



2型糖尿病患者におけるアナグリプチンの最大7年間の長期有効性および安全性に関する検討

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／細谷 満／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Long-term Efficacy and Safety of Anagliptin for Up to 7 Years in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI／Miyoko SAITO／Mitsuru HOSOYA／Satako DOUGUCHI／Kensuke OFUCHI／Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：本研究は、DPP-4阻害薬アナグリプチンを投与した2型糖尿病患者において、日常診療下で取得したデータを後ろ向きに解析し、糖代謝に対する長期有効性および安全性を評価するとともに、脂質代謝や肝酵素、腎機能に対する影響についても検討した。

方法：2012年11月～2021年12月までに当院を受診し、アナグリプチンを6カ月以上投与した2型糖尿病患者299例を対象とした。有効性評価は、アナグリプチン投与7年間のHbA1c、HbA1c 7%未満達成率（ベースラインHbA1c 7.0%以上の症例）、Body mass index（BMI）、収縮期血圧、拡張期血圧、LDL-コレステロール（C）（ベースラインLDL-C 120 mg/dL以上の症例）、ALT（ベースラインALT 31 U/L以上の症例）の推移を検討した。また、アナグリプチン投与前2年、投与後7年のeGFR slope（ベースラインeGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の症例）を比較検討した。安全性評価は、アナグリプチン投与前2年、投与後7年の低血糖発生率の推移を検討した。

結果：アナグリプチンは投与6カ月後より7年後までHbA1cの有意な低下効果を示し、その効力は7年間保持された。HbA1c 7%未満達成率はアナグリプチン投与6カ月後から7年後まで40%前後ではほぼ一定の推移を示した。アナグリプチンは投与7年後までBMIおよび収縮期/拡張期血圧のいずれにも影響を及ぼさなかった。アナグリプチンは投与6カ月後より7年後までLDL-CおよびALT高値に対し有意な低下効果を示し、その効力は7年間保持された。アナグリプチン投与後のeGFR slopeは有意な作用ではなかったが、投与前よりも緩やかであった。また、アナグリプチン投与後の低血糖発生率はHbA1cレベルが低下しているにもかかわらず、投与前よりも増加することはなかった。

結論：2型糖尿病患者において、アナグリプチンはBMIや低血糖発生を増加させることなく、長期にわたり有意なHbA1cの低下効果を示した。加えて、LDL-C高値またはALT高値の2型糖尿病患者において、アナグリプチンは長期にわたりどちらも有意な低下効果を示した。このように、アナグリプチンは2型糖尿病患者の長期にわたる糖尿病治療に、多面的効果を発揮する有用なDPP-4阻害薬であると示唆された。

Key words：DPP-4阻害薬、アナグリプチン、HbA1c、LDL-コレステロール、ALT、2型糖尿病

緒 言

2型糖尿病において、良好な血糖コントロールは、糖尿病合併症の発症・進展阻止に有効であるという多くのエビデンスの蓄積があり^{1)~3)}、また糖尿病治療薬の有効性の指標としても広く認められている。加えて、糖尿病治療薬は長期間継続投与とされる場合が多いことから、長期投与における安全性の評価は、有用性を評価する上で重要である⁴⁾。そのため、糖尿病治療薬は良好な血糖コントロールだけでなく、低血糖をきたしにくい薬剤が望まれるようになってきた。ここ15年の間で、新規機序の糖尿病治療薬が次々と開発され、特にジペプチジルペプチダーゼ(DPP)-4阻害薬やグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体作動薬、ナトリウム-グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬は、2型糖尿病治療の質の向上に貢献してきた。

2型糖尿病の薬物療法において、DPP-4阻害薬は日本での処方割合が最も高い経口血糖降下薬である⁵⁾。DPP-4阻害薬はインクレチンであるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)およびGLP-1の分解酵素DPP-4を阻害することによりインクレチン作用を増強させ、膵臓からのインスリン分泌などを調整して血糖降下作用を示す⁶⁾。またDPP-4阻害薬の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。DPP-4阻害薬の大規模臨床試験では心血管イベントに関する優位性は認められなかったものの⁷⁾、安全性・忍容性は高く、糖尿病血液透析患者にも投与可能な薬剤の1つであり、腎疾患への保護効果⁸⁾が注目されている他、肝疾患や動脈硬化への作用などが期待されている。

DPP-4阻害薬は、国内では2009年にシタグリプチンが上市し、現在、週1回投与の薬剤も含め9種類が上市されている。その中で、テネリグリプチンとアナグリプチンは創薬から開発まで全て日本で手掛けられた薬剤であり、特にアナグリプチンは肝臓や心臓の疾患患者に関する注意の記載がないため、このような合併症を有する2型糖尿病患者にも使いやすい。一方で、アナグリプチンの5年以上の長期にわたる有効性および安全性の報告はまだない。

我々は、すでにDPP-4阻害薬の長期有効性につ

いて報告しているが⁹⁾、アナグリプチンは他のDPP-4阻害薬にない脂質低下作用を有するなどの特長を有することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。そこで本研究では、DPP-4阻害薬アナグリプチンの日常診療下で取得したデータを後ろ向きに解析し、糖代謝に対する長期有効性および安全性を評価するとともに、脂質代謝や肝酵素、腎機能に対する影響についても検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2012年11月～2021年12月までに当院を受診し、アナグリプチンを6カ月以上投与した2型糖尿病患者を対象とした。対象患者は299例であった。データは2010年11月～2022年8月までの日常診療下での診療記録を後方視的に解析した。

なお、本研究実施に先立ち、研究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。本研究はUMIN臨床試験登録システム(The University Hospital Medical Information Network)に登録した(登録番号: UMIN 000048203)。患者の同意取得は、那珂記念クリニックのウェブサイトでオプトアウトを実施して得られ、拒否した患者はいなかった。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、body mass index (BMI)、低密度リポタンパク質-コレステロール(LDL-C)、高密度リポタンパク質-コレステロール(HDL-C)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、推算糸球体濾過量(eGFR)、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、脈拍数、低血糖(自覚および無自覚低血糖)、糖尿病治療薬(アナグリプチン投与前および投与6カ月後)。

3. 評価項目

(1) 有効性評価

アナグリプチン投与7年間のHbA1c、前糖尿病治療別に層別したHbA1cの推移および7%未満達

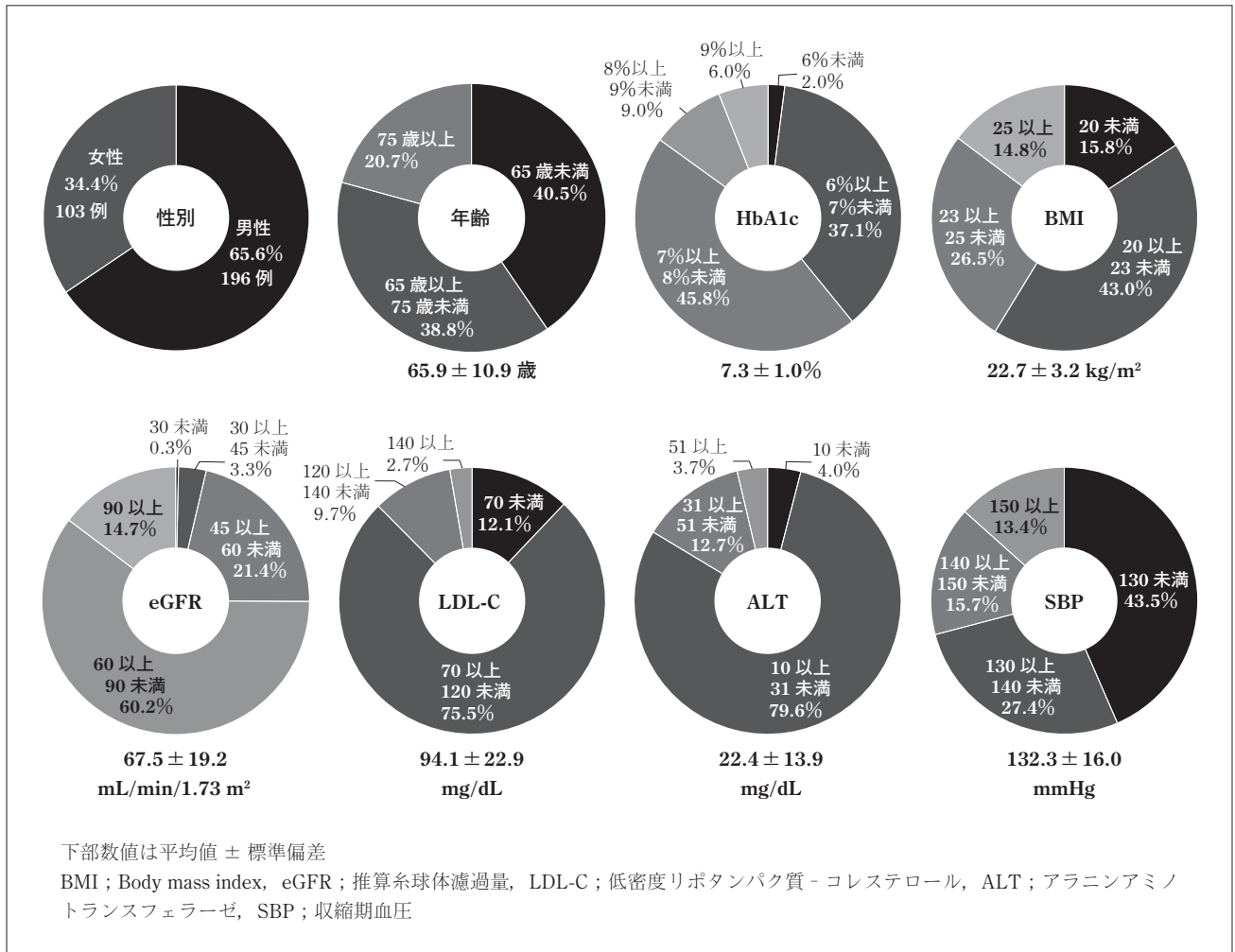


図1 患者背景

成率（ベースライン HbA1c 7.0%以上の症例）、BMI, SBP, DBP, ベースラインの LDL-C 120 mg/dL 以上・未満での層別した LDL-C および HDL-C, ベースラインの ALT 31 U/L 以上・未満での層別した ALT および AST の推移を評価した。また、アナグリプチン投与前2年、投与後7年の eGFR（ベースラインの eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の症例）の推移および eGFR slope の投与前後比較、UACR（ベースラインの UACR 30 mg/gCr 以上の症例）の推移を評価した。なお、eGFR slope は対象患者ごとに投与前2年、投与後7年の各時点における 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た。UACR は随時尿を用い、対数変換値を解析した。

(2) 安全性評価

アナグリプチン投与前2年、投与後7年の低血

糖発生率および低血糖発生症例の発生回数の推移を評価した。なお、自覚低血糖は外来受診時の問診に対する患者からの申告に基づいて、無自覚低血糖は患者からの申告がなく、血糖自己測定（SMBG）による血糖値 70 mg/dL 以下の記録があったものとした。低血糖発生率は、アナグリプチン投与開始日を起点とし、その前後1年間毎に1回以上低血糖を示した患者を低血糖発生症例として発生率（低血糖調査した全症例中の発症例の割合）を、また発生回数は低血糖発生症例の1年間の平均発生回数を診療記録の3段階評価（1～2回、3～5回、6回以上をそれぞれ1.5回、4回、6回とした）から、それぞれ算出して解析した。

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。経時的評価は投与前値に対する投与0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7年後の

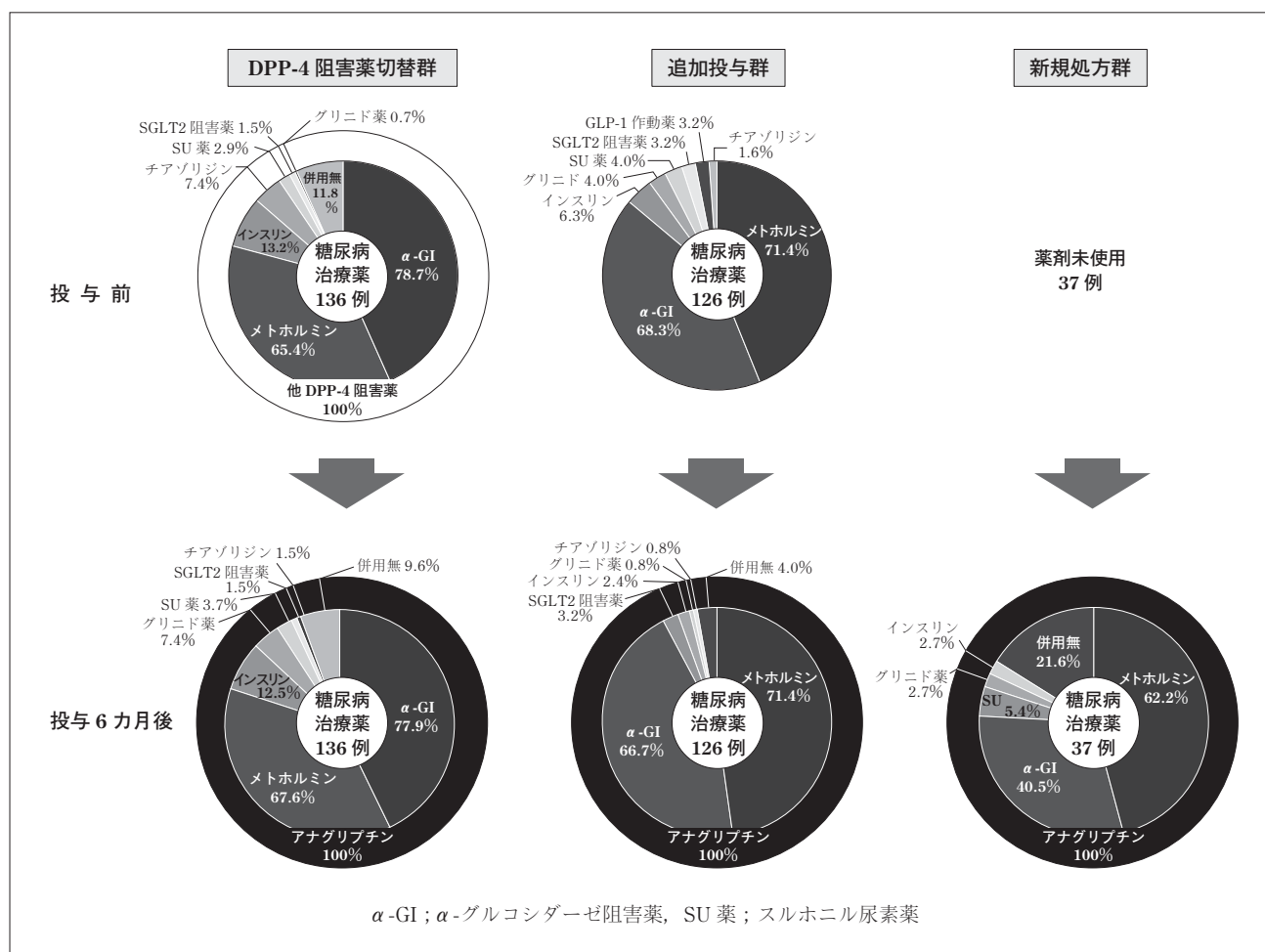


図2 アナグリプチン投与前および投与6カ月後の糖尿病治療薬の処方割合

変化を反復測定分散分析後 Bonferroni による多重比較検定を用い、層別解析における3群間の比較は one-way ANOVA 後 Tukey による多重比較検定を用い、投与前後での比較は paired t-test を行い、いずれも有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。また、相関性の解析として、2因子間の関係の強度と方向をピアソンの相関係数 r を算出して評価した。なお、解析は統計解析ソフト GraphPad Prism 8.4.3 を用いて実施した。

結 果

1. 患者背景

アナグリプチンを6カ月以上投与した2型糖尿病患者299例において、患者背景を図1に示した。対象患者全体において、平均年齢は 65.9 ± 10.9 歳、HbA1c は $7.3 \pm 1.0\%$ 、BMI は $22.7 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ であり、血糖および体重管理の比較的良好な2型糖尿病患者であった。なお、アナグリプチンの平均投与

期間は 4.5 ± 2.8 年であった。

アナグリプチン投与前の患者一人当たりの平均薬剤数は 1.9 ± 1.2 剤であり、投与6カ月後では 2.5 ± 0.9 剤とわずかに増加した。4剤以上の割合(7.4%から9.0%へ)はほとんど変化しなかったが、2剤(25.1%から38.5%へ)および3剤(28.1%から43.8%へ)の割合は増加した。アナグリプチン投与前および投与6カ月後の糖尿病治療薬の処方割合において、α-グルコシダーゼ阻害薬(64.5%から68.6%へ)、メトホルミン(59.9%から68.6%へ)、グリニド薬(2.0%から4.0%へ)の割合は僅かに増加し、インスリン(8.7%から7.0%へ)、チアゾリジン薬(4.0%から1.0%へ)、スルホニル尿素薬(3.0%から2.3%へ)の割合は僅かに減少し、SGLT2阻害薬(2.0%から2.0%へ)の割合は変化しなかった。また、糖尿病治療薬の未使用患者は12.4%であり、アナグリプチン以外のDPP-4阻害薬からアナグリプチンへの切り替え投与(DPP-4

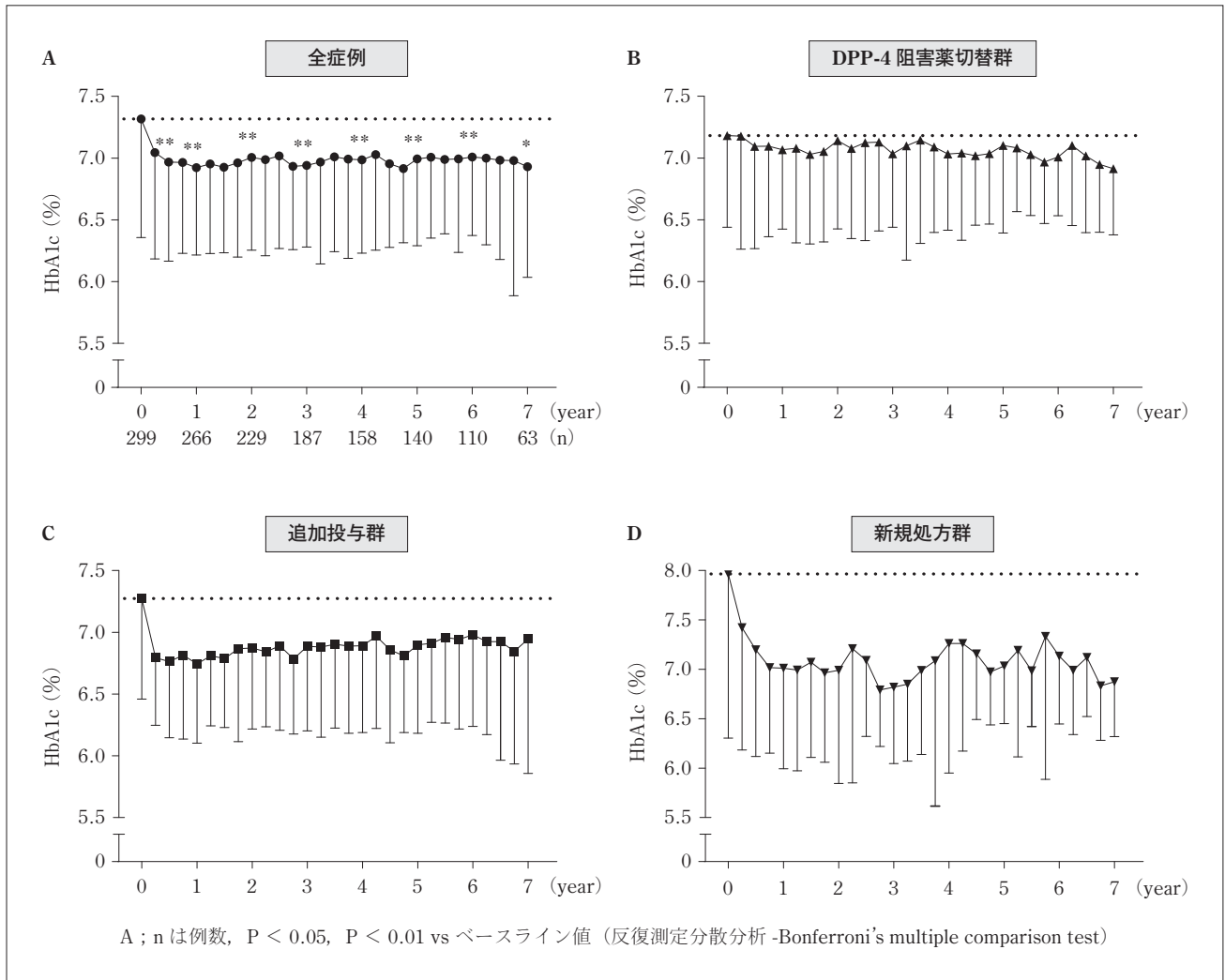


図3 アナグリプチン投与後7年間のHbA1cの推移

阻害薬切替群)は45.5%(136例)と全症例の半数弱存在し,そのDPP-4阻害薬の内訳はシタグリプチン(39.0%),アログリプチン(36.8%),ビルダグリプチン(12.5%),テネリグリプチン(6.6%),サキサグリプチン(4.4%),リナグリプチン(0.7%)の順であった。またGLP-1受容体作動薬からアナグリプチンへの切り替え投与は1.7%と僅かであった。

全症例において,DPP-4阻害薬切替群,GLP-1受容体作動薬からの切り替えを含む糖尿病治療薬への追加(追加投与群),糖尿病治療薬未使用への新規処方(新規処方群)の3群に層別し,アナグリプチン投与前および投与6カ月後の糖尿病治療薬の処方割合を図2に示した。いずれの群でも糖尿病治療薬の処方割合は全症例と同程度でα-グルコシダーゼ阻害薬およびメトホルミンの割合が高く,ア

ナグリプチン投与前後の糖尿病治療薬の割合の変動は少なかった。

2. アナグリプチン投与後7年間のHbA1cの推移

2型糖尿病患者において,アナグリプチン投与後7年間の全症例,およびDPP-4阻害薬切替群,追加投与群,新規処方群のHbA1cの推移をそれぞれ図3A~3Dに示した。全症例において,アナグリプチンは投与6カ月後より7年後まで有意なHbA1cの低下効果を示し,その効力は7年間保持された(図3A)。DPP-4阻害薬切替群において,アナグリプチン投与後のHbA1cはわずかな低下方向で推移した(図3B)。追加投与群および新規処方群において,アナグリプチン投与後のHbA1cは全症例と類似した低下推移を示した(図3Cおよび3D)。

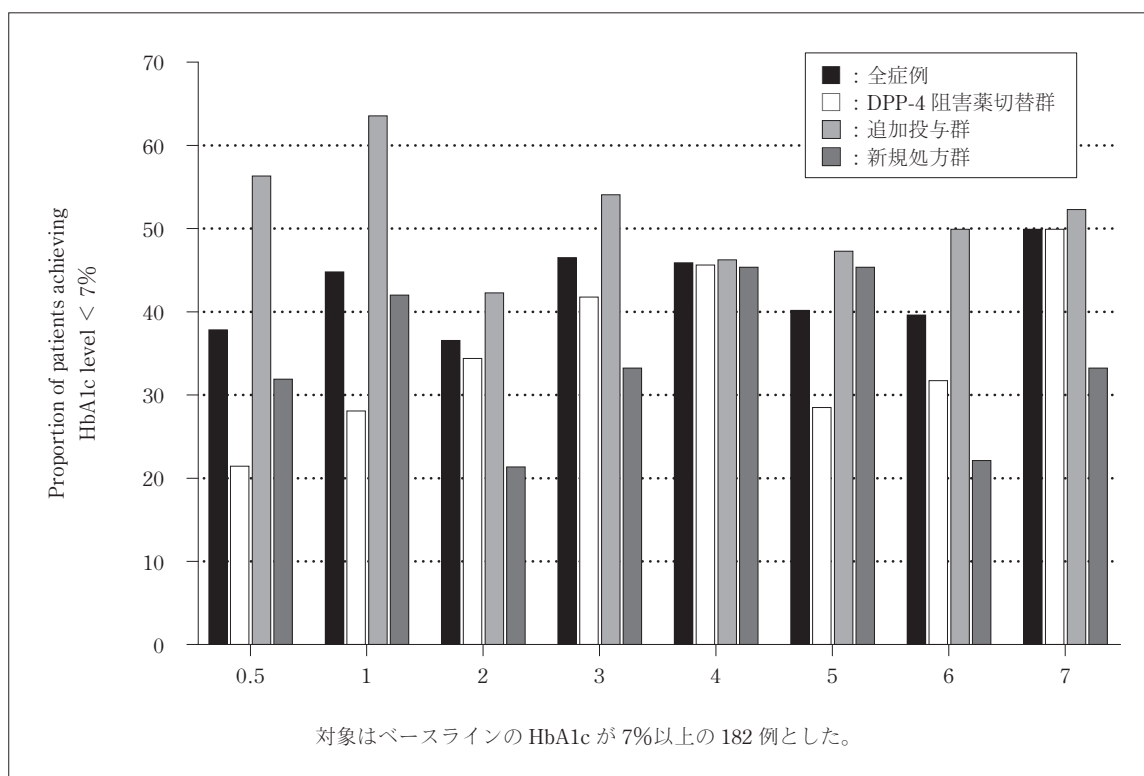


図4 アナグリプチン投与後7年間のHbA1c 7%未満達成率の推移

3. アナグリプチン投与後7年間のHbA1c 7%未満達成率の推移

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与後7年間の全症例、およびDPP-4阻害薬切替群、追加投与群、新規処方群のHbA1c 7%未満達成率の推移をそれぞれ図4に示した。HbA1c 7%未満達成率は、ベースラインのHbA1c値が7.0%以上の182例を対象とし、アナグリプチン投与後にHbA1c 7%未満を達成した割合を前治療で層別した群も併せて算出した。全症例において、アナグリプチンは投与6か月後から7年後までHbA1c 7%未満達成率が40%前後ではば一定の推移を示した。DPP-4阻害薬切替群において、アナグリプチン投与後のHbA1cの低下変化は小さかったが、そのHbA1c 7%未満達成率は30%前後で推移した。追加投与群において、アナグリプチン投与後のHbA1c 7%未満達成率は50%前後で推移した。新規処方群において、ベースラインのHbA1c値は他の2群と比較して有意に高値であったが、アナグリプチン投与後のHbA1c 7%未満達成率は30%前後で推移した。

4. アナグリプチン投与6か月後および5年後のHbA1c変化量の解析

アナグリプチン投与6か月後のHbA1c変化量において、2型糖尿病患者299例を個別に、ベースラインのHbA1c順に図5Aに示した。アナグリプチン投与6か月後にHbA1cが減少した症例は206例(68.9%)、増加した症例は76例(25.4%)、不変は17例(5.7%)であった。ベースラインのHbA1cとアナグリプチン投与6か月後のHbA1cの変化量の相関性を検討し、図5Bに示した。全症例ではベースラインHbA1c値が高いほどアナグリプチン投与6か月後のHbA1cが低下する有意な負の相関($r = -0.613$, $P < 0.01$)を示した。この負の相関性は、DPP-4阻害薬切替群($r = -0.177$)が新規処方群($r = -0.794$)および追加投与群($r = -0.668$)よりも低かった。次に、アナグリプチン投与5年後のHbA1c変化量において、2型糖尿病患者140例を個別に、ベースラインのHbA1c順に図5Cに示した。アナグリプチン投与5年後にHbA1cが減少した症例は83例(59.3%)、増加した症例は47例(33.6%)、不変は10例(7.1%)であった。増加した症例の66.0%(31例)はベース

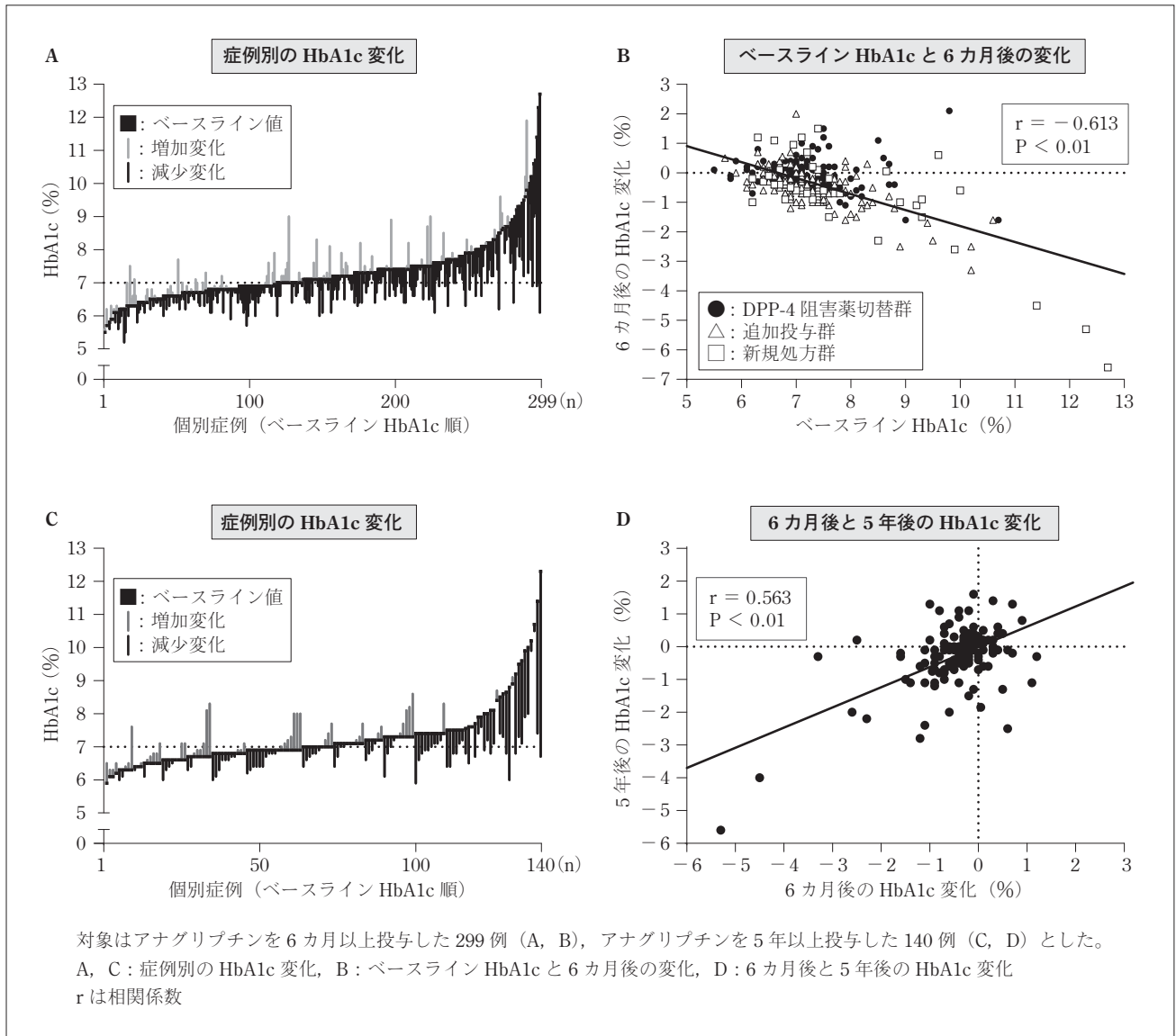


図5 アナグリプチン投与6か月後および5年後のHbA1c変化量の解析

ラインHbA1c 7%未満であった。アナグリプチン投与6か月後と5年後のHbA1cの変化量の相関性を検討し、図5Dに示した。アナグリプチン投与6か月後と5年後のHbA1cの変化量は有意な正の相関($r = 0.563$, $P < 0.01$)を示した。

5. アナグリプチン投与後7年間のBMIおよび血圧の推移

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与後7年間のBMIの推移を図6Aに、SBPおよびDPBの推移を図6Bに示した。アナグリプチンは投与7年後までBMIおよびSBP、DBPのどちらにも有意な変化を示さなかった。またデータは示さないが、脈拍数もアナグリプチン投与による有意な変化はなかった。

6. アナグリプチン投与後7年間のLDL-CおよびHDL-Cの推移

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与後7年間のLDL-CおよびHDL-Cの推移をそれぞれ図7Aおよび7Bに示した。LDL-CおよびHDL-Cは、ベースラインのLDL-C 120 mg/dL未満・以上(両者ともベースライン時の例数は261例および37例)で層別した。ベースラインのLDL-C 120 mg/dL以上では、アナグリプチン投与後のLDL-Cは6か月後より7年後まで有意な低下効果を示し、その効力は7年間保持された(図7A)。一方、ベースラインのLDL-C 120 mg/dL未満では、アナグリプチン投与後のLDL-Cは有意な変化を示さなかった(図7A)。HDL-CはベースラインのLDL-Cにかか

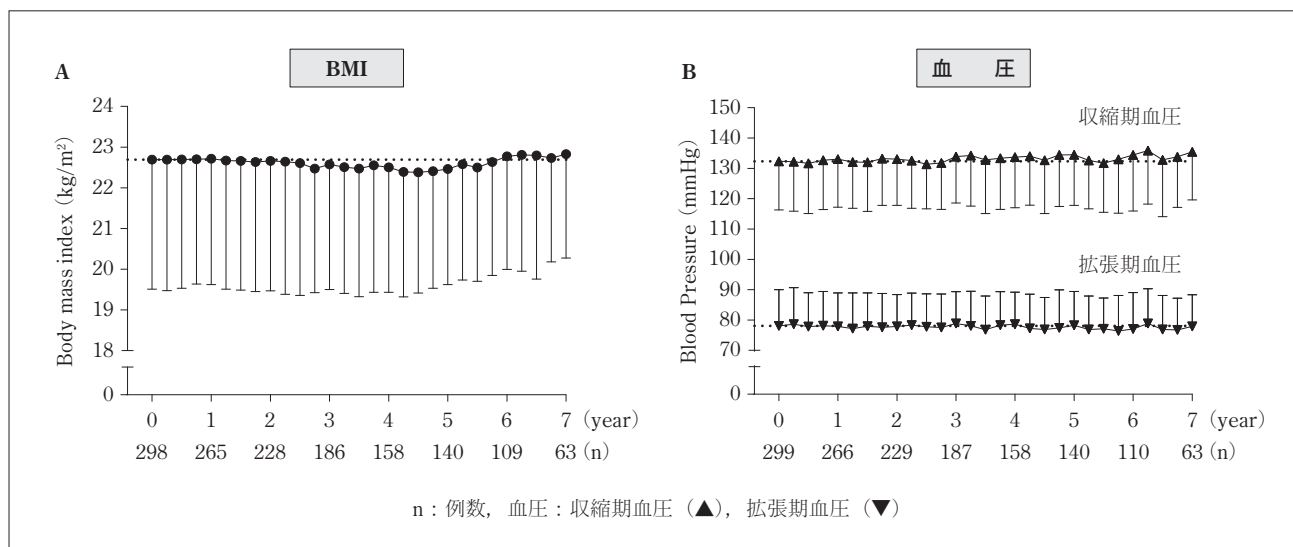


図6 アナグリプチン投与後7年間のBMI (A) および血圧 (B) の推移

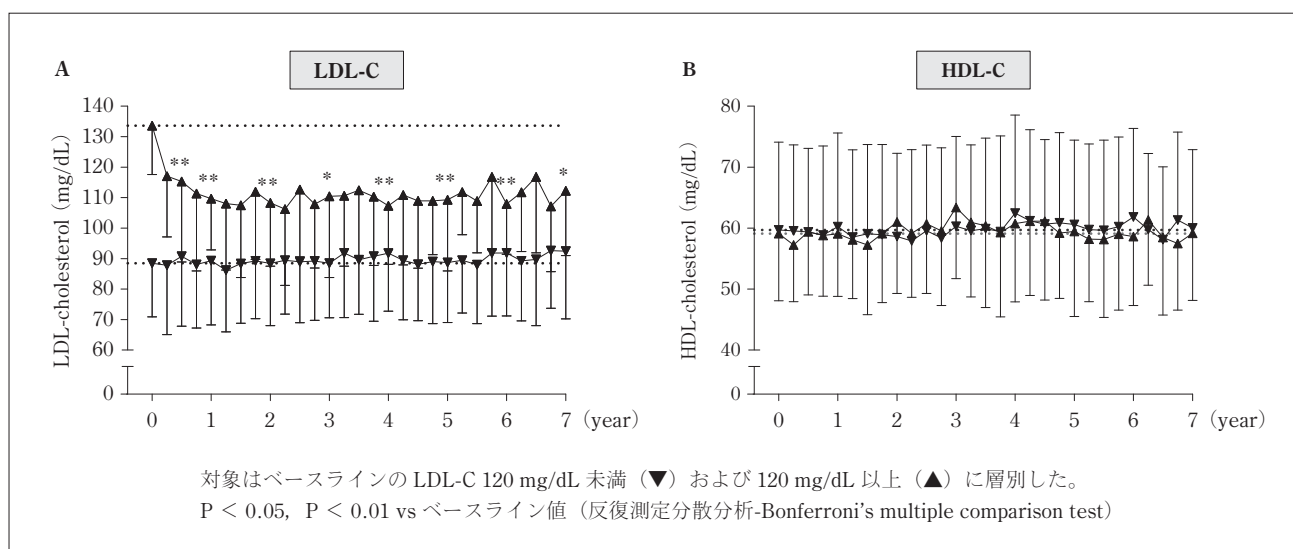


図7 アナグリプチン投与後7年間のLDL-C (A) およびHDL-C (B) の推移

ならず、いずれも有意な変化を示さなかった (図7B)。

7. アナグリプチン投与後7年間のALTおよびASTの推移

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与後7年間のALTおよびASTの推移をそれぞれ図8Aおよび8Bに示した。ALTおよびASTは、ベースラインのALT 31 U/L 未満・以上 (両者ともベースライン時の例数はそれぞれ250例および49例) で層別した。ベースラインのALT 31 U/L 以上では、アナグリプチン投与後のALTおよびASTはどちらも6カ月後より7年後まで有意な低下効果を示し、その効果は年々強力になった。一方、ベースラ

インのALT 31 U/L 未満では、アナグリプチン投与後のALTおよびASTはいずれも有意な変化を示さなかった。ベースラインのALT 31 U/L 以上において、アナグリプチン投与6カ月後のALTの変化量とHbA1cおよびBMIの変化量との単相関を検討した結果、いずれも有意な相関性は得られなかった ($r = -0.12$ および $r = 0.22$)。

8. アナグリプチン投与前2年および投与後7年のeGFRおよびUACRの推移

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与前2年および投与後7年間のeGFRの推移を図9Aに示した。ベースラインのeGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の62症例において、アナグリプチン投与前2

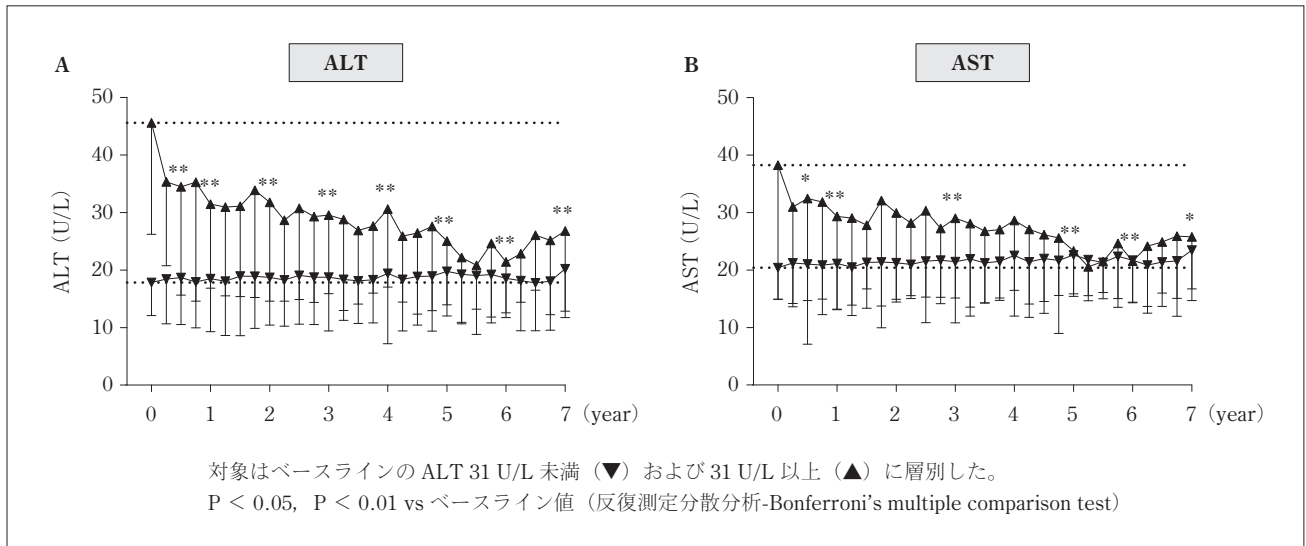


図8 アナグリプチン投与後7年間のALT (A) およびAST (B) の推移

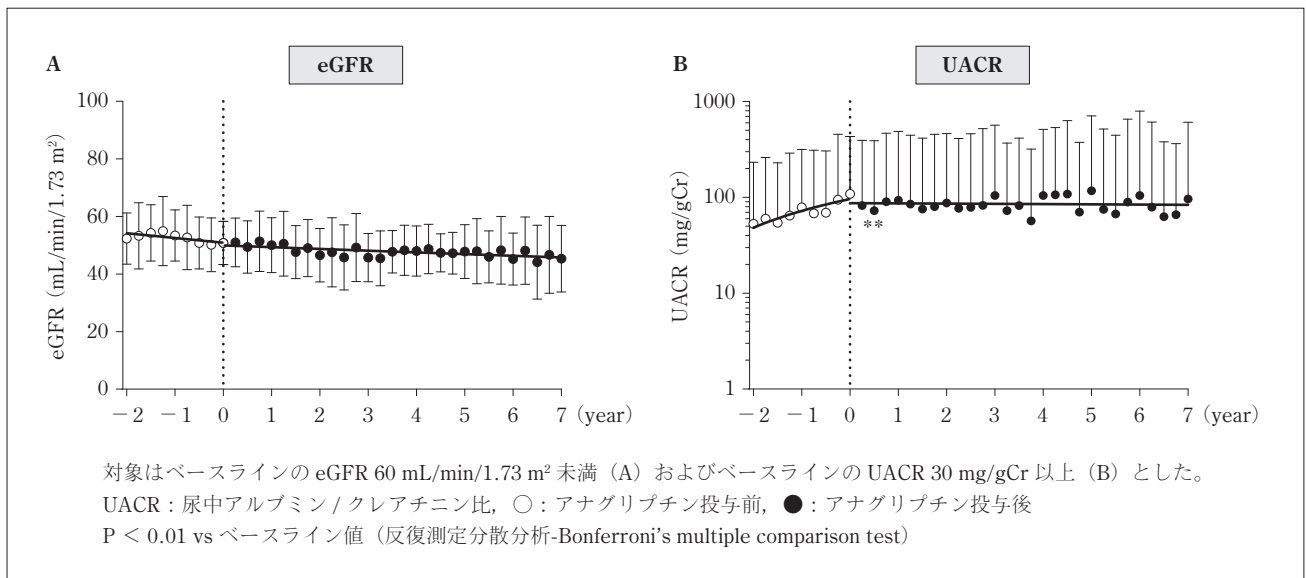


図9 アナグリプチン投与前2年および投与後7年のeGFR (A) およびUACR (B) の推移

年および投与後7年間のeGFR slopeはそれぞれ -2.07 ± 7.76 および -0.30 ± 3.56 mL/min/1.73 m²/yearであり、アナグリプチン投与後のeGFR slopeは投与前よりも緩やかであったが、有意ではなかった。DPP-4阻害薬切替群は62症例中35症例(56.5%)存在し、アナグリプチン投与前2年および投与後7年間のeGFR slopeは -1.79 ± 6.19 および -1.01 ± 3.13 mL/min/1.73 m²/yearであった。追加投与群は27症例(43.5%)であり、アナグリプチン投与前2年および投与後7年間のeGFR slopeは -2.43 ± 9.53 および 0.64 ± 3.90 mL/min/1.73 m²/yearであった。前治療薬で層別して

も、eGFR slopeに有意な変化はみられなかった。なお、新規処方群はアナグリプチン投与前のデータがほとんどないため、解析できなかった。

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与前2年および投与後7年間のUACRの推移を図9Bに示した。ベースラインのUACR 30 mg/gCr以上の86症例において、アナグリプチン投与前2年のUACRは増加方向に推移し、アナグリプチン投与後のUACRは6カ月後に有意な低下を示したが、それ以降は有意な変化はみられなかった。

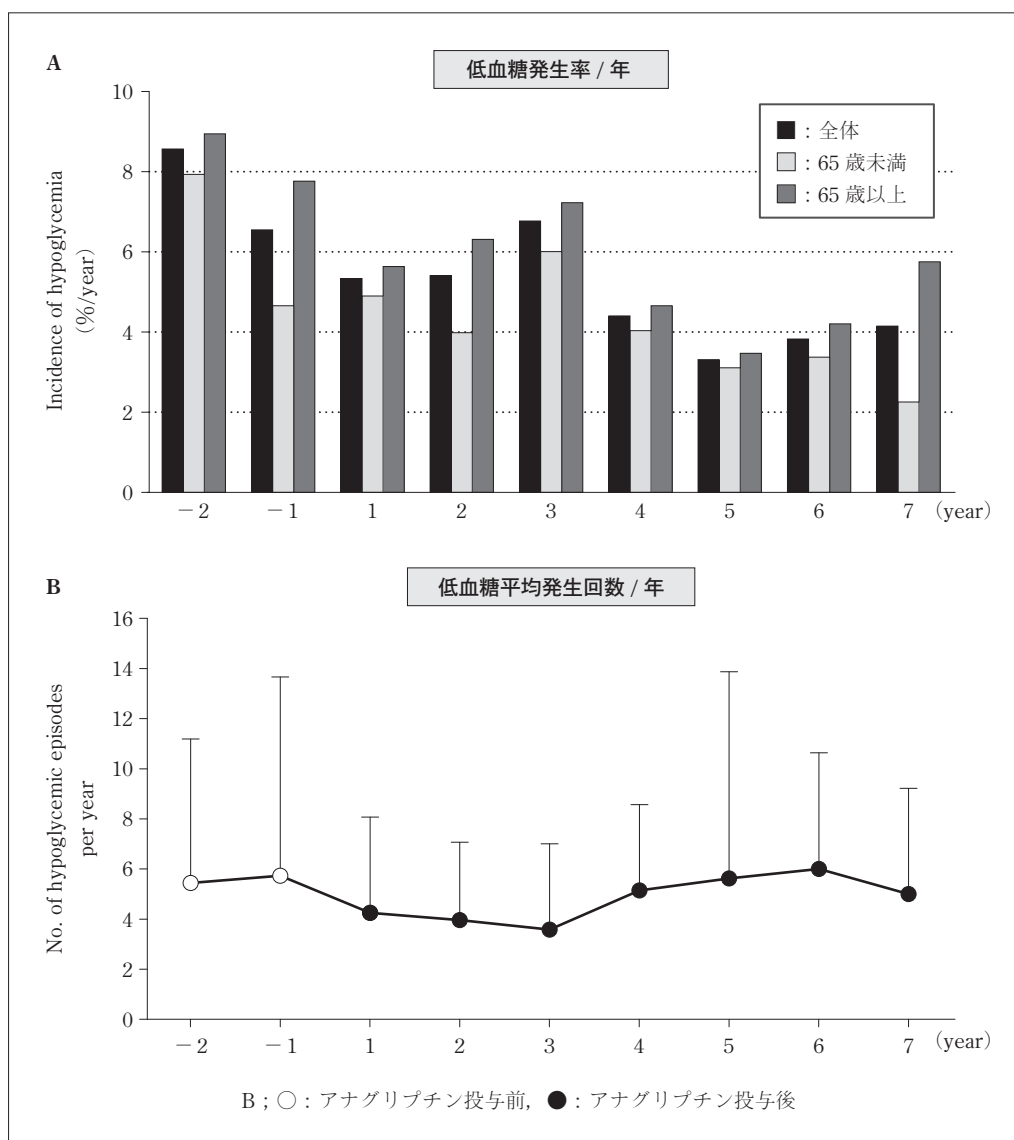


図10 アナグリプチン投与前2年および投与後7年の低血糖の年間発生率 (A) および平均発生回数 (B) の推移

9. アナグリプチン投与前2年および投与後7年の低血糖の年間発生率および平均発生回数の推移

2型糖尿病患者において、アナグリプチン投与前2年および投与後7年間の低血糖の年間発生率および平均発生回数の推移をそれぞれ図10Aおよび10Bに示した。低血糖発生率は1年間で低血糖を発生した患者の割合とし、アナグリプチン投与開始日の年齢で65歳未満・以上（ベースライン時の例数はそれぞれ122例および177例）で層別した。その結果、低血糖発生率は65歳以上の方が65歳未満よりも観察期間中、いずれも高値であった（図10A）。また、アナグリプチン投与後の低血糖発生

率はHbA1cレベルが低下しているにもかかわらず、全症例、65歳未満・以上のいずれも投与前より増加することはなかった（図10A）。さらに、低血糖発生症例において、1年間に発生した低血糖回数の平均値は、アナグリプチン投与前後で有意な変化はみられなかった（図10B）。なお、観察期間中に重症低血糖の発生はなかった。

考 察

本研究において、アナグリプチンは2型糖尿病患者での最長7年間の長期有効性（HbA1cの低下）および安全性（BMIおよび低血糖への悪影響なし）が確認された。これまでアナグリプチンの長期投与

のエビデンスは少なく、5年を超える成績はなかった。アナグリプチンに関する本成績は、2型糖尿病患者の長期にわたる糖尿病治療に、医療関係者への有用な情報提供になるものと考えられた。

我々は既に DPP-4 阻害薬の長期有効性について報告しているが⁹⁾、その HbA1c は投与 3～6 カ月後を低下効果のピークとして、徐々にリバウンドするような推移を示した。一方、今回示したアナグリプチン投与後の HbA1c 推移は、約 1 年後を低下効果のピークとして、リバウンドすることなく、その効果は 7 年間保持された。本研究の作用発現が緩序であったことは、DPP-4 阻害薬切替群での効果が緩序であったためと考えられた。一方、長期投与後のリバウンドに関する相違は、DPP-4 阻害薬間の特徴の違いが理由の 1 つとして考えられた。先行研究で用いた DPP-4 阻害薬は、アログリプチンとシタグリプチンが同程度使用され、両者の使用率は全 DPP-4 阻害薬の約 90% を占めた⁹⁾。DPP-4 阻害薬は、DPP-4 との結合様式の違いにより 3 つのクラスに分類されているが、アログリプチンはクラス 2 に、シタグリプチンはクラス 3 に分類されている¹²⁾。一方、アナグリプチンはシタグリプチンと同じクラス 3 であるため¹³⁾、結合様式の違いだけでは説明できないと考えられた。当院では長期的な視野に立った薬物介入を行っており、1 日 3 回の主食（炭水化物）を伴った食事と 1 日 3 回の薬剤服用を習慣づけることが患者の初期教育として重要と考えている¹⁴⁾。その際、1 日 1 回投与の薬剤よりも 1 日 2 回あるいは 3 回の薬剤の方が生活指導と薬効が協調しやすいことを経験している。したがって、当院の生活指導とアナグリプチンの 1 日 2 回投与が協調し、長期的に薬効が持続した可能性も考えられた。

本研究は DPP-4 阻害薬間での効果を 2 群間で比較する試験ではないため、優劣をつけることはできないが、アナグリプチンを投与した患者の約半数は他の DPP-4 阻害薬（主にシタグリプチンまたはアログリプチン）からの切り替えであった。このことは、経験的にも他の DPP-4 阻害薬の治療で期待した効果が得られなかったときの砦として、アナグリプチンが使用されてきたことの証と思われた。実際に、DPP-4 阻害薬切替群におけるアナグリプチン投与 7 年間の HbA1c 7% 未満達成率は 30% 前後で

推移した。アナグリプチンは他の DPP-4 阻害薬で効果不十分な患者に対しても、長期的な奏効が期待できる薬剤かもしれない。

アナグリプチンは投与 6 カ月後と 5 年後の HbA1c の変化量が有意な正の相関を示した。このことは、アナグリプチンの投与初期の血糖管理が重要であると示唆された。強力な効果を有する薬剤や 1 日 1 回投与の薬剤を初期治療に使用すると、生活習慣を改善しなくとも安易に血糖管理が良好となり、長期的には糖尿病管理に破綻をきたす可能性がある。したがって、糖尿病患者の日常的な努力を妨げない薬剤選択が重要であり、アナグリプチンは長期的な生活習慣の改善を伴った良好な血糖管理が継続できる可能性が示唆された。

アナグリプチンは LDL-C を低下させることがいくつもの研究¹⁰⁾¹¹⁾で明らかとなっているが、2年以上の長期効果については報告がない。本研究ではベースライン LDL-C 120 mg/dL 以上の患者において、アナグリプチンが投与 6 カ月後から 7 年後まで有意な LDL-C 低下効果を示した。LDL-C は冠動脈疾患や脳血管障害といった動脈硬化性疾患の強力なリスク因子として知られている。今回、対象患者が少数であったため、イベント発生に対する影響は検討できなかったが、アナグリプチンが長期にわたり LDL-C を低下させることは、脳心血管イベント発生を抑制する可能性を秘めている。このことは今後のさらなる大規模臨床研究で明らかにする必要がある。なお、脂質代謝に対するアナグリプチンの有益な効果は、腸脂質輸送の阻害ではなく、肝臓コレステロール合成の阻害によって媒介されると報告がある¹⁵⁾。

本研究では、ベースラインの ALT 31 U/L 以上の患者において、アナグリプチンが投与 6 カ月後から 7 年後まで有意な ALT および AST の低下効果を示し、その効果はどちらも年々強力な効果を示した。アナグリプチンの ALT 低下効果はいくつか報告¹⁶⁾¹⁷⁾があるが、ALT 高値を検討した報告はない。アナグリプチンは、正常範囲の ALT には影響を及ぼさずに ALT 高値を改善することが明らかとなった。一方、体重減少や血糖コントロールの是正は ALT 値の改善を示すことが知られている¹⁸⁾。今回の ALT 低下効果は HbA1c および BMI の変化とは関連しなかったことから、アナグリプチンは 2 型糖

尿病患者の血糖コントロール改善効果とは独立した肝保護効果を有する可能性が示唆された。

我々は、慢性腎臓病合併2型糖尿病患者において、 α -グルコシダーゼ阻害薬またはメトホルミンへのDPP-4阻害薬の追加が、eGFR slopeを改善すると報告した⁹⁾。本研究のeGFR slopeはアナグリプチン投与後に緩やかな変化となったが、有意差はなかった。この理由として、56.4%が他のDPP-4阻害薬からの切り替えであったこと、またそれ以外の症例数が統計学的解析に不足していたことが考えられた。このように、既報告の作用⁹⁾はDPP-4阻害薬のクラス効果と考えられるが、本研究では検証できなかった。

安全性評価において、低血糖の年間発生率および平均発生回数の推移を検討し、投与前と比較して、アナグリプチン投与後はいずれも悪化させることはなかった。高齢者糖尿病では、低血糖のリスクが増大し、認知症やサルコペニア、フレイルなどとも関連している¹⁹⁾。実際、65歳未満よりも65歳以上の方が低血糖発生率は高かったが、アナグリプチンが増加させることはなかった。アナグリプチンは、低血糖の発生頻度を高めることなくHbA1cを改善し、日常診療下でも長期的な有効性と安全性が確認できた。

ま と め

2型糖尿病患者において、アナグリプチンはBMIや低血糖発生を増加させることなく、最長7年間にわたり有意なHbA1cの低下効果を示した。加えて、LDL-C高値またはALT高値の2型糖尿病患者において、アナグリプチンは長期にわたりどちらも有意な低下効果を示した。このように、アナグリプチンは2型糖尿病患者の長期にわたる糖尿病治療に、多面的効果を発揮する有用なDPP-4阻害薬であると示唆された。

利 益 相 反

本研究は、株式会社三和化学研究所から研究費の提供を受けて実施された。

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) Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; **329**: 977-986.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; **352**: 837-853.
- 3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; **28**: 103-117.
- 4) 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 厚生労働省. 薬食審査発 0709 第1号, 2010年7月9日
- 5) Yagi N, Komiya I, Arai K, et al. Current status of oral antidiabetic drug prescribing patterns based on the body mass index for Japanese type 2 diabetes mellitus patients and yearly changes in diabetologists' prescribing patterns from 2002 to 2019 (JDDM61). *J Diabetes Invest.* 2022; **13**: 65-73.
- 6) Li N, Wang LJ, Jiang B, et al. Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Chem.* 2018; **151**: 145-157.
- 7) 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.
- 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) 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.
- 10) 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.
- 11) Morimoto T, Sakuma I, Sakuma M, et al. Randomized

- Evaluation of Anagliptin vs Sitagliptin On low-density lipoprotein cholesterol in diabetes (REASON) Trial: A 52-week, open-label, randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2019; **9**: 8537. doi: 10.1038/s41598-019-44885-x.
- 12) Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; **434**: 191-196.
 - 13) Watanabe YS, Yasuda Y, Kojima Y, et al. Anagliptin, a potent dipeptidyl peptidase IV inhibitor: its single-crystal structure and enzyme interactions. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015; **30**: 981-988.
 - 14) 遅野井健, 道口佐多子, 久賀なつみ, 他. 新規2型糖尿病患者における栄養素摂取量の変化と個別食事指導の有用性. *診療と新薬.* 2022; **59**: 241-251.
 - 15) Ikegami Y, Takenaka Y, Saito D, et al. Anagliptin Monotherapy for Six Months in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hyper-Low-Density Lipoprotein Cholesterolemia Reduces Plasma Levels of Fasting Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lathosterol: A Single-Arm Intervention Trial. *J Clin Med Res.* 2021; **13**: 502-509.
 - 16) 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**: 423-430.
 - 17) Tahara N, Yamagishi SI, Bekki M, et al. Anagliptin, A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Ameliorates Arterial Stiffness in Association with Reduction of Remnant-Like Particle Cholesterol and Alanine Transaminase Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; **14**: 552-562.
 - 18) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010; **51**: 121-129.
 - 19) 日本糖尿病学会・日本老年医学会 編・著. 高齢者糖尿病治療ガイド2021. 文光堂, 東京, 2021.
-