

当院における DPP-4 阻害薬 シタグリプチンの使用経験から

かき ば とし あき なが さわ あつ し やま もと く み
垣 羽 寿 昭 永 澤 篤 司 山 本 公 美
よし おか さ とう とし あき
吉 岡 かわり 佐 藤 利 昭

キーワード：糖尿病，DPP-4 阻害薬，シタグリプチン

要 旨

【目的】外来 2 型糖尿病患者 (A)，摂食量不安定な入院 2 型糖尿病患者 (B) におけるシタグリプチン (Sita) 投与の効果を検討。【対象と方法】A：33名 (年齢 71 ± 10 歳，男15名/女18名，罹患期間 12 ± 8 年)。Sita 投与後の体重，HbA1c の推移に加え，HbA1c 1.0%以上の低下が得られた者を有効群，それ以外を無効群として，患者背景に差が見られるかどうかを検討。B：10名 (年齢 76 ± 9 歳，男6名/女4名)。インスリン療法から Sita への切替え前後の各 1 週間程度における血糖日内変動を比較。【結果】A：有効群17名，無効群16名で年齢，BMI，罹病期間，血中 CPR に有意差を認めなかった。B：血糖日内変動は切替え前 (7時 125 ± 26 / 11時 191 ± 55 / 17時 151 ± 60 / 21時 186 ± 59) から切替え後 (7時 120 ± 29 / 11時 176 ± 45 / 17時 165 ± 45 / 21時 175 ± 42) と悪化を認めなかった。【結論】A：Sita 有効例を予め選別し得る臨床指標は見出せなかった。B：摂食不良例における血糖管理に Sita は有用と思われる。

はじめに

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は，内因性 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) および GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) の分解酵素 DPP-4 による不活性化を阻害し，これらインクレチンホルモンの血中濃度を

上昇させることで，血糖依存的にインスリン分泌を促進，グルカゴン過剰分泌を抑制して血糖コントロールを改善する。また，血糖依存的にインスリン分泌を促進するため低血糖が生じにくい，体重増加が起こりにくいという利点もある。

DPP-4 阻害薬シタグリプチンは，日本において2009年12月に上市，そして長期投与が可能となり，処方機会が増しているが，著効例，無効例双方を経験することもあり，経口血糖降下薬におけるポジショニングは明確になっていない。

今回、筆者らは、当科外来通院中および当院入院中の2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの使用経験を基に、その有用性について検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は、当科においてシタグリプチンを処方した、(A)外来通院中の2型糖尿病患者33名、および(B)摂食量不安定でインスリン療法により血糖管理を行っていた入院2型糖尿病患者10名。

(A)シタグリプチン投与前、投与1~6ヵ月後において体重、HbA1cを測定。観察期間中にHbA1c 1.0%以上の低下が得られた者を有効群、それ以外を無効群として、またHbA1c 6.5%未満に達した者を達成群、それ以外を未達成群として、それぞれ患者背景に差異が見られるかどうかを検討した。

(B)インスリン療法からシタグリプチンへの切替え前後における各1週間程度の血糖日内変動(7時, 11時, 17時, 21時の4ポイント)を比較した。

統計解析は、² test, Student's *t*-test, ANOVA with Scheffe's *F* test, Simple & Multiple regression analysis を用い、*p* 値 < 0.05 の場

合を有意差ありと判定した。

尚、HbA1c 値は「JDS 値」で表記した(糖尿病53: 450-467, 2010)。

成 績

(A)対象患者33名(男15名/女18名)の平均年齢 71.4 ± 10.3 歳, BMI $22.7 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$, 罹病期間 11.8 ± 8.4 年, 糖尿病神経障害を19名(58%), 網膜症を13名(39%), 腎症を10名(30%)に認めた。シタグリプチン投与開始にあたり、特にスルホニル尿素(SU)薬との併用を行う場合は、日本糖尿病協会の「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」より出された Recommendation¹⁾に準拠してSU薬の調節を行った。観察終了時点での治療内容については、シタグリプチン単独8名, SU薬との併用20名, ビグアナイド薬との併用2名, 経口剤2種との併用3名という内訳であった。外来2型糖尿病患者において、シタグリプチン投与によりHbA1cは1ヵ月後から有意な低下を認め、6ヵ月の投与で $7.8 \pm 1.1\%$ から $7.1 \pm 1.0\%$ まで低下した(図1)。体重変化は有意ではなかった(図2)。

観察期間中にHbA1c 1.0%以上の低下が得られた者を有効群とすると、有効群17名、無効群16

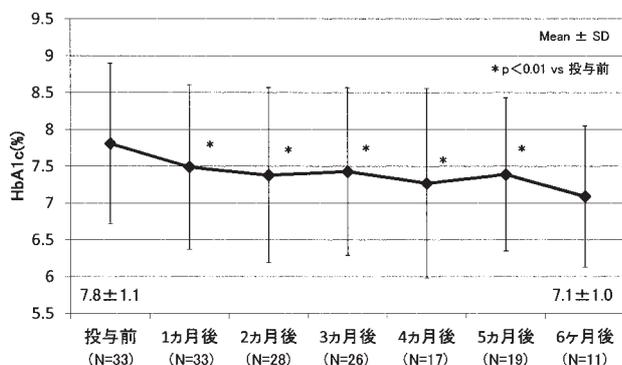


図1 シタグリプチン投与前後のHbA1cの推移

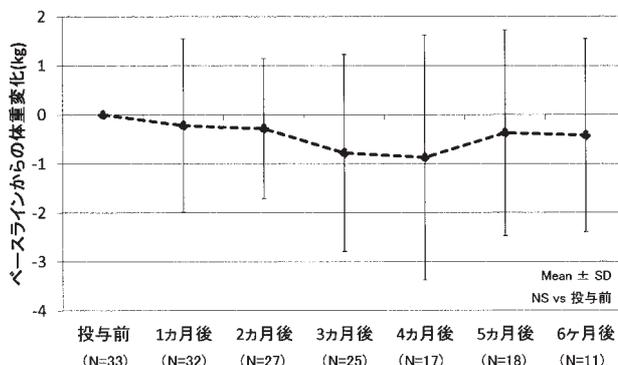


図2 シタグリプチン投与前後の体重変化

名であった。有効群と無効群の比較では、ベースラインからのHbA1c変化量 (HbA1c) に有意差を認めたが、年齢、BMI、罹病期間、合併症の頻度、血中CPR等の患者背景には有意差を認めなかった。有効群において、ベースラインのHbA1cが高い、シタグリプチン投与後の体重減少度 (体重) が大きい傾向にあった (表1)。また、HbA1c 6.5%未満に達した者を達成群とすると、達成群14名、未達成群19名であった。達成群と未達成群の比較では、達成群において有意にHbA1cが低く、シタグリプチン 50 mg 投与例、シタグリプチン単独投与例の頻度が多かった (表2)。

HbA1c に影響する因子について、単回帰分析ではベースラインのHbA1cとHbA1cの間に負の相関を認め、シタグリプチン投与前のHbA1cが高いほど、HbA1c変化量が大きいくという結果を得た。また、HbA1cを従属変数とし、年齢、罹病期間、BMI、血中CPR、ベースラインのHbA1c、体重を独立変数としてステップワイズ重回帰分析を行ったところ、シタグリプチン投与前のHbA1cと体重が有意な変数として挙がった。

表1 有効群と無効群の比較

	有効群(N=17)	無効群(N=16)	p値
性別(男/女)	9/8	6/10	0.3733
年齢(歳)	70.1±10.5	72.7±10.4	0.4845
罹病期間(年)	10.3±5.9	13.4±10.3	0.2875
神経障害(有/無/不明)	11/2/4	8/2/6	0.6557
網膜症(有/無/不明)	8/5/4	5/8/3	0.4727
腎症(有/無/不明)	5/11/1	5/9/2	0.7774
血中CPR(ng/ml)	2.4±1.6	2.8±2.3	0.5879
HbA1c(%) (Sita投与前)	8.1±1.2	7.5±0.8	0.0973
ΔHbA1c(%)	-1.5±0.6	-0.4±0.4	<0.0001
BMI(kg/m ²)	22.2±3.6	23.4±3.3	0.3313
Δ体重(kg)	-1.6±2.3	-0.3±1.6	0.0700
Sita投与量(25mg/50mg)	2/15	3/13	0.5759
治療内容 (Sita単独/Sita+SU/Sita+BG/Sita+2剤)	5/9/0/3	3/11/2/0	0.1285

Sita:シタグリプチン, SU:スルホニル尿素薬, BG:ビグアナイド薬

表2 達成群と未達成群の比較

	達成群(N=14)	未達成群(N=19)	p値
性別(男/女)	10/4	5/14	0.0101
年齢(歳)	70.3±8.6	72.2±11.6	0.6152
罹病期間(年)	11.8±9.2	11.8±8.0	0.9851
神経障害(有/無/不明)	8/1/5	11/3/5	0.6932
網膜症(有/無/不明)	7/5/2	6/8/5	0.5148
腎症(有/無/不明)	5/9/0	5/11/3	0.2865
血中CPR(ng/ml)	3.3±2.3	2.3±1.6	0.2294
HbA1c(%) (Sita投与前)	7.0±0.7	8.4±0.9	<0.0001
ΔHbA1c(%)	-1.1±0.7	-0.9±0.8	0.4820
BMI(kg/m ²)	21.9±3.3	23.3±3.5	0.2606
Δ体重(kg)	-1.5±2.4	-0.6±1.8	0.2388
Sita投与量(25mg/50mg)	0/14	5/14	0.0372
治療内容 (Sita単独/Sita+SU/Sita+BG/Sita+2剤)	7/6/0/1	1/14/2/2	0.0234

Sita:シタグリプチン, SU:スルホニル尿素薬, BG:ビグアナイド薬

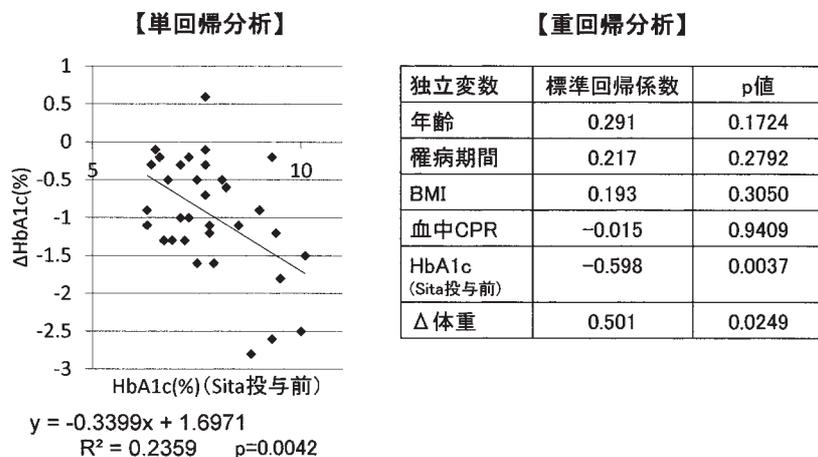


図3 ΔHbA1c に影響する因子についての検討

(B)対象患者10名(男6名/女4名)の平均年齢 75.5 ± 8.8 歳, BMI 19.2 ± 1.8 kg/m², HbA1c $6.7 \pm 0.8\%$, 認知症, 脳卒中後遺症等の基礎疾患により摂食量不安定となり, 比較的少量のインスリン療法(平均投与量 0.3 ± 0.2 U/kg)で血糖管理が可能であった症例をインスリン療法からシタグリプチン内服へ切替えた。切替え前後, それぞれ1週間程度の血糖日内変動を比較したが, いずれの時間帯も有意差なく(図4), また低血糖や腹部症状等の副作用も認めなかった。

考 察

シタグリプチンはDPP-4という蛋白分解酵素を阻害する薬剤である。薬理学的には, DPP-4酵素活性を阻害することによってGLP-1およびGIPの分解を抑え, インクレチン濃度を上昇させることで, 血糖依存的にインスリンの分泌を促進し, さらにグルカゴンの分泌を抑制して血糖値を改善する作用をも有しており, これまでの経口血糖降下薬とは作用メカニズムが全く異なる薬剤である²⁾。シタグリプチンの臨床効果の特徴は,

HbA1cを平均0.7~1%低下させることが可能³⁾, 食後・空腹時ともに高血糖を改善する⁴⁾,

食事をしたとき(血糖値が高いとき)にしかインクレチンは働かないことより, 単独投与では低血糖リスクを回避することが可能³⁾, 体重増減に影響なし⁵⁾などが挙げられており, 今回の検討でも6ヵ月の投与によりHbA1cにおいて平均0.7%の低下が得られ, 体重増加を来さないことが確認できた。

諸家の報告^{6,7)}と同様に, HbA1cの改善は, シタグリプチン投与前のHbA1cが高値である群でより顕著に見られた。一方, 血糖コントロールの目標であるHbA1c 6.5%未満に到達したのは,

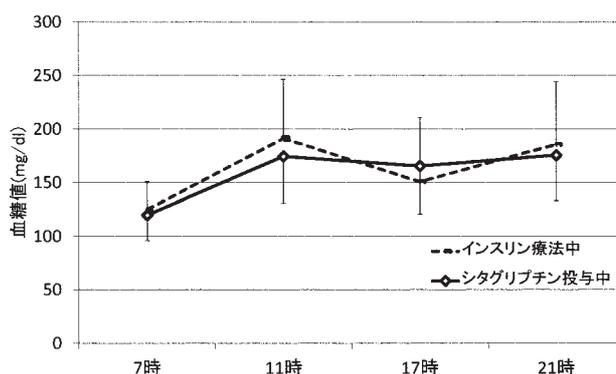


図4 シタグリプチン投与前後の血糖日内変動

投与前のHbA1cが7%程度と軽度の上昇に留まっている群であった。このことは, 目標への到達を考えた場合, 血糖コントロールがさほど不良でない早期にシタグリプチンを投与した方が有利であることを示唆しているのかも知れない。内田らも, シタグリプチンの投与でHbA1c 6.5%未満を達成するには, 少なくともHbA1c 8%未満で開始すること, 可能ならば7%未満で開始することが望ましいと報告している⁷⁾。しかし, HbA1c 7~8%程度の軽度不良例であれば, 生活習慣の是正や少量SU剤治療等により改善が得られることも多く⁸⁾, シタグリプチンを長期服用した際の安全性が未だ不明な現状においては, 安易な処方には厳に慎むべきと思われる。

どのような臨床指標がシタグリプチンのHbA1c低下効果判定に有用かを探索するため, 回帰分析を行ったところ, ベースラインのHbA1cが高いほどその効果度が大きいこと, 体重増加により, その効果が減弱されることが明らかとなった。従って, 薬剤の効果を最大限に発揮するためには, 体重増加を来さないよう生活指導を継続していく必要がある。

地域の急性期医療を担う当院では, 様々な疾患により摂食量が不安定となった糖尿病患者の血糖

管理を依頼される場合が多い。そのようなケースは特に高齢者に多く、急性期は血糖値および摂食量に応じてインスリン調節投与を行いながら血糖管理を行うが、インスリン療法の継続が自宅あるいは施設への退院に際し障壁となることも少なくない。

海外における75歳以上の高齢者 (平均年齢77歳)での検討では、選択的 DPP-4 阻害薬の低血糖を含めた安全性のプロフィールは、若年者のそれと比べて遜色がなかったと報告されている⁹⁾。摂食量が不安定で、内因性インスリンの分泌がある程度保たれている比較的軽症の高齢者において、シタグリプチンの使用は、血糖依存的にインスリン分泌を促進し、単独投与では低血糖が起こりにくいという特性から、有用な選択肢と思われる。

結 語

(A)シタグリプチン有効例を予め選別し得る臨床指標は見出せなかった。シタグリプチン投与前の HbA1c が高いほど投与後の HbA1c 低下度は大であるが、HbA1c 6.5%未滿に達したのは HbA1c 上昇が軽度で、シタグリプチン単独使用の例が多かった。体重増加によって HbA1c 低下効果が減弱される可能性がある。

(B)摂食量不安定で、比較的少量のインスリン療法により血糖管理が可能な症例において、シタグリプチンへの切替えは有用な選択肢と思われる。

尚、本論文の要旨は日本糖尿病学会中国四国地方会第49回総会 (2011) において発表した。

文 献

- 1) インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会：インクレチンと SU 薬の適正使用について。日本糖尿病協会ホームページ <http://www.nittokyo.or.jp/kinkyu-incretin100408m.html>
- 2) Herman, G. A., Bergman, A. et al.: Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 4612-4919, 2006.
- 3) Iwamoto, Y., Taniguchi, T. et al.: Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*, 57: 383-394, 2010.
- 4) Iwamoto, Y., Tajima, N. et al.: Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*, 12: 613-622, 2010.
- 5) 山田祐一郎：GLP-1 による糖尿病治療の新たな展開。医学のあゆみ, 227: 958-961, 2008.
- 6) 二宮 裕：SU 薬で治療中の 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬シタグリプチン追加投与の効果。プラクティス, 29(1): 94-98, 2012.
- 7) 内田大学, 中村 晋ら：2 型糖尿病におけるシタグリプチンの治療効果の検討。Prog Med, 31: 911-916, 2011.
- 8) 佐藤利昭, 垣羽寿昭：軽症糖尿病での少量 SU 剤治療の有用性の検討。糖尿病, 49: 406, 2006.
- 9) Schweizer A., DeJager S. et al.: Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 13: 55-64, 2011.