

# 2型糖尿病患者における経口血糖降下薬のアドヒアランス低下がHbA1c値に与える影響

## — 経口血糖降下薬のwash outによる影響 —

○久米田靖郎<sup>1</sup>、宇津典明<sup>2</sup>、中島大成<sup>2</sup>、川口祐司<sup>1</sup>、津久田享三<sup>2</sup>、上田航平<sup>2</sup>、宮越一穂<sup>2</sup>、柳田聡子<sup>3</sup>、渡辺直紀<sup>3</sup>、末正洋<sup>3</sup>  
所属：南大阪病院内科<sup>1</sup>、南大阪病院循環器内科<sup>2</sup>、株式会社プログレス<sup>3</sup>

### 目的

2型糖尿病は、高血糖症状の発現や、高血糖や代謝異常が継続することによる、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)や大血管症(脳卒中、心筋梗塞、狭心症、糖尿病足病変)を起こし、患者のQOLが低下する。これらの合併症を予防し、QOLと寿命を保つためには、血糖をコントロールすることが重要である。最近では、種々の経口血糖降下薬の進歩により、血糖のコントロールが向上している。2型糖尿病治療においては、服薬アドヒアランスが高いほど血糖コントロールが良好である。今回、アドヒアランスの影響として、服薬不順による影響を考えた。2型糖尿病患者を対象とした試験における観察期間中の経口血糖降下薬のwash outによるHbA1c値の変化を調べ、薬剤の種類や患者背景によるリスクを考察した。

### 方法

#### 南大阪病院の紹介

- 開設 昭和26年5月1日
- 住所 大阪市住之江区東加賀屋1丁目18番18号
- 病床数 400床
- 診療科目
  - 内科(呼吸器・消化器・腎臓・内分泌・代謝・糖尿病・神経・人工透析)、リウマチ科、循環器内科、外科(消化器・内視鏡・がん)、乳腺外科、胸部外科、整形外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科、放射線科、麻酔科、リハビリテーション科、病理診断科
- 治験実績(常時10試験近く稼働している)
  - 糖尿病、糖尿病合併症 肥満症 冠動脈疾患(急性期、亜急性期、慢性期)
  - 心房細動 心不全 高血圧 高脂血症 消化器疾患 呼吸器疾患

#### 検討対象とした試験

糖尿病患者を対象として試験のうち、2009年～2013年に実施した試験のうち、3試験を検討対象とした。A、B試験は、インスリンへの経口血糖降下薬の併用試験で、経口血糖降下薬の投与効果を見る試験で、C試験は未治療の2型糖尿病患者への経口血糖降下薬の投与効果を見る試験で、組入前の経口血糖降下薬をwash outする必要があった。

#### 検討対象とした試験一覧

試験	主な選択基準	主な除外基準	基礎薬	症例数
A, B	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20～歳</li> <li>● 空腹時のCペプチド 0.6ng以上</li> <li>● HbA1c 7.5%～10.4%</li> <li>● 経口血糖降下薬併用不可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清クレアチニン 男1.4mg/dl以上、女1.2mg/dl以上</li> <li>● コントロール不十分な高血圧患者</li> <li>● 治験開始前10週間以内に経口血糖降下薬服用している患者</li> <li>● 1型糖尿病患者</li> </ul>	混合型インスリン製剤(速効型25～50%) 8～40単位/日	15
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20～歳</li> <li>● 空腹時のCペプチド 0.6ng以上</li> <li>● HbA1c 6.5%～10.0%</li> <li>● 経口血糖降下薬併用不可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝障害、腎障害のある患者</li> <li>● 1型糖尿病患者</li> <li>● 治験開始前12週間以内に経口血糖降下薬服用している患者</li> </ul>	なし	11

当院で実施した2型糖尿病患者を対象とした試験において、インフォームドコンセントを取得した被験者26名の観察期間開始時の経口血糖降下薬wash out前とwash out後のHbA1c値の変化を調べた。HbA1cの変化に与える影響として、患者背景(罹病期間、血清クレアチニン値、脂質値、肝機能)、基礎薬としてのインスリンの有無、wash outした経口血糖降下薬の種類に関して検証した。

### 結果と考察

#### 被験者の背景

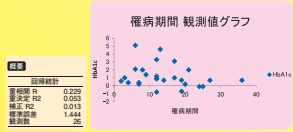
検討対象とした試験の被験者背景を以下に示す。性別、年齢には大きな差はなく、罹病期間は経口血糖降下薬で治療されている患者よりインスリン併用患者の方が長期であった。

分類	A, B	C
性別		
男	6	6
女	9	5
年齢		
～39	0	0
40～49	0	0
50～59	1	1
60～69	8	5
70～79	6	4
80～	0	1
～5年	1	2
6年～10年	0	6
11年～15年	4	3
16年～20年	5	0
21年～	3	0
インスリン併用	あり 15	0
なし	0	11



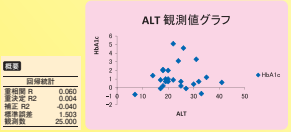
#### 罹病期間とHbA1c上昇との相関性

被験者の罹病期間と、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



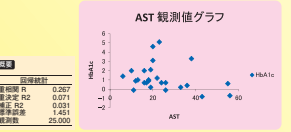
#### ALTとHbA1c上昇との相関性

被験者のALTと、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



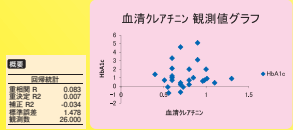
#### ASTとHbA1c上昇との相関性

被験者のASTと、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



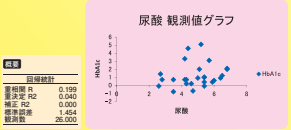
#### 血清クレアチニンとHbA1c上昇との相関性

被験者の血清クレアチニンと、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



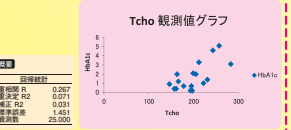
#### 尿酸値とHbA1c上昇との相関性

被験者の尿酸値と、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



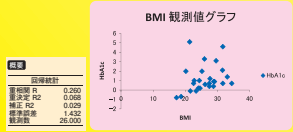
#### T-cho値とHbA1c上昇との相関性

被験者のT-cho値と、wash outによるHbA1c上昇には、相関係数が0.689とある程度相関性が認められた。



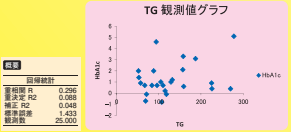
#### BMI値とHbA1c上昇との相関性

被験者のBMI値と、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



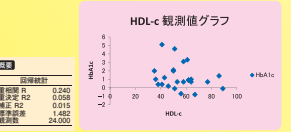
#### TG値とHbA1c上昇との相関性

被験者のTG値と、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。



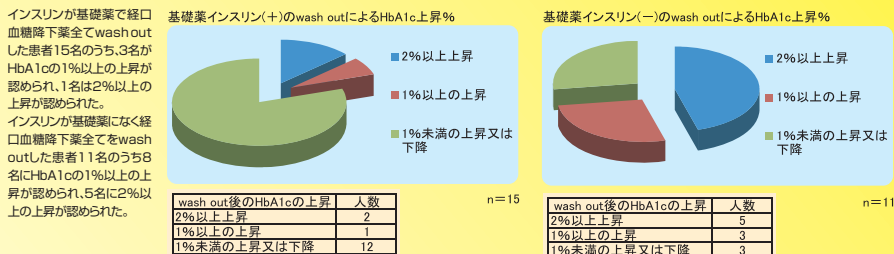
#### HDL-c値とHbA1c上昇との相関性

被験者のHDL-c値と、wash outによるHbA1c上昇には、相関性が認められなかった。

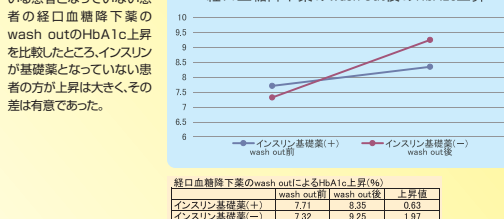


#### 糖尿病治療薬の違いによる経口血糖降下薬wash out時のHbA1cの上昇

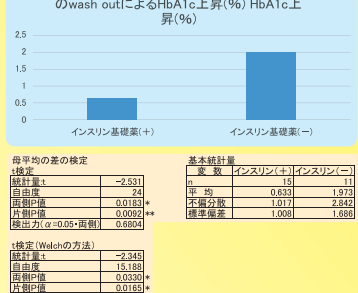
##### インスリン基礎薬の有無によるHbA1c上昇の違い



##### 経口血糖降下薬のwash out後のHbA1c上昇

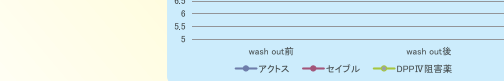


##### インスリン基礎薬有無による経口血糖降下薬のwash outによるHbA1c上昇率(%)



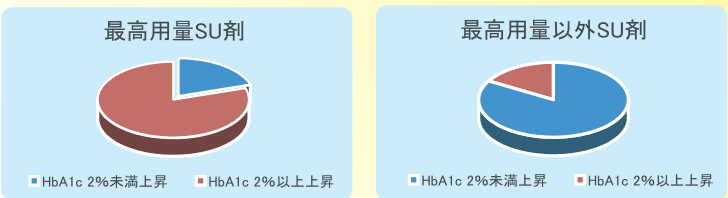
#### 経口血糖降下薬の違いによるHbA1c上昇の違い

アクトスを含む薬剤をwash outした時のHbA1c上昇の平均は0.82%、セイブルが1.27%であったが、DPP4阻害薬が0.26%と低かった。アクトスはインスリンの感受性を高めていた可能性がある。



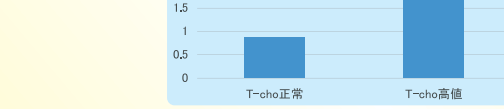
#### SU剤wash out時のHbA1c上昇値の用量による影響

SU剤最高用量投与と患者の5人中4人までが2%以上のHbA1cの上昇が認められた。一方最高投与量以外の患者では、wash outによりHbA1c上昇は6人中1人のみが2%以上の上昇であった。



#### T-cho高値と正常値患者の経口血糖降下薬Wash outによるHbA1c上昇の比較

経口血糖降下薬のwash outによるHbA1c上昇は、T-cho正常患者0.87%に対し高値患者は2.79%と上昇が大きく、その差は有意であった。



変数	T-cho正常	T-cho高値
平均	0.871	2.825
標準偏差	1.805	1.344
標準誤差	0.382	0.364

#### 経口血糖降下薬wash out時のT-cho変化とHbA1c上昇

経口血糖降下薬wash outによるT-cho上昇とHbA1c上昇には相関係数0.672とある程度相関が認められた。

T-cho高値	HbA1c	相関係数
T-cho上昇	HbA1c上昇	0.672
52	3.3	
20	4.6	
118	4.6	
-8	2.1	
9	3.3	
22	1	
3	1.4	
-30	0.7	
-16	0.9	
9	0.7	
-9	1.2	
4	0.2	
7	0.4	
2	2	

### 結語

- 経口血糖降下薬のwash outによるHbA1cの上昇には、罹病期間、ALT、AST、血清クレアチニン値、尿酸値は影響を与えていなかった。
- T-cho値とHbA1cには、ある程度相関は認められたが、BMI、TG及びHDL-cとは相関が認められなかった。
- 基礎薬にインスリンが入っていない被験者の方が、wash outによるHbA1c上昇は大きく、その差は有意であった。
- 経口血糖降下薬のHbA1cへの影響は、セイブル、アクトス、DPP4阻害薬の順で大きかった。
- SU剤を最高用量で使用している患者をwash outすると、約80%の症例でHbA1cの2%以上の上昇が認められた。
- T-cho高値の方がwash outのHbA1c上昇は2.79%と影響が大きかったが、T-cho正常の被験者は0.87%の上昇で、影響が少なかった。
- T-cho上昇とHbA1c上昇にある程度相関関係が認められた。
- 経口血糖降下薬のみで血糖値がコントロールされている患者にとっては、インスリンが基礎薬に入っている患者以上に経口血糖降下薬の服薬が重要と考えられた。