

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中間報告

洪内科クリニック¹、わたなべ内科²、羽賀糖尿病内科³、松前内科医
院⁴、竹内クリニック⁵、林クリニック⁶

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
、名古屋市医師会

はじめに

本邦初のDPP-4阻害薬シタグリプチンは2009年12月に発売された。しかし、DPP-4阻害薬の日本人糖尿病患者における有効性・安全性に関するデータは少ないことから、実臨床における有用性を検討する目的で、名古屋市医師会を中心に観察研究を行うことに至った。

今回、名古屋市内248施設に受診中の2型糖尿病患者で、登録された1052症例のうち、12カ月以上投与され、データを回収できた、627例を対象に解析を行った。

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

- Sitagliptin Clinical Research study of Nagoya Medical Association -
SCRUM study

対象

日本人の2型糖尿病患者で以下の基準を満たす患者

選択基準

- (1) 年齢20歳以上 性別不問。
- (2) 2 型糖尿病患者(HbA1cが6.9%以上10.4%以下の患者。但し、投与開始前2 ヶ月以内の検査結果で判断可能とする。)
- (3) 食事・運動療法またはビグアナイド系薬,チアゾリジン系薬,SU 薬, α -グルコシダーゼ阻害薬,インスリン製剤投与を同一用量で4 週間以上継続している患者。

投与方法

患者から試験参加の同意を得た後,同意取得後2ヵ月以内にシタグリプチン50mg,1 日1 回投与を開始し,必要に応じて1 日1 回100mg へ用量を調節する。

評価項目

主要評価項目: 投与開始時(0)から開始3ヵ月後のHbA1c変化量.

副評価項目: 投与開始6,12ヵ月後のHbA1c 値変化量.投与開始 3,6,12ヵ月後の空腹時血糖値変化量.HOMA- β .体重.血中脂質(HDL,LDL,TG).

安全性(臨床検査値,有害事象)

患者背景 1

全体	627 例
性別 (男/女)	354/273
平均年齢 (歳)	66.3±10.6
罹病期間 (年)	7.78±6.33
現在喫煙有り n (%)	132 (21.1%)
現在飲酒有り n (%)	262 (41.8%)
合併症あり	514 (82.0%)
高血圧症	382 (60.9%)
脂質異常症	324 (51.7%)
高尿酸血症	38 (6.1%)
糖尿病性網膜症	7 (1.1%)
閉塞性動脈硬化症	13 (2.1%)
腎疾患	19 (3.0%)
肝疾患	47 (7.5%)
心筋梗塞	11 (1.8%)
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%)

患者背景 2

項目	n	検査値
HbA1c (%)	627	7.87±0.82
体重 (kg)	604	63.74±12.66
BMI (kg/m ²)	599	24.94±3.84
空腹時血糖 (mg/dL)	371	161.07±51.35
インスリン値 (μU/mL)	373	8.53±6.36
HOMA-β	245	38.43±53.58
HOMA-IR	245	3.25±3.31
sBP (mmHg)	612	136.07±17.36
dBP (mmHg)	612	76.29±11.36
中性脂肪 (mg/dL)	609	170.45±108.45
HDL-C (mg/dL)	604	55.30±23.01
LDL-C (mg/dL)	601	119.52±33.76
AST (IU/L)	609	26.59±18.87
ALT (IU/L)	609	29.27±24.42
γ-GTP (IU/L)	599	49.00±61.41
BUN (mg/dL)	594	15.95±4.41
尿酸 (mg/dL)	604	4.98±1.32
血清Cr (mg/dL)	602	0.73±0.19

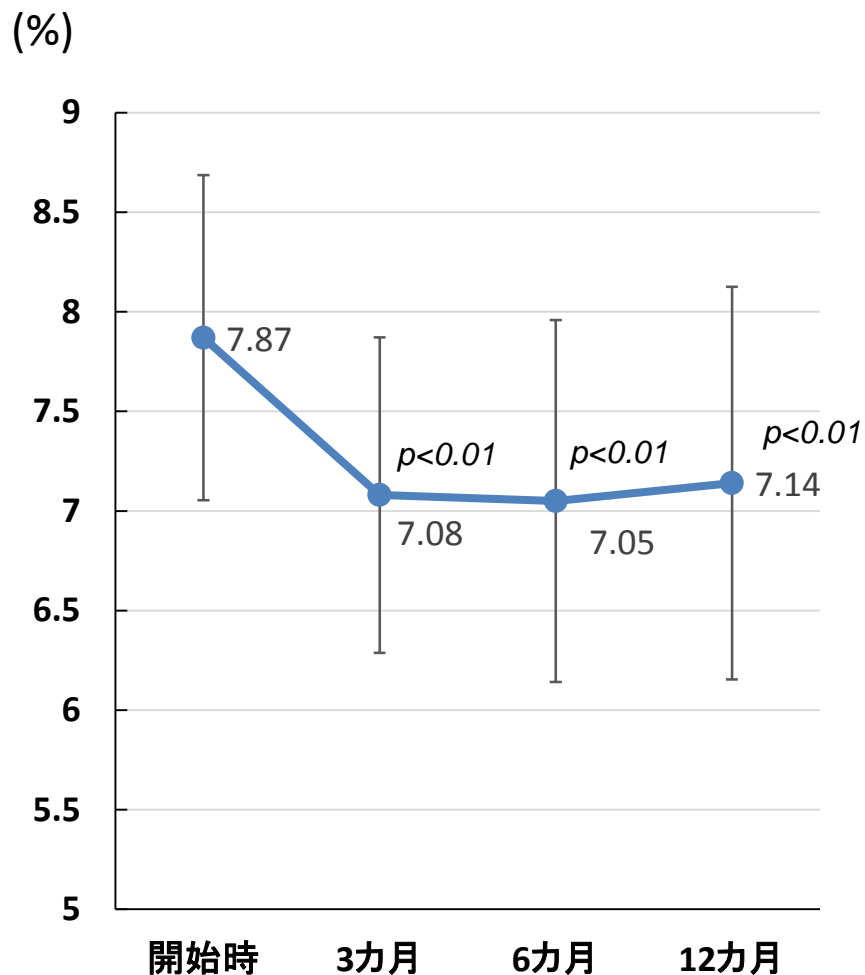
併用薬

(重複あり)

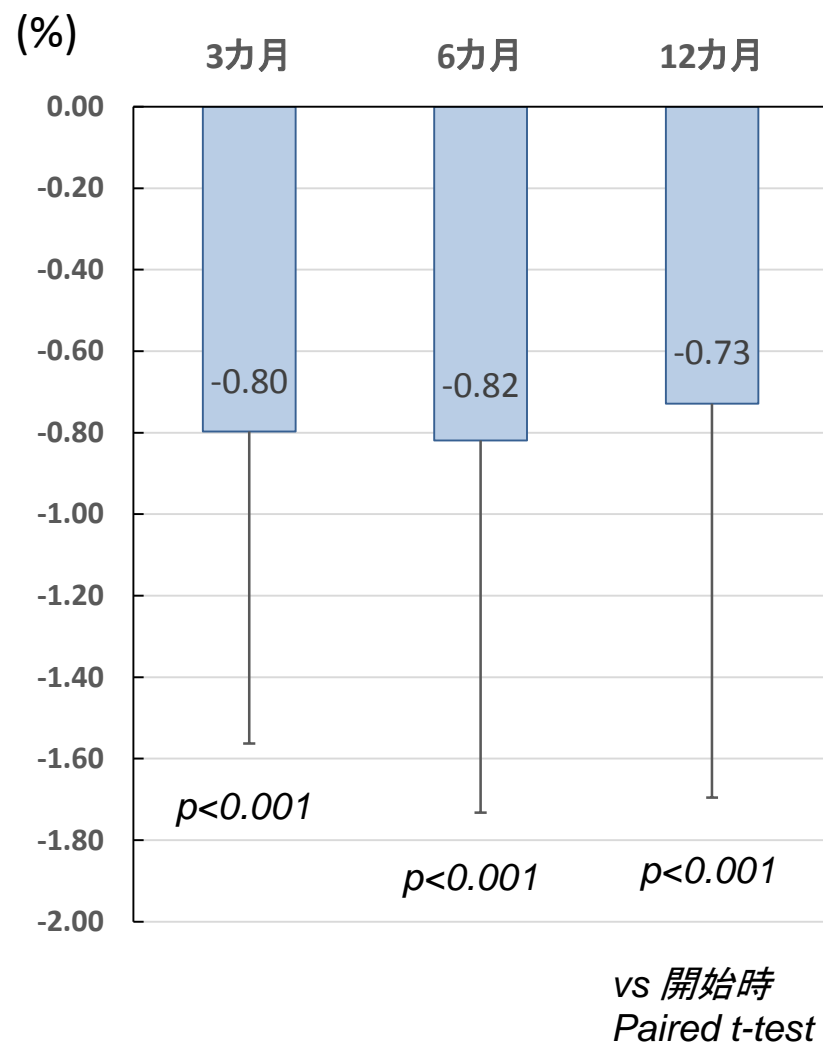
併用薬	例数
なし(シタグリプチン単独)	306 (48.8%)
スルホニル尿素(SU)薬	170 (27.1%)
ビグアナイド薬	105 (16.7%)
チアゾリジン薬	90 (14.4%)
α -グルコシダーゼ阻害薬	89 (14.2%)
インスリン	4 (0.6%)

HbA1c (全体: n=627)

HbA1c(%)推移



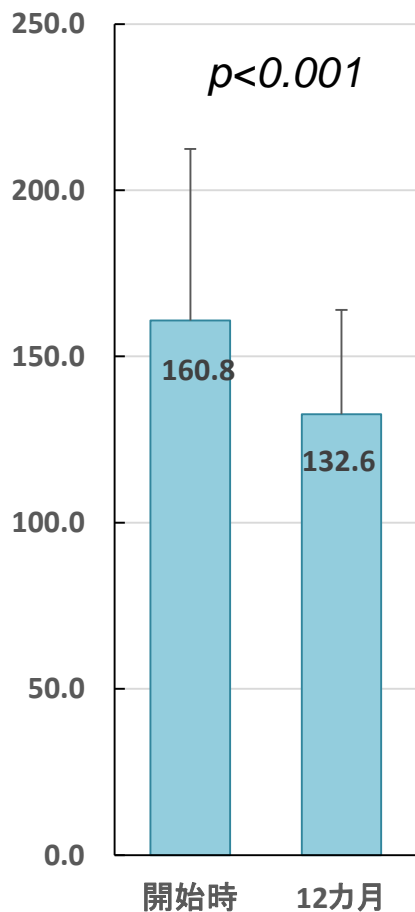
開始時HbA1c(%)別変化量



空腹時血糖・血中インスリン値・HOMA- β ・HOMA-IR

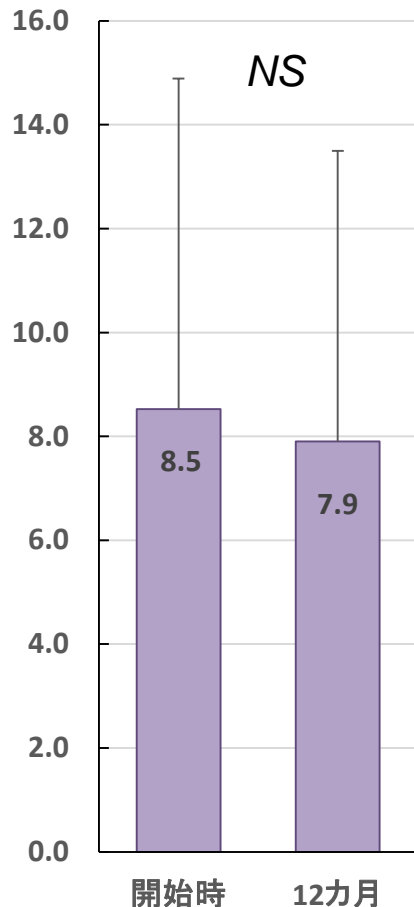
空腹時血糖 (n=318)

(mg/dL)

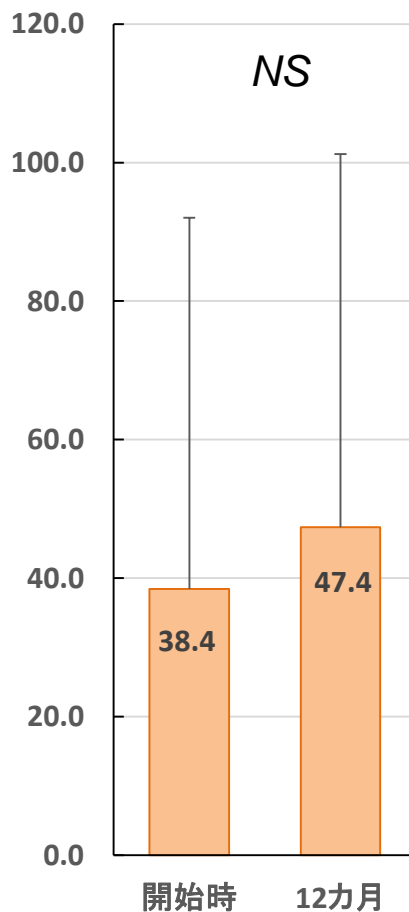


インスリン値 (n=213)

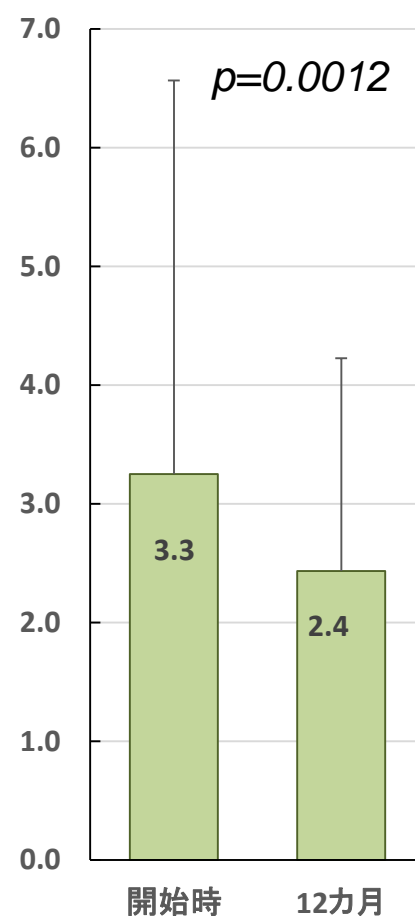
(μ U/mL)



HOMA- β (n=207)



HOMA-IR (n=207)



vs 開始時, Paired t-test

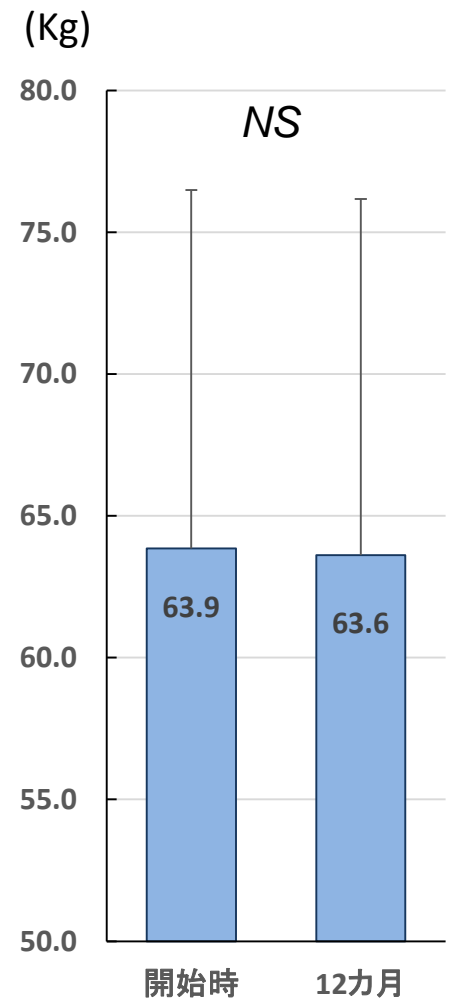
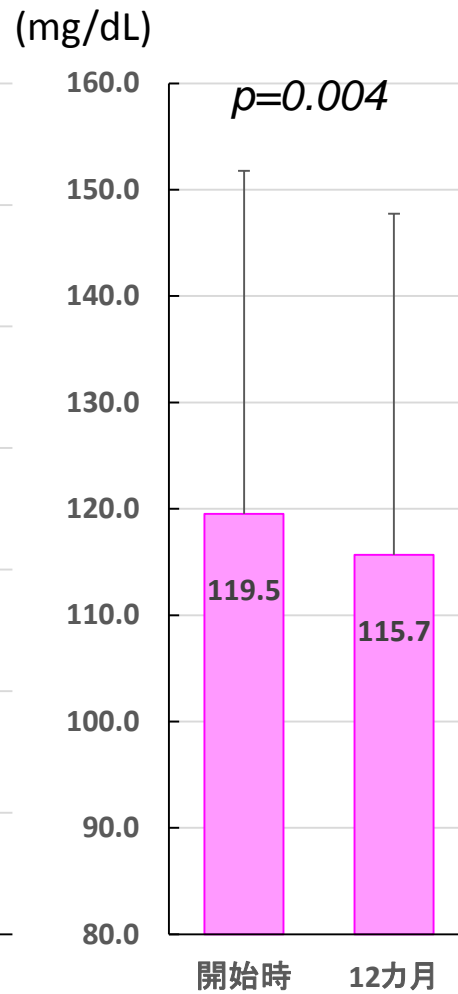
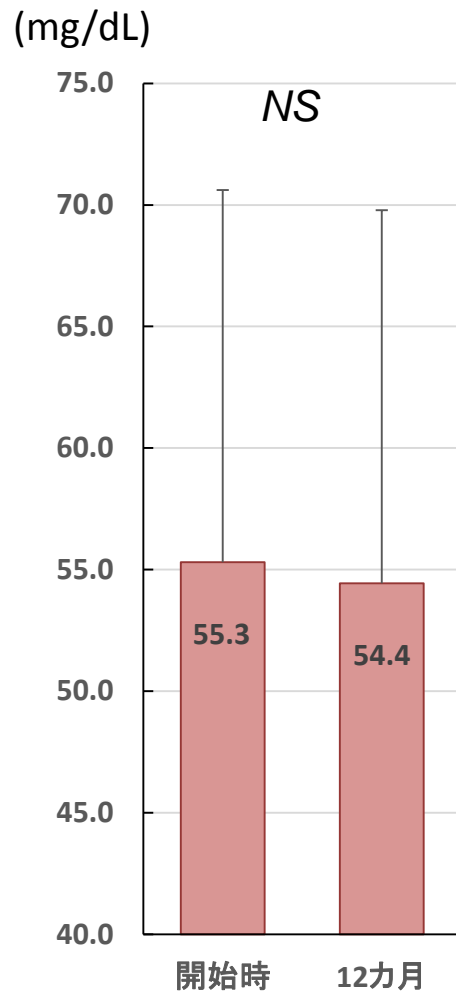
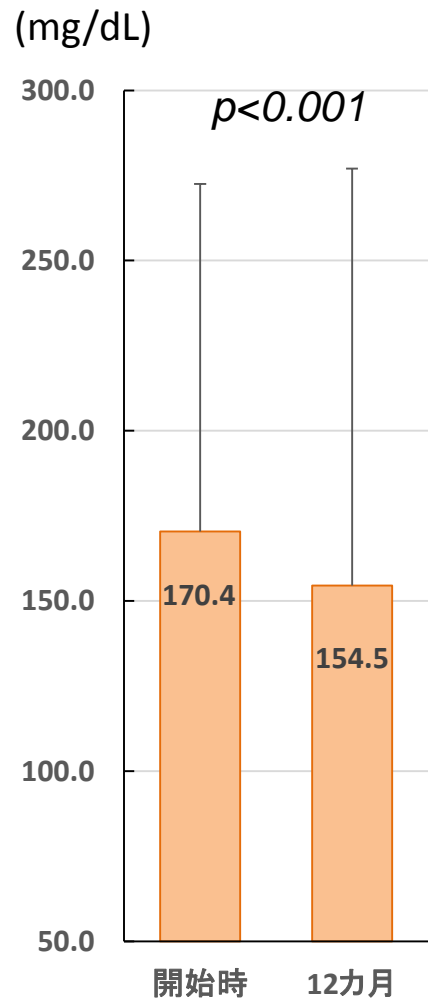
脂質・体重

中性脂肪 (n=586)

HDL-C (n=584)

LDL-C (n=584)

体重 (n=591)



vs 開始時, Paired t-test

各種パラメーター

paired t-test

	n	開始時	12カ月	p値
sBP (mmHg)	602	136.07±17.36	135.08±16.66	p=0.097
dBP (mmHg)	602	76.29±11.36	75.14±10.47	p=0.008
AST (IU/L)	592	26.59±18.87	25.56±16.49	p=0.125
ALT (IU/L)	592	29.72±24.42	26.64±20.51	p<0.001
γ-GTP (IU/L)	585	49.00±61.41	47.89±57.35	p=0.588
BUN (mg/dL)	578	15.95±4.41	16.36±4.55	p=0.190
尿酸 (mg/dL)	588	4.98±1.32	5.56±1.31	p=0.004
血清Cr (mg/dL)	581	0.73±0.19	0.76±0.20	p<0.001

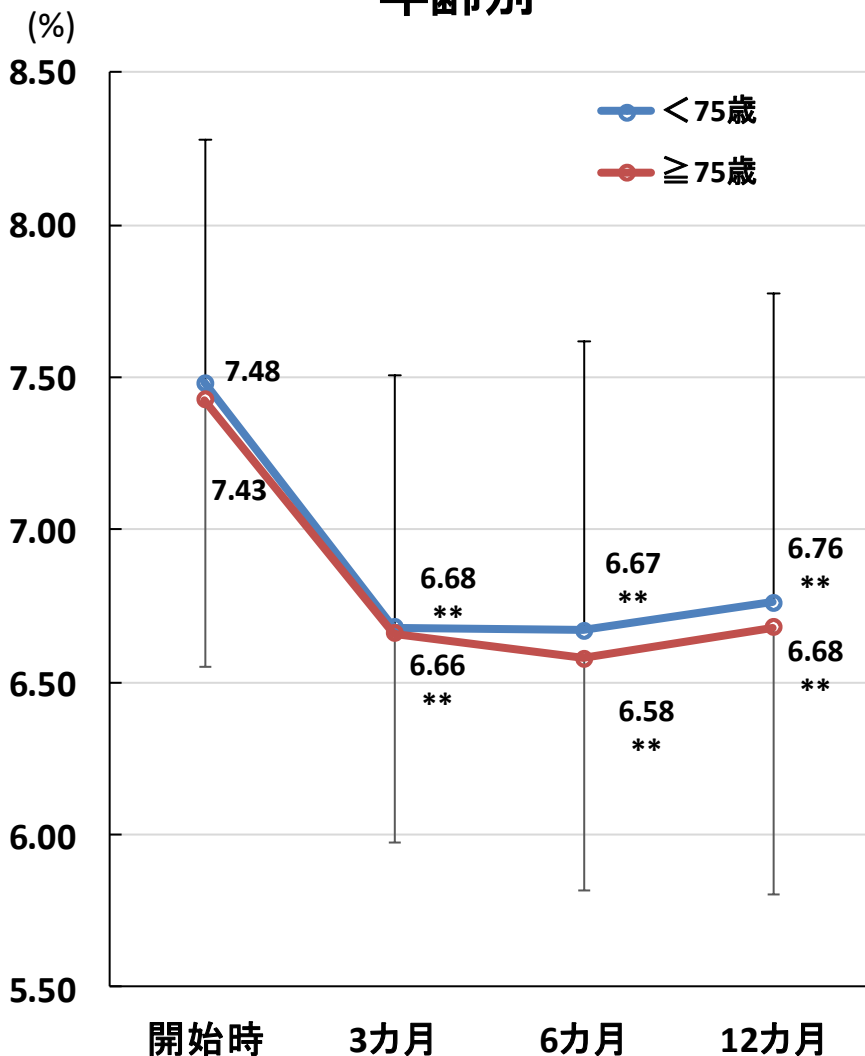
副作用(因果関係有りおよび不明)

12例 (18件)、 副作用の程度; 軽度:中等度:重度=15:3:0

副作用: 便秘 (5件)、AST上昇・ALT上昇・γ-GTP上昇 (各2例)、
クレチニン上昇・高トリグリセライド血症・掻痒・浮腫・咽頭炎・
十二指腸潰瘍・貧血 (各1例)

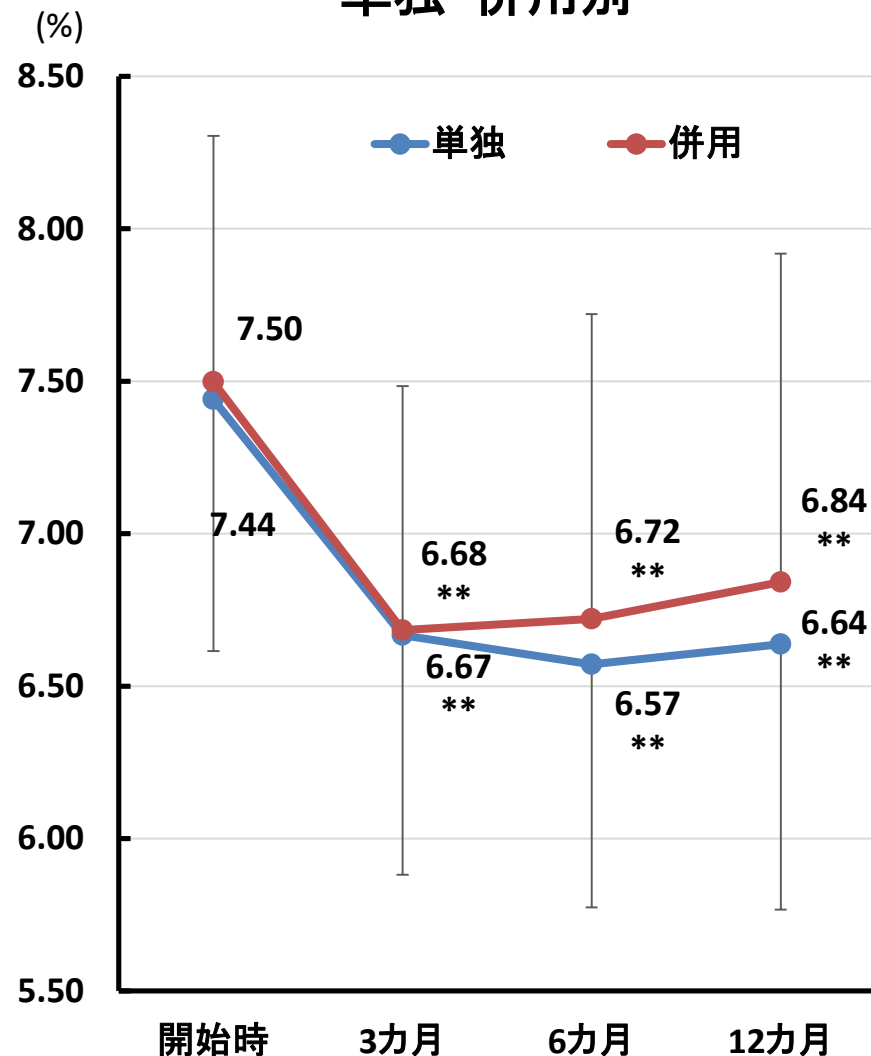
HbA1c (背景別解析)

年齢別



** : $p < 0.01$,
vs 開始時, Dunnett

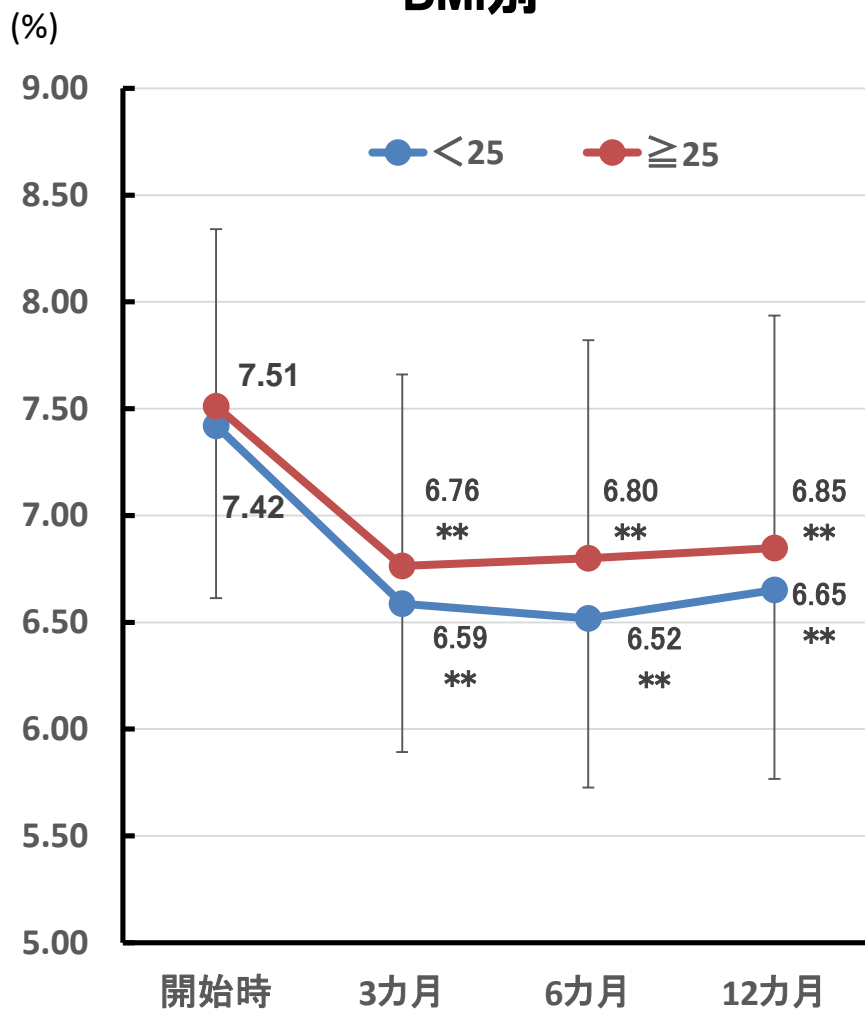
単独・併用別



** : $p < 0.01$,
vs 開始時, Dunnett

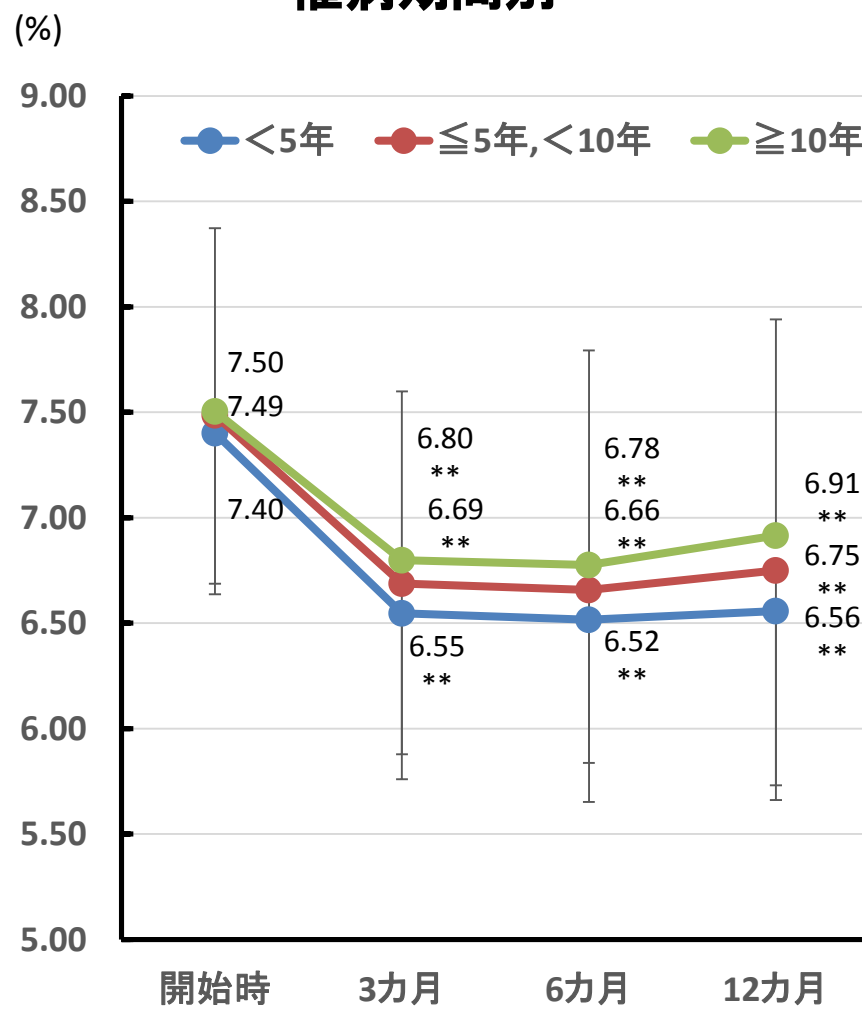
HbA1c (背景別解析)

BMI別



** : $p < 0.01$,
vs 開始時, Dunnett

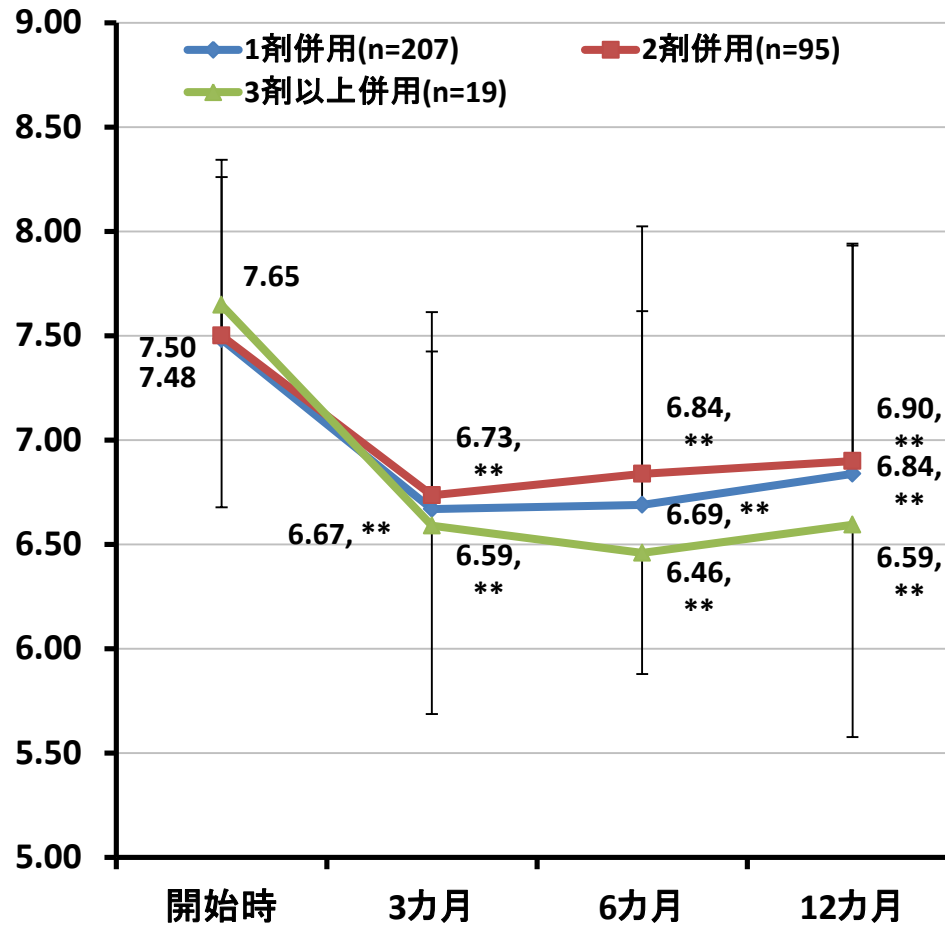
罹病期間別



** : $p < 0.01$,
vs 開始時, Dunnett

HbA1c (背景別解析)

併用薬剤数別



** : $p < 0.01$,
vs 開始時, Dunnett

各種パラメーター(年齢別)

paired t-test

検査値	<75歳			75歳≤			P値	
	n	開始時	12カ月	n	開始時	12カ月	<75歳	75歳≤
sBP (mmHg)	440	135.07 ±17.31	133.14 ±17.34	142	135.80 ±16.12	133.76 ±16.31	p=0.013	p=0.117
dBP (mmHg)	438	77.76 ±11.49	75.85 ±10.90	142	72.39 ±10.46	71.04 ±9.71	p<0.001	p=0.099
中性脂肪 (mg/dL)	424	180.90 ±12.36	166.62 ±14.00	142	162.25 ±104.38	148.77 ±105.05	p=0.021	p=0.033
HDL-C (mg/dL)	421	55.02 ±25.22	53.59 ±14.74	142	55.36 ±14.58	54.31 ±13.89	p=0.188	p=0.123
LDL-C (mg/dL)	417	121.35 ±34.03	115.18 ±29.41	141	116.28 ±28.88	112.47 ±25.87	p<0.001	p=0.039
AST (IU/L)	423	26.81 ±23.36	24.35 ±12.31	142	27.17 ±14.73	25.48 ±11.84	p=0.015	p=0.025
ALT (IU/L)	423	30.91 ±25.76	27.30 ±19.11	142	24.68 ±16.44	22.15 ±13.95	p<0.001	p=0.002
γ-GTP (IU/L)	420	55.45 ±68.59	50.87 ±68.44	141	36.57 ±31.53	33.12 ±26.39	p=0.002	p=0.04
BUN (mg/dL)	403	15.59 ±4.28	15.57 ±3.95	140	17.36 ±5.42	17.86 ±5.72	p=0.907	p=0.139
尿酸 (mg/dL)	418	4.90 ±1.22	5.23 ±1.28	139	5.06 ±1.46	5.42 ±1.48	p<0.001	p<0.001
血清Cr (mg/dL)	416	0.72 ±0.19	0.75 ±0.19	140	0.75 ±0.22	0.79 ±0.24	p<0.001	p<0.001

副作用: < 75歳: 9例(11件), ≥ 75歳: 3例(7件)

まとめ

1. シタグリプチンは年齢、BMI、罹病期間、併用薬の有無、併用薬数を問わず幅広い患者で、投与3カ月までに速やかにHbA1cの低下を示し、その後も安全にかつ安定した血糖コントロールを示した。
2. シタグリプチンは75歳以上の高齢者糖尿病患者に対しても、シタグリプチンは安全に使用できることが示唆された。
3. シタグリプチン単独投与でも安全で、良好な血糖コントロールが期待できることが示唆された。

結論

今回の検討から、シタグリプチンは高齢者をはじめとする幅広い患者に対して、有用な治療薬であり、糖尿病の第一選択薬としても使用できる可能性を示したものと考える。