

2 型糖尿病患者に対するシタグリプチンの前向き観察研究 — 名古屋市医師会臨床研究 SCRUM study — シタグリプチンの有効性

洪 尚樹¹⁾ 渡邊 源市²⁾ 羽賀 達也³⁾
松前 裕己⁴⁾ 竹内 直秀⁵⁾ 林 清剛⁶⁾

要約：本研究では、名古屋市内と周辺の 248 施設の 2 型糖尿病患者の 627 例を対象に、シタグリプチン(Sita)の有効性を検討した。Sita 50 mg を 1 日 1 回投与し、開始時、投与開始 3, 6, 12 ヶ月後の各臨床検査値を評価した。投与 12 ヶ月後には平均 HbA1c 値<NGSP 値>は 7.87 %から 7.13 %, 空腹時血糖値は 157.80 mg/dL から 141.59 mg/dL へと有意に低下した。また中性脂肪、LDL-C、ALT および dBP は有意に低下し、尿酸や血清 Cr は有意に上昇した。一方で体重、インスリン、AST、 γ -GTP、HDL-C、BUN に有意な変化はなかった。また年齢、BMI、罹病期間、併用薬剤別の HbA1c においては、いずれの層間でも同程度の有効性を示した。以上から、Sita は高齢者を含む糖尿病患者に対して幅広く有用な治療薬であることが示唆された。

Key words : dipeptidyl-peptidase IV inhibitor, ヘモグロビン A1c, 血糖コントロール
〔糖尿病 59(7) : 489~493, 2016〕

緒 言

2 型糖尿病治療薬である Dipeptidyl peptidase-4 (以下 DPP-4 と略す) 阻害薬は、インクレチンの作用増強を介した血糖降下作用以外に、コレステロール、中性脂肪や血圧の低下など多彩な作用を有する。現在、DPP-4 阻害薬は経口糖尿病治療薬の中では年々使用頻度・使用量も増加しているが、実臨床に基づいた幅広い年齢層に対してその有効性を大規模に検討した国内の報告例は少なく、その検討が必要である。そこで、実臨床におけるシタグリプチン (以下 Sita と略す) の有効性を検討する目的で、前向き観察研究(Sitagliptin Clinical Research study of Nagoya Medical Associa-

tion (SCRUM study)) を実施した。

対象および方法

1) 対象

名古屋市内と周辺の 248 施設を受診中で、食事・運動療法単独または加えて各種の経口血糖降下薬を同一用量で 4 週以上継続し服用した 2 型糖尿病患者で、参加同意の得られた 1,052 例のうち、Sita を 12 ヶ月以上投与され、データを回収できた 627 例を解析対象とした。当該研究を行うにあたり、「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、名古屋市医師会倫理審査委員会 (2010 年 7 月 24 日) において研究実施計画書および同意文書・説明書の承認を受けた。

1) 医療法人洪内科クリニック (〒461-0004 愛知県名古屋市東区葵 3 丁目 23-3 第 14 オーシャンビル 1F)
2) 医療法人社団健翔会わたなべ内科クリニック (〒466-0815 愛知県名古屋市昭和区山手通 3 丁目 9-1 日興山手通ビル 1F)
3) 羽賀糖尿病内科 (〒496-0911 愛知県愛西市西保町堤外新田 3514-1)
4) 医療法人愛礼会松前内科医院 (〒491-0871 愛知県一宮市浅野字居森野 75-1)
5) 竹内クリニック (〒462-0032 愛知県名古屋市北区辻町 3-53)
6) 林クリニック (〒454-0807 愛知県名古屋市中川区愛知町 2-22)
連絡先：洪 尚樹 (〒461-0004 愛知県名古屋市東区葵 3 丁目 23-3 第 14 オーシャンビル 1F 医療法人洪内科クリニック)
受付日：2015 年 7 月 29 日 / 採択日：2016 年 4 月 5 日

Table 1 (A) 患者背景 1 (n=627). (B) 患者背景 2. (C) Sita 投与前後の臨床検査値. n: 投与前後が揃った症例を集計し解析.

A		B		
全体	627 例	項目	n	検査値
性別 (男/女)	354/273	HbA1c (%)	627	7.87 ± 0.83
平均年齢 (歳)	66.3 ± 10.6	体重 (kg)	604	63.86 ± 12.63
<75 歳	480 (76.6 %)	BMI (kg/m ²)	599	25.04 ± 3.88
75 歳 ≤	147 (23.4 %)	空腹時血糖 (mg/dL)	270	156.79 ± 51.34
罹病期間 (年)	7.68 ± 6.33	インスリン (μU/mL)	444	12.75 ± 14.08
現在喫煙あり n (%)	132 (21.1 %)	sBP (mmHg)	612	136.07 ± 17.36
現在飲酒あり n (%)	262 (41.8 %)	dBP (mmHg)	612	76.29 ± 11.36
合併症あり	514 (82.0 %)	中性脂肪 (mg/dL)	609	170.45 ± 108.45
高血圧症	382 (60.9 %)	HDL-C (mg/dL)	604	55.30 ± 23.01
脂質異常症	324 (51.7 %)	LDL-C (mg/dL)	601	119.52 ± 33.76
高尿酸血症	38 (6.1 %)	AST (IU/L)	609	26.59 ± 18.87
糖尿病性網膜症	7 (1.1 %)	ALT (IU/L)	609	29.72 ± 24.42
閉塞性動脈硬化症	13 (2.1 %)	γ-GTP (IU/L)	599	49.00 ± 61.41
腎疾患	19 (3.0 %)	BUN (mg/dL)	594	15.95 ± 4.41
肝疾患	47 (7.5 %)	尿酸 (mg/dL)	606	4.98 ± 1.32
心筋梗塞	11 (1.8 %)	血清 Cr (mg/dL)	602	0.73 ± 0.19
脳卒中 (出血性)	2 (0.3 %)			
脳卒中 (梗塞性)	24 (3.8 %)			
狭心症	25 (4.0 %)			
心不全	11 (1.8 %)			
その他	96 (15.3 %)			

C				
項目	n	開始時	12 ヶ月	p 値
sBP (mmHg)	600	136.18 ± 17.22	135.10 ± 15.61	0.097
dBP (mmHg)	601	76.30 ± 11.36	75.18 ± 10.71	0.008
空腹時血糖 (mg/dL)	232	157.80 ± 51.25	141.59 ± 40.79	<0.001
インスリン (μU/mL)	366	12.62 ± 14.51	11.51 ± 11.37	0.117
体重 (kg)	587	63.81 ± 12.65	63.61 ± 12.56	0.080
中性脂肪 (mg/dL)	582	170.25 ± 109.86	154.33 ± 102.23	<0.001
空腹時中性脂肪 (mg/dL)	231	161.2 ± 104.6	152.3 ± 101.4	0.349
食後中性脂肪 (mg/dL)	155	190.6 ± 124.7	178.7 ± 131.5	0.293
HDL-C (mg/dL)	579	55.39 ± 23.39	54.45 ± 15.36	0.247
LDL-C (mg/dL)	576	119.90 ± 33.67	115.92 ± 32.12	0.004
AST (IU/L)	588	26.71 ± 19.09	25.57 ± 14.10	0.125
ALT (IU/L)	588	29.84 ± 24.57	26.66 ± 20.10	<0.001
γ-GTP (IU/L)	577	49.11 ± 62.27	48.01 ± 78.30	0.588
BUN (mg/dL)	569	15.91 ± 4.23	16.38 ± 9.10	0.190
尿酸 (mg/dL)	583	4.96 ± 1.28	5.56 ± 5.11	0.004
血清 Cr (mg/dL)	576	0.73 ± 0.19	0.76 ± 0.22	<0.001

2) 方法

年齢が 20 歳以上で HbA1c <JDS 値> が 6.5 % 以上 10.0 % 以下の 2 型糖尿病患者に Sita を 12 ヶ月間投与し、各臨床検査値を評価した。投与開始時に、併用薬剤の変更はなかった。治療前後の測定値の比較には Dunnett test, Paired t-test を用い、有意水準は両側 5 % とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景は、平均年齢 66.3 ± 10.6 歳、平均罹病期間 7.68 ± 6.33 年、合併症は高血圧症の割合が 60.9 % で (Table 1A)、HbA1c 値 <NGSP 値> は 7.87 ± 0.83 % であった (Table 1B)。治療開始時 Sita 単独投与が 48.8 %、糖尿病治療薬を併用された患者の併用薬の内

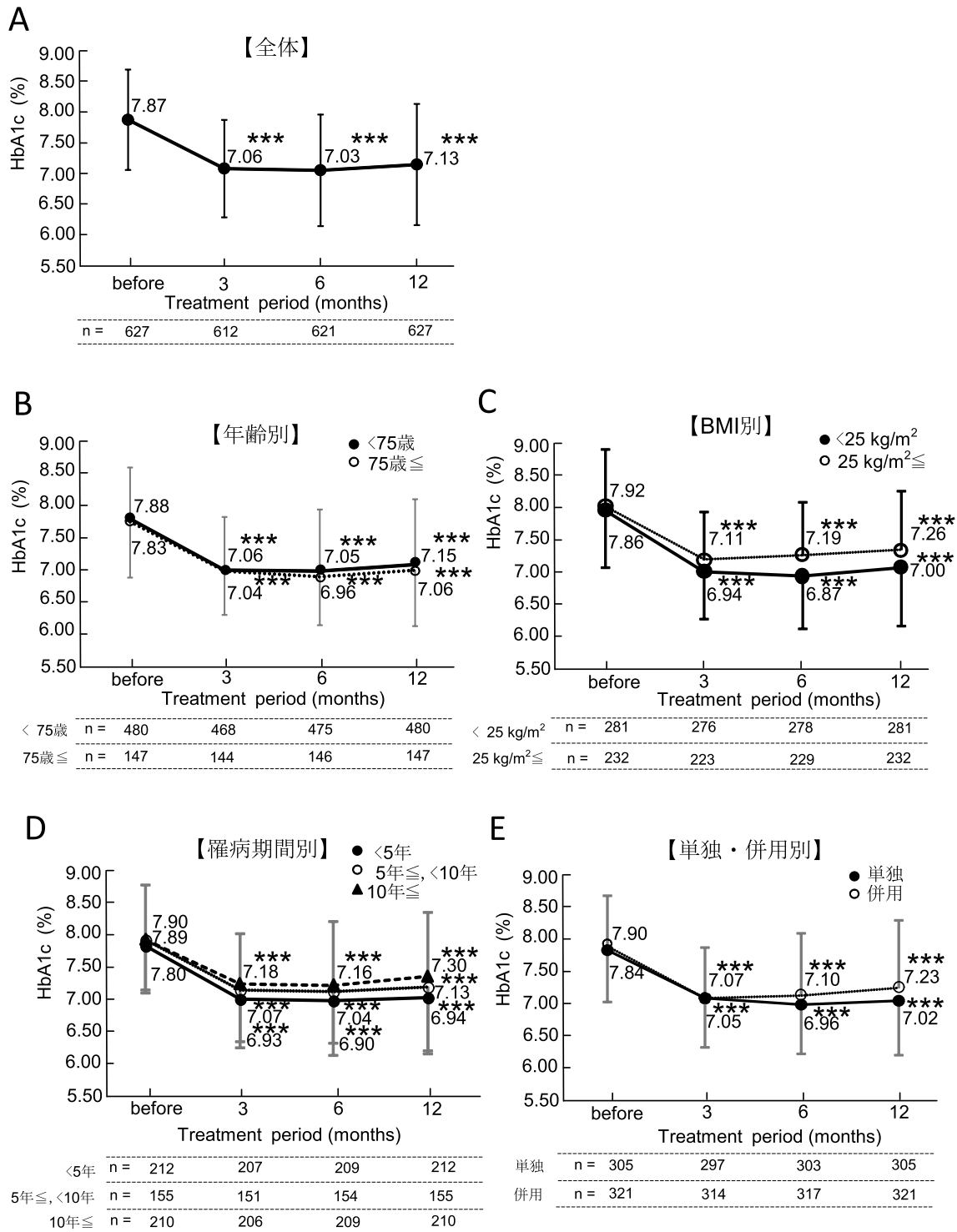


Fig. 1 (A) Sita 投与後の HbA1c<NGSP 値>の推移. (B) ~ (E) HbA1c の背景別解析. *** : p<0.001.

訳は, SU 薬 27.1%, ビグアナイド薬 16.7%, チアゾリジン薬 14.4%, α -グルコシダーゼ阻害薬 14.2%, インスリン製剤 0.6%であった (重複を含む). また降圧薬併用の割合は 59.7%, 脂質治療薬は 48.6%であった.

2. 臨床検査値の推移とその背景別解析

Sita 投与 3 ヶ月後には HbA1c は開始時と比較して有意に低下し, その後低下を維持した (Fig. 1A). さ

ら年齢, BMI, 罹病期間, 併用薬の有無別による層別解析の結果, いずれの層でも投与後に開始時と比較して有意に低下した (Fig. 1B-1E). Sita 投与 12 ヶ月後には, dBP, 空腹時血糖, 中性脂肪, LDL-C, ALT は有意に低下し (但し, 空腹時及び食後別の中性脂肪は各々有意な変化はなし), 一方で尿酸, 血清 Cr は有意に上昇した (Table 1C). Sita による血圧と脂質変化をさら

Table 2 (A) 降圧薬併用の有無による層別解析. (B) 脂質治療薬併用の有無による層別解析. (C) 臨床検査値の年齢別による層別解析.

A					
項目	降圧薬の併用の有無	n	開始時	12 ヶ月	p 値
sBP (mmHg)	有	371	139.28 ± 17.68	137.81 ± 15.22	0.085
	無	229	131.14 ± 15.20	130.70 ± 15.22	0.658
dBP (mmHg)	有	371	77.09 ± 11.32	75.84 ± 10.71	0.020
	無	230	75.02 ± 11.36	74.12 ± 10.65	0.189

B					
項目	脂質治療薬の併用の有無	n	開始時	12 ヶ月	p 値
HDL-C (mg/dL)	有	287	56.76 ± 29.20	54.53 ± 14.32	0.153
	無	292	54.05 ± 15.66	54.36 ± 16.35	0.561
LDL-C (mg/dL)	有	285	118.66 ± 37.51	112.86 ± 36.20	0.016
	無	291	121.11 ± 29.45	118.92 ± 27.28	0.118
中性脂肪 (mg/dL)	有	289	174.40 ± 101.32	161.97 ± 109.79	0.046
	無	293	166.16 ± 117.72	146.79 ± 93.77	0.002

C								
項目	<75 歳			75 歳 ≤			p 値	
	n	開始時	12 ヶ月	n	開始時	12 ヶ月	<75 歳	75 歳 ≤
sBP (mmHg)	456	136.01 ± 17.40	135.41 ± 15.61	144	136.70 ± 16.69	134.10 ± 15.62	0.421	0.054
dBP (mmHg)	457	77.49 ± 11.61	76.41 ± 10.79	144	72.49 ± 9.64	71.28 ± 9.49	0.027	0.137
中性脂肪 (mg/dL)	444	173.32 ± 110.53	157.88 ± 106.06	138	160.38 ± 107.50	142.91 ± 88.18	0.004	0.013
HDL-C (mg/dL)	443	55.32 ± 25.41	54.18 ± 15.42	136	55.63 ± 15.10	55.30 ± 15.21	0.276	0.661
LDL-C (mg/dL)	441	120.53 ± 35.07	116.04 ± 33.92	135	117.84 ± 28.64	115.54 ± 25.49	0.007	0.328
AST (IU/L)	448	26.76 ± 20.39	25.44 ± 14.98	140	26.57 ± 14.22	26.00 ± 10.83	0.152	0.589
ALT (IU/L)	448	31.50 ± 26.42	28.15 ± 21.73	140	24.53 ± 16.36	21.91 ± 12.55	0.003	0.036
γ-GTP (IU/L)	441	53.87 ± 69.39	52.19 ± 87.75	136	33.70 ± 23.20	34.45 ± 28.58	0.518	0.713
BUN (mg/dL)	432	15.50 ± 4.05	15.65 ± 4.20	137	17.21 ± 4.52	18.69 ± 16.82	0.352	0.292
尿酸 (mg/dL)	443	4.91 ± 1.21	5.44 ± 3.57	140	5.13 ± 1.48	5.96 ± 8.29	0.001	0.238
血清 Cr (mg/dL)	436	0.73 ± 0.19	0.76 ± 0.22	140	0.74 ± 0.19	0.77 ± 0.21	<0.001	0.001

に評価するため、降圧薬と脂質治療薬の併用の有無による層別解析を行った (Table 2A と Table 2B)。降圧薬を併用した層では、dBP は有意に低下した (Table 2A)。一方で脂質治療薬を併用した層では、LDL-C と中性脂肪が有意に低下し、脂質治療薬を併用していない層でも中性脂肪は有意に低下した (Table 2B)。また年齢による層別解析の結果、75 歳未満の患者層では、dBP、中性脂肪、LDL-C、ALT の有意な低下と尿酸及び血清 Cr の上昇が、一方 75 歳以上の患者層では、中性脂肪と ALT の有意な低下そして血清 Cr の上昇が、各々確認された (Table 2C)。

考 察

本研究は既報と比べ、対象になった患者の 23.4% が 75 歳以上と高齢者が多く、Sita 単独投与例が多いことが特徴としてあげられる。本研究では、実臨床におい

ても Sita が年齢、BMI、罹病期間、糖尿病治療薬の併用状況を問わず、血糖コントロールを改善、維持できることが示唆され、75 歳以上の高齢糖尿病患者に対してても有用な治療薬となりうると考えられた。医師会と近郊の先生方との協力のもと得られたデータそれ自体を記録し、報告することが重要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 洪尚樹: 講演料 (武田薬品工業, サノフィ, ノバルティスファーマ, ノボルディスクファーマ, アステラス製薬)

謝 辞

本研究は、一般社団法人名古屋市医師会所属の医療施設及び本研究に賛同頂いた名古屋市近郊の医療施設の医師並びにスタッフの方々の協力を得て行ったもので、ご協力に対し改めて感謝申し上げる次第です。同時に、本研究の実

施に際しご支援頂いた財団法人日本糖尿病財団並びに関係 各位に対しても、この場をお借りして御礼申し上げます。

— Abstract —

**Efficacy of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Observation Study
(Sitagliptin Clinical Research Study of Nagoya Medical Association, SCRUM Study)**

Naoki Koh¹⁾, Genichi Watanabe²⁾, Tatsuya Haga³⁾, Hiromi Matsumae⁴⁾,
Naohide Takeuchi⁵⁾ and Kiyotaka Hayashi⁶⁾

¹⁾Medical Corporation Koh Clinic of Internal Medicine, Aichi, Japan

²⁾Medical Corporation Kensyoukai Watanabe Clinic of Internal Medicine, Aichi, Japan

³⁾Haga Diabetes Clinic, Aichi, Japan

⁴⁾Medical Corporation Aireikai Matsumae Clinic, Aichi, Japan

⁵⁾Takeuchi Clinic, Aichi, Japan

⁶⁾Hayashi Clinic, Aichi, Japan

In this study, the efficacy of sitagliptin (Sita) was investigated in 627 patients with type 2 diabetes at 248 institutions in Nagoya City. The clinical laboratory findings were evaluated in patients treated with Sita at a daily dose of 50 mg, at the time of initiation and 3, 6, and 12 months after initiation. The mean HbA1c (NGSP) significantly decreased from 7.87 % to 7.13 %, and the mean fasting blood glucose significantly decreased from 157.80 mg/dL to 141.59 mg/dL at 12 months after starting the administration of Sita. The mean levels of triglycerides, LDL-C, ALT, and DBP significantly decreased, while uric acid and serum Cr significantly increased. No significant changes in the body weight or levels of insulin, AST, γ -GTP, HDL-C, or BUN were observed. The HbA1c values stratified by age, BMI, duration of diabetes, and concomitant medications indicated that the efficacy of Sita was comparable in each subgroup. Taken together, our results suggest that Sita is an oral hypoglycemic agent useful in a wide range of patients, including the elderly.

J. Japan Diab. Soc. 59(7): 489-493, 2016