

コントロール不十分な2型糖尿病症例に対し、 DPP-4阻害薬シタグリプチン追加投与が及ぼす 治療効果と患者満足度の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 内分泌代謝科

豊 島 秀 男

要 旨

糖尿病治療は、患者にとって効果を実感しにくく、治療は長期にわたり、さらに低血糖症状や血糖値のばらつき、体重増加などがみられると、それがQOL低下につながる。そのため、治療に対する患者の満足度を上げてQOLを保つことが臨床上重要であることから、今回、Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬シタグリプチンの治療満足度を検証した。食事・運動療法のみ、あるいはそれに糖尿病治療薬を投与してコントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とし、治療満足度と併せて Problem Area in Diabetes Survey (PAID)¹⁾を用いた患者アンケートを、シタグリプチン投与開始前と3カ月後に実施し、単施設オープンラベル前向き観察研究を行った。

治療満足度は、「食事療法を実行しやすくなった」と全体合算のスコアは有意に改善し、PAIDは、個々のスコアに有意な変化は認められなかったが、全体合算のスコアでは改善傾向がみられた。HbA1cは開始時 $7.82 \pm 0.70\%$ から、3カ月後 $7.18 \pm 0.54\%$ へと有意に低下し、12カ月後まで継続した。また、HbA1c 7%未達成率は、開始時 7.4%から3カ月後 40.7%、6カ月後 44.4%、12カ月後 48.1%へと有意に改善した。因果関係の否定できない有害事象3件は、いずれも軽度だった。

以上のことから、シタグリプチンは血糖降下作用の有用性が認められ、治療満足度を改善し、QOLを保つことが示唆された。

序 文

糖尿病は自覚症状が少ないため、治療効果を実感しにくいだけでなく、治療は長期にわたり、食事制限や合併症の心配が患者に負担を与える。そのため、自己管理ができない患者は、疾患知識はあるもののそれらに対する心理的負担が大きいと観察されている¹⁾。さらに糖尿病の血糖降下療法では、効果は十分でも、低血糖症状や血糖値のばらつき、体重増加などがみられることがあり、それが日常生活の質(QOL)の低下につながる。そうしたことから、糖尿病治療に対する患者の満足度を上げてQOLを保つことが重要となる。

この患者の満足度に関して、Ishiiらは薬物療法

での患者満足度調査を行い、経口糖尿病薬の5つの種類ごとの特徴によって満足度が異なることを報告している²⁾。一方、Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬シタグリプチンの治療満足度が投与3カ月後に有意に改善したこと³⁾や、他の糖尿病治療薬では、GLP-1アナログ製剤で満足度が改善したこと⁴⁾、およびインスリン治療群は、経口血糖降下薬群や食事療法単独群と比べ、心理的負担が高いこと⁵⁾、治療満足度が低いこと⁶⁾、QOLが低いこと⁷⁾などが報告されている。

糖尿病患者の治療中断には、治療満足度の低さも関連することや⁸⁾、治療満足度の改善は、治療コンプライアンスの向上につながるとの報告もあり⁹⁾、シタグリプチンの治療満足度を検証することは、わ

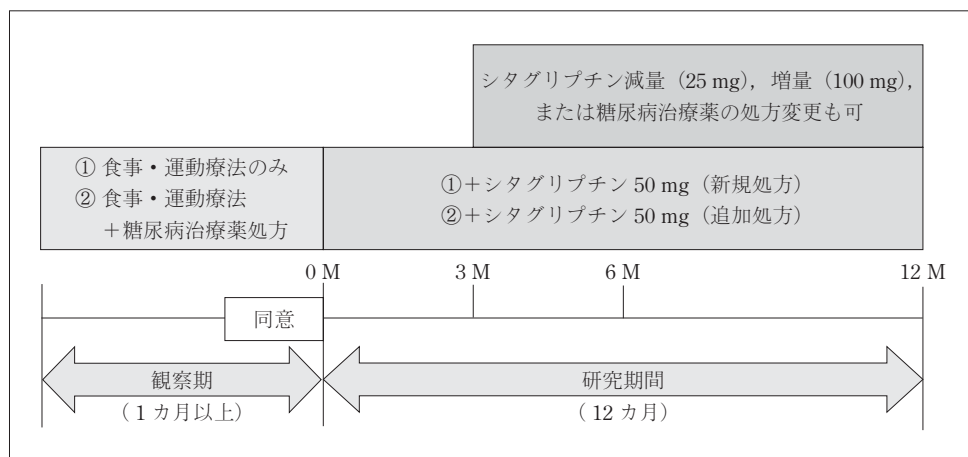


図1 研究のアウトライン

表1 患者背景 (n = 33)

背 景		n (%)	
男性比率		19 (57.6)	
平均年齢		61.9 ± 8.4 歳 (mean ± SD)	
高 齢 者 (65 歳以上)		14 (42.4)	
糖尿病罹病期間 (年)		12.6 ± 6.6 年 (mean ± SD)	
喫 煙 歴	な し	8 (24.2)	
	あ り	8 (24.2)	
	過去にあり	9 (27.3)	
	不 明	8 (24.2)	
飲酒習慣	な し	11 (33.3)	
	あ り	16 (48.5)	
	不 明	6 (18.2)	
合 併 症	糖尿病合併症	18 (54.5)	
	糖尿病性網膜症	8 (24.2)	
	糖尿病性腎症	10 (30.3)	
	糖尿病性神経障害	6 (18.2)	
既 往 歴	脳卒中	6 (18.2)	
	心疾患	7 (21.2)	
	高血圧	21 (63.6)	
	脂質異常症	28 (84.8)	
	高尿酸血症	2 (6.1)	
併 用 糖尿病薬	糖 尿 病 治療薬数	シタグリプチン単剤	3 (9.1)
		2 剤併用	16 (48.5)
		3 剤併用	12 (36.4)
		4 剤併用	1 (3.0)
		5 剤併用	1 (3.0)
	併用糖尿病治療薬の種類	ビグアナイド類	21 (63.6)
		スルホニル尿素類	18 (54.5)
		チアゾリジン誘導体	4 (12.1)
		α グルコシダーゼ阻害薬	1 (3.0)
		アルドース還元酵素阻害薬	3 (9.1)

表2 治療満足度アンケート項目

① 3カ月前と比べて、あなたは、あなたの現在の治療法にどの程度満足していますか？
5 4 3 2 1 大変満足 全く満足していない
② 3カ月前と比べて、体の調子が良くなったと感じることがどのくらいありますか？
5 4 3 2 1 ほとんどいつも 全くない
③ 3カ月前と比べて、食事療法を実行しやすくなったと実感することがどのくらいありますか？
5 4 3 2 1 ほとんどいつも 全くない
④ この治療法を他の糖尿病の方に勧めますか？
5 4 3 2 1 勧めます 絶対勧めません
⑤ 今後もこの治療法を続けていきたいですか？
5 4 3 2 1 続けていきたい 続けていきたくない

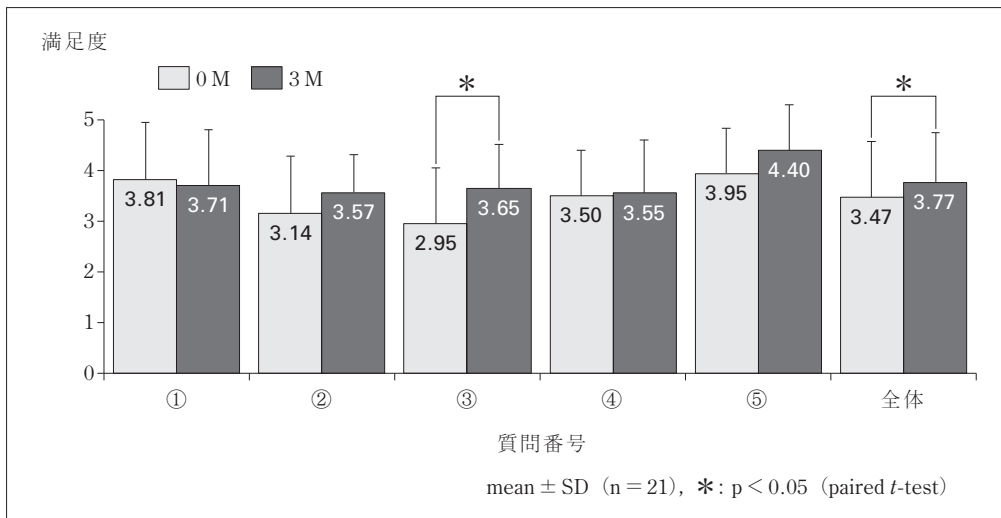


図2 治療満足度の変化

が国の糖尿病治療の発展に寄与するものであると考え、本研究を企画した。

今回は治療満足度アンケートと併せて、糖尿病およびその治療法の感情負担の大きさを測定する目的で作成された質問票である Problem Area in Diabetes Survey (PAID)¹⁾も用いた。

なお、本研究は、財団法人地域医学研究基金の研究助成を受けて実施した。

方 法

埼玉県内の当院内内分泌代謝科に外来通院中で、食事・運動療法のみ、あるいはそれに糖尿病治療薬を投与していて、コントロール不十分な2型糖尿病患者(HbA1c 6.9%以上9.4%未満)を対象とした。対象は、20歳以上75歳未満の男女とし、単施設オープンラベル前向き観察研究を行った。

対象患者に研究内容を説明し、文書で同意を得た

表3 PAID項目

① 治療目的が不明	⑪ 食べ物・食事への執着
② 糖尿病治療法がいや	⑫ 合併症が心配
③ こわい	⑬ 脱線に対する罪悪感・不安
④ 周囲からの不愉快な思い	⑭ 糖尿病の非受容
⑤ 食べ物・食事の剥奪	⑮ 医者への不満
⑥ ゆうつ	⑯ エネルギーの剥奪
⑦ 気持ち・感情と糖尿病の関連	⑰ 孤独感
⑧ 打ちのめされた	⑱ 友人・家族の非協力
⑨ 低血糖が心配	⑲ 合併症への対処
⑩ 糖尿病への腹立ち	⑳ 燃え尽き

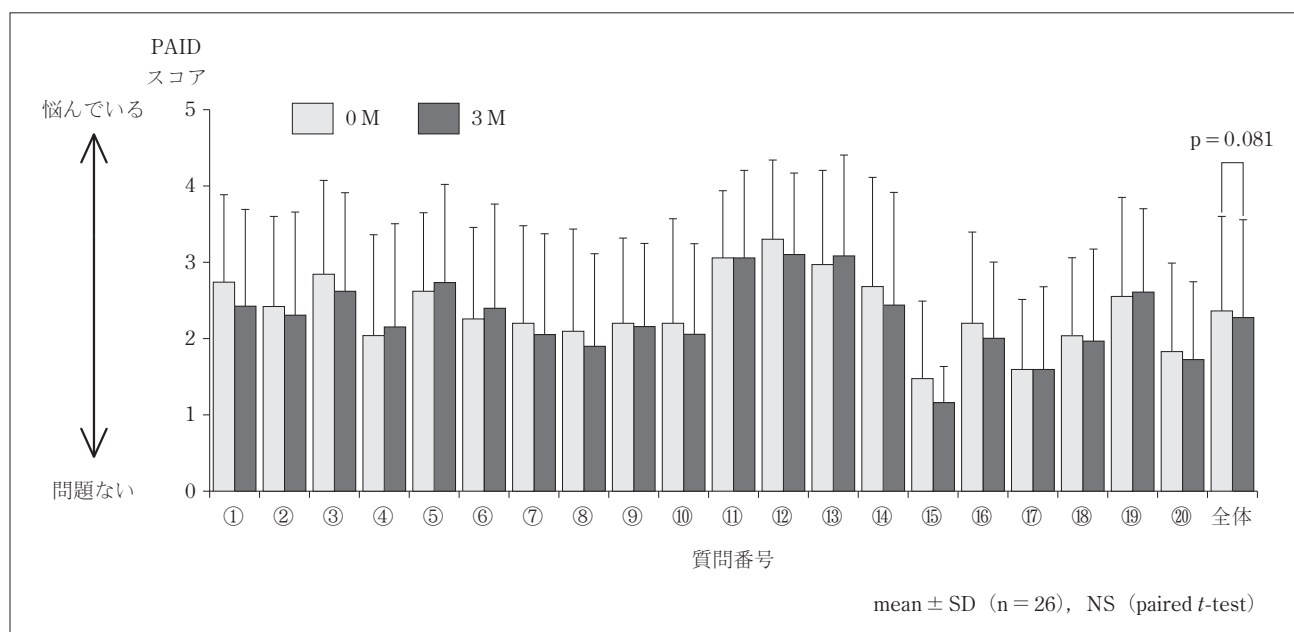


図3 PAIDスコアの変化

後、シタグリプチンによる治療を開始した。シタグリプチン投与開始から3カ月間は糖尿病治療薬を変更せず、3カ月以降は主治医の判断で、シタグリプチンの増減、または糖尿病治療薬の変更を可とした(図1)。また合併症治療薬は、研究期間中は可能な限り変更しないこととした。

治療満足度、PAIDの患者アンケートは、研究薬投与開始前と投与開始3カ月後に実施し、臨床検査は投与開始前と、3、6、12カ月後に実施した。

本文中のデータは症例数(割合)または平均値±標準偏差で示し、図表では開始時、3、6、12カ月後を0M、3M、6M、12Mで表示した。データの解析はSPSS-Statistics22を用いた。測定値、アンケートの変化量はPaired t-検定、HbA1c 7%未

満達成率はMcNemar検定で解析し、有意水準は両側5%とした。

なお、研究実施にあたり、自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

結 果

本研究に登録した患者33名のうち、脱落6名(有害事象3名、多剤へ変更1名、患者の希望1名、通院せず1名)を除く27名を有効性対象とした。

患者背景を表1に示す。糖尿病罹病期間は12.6±6.6年であり、18名(54.5%)が糖尿病合併症を併発していた。おもな併用糖尿病治療薬はビッグア

表4 臨床検査値の推移

	n	0 M	3 M	6 M	12 M
HbA1c (%)	27	7.82 ± 0.70	7.18 ± 0.54*	7.13 ± 0.55*	7.20 ± 0.64*
BMI (kg/m ²)	24	24.5 ± 3.8	24.4 ± 3.9	24.4 ± 3.7	24.6 ± 3.6
血清 Cr (mg/dL)	19	0.70 ± 0.16	0.71 ± 0.14	0.71 ± 0.15	0.73 ± 0.15
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	19	80.3 ± 17.6	78.3 ± 17.5	78.2 ± 16.4	76.4 ± 17.1
TG (mg/dL)	19	127.6 ± 55.7	136.8 ± 47.4	129.5 ± 49.6	134.8 ± 62.7
HDL-C (mg/dL)	19	54.3 ± 13.7	51.7 ± 12.5	50.4 ± 12.4*	51.2 ± 13.5*
LDL-C (mg/dL)	19	98.0 ± 23.8	94.5 ± 25.5	96.4 ± 25.8	95.4 ± 26.4

mean ± SD, * : p < 0.05 vs. 0 M, paired t-test

ナイド類が21名(63.6%)、スルホニル尿素類が18名(54.5%)だった。開始時のシタグリプチンの用量は、全症例50mgであり、3名が100mgに増量していた。

治療満足度アンケート(表2)では、「体の調子が良くなったと感じる」、「今後もこの治療法を続けていきたい」のスコアに改善傾向がみられ、「食事療法を実行しやすくなった」と全体合算のスコアには有意な改善が認められた(図2)。

PAID(表3)の個々の質問では、スコアに有意な変化は認められなかったが、全体合算のスコアでは改善傾向がみられた(図3)。

臨床検査値の推移を表4に示す。HbA1cは開始時7.82±0.70%から、3カ月後7.18±0.54%へと有意な低下が認められ、その効果は12カ月後まで継続した。また、HbA1c7%未満達成率は、開始時7.4%から3カ月後40.7%、6カ月後44.4%、12カ月後48.1%へと有意な改善を認めた。他の生化学検査は6、12カ月後のHDL-Cに有意な低下が認められたが、副作用に関連するような臨床異常はなかった。

因果関係の否定できない有害事象は右足腫痛、肩痛、アミラーゼ上昇の計3件だったが、いずれも軽度だった。

考 察

糖尿病治療の最終目標は、QOLを保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることとされているが¹⁰⁾、患者にとって、薬物療法による体重増加はQOLの低下をもたらす。ところが、従来の糖尿病治療薬は血糖低下作用が強力でも体重増加をきたしやすいう課題があり、スルホニル尿素(SU)薬やチアゾリジン薬などは大規模試験でも体重の増

加が指摘されている¹¹⁾¹²⁾。一方、DPP-4阻害薬は国内外で体重増加が認められなかったとする成績が数多く報告されている^{13)~15)}。DPP-4阻害薬シタグリプチンは、これまでの血糖降下薬と異なる作用機序で効果を発揮し、膵β細胞の保護作用や血糖依存的な作用により低血糖の発生を抑える。また、1日1回投与で効果が持続し、体重増加をきたしにくいことから¹⁶⁾、医師・患者双方にとって使い勝手の良い薬剤と評価されている。

実際に本研究の結果でも、シタグリプチンはBMIを投与6カ月目まで増加することなく、HbA1cの低下は投与24カ月後まで維持された。体重を増加せずHbA1c低下を維持できた点は、シタグリプチンがGLP-1レセプターを介す作用機序のインクレチン関連薬であり、インスリン抵抗性を惹起せずに血糖降下作用を発揮したと考えられる。GLP-1はインクレチン作用の他に、消化管での胃排泄遅延作用¹⁷⁾や、中枢での食欲抑制作用¹⁸⁾があるため、DPP-4阻害薬のシタグリプチンは、実際に体重増加をきたしていない¹⁶⁾。

こうしたことから、本研究のシタグリプチンに対する患者満足度アンケート結果はおおむね良好で、「今後もこの治療法を続けていきたい」の項目は、投与3カ月後に有意差は認められなかったものの改善している。糖尿病治療では継続することが大前提なので、投与早期から患者のモチベーションが上がることはQOLの向上につながる。

治療満足度のように、患者の主観を科学的に検討するには、適切な調査法が必要である。英国ではBradleyが糖尿病治療満足度質問票(DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire)を開発し、わが国でも、DTSQは日本語訳され信頼性、妥当性を評価され⁶⁾、広く活用されている。今回

は、治療満足度アンケートと併せて、糖尿病治療に対する感情負担を評価する質問票の PAID¹⁾を、糖尿病治療の目的である QOL を保つための患者負担と満足度の調査に用いた。

その治療満足度アンケートの結果では、「食事療法の実行しやすさ」が有意な改善を示している。糖尿病の食事療法の基本は、正しい食習慣とともに、過食を避け、偏食せずに規則正しい食事をする事である。これが実行しやすくなった背景には、シタグリプチンが食欲を増進せず、従来の薬剤と比べて食事に対する精神的負担が軽減されたと考えられる。わが国で広く使われてきた従来の糖尿病治療薬の SU 薬、速効型インスリン分泌促進薬などは、インスリンの分泌が促進されることにより、かえって食欲増進を招くことが懸念されるが、シタグリプチンは血糖依存的に作用するため、必要以上にインスリン分泌を促進しない。また、シタグリプチンは摂食を刺激するグレリンの食後分泌を抑制するとも報告されている¹⁶⁾¹⁹⁾。今回、PAID の結果では、「食べ物・食事の剥奪」「食べ物・食事への執着」のスコアに有意な変化は認められず、こうしたことから、シタグリプチンは食欲を増進することではなく、食事療法を実行しやすくしたと考えられる。

Sakamoto らは、シタグリプチンの治療満足度に関し、主観的な睡眠の質を Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) で調査したところ、投与 12 カ月後に有意に改善し、また、糖尿病の症状で QOL を評価する Diabetes Symptomatic Score は、投与 3 カ月後に有意に改善したことを報告しているが³⁾、本結果の満足度もこれに合致する。

また、本研究の血糖改善効果としては、HbA1c はおよそ -0.65% の改善が維持され、HbA1c 7% 達成率は 40% 台にのぼり、さらに発生した有害事象 3 件はいずれも軽度だった。これらの結果は、既に報告されている Maeda らの大規模研究の結果²⁰⁾と同様に、シタグリプチンの血糖コントロールの有用性を裏付ける。

本研究において、シタグリプチンは、有用性に加えて、患者満足度全体合算のスコアに有意な改善が認められ、PAID の全体合算のスコアも改善傾向を示し、満足度の向上が確認できたことの臨床的意義は大きい。こうした糖尿病への感情負担の軽減と治療満足度の改善は、治療コンプライアンスの向上に

つながり⁹⁾、ひいては血糖管理の改善につながると期待できる。本結果は、もう少し症例数が多ければ、項目ごとに有意差を認めた可能性もあり、今後は症例数を増やして、さらなる検討が望まれる。

総 括

血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、シタグリプチンを投与したときの治療満足度、PAID、臨床検査値の推移を検討した。シタグリプチンは血糖降下作用の有用性を認め、体重増加をきたさず治療満足度を改善し、QOL を保ち健康寿命に寄与することが示唆された。

謝辞 (acknowledgement)

本論文の執筆に当たり、リファレンスなどの学術的見地からのアドバイスを MSD 株式会社の宍倉章吾氏に、また統計解析、データ整理を、株式会社スーベルプラスの森恵至、塚越直美両氏にお願いした。多大な協力に、心からの謝意を表す。

文 献

- 1) Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al: Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care* 1995; **18**: 754-60.
- 2) Ishii H, Oda E: Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus grouped by 5 classes of oral hypoglycemic agents based on assessment of treatment satisfaction. *Diabetol Int* 2014; **5**: 134-43.
- 3) Sakamoto Y, Oyama J, Ikeda H, et al; S-DOG investigators: Effects of sitagliptin beyond glycemic control: focus on quality of life. *Cardiovasc Diabetol* 2013; **12**: 35.
- 4) 中平育恵, 郷内めぐみ, 倉崎康太郎, 他: 不規則勤労者に対するリラグルチドの有効性の検討. *日職災医誌* 2014; **62**: 167-72.
- 5) Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH: The Problem Areas in Diabetes Scale. An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 1997; **20**: 760-6.
- 6) 石井 均, 山本 壽一: 糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) の日本語翻訳と評価に関する研究. *医学のあゆみ* 2000; **192**: 809-14.
- 7) Jacobson AM, de Groot M, Samson JA: The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; **17**: 267-74.
- 8) 税所芳史, 伊藤 裕: 外来患者へのアンケート調査にみる糖尿病治療満足度と治療中断意思との関係. *糖尿病* 2012; **55**: 768-73.
- 9) Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al: Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational

- Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012; **29**: 682-9.
- 10) 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〉, 2. 糖尿病治療の目標と指針, pp. 21-30, 南江堂, 2013.
 - 11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; **352**: 854-65.
 - 12) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, et al; PRACTICAL Study Group: Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **76**: 229-35.
 - 13) Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al: Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; **30**: 217-23.
 - 14) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al: Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **79**: 291-8.
 - 15) Kikuchi M, Abe N, Kato M, et al: Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **83**: 233-40.
 - 16) Öz Ö, Kılıcı S, Ersoy C, et al: Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **94**: 212-6.
 - 17) Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, et al: Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci* 2004; **110**: 36-43.
 - 18) Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al: Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; **271** (4 Pt 2): R848-56.
 - 19) Huang CL, Hsu CH, Huang KC, et al: Preprandial single oral dose of sitagliptin does not affect circulating ghrelin and gastrin levels in normal subjects. *Pharmacology* 2010; **85**: 131-5.
 - 20) Maeda H, Kubota A, Tanaka Y, et al; ASSET-K Study group: The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; **95**: e20-2.
-