

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2190 号

Association between hypoglycemia and combination drugs with add-on sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A sub-analysis of Sitagliptin Registration Type 2 Diabetes-Juntendo Collaborating Project (SPIRITS-J) study

日本人 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチン投与による低血糖と併用薬剤の関連:多施設コホート研究 SPIRITS-J のサブ解析結果より

齋藤 智之 (さいとう ともゆき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

我々は、2 型糖尿病患者を対象として新規にシタグリプチン投与により血糖管理した多施設コホート研究 (SPIRITS-J) の中間解析において、低血糖が心血管イベントの規定因子であることを報告した。一方、糖尿病患者は高血圧症の合併も多く、経口血糖降下薬 (OHA) と併用する降圧薬の影響による低血糖発現も考慮する必要がある。そこで、シタグリプチンは低血糖発現の少ない薬剤であるが、他の OHA および降圧薬の併用で、低血糖発現に与える影響を検討する。SPIRITS-J の登録症例 3,171 名の内、インスリン使用者を除いた 2,956 名を対象に、シタグリプチン投与開始後 6 か月間における低血糖発現についてサブグループ解析を行った。解析方法は、連続変数は t 検定を行い、分類変数は χ^2 乗検定を行った。また、リスク因子の分析は Cox 回帰モデルで解析した。その結果、低血糖発現率は 46/2956 (1.6%) であった。低血糖発現群 (46 例) と低血糖非発現群 (2910 例) の比較において、OHA 併用薬剤数は低血糖発現群で有意に多かった (1.3 ± 1.0 vs. 2.1 ± 1.0 $P < 0.001$)。併用薬剤では、低血糖発現群において SU、ピオグリタゾン、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、メトホルミン、 β 遮断薬の使用率が有意に高かった。低血糖発現に影響を及ぼす因子を多変量解析した結果、BMI (HR 0.86, 95%CI 0.78- 0.95)、尿酸 (HR 0.67, 95%CI 0.49- 0.90)、SU (HR 4.42, 95%CI 1.36- 14.42)、 β 遮断薬 (HR 3.50, 95%CI 1.54- 7.96) が独立した因子であった。一方、併用する OHA の有意な影響はなかったが、 β 遮断薬使用者に限定した解析では、SU (HR 3.15, 95%CI 1.27- 7.84)、 α -GI (HR 5.01, 95%CI 1.05- 23.90) で有意なリスクの上昇がみられた。以上のことから、シタグリプチンと他の OHA 併用で低血糖のリスク因子となるのは SU のみであった。しかし、シタグリプチンと β 遮断薬の併用および β 遮断薬と α -GI の 3 剤の併用では、低血糖発現リスクが上昇する可能性が示され、OHA だけでなく併用薬による低血糖への影響も考慮する必要がある。