論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	山　下　浩
論文審査担当者	主　査　駒津　光久 副　査　桑原　宏一郎・田中　直樹・櫻井　晃洋（札幌医科大学）

論　文　題　目

Reduction of Severe Hypoglycemic Events Among Outpatients with Type 2 Diabetes Following Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Marketing in Japan

（Sodium-Glucose Cotransporter 2 阻害薬上市後に本邦における 2 型糖尿病患者の重症低血糖頻度が減少した）

（論文の内容の要旨）

〔背景と目的〕近年、新しい機序の血糖降下作用を有する経口糖尿病薬が次々と上市されてきた。この背景には、より安全で、より有効な血糖コントロールを目指していることがある。糖尿病に関連した合併症の発症・進展を阻止するためには、厳格な血糖管理が必要であることが指摘されているが、その一方で、心血管系をはじめ、薬剤による Adverse event に対する配慮も求められている。特に、投薬加療中における薬剤性低血糖症については、意識障害などを呈し、生命に直結しうる危険性を有するのみならず、近年の研究では、認知症や「生活の質」の低下とも密接に関連していることが指摘されている。そのため、実臨床の場においては、低血糖症を回避しつつ、かつ良好な血糖管理を得ることが極めて重要である。本邦では、2009 年に dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4 阻害薬)が、2014 年に sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2 阻害薬)が発売された。DPP4 阻害薬は摂食時に腸管壁から分泌されるインクレチン(K 細胞から分泌される GIP と L 細胞から分泌される GLP-1)を分解する DPP-4 を阻害することにより、血糖依存性にインスリンを分泌すると考えられている。日本糖尿病学会雑誌である「糖尿病」に掲載された 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムでも、低血糖リスクは低く、「血糖依存性インスリン分泌促進作用を有する」と考えられている。一方の SGLT2 阻害薬は近位尿細管に発現している SGLT2 を阻害することにより、尿糖排泄量を増加させることで、インスリン非依存的に血糖降下作用を有する薬剤である。この薬剤も、単独での低血糖リスクは低いと考えられている。より安全な治療方法の検討を目的とし、今回、当院救命救急センターを受診した重症低血糖患者について、その経時的変遷と治療方法の推移について検討を実施した。

〔方法〕本研究では、2008 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までの 12 年間に相澤病院救命救急センターを受診した 553,201 人の中から低血糖症を診断された 20 歳以上の 1,185 名を抽出し、さらに血糖値が 59.4mg/dL(3.3mmol/l)以下を確認できた 648 名を抽出した。そこからさらに第三者支援を必要とする重症低血糖症の 1 型糖尿病患者 60 名、2 型糖尿病患者 437 名を研究対象とした。各年の低血糖患者人数を算出し、日本全国の各経口血糖降下薬の年毎の処方動向との関連について分析を行った。

〔結果と考察〕研究期間の 12 年の間に、1 型および 2 型の糖尿病患者における重症低血糖患者数は、2010 年の 61 名/年をピークとして、2019 年には 39 人に減少を認めていた。その内訳としては、1 型糖尿病の低血糖患者数は明らかな低下傾向は認めず、2 型糖尿病の重症低血糖患者数について減少傾向を認めていた。

次に、低血糖症のために単剤での加療を受けていた患者について検討を行った。その結果、インスリン製剤もしくはスルホニル尿素薬が多かったが、一部に DPP4 阻害薬単独服用患者が含まれていた。

さらに、2 型糖尿病の重症低血糖患者数の減少傾向について、DPP4 阻害薬、および SGLT2 阻害薬について、低血糖の年間人数と、その薬剤カテゴリーのシェアの推移に関連性があるかどうかについて、検討を行った。方法としては、発売前年から発売後 4 年の計 5 年の重症低血糖患者数の変化と薬剤シェアの推移との関連について、Jonkheere-Terpstra の傾向検定で検討した。

DPP4 阻害薬については、上市後急速にそのシェアの拡大を認めたが、上市する前年から上市後 4 年間では低血糖患者数について、有意な低下は認めなかった。一方で、SGLT2 阻害薬については、上市前年から上市後 4 年間で低血糖患者数の低下を認め、その低下については、SGLT2 阻害薬のシェアの増加と有意な相関を認めていた。

以上の結果から、2 型糖尿病の重症低血糖患者数の変化について、経年的に減少傾向であること、そしてその変化については、一般的に低血糖リスクが低いとして急速に普及した DPP4 阻害薬の影響ではなく、 SGLT2 阻害薬のシェアの増加と有意に関連していることがわかった。

〔結論〕一般臨床現場において、DPP4 阻害薬の低血糖リスクが過小評価されている可能性、すなわち、相応の低血糖リスクがありえることを示唆しており、処方の際にそのリスクを念頭に置いた治療開始後の注意が必要であることを意味していると考えた。一方で、SGLT2 阻害薬については、上市後急速に低血糖患者数が低下しており、DPP4 阻害薬発売後の経過と比較すると、低血糖リスクは低く、比較的安全に使用できるとことを意味していると考えた。