



後期高齢 2 型糖尿病患者における α -グルコシダーゼ阻害薬への DPP-4 阻害薬の追加は腎機能低下を改善する

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／国府田尚矢／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

DPP-4 Inhibitors as Add-on Therapy to α -glucosidase Inhibitor May Mitigate the Decline in Kidney Function in Elderly Patients ≥ 75 Years with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

Takeshi OSONOI/Miyoko SAITO/Naoya KODA/Satoko DOUGUCHI/Kensuke OFUCHI/Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景: 我々は、慢性腎臓病 (CKD) 合併 2 型糖尿病患者において、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) またはメトホルミンへの DPP-4 阻害薬の追加が、腎機能評価の指標である推算糸球体濾過量 (eGFR) の年次変化 (eGFR slope) を改善すると報告した。本研究では、このデータをサブ解析し、75 歳未満と 75 歳以上とで層別して比較検討した。

方法: 2010 年 1 月～2019 年 10 月までに当院を受診し、DPP-4 阻害薬開始 12 カ月以前および開始 12 カ月以後に eGFR を測定している 2 型糖尿病患者のうち、CKD を併発している患者 495 例を対象とし、DPP-4 阻害薬投与開始時の年齢が 75 歳未満と 75 歳以上とで層別した。主要評価項目の eGFR slope は、投与前後最大 2 年間の各時点における eGFR の測定値をプロットして 1 次近似式を算出し、その直線の傾き slope を 1 年あたりの変化量とし、投与前後で比較検討した。また、各種パラメータに及ぼす影響を最長 7 年間まで観察した。

結果: 投与直前の eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) は 75 歳未満の患者 (49.7 ± 11.3) よりも 75 歳以上の患者 (45.8 ± 10.6) の方が有意に低値を示した。DPP-4 阻害薬投与後の eGFR slope ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$) をベースラインと比較すると、75 歳未満の患者 (-2.8 ± 4.4 から -1.2 ± 4.4 へ) では有意に改善したが、75 歳以上の患者 (-2.4 ± 4.5 から -1.4 ± 8.3 へ) では有意な変化を示さなかった。75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、メトホルミンの処方率および処方用量が有意に減少し、メトホルミン使用者への DPP-4 阻害薬の追加では eGFR slope の有意な改善がみられなかった。一方、 α -GI 使用者への DPP-4 阻害薬の追加では、75 歳未満と 75 歳以上の患者のどちらも eGFR slope の有意な改善が認められた。また、HbA1c は 75 歳未満と 75 歳以上の患者のどちらも DPP-4 阻害薬により有意な低下がみられたが、75 歳以上の患者では緩徐に回復した。Body mass index (BMI) は 75 歳未満の患者で有意な低下がみられたが、75 歳以上の患者では 7 年間の経年推移にほとんど変動がなかった。血圧および心拍数には 75 歳未満と 75 歳以上の患者のどちらもほとんど変動がなかった。

結論: 75 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者において、 α -GI への DPP-4 阻害薬の追加は HbA1c および BMI に悪影響を及ぼさずに eGFR slope の改善効果を示した。後期高齢 2 型糖尿病患者への α -GI への DPP-4 阻害薬の追加療法は、トータルケアを見据えた日常診療下で実施できる糖尿病治療として有用である可能性が示唆された。

Key words: DPP-4 阻害薬, α -グルコシダーゼ阻害薬, 腎機能障害, eGFR slope, CKD, 2 型糖尿病, 後期高齢者

緒 言

日本では、高齢人口の急速な増加が進み、2007年から超高齢化社会となっている。高齢者医療は課題も多く、その一つが治療における有効性と安全性の両面でのエビデンスが乏しいことである。2型糖尿病患者も生活習慣と社会環境の変化により、急速に高齢化が進んでいる。当院の2型糖尿病患者においても、2019年の65歳以上の割合は60%を超え、その中で75歳以上が半分弱を占めている¹⁾。高齢2型糖尿病患者はインスリン抵抗性が増大し、空腹時血糖にはあまり影響しないが、食後血糖が上昇するのが特徴である²⁾。

2型糖尿病の薬物療法において、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-4 阻害薬は日本での処方割合が高い経口血糖降下薬である³⁾。DPP-4 阻害薬は単剤の使用では低血糖のリスクが低く、また体重増加をきたさず、食後および空腹時高血糖を改善する。さらに、DPP-4 阻害薬は透析を含む慢性腎臓病 (CKD) 患者にも糖尿病治療に使用できる。ただし、糖尿病性腎臓病 (DKD) における DPP-4 阻害薬の臓器保護効果は十分に確立されていない。DPP-4 はほとんどすべての臓器に存在し、その中でも腎臓での発現率は高く⁴⁾⁵⁾、いくつかの前臨床研究において、DPP-4 阻害薬は腎臓に有益な多面的な効果を持っていることが示されている^{5)~8)}。しかしながら、臨床研究では、DPP-4 阻害薬の腎保護効果は一貫性がない。最近、3つの主要な DPP-4 阻害薬の心血管転帰試験 (CVOT) のメタ解析により、ベースライン時のメトホルミン使用が DPP-4 阻害薬の心血管転帰に良好な影響を及ぼす可能性が示唆された⁹⁾。DPP-4 阻害薬は、グルカゴン様ペプチド -1 (GLP-1) の分解を阻害し⁷⁾、一方、メトホルミン¹⁰⁾¹¹⁾ または α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)¹²⁾¹³⁾ は、臨床研究で循環 GLP-1 レベルを増加させる。したがって、DPP-4 阻害薬とこれらの薬剤の組み合わせは相加・相乗的に薬効を増強する可能性がある。

我々は、CKD 合併 2 型糖尿病患者において、 α -GI またはメトホルミンへの DPP-4 阻害薬の追加が、腎機能評価の指標である推算糸球体濾過量 (eGFR) の年次変化 (eGFR slope) を改善することを見出した¹⁴⁾。一方、75 歳以上の後期高齢 2 型糖尿病

患者において、安全性が高く、腎機能低下を改善する治療法のエビデンスはほとんどない。そこで本研究では、CKD 合併 2 型糖尿病患者を対象に、日常診療下における DPP-4 阻害薬療法の効果を eGFR slope を指標に、75 歳未満と 75 歳以上とで層別して後方視的に検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2010 年 1 月～2019 年 10 月までに当クリニックを受診し、DPP-4 阻害薬投与 1 年以上継続投与した eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有している患者で、投与前 1 年以上にわたり eGFR の測定をしていた 2 型糖尿病患者 495 例について、後方視的に解析した報告¹⁴⁾ のサブ解析として、DPP-4 阻害薬投与開始時の年齢が 75 歳未満と 75 歳以上で層別して比較検討した。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会) および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省) を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、eGFR、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR)、HbA1c、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、主な処方薬 [DPP-4 阻害薬、 α -GI、メトホルミン、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)]。

3. 評価項目

主要評価項目の eGFR slope は、対象患者ごとに投与前後最大 2 年間の各時点における eGFR の測定値をプロットして 1 次近似式を算出し、その直線の傾き slope を 1 年あたりの変化量として表示し、75 歳未満と 75 歳以上の患者で層別して投与前後で比較検討した。副次評価項目として、75 歳未満と 75 歳以上の患者で以下の項目を層別して評価した；eGFR slope (α -GI およびメトホルミン使用患者別)、DPP-4 阻害薬投与前後 1 年間の平均の変化量 (HbA1c、BMI、収縮期および拡張期血圧、心拍数、UACR)。また eGFR、UACR、HbA1c、BMI、収縮期および拡張期血圧、および心拍数の DPP-4

表1 患者背景

項目	全症例	75歳未満	75歳以上	P値
例数 (男/女)	495 (320/175)	287 (201/86)	208 (119/89)	—
年齢, 歳	71.5 ± 9.5	65.3 ± 7.2	80.1 ± 4.2	< 0.01
HbA1c, %	7.1 ± 0.9	7.2 ± 0.9	7.0 ± 0.9	< 0.01
BMI, kg/m ²	23.1 ± 3.1	23.5 ± 3.1	22.7 ± 2.9	< 0.01
収縮期血圧, mmHg	133.5 ± 16.6	133.9 ± 16.0	133.0 ± 17.4	0.54
拡張期血圧, mmHg	72.9 ± 11.2	76.1 ± 10.4	68.4 ± 10.7	< 0.01
心拍数, beats/min	80.7 ± 14.3	79.6 ± 12.9	82.4 ± 15.8	0.03
eGFR, mL/min/1.73 m ²	47.0 ± 11.1	47.9 ± 11.3	45.8 ± 10.6	0.04
UACR, mg/mL	29.8 (5.4-163.6)	29.4 (5.0-172.6)	30.4 (6.1-152.3)	0.83

数値は平均値 ± SD, ただし, UACR は平均値 (95%信頼区間) で表示した。

P 値 (75歳未満と75歳以上の比較) は Student's t-test を実施した。

BMI ; Body mass index, eGFR ; 推算糸球体濾過量, UACR ; 尿中アルブミン/クレアチニン比

表2 DPP-4 阻害薬投与前後1年間での各パラメータの変化

パラメータ	75歳未満				75歳以上			
	例数	投与前1年間	投与後1年間	P値	例数	投与前1年間	投与後1年間	P値
HbA1c, %	287	7.1 ± 0.8	6.8 ± 0.7	< 0.01	208	6.9 ± 0.7	6.7 ± 0.7	< 0.01
BMI, kg/m ²	286	22.8 ± 2.9	22.6 ± 2.9	< 0.01	208	22.5 ± 2.6	22.3 ± 2.6	0.37
収縮期血圧, mmHg	287	133.9 ± 13.4	132.7 ± 12.9	< 0.01	208	134.2 ± 13.4	133.4 ± 13.1	0.53
拡張期血圧, mmHg	287	75.9 ± 9.3	75.5 ± 8.9	0.17	208	68.1 ± 8.9	68.8 ± 8.5	0.42
心拍数, beats/min	287	79.6 ± 11.3	80.2 ± 10.9	0.02	208	81.1 ± 12.7	81.9 ± 12.2	0.51

数値は平均値 ± SD で表示した。

P 値 (投与前後の比較) は paired Student's t-test を実施した。

BMI ; Body mass index

投与後7年間の推移を検討した。

なお, UACR は随時尿を用い, 対数変換値を解析した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) または平均値および95%信頼区間で示した。有効性評価において, 投与前値に対する比較は paired Student's t-test を, 2群間での比較は Student's t-test を用い, それぞれ有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

CKD (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満) 合併2型糖尿病患者 495 例について, 患者背景を75歳未満と75歳以上の患者も含め, 表1に示した。対象患者全体において, 平均年齢は71.5歳, HbA1c は7.1%, BMI は23.1 kg/m², eGFR は47.0 mL/min/1.73 m² であり, 高齢で血糖および体重の比較

的管理された2型糖尿病患者であった。また, 対象患者の75歳未満と75歳以上の患者比較において, HbA1c, BMI, eGFR および拡張期血圧は75歳以上の方が有意に低値で, 心拍数は75歳以上の方が有意に高値を示したが, 収縮期血圧およびUACRには有意な差がなかった (表1)。

投与開始時のDPP-4阻害薬 (処方率) は, アログリプチン (44.0%), シタグリプチン (41.8%), テネリグリプチン (4.8%), アナグリプチン (3.4%), リナグリプチン (3.0%), ビルダグリプチン (2.2%), サキサグリプチン (0.4%) およびトレラグリプチン (0.2%) の8種類が処方されていた。また, 処方されたDPP-4阻害薬の投与期間 (平均 ± 標準偏差) は4.9 ± 2.5年であり, 75歳未満 (5.2 ± 2.5年) では75歳以上 (4.6 ± 2.5年) よりも有意に長期間であった。また, ACE阻害薬/ARBの処方率は, ACE阻害薬の処方はなく, 75歳以上 (47.1%) では75歳未満 (36.2%) よりも有意に

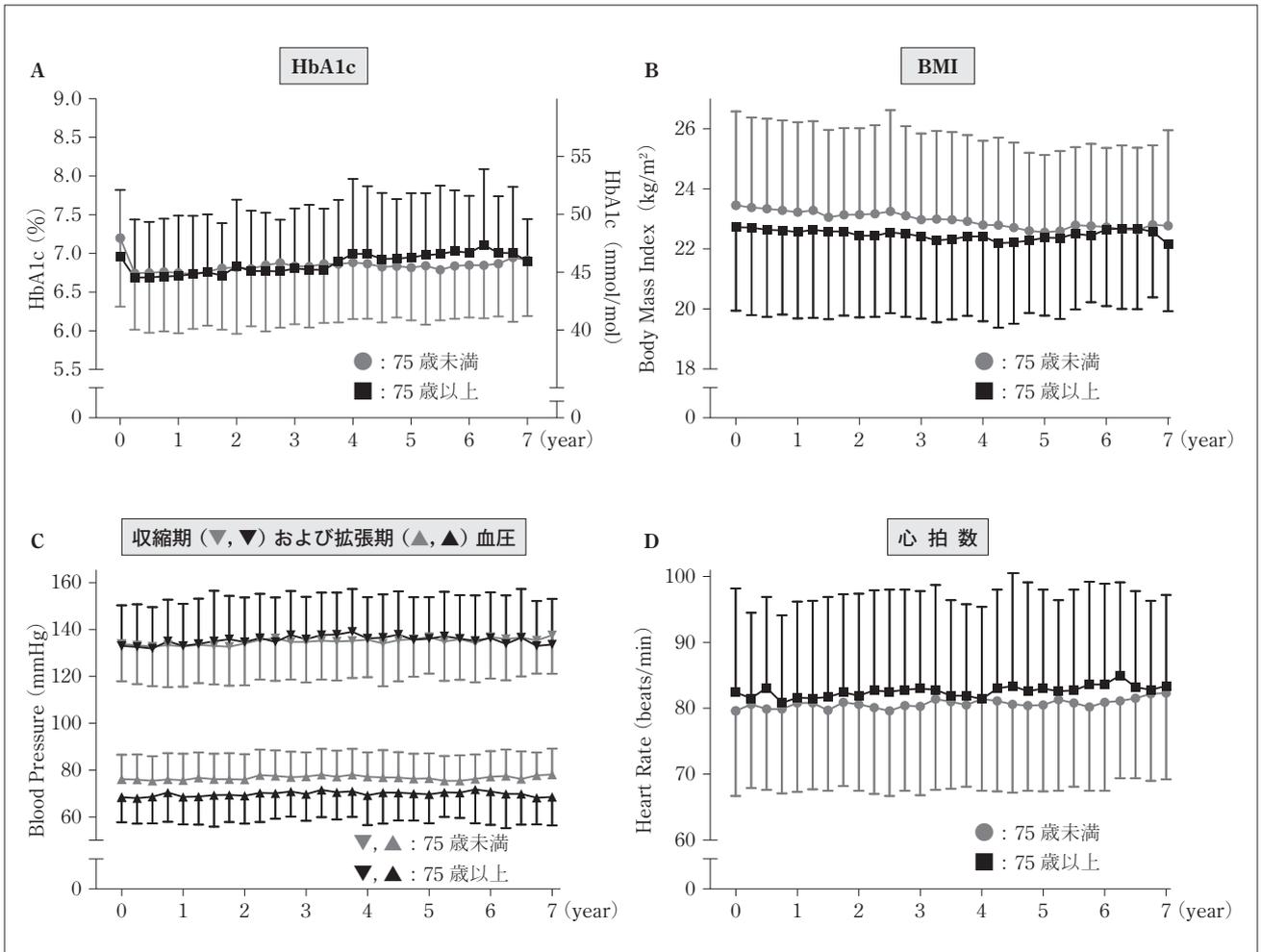


図1 DPP-4阻害薬投与後7年間の年齢別のHbA1c (A), BMI (B), 収縮期および拡張期血圧 (C), および心拍数 (D) の推移

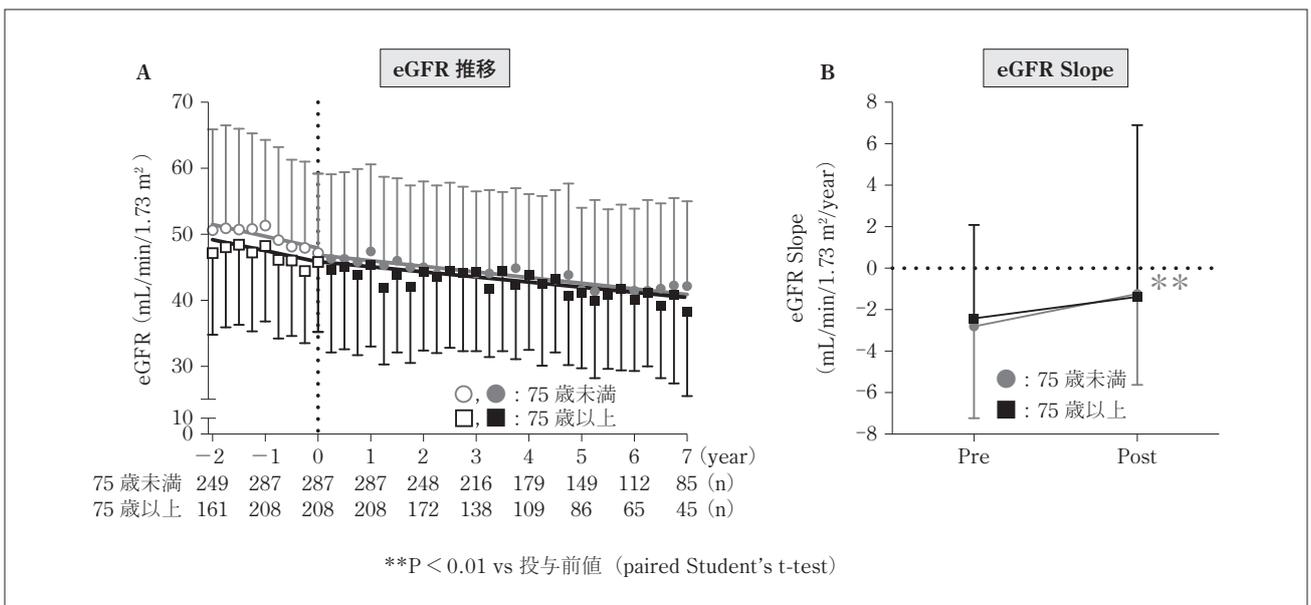


図2 DPP-4阻害薬投与前後での年齢別のeGFR推移 (A) およびeGFR slopeの変化 (B)

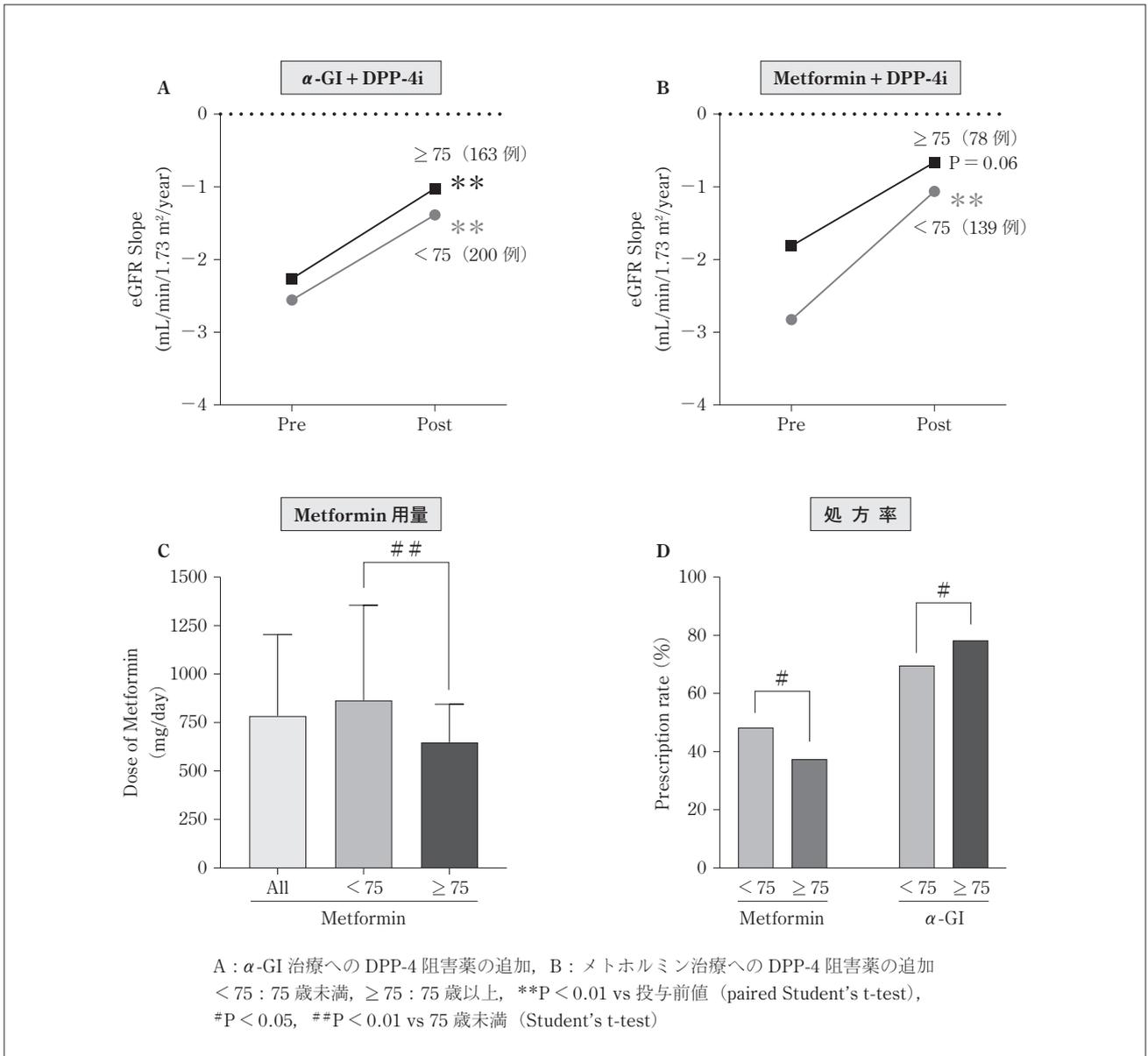


図3 DPP-4 阻害薬投与前後での年齢別の eGFR slope の変化 (A, B), メトホルミン用量 (C) および処方率 (D)

ARB の処方率が高値であった。

2. DPP-4 阻害薬投与前後 1 年間での各パラメータの変化および投与後 7 年間の推移

CKD 合併 2 型糖尿病患者において, DPP-4 阻害薬投与前後 1 年間での各パラメータの変化を表 2 に, 各パラメータの投与後 7 年間の推移を図 1 に示した。75 歳未満において, DPP-4 阻害薬投与後, HbA1c, BMI および収縮期血圧はいずれも有意な減少を, 心拍数は有意な増加を示し, HbA1c および BMI は 7 年間低下方向の推移を示した。75 歳以上において, DPP-4 阻害薬投与後, HbA1c のみ有意な減少を示したが, その経時推移は徐々にベース

ライン値まで増加し, BMI, 収縮期および拡張期血圧, 心拍数はほとんど変動しなかった (図 1A ~ D)。

3. DPP-4 阻害薬投与前後での eGFR の推移および eGFR slope の変化

CKD 合併 2 型糖尿病患者において, DPP-4 阻害薬投与前後での平均 eGFR の推移および eGFR slope の変化をそれぞれ図 2A および図 2B に示した。75 歳未満および 75 歳以上のいずれも DPP-4 阻害薬投与前は経時的に eGFR が低下推移を示し, DPP-4 阻害薬投与後はその eGFR 低下推移が緩徐となるパターンを示した。また, 75 歳未満に比較

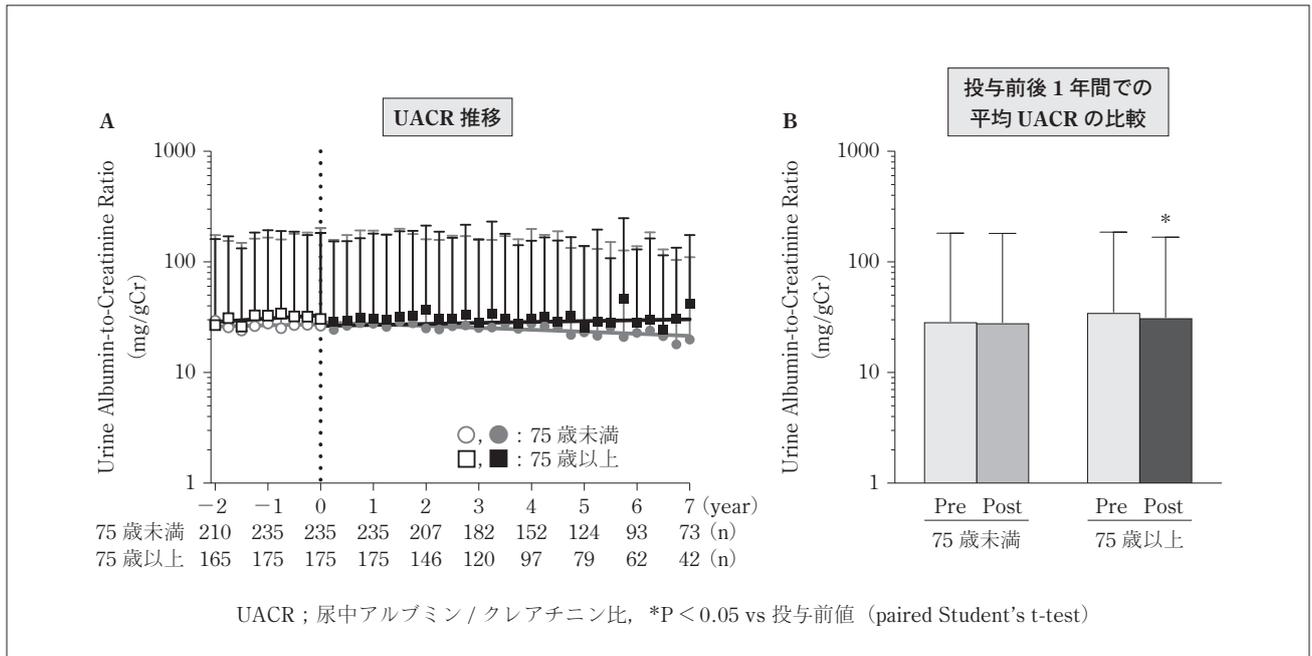


図4 DPP-4阻害薬投与前および投与後7年間の年齢別のUACR推移 (A) および投与前後1年間での平均UACRの変化 (B)

し、75歳以上の方が平均eGFRレベルはいずれも低値を示した (図2A)。eGFR slope (mL/min/1.73 m²/年) において、75歳未満ではDPP-4阻害薬投与前後で有意な改善 (-2.8 ± 4.4 から -1.2 ± 4.4 へ) を示したが、75歳以上ではDPP-4阻害薬投与後のばらつきが大きく (-2.4 ± 4.5 から -1.4 ± 8.3 へ)、有意な変化ではなかった (図2B)。

4. α -GIまたはメトホルミン使用患者でのDPP-4阻害薬投与前後のeGFR slopeの変化

DPP-4阻害薬投与前後1年以上 α -GIおよびメトホルミンを使用しているCKD合併2型糖尿病患者において、DPP-4阻害薬投与前後でのeGFR slopeの変化をそれぞれ図3Aおよび図3Bに示した。 α -GI使用患者へのDPP-4阻害薬の追加において、eGFR slopeは75歳未満および75歳以上のいずれも有意な改善を示した (図3A)。メトホルミン使用患者へのDPP-4阻害薬の追加において、75歳未満のeGFR slopeは有意な改善を示したが、75歳以上では改善傾向 ($P = 0.06$) であった (図3B)。メトホルミンは75歳未満に比較し、75歳以上ではその1日投与量が有意に減少し (図3C)、また処方率も有意な減少を示した (図3D)。なお、 α -GIの処方率は75歳未満よりも75歳以上で有意な増加を示した (図3D)。

5. DPP-4阻害薬投与前後でのUACRの推移および投与前後1年間でのUACRの変化

CKD合併2型糖尿病患者において、DPP-4阻害薬投与前後での平均UACRの推移および投与前後1年間でのUACRの変化を図4に示した。75歳未満および75歳以上のいずれもDPP-4阻害薬投与前後でのUACRの推移に変動はみられなかった (図4A)。一方、投与前後1年間を比較すると、75歳以上のみDPP-4阻害薬投与後にUACRの有意な低下がみられた (図4B)。

考 察

CKD合併2型糖尿病患者において、 α -GIへのDPP-4阻害薬の追加は75歳以上の患者のHbA1cおよびBMIに悪影響を及ぼさずにeGFR slopeの有意な改善効果を示した。これら薬剤の組み合わせは後期高齢2型糖尿病患者に対して腎保護効果を発揮すると示唆された。

われわれは既に α -GIまたはメトホルミン治療にDPP-4阻害薬を追加することで、CKD患者のeGFR slopeが顕著に改善することを報告している¹⁴⁾。 α -GIとメトホルミンは、それぞれ異なるメカニズムを通じてGLP-1分泌を増加させることが示されている^{10)~13)}。実際、 α -GIのミグリトールまたはメトホルミンで治療された2型糖尿病患者にお

いて、DPP-4阻害薬アナグリプチンの追加療法は食後の活性型GLP-1レベルを増加させた¹⁵⁾。したがって、DPP-4阻害薬と α -GIまたはメトホルミンとの組み合わせは、活性型GLP-1レベルの増加を介して相加・相乗的に効果を発揮できる可能性が示唆される。

糖尿病治療薬の中で、SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬はどちらも大規模臨床試験などで心血管および腎での転帰を劇的に改善することが知られている。米国糖尿病学会(ADA)の2021年版診療ガイドラインでは、メトホルミンが第1選択であることは変わらないが、心血管疾患、CKDおよび心不全を合併している場合は、メトホルミン使用とは無関係にSGLT2阻害薬またはGLP-1受容体作動薬を投与することを考慮するように改定された¹⁶⁾。一方で、SGLT2阻害薬は75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群(サルコペニア、認知機能低下、日常生活動作低下など)のある場合には慎重に投与することが推奨され¹⁷⁾、GLP-1受容体作動薬は痩せ型の高齢者の体重減少効果に注意する必要がある。さらに、メトホルミンは乳酸アシドーシスの懸念から、eGFR(mL/分/1.73m²)が30未満の高度腎機能障害の患者では禁忌であり、eGFRが30~45の場合には慎重投与、eGFRが30~60の中等度腎機能障害の患者では最高用量を調整する必要がある¹⁸⁾。また、メトホルミンは特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要となっている。実際、本研究でも75歳以上の患者に対し、メトホルミンは使用用量が減少し、処方率も低下した。このようにCKDを合併した後期高齢者に対して、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬およびメトホルミンの使用は限定的となっている。

本研究では、CKDを併発した75歳以上の高齢者において、DPP-4阻害薬の腎機能改善効果を検討し、 α -GI治療へのDPP-4阻害薬の追加がeGFR slopeを改善することを見い出した。 α -GIの75歳以上の患者への処方率は75歳未満と比較して増加したことからも、DPP-4阻害薬とともに α -GIは後期高齢者に比較的使用しやすい薬剤である。当院では糖尿病治療薬の中で α -GIの処方率は一番高く、2019年では62.9%となっている¹⁹⁾。また、 α -GIはどの年齢層でもほぼ一定の割合で処方され、一方、

DPP-4阻害薬は加齢とともに処方率が高くなる傾向にある。このように、 α -GIを基礎薬として、DPP-4阻害薬を追加することは、後期高齢患者の腎保護効果を期待でき、日常診療下で提供可能な薬物療法であることも有用と考えられた。

高齢者糖尿病では、重症低血糖のリスクが増大し、サルコペニアやフレイルなどきたしやすい。これらの予防対策として、適切な血糖コントロールや筋肉量や体重の減少に注意することは重要である。本研究では、75歳未満と75歳以上でのHbA1cおよびBMIの推移に違いがみられた。DPP-4阻害薬投与において、75歳未満ではHbA1cおよびBMIのどちらも低下推移を示したが、75歳以上ではHbA1cは一時的な低下から上昇方向へ、BMIはほとんど変動を示さなかった。これらのことは年齢層に応じた糖尿病診療を実施している結果であり、DPP-4阻害薬を投与していても高齢者糖尿病に対する血糖・体重の適正な管理が可能と考えられた。

ま と め

75歳以上の高齢2型糖尿病患者において、 α -GIへのDPP-4阻害薬の追加はHbA1cおよびBMIに悪影響を及ぼさずにeGFR slopeの改善効果を示した。後期高齢2型糖尿病患者への α -GIへのDPP-4阻害薬の追加療法は、トータルケアを見据えた日常診療下で実施できる糖尿病治療として有用である可能性が示唆された。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業として、武田薬品、小野薬品、田辺三菱製薬、第一三共、三和化学、日本イーライリリーより講演料および研究費提供を受けた。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 遅野井健, 斎藤三代子, 道口佐多子, 他. 2型糖尿病患者における日常診療下でのグリニド薬の2008年から2019年までの患者プロファイルおよびミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合錠(グルベス®配合錠)の薬効プロファイルの検討. 診療と新薬. 2020; 57: 229-238.

- 2) 日本老年医学会 編 : 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. メディカルレビュー社, 東京, 2015.
 - 3) Murayama H, Imai K, Odawara M. Factors influencing the prescribing preferences of physicians for drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus in the real-world setting in Japan: Insight from a web survey. *Diabetes Ther.* 2018; **9**: 1185-1199.
 - 4) Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept.* 1999; **85**: 9-24.
 - 5) Takagaki Y, Shi S, Katoh M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 plays a pathogenic role in BSA-induced kidney injury in diabetic mice. *Sci Rep.* 2019; **9**: 7519. doi: 10.1038/s41598-019-43730-5.
 - 6) Kirino Y, Sato Y, Kamimoto T, et al. Interrelationship of dipeptidyl peptidase IV (DPP4) with the development of diabetes, dyslipidaemia and nephropathy: A streptozotocin-induced model using wild-type and DPP4-deficient rats. *J Endocrinol.* 2009; **200**: 53-61.
 - 7) Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev.* 2014; **35**: 992-1019.
 - 8) Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, et al. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2014; **10**: 88-103.
 - 9) Crowley MJ, Williams Jr. JW, Kosinski AS, et al. Metformin use may moderate the effect of DPP-4 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care.* 2017; **40**: 1787-1789.
 - 10) Kårhus ML, Brønden A, Sonne DP, et al. Evidence connecting old, new and neglected glucose-lowering drugs to bile acid-induced GLP-1 secretion: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2017; **19**: 1214-1222.
 - 11) Bahne E, Hansen M, Brønden A, et al. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2016; **18**: 955-961.
 - 12) Lee A, Patrick P, Wishart J, et al. The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab.* 2002; **4**: 329-335.
 - 13) Aoki K, Miyazaki T, Nagakura J, et al. Effects of pre-meal versus post-meal administration of miglitol on plasma glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide levels in healthy men. *Endocr J.* 2010; **57**: 673-677.
 - 14) Osonoi T, Saito M, Koda N, et al. Add-On Therapy with DPP-4 Inhibitors May Improve Renal Function Decline in α -Glucosidase Inhibitor and Metformin Users: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; **13**: 3497-3506.
 - 15) Osonoi T, Saito M, Hariya N, et al. Add-on therapy with anagliptin in Japanese patients with type-2 diabetes mellitus treated with metformin and miglitol can maintain higher concentrations of biologically active GLP-1/total GIP and a lower concentration of leptin. *Peptides.* 2016; **86**: 118-125.
 - 16) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care* 2021; **44**: S111-S124.
 - 17) 日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=48
 - 18) 日本糖尿病学会 ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会. メトホルミンの適正使用に関する Recommendation. https://www.nittokyo.or.jp/modules/information/index.php?content_id=23
 - 19) 遅野井健, 斎藤三代子, 国府田尚矢, 他. 2型糖尿病患者におけるメトホルミン処方用量と患者プロフィールに関する検討. *診療と新薬.* 2020; **57**: 813-824.
-