

高齢者2型糖尿病患者における アナグリプチンへの切り替え後の 脂質改善効果についての検討

医療法人誠和会 牟田病院

藤原裕矢¹⁾ 柳田育美¹⁾ 江田照美²⁾ 米村和恵²⁾
 山口徳子²⁾ 西沢斉子²⁾ 浅川英子³⁾ 根井由紀子³⁾
 萱嶋裕美⁴⁾ 義本美穂子⁴⁾ 北嶋優一⁵⁾ 原田真弓⁵⁾
 荒木悠平⁵⁾ 義本正二⁶⁾ 間英二¹⁾ 名和田新¹⁾
 牟田和男¹⁾

はじめに

DPP-4阻害薬は内因性の活性型インクレチンの分解抑制とグルカゴン分泌抑制により優れた血糖改善作用を有するだけでなく、一部のDPP-4阻害薬においては脂質改善効果としてT-cholesterol低下作用が報告されている¹⁾。DPP-4阻害薬の一つであるアナグリプチンは、治験時のデータから他のDPP-4阻害薬と同様のインクレチンを介した血糖の改善作用のみならず、LDL-Cの低下、TGの低下、HDL-Cの上昇作用が報告されており²⁾、脂質異常症治療薬の有無と関係なくLDL-Cが低下することが報告されている²⁾が、発売後の実臨床での報告はまだ少なく詳細は不明である。今回我々は当院通院中の2型糖尿病患者において、他のDPP-4阻害薬からの切り替え後のアナグリプチンの脂質改善効果を検討したので報告する。

方法

当院外来通院中の2型糖尿病患者18例（ビルダグリプチン11例、シタグリプチン7例）にアナグ

リプチンへ切り替えを行い、投与前および観察終了時においてHbA1c、LDL-C、HDL-C、L/H比、体重、血圧、肝機能を評価した。観察期間は最長6カ月、観察期間中の投薬変更は行わず、投薬変更が行われた場合はその時点で観察終了とした。

統計解析は、エクセル統計2010で行い、切り替え前後におけるデータの比較は対応のあるt検定、LDL-C変化量とHbA1c変化量および体重変化量の相関についてはピアソンの積率相関係数を用いた。有意水準は両側±5%とした。数値は平均±標準偏差(SD)で示した。

結 果

1. 対象患者

患者背景を表1に示す。対象患者は18例（男性11例、女性7例）、平均年齢は77.9±11.3歳と高齢であった。糖尿病罹患期間は16.9±14.5年、観察期間は4.4±0.9カ月。併用糖尿病治療薬は、ミグリトール6例、アカルボース1例、グリメピリド3例、グリクラシド1例、インスリン1例。併用脂質改善薬はプラバスタチン2例、ピタバスタチ

1) 内科 2) 看護部 3) 薬剤科 4) 栄養管理科 5) リハビリテーション科 6) 画像診断科

ン2例, ロスバスタチン1例, エゼチミブ1例, 脂質改善薬の投薬なし11例であった。

2. 全体での解析 (表2)

アナグリプチン開始時と終了時を比較すると, HbA1cは7.0±1.3%から6.9±1.5%, BMIは22.4±4.9から22.6±4.6 kg/m², 体重は57.2±17.0 kgから57.4±16.0 kg, LDL-Cは99.8±26.9 mg/dlから96.7±30.7 mg/dl, HDL-Cは46.4±8.3 mg/dlから47.8±11.4 mg/dlといずれも有意な変化は認めなかった。収縮期血圧が129.8±17.7 mmHgから114.1±11.9 mmHgと有意な低下 (p=0.003) を認めた。肝機能検査についても有意な変化は認めなかった。

3. HbA1c改善群および悪化群での層別解析

試験開始時と終了時のHbA1cを比較し, HbA1c改善群および悪化群に分け層別解析を行った。

HbA1c改善群では, HbA1cは6.9±1.1%から6.2±0.8% (p=0.024) と有意な改善を認め, LDL-Cは89.1±15.5 mg/dlから78.6±22.3 mg/dl (p=0.034), L/H比は2.0±0.7から1.7±0.9 (p=0.037), TCは161.0±21.6 mg/dlから143.8±23.2 mg/dl (p=0.040) といずれも有意な改善を認めたが, 体重には有意な変化は認めなかった (表3) (図1)。

一方でHbA1c悪化群では, HbA1c7.0±1.5%から7.7±1.8% (p=0.004) および体重57.4±18.8 kgから60.8±18.0 kg (p=0.047) に有意な上昇を認めたが, LDL-C, L/H比, TCにはいずれも有

意な悪化は認めなかった (表4) (図2)。

4. LDL-C変化量との相関 (図3)

LDL-C変化量 (ΔLDL-C) と体重変化量 (Δ体重) (y=2.06x - 6.82, r=0.596, p=0.024), LDL-C変化量とHbA1c変化量 (ΔHbAc) (y=10.0x - 2.77, r=0.482, p=0.042) と有意な正相関を認めた。

5. 体重変化量が月平均1kg以内の群の解析 (表5)

体重が生理的な変動の範囲 (体重変動平均1.0 kg/月以内) と考えられる群のみを抽出した解析で

表1 患者背景

患者 (人)	18 (男性11, 女性7)	
年齢 (歳)	77.9 ± 11.3	
罹病期間 (年)	16.9 ± 14.5	
観察期間 (カ月)	4.4 ± 0.9	
アナグリプチン 切替前治療薬	シタグリプチン	7
	ビルダグリプチン	11
併用糖尿病薬	ミグリトール	6
	アカルボース	1
	グリメピリド	3
	グリクラジド	1
	インスリン	1
	なし	9
脂質改善薬	プラバスタチン	2
	ピタバスタチン	2
	ロスバスタチン	1
	エゼチミブ	1
	なし	11

表2 アナグリプチン開始時と終了時の基礎データ

	開始時	終了時	p
HbA1c (%)	7.0 ± 1.3	6.9 ± 1.5	0.902
体重 (kg)	57.2 ± 17.0	57.4 ± 16.0	0.897
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 4.9	22.6 ± 4.6	0.767
収縮期血圧 (mmHg)	129.8 ± 17.7	114.1 ± 11.9	0.003
拡張期血圧 (mmHg)	68.8 ± 6.5	65.2 ± 5.7	0.223
総コレステロール (mg/dl)	169.9 ± 31.6	168.3 ± 38.3	0.916
LDL-コレステロール (mg/dl)	99.8 ± 26.9	96.7 ± 30.7	0.517
HDL-コレステロール (mg/dl)	46.4 ± 8.3	47.8 ± 11.4	0.514
L/H比	2.3 ± 0.9	2.3 ± 1.2	0.949
トリグリセリド (mg/dl)	94.2 ± 30.7	99.9 ± 56.0	0.667
GOT (IU/ml)	21.6 ± 7.4	19.6 ± 7.9	0.303
GPT (IU/ml)	20.8 ± 14.9	19.3 ± 15.6	0.679
γ-GTP (IU/ml)	23.8 ± 21.0	22.7 ± 17.4	0.533

平均±SD 対応のあるt検定

表3 アナグリプチン切り替え後 HbA1c の改善群の基礎データ (n = 9)

	開始時	終了時	p
HbA1c (%)	6.9 ± 1.1	6.2 ± 0.8	0.024
体重 (kg)	57.4 ± 16.4	54.0 ± 14.2	0.179
BMI (kg/m ²)	21.6 ± 5.9	20.5 ± 5.0	0.196
収縮期血圧 (mmHg)	127.8 ± 15.5	111.8 ± 3.8	0.083
拡張期血圧 (mmHg)	65.0 ± 6.1	67.0 ± 5.8	0.599
総コレステロール (mg/dl)	161.0 ± 21.6	143.8 ± 23.2	0.040
LDL-コレステロール (mg/dl)	89.1 ± 15.5	78.6 ± 22.3	0.034
HDL-コレステロール (mg/dl)	47.6 ± 7.9	50.7 ± 11.4	0.328
L/H 比	2.0 ± 0.7	1.7 ± 0.9	0.037
トリグリセリド (mg/dl)	88.5 ± 27.2	66.3 ± 16.5	0.093
GOT (IU/ml)	21.7 ± 7.5	17.4 ± 5.9	0.164
GPT (IU/ml)	20.7 ± 15.0	17.1 ± 15.6	0.626
γ-GTP (IU/ml)	18.0 ± 5.1	16.0 ± 5.3	0.077

平均 ± SD 開始時と終了時の有意差 t 検定 (p)

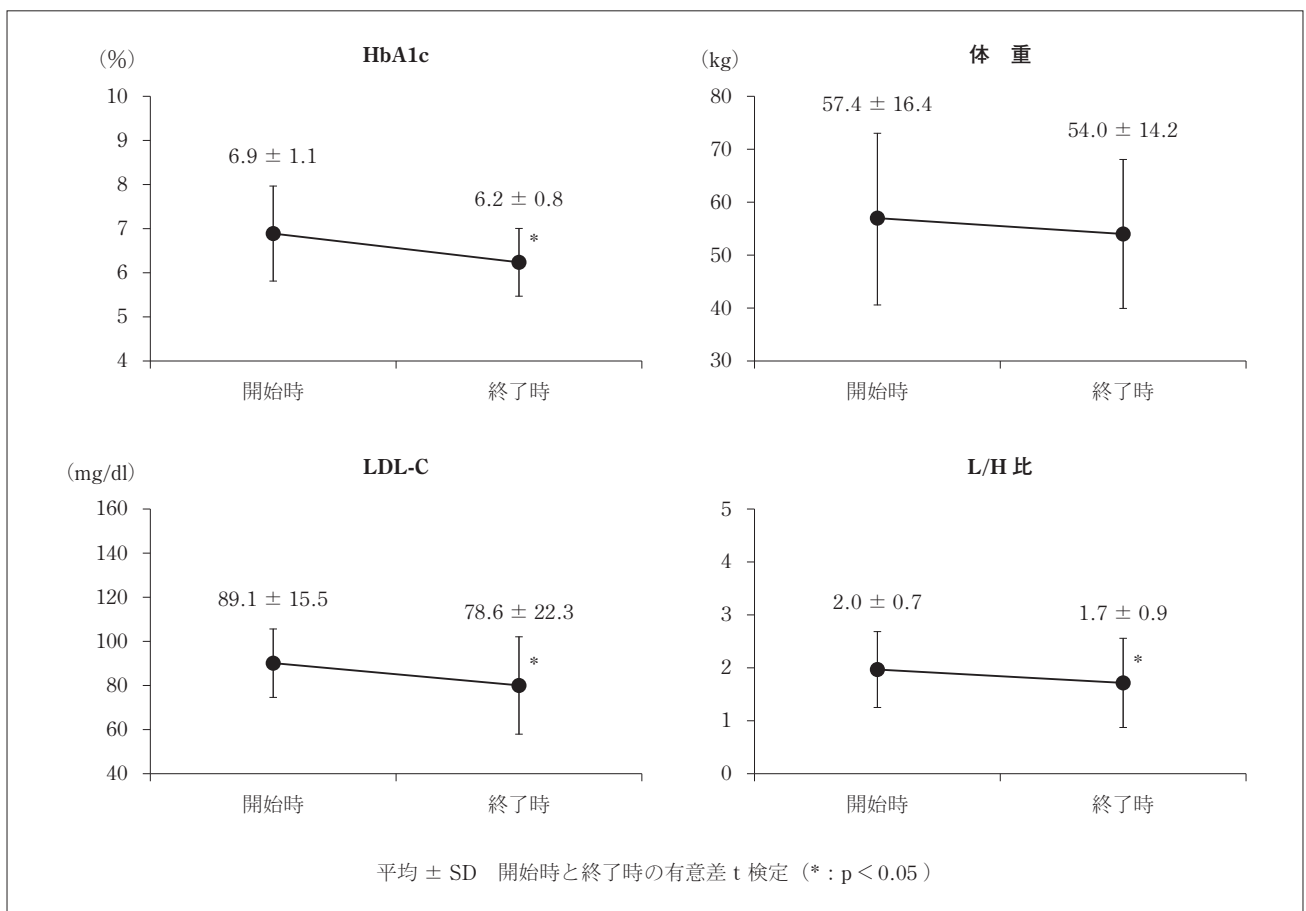


図1 HbA1c改善群におけるHbA1c, 体重, LDL-C, L/H比の変動

は, HbA1c は $7.1 \pm 1.6\%$ から $7.2 \pm 1.9\%$ ($p = 0.766$) と有意な変化は認めなかったが, LDL-C は 114.2 ± 27.0 mg/dl から 104.2 ± 30.5 mg/dl ($p = 0.071$), L/H 比 は 2.6 ± 1.0 から 2.4 ± 1.1 ($p = 0.094$) と低下傾向を示した。

考 察

アナグリプチンの脂質改善効果の機序としては, apoB, apoB48 の低下を介し, 腸管からの輸送抑制³⁾ や肝臓での合成抑制⁴⁾ が報告されているが詳細

表4 アナグリプチン切り替え後 HbA1c の悪化群の基礎データ (n = 9)

	開始時	終了時	p
HbA1c (%)	7.0 ± 1.5	7.7 ± 1.8	0.004
体重 (kg)	57.4 ± 18.8	60.8 ± 18.0	0.047
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 4.0	24.7 ± 3.3	0.038
収縮期血圧 (mmHg)	131.3 ± 20.1	115.8 ± 15.7	0.024
拡張期血圧 (mmHg)	71.6 ± 5.6	63.9 ± 5.7	0.066
総コレステロール (mg/dl)	177.9 ± 37.9	192.9 ± 35.0	0.192
LDL-コレステロール (mg/dl)	110.4 ± 32.4	114.9 ± 27.5	0.579
HDL-コレステロール (mg/dl)	45.3 ± 9.1	44.9 ± 11.2	0.873
L/H 比	2.6 ± 1.1	2.8 ± 1.2	0.385
トリグリセリド (mg/dl)	99.9 ± 34.6	133.5 ± 62.2	0.123
GOT (IU/ml)	21.4 ± 7.6	21.8 ± 9.3	0.889
GPT (IU/ml)	21.0 ± 15.7	21.6 ± 16.1	0.785
γ-GTP (IU/ml)	29.6 ± 28.9	29.4 ± 22.7	0.973

平均 ± SD 開始時と終了時の有意差 t 検定 (p)

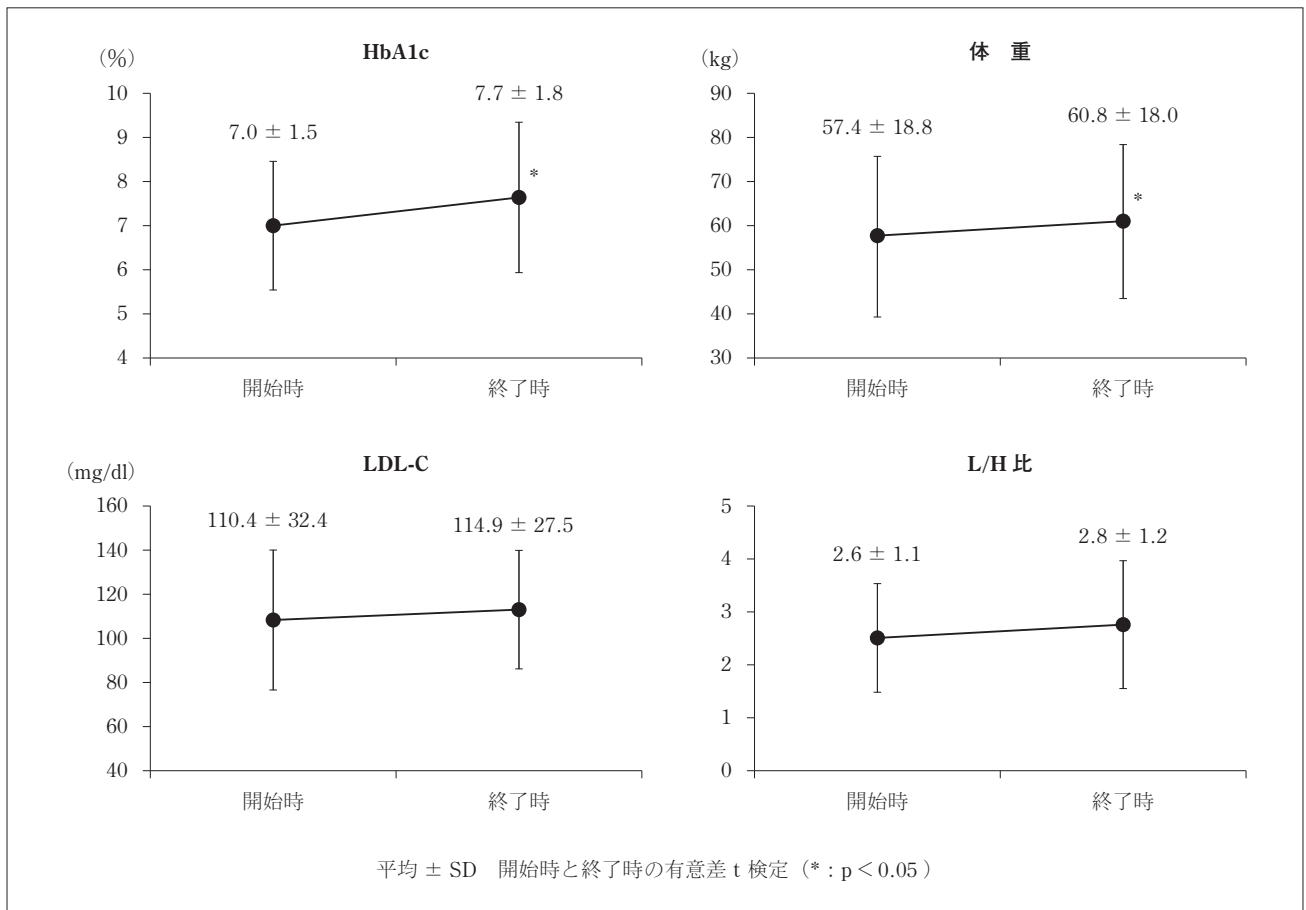


図2 HbA1c 悪化群における HbA1c, 体重, LDL-C, L/H 比の変動

は不明であり、我々が調べた限りでは、実臨床においての脂質改善の報告は未だ少なく^{5)~9)}、高齢者を対象にした報告および DPP-4 阻害薬間での切り替えの報告はなかった。

今回の検討では、2 型糖尿病患者においてシタグ

リプチン、ビルダグリプチンからアナグリプチンへの切り替えにより、HbA1c での層別解析において HbA1c 改善群で LDL-C および L/H 比が有意に改善を認め (表 3)、一方 HbA1c 悪化群で血清脂質に有意な悪化を認めなかったこと (表 4)、LDL-C 変

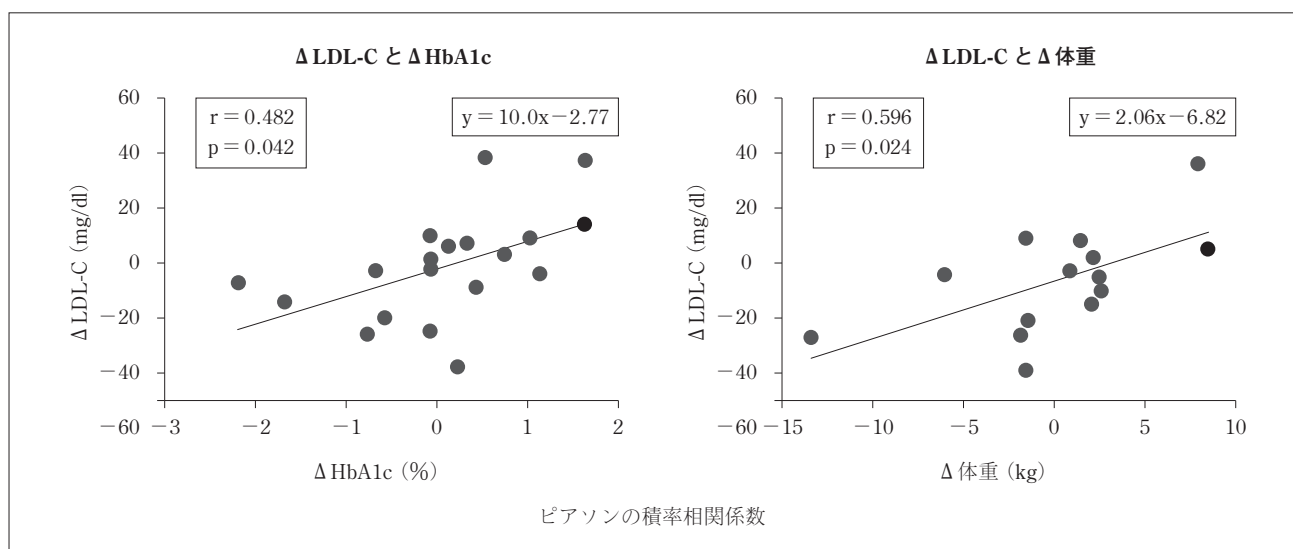


図3 LDL-C変化量(ΔLDL-C)とHbA1c変化量(ΔHbA1c), ΔLDL-Cと体重変化量(Δ体重)との相関

表5 アナグリプチン切り替え後の体重変動が月平均1 kg以内の群の基礎データ (n = 10)

	開始時	終了時	p
HbA1c (%)	7.1 ± 1.6	7.2 ± 1.9	0.766
体重 (kg)	54.7 ± 17.2	55.2 ± 16.5	0.371
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 4.27	21.7 ± 4.3	0.231
収縮期血圧 (mmHg)	129.8 ± 21.1	113.1 ± 11.6	0.016
拡張期血圧 (mmHg)	68.0 ± 7.6	65.2 ± 6.5	0.524
総コレステロール (mg/dl)	186.7 ± 30.1	175.2 ± 37.9	0.110
LDL-コレステロール (mg/dl)	114.2 ± 27.0	104.2 ± 30.5	0.071
HDL-コレステロール (mg/dl)	46.3 ± 8.5	47.3 ± 10.8	0.608
L/H 比	2.6 ± 1.0	2.4 ± 1.1	0.094
トリグリセリド (mg/dl)	102.6 ± 33.3	95.4 ± 45.2	0.452
GOT (IU/ml)	21.4 ± 8.0	18.2 ± 7.6	0.276
GPT (IU/ml)	22.0 ± 17.4	20.8 ± 19.5	0.854
γ-GTP (IU/ml)	29.3 ± 26.9	28.4 ± 21.0	0.761

平均 ± SD 開始時と終了時の有意差 t 検定 (p)

化量とHbA1c変化量とは正相関を認めること(図3)は、HbA1cの改善がLDL-Cを低下させていることを示すと考えられた。さらに体重変化が生理的変動範囲内と考えられる月平均1 kg以内の群のみの解析で、HbA1cに有意な変化がないにもかかわらずLDL-C、L/H比での脂質改善傾向を認めたことから(表5)、血糖コントロールの改善に伴う脂質改善効果に加えて、血糖コントロールに関与しないアナグリプチンによる脂質の改善効果が示唆された。

アナグリプチンの脂質改善作用については、治験時のデータ²⁾および武藤⁵⁾、加藤⁶⁾により血糖改善作用とは独立したものと報告されているが、いずれ

もDPP-4阻害薬の新規投与群の含まれた報告である。今回の他のDPP-4阻害薬からの切り替えのみでの検討は初めての報告であり、アナグリプチン切り替えでの脂質改善効果については、LDL-C変化量がHbA1c変化量と体重変化量それぞれと正相関を示したことから、血糖コントロールに加えて体重の変化量がより大きな影響を与えていることが示唆された。

一方で今回我々の検討ではアナグリプチンへの切り替えで、全例の検討では脂質改善効果については有意な変化は認めなかった。これは、試験介入群全体ですでに開始時のLDL-Cが99.8 ± 26.9 mg/dlと良好にコントロールされていたため、脂質改善の効

果が小さくなってしまった可能性が考えられる。過去の報告では LDL-C 前値が高いほど LDL-C 低下効果が大きいと報告されており²⁾⁶⁾⁷⁾、今回の我々の検討でも LDL-C 中央値での層別解析において有意な変化は認めなかったものの、LDL-C 高値群では 119.4 ± 24.3 mg/dl から 114.3 ± 28.4 mg/dl、LDL-C 低値群では 80.1 ± 8.9 mg/dl から 79.1 ± 22.2 mg/dl であり、今後 LDL-C がより高値の症例数での検討の余地があると考えられた。

また副次的な項目として、全例の解析で有意な収縮期血圧の低下を認めた。DPP-4 阻害薬の血圧低下作用については体重減少と関連があるとの報告¹⁰⁾がある一方で、体重減少および血糖改善効果とも関連しなかったとの報告¹¹⁾もある。その機序としては、動物実験において腎からの塩分排泄量を増やすことにより降圧効果を得るとの報告¹²⁾がある。今回の検討では、全例での解析で体重は 57.2 ± 17.0 kg から 57.4 ± 16.0 kg ($p = 0.897$)、HbA1c $7.0 \pm 1.3\%$ から $6.9 \pm 1.5\%$ といずれも有意な変化は認めていないが、BMI 中央値での層別解析において、開始時の BMI 低値群では収縮期血圧は 122.2 ± 16.4 mmHg から 112.2 ± 16.04 mmHg ($p = 0.241$) と有意な変化は認めず、BMI 高値群でのみ収縮期血圧が 132.4 ± 20.0 mmHg から 115.2 ± 8.1 mmHg ($p = 0.015$) と有意な低下を認めており、BMI との関連が示唆された。

結 語

高齢者において、他の DPP-4 阻害薬からアナグリプチンへの切り替えにより脂質改善の効果の可能性が示唆された。LDL-C 変化量は、HbA1c 変化量とともに体重変化量と相関しており、血糖コントロール状況に加えて、体重の変化に気を配る必要があると考えられた。また、収縮期血圧の有意の低下はアナグリプチンの新たな薬理効果が示唆された。

文 献

1) Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al: DPP-4

inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012; **29**: 14-25.

- 2) 加来浩平: 日本人 2 型糖尿病患者に対する Anagliptin の血清脂質に及ぼす影響— Anagliptin 長期投与試験に関する併合解析—. *薬理と治療* 2012; **40**: 771-784.
- 3) Kakuda H, Kobayashi J, Kakuda M, et al: The effect of anagliptin treatment on glucose metabolism and lipid metabolism, and oxidative stress in fasting and postprandial states using a test meal in Japanese men with type 2 diabetes. *Endocrine* 2015; **48**: 1005-1009.
- 4) Aoki K, Ijima T, Kamiyama H, et al: Anagliptin decreases serum lathosterol level in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2015; **16**: 1749-1754.
- 5) 加藤光敏: DPP-4 阻害薬アナグリプチンの特徴とその使用成績—発売 12 カ月時点 31 症例の検討—. *診療と新薬* 2014; **51**: 40-45.
- 6) 武藤英二: 2 型糖尿病患者におけるアナグリプチン投与後の血糖・脂質コントロールに関する検討. *診療と新薬* 2015; **52**: 131-134.
- 7) 栗原義夫: 2 型糖尿病患者におけるアナグリプチンの臨床経験. *Ther Res* 2014; **35**: 903-907.
- 8) 細谷 剛: DPP-4 阻害薬アナグリプチンの HbA1c 改善作用および脂質改善作用. *診療と新薬* 2014; **51**: 35-39.
- 9) 山岸俊夫: DPP-4 阻害薬アナグリプチンの有効性および安全性に関する研究—動脈硬化に対する効果の検討も含めて—. *診療と新薬* 2014; **51**: 45-52.
- 10) Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al: Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes care* 2010; **33**: 1759-1765.
- 11) Ogawa S, Ishiki M, Nako K, et al: Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2011; **223**: 133-135.
- 12) Sufiun A, Rafiq K, Fujisawa Y, et al: Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on circadian blood pressure during the development of salt-dependent hypertension in rats. *Hypertens Res* 2015; **38**: 237-243.