

日本人2型糖尿病患者における,
グリメピリドからシタグリプチンへの切り替えによる
血糖コントロールへの影響に関する検討

林 功・光井 絵理・森川 侑佳・佐々木周伍
山本 裕一・五郎川伸一・山本 恒彦・長谷川吉昭
佐藤 智己・貞廣 克彦・福井 威志・篠崎 一哉
中田 信輔・渡辺 伸明・橋本 創・長尾 和宏
久保田 稔

医学と薬学 別刷 Vol. 67 No. 3 2012

Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science (Jpn J Med Pharm Sci)

自然科学社
Tel 03-3234-4121

日本人2型糖尿病患者における, グリメピリドからシタグリプチンへの切り替えによる 血糖コントロールへの影響に関する検討

林 功¹⁾・光井 絵理¹⁾・森川 侑佳¹⁾・佐々木周伍¹⁾
山本 裕一¹⁾・五郎川伸一¹⁾・山本 恒彦¹⁾・長谷川吉昭²⁾
佐藤 智己³⁾・貞廣 克彦³⁾・福井 威志⁴⁾・篠崎 一哉⁵⁾
中田 信輔⁶⁾・渡辺 伸明⁶⁾・橋本 創⁷⁾・長尾 和宏⁸⁾
久保田 稔⁹⁾

はじめに

日本人では、肥満が少なく欧米人と比べインスリン分泌能が低下していることが報告されていることから¹⁾²⁾、日本人2型糖尿病では欧米人のそれと比べインスリン抵抗性の関与が低いと考えられる。そのことが関係してか、日本人2型糖尿病に対する経口血糖降下薬の治療では、スルホニルウレア薬 (SU 薬) が多く使用されてきた³⁾。

近年、新規糖尿病治療薬として DPP-4 阻害薬が注目されている。DPP-4 阻害薬はインクレチンである GLP-1 や GIP の分解を抑制し、血中濃度を上昇、維持させることで、血糖値依存的にインスリン分泌を促進し、さらにグルカゴン分泌も抑制することで血糖コントロールする薬剤である⁴⁾。日本人2型糖尿病患者を対象

にした臨床試験では、プラセボ群と比較して HbA1c で約 1.0% の低下を示すことが報告されている⁵⁾。一方、他の経口血糖降下薬との比較は、 α -グルコシダーゼ阻害薬ボグリボースを対照にした臨床試験⁶⁾が実施されているのみで、SU 薬との比較試験の報告はない。今回、SU 薬グリメピリド (2.0 mg/日以下の用量で使用) から DPP-4 阻害薬シタグリプチンへ切り替えを行い、切り替え前後での血糖コントロールに対する影響を比較検討することを目的に行った。

I. 対象と方法

1. 対象

各医療機関を定期的に受診し、グリメピリドを 2.0 mg/日以下の用量で投与され、HbA1c が 8.0% 未満で安定している 2 型糖尿病患者。

1) 関西労災病院糖尿病代謝内科 2) はせがわ内科 3) 市立伊丹病院糖尿病内科 4) 福井内科医院
5) しのぎき医院 6) 渡辺内科クリニック 7) 長尾クリニック 8) 園田病院外科 9) 関西学院大学社会学部

Effect of sitagliptin switched from glimepiride on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes
Isao Hayashi et al Division of Endocrinology and Metabolism Department of Internal Medicine, Kansai Rosai Hospital

Key words : シタグリプチン, DPP-4 阻害薬, グリメピリド, HbA1c

Table 1 患者背景 (全体)

症例数 (男/女)	54 (34/20)
年齢 (歳)	61.6±9.6
罹病期間 (年)	8.7±7.4
BMI (kg/m ²)	25.8±4.5
HbA1c (%)	6.8±0.65
総コレステロール	195.9±37.1
収縮期血圧 (mmHg)	128.9±12.4
拡張期血圧 (mmHg)	74.4±12.9
糖尿病家族歴あり	6例
飲酒あり	12例
喫煙あり	8例

ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬が併用されている場合は可とした。なお、75歳以上の高齢者、中等度以上の腎機能低下例、すでにDPP阻害薬が投与されている患者、高度の合併症があり主治医の判断により本研究への参加が不適切と判断される患者は除外した。

2. 方 法

2010年5月から2011年3月までの間に上記の条件を満たし、本研究について同意が得られた患者に対して、約2カ月間の観察期間を設けた後、原則グリメピリドからシタグリブチン50mgに切り替え、3カ月後まで経過を観察した。なお、グリメピリド以外の治療薬の変更はない

ものとした。評価項目はHbA1c値、空腹時血糖値および体重とし、切り替え2カ月前、切り替え直前、切り替え1カ月後、3カ月後に測定した。途中HbA1cが8.0%を超えた場合は、脱落例とし速やかに他経口血糖降下薬の追加投与あるいは他治療への切り替を行った。

主評価項目は、切り替え後3カ月間のHbA1cの推移とし、副次的評価項目は3カ月間の空腹時血糖値、体重の推移および投与前後のHbA1c 6.5%未満あるいはHbA1c 7.0%未満の割合とした。

切り替え前後でのHbA1c値および空腹時血糖値の経過に関しては、対応のあるt検定を用い、切り替え前後でのHbA1c 6.5%未満あるいはHbA1c 7.0%未満の割合の比較はMcNemarを用いて行った。いずれの場合も、p値が0.05未満を有意な変化と判定した。なお、HbA1cはJDS値で標記した。

II. 結 果

1. 患者背景

全体の患者背景をTable 1に示す。対象患者は54例 (男/女:34/20) で、平均年齢は61.6±9.6歳、推定の糖尿病罹病期間は8.7±7.4年であった。切り替え前のグリメピリドの用量は0.5mg/日が16例 (0.5mg群)、1.0mg/日が

Table 2 患者背景 (切り替え前グリベンクラミド投与量別)

	0.5 mg 群 (n=16)	1.0 mg 群 (n=25)	2.0 mg 群 (n=13)	検定
性別 (男/女)	9/7	16/9	9/4	0.879 ¹⁾
年齢 (歳)	59.9±11.5	63.5±9.6	60.2±6.9	0.189 ²⁾
体重 (kg)	67.9±15.7	66.9±12.3	66.9±14.5	0.973 ²⁾
BMI (kg/m ²)	26.0±5.1	25.9±4.1	25.5±4.9	0.959 ²⁾
罹病期間 (年)	9.1±6.6	10.0±8.5	5.0±4.4	0.231 ²⁾
HbA1c	6.6±0.8	6.8±0.6	6.8±0.7	0.189 ²⁾
収縮期血圧 (mmHg)	128.1±8.6	129.9±13.3	127.9±15	0.88 ²⁾
拡張期血圧 (mmHg)	77.1±15	71.4±15.8	76.4±12	0.374 ²⁾
糖尿病家族歴あり	1 (n=11)	2 (n=14)	3 (n=7)	0.171 ¹⁾

Mean±SD, ¹⁾: χ^2 test, ²⁾: ANOVA

Table 3 併用薬 (切り替え前グリベンクラミド投与量別)

併用薬	例数		
	0.5 mg 群 (n=16)	1.0 mg 群 (n=25)	2.0 mg 群 (n=13)
血圧降下薬	7	19	10
脂質降下薬	6	11	8
経口血糖降下薬			
メトホルミン 250 mg/日	0	1	0
500 mg/日	5	3	2
750 mg/日	4	3	3
1000 mg/日	1	1	1
ブホルミン 150 mg/日	0	1	0
α GI	0	1	2
ピオグリタゾン	0	2	1
なし	6	14	5

(重複回答あり)

25例 (1.0mg群)、2.0mg/日が13例 (2.0mg群)であった。グリメピリド投与量別の患者背景をTable 2に示す。切り替え直前のHbA1c

値は、0.5mg群が6.6±0.8%、1.0mg群が6.8±0.6%、2.0mg群が6.8±0.7%で群間に有意差はなかった。併用薬はビグアナイド薬が最も多く、それぞれ0.5mg群:10例、1.0mg群:9例、2.0mg群:6例であり、グリメピリド単独で使用されていた症例は0.5mg群:6例、1.0mg群:14例、2.0mg群:5例であった (Table 3)。

全体の54症例のうち、1例は切り替え1カ月後でHbA1c 8.3% (1.0mg群)であったことから、切り替え前の治療に戻し、この時点で脱落とした。また、1例 (1.0mg群)については3カ月後のHbA1c等の測定ができず、欠損値とした。

2. 全体の血糖コントロール

全症例のHbA1c値の推移では、切り替え3カ月後で有意な (p=0.0117) 上昇を認めた (Fig. 1)。空腹時血糖では、切り替え1カ月後、3カ月後で上昇が認められ、切り替え直前と3カ月後の間に有意差 (p<0.05) を認めた (Fig. 1)。HbA1c 6.5%未満あるいはHbA1c 7.0%未満の割合はそれぞれ30.2%→24.5%、54.7%→41.5%に低下したが有意ではなかった (Fig. 4)。

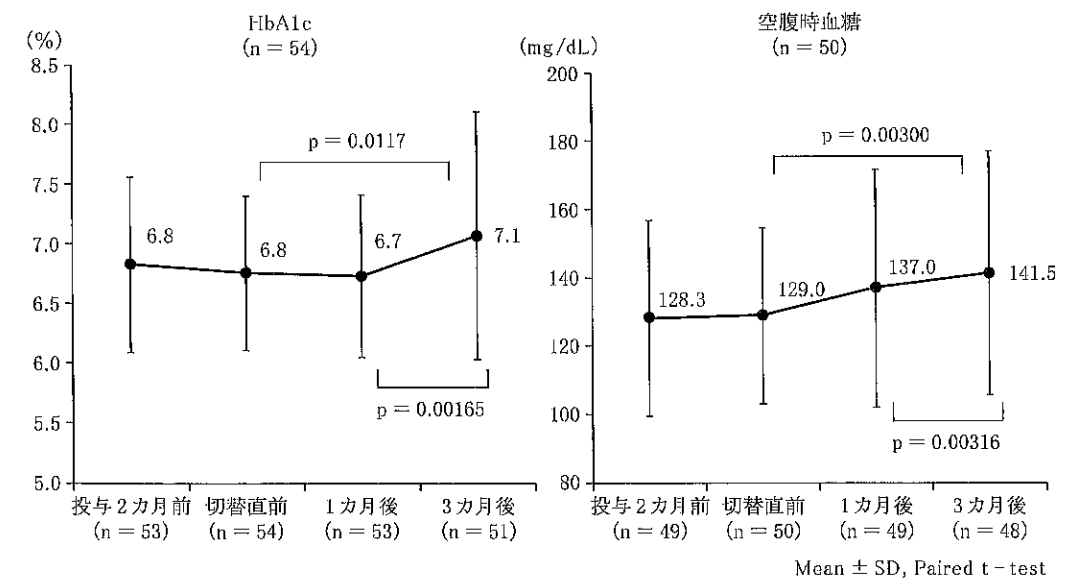


Fig. 1 HbA1cと空腹時血糖の推移

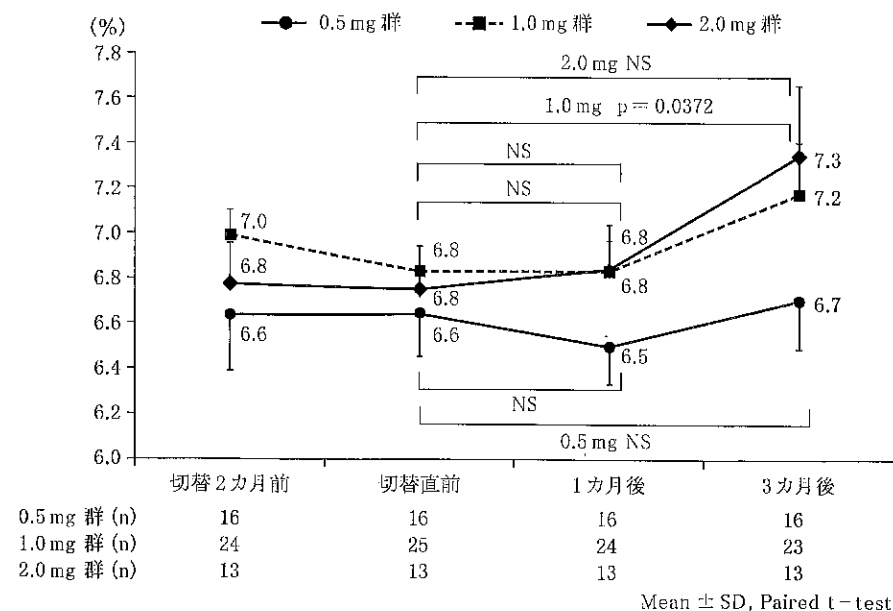


Fig. 2 切り替え前グリメピリド投与量別 HbA1c の推移

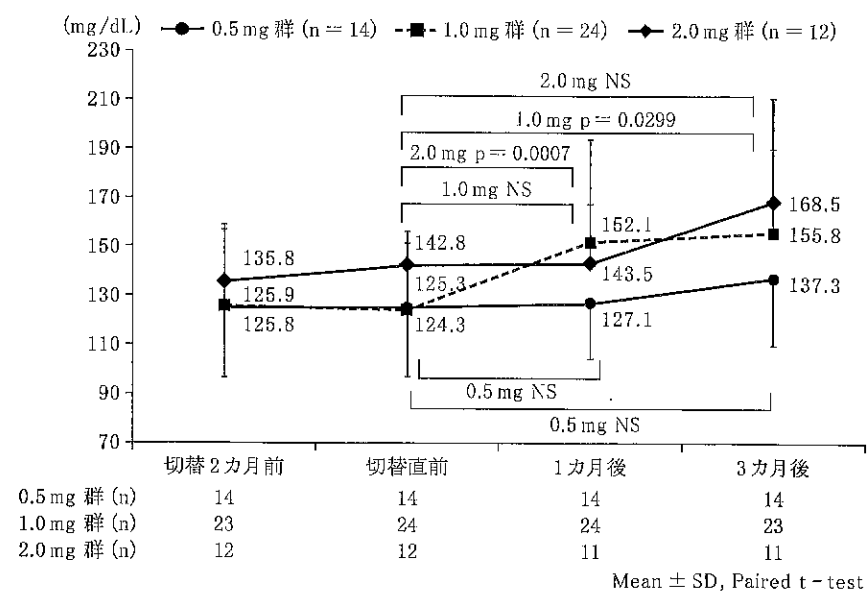


Fig. 3 切り替え前グリメピリド投与量別の空腹時血糖値の推移

3. グリメピリド用量別の血糖コントロール
グリメピリド用量別の HbA1c 値の推移を Fig. 2 に、空腹時血糖値の推移を Fig. 3 に示す。グリメピリド 0.5 mg からの切り替え (0.5 mg 群) では、切り替え直前と比べ 1 カ月後および

3 カ月後で HbA1c 値の変化はなかった。空腹時血糖値については切り替え 3 カ月後に上昇を示したが、有意ではなかった。1.0 mg からの切り替え (1.0 mg 群) では、切り替え直前から 3 カ月後には HbA1c が 6.8% から 7.2% へと有

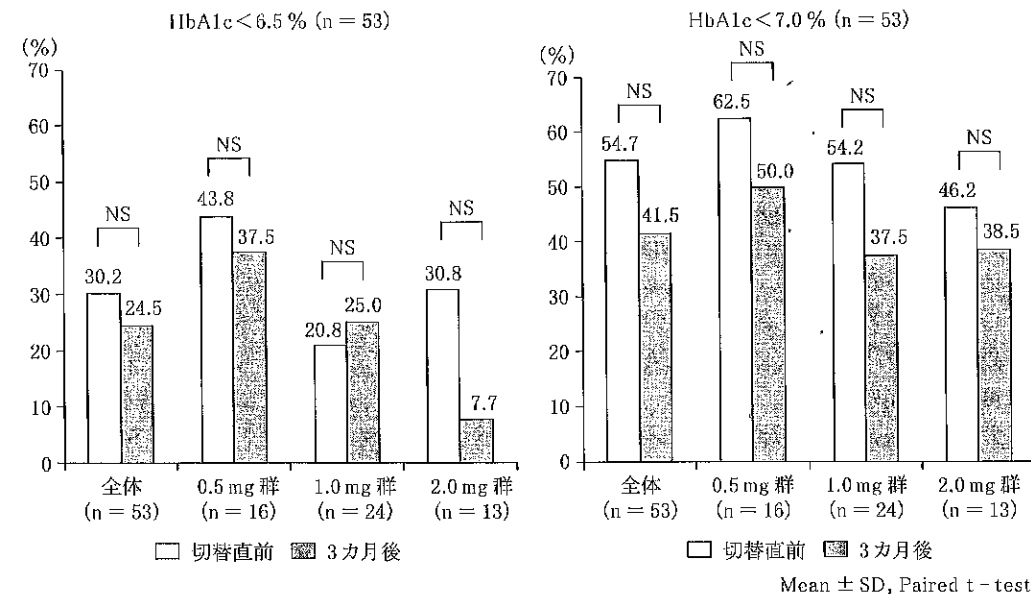


Fig. 4 切り替え前後での HbA1c 6.5 未満、7.0% 未満の割合

意 ($p=0.0372$) な上昇を示した。空腹時血糖値では、切り替え 1 カ月後、3 カ月後ともに切り替え直前と比べ有意な上昇を示していた ($p=0.0007$, $p=0.0299$)。2.0 mg からの切り替え (2.0 mg 群) では、切り替え直前から 3 カ月後には HbA1c が 6.8% から 7.2% へと上昇を示した。空腹時血糖値では、切り替え 3 カ月後に切り替え直前と比べ上昇していた。

用量別の HbA1c 6.5% 未満および 7.0% 未満の割合の推移を Fig. 4 に示した。いずれの場合において、切り替え直前と 3 カ月後では有意な変化はなかったが、2.0 mg 群において 6.5% 未満の割合が 30.8% から 7.7% へと低下していた。

切り替え前後での体重への影響は、全体および各群別ともに体重の増加は認められなかった。有害事象として、胆のう炎が 1 例認められたが、シタグリプチンとの因果関係は低いと考えられた。また、介助が必要となる重篤な低血糖症については、認められなかった。

III. 考 察

経口血糖降下薬の中で SU 薬は最もインスリ

ン分泌促進能が強く、血糖降下作用も強いことから、臨床的に広く使用されている。しかしながら、低血糖症を起こしやすく、体重増加をきたしやすいなどの問題点も指摘されている⁷⁾。また、SU 薬の長期投与による 2 次無効が起こりやすいことが指摘されており⁸⁾、その原因として SU 薬による持続的刺激による膵β細胞の疲弊が生じるとの仮説も考えられている⁹⁾。

シタグリプチンは 1 日 1 回の投与で、空腹時血糖および食後血糖を改善する作用がある。また、単独投与であれば低血糖症を起こしにくく、体重には影響しないことが知られている⁴⁾。さらには、STZ 糖尿病マウスを用いた実験ではシタグリプチンによる膵島保護効果が報告されている¹⁰⁾。長期的な安全性については不明であるが、シタグリプチンは比較的安全で使いやすい薬剤と思われることから、糖尿病の発症早期からシタグリプチン単独で使用することも有用と考えられる。

今回、グリメピリドを 2.0 mg/日以下の用量で治療を受けていた患者に対して、シタグリプチンへ切り替えを行い、その後の血糖コントロールへの影響を、HbA1c への影響を中心に

検討を行った。0.5 mg 群では切り替え 3 カ月後には HbA1c で 0.1% の上昇が認められたが、臨床上問題となる変化ではないと判断した。1.0 mg 群では切り替え 3 カ月後では HbA1c で 0.4% の上昇が認められ、有意であった。2.0 mg 群では HbA1c で 0.5% の上昇が認められ、1.0 mg と同等以上であったが有意ではなかった。このことは、例数の違いによるものと考えられることから、少なくともグリメピリド 1.0 mg/日以上からの切り替えでは、HbA1c が悪化する可能性が示唆された。

日本人 2 型糖尿病患者を対象にしたシタグリプチンと SU 薬との比較試験の報告はないものの、シタグリプチンの HbA1c の低下の程度を考えると、SU 薬低用量使用時と同等かあるいはやや劣ることは想像できる。海外においては、SU 薬未使用の患者を対象に、SU 薬グリピザイド（本邦未発売）との比較臨床試験が実施され、シタグリプチンの非劣性が証明されている¹¹⁾。今回の結果では、グリメピリド 0.5 mg/日からの切り替えでは、HbA1c の変動は少なく 1.0 mg/日以上では HbA1c の悪化が認められたことから、シタグリプチン 50 mg とグリメピリド 0.5 mg/日は HbA1c に対しては同程度の効果があると考えられ、このことは海外での報告と大きく矛盾するものではないと思われた。

切り替え後 HbA1c の上昇が認められた 1.0 mg 群、2.0 mg 群の患者の中にも、HbA1c が上昇しなかった患者は 37 例中 13 例（1.0 mg 群：9/24, 2.0 mg 群：4/13）であった。1.0 mg 群と 2.0 mg 群において切り替え後 HbA1c が上昇した症例と上昇しなかった症例との間で患者背景の違いを比較したが、統計学的に有意であった項目は認めなかった。今回の検討では、実臨床下での観察研究であることから、SU 薬の使用期間や SU 薬投与中の血糖コントロールの推移に関しては特に規定をしていない。したがって、膵β細胞の状態には患者間で差があると思われる。SU 薬は糖尿病と診断された早期の患者や空腹時 C-ペプチド値が保たれている患者などで著効を示しやすいとの指摘があ

る¹²⁾¹³⁾。DPP-4 阻害薬では、どのような背景の患者で著効を示しやすいのかは明らかにされていない。膵β細胞機能との関係も含め、患者背景と切り替え後の血糖コントロールとの関係については、今後の検討を要する。

糖尿病の合併症の発症や進展を防止するには、血糖コントロールが重要である。中でも、食後高血糖と大血管障害の発症・進展に関わっており、心血管イベントの発症リスクを高めることが、大規模な疫学調査により示されている¹⁴⁾¹⁵⁾。したがって、糖尿病合併症の予防の点からも、空腹時血糖を抑制するのみならず、食後血糖の管理の重要性が指摘されている¹⁶⁾。今回の検討では、主に HbA1c を中心に血糖コントロールへの影響を評価したが、食後血糖への影響は評価していない。一般に、SU 薬は空腹時血糖を下げる効果が高いことが知られている。これに対して、シタグリプチンは空腹時血糖に対する改善作用より食後血糖に対する改善作用のほうが大きいと考えられる。したがって、HbA1c への影響だけでは、どちらの薬剤がより良い血糖コントロールを目指す治療に適するの、一概に判断するのは難しく、食後血糖への影響も含め総合的に判断する必要がある。

文 献

- 1) Taniguchi A, Nakai Y, Fukushima M et al : Pathogenic factors responsible for glucose intolerance in patients with NIDDM. *Diabetes* 41 : 1540-1546, 1992.
- 2) DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate : beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37 : 667-687, 1988.
- 3) Arai K, Matoba K, Hirao K et al : Present status of sulfonylurea treatment for type 2 diabetes in Japan : second report of a cross-sectional survey of 15,652 patients. *Endocr J* 57 : 499-507, 2010.
- 4) Drucker DJ, Nauck MA : The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368 : 1696-1705, 2006.
- 5) Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K et al : Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl

peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 57 : 383-394, 2010.

- 6) Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T 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.
- 7) 日本糖尿病学会編 : 糖尿病治療ガイド 2010. 文光社, 東京, 2010.
- 8) Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* 8 : 201-203, 1994.
- 9) Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I et al : A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet* 361 : 301-307, 2003.
- 10) Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with sitagliptin (MK0431) prolongs islet graft survival in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 57 : 1331-1339, 2008.
- 11) Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L et al : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2
- diabetes inadequately controlled on metformin alone : a randomized, double-blind, non-inferiority trial : *Diabetes Obes Metab* 9 : 194-205, 2007.
- 12) Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB et al : Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 19 : 1194-1199, 1996.
- 13) Blaum CS, Velez L, Hiss RG et al : Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 20 : 7-11, 1997.
- 14) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al : 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.
- 15) DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161 : 397-405, 2001.
- 16) International Diabetes Federation : Guideline for Management of Postmeal Glucose. www.idf.org/guideline_postmeal (accessed March 2011).

*

*

*