病薬や降圧薬の HbA1c 値や eGFR 値に及ぼす影響

更に、シタグリブチンに併用される糖尿病薬の HbA1c 値や eGFR 値に及ぼす影響を調べるために、併用薬として処方割合が高かった SU 薬 (n = 12) と BG 薬 (n = 8) がシタグリブチンに併用された場合の HbA1c 値の推移をシタグリブチン単独群 (n = 18) と比較した。シタグリブチン単独群は 36 ヶ月にわたり HbA1c 値の有意な改善が認められ、SU 薬や BG 薬の併用群は 24 ヶ月後において有意な改善が認められたが、BG 薬併用群は 36 ヶ月後には有意な改善は認められなかった。また、群間での比較においては 12 ヶ月後と 36 ヶ月後で SU 薬併用群はシタグリブチン単独群よりも HbA1c 値は有意な高値を示した (P < 0.05) (図 1-5)。

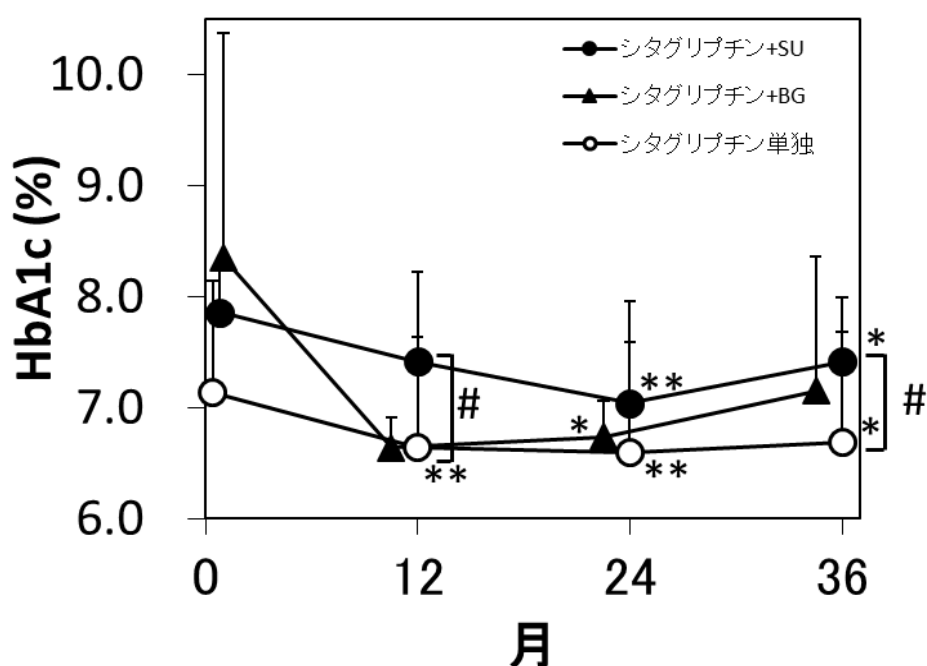


図 1-5. シタグリブチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用糖尿病薬の HbA1c 値への影響

\*, P < 0.05, \*\*, P < 0.01 vs シタグリブチン投与開始時,

#, P < 0.05 シタグリブチン単独 vs シタグリブチン+SU

eGFR 値に関しては、他の糖尿病薬併用の有無に関わらず、シタグリプチン投与開始後、有意な変化は認められなかった (図 1-6)。

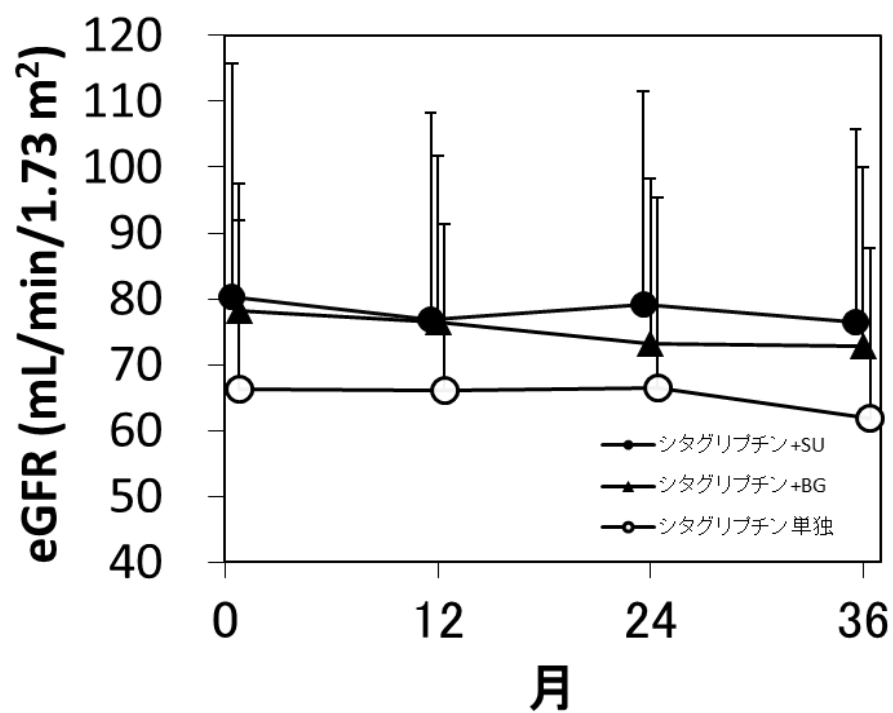


図 1-6. シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用糖尿病薬の eGFR 値への影響

次に、シタグリブチンに併用される降圧薬の影響を調べるために、降圧薬として処方割合の高かった ARB 群 (n = 6) と CCB 群 (n = 9)、更に ARB と CCB の併用群 (n = 15) がシタグリブチンに併用された場合の HbA1c 値の推移をシタグリブチン単独群(降圧薬併用無し) (n = 41)と比較した。シタグリブチン単独群と ARB と CCB の併用群は 36 ヶ月にわたり HbA1c 値の有意な改善が認められた。一方で、ARB 群は 24 ヶ月のみ、CCB 群は 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後において有意な改善が認められたが、36 ヶ月後には有意な改善は認められなかった。また、群間での比較においては、シタグリブチン単独群に対して、どの群においても有意差を認めなかった (図 1-7)。

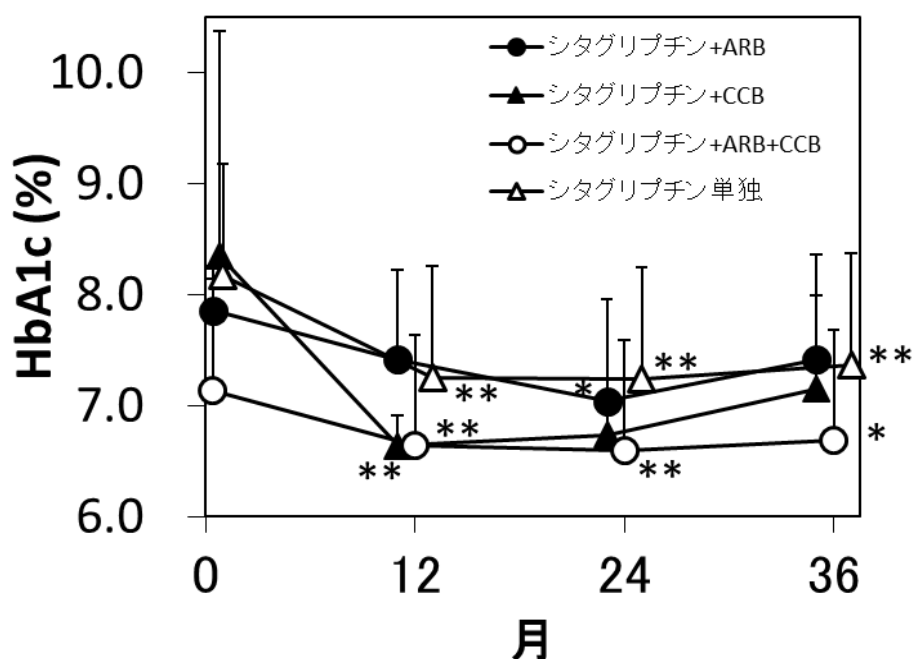


図 1-7. シタグリブチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用降圧薬の HbA1c 値への影響

\*,  $P < 0.05$ , \*\*,  $P < 0.01$  vs シタグリブチン投与開始時

eGFR 値に関しては、降圧薬併用の有無に関わらず、シタグリプチン投与による有意な変化は認められなかった (図 1-8)。

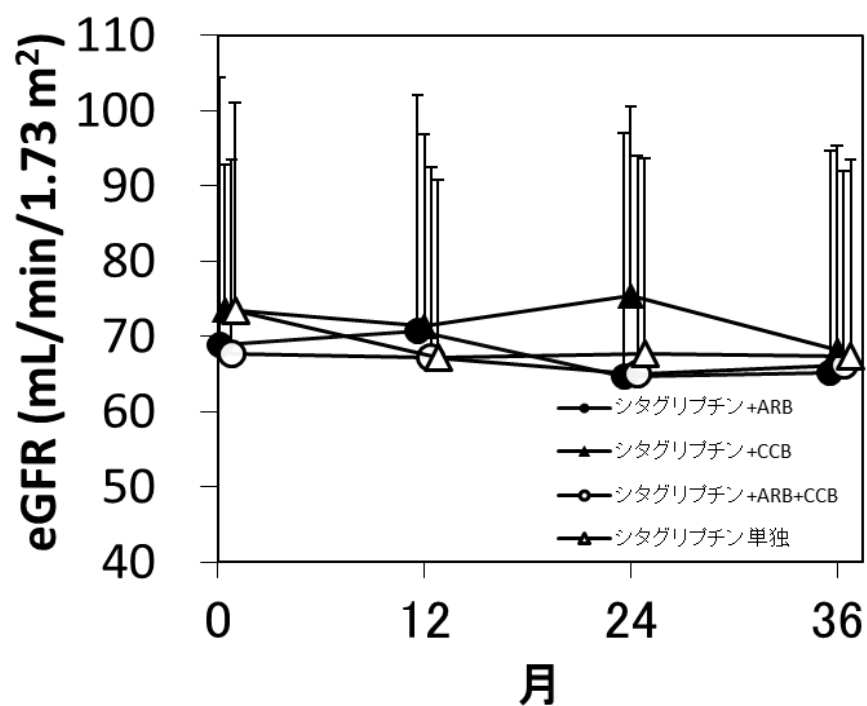


図 1-8. シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における併用降圧薬の eGFR 値への影響



## 第4節 考 察

2 型糖尿病患者において非高齢者群、前期高齢者群、後期高齢者群の 3 群に分類し、シタグリプチン投与開始後の HbA1c 値の推移を 36 ヶ月間調査したところ、全ての群においてシタグリプチン投与開始 36 ヶ月後でも HbA1c 値の有意な低下が維持されていた。一方で、腎機能の指標である eGFR 値は、どの群も 24 ヶ月後まで有意な変化が認められなかったが、36 ヶ月後には全ての群において投与開始時と比べ有意な低下が認められた。

糖尿病罹病期間は非高齢者群に対して前期高齢者群が長く、そして後期高齢者群がより長かった。糖尿病罹病期間が長くなるにつれて、インスリン分泌能は低下すると報告されている<sup>8)</sup>。今回の研究では、HbA1c 値は各年齢群で有意な差は認められず、いずれの年齢群とも同様の推移を示した。これはシタグリプチンの長期投与を行った場合、年齢に関わらず 3 年間の有意な血糖コントロールが維持されることを示している。血糖コントロール不良例ほどシタグリプチンの効果が認められることは既に報告されている<sup>11,57)</sup>。今回の研究では、シタグリプチン投与開始時の HbA1c 値が 8.0%程度と極端な血糖コントロール不良でなかったことから、36 ヶ月後の HbA1c 値の低下の程度も 0.5～0.6%の低下で推移したと考えられる。

併用糖尿病薬は SU 薬が最も多く、次いで BG 薬、TZD 薬、 $\alpha$ -GI 薬の順であった。DPP-4 阻害薬と SU 薬を併用する場合、重篤な低血糖を回避するために SU 薬を減量するよう日本糖尿病学会は勧告を発表した<sup>56)</sup>。今回の研究では、低血糖により SU 薬の併用を中止せざるをえなかった症例はなく、安全性には問題なかったと考える。また、併用薬として多かった SU 薬と BG 薬の HbA1c 値に対する影響についてシタグリプチン単独群と比較検討を行ったが、シタグリプチン単独群の方が HbA1c 値は SU 薬併用群よりも低値を示した。これはシタグリプチン単独群では、糖尿病罹病期間が 4.8 年と SU 薬併用群の 10.4 年よりも短く、血糖コントロールも SU 薬併用群よりも比較的良好な状態でシタグリプチンが投与されたためと考えられる。一方、eGFR 値はシタグリプチン単独群よりも SU 薬併用群の方が高値を示したが、SU 薬併用群では降圧薬の使用頻度が 66.7%とシタグリプチン単独群の 50.0%よりも多く、降圧薬による血圧コントロールがされていたため、腎機能も維持されたと推察される。

シタグリプチンと降圧薬の併用については、いずれの年齢群とも ARB と CCB が多く処方されていた。特に後期高齢者群では、17 例中 11 例で降圧薬が処方されており、

ARB と CCB で大半を占めていた。糖尿病患者における降圧薬の第一選択薬としては ARB や ACE 阻害薬が使用され、効果不十分な場合に CCB や利尿薬の併用が推奨されている<sup>58)</sup>。今回、後期高齢者群では ARB よりも CCB が多く処方されていた。シタグリブチン投与開始時の段階で、非高齢者群に比べて後期高齢者群では収縮期血圧も高く、そのため CCB などの降圧薬が既に投与されたものとする。収縮期血圧は高値であったものの、今回の研究の対象症例においてはガイドラインに準じた降圧薬が処方されたものとする。また、英国の国立医療技術評価機構によるガイドラインでは、55 歳以上の患者に対して CCB を第一選択薬としていることから、後期高齢者群における CCB の投与は妥当であるとする<sup>59)</sup>。

ARB は 2 型糖尿病患者において尿蛋白の排泄量を減少させ、インスリン抵抗性を改善することが報告されている<sup>60-62)</sup>。また、ジヒドロピリジン系 CCB は ARB 同様にインスリン抵抗性を改善するとの報告がある<sup>62)</sup>。今回の結果からは、併用された ARB や CCB の併用による HbA1c 値の改善への直接的な関与は乏しいものと考えられた。

シタグリブチンの長期投与例について、良好な血糖コントロールが維持されていることが報告されているが、腎機能が悪化したとの報告はない<sup>18-20)</sup>。今回の研究では、全ての年齢群において、36 ヶ月後に有意な eGFR 値の低下を示した。加齢の場合は腎機能が低下すると考えられるが、腎機能低下速度は年齢によってあまり大きな差はなく、高齢者の腎機能低下速度が速いというわけではないと報告されている<sup>63)</sup>。Baltimore Longitudinal study of aging 研究の結果からは、高齢者の腎機能は 3 つのカテゴリーに分かれることが示されている<sup>64)</sup>。年齢とともに急速に腎機能が低下する群、腎機能が緩やかに低下する群、そして、全く腎機能が低下しない群である<sup>64)</sup>。今回の研究では、シタグリブチン投与開始 36 ヶ月後の各年齢群の eGFR 値の低下は年齢に関わらず腎機能が緩やかに低下したものと考えられる。そのため、今回のシタグリブチン投与開始 3 年後の腎機能低下はシタグリブチンの投与によるものなのか、加齢によるものかを判断することができなかった。また、腎機能が低下するとシタグリブチンの血中半減期が延長し、血糖値低下作用が持続すると考えられるが、36 ヶ月後の HbA1c 値は全ての年齢群にて僅かに上昇傾向を示した。この結果は、腎機能低下に伴うシタグリブチンの血中濃度上昇に伴うインクレチン効果の増強よりも、長期の糖尿病罹病期間によるインスリン分泌能の低下が関係していることが推察される。今後は、シタグリブチン非投与群による糖尿病患者を対象として、シタグリブチン投与群と比較検討する必要がある。

今回の研究では、いくつかの限界が存在する。第 1 に患者数が少ないことが挙げられる。本研究では、研究対象を 3 群に分類したが、レトロスペクティブに検討したため、65 歳以上の高齢者が少なかった。今後は調査期間を延長するなど、症例数を増やすことで検討を進めていきたい。第 2 に今回は eGFR 値を用いて腎機能の評価を行ったが、対象症例が前期高齢者、後期高齢者を合わせると 64 例と全体の 3 分の 2 を占めていたことから、食事や炎症、年齢、性差、筋肉量などの影響を受けにくいシスタチン C を用いた腎機能の評価を今後は検討していきたい。

本章では、シタグリプチンの長期投与は年齢に関わらず、HbA1c 値の有意な低下が 3 年間の長期間維持していることを認めた。

## 第 5 節 小 括

シタグリブチンの投与を開始した 2 型糖尿病患者を 65 歳未満 (非高齢者群)、65 歳～74 歳 (前期高齢者群)、75 歳以上 (後期高齢者群) の 3 群に分類し、HbA1c 値と eGFR 値の 3 年間の推移に及ぼす加齢や併用薬の影響について調査研究を行った。

1. シタグリブチンの長期投与は年齢に関わらず、HbA1c 値は有意な低下を維持した。
2. シタグリブチンの長期投与患者は年齢に関わらず、3 年後には投与開始時に比べ eGFR 値は有意に低下していた。
3. 併用糖尿病薬では、スルホニル尿素薬やビグアナイド薬が半数以上の患者に処方されていた。3 年間の追跡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、シタグリブチン単独群の方が血糖コントロールは良好であった。
4. 後期高齢者群では降圧薬が 7 割近くの患者に処方されており、特にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の処方割合が高く、ガイドラインに準じていた。

本章では、シタグリブ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。高齢者の場合、冠動脈疾患等の合併症の危険性も高まることから、第 2 章では、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、スタチン系薬物併用下でのシタグリブチン投与による糖代謝、脂質代謝を反映する指標への影響について追跡した。

## 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

### 第 1 節 緒 言

第 1 章では、2 型糖尿病高齢患者に対してシタグリプチンを 3 年間という長期間投与した場合の HbA1c 値や eGFR 値への影響を評価したが、高齢になるほど冠動脈疾患等の合併症の危険性が高くなる。糖尿病患者では心血管イベントリスクが 2~4 倍に増大することから、心血管イベントの予防として血糖管理や脂質管理が重要になる<sup>65)</sup>。冠動脈疾患の治療において、アスピリンの投与により脳・心血管イベント発生率は有意に低下することが、Antithrombotic Trialists' Collaboration 研究によるメタアナリシスにて報告されている<sup>66)</sup>。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患者に投与されている<sup>67)</sup>。また、心血管や脳血管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<sup>51,52)</sup>。

糖尿病治療の一環として行われる食事療法、運動療法、禁煙などの生活習慣の改善は動脈硬化疾患管理の上で重要であるが、動脈硬化疾患予防を目的とする脂質管理において、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<sup>68)</sup>。2015 年に米国糖尿病協会は、すべての糖尿病患者にスタチン系薬物を使用するよう推奨するガイドラインを発表した<sup>69)</sup>。糖尿病患者を含む心疾患リスクの高いすべての患者に、中~高強度のスタチン系薬物の投与が米国では推奨されている<sup>69)</sup>。

近年、低用量アスピリンを投与中の 2 型糖尿病患者にシタグリプチンを併用する症例が増えてきている。シタグリプチンは SU 薬ほど相互作用の報告は多くないが、SU 薬やインスリン製剤等の血糖降下薬との併用は低血糖のリスクが増大する<sup>70)</sup>。一方、アスピリンは抗血小板薬をはじめ、非ステロイド性消炎鎮痛剤や免疫抑制剤など多くの薬剤との相互作用が報告されている<sup>71,72)</sup>。そこで本章では、2 型糖尿病でアスピリン投与中の患者に対するシタグリプチンの血糖コントロールへのアスピリンの影響及びスタチン系薬物併用患者の糖代謝指標及び脂質代謝指標に及ぼす影響についてレトロスペクティブ研究を行った。

## 第 2 節 対象と方法

### 第 1 項 対 象

2011 年 1 月から 2012 年 12 月の間に市立川西病院を受診した 2 型糖尿病患者で、シタグリブチンの投与が開始された 176 例 (男性 100 名、女性 76 名)を対象とした。対象を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、更に各々をスタチン系薬物併用群、非併用群に分けて検討した。なお、80 歳以上、収縮期血圧 100 mmHg 以下あるいは 210 mmHg 以上、総コレステロール (TC)値 120 mg/dL 以下あるいは 280 mg/dL 以上の症例及びインスリン製剤を併用している症例は除外した。

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、市立川西病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

### 第 2 項 方 法

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対してシタグリブチンを併用した場合の、12 ヶ月間の HbA1c 値や HDL-C 値、LDL-C 値の 3 ヶ月毎の推移を更にスタチン系薬物併用群、非併用群に分けて検討した。更に、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 未満を設定して、シタグリブチン投与開始後の 12 ヶ月後の脂質代謝指標の目標値達成度についても検討した。

HbA1c 値は第 1 章第 2 節第 2 項に記載した方法により測定した。HDL-C 値、LDL-C 値は直接法で測定した。HbA1c 値と HDL-C 値、LDL-C 値は病院内で測定した。

### 第 3 項 統計解析

患者背景において、糖尿病罹病期間は中央値で、それ以外は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。シタグリブチン開始時に対する 3 ヶ月毎の各検査値の比較には paired Student's t-test を用い、更に Bonferroni の補正処理を行った。アスピリン投与グループとアスピリン非投与グループの 12 ヶ月後の管理目標値達成度についてスタチン系薬物の有無別の 2 群間の比較にはカイ二乗検定を用いた。各検定における有意水準は  $P < 0.05$  とした。

### 第 3 節 結 果

#### 3-1 患者背景

表 2-1 に患者背景を示す。アスピリン投与グループのスタチン系薬物併用群では女性が多かったが、その他の群では男女同等か男性が多かった。年齢は、アスピリン投与グループのスタチン系薬物非併用群で 70 歳を超えていたが、その他の群は 66 歳前後で、糖尿病罹病期間はアスピリン投与グループが長かった。スタチン系薬物非併用群では HDL-C 値が低値を示し、LDL-C 値が高値を示していた。アスピリンは脳梗塞の二次予防に最も多く使用され、次いで心筋梗塞や狭心症などの心疾患の二次予防に使用されているものと考えられた。全ての群において、尿酸値は 5.0 mg/dL から 5.2 mg/dL とほぼ同等であり、腎機能 (eGFR 値) も CKD の指標では正常から軽度低下である 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上で推移していた。HbA1c 値は 8.0% 前後であり、血糖コントロールはやや不良であった。経口血糖降下薬や降圧薬の併用はアスピリン投与グループで多かった。

表 2-1. シタグリプチン投与開始2型糖尿病患者の患者背景

	アスピリン投与グループ		アスピリン非投与グループ	
	スタチン併用群 (n = 15)	スタチン非併用群 (n = 20)	スタチン併用群 (n = 42)	スタチン非併用群 (n = 99)
男性 (%)	4 (26.7)	12 (60.0)	21 (50.0)	63 (63.6)
年齢 (歳)	67.1 ± 6.4	74.1 ± 4.3	66.6 ± 6.7	65.8 ± 8.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 2.7	25.1 ± 4.2	23.8 ± 3.7	24.2 ± 3.6
糖尿病罹病期間(年)	10.8 ± 6.9	15.3 ± 5.7	7.9 ± 6.9	10.1 ± 7.7
中央値 (範囲)	10.0 (1 - 28)	16.0 (2 - 22)	6.0 (0 - 28)	9.0 (0 - 35)
TG (mg/dL)	147.1 ± 63.0	137.4 ± 58.3	132.1 ± 62.4	132.2 ± 71.4
TC (mg/dL)	194.7 ± 30.8	200.2 ± 22.3	198.0 ± 27.9	206.7 ± 31.5
HDL-C (mg/dL)	62.4 ± 15.1	49.9 ± 18.6	60.5 ± 14.4	54.6 ± 14.5
LDL-C (mg/dL)	102.8 ± 22.5	122.8 ± 21.6	111.1 ± 25.0	125.7 ± 27.2
尿酸値 (mg/dL)	5.0 ± 1.2	5.1 ± 1.1	5.2 ± 1.3	5.1 ± 1.4
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	81.4 ± 20.6	64.3 ± 14.7	72.0 ± 18.0	75.5 ± 17.8
HbA1c (%)	8.1 ± 1.0	8.0 ± 1.0	7.6 ± 1.0	8.3 ± 1.6
収縮期血圧 (mmHg)	133 ± 15	144 ± 18	130 ± 14	137 ± 18
併用糖尿病薬 (%)	13 (86.7)	18 (90.0)	25 (59.5)	78 (78.8)
併用降圧薬 (%)	11 (73.3)	14 (70.0)	23 (54.7)	63 (36.4)
アスピリン投与疾患				
脳梗塞	7	12		
心筋梗塞	2	4		
狭心症	4	3		
下肢痛	2	1		
併用スタチン				
アトルバスタチン	2		9	
ピタバスタチン	4		7	
プラバスタチン	5		16	
ロスバスタチン	4		10	



### 3-2 HbA1c 値、HDL-C 値、LDL-C 値の推移

アスピリン投与グループにおいてシタグリプチン投与 12 ヶ月後の HbA1c 値は、スタチン系薬物併用群では投与開始時で 8.1%、3、6、9 ヶ月後に有意に低下したものの 12 ヶ月後で 7.9%と有意な変化は認められなかったが、スタチン系薬物非併用群では投与開始時の 8.0%から 9 ヶ月後 7.1%、12 ヶ月後 7.2%と有意に低下した ( $P < 0.05$ )。アスピリン非投与グループにおいては、スタチン系薬物併用群では 7.6%から 6.8%、スタチン系薬物非併用群では 8.3%から 7.5%へと 12 ヶ月間で有意に低下することを認めた ( $P < 0.05$ ) (図 2-1)。

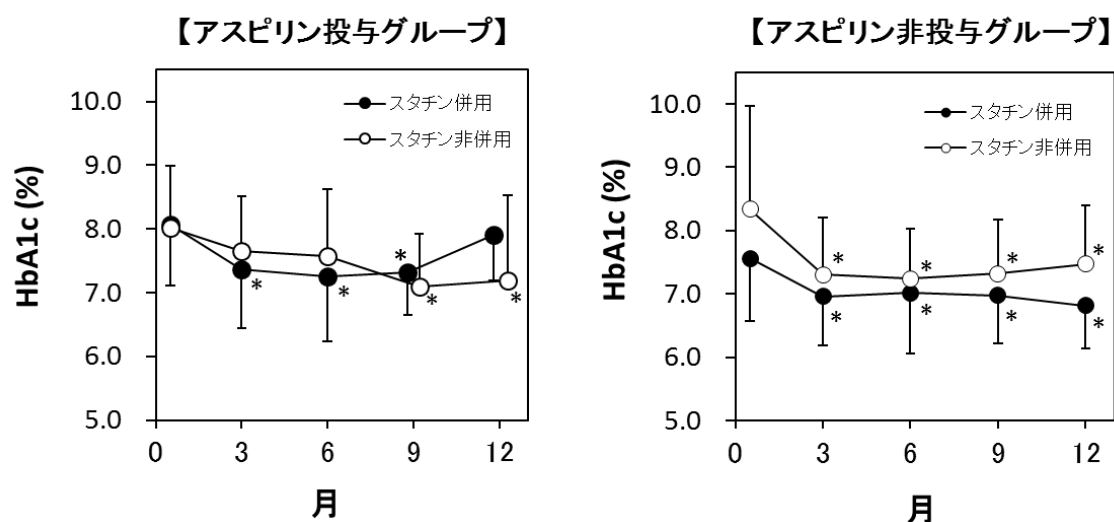


図 2-1. シタグリプチン投与開始 2 型糖尿病患者におけるアスピリンとスタチン系薬物併用時の HbA1c 値の推移

\*;  $P < 0.05$  vs シタグリプチン投与開始時

アスピリン投与グループとアスピリン非投与グループ共に、HDL-C 値、LDL-C 値は12 ヶ月後で有意な変化は示さなかった(図 2-2)。

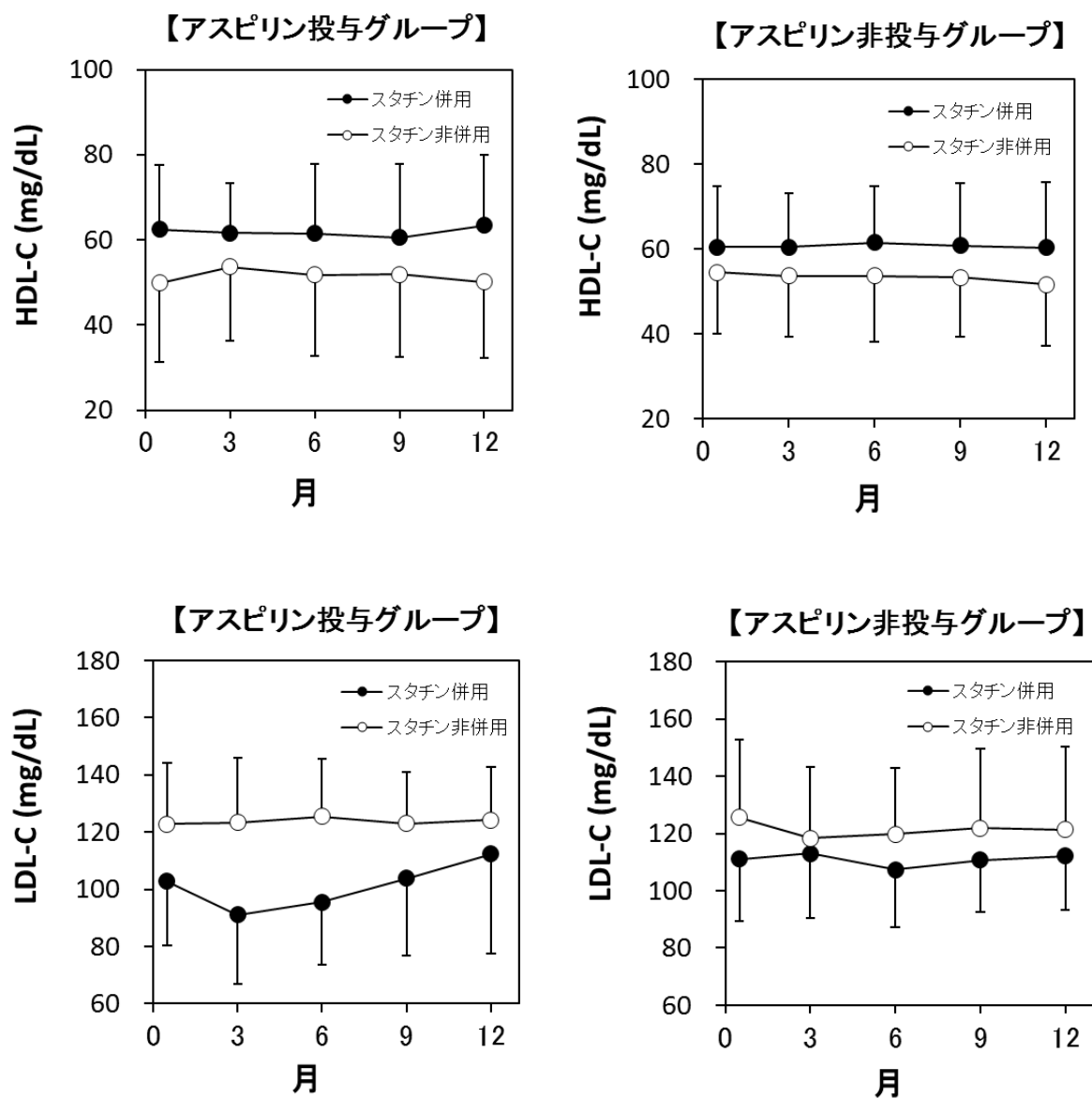


図2-2. シタグリプチン投与開始2型糖尿病患者におけるアスピリンとスタチン系薬物併用時のHDL-C値とLDL-C値の推移

### 3-3 目標値達成患者数

糖代謝指標の目標値としてHbA1c値は7.0%未満、糖尿病を合併した患者での脂質代謝指標の二次予防目標値としてHDL-C値が40 mg/dL以上、LDL-C値が100 mg/dL未満を設定し、シタグリブチン投与開始後の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値が7.0%未満とLDL-C値の100 mg/dL未満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 2-2)。

表 2-2. 2型糖尿病患者におけるシタグリブチン投与開始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 $\geq$ 7.0%	11	14		20	62	
HDL-C < 40 mg/dL	1	6	0.074	4	17	0.322
HDL-C $\geq$ 40 mg/dL	14	13		30	71	
LDL-C < 100 mg/dL	5	2	0.088	13	18	0.031
LDL-C $\geq$ 100 mg/dL	10	18		21	74	

#### 第4節 考 察

アスピリン投与中の2型糖尿病患者に対するシタグリブチンと、スタチン系薬物併用時における糖代謝指標、脂質代謝指標の変動についてレトロスペクティブ研究を行った。HbA1c値は、スタチン系薬物併用群では9ヶ月後まで、スタチン系薬物非併用群で9ヶ月後と12ヶ月後にシタグリブチン投与開始時に比べ低下していることを認めた。HDL-C値、LDL-C値は、12ヶ月後でアスピリン投与グループとアスピリン非投与グループ共に大きな変動は認められなかったが、スタチン系薬物併用群ではスタチン系薬物非併用群よりもHDL-C値は高値で、LDL-C値は低値を示した。

シタグリブチンを単独投与した場合、12ヶ月後にはHbA1c値が約0.7%低下することが報告されている<sup>73)</sup>。また、Matsubaraらは冠動脈疾患を合併した2型糖尿病患者に対してシタグリブチンを投与することが有用であると報告している<sup>74)</sup>。今回の研究では、アスピリン投与中の2型糖尿病患者を対象としたが、スタチン系薬物併用群ではシタグリブチン投与開始3ヶ月後より有意な改善を認めたものの、12ヶ月後にはHbA1c値は有意な改善を示さなかった。アスピリン投与中のスタチン系薬物併用群は15例と少なく、15例中10例で9ヶ月後から12ヶ月後にHbA1c値は増加していたことが有意な低下を認めなかったと考える。逆に、スタチン系薬物非併用群ではシタグリブチン投与開始9ヶ月後より有意な改善を認めた。スタチン系薬物併用の有無による糖代謝改善の違いについて機序は不明であるが、近年、高強度スタチン系薬物が新規糖尿病発症のリスクを増大することが報告されている<sup>75)</sup>。スタチン系薬物併用群はシタグリブチンが投与された段階で既にスタチン系薬物が投与されていたため、スタチン系薬物による糖代謝への影響について評価することは困難であるが、アトルバスタチンやロスバスタチンの添付文書では糖尿病患者に対して投与する場合は注意を要することが記載されていることから、特に高強度スタチン系薬物の併用時には糖代謝の変動に対して注意が必要であると考えられた。一方で、米国糖尿病学会はすべての糖尿病患者にスタチン系薬物を使用するよう推奨していること<sup>69)</sup>から、今後は日本人による疫学的調査の報告が望まれる。今回の研究では、高強度スタチン系薬物であるアトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンと、中強度スタチン系薬物であるプラバスタチンの間で有意な糖代謝の変化は認められなかった。

脂質代謝については、シタグリブチン投与開始12ヶ月後でHDL-C値やLDL-C値は有意な改善を認めなかったものの、スタチン系薬物併用群、非併用群共に悪化することな

く推移していた。スタチン系薬物併用群の方が非併用群よりも改善傾向を示したのは、スタチン系薬物の脂質代謝改善効果が反映していることが考えられた。LDL-C値の管理において、スタチン系薬物が冠動脈疾患の二次予防に有効であることは、Scandinavian Simvastatin Survival StudyやCholesterol and Recurrent Events研究などの大規模臨床試験で確認されている<sup>76,77)</sup>。DPP-4阻害薬は糖代謝改善以外に脂質代謝改善効果も報告されており、これはDPP-4阻害薬が腸のトリグリセライドやコレステロールの吸収と小腸からの脂質吸収に必須な役割を果たすアポB48の生成を減少することに起因することが考えられる<sup>78,79)</sup>。また、Sakamotoらによると、2型糖尿病患者に対してシタグリプチンを投与することによりトリグリセライド値や総コレステロール値が改善したと報告されている<sup>80)</sup>。本研究では、シタグリプチン投与期間中にHDL-C値やLDL-C値は有意な改善を認めなかったが、シタグリプチン投与により糖代謝以外に脂質代謝への良好な効果も期待できることは2型糖尿病患者の治療上有用と考えられる。

今回の研究では、いくつかの限界も存在する。第1に動脈硬化疾患の発症予防を具体的な件数で示せなかったことである。これまでの大規模臨床試験でも、スタチン系薬物による冠動脈疾患の発症率や死亡率の軽減が報告されている<sup>76,77)</sup>。今後、動脈硬化疾患の発症件数を指標とする場合は、プロスペクティブで長期的なモニタリングが必要である。第2にアスピリン、シタグリプチンとスタチン系薬物併用による薬物相互作用の検討ができなかったことである。スタチン系薬物は、脂溶性薬物のアトルバスタチンでシトクロムP450を介した薬物動態的相互作用が多く報告されている<sup>81)</sup>。水溶性薬物のプラバスタチンでは相互作用の報告は少ないなど、スタチン系薬物間でも代謝経路が異なる。今後は症例数を増やすことで、糖代謝や脂質代謝における中強度スタチンと高強度スタチンの比較検討を行う予定である。

以上の結果より、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糖代謝は有意な改善を認めた。また、アスピリン非投与グループにおいても、スタチン系薬物を併用することで糖代謝や脂質代謝において目標値に達成する割合が高いことが示された。アスピリン投与中の2型糖尿病患者にシタグリプチンやスタチン系薬物を併用することは、糖代謝、脂質代謝を改善するために有用であることが示唆された。

## 第5節 小 括

2 型糖尿病のアスピリン投与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、脂質代謝指標に及ぼす影響について、シタグリプチン投与開始 12 ヶ月間の 3 ヶ月毎の調査研究を行った。

1. 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。
2. アスピリン非投与グループにおいても、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が多いことが示された。

本章では、アスピリン投与中の 2 型糖尿病患者にシタグリプチンと共にスタチン系薬物を併用することは、糖代謝、脂質代謝双方を改善し、冠動脈疾患の進行回避の観点からも有用であることが示唆された。冠動脈疾患は食後高血糖が大きな影響を及ぼすと報告されている<sup>51,52)</sup>。第 3 章では、DPP-4 阻害薬であるアログリプチンを投与した 2 型糖尿病患者を対象とし、食後血糖レベルや血糖変動の指標とされている GA 値と HbA1c 値の比 (GA/HbA1c 比)に及ぼす影響について検討を行った。

### 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

#### 第1節 緒言

Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe 研究<sup>51)</sup>や Funagata study<sup>52)</sup>などの疫学研究では、従来の糖尿病管理上の目標であった空腹時血糖値だけではなく、食後の高血糖も心血管疾患発生リスクと関連することが報告されている。また、耐糖能障害例あるいは糖尿病患者を対象に食後血糖改善薬である  $\alpha$ -GI 薬のアカルボースの投与を行なった Study TO Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus や Meta-analysis of Risk Improvement under Acarbose などの研究により、食後血糖改善薬投与群において心血管イベントリスクが有意に減少する成績が報告された<sup>82-84)</sup>。一方、グリニド薬を用いた臨床研究では、早期の段階から食後高血糖を是正することで、頸動脈の IMT の肥厚を抑制することが報告されている<sup>85)</sup>。更に、DPP-4 阻害薬は  $\alpha$ -GI 薬やグリニド薬と同様に頸動脈の IMT 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<sup>25,26)</sup>。

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だけでなく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<sup>44-48)</sup>。また、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して考えられている<sup>49,50)</sup>。Sumitani らは食後血糖改善作用を有する高用量メトホルミンを投与することにより、GA/HbA1c 比が有意に低下することを既に報告した<sup>86)</sup>。更に、Kurebayashi らは DPP-4 阻害薬のシタグリプチンを投与することにより、同様の報告を行っている<sup>87)</sup>。

本章では、DPP-4 阻害薬のアログリプチンを投与し、GA/HbA1c 比に及ぼす影響をレトロスペクティブに検討した。

## 第 2 節 対象と方法

### 第 1 項 対 象

安定した血糖コントロールとは、アログリプチン投与 4 週前と投与時の HbA1c 値の差が 0.5%以下にコントロールされている状態と設定し、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。その内、新規投与例は 9 例で、他の経口血糖降下薬への追加投与例は 29 例であった。アログリプチンは 12.5 mg/日あるいは 25 mg/日を 24 週間投与し、調査期間中は他の糖尿病薬の追加・変更は行わなかった。アログリプチン投与開始前 4 週間の HbA1c 値の変化が 0.5%を越える例は除外した。また、血糖コントロール指標に影響するステロイド薬内服例、肝疾患、腎疾患、貧血合併例は除外した。今回の研究は各参加医療機関の倫理委員会で承認され、すべての患者に研究の趣旨を説明し同意を得た。

### 第 2 項 方 法

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開始時の GA/HbA1c 比の平均値 (2.80)に基づき 2 分割し、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。なお、SU 薬にアログリプチンを追加した際は、日本糖尿病学会の勧告に従い、SU 薬は減量されていた<sup>56)</sup>。

HbA1c 値は第 1 章第 2 節第 2 項に記載した方法により測定した。GA 値は酵素法により測定した (ルシカ GA-L;旭化成ファーマ株式会社、東京)<sup>88)</sup>。HbA1c 値と GA 値は各病院内で測定した。

### 第 3 項 統計解析

結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。アログリプチン投与時開始時と 24 週間後の比較には paired Student's t-test を用い、GA/HbA1c 比低値群と GA/HbA1c 比高値群の比較には、unpaired Student's t-test を用いた。併用糖尿病薬数の比較にはカイ二乗検定を用いて行った。 $\Delta$  HbA1c や  $\Delta$  GA/HbA1c 比と各因子の相関の解析には単変量回帰分析を用いた。 $\Delta$  GA/HbA1c 比に対する他の因子の影響を解析するため、段階式多変量回帰分析を



行った。変数を含めた F 値は、段階式多変量回帰分析において 4.0 に設定した。これらの解析は StatView computer program, Version 5.0 for Windows (Abacus Concepts, Berkeley, CA)を用いて行った。各検定における有意水準は  $P < 0.05$  とした。

## 第3節 結 果

### 3-1 患者背景

表 3-1 に患者背景を示す。アログリプチンが投与された 2 型糖尿病患者のうち 21 例が男性、17 例が女性であった。平均年齢は 69 歳、平均 BMI は  $24.4 \text{ kg/m}^2$ 、平均糖尿病罹病期間は 11.6 年であった。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。アログリプチンの新規投与例が 9 例であったのに対して追加投与は 29 例であった。アログリプチンの投与量は、12.5 mg が 29 例、25 mg が 9 例であった。次に、GA/HbA1c 比を調査対象患者 38 例の平均値 2.80 に基づいて GA/HbA1c 比 2.80 未満の低値群と GA/HbA1c 比 2.80 以上の高値群に 2 分割し、アログリプチン投与の効果を比較検討した。GA/HbA1c 比高値群の患者年齢は、GA/HbA1c 比低値群に比し高齢 ( $P = 0.031$ )で、BMI は低値であった ( $P = 0.016$ )。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。

表 3-1. アログリプチン投与開始2型糖尿病患者の患者背景

変数	全体	GA/HbA1c 比 低値群	GA/HbA1c 比 高値群	P*
n	38	19	19	
男性 (%)	21 (55.3)	12 (63.2)	9 (47.4)	0.341
年齢 (歳)	69.4 ± 10.2	64.9 ± 10.7	72.9 ± 8.5	0.031
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4.9	26.2 ± 5.9	22.4 ± 2.5	0.016
糖尿病罹病期間 (年)	11.6 ± 6.1	9.9 ± 5.6	13.2 ± 6.2	0.103
HbA1c (%)	8.1 ± 1.0	8.0 ± 1.0	8.2 ± 1.0	0.477
GA (%)	22.7 ± 3.7	20.5 ± 3.2	24.8 ± 3.0	< 0.001
GA/HbA1c 比	2.80 ± 0.30	2.57 ± 0.21	3.02 ± 0.19	< 0.0001
(範囲)	2.14 - 3.46	2.14 - 2.79	2.80 - 3.46	< 0.0001
新規投与 / 追加投与	9 / 29	7 / 12	2 / 17	0.056
用量 (12.5 mg / 25 mg)	29 / 9	13 / 6	16 / 3	0.252
併用糖尿病薬数	2.4 ± 1.1	2.3 ± 1.3	2.6 ± 0.9	0.313
併用糖尿病薬数 (単剤 / 2 剤 / 3 剤 / 4 剤 / 5 剤)	9 / 11 / 11 / 6 / 1	7 / 5 / 3 / 3 / 1	2 / 6 / 8 / 3 / 0	0.189

\*; GA/HbA1c 比低値群 vs GA/HbA1c 比高値群

### 3-2 アログリプチンと併用された糖尿病薬

アログリプチン以外の糖尿病薬の内訳は、GA/HbA1c比低値群ではBG薬が最も多く、次いで、SU薬と $\alpha$ -GI薬が処方されていた。一方、GA/HbA1c比高値群ではSU薬が最も多く処方されており、次いで、BG薬と $\alpha$ -GI薬が処方されていた (図 3-1)。

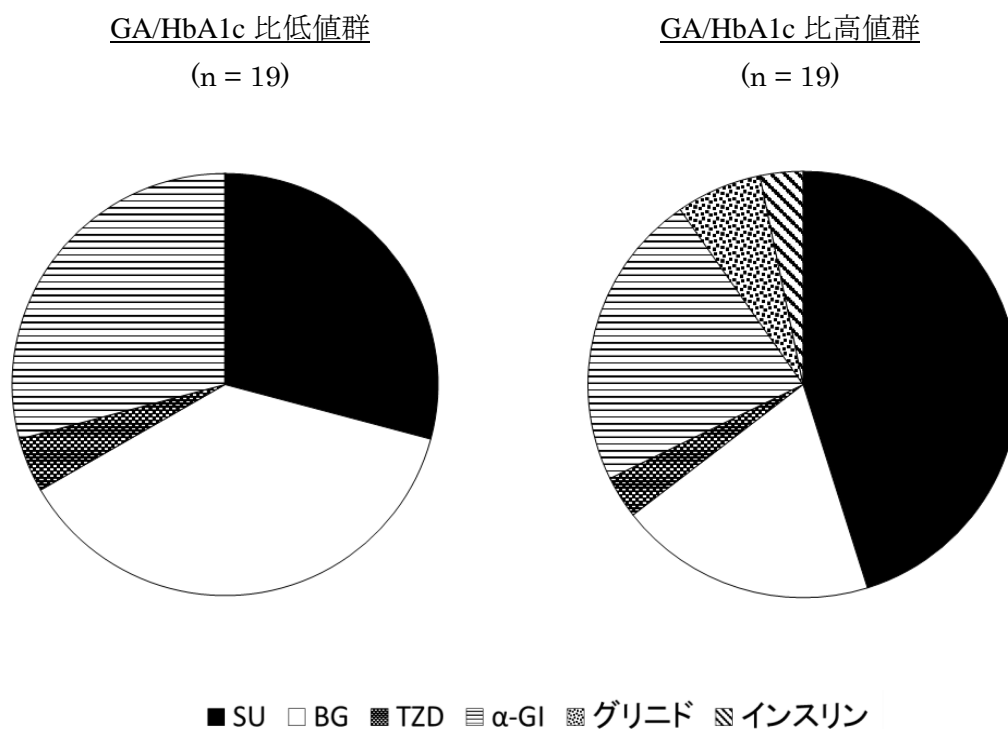


図 3-1. 他の糖尿病薬が併用されているアログリプチン投与開始2型糖尿病患者における併用糖尿病薬の割合

更に、アログリプチンと併用した糖尿病薬の組み合わせについて検討したところ、GA/HbA1c比低値群ではSU薬やBG薬を投与している症例が多かった。一方、GA/HbA1c比高値群ではSU薬や $\alpha$ -GI薬を投与している症例が多かった (表 3-2)。

表 3-2. 他の糖尿病薬が併用されているアログリプチン投与開始2型糖尿病患者における併用糖尿病薬の組み合わせ

	GA/HbA1c比 低値群	GA/HbA1c比 高値群
アログリプチン+ SU	1	3
アログリプチン+ BG	2	0
アログリプチン+ $\alpha$ -GI	2	1
アログリプチン+ グリニド	0	2
アログリプチン+ SU + BG	2	3
アログリプチン+ SU + $\alpha$ -GI	0	4
アログリプチン+ SU + BG + $\alpha$ -GI	3	2
その他	2	2

### 3-3 アログリブチン投与による HbA1c 値、GA 値、GA/HbA1c 比への影響

アログリブチン投与により HbA1c 値は投与開始時の  $8.1 \pm 1.0\%$  から 24 週間後には  $6.9 \pm 0.7\%$  と有意な低下を認めた ( $P < 0.0001$ ) (表 3-3)。また、GA 値も投与開始時の  $22.7 \pm 3.7\%$  から 24 週間後には  $19.1 \pm 2.8\%$  と有意な低下を認めた ( $P < 0.0001$ )。一方、GA/HbA1c 比は投与開始時の  $2.80 \pm 0.30$  から 24 週間後には  $2.75 \pm 0.30$  と有意な低下を認めなかった ( $P = 0.129$ )。

表 3-3. 2 型糖尿病患者におけるアログリブチン投与開始時と 24 週後の HbA1c 値、GA 値、GA/HbA1c 比

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

\*; 24 週 vs アログリブチン投与開始時, #;  $P = 0.010$ ; GA/HbA1c 比低値群 vs GA/HbA1c 比高値群.

しかし、GA/HbA1c 比低値群と GA/HbA1c 比高値群で比較すると、GA/HbA1c 比低値群の GA/HbA1c 比は投与開始時の  $2.57 \pm 0.21$  から 24 週後の  $2.60 \pm 0.26$  と有意差を認めなかったが、GA/HbA1c 比高値群の GA/HbA1c 比は投与開始時の  $3.02 \pm 0.19$  から 24 週後の  $2.90 \pm 0.27$  と有意な低下を認めた ( $P = 0.008$ )。更に両群の  $\Delta$ GA/HbA1c 比を比較したところ、GA/HbA1c 比低値群の  $\Delta$ GA/HbA1c 比が  $0.03 \pm 0.17$  であったのに対し、GA/HbA1c 比高値群の  $\Delta$ GA/HbA1c 比は  $-0.13 \pm 0.19$  と有意に低値を示した ( $P = 0.010$ )。

24 週後の HbA1c 値の低下の程度 ( $\Delta$ HbA1c)は、アログリプチン投与開始時の HbA1c 値 (図 3-2A)および GA 値 (図 3-2B)と有意な負の相関を認めた (HbA1c 値 ;  $R = -0.806$ ,  $P < 0.0001$ , GA 値 ;  $R = -0.713$ ,  $P < 0.0001$ )が、GA/HbA1c 比 (図 3-2C)とは有意な相関を認めなかった。

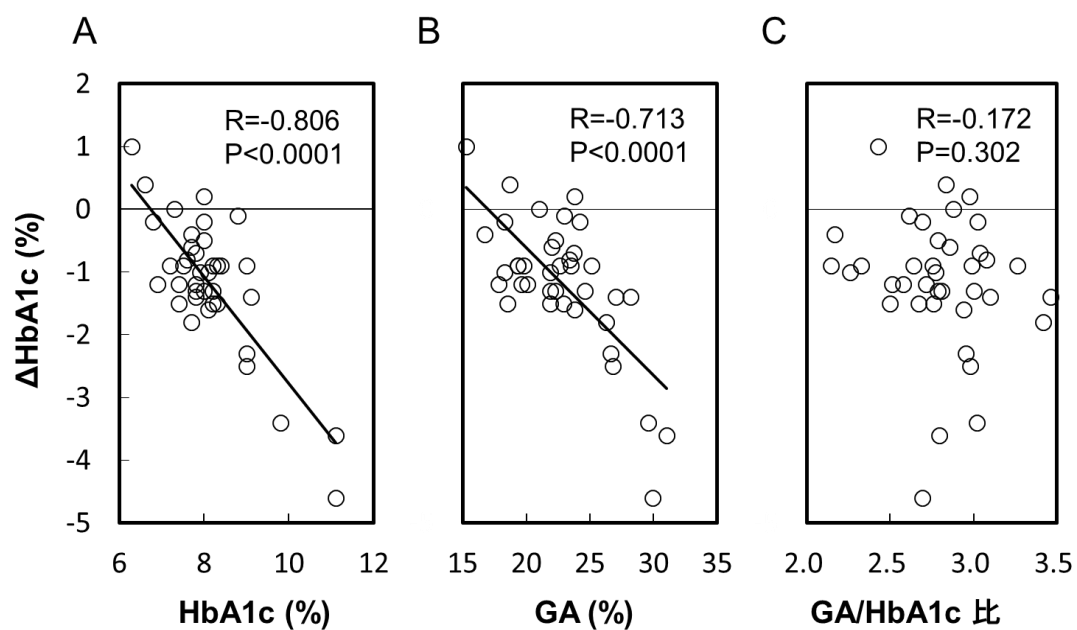


図 3-2. アログリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における 24 週後の  $\Delta$ HbA1c とアログリプチン投与開始時の HbA1c 値, GA 値, GA/HbA1c 比との相関

一方、24 週後の GA/HbA1c 比の低下の程度 ( $\Delta$ GA/HbA1c 比)は HbA1c 値 (図 3-3A) および GA 値 (図 3-3B)と有意な相関を認めなかったが、GA/HbA1c 比 (図 3-3C)とは有意な負の相関を認めた ( $R = -0.322$ ,  $P = 0.049$ )。

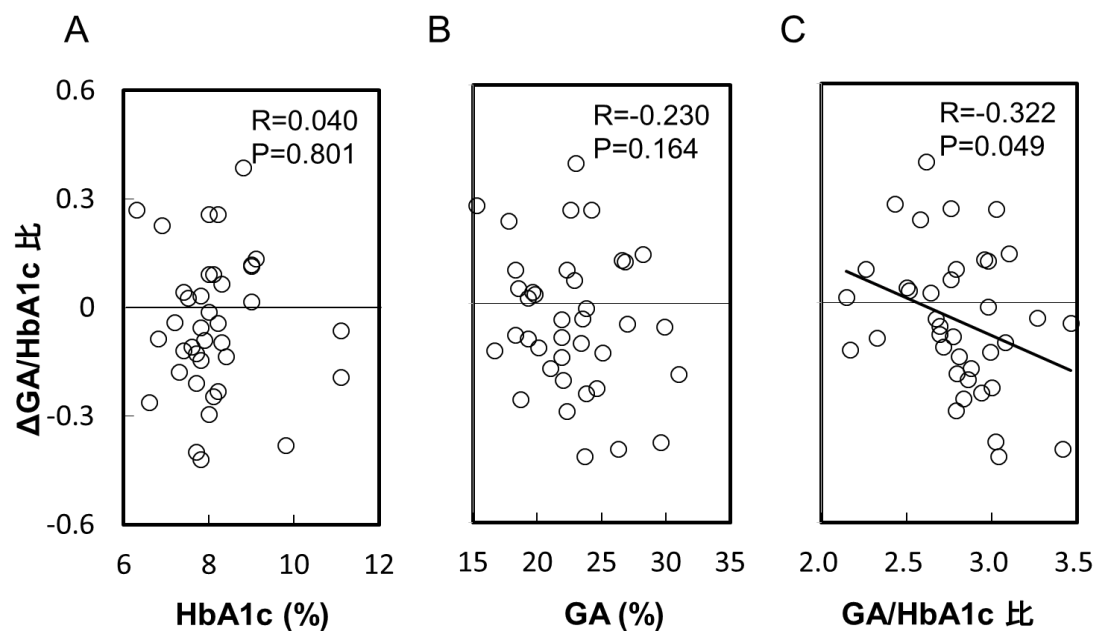


図 3-3. アログリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における 24 週後の  $\Delta$ GA/HbA1c 比とアログリプチン投与開始時の HbA1c 値, GA 値, GA/HbA1c 比との相関



なお、アログリプチン投与群を 12.5 mg 投与群と 25 mg 投与群、新規投与群と追加投与群、肥満 ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) 群と非肥満 ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) 群、高齢者 (70 歳以上) 群と非高齢者 (70 歳未満) 群の  $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比を比較したところ、いずれも両群間において  $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比に有意差は認められなかった (表 3-4)。

表 3-4. アログリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における  $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比に影響する因子の比較

因子		$\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$ 比	P
用量	12.5 mg	$-0.07 \pm 0.21$	0.053
	25 mg	$0.04 \pm 0.11$	
アログリプチン	新規投与	$-0.07 \pm 0.18$	0.740
	追加投与	$-0.04 \pm 0.20$	
肥満	$\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$	$-0.04 \pm 0.21$	0.969
	$\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$	$-0.04 \pm 0.19$	
年齢	70 歳未満	$-0.05 \pm 0.18$	0.954
	70 歳以上	$-0.05 \pm 0.21$	

$\Delta$ GA/HbA1c 比を目的変数とし、年齢、性別、BMI、糖尿病罹病期間とアログリプチン投与開始時の GA/HbA1c 比を説明変数として段階式多変量回帰分析を行った。年齢、性別、BMI と糖尿病罹病期間は  $\Delta$ GA/HbA1c 比に対して有意な説明変数ではなかったが、アログリプチン投与開始時の GA/HbA1c 比のみが有意な説明変数となった ( $P = 0.009$ ) (表 3-5)。

表 3-5. 段階式多変量回帰分析によるアログリプチン投与開始 2 型糖尿病患者における  $\Delta$ GA/HbA1c 比に影響を及ぼす因子の検討

	回帰係数	標準誤差	P
年齢 (歳)	0.004	0.004	0.337
性別	0.023	0.64	0.720
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.009	0.008	0.293
糖尿病罹病期間 (年)	0.001	0.006	0.840
アログリプチン投与開始時の GA/HbA1c 比	-0.352	0.126	0.009

## 第4節 考察

2 型糖尿病患者に対して、アログリプチン投与が GA/HbA1c 比に及ぼす影響について検討した。アログリプチン投与による GA/HbA1c 比に対する効果は、投与開始時の GA/HbA1c 比が高値を示す患者群で有効であった。アログリプチンの食後血糖改善効果は、食後血糖高値を示す 2 型糖尿病患者に対してより有用であることが示唆された。

併用糖尿病薬は、GA/HbA1c 比低値群では BG 薬が最も多く、次いで SU 薬、 $\alpha$ -GI 薬の順であった。一方、GA/HbA1c 比高値群では SU 薬が最も多く、次いで  $\alpha$ -GI 薬、BG 薬の順であった。GA/HbA1c 比低値群において SU 薬の割合が GA/HbA1c 比高値群よりも少なかったのは、GA/HbA1c 比低値群では BMI が  $26.2 \text{ kg/m}^2$  と肥満傾向であり、SU 薬の使用が控えられたものと考えられる。

HbA1c 値は平均血糖値を反映し、GA は平均血糖に加え、血糖変動を反映することが知られている<sup>44,48)</sup>。そのため、GA/HbA1c 比は血糖変動を反映する指標と考えられている<sup>49)</sup>。 $\Delta\text{HbA1c}$  は投与開始時の HbA1c 値や GA 値と有意な負の相関を認めたが、GA/HbA1c 比とは有意な相関を認めなかった。すなわち、投与開始時の血糖コントロールが不良な例ほど  $\Delta\text{HbA1c}$  が大きかった。この現象は数多くの糖尿病治療薬で報告されている<sup>89,90)</sup>。一方、 $\Delta\text{GA/HbA1c}$  比は HbA1c 値や GA 値と有意な相関を認めず、GA/HbA1c 比と有意な負の相関を認めた。Mori らはシタグリプチン投与による平均血糖変動幅 (MAGE) の低下の程度は投与開始時の MAGE と有意な負の相関を認めている<sup>91)</sup>。彼らの成績および GA/HbA1c 比が血糖変動を反映する指標であることより、今回の結果は血糖変動が大きい 2 型糖尿病患者ほど、アログリプチンの血糖変動を改善する効果の大きいことが示唆された。以上の結果より、アログリプチンは HbA1c 値を指標とする平均血糖改善作用と、GA/HbA1c 比を指標とする血糖変動改善作用を有することが示唆された。また、アログリプチンの平均血糖改善作用と血糖変動改善作用は独立して作用すると考えられた。

インスリン分泌が低下している患者ほど、血糖変動の大きいことが知られている<sup>50)</sup>。また、GA/HbA1c 比は血糖変動を反映することより、インスリン分泌能と GA/HbA1c 比は有意な負の相関を示すことが報告されている<sup>46,49,50)</sup>。今回、GA/HbA1c 比高値を示す患者の年齢は低値を示す患者に比し有意に高齢で、BMI は有意に低値であり、高齢 2 型糖尿病患者および BMI が低値を示す 2 型糖尿病患者ではインスリン分泌能が低下していることと、今回の結果は同様であった。しかし、アログリプチン投与による高齢者

群と非高齢者群あるいは BMI 高値群と低値群の  $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比を比較したが、両群間に有意差を認めなかった。これらの結果は年齢や BMI 自身が  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比に直接反映しているのではなく、インスリン分泌を介して年齢や BMI が  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比に影響を与えていることが推定された。

Hashimoto らによると、アログリプチンの 12.5 mg と 25 mg 投与後の HbA1c 値に対する低下効果を検討したところ、両者に有意差を認めなかった<sup>92)</sup>。そのため、今回の研究によりアログリプチンの投与量は 12.5 mg と 25 mg のいずれかを選択することが可能であったと考えられる。また、 $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比に対する効果に差は認められなかった。

本研究は、血糖コントロールが安定している 2 型糖尿病患者を対象としたが、血糖コントロール不良が軽度の症例では血糖変動の方が慢性高血糖よりも動脈硬化に対するリスクとして大きいと考えられている<sup>51,52)</sup>。このため糖尿病患者の心血管イベントを抑制するためには、平均血糖値を低下するよりも血糖変動を抑制することの方が重要とされている。DPP-4 阻害薬は動脈硬化抑制作用を有することが最近報告された<sup>25,26)</sup>。 $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比は血糖変動を反映することより、DPP-4 阻害薬の抗動脈硬化作用には HbA1c 値の低下に加えて  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比低下の関与の大きいことが示唆される。今後、DPP-4 阻害薬による  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比の低下が、動脈硬化や心血管イベントの抑制と関連するかについての検討を行う必要がある。

Kurebayashi らの報告<sup>87)</sup>ではシタグリプチン投与で  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比は有意な低下を認めたが、今回のアログリプチン投与では  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比の有意な低下は認めなかった。年齢などの患者背景も異なっており、 $\text{GA}/\text{HbA1c}$  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。

インスリン分泌能が低下している糖尿病患者では血糖変動が大きくなり、HbA1c 値よりも GA 値の方が大きく変化する。すなわち、 $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比はインスリン分泌と負の相関を示す<sup>45,48,49)</sup>。GA 値は BMI と負の相関を示すことが知られている<sup>93)</sup>。また、糖尿病罹病期間が長いほどインスリン分泌は徐々に低下することが報告されている<sup>8)</sup>。 $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比については、BMI や糖尿病罹病期間といったインスリン分泌能に関連する因子と相関することが報告されているが、 $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比については他の因子との相関は報告されていない。今回、 $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比を目的変数とし、年齢、性別、BMI、糖尿病罹病期間とアログリプチン投与開始時の  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比を説明変数として段階式多変量解析を行ったところ、投与開始時の  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比のみが  $\Delta\text{GA}/\text{HbA1c}$  比と有意な相関

を示した。これは、投与開始時の GA/HbA1c 比が高値を示すほど、 $\Delta$ GA/HbA1c 比が大きくなることを意味している。しかしながら、他の因子は  $\Delta$ GA/HbA1c 比と有意な相関を示さなかったことから、 $\Delta$ GA/HbA1c 比は BMI や糖尿病罹病期間のようなインスリン分泌能に関連する因子に影響されないことが示された。

2 型糖尿病患者に対して、メトホルミンやシタグリプチンを投与することにより GA/HbA1c 比が低下することが既に報告されている<sup>86,87)</sup>。アログリプチンの GA/HbA1c 比に対する影響については、今まで報告されていなかった。そこで今回の研究では、アログリプチンの GA/HbA1c 比に対する影響を検討したところ、アログリプチンはシタグリプチンと同様に GA/HbA1c 比高値群において GA/HbA1c 比の低下作用を認めたことから、GA/HbA1c 比の低下作用は DPP-4 阻害薬に共通する作用と考えられる。また、GA/HbA1c 比に対する効果は食後血糖改善薬の血糖変動改善効果の指標となりうる可能性が示された。

今回の研究には、いくつかの限界が存在する。第 1 に今回の研究では食後血糖値の測定が行われていなかった。このために、アログリプチン投与による  $\Delta$ GA/HbA1c 比と食後血糖の低下の程度との関連についての検討ができなかった。第 2 にアログリプチン投与の血糖変動に対する影響について、持続血糖測定 (CGM) を用いた検討ができなかったことが挙げられる。アログリプチン投与が平均血糖値および血糖変動に及ぼす影響を CGM にて検討することにより、これらに対する効果と  $\Delta$ HbA1c あるいは  $\Delta$ GA/HbA1c 比との関連の検討が可能であったと考える。第 3 にアログリプチン投与によるインスリン分泌やグルカゴン分泌への影響を観察しなかった点が挙げられる。その結果、GA/HbA1c 比の低下にインスリン分泌促進やグルカゴン分泌抑制が関与する可能性について検討することができなかった。

本章の結果として、アログリプチン投与による GA/HbA1c 比の低下効果には GA/HbA1c 比高値を示す 2 型糖尿病患者に対する有用性が認められた。すなわち、アログリプチンの食後血糖改善効果は、食後血糖値が高値を示す 2 型糖尿病患者に対して、より有用であることが示唆された。

## 第5節 小 括

アログリプチンを24週間投与した2型糖尿病患者を対象に、食後血糖や血糖変動の指標として測定されているGA/HbA1c比に及ぼす影響について検討した。

1. 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アログリプチン投与開始時のGA/HbA1c比高値群において有用性が認められた。
2. アログリプチンの食後血糖改善効果は、食後血糖高値を示す2型糖尿病患者に対して、より有用であることが示唆された。

本章では、アログリプチンを投与した2型糖尿病患者に対して、GA/HbA1c比を評価に用いることで、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。これまで、DPP-4阻害薬を投与した際の、長期や早期の段階での血糖コントロールの評価として、HbA1c値やGA値が有用であることを認めた。第4章では、良好な血糖コントロール状態を示す2型糖尿病患者に対してDPP-4阻害薬を含む糖尿病薬1剤の中止を試みる際の、早期段階でのGA値測定の有用性について検討を行った。

## 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

### 第 1 節 緒 言

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ことが多い。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ることより、肥満の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。また、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されている<sup>94)</sup>。したがって、糖尿病患者は高血圧、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。

更に、高齢の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不適切な処方や服用忘れ・服用間違いによる薬物有害事象が報告されている<sup>95)</sup>。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。したがって、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と考えられる。しかし、糖尿病薬の減量・中止を行うと血糖コントロールが不良となり、糖尿病合併症の発症や進展を招く恐れが生じる。そのため適切に糖尿病薬を減量あるいは中止する必要があるが、これらの方法について論じた報告はほとんどない。

血糖コントロール指標である HbA1c 値は過去 1～2 ヶ月間と中長期の血糖を反映するが、GA 値は過去 1～2 週間の血糖を反映する。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。糖尿病薬中止により血糖コントロールの悪化をきたした場合には、速やかに糖尿病薬を再開すべきである。糖尿病薬を用いた治療開始後早期の血糖コントロール状態の把握に、GA 値を用いる有用性については既に報告されている<sup>96,97)</sup>。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 値測定の有用性についてレトロスペクティブに検討した。

## 第2節 対象と方法

### 第 1 項 対 象

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る 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 (表 4-1)。すなわち、血糖コントロールの良好例と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とは中止 4 週前と中止時の HbA1c 値の差が 0.5% 未満にコントロールされている状態と設定した。なお、血糖コントロール指標に影響する肝硬変、腎疾患、貧血合併例およびステロイド投与例は除外した。本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、市立川西病院の倫理委員会で承認された。

### 第 2 項 方 法

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 ( $\Delta$ 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。対象の 16 例の内、10 例は投薬中止を継続し、6 例は中止した糖尿病薬 1 剤を再開した (表 4-1)。糖尿病薬中止継続群と糖尿病薬再開群の各種因子を比較するとともに  $\Delta$ GA4w と関連する因子を検討した。

HbA1c 値は第 1 章第 2 節第 2 項に記載の方法により測定した。GA 値は第 3 章第 2 節第 2 項に示す方法で測定した。HbA1c 値と GA 値は病院内で測定した。

### 第 3 項 統計解析

結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。糖尿病薬中止時と 4 週間後、12 週間後のの比較には paired Student's t-test を用い、糖尿病薬中止継続群と糖尿病薬再開群の比較には、unpaired Student's t-test を用いた。併用糖尿病薬数の比較にはカイ二乗検定を用いて行った。 $\Delta$ GA4w と各因子の相関の解析には単変量回帰分析を用いた。これらの解析は StatView computer program, Version 5.0 for Windows (Abacus Concepts, Berkeley, CA)を用いて行った。各検定における有意水準は  $P < 0.05$  とした。



## 第 3 節 結 果

### 3-1 患者背景

表4-1に患者背景を示す。糖尿病薬が中止された2型糖尿病患者16例において、平均年齢は62歳、平均BMIは25.7 kg/m<sup>2</sup>、平均糖尿病罹病期間は7.4年であった。糖尿病薬中止時のHDL-C値は48 mg/dL、LDL-C値は122 mg/dL、eGFR値は71 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で、HbA1c値は6.2%、GA値は15.7%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、SU薬3例、BG薬とインスリンが各2例、 $\alpha$ -GI薬、TZD薬が各1例であった。対象の16例の内、10例は $\Delta$ GA4wが1%未満であったため、糖尿病薬の中止を継続し、 $\Delta$ GA4wが1%以上であった6例は4週後の時点で中止薬を再開した。糖尿病薬再開群の年齢は糖尿病薬中止継続群に比し有意に高く ( $P = 0.040$ )、また、糖尿病薬再開群はBMIが有意に低値で ( $P = 0.047$ )、糖尿病罹病期間が有意に長かった ( $P = 0.014$ )。更に、糖尿病薬中止時のGA値は糖尿病薬再開群で有意に高値を示した ( $P = 0.012$ )。一方、性別、HbA1c値については両群間に有意差を認めなかった。糖尿病薬数については、両群において有意差は認められなかった (表4-1)。

表 4-1. 糖尿病薬 1 剤中止 2 型糖尿病患者の患者背景

	全体	糖尿病薬 中止継続群	糖尿病薬 再開群	P*
n	16	10	6	—
男性 (%)	12 (75)	6 (60)	6 (100)	0.074
年齢 (歳)	62 ± 12	58 ± 13	70 ± 4	0.040
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 4.6	27.4 ± 4.8	22.8 ± 2.2	0.047
糖尿病罹病期間 (年)	7.4 ± 7.2	4.2 ± 4.9	12.8 ± 7.4	0.014
HDL-C (mg/dL)	48.4 ± 15.4	49.0 ± 18.7	47.5 ± 8.9	0.832
LDL-C (mg/dL)	121.5 ± 31.2	127.7 ± 37.3	111.2 ± 14.3	0.232
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	71.2 ± 16.2	74.5 ± 17.5	64.4 ± 12.1	0.217
HbA1c0w (%)	6.2 ± 0.5	6.2 ± 0.7	6.3 ± 0.1	0.689
GA0w (%)	15.7 ± 1.9	14.8 ± 1.8	17.1 ± 0.9	0.012
併用糖尿病薬数	2.1 ± 1.3	1.7 ± 1.1	2.8 ± 1.3	0.080
併用糖尿病薬数 (単剤 / 2 剤 / 3 剤 / 4 剤)	7 / 4 / 1 / 4	6 / 2 / 1 / 1	1 / 2 / 0 / 3	0.181

\*; 糖尿病薬中止継続群 vs 糖尿病薬再開群

中止した糖尿病薬の内訳は、DPP-4 阻害薬が半数近く処方されており、次いで、SU 薬、BG 薬の順に処方されていた (図 4-1)。

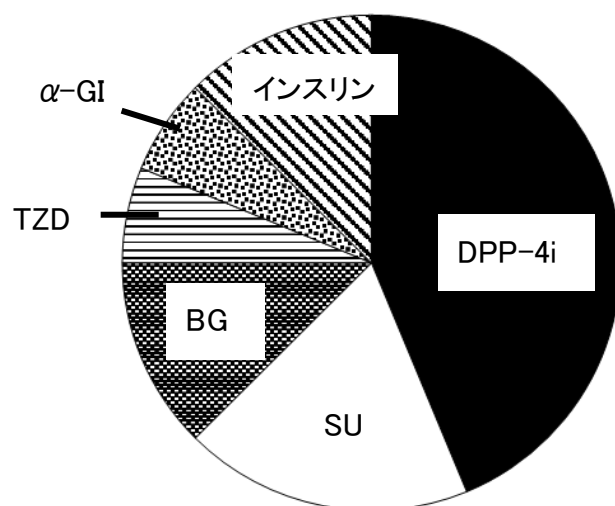


図 4-1. 2 型糖尿病患者において中止した糖尿病薬

更に、糖尿病薬の組み合わせについて検討したところ、DPP-4 阻害薬単独が 6 例で最も多かった。DPP-4 阻害薬と BG 薬の 2 剤併用例が 2 例、DPP-4 阻害薬、BG 薬、SU 薬及び TZD 薬の 4 剤を併用した症例が 2 例であった (図 4-2)。

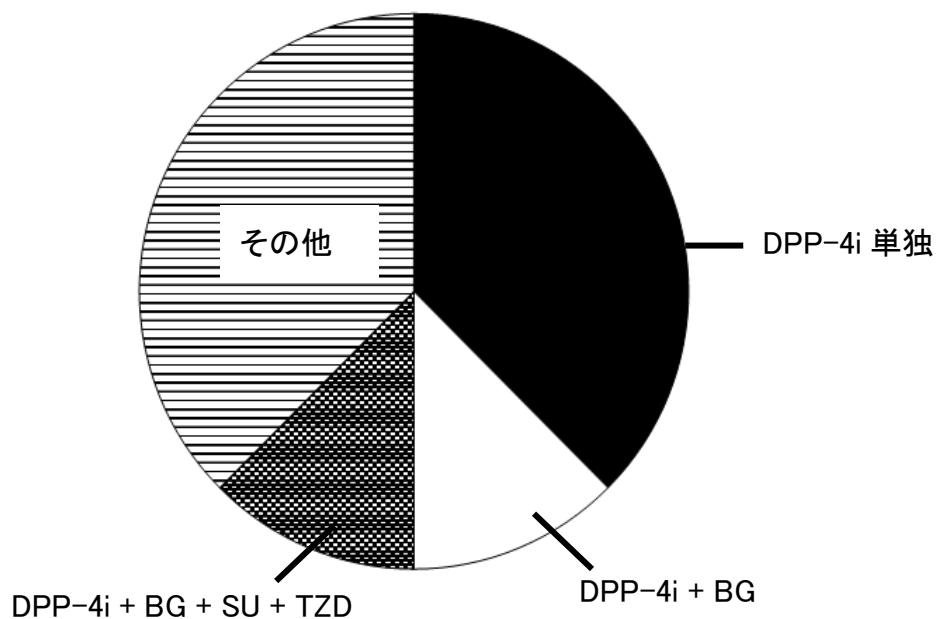


図 4-2. 2 型糖尿病患者において糖尿病薬を 1 剤中止した際の糖尿病薬の組み合わせ

### 3-2 糖尿病薬 1 剤中止による HbA1c 値、GA 値の推移

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 値はそれぞれ  $6.2 \pm 0.7\%$ 、 $6.0 \pm 0.6\%$ 、 $6.2 \pm 0.6\%$  と大きな変動なく推移した。一方、糖尿病薬再開群の HbA1c 値はそれぞれ  $6.3 \pm 0.1\%$ 、 $6.7 \pm 0.2\%$ 、 $7.0 \pm 0.6\%$  と有意な上昇が認められた ( $P < 0.01$ ) (図 4-3A)。また、糖尿病薬中止継続群の GA 値はそれぞれ  $14.8 \pm 1.8\%$ 、 $14.9 \pm 1.8\%$ 、 $15.8 \pm 2.8\%$  で、有意差を認めなかった。一方、糖尿病薬再開群の GA 値はそれぞれ  $17.1 \pm 0.9\%$ 、 $19.4 \pm 1.3\%$  ( $P < 0.001$ )、 $18.9 \pm 1.6\%$  ( $P < 0.05$ ) と有意な上昇を認めた(図 4-3B)。

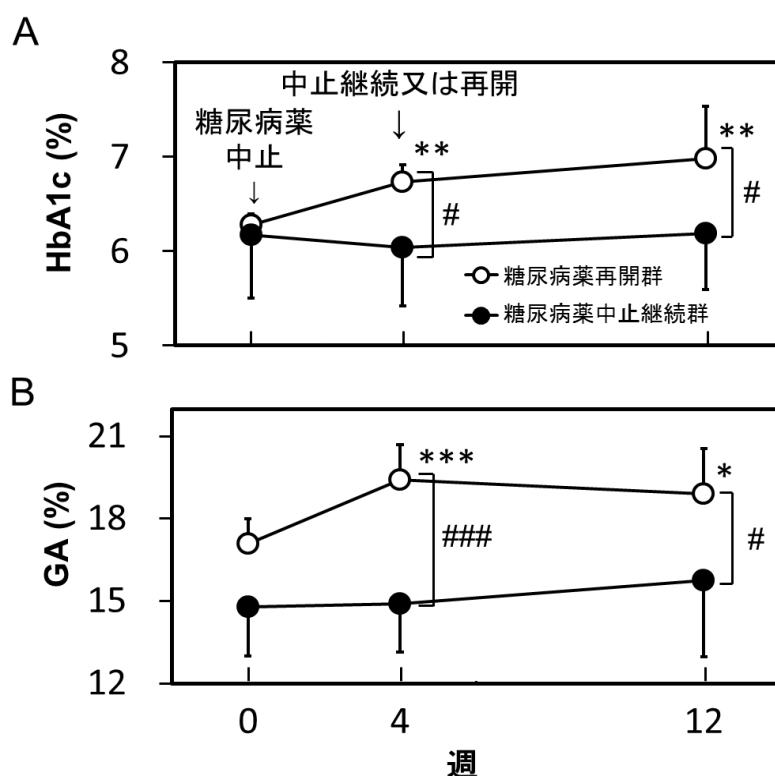


図4-3. 2型糖尿病患者における糖尿病薬1剤中止後の糖尿病薬中止継続群および糖尿病薬再開群のHbA1c値, GA値の推移

\*,  $P < 0.05$ , \*\*,  $P < 0.01$ , \*\*\*,  $P < 0.001$  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

糖尿病薬中止継続群と糖尿病薬再開群の  $\Delta\text{HbA1c4w}$  は、それぞれ  $-0.1 \pm 0.2\%$  ( $-0.4\% - 0.1\%$ )、 $0.5 \pm 0.2\%$  ( $0.2\% - 0.8\%$ )と有意差を認め ( $P < 0.0001$ )、両群の差は  $0.6\%$ であった。両群の最小較差 (再開群の最小値と継続群の最大値の差)は  $0.1\%$ であった。一方、糖尿病薬中止継続群と糖尿病薬再開群の  $\Delta\text{GA4w}$  はそれぞれ  $0.1 \pm 0.3\%$  ( $-0.3\% - 0.5\%$ )、 $2.3 \pm 0.7\%$  ( $1.6\% - 3.2\%$ )で両群間に有意差を認め ( $P < 0.0001$ )、両群の差は  $2.2\%$ であった。また、GA 値の最小較差は  $1.1\%$ であり、HbA1c 値の  $0.1\%$ に比して顕著に大きな値であった。

### 3-3 糖尿病薬1剤中止による $\Delta$ GA4wと各因子との相関

本研究における対象例の $\Delta$ GA4wに対して、BMI ( $R = -0.504$ ,  $P = 0.047$ ) (図 4-4A)、糖尿病罹病期間 ( $R = 0.596$ ,  $P = 0.015$ ) (図 4-4B)と GA0w ( $R = 0.570$ ,  $P = 0.021$ ) (図 4-4D)は有意な相関が認められたが、 $\Delta$ GA4w とHbA1c0w (図 4-4C) との間で有意な相関は認められなかった。

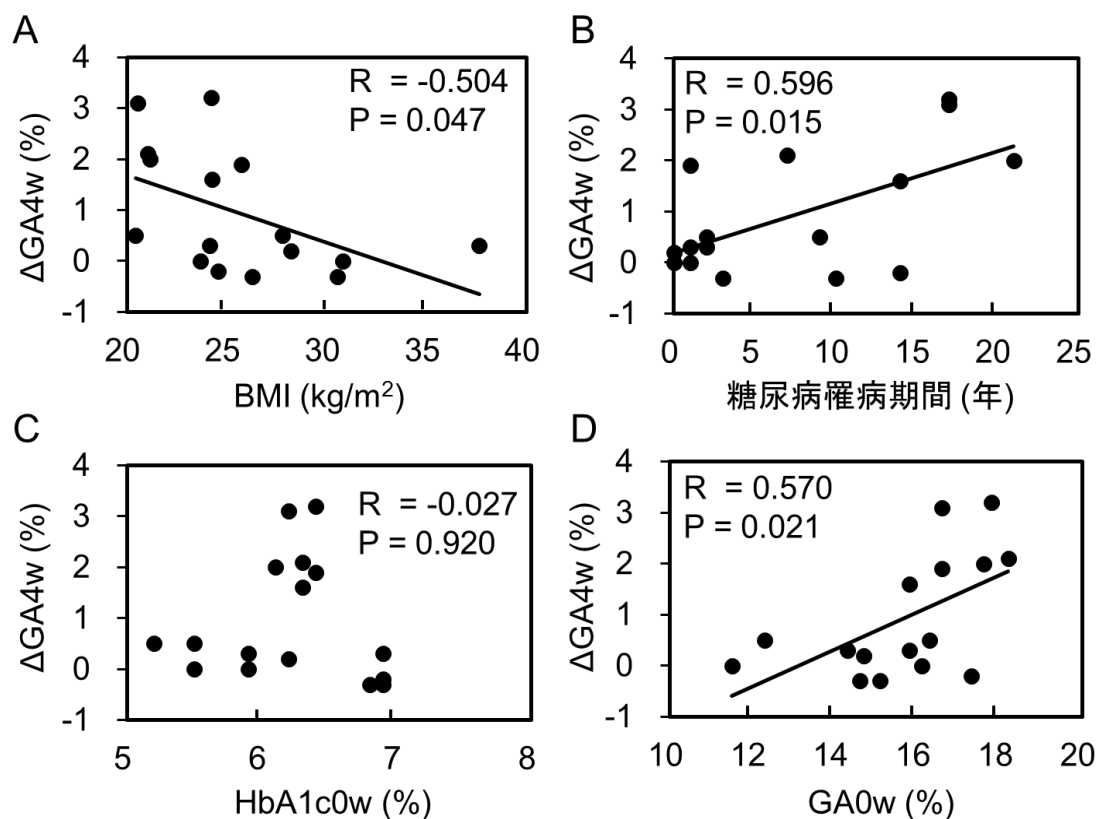


図 4-4. 糖尿病薬1剤中止後の $\Delta$ GA4wと各因子との相関

## 第4節 考 察

血糖コントロールが良好かつ安定している 2 型糖尿病患者において、糖尿病薬 1 剤の投与を中止し、 $\Delta GA_{4w}$  が 1%未満の例に対しては投与中止を継続し、 $\Delta GA_{4w}$  が 1%以上の上昇例に対しては中止薬を再開することにより、血糖コントロールの悪化をきたすことなく、半数以上の例に糖尿病薬の中止が可能であった。糖尿病薬再開群において、糖尿病薬の中止 4 週後の  $HbA1c$  値は中止時よりも高値を示した。また、年齢、糖尿病罹病期間と中止時の  $GA$  値は糖尿病薬再開群よりも糖尿病薬中止継続群で有意に低く、 $BMI$  は有意に高かったが、中止時の  $HbA1c$  値は両群において有意差は認められなかった。糖尿病薬中止継続群では単剤が多く、再開群では多くの症例で複数の糖尿病薬を併用していたが、両群間で統計学的な有意差は認められなかった。糖尿病薬再開群に複数の糖尿病薬の併用例が多かったのは、一部の症例で糖毒性が影響したために糖尿病薬を再開せざるを得なかったと考える。

糖尿病薬 1 剤の中止前後の糖尿病薬中止継続群と糖尿病薬再開群の  $\Delta HbA1c_{4w}$  の差は 0.6%、 $\Delta GA_{4w}$  の差は 2.2%で、 $\Delta GA_{4w}$  の方が  $\Delta HbA1c_{4w}$  よりも大きな値であった。すなわち、 $\Delta HbA1c_{4w}$  は糖尿病薬中止継続群と糖尿病薬再開群の差がわずかであり、中止した糖尿病薬が有効か不要かの判断が困難である。一方、 $\Delta GA_{4w}$  は両群での差が明らかであり、容易に中止した糖尿病薬が有効か不要かの判断が可能である。これは、 $GA$  値が  $HbA1c$  値に比し、短期の血糖を反映することに基づくためと考えられる。Hamaguchi らはシタグリプチン投与を行った 2 型糖尿病患者において、4 週間の  $\Delta GA$  と 12 週間の  $\Delta HbA1c$  は高い相関を示し、4 週間の  $GA$  値の低下の程度を見ることにより 12 週間後の  $HbA1c$  値の推測が可能であることを報告している<sup>9)</sup>。糖尿病薬再開群では、糖尿病薬中止継続群と比較して中止 12 週後の  $GA$  値と  $HbA1c$  値は有意に高かった。糖尿病薬再開群 6 例のうち、3 例の  $HbA1c$  値は中止 12 週後に増加していたが、これは糖尿病薬中止による血糖コントロールの悪化によるものと考えられる。したがって、これらの患者では糖尿病薬中止後は 4 週間よりも短い期間で中止の継続か再開を判断する必要がある。

血糖コントロール悪化の予測に対する  $GA$  値の有用性について、Murai らは糖尿病教育入院の退院後の血糖コントロール悪化に対して  $GA$  値測定が有用であることを報告している<sup>43)</sup>。 $GA$  値で血糖コントロール悪化と判断した時点で  $HbA1c$  値では血糖コントロール悪化の判断ができず、次回の外来受診時に初めて  $HbA1c$  値で血糖コントロー



ル悪化の判断が可能であった。以上のように、GA 値は HbA1c 値よりも早期に変動することから、HbA1c 値より GA 値は血糖コントロールの改善・悪化の早期の判断において有用性が高いと考えられた。

本研究では、糖尿病薬中止後の  $\Delta\text{HbA1c4w}$  は  $\Delta\text{GA4w}$  と比較してほとんど変化しなかったことから、血糖コントロールの悪化の判断に  $\Delta\text{GA4w}$  が 1%以上で判断することにしたが、両群の  $\Delta\text{GA4w}$  を比較すると、0.5%から 1.6%の範囲であればその判断は可能であった。

Hamaguchi らは、シタグリプチン投与を行った 2 型糖尿病患者において、4 週間の  $\Delta\text{GA}$  は 12 週間の  $\Delta\text{HbA1c}$  の約 3 倍に相当する以下に示す換算式を報告している<sup>96)</sup>。

$$\Delta\text{HbA1c12w} = 0.341 \times \Delta\text{GA4w} \quad (R = 0.965, P < 0.0001; n = 18)$$

すなわち、4 週間の  $\Delta\text{GA}$  の 1%は 12 週間の  $\Delta\text{HbA1c}$  では約 0.3%に相当する。0.3%以上の HbA1c 値の上昇は有意の血糖コントロールの悪化と判断されるので、今回  $\Delta\text{GA}$  を 1%以上と設定したことは妥当であると考えられる。

$\Delta\text{GA4w}$  と相関を示した BMI、糖尿病罹病期間と  $\text{GA0w}$  は、インスリン分泌と関連することが知られている。2 型糖尿病患者のインスリン分泌能は、糖尿病を発症した時点で約 50%に低下しており、糖尿病罹病期間が長いほどインスリン分泌は徐々に減少することが報告されている<sup>8)</sup>。HbA1c 値は主に平均血糖値を反映し、GA 値は平均血糖値に加え、食後血糖値や血糖変動を反映することが報告されている<sup>44)</sup>。インスリン分泌能が低下している糖尿病患者では血糖変動が大きくなることから、GA 値や  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比が大きく変化し、特に  $\text{GA}/\text{HbA1c}$  比はインスリン分泌と負の相関を示す<sup>46,49,50)</sup>。GA 値は BMI と負の相関を示すことが知られている<sup>93)</sup>。また、2 型糖尿病患者において BMI がインスリン分泌と正の相関を示すことを報告されている<sup>98)</sup>。すなわち、GA 高値状態はインスリン分泌が低下しているため、BMI 低値の糖尿病患者では血糖変動は大きくなることが考えられる<sup>99)</sup>。

今回の研究から、長期の糖尿病罹病期間、BMI 低値や GA 高値のようなインスリン分泌が低下している糖尿病患者では、糖尿病薬 1 剤を中止することにより血糖コントロールの悪化をきたすことが明らかになった。たとえ良好な血糖コントロールを維持していても、インスリン分泌能が低下している場合に糖尿病薬を 1 剤中止すると GA 値は大

大きく影響した。一方で、一定のインスリン分泌能が保たれている場合は、糖尿病薬を中止しても大きな影響は受けなかったものと考えられた。すなわち、インスリン分泌能が低下している糖尿病患者では、糖尿病薬を中止する場合はかなりの注意を要することが示唆された。糖尿病薬再開群で処方された糖尿病薬数は糖尿病薬中止継続群よりも多かったが、有意差は認められなかった。糖尿病薬数は糖尿病罹病期間と正の相関を示したことから、長期の糖尿病罹病によりインスリン分泌能が減少している可能性が考えられる。

今回中止した薬剤は、16 例中 7 例が DPP-4 阻害薬と全体の半数近くを占めていた。 $\alpha$ -GI 薬やグリニド薬は HbA1c 値の低下作用があまり大きくないので、中止しても著明な HbA1c 値の上昇の恐れが少なかったために今回の研究の対象者が少なかったと考える。SU 薬は血糖値と無関係にインスリン分泌を促進するので、空腹時血糖値が低値傾向を示す例は SU 薬の中止が可能と判断できる。したがって、SU 薬の対象者数が少なかったのであろうと考えられた。今回の研究では、SU 薬を中止した症例は 3 例であったが、そのうち 2 例は  $\Delta$ GA4w が 3.2% と高値を示し、SU 薬を再開していた。これらの症例の罹病期間が 17 年であったことから、 $\Delta$ GA4w が高値を示したものと推察される。一方、DPP-4 阻害薬は血糖依存性にインスリン分泌やグルカゴン分泌を調節するために、血糖コントロールが良好な患者に投与しても低血糖を起こす可能性は少ない<sup>100)</sup>。しかし、血糖コントロールが悪い患者に DPP-4 阻害薬を投与すると、大きな HbA1c 値の低下をきたすことがある<sup>96,100)</sup>。このために、DPP-4 阻害薬投与患者で血糖コントロールが良好な場合は、DPP-4 阻害薬が中止可能な糖尿病薬か、あるいは必須の糖尿病薬かどうかの判断が困難である。BG 薬や TZD 薬も DPP-4 阻害薬と同様に低血糖をきたしにくい糖尿病薬であるので、中止の妥当性の判断が困難である。今回の研究では BG 薬を対象にしたのが 2 例のみであった。今後、これらの糖尿病薬の投与例に対しても今回の方法を用いて投与中止の可能性についての検討が必要である。

GA 値を血糖コントロールの指標に用いた糖尿病薬の有用性は、今までに報告されている<sup>41,44)</sup>。しかし、糖尿病薬を中止する場合の血糖コントロールの指標として、GA 値の有用性を報告したのは今回の研究が初めてである。仮に他の糖尿病薬が変更された場合でも、GA 値を用いることで同様の血糖コントロールの評価ができるものと考えられる。

今回の研究には、いくつかの限界が存在する。第 1 に患者数が少ないことが挙げられる。また、第 2 にどの糖尿病薬を中止するかについては主治医の判断に基づいて行ったので、中止を試みた糖尿病薬が偏った分布になった。今後、多数の患者を対象にして、種々の糖尿病薬の中止を試みる必要がある。第 3 の点として、本研究はレトロスペクティブな研究であったことが挙げられる。一定のプロトコールに従って行うプロスペクティブ研究を実施する必要がある。第 4 に対象患者全員にインスリン分泌能やインスリン抵抗性についての検査を行っていなかったために、患者に応じた必須の糖尿病薬や中止可能な糖尿病薬の存在についての解析ができなかった。今後、種々の作用機序が異なった糖尿病薬を対象にして、これらの因子と中止した時の血糖コントロールへの影響の関連について検討する必要がある。

本章の結果として、糖尿病薬中止 4 週間の GA 値の上昇の程度は HbA1c 値よりも顕著であったことから、GA 値の上昇の程度を検討することにより、薬剤中止可否の判断の有用性が示された。血糖コントロールが良好であっても、長期の糖尿病罹病期間、BMI 低値や GA 高値のようなインスリン分泌が低下している 2 型糖尿病患者では、糖尿病薬を中止する場合には注意する必要があることが示唆された。今回示した GA 値の推移を追跡する方法は、糖尿病薬の減量や中止に対して有用な方法であると考えられる。

## 第 5 節 小 括

血糖コントロールが良好かつ安定している 2 型糖尿病患者に対して DPP-4 阻害薬を含む糖尿病薬 1 剤の中止を試みる場合に、糖尿病薬の中止継続が可能か、あるいは再開すべきかを早期に判断する指標として、GA 値測定の有用性を検討した。

1. 糖尿病薬 1 剤の中止 4 週間における GA 値の上昇の程度は HbA1c 値よりも顕著であったことから、GA 値の上昇の程度を検討することにより、糖尿病薬中止可否の早期判断の有用性が示された。
2. 血糖コントロールが良好であっても、BMI 低値、長期の糖尿病罹病期間や GA 高値のようなインスリン分泌が低下している状態の糖尿病患者では、糖尿病薬を 1 剤中止する場合には注意する必要があることが示唆された。

本章では、DPP-4 阻害薬を含む糖尿病薬 1 剤の中止 4 週間における GA 値の推移の程度を検討することが、糖尿病薬の中止可否の早期での判断に有用であることが示唆された。

## 総 括

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が投与されている 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の糖代謝指標、脂質代謝指標に及ぼす影響について検討を行った。更に、DPP-4 阻害薬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、血糖コントロールの指標である HbA1c 値や GA 値を用いて評価を行なうことで、以下のような結果を得た。

### 1) 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 HbA1c 値と eGFR 値の推移に及ぼす加齢や併用薬の影響

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) 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

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) アログリプチン投与が GA 値と HbA1c 値の比 (GA/HbA1c 比)に及ぼす影響

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を示す 2 型糖尿病患者に対して、より有用であることが示唆された。

### 4) 糖尿病薬 1 剤の中止を試みる際の GA 値測定の有用性の検討

DPP-4 阻害薬を含む糖尿病薬を 1 剤中止する場合、4 週間後の GA 値の上昇の程度を検討することにより、糖尿病薬中止可否の判断の有用性が示された。また、血糖コントロールが良好であっても、長期の糖尿病罹病期間、BMI 低値や GA 高値の

ようなインスリン分泌が低下している糖尿病患者では、糖尿病薬を中止する場合には注意する必要があることを認めた。

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。

## 謝 辞

終わりに鑑み、本研究の論文審査にあたり、貴重な御助言と御高閲を賜りました薬理学講座 吉野伸教授、病態生化学講座 加藤郁夫教授、医療薬学講座 力武良行教授に深く感謝いたします。

本研究の機会を与えていただき、終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました薬剤学講座 岩川精吾教授に心より感謝いたします。また、直接の御指導と御助言を賜りました薬剤学講座 上田久美子講師、細川美香助教、田中章太特任助教に謹んで感謝申し上げます。

本研究に対し、終始研究に御協力頂きましたはくほう会セントラル病院 内科 古賀正史先生、市立川西病院 内科 稲田慎也先生、市立川西病院 薬剤科 大槻裕朗薬剤長をはじめとする市立川西病院 薬剤科の諸氏に感謝の意を表します。

最後に、長きにわたり様々な面で支えてくれた家族、友人たちに心より感謝いたします。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省. 平成 26 年「国民健康・栄養調査」の結果. 2014.  
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenko-uzoushinka/0000117311.pdf> (2017 年 1 月 30 日参照).
- 2) 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, 南江堂 (2013).
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **329**, 977-986 (1993).
- 4) U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, **352**, 837-853 (1998).
- 5) American Diabetes Association. Strategies for improving care. *Diabetes Care*, **38**, S5-S7 (2015).
- 6) 日本糖尿病学会, 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標について.  
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=66> (2017 年 2 月 5 日参照).
- 7) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド 2016-2017, 文光堂 (2016).
- 8) U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, **44**, 1249-1258 (1995).
- 9) AnswersNews. 【シリーズまとめ】疾患領域別 医薬品市場の姿を丸裸に【NDB オープンデータを読む】. 2014. <http://answers.ten-navi.com/pharmanews/7904/> (2017 年 2 月 5 日参照).
- 10) Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*, **81**, 761-767 (2007).
- 11) Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE, Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **29**, 2632-2637 (2006).



- 12) Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H, Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, **49**, 2564-2571 (2006).
- 13) 神子一成, 寺内康夫. わが国における DPP-4 阻害薬の使用状況と血管合併症. 医学のあゆみ, **256**, 965-969 (2016).
- 14) 宮川潤一郎, 難波光義. DPP-4 阻害薬 (インクレチンエンハンサー). 日本臨床, **70**, 682-688 (2012).
- 15) Oyama J, Higashi Y, Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol*, **13**, 21 (2014).
- 16) Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, Eckardt K, Kaufman JM, Ryden M, Müller S, Hanisch FG, Ruige J, Arner P, Sell H, Eckel J. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*, **60**, 1917-1925 (2011).
- 17) Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*, **114**, 1788-1803 (2014).
- 18) Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res*, **100**, 127-134 (2015).
- 19) 風間要一郎, 2型糖尿病患者70例に対するシタグリプチン3年間投与の有効性の検討. 新薬と臨牀, **64**, 1358-1367 (2015).
- 20) 村上 功, DPP-4阻害薬シタグリプチンの長期効果と安全性の検討. *Therap Res*, **36**, 593-600 (2015).
- 21) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, **32**, 193-203 (2009).
- 22) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

- Mellitus. *N Engl J Med*, **369**, 1317-1326 (2013).
- 23) William BW, George LB, Richard MB, Christopher PC, William CC, Penny F, Simon H, Cyrus M, Steven EN, Alfonso P, Craig W, Faiez Z. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*, **162**, 620-626 (2011).
  - 24) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, **373**, 232-242 (2015).
  - 25) Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, Shiraiwa T, Kosugi K, Umayahara Y, Yamamoto T, Yokoyama H, Kuribayashi N, Jinnouchi H, Gosho M, Shimomura I, Watada H. 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**, 139-148 (2016).
  - 26) Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, Yoshii H, Onuma T, Kuribayashi N, Osonoi T, Kaneto H, Kosugi K, Umayahara Y, Yamamoto T, Matsumoto K, Yokoyama H, Tsugawa M, Gosho M, Shimomura I, Watada H. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, **39**, 455-464 (2016).
  - 27) 秋下雅弘, 多剤服用の問題点と対処法. 老年医学 update 2009-10—高齢者高血圧・薬物療法の安全性と服薬管理に関するトピックス—. 日本老年医学会雑誌編集委員会 (編), メディカルビュー社 (2009).
  - 28) 宮田靖志, ポリファーマシー: 何が問題なのか? どうすればよいのか?, 南山堂 (2014).
  - 29) Cohen MP. Nonenzymatic glycation: a central mechanism in diabetic microvasculopathy. *J Diabet Complications*, **2**, 214-217 (1998).

- 30) Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **295**, 417-420 (1976).
- 31) Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, **20**, 21-27 (1978).
- 32) The Committee of Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*, **1**, 212-228 (2010).
- 33) Koga M, Kasayama S. Clinical usefulness of glycated albumin as an another glycemic control marker. *Endocr J*, **57**, 751-762 (2010).
- 34) 古賀正史. 良質な血糖コントロール指標としてのグリコアルブミン. 糖尿病の最新治療, **3**, 136-141 (2012).
- 35) Iberg N, Flückiger R. Nonenzymatic glycosylation of albumin in vivo. Identification of multiple glycosylated sites. *J Biol Chem*, **261**, 13542-13545 (1986).
- 36) 荒木 威, 石川善英, 岡崎 仁, 谷 慶彦, 豊岡重剛, 佐竹正博, 三輪梅夫, 田所憲治. 日赤グリコアルブミン検査研究グループ献血者集団におけるグリコアルブミン値の解析. 糖尿病, **54**, 337-341 (2011).
- 37) Koga M, Hashimoto K, Murai J, Saito H, Mukai M, Ikegame K, Ogawa H, Kasayama S. Usefulness of glycated albumin as an indicator of glycemic control status in patients with hemolytic anemia. *Clin Chim Acta*, **412**, 253-257 (2011).
- 38) Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Matsumoto S, Kasayama S. Influence of iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women. *Acta Diabetol*, **47**, 65-69 (2010).
- 39) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y, Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*, **18**, 896-903 (2007).
- 40) Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, Waguri M, Toyoda R, Fujita T, Kasayama S, Koga M. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of

- iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*, **33**, 509-511 (2010).
- 41) Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*, **18**, 440-447 (1995).
  - 42) Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, Watada H, Hirose T, Kawamori R, Tanaka Y. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1C) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J*, **54**, 139-144 (2007).
  - 43) Murai J, Soga S, Saito H, Koga M. Usefulness of glycated albumin for early detection of deterioration of glycemic control state after discharge from educational admission. *Endocr J*, **60**, 409-413 (2013).
  - 44) Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*, **433**, 96-104 (2014).
  - 45) Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, Umayahara Y, Kosugi K, Kaneto H, Yamasaki Y, Hori M. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J*, **55**, 503-507 (2008).
  - 46) Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Glycated albumin and glycated hemoglobin are differently influenced by endogeneous insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **33**, 270-272 (2010).
  - 47) Sakuma N, Omura M, Oda E, Saito T. Converse contributions of fasting and postprandial glucose to HbA1c and glycated albumin. *Diabetol Int*, **2**, 162-171 (2011).
  - 48) Suwa T, Ohta A, Matsui T, Koganei R, Kato H, Kawata T, Sata Y, Ishii S, Kondo A, Murakami K, Katabami T, Tanaka Y. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). *Endocr J*, **57**, 135-140 (2010).
  - 49) Saisho Y, Tanaka K, Abe T, Shimada A, Kawai T, Itoh H. Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio reflects postprandial glucose excursion and relates to beta cell function in both type 1 and type 2 diabetes. *Diabetol Int*, **2**, 146-153 (2011).
  - 50) Ogawa A, Hayashi A, Kishihara E, Yoshino S, Takeuchi A, Shichiri M. New indices for predicting glycemic variability. *PLoS One*, **7**, e46517 (2012).

- 51) The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, **354**, 617-621 (1999).
- 52) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, **22**, 920-924 (1999).
- 53) Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*, **297**, 127-136 (2009).
- 54) Committee on the Standardization of Diabetes Mellitus-Related Laboratory Testing of Japan Diabetes Society. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *Diabetol Int*, **3**, 8-10 (2012).
- 55) 日本腎臓学会 編, CKD 診療ガイド 2012, 東京医学 (2012).
- 56) The Committee of Japan Diabetes Society on the Proper Use of Incretins (GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 inhibitors). <http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf>.
- 57) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine*, **46**, 43-51 (2014).
- 58) 日本高血圧学会編, 高血圧治療ガイドライン, ライフサイエンス出版 (2014).
- 59) National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. August 2011.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-Guidance#choosing-antihypertensive-drug-treatment-2h> (2017 年 2 月 5 日参照).
- 60) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, **345**, 861-869 (2001).
- 61) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N*

- Engl J Med*, **345**, 870-878 (2001).
- 62) 中島 譲, 日高秀樹, 河盛隆造, 渡会隆夫, 鈴木正昭, 影山有恒, 繁田幸男, 原納 優. 本態性高血圧症におけるベシル酸アムロジピンの糖・脂質代謝に及ぼす影響. 薬理と治療, **19**, 3205 -3219 (1991).
  - 63) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res*, **31**, 433-441 (2008).
  - 64) Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*, **33**, 278-285 (1985).
  - 65) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, **241**, 2035-2038 (1979).
  - 66) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, **324**, 71-86 (2002).
  - 67) 副島弘文, 小川久雄. 低用量アスピリンの脳・心血管系疾患発症に対する一次および二次予防に関する検討 (JPAD・JAMIS). 日本臨牀, **68**, 882-886 (2010).
  - 68) The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, **333**, 1301-1307 (1995).
  - 69) Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care*, **38**, S52-S55 (2015).
  - 70) 岩倉敏夫, 藤本寛太, 田原裕美子, 松岡直樹, 石原 隆, 清野 裕. シタグリブチンをグリメピリドに追加投与し, 3 日後に重症低血糖症を起こした 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病, **53**, 505-508 (2010).
  - 71) Nalamachu S, Pergolizzi JV, Raffa RB, Lakkireddy DR, Taylor R Jr; Drug-drug interaction between NSAIDs and low-dose aspirin: a focus on cardiovascular and GI toxicity. *Expert Opin Drug Saf*, **13**, 903-917 (2014).
  - 72) Liang Y, Hirsh J, Weitz JI, Sloane D, Gao P, Pare G, Zhu J, Eikelboom JW. Active metabolite concentration of clopidogrel in patients taking different doses of aspirin: results of the interaction trial. *J Thromb Haemost*, **13**, 1-6 (2014).

- 73) Odawara M, Kadowaki T, Tajima N, Nishii M, Taniguchi T, Ferreira JCA. Long-term safety, tolerability, and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Int*, **2**, 94-105 (2011).
- 74) Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, Maeda H, Fujisue K, Yamamoto E, Kaikita K, Hokimoto S, Jinnouchi H, Ogawa H, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J*, **77**, 1337-1344 (2013).
- 75) Colin RD, Kristian BF, Paterson J M, Matthew TJ, Gary FT, Colette BR, Elham R, Hala T, Lorraine L, for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*, **348**, 1-9 (2014).
- 76) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, **344**, 1383-1389 (1994).
- 77) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, **335**, 1001-1009 (1996).
- 78) Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, **49**, 2049-2057 (2006).
- 79) Hsieh J, Longuet C, Baker CL, Qin B, Federico LM, Drucker DJ, Adeli K. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia*, **53**, 552-561 (2010).
- 80) Sakamoto Y, Oyama J, Ikeda H, Kuroki S, Gondo S, Iwamoto T, Uchida Y, Kodama K, Hiwatashi A, Shimomura M, Taguchi I, Inoue T, Node K. Effects of sitagliptin beyond glycemic control: focus on quality of life. *Cardiovas Diabetol*, **12**, 35 (2013).
- 81) Davis MW, Wason S. Effect of steady-state atorvastatin on the pharmacokinetics of a single dose of colchicine in healthy adults under fasted conditions. *Clin Drug Investig*, **34**,

- 259-267 (2014).
- 82) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, **359**, 2072-2077 (2002).
  - 83) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, **290**, 486-494 (2003).
  - 84) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, **25**, 10-16 (2004).
  - 85) Mita T, Watada H, Shimizu T, Tamura Y, Sato F, Watanabe T, Choi JB, Hirose T, Tanaka Y, Kawamori R. Nateglinide reduces carotid intima-media thickening in type 2 diabetic patients under good glycemic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **27**, 2456-2462 (2007).
  - 86) Sumitani S, Morita S, Deguchi R, Hirai K, Mukai K, Utsu Y, Miki S, Sato B, Nakamura H, Kasayama S, Koga M. Metformin decreases glycated albumin to glycated haemoglobin ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Ann Clin Biochem*, **52**, 76-81 (2015).
  - 87) Kurebayashi S, Motomura T, Goya K, Nakao M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kitamura T, Fukuhara A, Sato B, Kasayama S, Shimomura I, Koga M, Otsuki M. Sitagliptin significantly decreases the ratio of glycated albumin to HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*, **5**, 343 (2014).
  - 88) Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta*, **324**, 61-71 (2002).
  - 89) 浦風雅春, 山崎勝也, 薄井 勲, 岩田 実, 宇野立人, 村上史峰, 山本由紀, 岸田みか, 相川秀彦, 川原順子, 仙田聡子, 石塚 健, 池本雅仁, 沢崎茂樹, 福居和人, 高野敦子, 山崎 夕, 堀 宏之, 和田 攻, 加村 裕, 五十嵐保史, 佐藤 啓, 福島泰男, 鷹田美智代, 手丸理恵, 大角誠治, 赤川 直, 加藤弘巳, 小林 正. 2 型糖尿病患者に対する



- 薬物療法開始薬剤としてのグリメピリド 0.5 mg 投与の有用性. 糖尿病, **50**, 35-841 (2007).
- 90) 柏木厚典, 河野博道, 数田健一, 宇都野 睦, 吉田 哲. 日本人 2 型糖尿病患者におけるイプラグリフロジンの長期有効性および安全性 : 52 週間多施設共同非盲検第 III 相臨床試験－IGNITE study－. 薬理と治療, **43**, 85-100 (2015).
- 91) Mori Y, Taniguchi Y, Matsuura K, Sezaki K, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of sitagliptin on 24-h glycemic changes in Japanese patients with type 2 diabetes assessed using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*, **13**, 699-703 (2011).
- 92) Hashimoto K, Tanigawa K, Nishikawa J, Chin E, Suzuki T, Kameyama T, Inada S, Ueda S, Nakamura Y, Koga M. Usefulness of glycosylated albumin measurement at the onset of the administration of alogliptin in patients with type 2 diabetes. *J New Rem Clin*, **63**, 42-50 (2014).
- 93) Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. Body mass index negatively influences glycosylated albumin, but not glycosylated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocr J*, **53**, 387-391 (2006).
- 94) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **348**, 383-393 (2003).
- 95) Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*, **87**, 331-336 (2013).
- 96) Hamaguchi T, Koga M, Murai J, Saito H, Tamada D, Kurebayashi S, Katsuno T, Miyagawa J, Namba M. Estimation of HbA1c response to sitagliptin by change in glycosylated albumin level for 2 weeks. *J Diab Invest*, **3**, 175-178 (2012).
- 97) 増本憲生, 細見健悟, 杉田裕貴, 小牧佐知子, 高子優子, 大槻裕朗, 村井 潤, 上田 晋一郎, 中村裕子, 野崎秀一, 古賀正史. グリコアルブミンの低下の程度によるシタグリプチン投与 1 週間後の治療効果の判断. くすりと糖尿病, **2**, 81-87 (2013).
- 98) Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Hamamoto Y, Hosokawa M, Seino Y, Inagaki N. Analysis of factors influencing pancreatic beta-cell function in Japanese patients with type 2 diabetes: association with body mass index and duration of diabetic exposure. *Diabetes Res Clin Pract*, **82**, 353-358 (2008).

- 99) Koga M, Hirata T, Kasayama S, Ishizaka Y, Yamakado M. Body mass index negatively regulates glycated albumin through insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*, **438**, 19-23 (2015).
- 100) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, Suzuki H, Hirayama Y, Ahmed T, Davies MJ, Stein PP. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, **79**, 291-298 (2008).