

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

2 型糖尿病患者における

DPP-4 阻害薬の副次的作用に関する研究

江崎 宏樹

2020 年

目 次

序論	1
第1章 2型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬が腎機能に及ぼす影響	
第1節 緒言	4
第2節 方法	6
第3節 結果	9
第4節 考察	20
第2章 DPP-4 阻害薬の投与開始時における腎機能と腎機能低下抑制作用の関連性	
第1節 緒言	24
第2節 方法	26
第3節 結果	28
第4節 考察	43
第3章 DPP-4 阻害薬が嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現に与える影響	
第1節 緒言	46
第2節 方法	48
第3節 結果	51
第4節 考察	55
総括	59

謝辞	63
引用文献	64
略語	77

序 論

近年開発された dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬はインクレチン関連薬の一種であり、インクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害して、内因性インクレチンの作用を増強する働きを有する¹⁾。インクレチンは、食事の摂取に伴い消化管から分泌されるホルモンであり、glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) および glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) が存在する²⁾。これらは膵臓において、 β 細胞に作用してグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進することに加え、 α 細胞に作用してグルカゴン分泌を抑制することで血糖降下作用を示す^{3,4)}。また、近年の研究から、インクレチン受容体は生体内の様々な臓器に存在することが確認されており、インクレチンが膵臓における作用に留まらず他臓器に対する副次的な作用を有することが報告されている^{5,6)}。

糖尿病治療にかかる医療費は、糖尿病合併症を含めると、2014年時点で日本において4兆円(370億ドル)、全世界では8,250億ドルであった⁷⁾。今後も糖尿病患者は世界的に増加すると予測されており、さらなる医療費の増大が問題となっている。糖尿病合併症の一つである糖尿病性腎症は、1998年以来、日本における透析導入の主要原疾患第1位であり⁸⁾、米国における end-stage renal disease (ESRD) 発症の主要原疾患第1位である⁹⁾。腎機能の低下は ESRD、心血管イベントおよび死亡のリスクファクターであり¹⁰⁻¹³⁾、ESRDにおける透析の導入は患者の quality of life 低下を招く¹⁴⁻¹⁶⁾。これらの問題を解決するためには、腎機能の低下を遅延させて糖尿病性腎症発症の予防および進展の抑制を行う必要がある。

DPP-4 阻害薬は、腎尿細管でのナトリウム再吸収抑制作用および抗酸化・抗炎症作用を介して血糖降下作用と独立した腎保護作用を有する可能性が示唆されている^{6,17-21)}。DPP-4 阻害薬が腎機能に及ぼす影響を調査した臨床研究の多くは、

DPP-4 阻害薬の renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) 阻害薬に対する上乘せ効果を示しており、DPP-4 阻害薬が単独で腎機能に及ぼす影響を明らかにしていない^{20, 22)}。また、DPP-4 阻害薬と腎機能の関連が調査されている論文の多くは、DPP-4 阻害薬の腎保護作用を調査するのではなく腎機能低下時の DPP-4 阻害薬投与の安全性および認容性を調査しているだけである²³⁻²⁵⁾。それゆえ、DPP-4 阻害薬が単独で腎機能に及ぼす影響を明らかにすることは重要である。

高齢者の肺炎のほとんどは誤嚥性肺炎であるという報告がある²⁶⁾。誤嚥性肺炎は高齢者の主要な死因であるが、いまだ有効な治療法・根本的な治療法が確立されていない。DPP-4 阻害薬の標的分子である DPP-4 は serine protease に属し、GLP-1 や GIP だけでなく、substance P を含むペプチドの生理活性を失わせる^{27, 28)}。そのため、DPP-4 阻害薬は、angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬と同様に substance P の分解を抑制し、嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現を予防することが期待できる^{27, 28)}。一方、DPP-4 は、生体内で広範囲に存在している細胞表面抗原 cluster of differentiation (CD) 26 と同一物質であり、CD26 陽性 T 細胞に作用して、B 細胞の免疫グロブリン産生誘導など免疫機能調節に関与すると考えられている^{29, 30)}。DPP-4 阻害薬は、他の血糖降下薬と比較して感染症のリスクを増大させるという疫学研究や³¹⁾、薬剤熱が疑われた症例報告もあることから³²⁾、免疫系に影響を与えていることが臨床的にも示されている。それゆえ、DPP-4 阻害薬と嚥下障害および誤嚥性肺炎発現の関連性を明らかにすることは重要である。

このように、DPP-4 阻害薬は血糖降下作用だけではなく、様々な副次的作用を有し、糖尿病治療とその合併症に対して重要な役割を果たす可能性が期待できる。そこで本研究は、実臨床における DPP-4 阻害薬の副次的作用を解明することを目的として、腎保護作用、嚥下障害および誤嚥性肺炎発現の抑制作用の評価を行った。

第 1 章では、DPP-4 阻害薬が単独で腎機能に及ぼす影響について、血糖降下薬が処方されている 2 型糖尿病患者を対象に遡及的調査を行い、DPP-4 阻害薬が血糖降下作用と独立した腎保護作用を有することを明らかにした。第 2 章では、DPP-4 阻害薬の投与開始時における腎機能と腎機能低下抑制作用の関連性について、投与開始時に早期腎症までの患者および顕性腎症以降の患者で層別化による検討を行い、DPP-4 阻害薬は、特にベースラインの estimated glomerular filtration rate (eGFR) が 60 未満の 2 型糖尿病患者において腎保護作用を示すことを明らかにした。第 3 章では、DPP-4 阻害薬が嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現に与える影響について、有害事象自発報告データベースである Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) を用いて評価を行い、DPP-4 阻害薬による嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現は、DPP-4 阻害薬の substance P 分解阻害による抑制効果よりも、DPP-4 と同一物質である細胞表面抗原 CD26 に関連する免疫系への影響の方が大きい可能性を明らかにした。

以上の結果について、本論文では 3 章にわたり詳述する。

第1章 2型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬が腎機能に及ぼす影響

第1節 緒言

糖尿病治療における目標は、高血糖に起因する代謝異常を改善することに加え、続発する糖尿病合併症の発症を抑制することである。糖尿病三大合併症の一つには糖尿病性腎症があり、慢性腎不全から透析導入に至る場合が多い。それゆえ、糖尿病性腎症発症の予防および進展の抑制を行う必要があり、腎機能の低下を遅延させることは重要な課題である。

近年開発された DPP-4 阻害薬はインクレチン関連薬の一種であり、食後の血糖上昇に伴ってグルコース濃度依存的に分泌されるインクレチンの作用増強を介して血糖降下作用を示すため、良好に血糖を低下させるにも関わらず低血糖等の副作用が少ない特徴を持つ^{3,4)}。インクレチン受容体は生体内の様々な臓器に存在することが確認されており⁵⁾、その一つとして、腎尿細管でのナトリウム再吸収抑制作用および抗酸化・抗炎症作用を介して血糖降下作用と独立した腎保護作用を有する可能性が示唆されている^{6, 17-21, 33)}。

DPP-4 阻害薬が腎機能に及ぼす影響を調査した先行研究がある。RAAS 阻害薬が処方されている腎障害を有する2型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンを上乗せした場合、プラセボと比較してアルブミン尿を大幅に減少させた結果が報告されている²²⁾。また、angiotensin II receptor blocker (ARB) が処方されている早期腎症を有する2型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬であるアログリプチンを上乗せした場合、アルブミン尿を減少させ腎保護作用を示したことが報告されている²⁰⁾。いずれの研究も DPP-4 阻害薬の上乗せ効果を示しており、DPP-4 阻害薬が単独で腎機能に及ぼす影響を明らかにしていない。

そこで本研究では、DPP-4 阻害薬が単独で腎機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、血糖降下薬が処方されている 2 型糖尿病患者を対象に遡及的調査を行い、多変量解析を用いて他の影響因子による交絡を取り除いたうえで DPP-4 阻害薬による腎保護作用を評価した。

第2節 方法

1. 調査対象

調査対象は、岐阜市民病院において2010年3月から2014年4月の間に血糖降下薬が3ヶ月以上継続して処方された18歳以上の2型糖尿病患者とした。

2. 調査項目

調査項目は年齢、性別、身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、臨床検査値、合併疾患および使用医薬品とし、これらのデータは電子カルテから調査した。臨床検査値については、血清アルブミン、尿素窒素、血清クレアチニン、尿酸、中性脂肪、high density lipoprotein (HDL) コレステロール、low density lipoprotein (LDL) コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロールおよびhemoglobin A1c (HbA1c) とし、0ヶ月(ベースライン) および3、6、12ヵ月後の値を調査した。疾患については、腎機能に影響を与えると考えられている高血圧症、脂質異常症および高尿酸血症の有無について調査した。使用医薬品については、調査期間内の血糖降下薬、ACE阻害薬・ARB、スタチン系薬剤および腎障害リスクが高い医薬品³⁴⁾の使用期間について調査した。除外基準は18歳未満の患者、透析・腎移植の既往のある患者、他院でDPP-4阻害薬が処方されていた患者、GLP-1作動薬が処方されていた患者、調査期間外から継続されている処方が調査期間内に変更されていない患者とした。さらに多重ロジスティック回帰分析ではベースラインおよび12ヵ月後の血清クレアチニン値が得られた患者を対象とし、Cox比例ハザード回帰分析ではベースラインに加えて3、6、12ヶ月のうち少なくとも一点の血清クレアチニン値が得られた患者を対象とした。

腎機能の評価には eGFR 低下率を用いた。eGFR ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{(2)-1}$) (以下、単位省略) の算出式は男性の場合は $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ 、女性の場合は男性の eGFR $\times 0.739$ を用いた³⁵⁾。3ヶ月後の eGFR 低下率は $\frac{\text{eGFR}_{\text{ベースライン}} - \text{eGFR}_{3\text{ヶ月後}}}{\text{eGFR}_{\text{ベースライン}}} \times 100$ で算出した。同様に6ヶ月後、12ヶ月後について算出した。

3. 統計学的解析

統計解析は IBM SPSS statistics 24.0J (Armonk, New York) を用いた。調査項目について、DPP-4 阻害薬非使用群と DPP-4 阻害薬使用群のベースラインにおける差を調べるために対応のない t 検定、 χ^2 検定および Fisher の直接確率検定を行った。交絡因子の調整を行うために eGFR 低下率 10%、20% および 30% 超を従属変数とし、腎機能に影響を与える因子と考えられる「DPP-4 阻害薬」、「年齢 ≥ 65 歳」³⁶⁾、「男性」^{37, 38)}、「高血圧症」^{39, 40)}、「脂質異常症」^{36, 41, 42)}、「高尿酸血症」^{36, 43)}、「ACE 阻害薬・ARB」⁴⁴⁻⁴⁸⁾、「スタチン系薬剤」^{49, 50)} および「腎障害リスクが高い医薬品」³⁴⁾ を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。

期間を考慮した交絡因子の調整を行うために eGFR 低下率 10%、20% および 30% 超を従属変数とし、腎機能に影響を与える因子と考えられる「DPP-4 阻害薬」、「年齢 ≥ 65 歳」、性別が「男性」、「高血圧症」、「脂質異常症」、「高尿酸血症」、「ACE 阻害薬・ARB」、「スタチン系薬剤」、および「腎障害リスクが高い医薬品」を独立変数として Cox 比例ハザード回帰分析を行った。いずれも有意水準は 0.05 とした。

4. 倫理的配慮

本研究は岐阜薬科大学 (承認番号 平 27-14) および岐阜市民病院 (承認番号

203) の倫理委員会の承認後実施した。

第3節 結果

1. 対象患者の抽出と解析対象患者数

調査対象患者数は 2,060 人であり、除外基準により多重ロジスティック回帰分析における解析対象患者数は 855 人となった (Fig. 1)。そのうち DPP-4 阻害薬非使用群は 354 人 (41.4%)、DPP-4 阻害薬使用群は 501 人 (58.6%) であった。

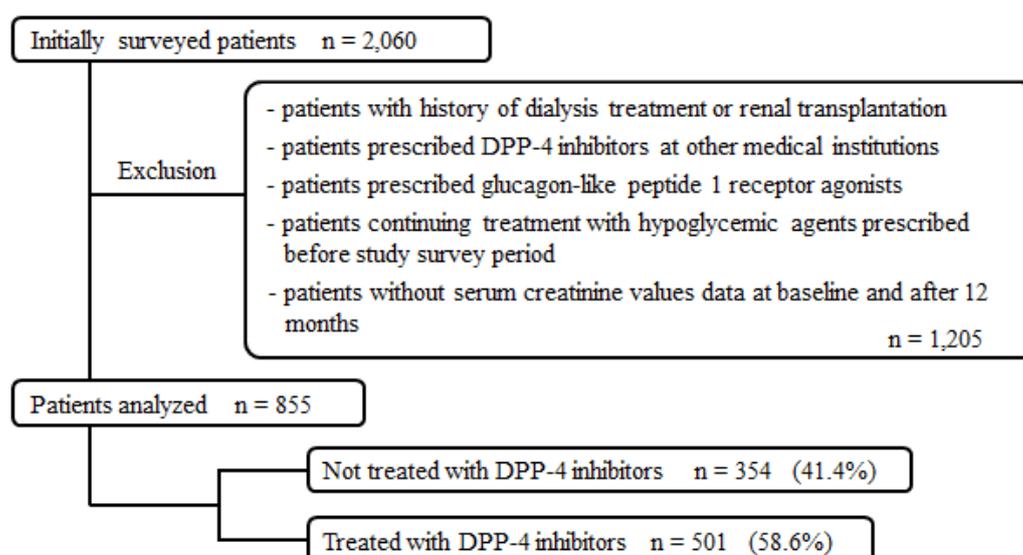


Fig. 1 Patient selection (multiple logistic regression analysis)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4.

除外基準により Cox 比例ハザード回帰分析における解析対象患者数は 1,107 人となった (Fig. 2)。そのうち DPP-4 阻害薬非使用群は 491 人 (44.4%)、DPP-4 阻害薬使用群は 616 人 (55.6%) であった。

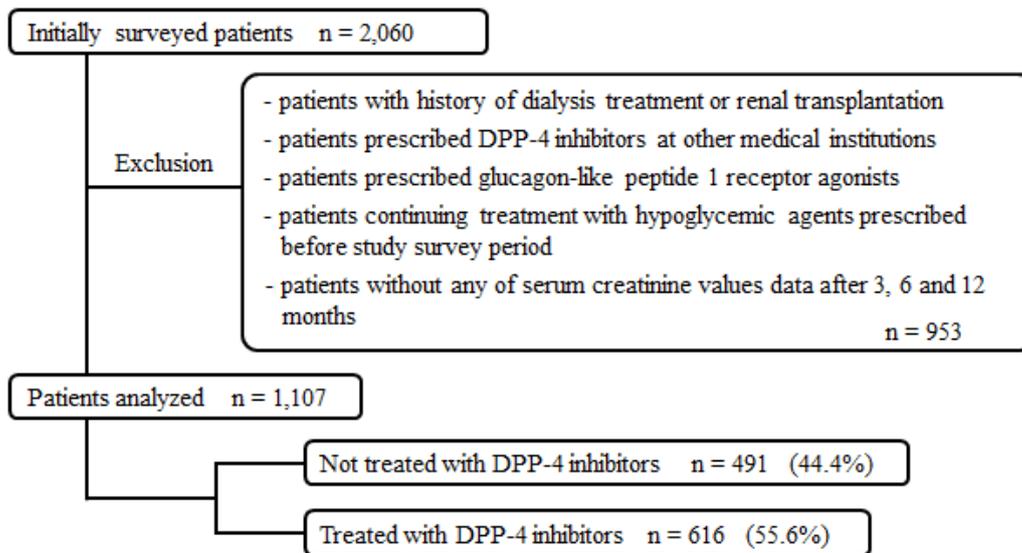


Fig. 2 Patient selection (Cox proportional-hazards regression analysis)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4.

2. 患者背景

多重ロジスティック回帰分析における患者背景を Table 1 に示す。年齢は 64.5 ± 12.0 歳 [mean ± standard deviation (SD)] であり、65 歳以上の患者の割合は 53.9%、男性が 64.4%であった。合併疾患は高血圧症が 61.1%、脂質異常症が 53.8%、高尿酸血症が 10.1%であった。収縮期血圧、拡張期血圧、血清アルブミンおよび脂質異常症において、DPP-4 阻害薬使用群が DPP-4 阻害薬非使用群より有意に高かった。LDL コレステロールおよび 12 ヶ月後の eGFR 低下率においては、DPP-4 阻害薬非使用群が DPP-4 阻害薬使用群より有意に高かった。なお、HbA1c および eGFR において両群間に有意差はみられなかった。

Table 1 Patient baseline characteristics (multiple logistic regression analysis)

	Overall (n = 855)	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 354)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 501)	P value
Age (years)	64.5 ± 12.0	64.3 ± 12.4	64.7 ± 11.7	0.637
≥ 65 years [n (%)]	461 (53.9)	191 (54.0)	270 (53.9)	0.986
Male sex [n (%)]	551 (64.4)	234 (66.1)	317 (63.3)	0.395
Body height (cm)	160.7 ± 9.4 (n = 810)	160.5 ± 9.3 (n = 337)	160.9 ± 9.5 (n = 473)	0.619
Body weight (kg)	64.7 ± 14.9 (n = 829)	64.7 ± 15.2 (n = 347)	64.7 ± 14.7 (n = 482)	0.956
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 4.7 (n = 800)	24.9 ± 5.0 (n = 336)	24.9 ± 4.6 (n = 464)	0.974
Systolic BP (mmHg)	134.5 ± 20.3 (n = 622)	131.8 ± 18.8 (n = 247)	136.3 ± 21.0 (n = 375)	0.006*
Diastolic BP (mmHg)	77.3 ± 14.0 (n = 622)	75.1 ± 13.3 (n = 247)	78.7 ± 14.3 (n = 375)	0.002*
Laboratory findings				
Serum albumin (g/dL)	4.1 ± 0.5 (n = 516)	4.1 ± 0.6 (n = 225)	4.2 ± 0.5 (n = 291)	0.021*
BUN (mg/dL)	16.4 ± 7.3 (n = 844)	16.8 ± 8.6 (n = 349)	16.2 ± 6.2 (n = 495)	0.276
Serum creatinine (mg/dL)	0.81 ± 0.38 (n = 855)	0.85 ± 0.47 (n = 354)	0.79 ± 0.30 (n = 501)	0.056
Uric acid (mg/dL)	5.5 ± 1.5 (n = 366)	5.6 ± 1.5 (n = 128)	5.5 ± 1.4 (n = 238)	0.298
Triglyceride (mg/dL)	168.3 ± 120.6 (n = 667)	171.8 ± 131.7 (n = 253)	166.2 ± 113.4 (n = 414)	0.564
HDL-cholesterol (mg/dL)	51.4 ± 15.1 (n = 648)	52 ± 15.9 (n = 240)	51 ± 14.6 (n = 408)	0.397
LDL-cholesterol (mg/dL)	111.9 ± 30.6 (n = 595)	115.7 ± 32.5 (n = 212)	109.8 ± 29.3 (n = 383)	0.023*
Serum sodium (mEq/L)	139.2 ± 3.1 (n = 677)	139 ± 3.3 (n = 268)	139.2 ± 2.9 (n = 409)	0.350
Serum potassium (mEq/L)	4.3 ± 0.5 (n = 679)	4.3 ± 0.5 (n = 270)	4.3 ± 0.4 (n = 409)	0.144
Serum chloride (mEq/L)	103.4 ± 3.5 (n = 672)	103.4 ± 3.7 (n = 265)	103.3 ± 3.3 (n = 407)	0.651
HbA1c (%)	8.0 ± 1.7 (n = 802)	8.1 ± 2.1 (n = 328)	8.0 ± 1.5 (n = 474)	0.500
eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	76.6 ± 26.4	76.4 ± 28.4	76.7 ± 24.9	0.891
eGFR reduction rate				
Baseline to 12 months (%)	3.1 ± 16.5	4.7 ± 15.5	2.0 ± 17.1	0.020*
eGFR [n (%)]				
≥ 90 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	223 (26.1)	92 (26)	131 (26.1)	
60-90 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	427 (49.9)	180 (50.8)	247 (49.3)	
45-60 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	127 (14.9)	49 (13.8)	78 (15.6)	
30-45 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	44 (5.1)	13 (3.7)	31 (6.2)	
15-30 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	31 (3.6)	17 (4.8)	14 (2.8)	
< 15 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	3 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	
Relevant medical history				
Hypertension [n (%)]	522 (61.1)	212 (59.9)	310 (61.9)	0.557
Dyslipidemia [n (%)]	460 (53.8)	173 (48.9)	287 (57.3)	0.015*
Hyperuricemia [n (%)]	86 (10.1)	40 (11.3)	46 (9.2)	0.311

Data are expressed as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, BMI: body mass index, BP: blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, HbA1c: hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

**P* < 0.05.

Cox 比例ハザード回帰分析における患者背景を Table 2 に示す。年齢は 64.4 ± 12.4 歳 (mean ± SD) であり、65 歳以上の患者の割合は 54.2%、男性が 64.0% であった。合併疾患は高血圧症が 60.4%、脂質異常症が 49.8%、高尿酸血症が 9.8% であった。収縮期血圧、拡張期血圧、血清アルブミン、ナトリウムおよび脂質異常症において、DPP-4 阻害薬使用群が DPP-4 阻害薬非使用群より有意に高かった。LDL コレステロールおよび 3、12 ヶ月後の eGFR 低下率においては、DPP-4 阻害薬非使用群が DPP-4 阻害薬使用群より有意に高かった。なお、HbA1c および eGFR において両群間に有意差はみられなかった。

Table 2 Patient baseline characteristics (Cox proportional-hazards regression analysis)

	Overall (n = 1,107)	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 491)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 616)	P value
Age (years)	64.4 ± 12.4	64.3 ± 12.9	64.5 ± 12.0	0.766
≥ 65 years [n (%)]	600 (54.2)	265 (54.0)	335 (54.4)	0.891
Male sex [n (%)]	709 (64.0)	318 (64.8)	391 (63.5)	0.656
Body height (cm)	160.5 ± 9.4 (n = 1,049)	160.3 ± 9.2 (n = 468)	160.8 ± 9.6 (n = 581)	0.391
Body weight (kg)	64.7 ± 15.7 (n = 1,071)	64.7 ± 16.0 (n = 478)	64.7 ± 15.5 (n = 593)	0.985
BMI (kg/m ²)	25.0 ± 4.9 (n = 1,037)	25.0 ± 5.1 (n = 465)	25.0 ± 4.7 (n = 572)	0.928
Systolic BP (mmHg)	134.9 ± 20.6 (n = 779)	132.4 ± 19.8 (n = 329)	136.7 ± 21.0 (n = 450)	0.003*
Diastolic BP (mmHg)	77.8 ± 14.3 (n = 779)	75.6 ± 14.0 (n = 329)	79.4 ± 14.3 (n = 450)	< 0.001*
Laboratory findings				
Serum albumin (g/dL)	4.0 ± 0.6 (n = 677)	3.9 ± 0.7 (n = 316)	4.1 ± 0.6 (n = 361)	< 0.001*
BUN (mg/dL)	16.3 ± 7.4 (n = 1,090)	16.6 ± 8.3 (n = 482)	16 ± 6.5 (n = 608)	0.192
Serum creatinine (mg/dL)	0.81 ± 0.41 (n = 1,107)	0.8 ± 0.40 (n = 491)	0.80 ± 0.40 (n = 616)	0.194
Uric acid (mg/dL)	5.5 ± 1.5 (n = 457)	5.5 ± 1.5 (n = 171)	5.6 ± 1.5 (n = 286)	0.444
Triglyceride (mg/dL)	170.5 ± 122 (n = 810)	171.6 ± 129.8 (n = 327)	169.7 ± 116.5 (n = 483)	0.832
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.8 ± 15.0 (n = 786)	51.6 ± 15.9 (n = 309)	50.3 ± 14.3 (n = 477)	0.252
LDL-cholesterol (mg/dL)	112.5 ± 31.6 (n = 716)	115.6 ± 32.3 (n = 271)	110.6 ± 31.0 (n = 445)	0.040*
Serum sodium (mEq/L)	139.1 ± 3.3 (n = 886)	138.7 ± 3.6 (n = 380)	139.3 ± 2.9 (n = 506)	0.003*
Serum potassium (mEq/L)	4.3 ± 0.5 (n = 887)	4.2 ± 0.5 (n = 381)	4.3 ± 0.4 (n = 506)	0.181
Serum chloride (mEq/L)	103.3 ± 3.6 (n = 876)	103.2 ± 3.7 (n = 373)	103.4 ± 3.4 (n = 503)	0.334
HbA1c (%)	8.1 ± 1.8 (n = 999)	8.2 ± 2.0 (n = 433)	8.1 ± 1.5 (n = 566)	0.352
eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	77.7 ± 27.6	77.8 ± 29.2	77.6 ± 26.3	0.936
eGFR reduction rate				
Baseline to 3 months (%)	2.5 ± 15.9 (n = 1070)	3.7 ± 14.7 (n = 476)	1.6 ± 16.8 (n = 594)	0.034*
Baseline to 6 months (%)	2.6 ± 16.0 (n = 962)	3.8 ± 15.5 (n = 418)	1.8 ± 16.6 (n = 544)	0.052
Baseline to 12 months (%)	3.1 ± 16.5 (n = 855)	4.7 ± 15.5 (n = 354)	2.0 ± 17.1 (n = 501)	0.020*
eGFR [n (%)]				
≥ 90 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	310 (28.0)	143 (29.1)	167 (27.1)	
60-90 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	537 (48.5)	228 (46.4)	309 (50.2)	
45-60 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	156 (14.1)	72 (14.7)	84 (13.6)	
30-45 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	59 (5.3)	23 (4.7)	36 (5.8)	
15-30 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	40 (3.6)	21 (4.3)	19 (3.1)	
< 15 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁾¹)	5 (0.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	
Relevant medical history				
Hypertension [n (%)]	669 (60.4)	288 (58.7)	381 (61.9)	0.280
Dyslipidemia [n (%)]	551 (49.8)	225 (45.8)	326 (52.9)	0.019*
Hyperuricemia [n (%)]	108 (9.8)	55 (11.2)	53 (8.6)	0.148

Data are expressed as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, BMI: body mass index, BP: blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, HbA1c: hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

**P* < 0.05.

3. 使用医薬品

多重ロジスティック回帰分析における DPP-4 阻害薬非使用群および DPP-4 阻害薬使用群の使用医薬品の内訳を Table 3 に示す。DPP-4 阻害薬非使用群では、 α -グルコシダーゼ阻害薬の処方が 153 人 (43.2%) と最も多かった。DPP-4 阻害薬使用群では、DPP-4 阻害薬はシタグリプチン 308 人 (61.5%)、ビルダグリプチン 130 人 (25.9%)、アログリプチン 37 人 (7.4%)、リナグリプチン 18 人 (3.6%)、テネリグリプチン 8 人 (1.6%) の順に多く処方されていた。併用したインクレチン関連薬以外の血糖降下薬では、ビグアナイド薬の処方が 146 人 (29.1%) と最も多かった。DPP-4 阻害薬非使用群は、スルホニル尿素剤以外の血糖降下薬を DPP-4 阻害薬使用群より有意に多く使用していた。

Table 3 Patient concurrent medication (multiple logistic regression analysis)

	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 354)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 501)	P value
Antihyperglycemic agents			
DPP-4 inhibitors			
Sitagliptin [n (%)]		308 (61.5)	
Vildagliptin [n (%)]		130 (25.9)	
Alogliptin [n (%)]		37 (7.4)	
Linagliptin [n (%)]		18 (3.6)	
Teneligliptin [n (%)]		8 (1.6)	
Biguanides [n (%)]	134 (37.9)	146 (29.1)	0.008*
Sulfonylureas [n (%)]	83 (23.4)	120 (24.0)	0.871
α -Glucosidase inhibitors [n (%)]	153 (43.2)	114 (22.8)	< 0.001*
Insulin [n (%)]	118 (33.3)	83 (16.6)	< 0.001*
Thiazolidines [n (%)]	62 (17.5)	53 (10.6)	0.004*
Glinides [n (%)]	34 (9.6)	3 (0.6)	< 0.001*
Other combination drug			
ACEI/ARBs [n (%)]	119 (33.6)	166 (33.1)	
Statins [n (%)]	102 (28.8)	169 (33.7)	
Nephrotoxic agents [n (%)]	197 (55.6)	283 (56.5)	

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin II receptor blockers.
* $P < 0.05$.

Cox 比例ハザード回帰分析における使用医薬品の内訳を Table 4 に示す。DPP-4 阻害薬非使用群では、 α -グルコシダーゼ阻害薬の処方が 196 人 (39.9%) と最も多かった。DPP-4 阻害薬使用群では、DPP-4 阻害薬はシタグリプチン 378 人 (61.4%)、ビルダグリプチン 158 人 (25.6%)、アログリプチン 46 人 (7.5%)、リナグリプチン 23 人 (3.7%)、テネリグリプチン 11 人 (1.8%) の順に多く処方されていた。併用したインクレチン関連薬以外の血糖降下薬では、ビグアナイド薬の処方が 173 人 (28.1%) と最も多かった。DPP-4 阻害薬非使用群は、スルホニル尿素剤以外の血糖降下薬を DPP-4 阻害薬使用群より有意に多く使用していた。

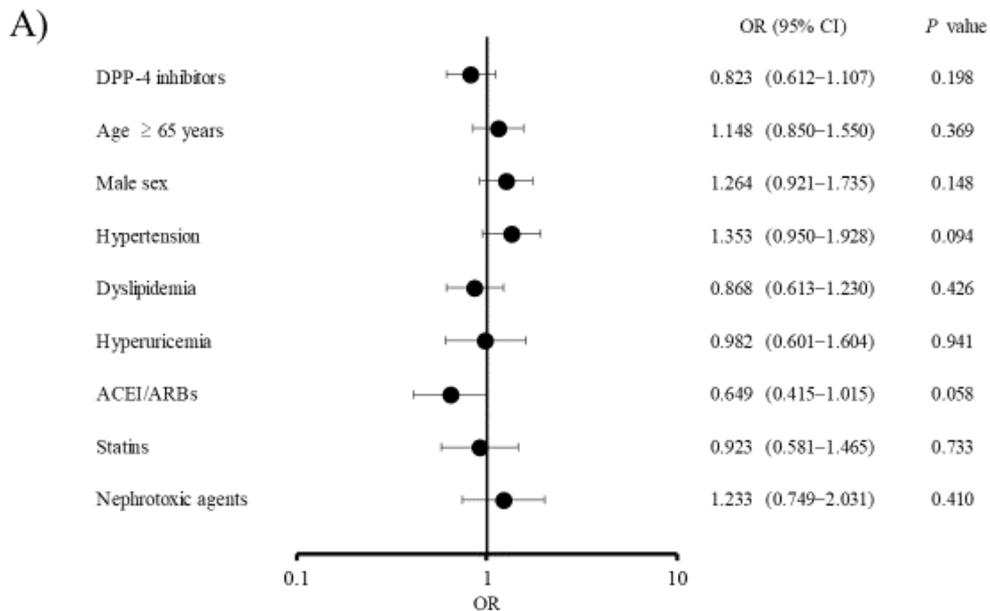
Table 4 Patient concurrent medications (Cox proportional-hazards regression analysis)

	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 491)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 616)	P value
Antihyperglycemic agents			
DPP-4 inhibitors			
Sitagliptin [n (%)]		378 (61.4)	
Vildagliptin [n (%)]		158 (25.6)	
Alogliptin [n (%)]		46 (7.5)	
Linagliptin [n (%)]		23 (3.7)	
Teneligliptin [n (%)]		11 (1.8)	
Biguanides [n (%)]	182 (37.1)	173 (28.1)	0.002*
Sulfonylureas [n (%)]	105 (21.4)	145 (23.5)	0.426
α -Glucosidase inhibitors [n (%)]	196 (39.9)	127 (20.6)	< 0.001*
Insulin [n (%)]	175 (35.6)	103 (16.7)	< 0.001*
Thiazolidines [n (%)]	78 (15.9)	58 (9.4)	0.001*
Glinides [n (%)]	53 (10.8)	6 (1.0)	< 0.001*
Other combination drug			
ACEI/ARBs [n (%)]	154 (31.4)	196 (31.8)	
Statins [n (%)]	123 (25.1)	190 (30.8)	
Nephrotoxic agents [n (%)]	263 (53.6)	335 (54.4)	

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin II receptor blockers.
* $P < 0.05$.

4. 多重ロジスティック回帰分析

多重ロジスティック回帰分析の結果を Fig. 3 に示す。12 カ月後 eGFR 低下率 10% 超において有意差のみられる項目はなかった (Fig. 3-A)。12 カ月後 eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」が [odds ratio (OR), 0.626; 95% confidence interval (CI), 0.409–0.958; $P = 0.031$] と有意に低かった (Fig. 3-B)。12 カ月後 eGFR 低下率 30% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「ACE 阻害薬・ARB」が (OR, 0.237; 95% CI, 0.103–0.544; $P = 0.001$)、「スタチン系薬剤」が (OR, 0.398; 95% CI, 0.165–0.958; $P = 0.040$) と有意に低かった。「腎障害リスクが高い医薬品」が (OR, 2.975; 95% CI, 1.309–6.763; $P = 0.009$) と有意に高かった (Fig. 3-C)。



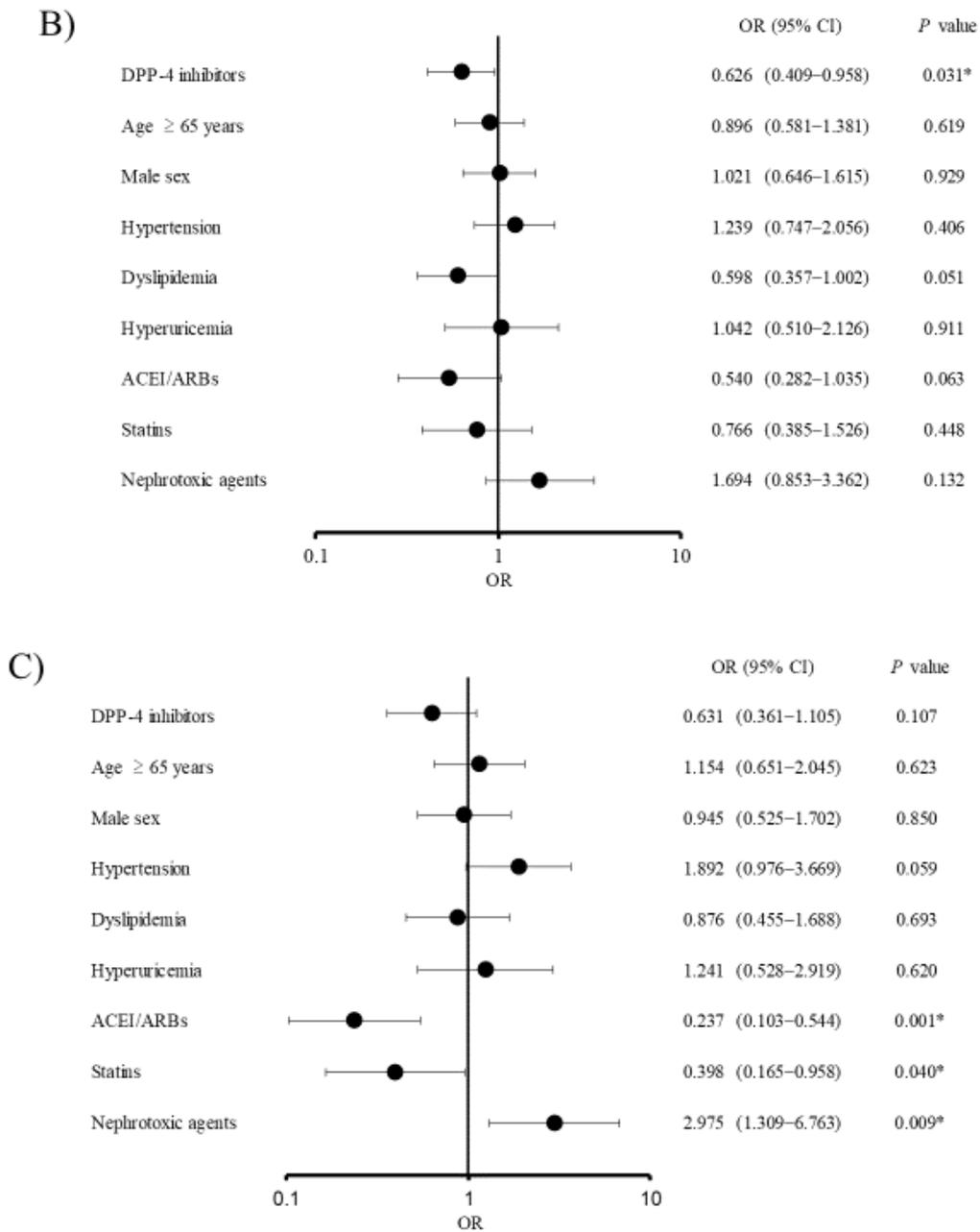


Fig. 3 Multiple logistic regression analysis

A) eGFR decline > 10%

B) eGFR decline > 20%

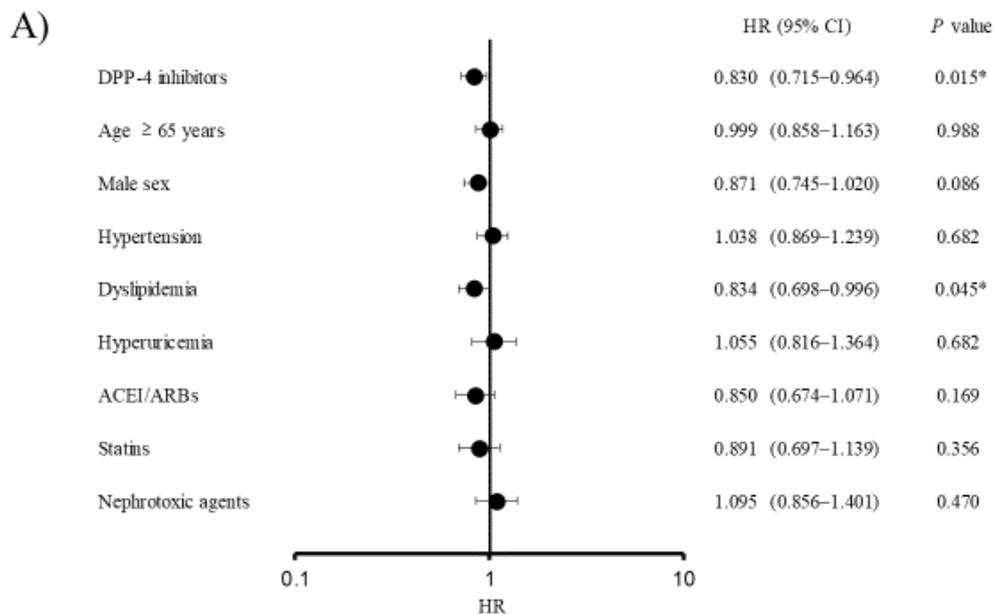
C) eGFR decline > 30%

eGFR: estimated glomerular filtration rate, OR: odds ratio, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

* $P < 0.05$.

5. Cox 比例ハザード回帰分析

Cox 比例ハザード回帰分析の結果を Fig. 4 に示す。eGFR 低下率 10% 超において、「DPP-4 阻害薬」が [hazard ratio (HR), 0.830; 95% CI, 0.715–0.964; $P = 0.015$]、「脂質異常症」が (HR, 0.834; 95% CI, 0.698–0.996; $P = 0.045$) と有意に低かった (Fig. 4-A)。eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」が (HR, 0.761; 95% CI, 0.633–0.914; $P = 0.004$)、「脂質異常症」が (HR, 0.718; 95% CI, 0.576–0.895; $P = 0.003$)、「ACE 阻害薬・ARB」が (HR, 0.681; 95% CI, 0.511–0.908; $P = 0.009$) と有意に低かった (Fig. 4-B)。eGFR 低下率 30% 超において、「DPP-4 阻害薬」が (HR, 0.707; 95% CI, 0.572–0.874; $P = 0.001$)、「脂質異常症」が (HR, 0.710; 95% CI, 0.551–0.915; $P = 0.008$) および「ACE 阻害薬・ARB」が (HR, 0.622; 95% CI, 0.446–0.868; $P = 0.005$) と有意に低かった (Fig. 4-C)。



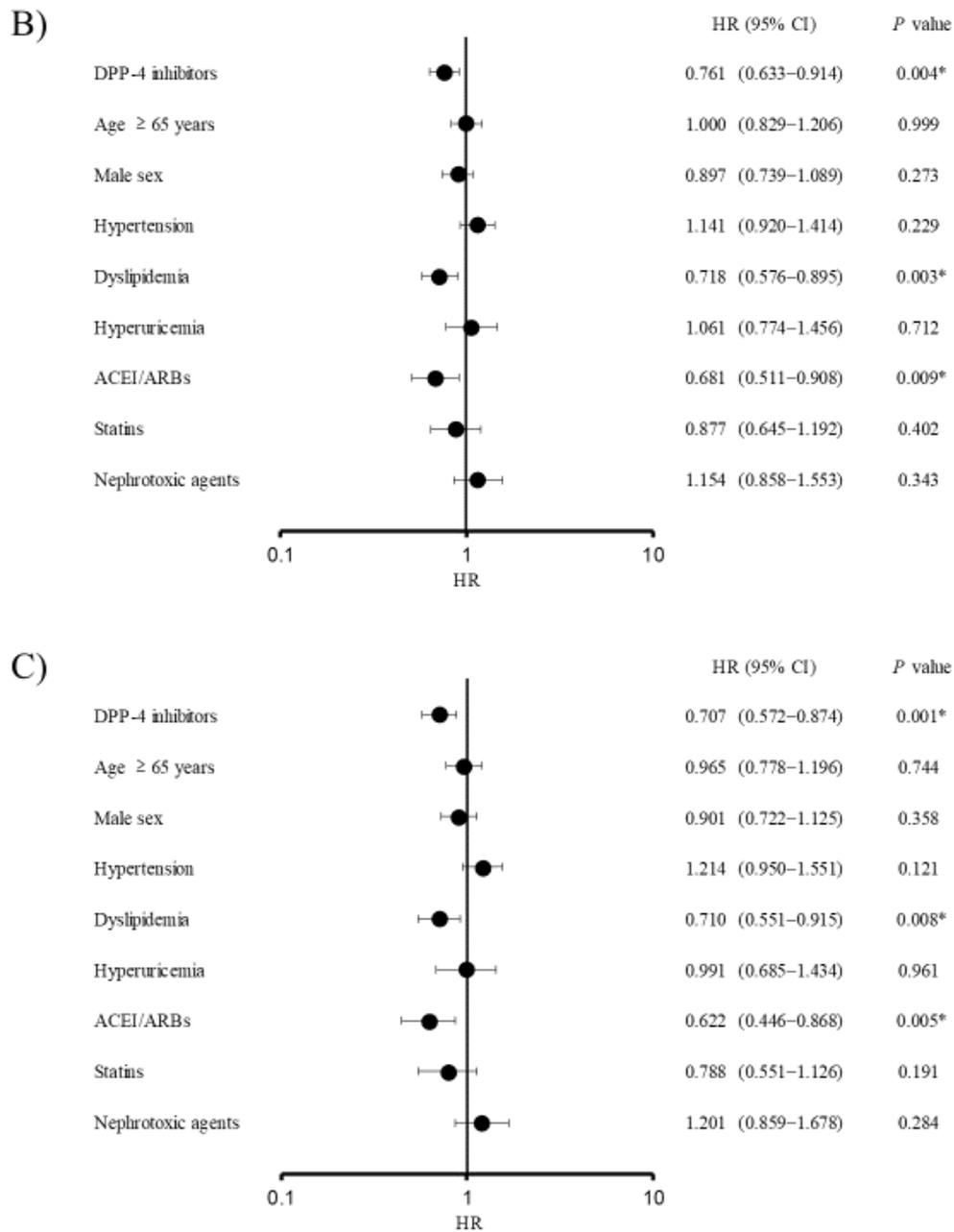


Fig. 4 Cox proportional-hazards regression analysis

A) eGFR decline > 10%

B) eGFR decline > 20%

C) eGFR decline > 30%

eGFR: estimated glomerular filtration rate, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

* $P < 0.05$.

第4節 考 察

今回、2型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬が腎機能に及ぼす影響について、多変量解析を用いて検討した。

12 ヶ月後の eGFR 低下率 20%超において、「DPP-4 阻害薬」の OR が有意に低かったことから、DPP-4 阻害薬が 12 ヶ月後の eGFR 低下率 20%超の抑制因子であることが分かった。また、12 ヶ月後の eGFR 低下率 30%超において、「ACE 阻害薬・ARB」および「スタチン系薬剤」の OR が有意に低く、「腎障害リスクが高い医薬品」の OR が有意に高かったことから、12 ヶ月後の eGFR 低下率 30%超において、ACE 阻害薬・ARB およびスタチン系薬剤が抑制因子であり、腎障害リスクが高い医薬品は腎機能低下の促進因子であることが分かった。これらの結果は ACE 阻害薬・ARB およびスタチン系薬剤の腎保護作用を示す先行研究の結果と同様であった⁴⁴⁻⁵⁰⁾。

ベースラインから 12 ヶ月後までの期間を考慮した場合、eGFR 低下率 10%、20% および 30%超において「DPP-4 阻害薬」および「脂質異常症」の HR が有意に低かったことから、DPP-4 阻害薬および脂質異常症はいずれの eGFR 低下率においても eGFR 低下の抑制因子であることが分かった。先行研究では脂質異常症は慢性腎臓病発症のリスク因子であると報告されている^{41,42)}。本研究は先行研究と患者の選択基準が異なること、脂質異常症の治療薬にはスタチン系薬剤の他にフィブレート系薬剤があり、そのうちフェノフィブレートがプラセボと比較して糖尿病および早期腎症合併の高トリグリセリド血症患者のアルブミン尿進展を有意に抑制するという腎保護作用が示されていることが原因として考えられる⁵¹⁾。ACE 阻害薬・ARB の使用は eGFR 低下率 20%および 30%超の抑制因子であることが分

かった。この結果は ACE 阻害薬・ARB の腎保護作用を示す先行研究の結果と同様であった⁴⁴⁻⁴⁸⁾。

本研究ではアウトカムを最長 1 年で eGFR 低下率 10%超、20%超および 30%超に設定した。腎機能のハードエンドポイントとして血清クレアチニン値倍化や、それに相当する eGFR 低下率 57%超があるが、長期間の観察が必要になる¹³⁾。その予後を予測する指標として eGFR の軽度の低下 (例えば 2 年で eGFR 低下率 30%超) も有用であることが示されている^{13, 52)}。1 年で 20%超の低下からデータが存在しており、eGFR が 60 未満の患者における 1 年で eGFR 低下率 20%超の場合の ESRD 発症は (HR, 2.4; 95% CI, 2.2-2.7)、30%超の場合の ESRD 発症は (HR, 4.0; 95% CI, 3.4-4.6) であった^{13, 52)}。eGFR が 60 以上の患者における 1 年で eGFR 低下率 20%超の場合の ESRD 発症は (HR, 2.5; 95% CI, 1.8-3.3) であり、30%超の場合の ESRD 発症は (HR, 5.5; 95% CI, 3.6-8.4) であった^{13, 52)}。本研究で設定した 1 年で eGFR 低下率 20%超、30%超は腎予後を予測する妥当なアウトカムであると考えられる。多重ロジスティック回帰分析では eGFR 低下率 10%超および 30%超では DPP-4 阻害薬に関して有意差はみられなかったが、Cox 比例ハザード回帰分析ではいずれにおいても有意差がみられた。その理由として、Cox 比例ハザード回帰分析では患者数が多かったのに対し、多重ロジスティック回帰分析における eGFR 低下率 30%超の結果では 12 ヶ月後に達成した患者は 32 人と少なかったことが考えられる。したがって eGFR 低下率 20%超の結果が妥当であると考えられ、いずれの解析においても DPP-4 阻害薬が eGFR 低下率 20%超の抑制因子であったため、DPP-4 阻害薬の腎保護作用があるといえる。

群間の血糖の変化を調査するために、ベースラインおよび 12 ヶ月後の血清クレアチニン値が測定されていた患者のうち、HbA1c 値が得られた患者 787 人についてベースラインから 12 ヶ月後の HbA1c 低下率を比較した。その結果 DPP-4 阻害

薬非使用群は 9.8%、DPP-4 阻害薬使用群は 9.2%と、有意差はみられなかった ($P = 0.538$)。患者数に差異があるが、HbA1c 低下率に差はなく DPP-4 阻害薬使用群において腎機能が改善しており、血糖降下作用と独立した腎保護作用を有することが示唆された。

群間の使用医薬品を比較すると、血糖降下薬の種類で有意差がみられたが、各群の患者数が少なく、それぞれを独立変数として解析を行うことはできなかった。しかしながら、DPP-4 阻害薬を除いた血糖降下薬において、血糖降下作用と独立した腎保護作用を明確に証明した臨床試験はほとんどなく⁵³⁾、本研究においては腎障害リスクが高い医薬品³⁴⁾を使用していた患者を除外していないことから、DPP-4 阻害薬の腎保護作用についての結果はより強固であることが示唆される。

過去の報告において RAAS 阻害薬に DPP-4 阻害薬を上乗せした場合の効果が示されているが、今回の研究から DPP-4 阻害薬は独立した腎保護作用を有することが示された。本研究における DPP-4 阻害薬の内訳はシタグリプチンに偏っていた。その理由として、各 DPP-4 阻害薬に発売期間の差があることや、岐阜市民病院における採用品および処方の問題がある。本研究において、Cox 比例ハザード回帰分析をベースライン、3、6 および 12 ヶ月後の期間で行ったが、より細かい期間で行えばより精度が高かったと考えられる。

糖尿病患者において eGFR の低値、アルブミン尿等が冠血管死や腎アウトカムの糖尿病予後の予測因子であることが報告されている^{54,55)}。しかしながら、本研究ではアルブミン尿の測定頻度が少なかったため解析できなかった。

末期がん患者やフレイル患者では血清クレアチニン値が低下し、eGFR が過大評価されることがある。また、早期腎症では腎臓の代償機能の働きによりみかけ上の eGFR が高値を示すハイパーフィルトレーションの状態にある場合がある。本研究は遡及的な研究であり、実際の患者状態や詳細な情報を調査できなかった

ため、血清クレアチニン値の補正やデータの除外は行わなかった。血清クレアチニン値が低値の場合に eGFR の精度は不安定であるため大きな誤差を生じた可能性が考えられる。

本研究より、DPP-4 阻害薬は 2 型糖尿病患者において eGFR の低下を抑制し、血糖降下作用とは独立した腎保護作用を有することが明らかになった。糖尿病は腎機能を悪化させる因子であり、腎機能の低下は不可逆的に悪化するとされている。DPP-4 阻害薬の血糖降下作用および腎保護作用は、糖尿病治療および合併症の一つである糖尿病性腎症の発症・進展抑制において有意義であり、今後の前向き研究が必要である。

第2章 DPP-4 阻害薬の投与開始時における腎機能と腎機能低下抑制作用の関連性

第1節 緒言

GLP-1 および GIP は、DPP-4 が標的とするインクレチンホルモンであり、血糖依存的に血液中に分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進する²⁾。DPP-4 阻害薬は DPP-4 を選択的に阻害することで、血中半減期の短い GLP-1 および GIP の分解を遅らせてその作用を増強させる¹⁾。近年の研究により、インクレチン受容体は、膵臓以外の様々な臓器にも発現していることが明らかになっており、DPP-4 阻害薬は血糖降下作用のほかに、多臓器における副次的作用を有することが示唆されている^{5,6)}。腎臓における保護作用がその一つであり、尿細管でのナトリウム再吸収抑制作用および抗酸化・抗炎症作用によって、腎保護作用を示すことが示唆されている^{6,17-21)}。

RAAS 阻害薬は、腎保護作用を期待して使用されることがあるが、患者の初期の腎機能が腎保護作用の程度に影響するという報告がある^{45,56-59)}。例えば、高血圧およびタンパク尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症に適応があるロサルタンは、初期の eGFR 値が低い患者において、より顕著な ESRD 発症の抑制効果を示した。

DPP-4 阻害薬と腎機能の関連が調査されている研究の多くは、腎機能低下時の DPP-4 阻害薬投与の安全性および認容性を調査しているのみである²³⁻²⁵⁾。リナグリプチンは胆汁排泄型であることから、腎機能低下患者に対して投与量の調節なく使用することが可能であり、重度の腎機能低下を有する 2 型糖尿病患者に投与することで、プラセボと比較して eGFR 低下を抑制するという報告がある⁶⁰⁾。しかし、リナグリプチン単独による腎機能低下抑制作用は示されているが、患者は

高度に腎機能が低下した者と限定されているうえ、他の DPP-4 阻害薬における腎機能低下抑制作用は明らかにされていない。

糖尿病性腎症の進展から ESRD、透析導入に至る場合が多く^{8,9)}、血糖を低下させることに加えて、特に顕性腎症以降の患者における腎機能の低下を遅延させることが重要である。そこで、DPP-4 阻害薬の投与開始時における腎機能と腎機能低下抑制作用の関連性を明らかにすることを目的として、投与開始時に早期腎症までの患者および顕性腎症以降の患者による層別化による検討を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

調査対象は、岐阜市民病院において2010年3月から2014年4月の間に血糖降下薬が3ヶ月以上継続して処方された18歳以上の2型糖尿病患者とした。

2. 調査項目

調査項目は年齢、性別、身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、臨床検査値、合併疾患および使用医薬品とし、これらのデータは電子カルテから調査した。臨床検査値については、血清アルブミン、尿素窒素、血清クレアチニン、尿酸、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロールおよびHbA1cとし、ベースラインおよび3、6、12ヵ月後の値を調査した。疾患については、腎機能に影響を与えると考えられている高血圧症、脂質異常症および高尿酸血症の有無について調査した。使用医薬品については、調査期間内の血糖降下薬および腎障害リスクが高い医薬品³⁴⁾の使用期間について調査した。除外基準は18歳未満の患者、透析・腎移植の既往のある患者、他院でDPP-4阻害薬が処方されていた患者、GLP-1作動薬が処方されていた患者、調査期間から継続されている処方が調査期間内に変更されていない患者とした。ベースラインから12ヵ月後までの血清クレアチニン値が全て得られた患者を対象とした。

腎機能の評価にはeGFR低下率を用いた。eGFRの算出式は男性の場合は $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ 、女性の場合は男性のeGFR $\times 0.739$ を用いた³⁵⁾。3ヶ月後のeGFR低下率は $\frac{\text{eGFR}_{\text{ベースライン}} - \text{eGFR}_{3\text{ヶ月後}}}{\text{eGFR}_{\text{ベースライン}}} \times 100$ で算出した。同様に6ヶ月後、12ヵ月後について算出した。

3. 統計学的解析

統計解析は IBM SPSS statistics 24.0J (Armonk, New York) を用いた。ベースライン腎機能による影響の違いを検討するために、ベースラインの eGFR が 60 以上およびベースラインの eGFR が 60 未満で層別化を行った。調査項目について、DPP-4 阻害薬非使用群と DPP-4 阻害薬使用群のベースラインにおける差を調べるために対応のない t 検定、 χ^2 検定および Fisher の直接確立検定を行った。交絡因子の調整を行うために eGFR 低下率 10% および 20% 超を従属変数とし、腎機能に影響を与える因子と考えられる「DPP-4 阻害薬」、「年齢 \geq 65 歳」^{36, 37)}、「男性」^{37, 38)}、「高血圧症」^{39, 40)}、「脂質異常症」^{36, 41, 42)}、「高尿酸血症」^{36, 43)}、「ACE 阻害薬・ARB」⁴⁴⁻⁴⁸⁾、「スタチン系薬剤」^{49, 50)} および「腎障害リスクが高い医薬品」³⁴⁾ を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。いずれも有意水準は 0.05 とした。

4. 倫理的配慮

本研究は岐阜薬科大学 (承認番号 平 27-14) および岐阜市民病院 (承認番号 203) の倫理委員会の承認後実施した。

第3節 結果

1. 対象患者の抽出と解析対象患者数

調査対象患者数は2,060人であり、除外基準により解析対象患者数は806人となった (Fig. 5)。ベースラインのeGFRが60以上の患者は615人で、ベースラインのeGFRが60未満の患者は191人であった。ベースラインのeGFRが60以上の患者のうちDPP-4阻害薬非使用群は257人(41.8%)、DPP-4阻害薬使用群は358人(58.2%)であった。ベースラインのeGFRが60未満の患者のうちDPP-4阻害薬非使用群は76人(39.8%)、DPP-4阻害薬使用群は115人(60.2%)であった。

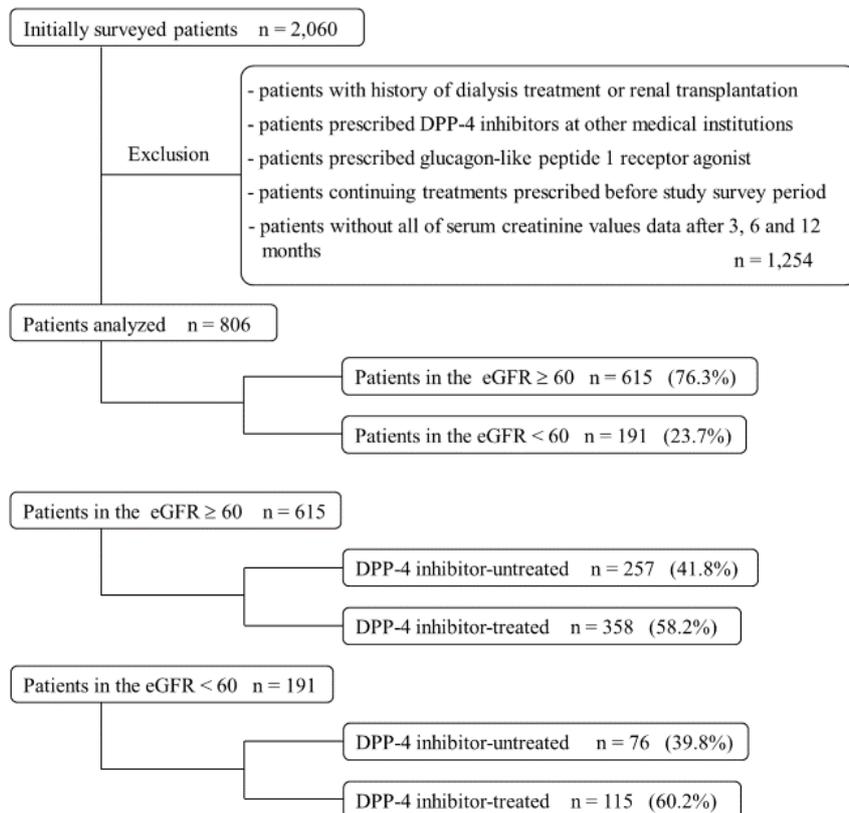


Fig. 5 Patient selection (multiple logistic regression analysis)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

2. 患者背景

ベースラインの eGFR が 60 以上の患者における患者背景を Table 5 に示す。年齢は 62.1 ± 11.9 歳であり、65 歳以上の患者の割合は 46.2%、男性が 66.7%であった。合併疾患は高血圧症が 54.3%、脂質異常症が 52.0%、高尿酸血症が 7.8%であった。拡張期血圧およびカリウムにおいて、DPP-4 阻害薬使用群が非使用群より有意に高かった。なお、HbA1c および eGFR において両群間に有意差はみられなかった。

Table 5 Characteristics of the patients with baseline eGFR \geq 60

	Overall (n = 615)	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 257)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 358)	<i>P</i> value
Age (years)	62.1 \pm 11.9	61.8 \pm 12.6	62.3 \pm 11.5	0.670
\geq 65 years [n (%)]	284 (46.2)	116 (45.1)	168 (46.9)	0.660
Male sex [n (%)]	410 (66.7)	170 (66.1)	240 (67.0)	0.817
Body height (cm)	161.6 \pm 9.4 (n = 577)	161.0 \pm 9.2 (n = 242)	162.0 \pm 9.5 (n = 335)	0.168
Body weight (kg)	65.7 \pm 15.5 (n = 597)	65.7 \pm 15.8 (n = 252)	65.8 \pm 15.3 (n = 345)	0.950
BMI (kg/m ²)	25.1 \pm 4.9 (n = 572)	25.3 \pm 5.2 (n = 242)	25.0 \pm 4.7 (n = 330)	0.541
Systolic BP (mmHg)	134.9 \pm 19.8 (n = 442)	134.1 \pm 19.4 (n = 176)	135.5 \pm 20.2 (n = 266)	0.471
Diastolic BP (mmHg)	78.7 \pm 13.9 (n = 442)	76.9 \pm 13.4 (n = 176)	79.9 \pm 14.1 (n = 266)	0.026*
Laboratory findings				
Serum albumin (g/dL)	4.2 \pm 0.5 (n = 352)	4.2 \pm 0.6 (n = 155)	4.2 \pm 0.5 (n = 197)	0.371
BUN (mg/dL)	14.3 \pm 4.2 (n = 606)	14.2 \pm 4.3 (n = 253)	14.4 \pm 4.1 (n = 353)	0.538
Serum creatinine (mg/dL)	0.68 \pm 0.15 (n = 615)	0.69 \pm 0.15 (n = 257)	0.68 \pm 0.14 (n = 358)	0.423
Uric acid (mg/dL)	5.3 \pm 1.4 (n = 250)	5.5 \pm 1.4 (n = 83)	5.3 \pm 1.4 (n = 167)	0.212
Triglyceride (mg/dL)	164.1 \pm 110.9 (n = 490)	171 \pm 120.8 (n = 187)	159.9 \pm 104.2 (n = 303)	0.284
HDL-cholesterol (mg/dL)	52.0 \pm 15.1 (n = 476)	52.9 \pm 15.5 (n = 177)	51.4 \pm 14.9 (n = 299)	0.298
LDL-cholesterol (mg/dL)	112.9 \pm 30.7 (n = 437)	116.8 \pm 32.1 (n = 155)	110.8 \pm 29.8 (n = 282)	0.053
Serum sodium (mEq/L)	139.2 \pm 3.0 (n = 470)	139.3 \pm 3.1 (n = 190)	139.2 \pm 3.0 (n = 280)	0.565
Serum potassium (mEq/L)	4.2 \pm 0.4 (n = 472)	4.2 \pm 0.5 (n = 192)	4.3 \pm 0.4 (n = 280)	0.011*
Serum chloride (mEq/L)	103.2 \pm 3.4 (n = 467)	103.3 \pm 3.3 (n = 189)	103.1 \pm 3.4 (n = 278)	0.576
HbA1c (%)	8.1 \pm 1.8 (n = 582)	8.2 \pm 2.0 (n = 241)	8.1 \pm 1.6 (n = 341)	0.429
eGFR (mL \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	86.4 \pm 21.4	86.1 \pm 23.6	86.6 \pm 19.7	0.793
eGFR [n (%)]				
\geq 90 (mL \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	210 (34.1)	85 (33.1)	125 (34.9)	
60-90 (mL \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73 m ⁽²⁾⁻¹)	405 (65.9)	172 (66.9)	233 (65.1)	
Relevant medical history				
Hypertension [n (%)]	334 (54.3)	137 (53.3)	197 (55.0)	0.673
Dyslipidemia [n (%)]	320 (52.0)	128 (49.8)	192 (53.6)	0.349
Hyperuricemia [n (%)]	48 (7.8)	23 (8.9)	25 (7.0)	0.370

Data are expressed as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, BMI: body mass index, BP: blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, HbA1c: hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

**P* < 0.05.

ベースラインの eGFR が 60 未満の患者における患者背景を Table 6 に示す。年齢は 72.0 ± 9.2 歳であり、65 歳以上の患者の割合は 79.1%、男性が 57.1%であった。合併疾患は高血圧症が 81.7%、脂質異常症が 60.7%、高尿酸血症が 18.3%であった。収縮期血圧、拡張期血圧、血清アルブミンおよび脂質異常症において、DPP-4 阻害薬使用群が非使用群より有意に高かった。尿素窒素および血清クレアチニンにおいて DPP-4 阻害薬非使用群が使用群より有意に高かった。なお、HbA1c および eGFR において両群間に有意差はみられなかった。

Table 6 Characteristics of the patients with baseline eGFR < 60

	Overall (n = 191)	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 76)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 115)	<i>P</i> value
Age (years)	72.0 ± 9.2	71.9 ± 8.8	72.0 ± 9.6	0.946
≥ 65 years [n (%)]	151 (79.1)	63 (82.9)	88 (76.5)	0.289
Male sex [n (%)]	109 (57.1)	48 (63.2)	61 (53.0)	0.167
Body height (cm)	158.3 ± 9.2	159.2 ± 9.8	157.6 ± 8.7	0.247
	(n = 184)	(n = 74)	(n = 110)	
Body weight (kg)	61.7 ± 12.2	62.7 ± 13.0	61.0 ± 11.5	0.330
	(n = 183)	(n = 74)	(n = 109)	
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 3.9	24.5 ± 4.0	24.4 ± 3.9	0.937
	(n = 179)	(n = 73)	(n = 106)	
Systolic BP (mmHg)	134.3 ± 22.7	125.6 ± 17.0	139.5 ± 24.1	< 0.001*
	(n = 139)	(n = 52)	(n = 87)	
Diastolic BP (mmHg)	73.0 ± 14.1	68.9 ± 12.1	75.4 ± 14.7	0.008*
	(n = 139)	(n = 52)	(n = 87)	
Laboratory findings				
Serum albumin (g/dL)	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.6	0.038*
	(n = 127)	(n = 54)	(n = 73)	
BUN (mg/dL)	23.2 ± 10.7	25.5 ± 13.1	21.7 ± 8.4	0.026*
	(n = 190)	(n = 76)	(n = 114)	
Serum creatinine (mg/dL)	1.24 ± 0.55	1.38 ± 0.73	1.14 ± 0.37	0.008*
	(n = 191)	(n = 76)	(n = 115)	
Uric acid (mg/dL)	6.1 ± 1.6	6.1 ± 1.8	6.1 ± 1.5	0.819
	(n = 87)	(n = 33)	(n = 54)	
Triglyceride (mg/dL)	178.8 ± 150.6	188.7 ± 185.2	173.3 ± 128.7	0.574
	(n = 133)	(n = 47)	(n = 86)	
HDL-cholesterol (mg/dL)	49.4 ± 14.2	49.0 ± 16.3	49.6 ± 13.0	0.809
	(n = 128)	(n = 44)	(n = 84)	
LDL-cholesterol (mg/dL)	108.1 ± 28.9	108.1 ± 32.6	108.1 ± 27.1	0.990
	(n = 121)	(n = 40)	(n = 81)	
Serum sodium (mEq/L)	139.0 ± 3.0	138.5 ± 3.5	139.3 ± 2.7	0.085
	(n = 163)	(n = 60)	(n = 103)	
Serum potassium (mEq/L)	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.5	0.240
	(n = 163)	(n = 60)	(n = 103)	
Serum chloride (mEq/L)	103.9 ± 3.5	104.2 ± 4.2	103.8 ± 3.1	0.537
	(n = 161)	(n = 58)	(n = 103)	
HbA1c (%)	7.8 ± 1.7	7.7 ± 2.2	7.8 ± 1.2	0.505
	(n = 176)	(n = 67)	(n = 109)	
eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁻¹⁾)	45.2 ± 12.8	43.0 ± 14.4	46.7 ± 11.4	0.056
eGFR [n (%)]				
45-60 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁻¹⁾)	127 (66.5)	49 (64.5)	78 (67.8)	
30-45 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁻¹⁾)	44 (23.0)	13 (17.1)	31 (27.0)	
15-30 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁻¹⁾)	31 (16.2)	17 (22.4)	14 (12.2)	
< 15 (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁽²⁻¹⁾)	3 (1.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	
Relevant medical history				
Hypertension [n (%)]	156 (81.7)	62 (81.6)	94 (81.7)	0.978
Dyslipidemia [n (%)]	116 (60.7)	37 (48.7)	79 (68.7)	0.006*
Hyperuricemia [n (%)]	35 (18.3)	15 (19.7)	20 (17.4)	0.682

Data are expressed as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, BMI: body mass index, BP: blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, HbA1c: hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

**P* < 0.05.

3. 使用医薬品

ベースラインの eGFR が 60 以上の患者における DPP-4 阻害薬非使用群および DPP-4 阻害薬使用群の使用医薬品の内訳を Table 7 に示す。DPP-4 阻害薬非使用群では、ビグアナイド薬の処方が 114 人 (44.4%) と最も多かった。DPP-4 阻害薬使用群では、DPP-4 阻害薬はシタグリプチン 229 人 (64.0%)、ビルダグリプチン 92 人 (25.7%)、アログリプチン 25 人 (7.0%)、リナグリプチン 8 人 (2.2%)、テネリグリプチン 4 人 (1.1%) の順に多く処方されていた。併用したインクレチン関連薬以外の血糖降下薬では、ビグアナイド薬の処方が 114 人 (31.8%) と最も多かった。

Table 7 Medication of the patients with baseline eGFR \geq 60

	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 257)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 358)	<i>P</i> value
Hypoglycemic agents			
DPP-4 inhibitors			
Sitagliptin [n (%)]		229 (64.0)	
Vildagliptin [n (%)]		92 (25.7)	
Alogliptin [n (%)]		25 (7.0)	
Linagliptin [n (%)]		8 (2.2)	
Teneligliptin [n (%)]		4 (1.1)	
Biguanides [n (%)]	114 (44.4)	114 (31.8)	0.002
α -Glucosidase inhibitors [n (%)]	108 (42.0)	80 (22.3)	< 0.001*
Insulin [n (%)]	86 (33.5)	59 (16.5)	< 0.001*
Sulfonylureas [n (%)]	56 (21.8)	88 (24.6)	0.441
Thiazolidines [n (%)]	40 (15.6)	38 (10.6)	0.085
Glinides [n (%)]	23 (8.9)	3 (0.8)	< 0.001*
Other combination drug			
ACEI/ARBs [n (%)]	84 (32.7)	98 (27.4)	
Statins [n (%)]	76 (29.6)	116 (32.4)	
Nephrotoxic agents [n (%)]	141 (54.9)	184 (51.4)	

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin II receptor blockers.

* $P < 0.05$.

ベースラインの eGFR が 60 未満の患者における DPP-4 阻害薬非使用群および DPP-4 阻害薬使用群の使用医薬品の内訳を Table 8 に示す。DPP-4 阻害薬非使用群では、 α -グルコシダーゼ阻害薬の処方が 38 人 (50.0%) と最も多かった。DPP-4 阻害薬はシタグリプチン 61 人 (53.0%)、ビルダグリプチン 33 人 (28.7%)、アログリプチン 9 人 (7.8%)、リナグリプチン 8 人 (7.0%)、テネリグリプチン 4 人 (3.5%) の順に多く処方されていた。併用したインクレチン関連薬以外の血糖降下薬では、ビグアナイド薬および α -グルコシダーゼ阻害薬の処方がそれぞれ 28 人 (24.3%) と最も多かった。

Table 8 Medication of the patients with baseline eGFR < 60

	DPP-4 inhibitors- untreated group (n = 76)	DPP-4 inhibitors- treated group (n = 115)	<i>P</i> value
Hypoglycemic agents			
DPP-4 inhibitors			
Sitagliptin [n (%)]		61 (53.0)	
Vildagliptin [n (%)]		33 (28.7)	
Alogliptin [n (%)]		9 (7.8)	
Linagliptin [n (%)]		8 (7.0)	
Teneligliptin [n (%)]		4 (3.5)	
Biguanides [n (%)]	13 (17.1)	28 (24.3)	0.281
α -Glucosidase inhibitors [n (%)]	38 (50.0)	28 (24.3)	< 0.001*
Insulin [n (%)]	26 (34.2)	23 (20.0)	0.042
Sulfonylureas [n (%)]	19 (25.0)	27 (23.5)	0.863
Thiazolidines [n (%)]	16 (21.1)	14 (12.2)	0.108
Glinides [n (%)]	11 (14.5)	0 (0.0)	< 0.001*
Other combination drug			
ACEI/ARBs [n (%)]	29 (38.2)	60 (52.2)	
Statins [n (%)]	20 (26.3)	41 (35.7)	
Nephrotoxic agents [n (%)]	47 (61.8)	81 (70.4)	

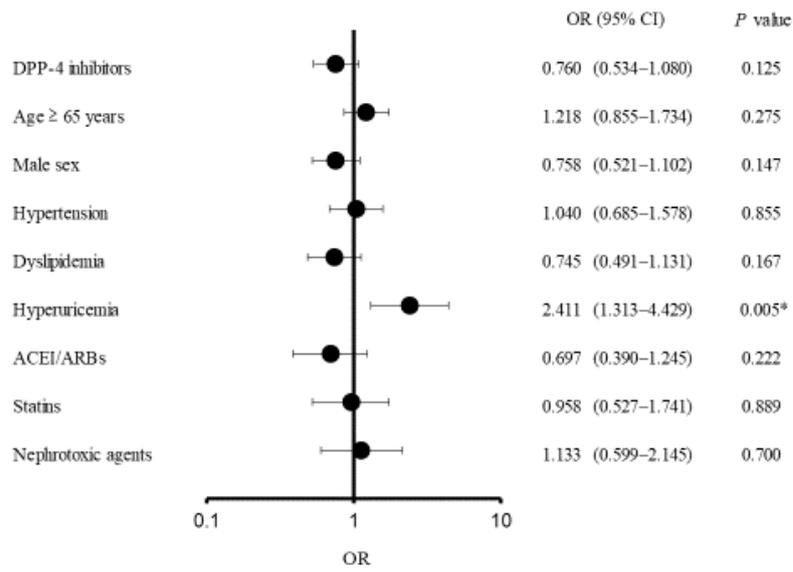
DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin II receptor blockers.
**P* < 0.05.

4. DPP-4 阻害薬の投与開始時に早期腎症までの患者における検討

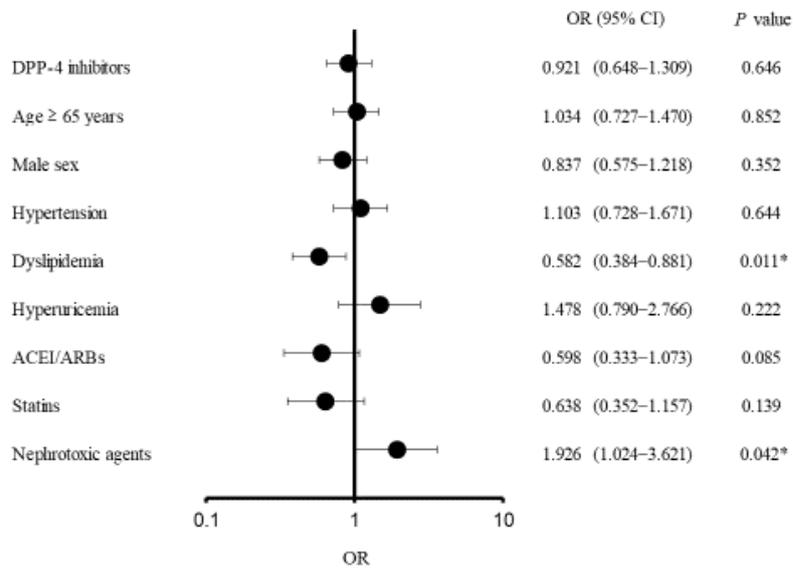
ベースラインの eGFR が 60 以上の患者における多重ロジスティック回帰分析の結果を Fig. 6 に示す。3 ヶ月後 eGFR 低下率 10% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「高尿酸血症」が (OR, 2.411; 95% CI, 1.313–4.429; $P = 0.005$) と有意に高かった (Fig. 6-A)。6 ヶ月後 eGFR 低下率 10% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「脂質異常症」が (OR, 0.582; 95% CI, 0.384–0.881; $P = 0.011$) と有意に低く、腎障害リスクの高い薬剤の使用が (OR, 1.926; 95% CI, 1.024–3.621; $P = 0.042$) と有意に高かった (Fig. 6-B)。12 ヶ月後 eGFR 低下率 10% 超において有意差のみられる項目はなかった (Fig. 6-C)。

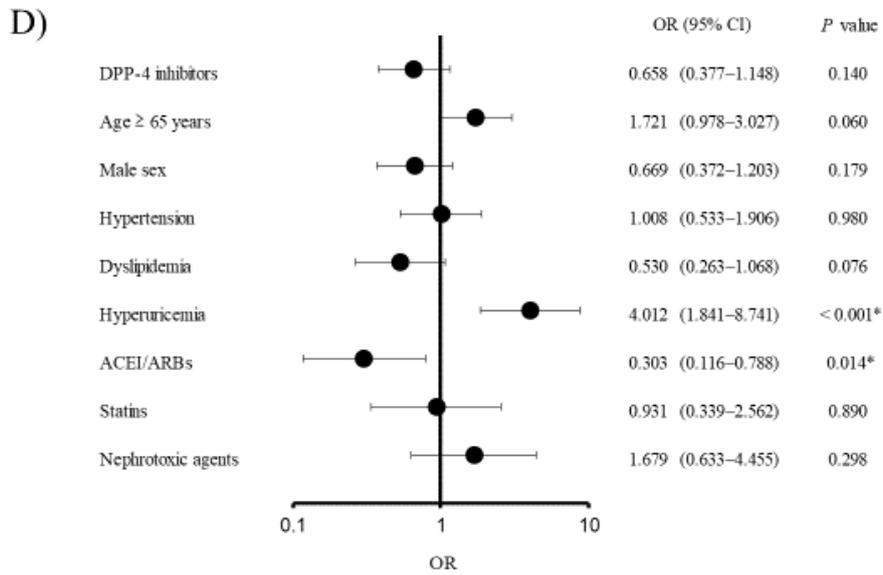
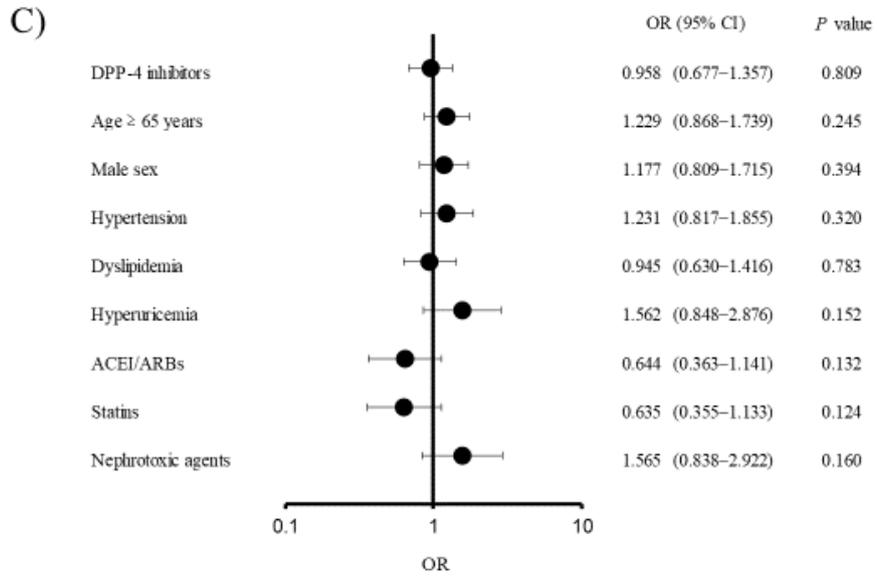
3 ヶ月後 eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「ACE 阻害薬・ARB」が (OR, 0.303; 95% CI, 0.116–0.788; $P = 0.014$) と有意に低下し、「高尿酸血症」が (OR, 4.012; 95% CI, 1.841–8.741; $P < 0.001$) と有意に高かった (Fig. 6-D)。6 ヶ月後 eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「ACE 阻害薬・ARB」が (OR, 0.295; 95% CI, 0.115–0.758; $P = 0.011$) と有意に低く、「腎障害リスクの高い薬剤」が (OR, 2.881; 95% CI, 1.145–7.252; $P = 0.025$) と有意に高かった (Fig. 6-E)。12 ヶ月後 eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「脂質異常症」が (OR, 0.497; 95% CI, 0.271–0.913; $P = 0.024$) と有意に低下した (Fig. 6-F)。

A)



B)





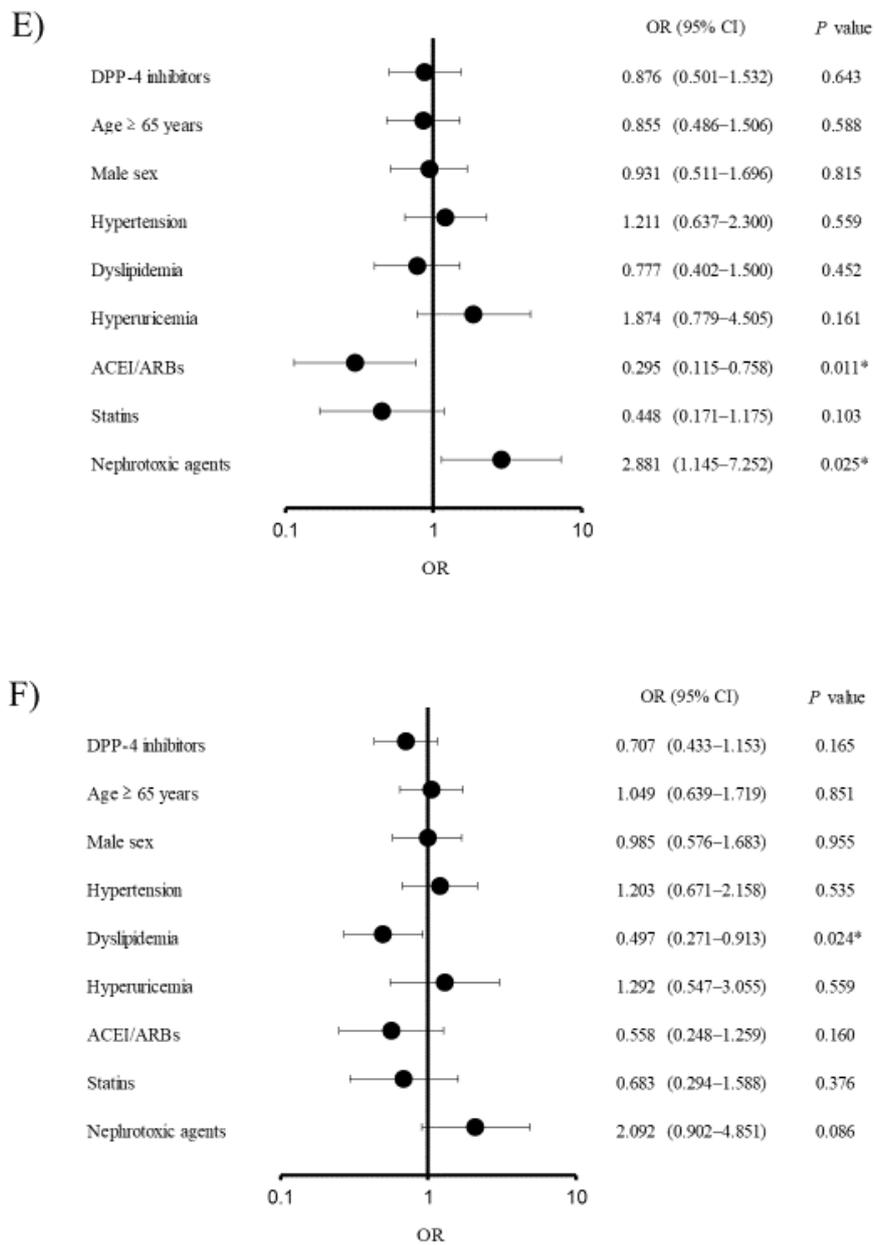


Fig. 6 Multiple logistic regression analysis of patients with an eGFR \geq 60

- A) eGFR decline > 10% after 3 months
- B) eGFR decline > 10% after 6 months
- C) eGFR decline > 10% after 12 months
- D) eGFR decline > 20% after 3 months
- E) eGFR decline > 20% after 6 months
- F) eGFR decline > 20% after 12 months

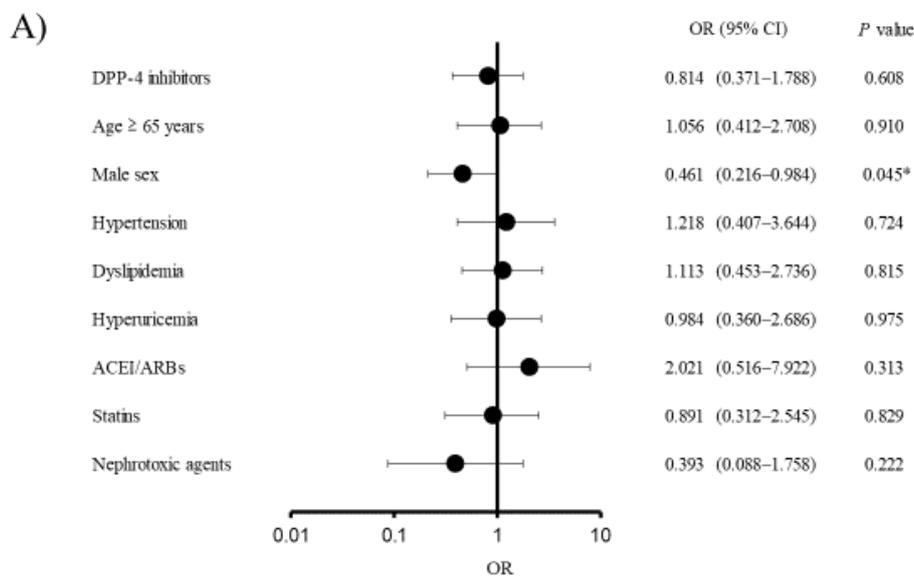
eGFR: estimated glomerular filtration rate, OR: odds ratio, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

* $P < 0.05$.

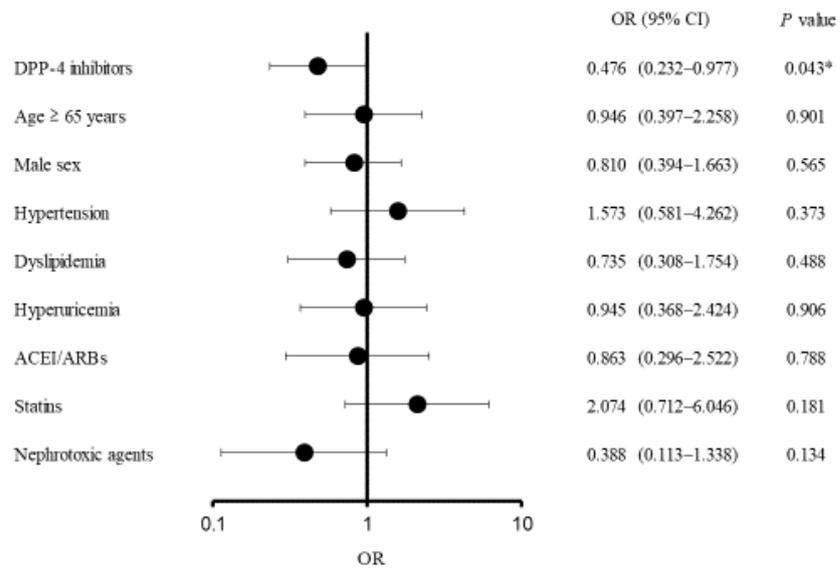
5. DPP-4 阻害薬の投与開始時に顕性腎症以降の患者における検討

ベースラインの eGFR が 60 未満の患者における多重ロジスティック回帰分析の結果を Fig. 7 に示す。3 ヶ月後 eGFR 低下率 10% 超において、「DPP-4 阻害薬」では有意差がみられなかったが、「男性」が (OR, 0.461; 95% CI, 0.216–0.984; $P = 0.045$) と有意に低かった (Fig. 7-A)。6 ヶ月後 eGFR 低下率 10% 超において、「DPP-4 阻害薬」が (OR, 0.476; 95% CI, 0.232–0.977; $P = 0.043$) と有意に低かった (Fig. 7-B)。12 ヶ月後 eGFR 低下率 10% 超において、「DPP-4 阻害薬」が (OR, 0.413; 95% CI, 0.210–0.812; $P = 0.010$) と有意に低く、「スタチン系薬剤」が (OR, 2.995; 95% CI, 1.122–7.997; $P = 0.029$) と有意に高かった (Fig. 7-C)。

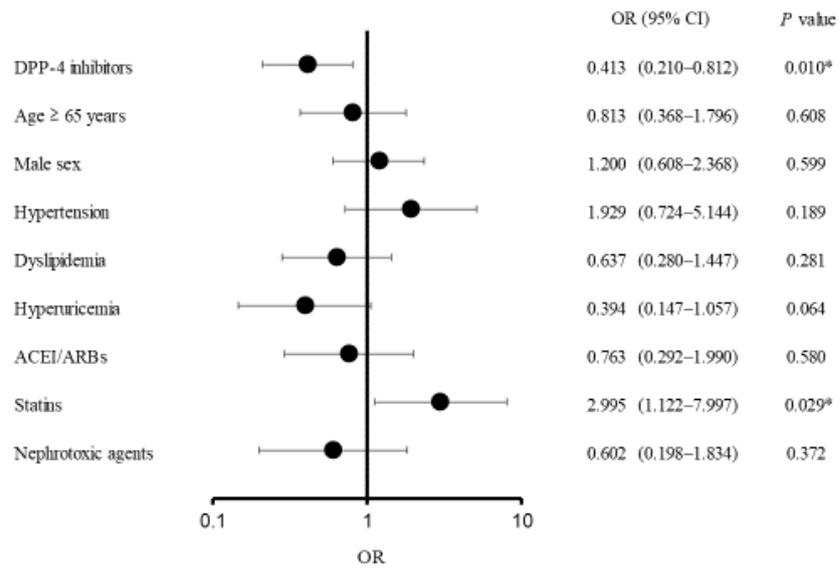
3 ヶ月後および 6 ヶ月後 eGFR 低下率 20% 超において有意差のみられる項目はなかった (Fig. 7-D、E)。12 ヶ月後 eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」が (OR, 0.369; 95% CI, 0.137–0.996; $P = 0.049$)、「ACE 阻害薬・ARB」が (OR; 0.233, 95% CI; 0.065–0.839, $P = 0.026$) と有意に低かった (Fig. 7-F)。



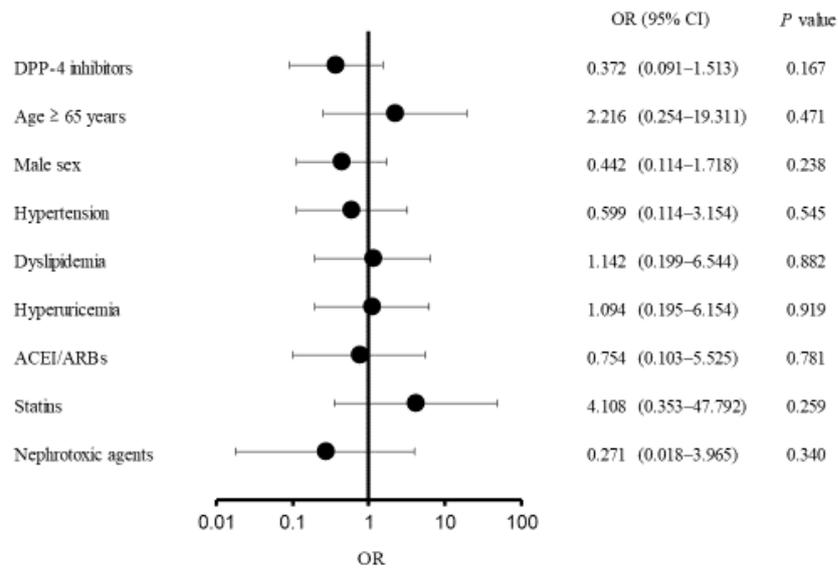
B)



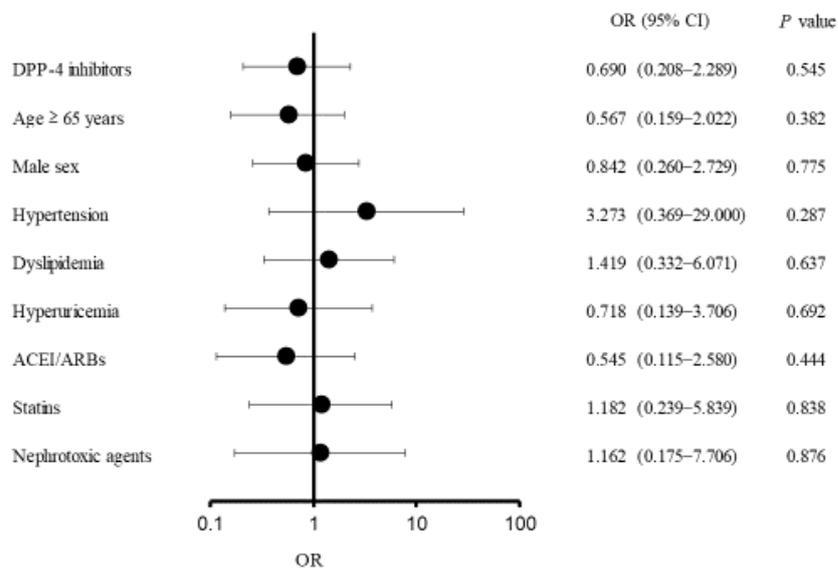
C)



D)



E)



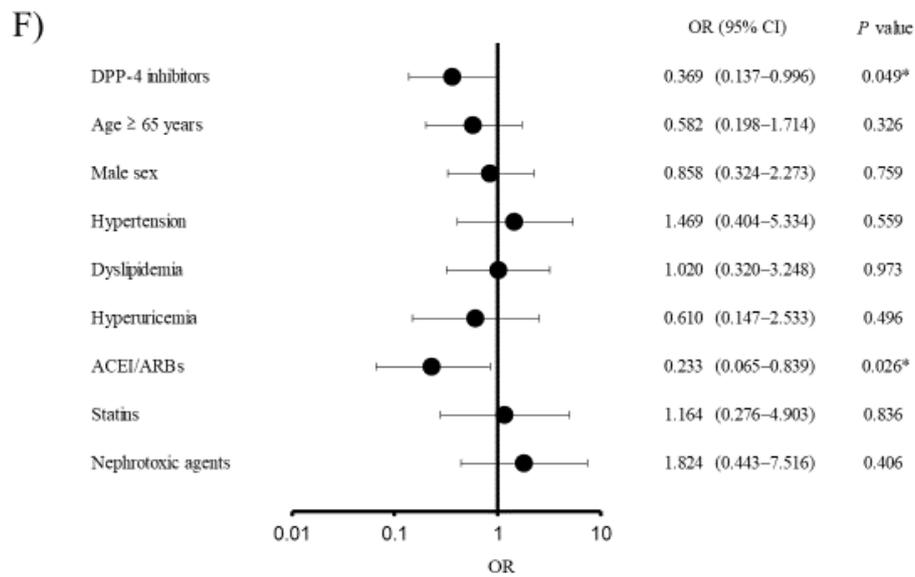


Fig. 7 Multiple logistic regression analysis of patients with an eGFR < 60

- A) eGFR decline > 10% after 3 months
- B) eGFR decline > 10% after 6 months
- C) eGFR decline > 10% after 12 months
- D) eGFR decline > 20% after 3 months
- E) eGFR decline > 20% after 6 months
- F) eGFR decline > 20% after 12 months

eGFR: estimated glomerular filtration rate, OR: odds ratio, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

* $P < 0.05$.

第4節 考 察

今回、2型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬の投与開始時における腎機能と腎機能低下抑制作用の関連性について、投与開始時に早期腎症までの患者および顕性腎症以降の患者で層別化を行った上で、多変量解析を用いて検討した。

ベースラインの eGFR が 60 以上の患者では、全期間の eGFR 低下率 10%および 20%超において「DPP-4 阻害薬」で有意差がみられなかったことから、DPP-4 阻害薬はベースラインの eGFR が 60 以上の患者に対して腎機能低下抑制作用を有さないことが分かった。ベースラインの eGFR が 60 未満の患者では、6 カ月後の eGFR 低下率 10%超、12 カ月後の eGFR 低下率 10%および 20%超において「DPP-4 阻害薬」の OR が有意に低かったことから、DPP-4 阻害薬はベースラインの eGFR が 60 未満の患者に対して腎機能低下抑制作用を有することが分かった。DPP-4 阻害薬はベースライン腎機能が低い患者において特に腎保護作用を有することが示された。

ベースラインの eGFR が 60 未満の患者では、eGFR 低下率 10%超において 6 および 12 カ月後で「DPP-4 阻害薬」の OR が有意に低かったが、eGFR 低下率 20%超においては 12 カ月後の「DPP-4 阻害薬」のみ有意に低く、6 カ月後では有意差はみられなかった。6 カ月後に eGFR 低下率 20%超を達成したベースラインの eGFR が 60 未満の患者数が小さかったことが原因と考えられる。

糖尿病患者において厳格な血糖コントロールが糖尿病性腎症の発症および進展を抑制するという報告があり⁶¹⁻⁶⁵⁾、血糖降下薬による血糖コントロールは重要である。しかし、腎機能低下時に注意が必要となる血糖降下薬が多く存在する。DPP-4 阻害薬は単独投与時の低血糖リスクが少なく、単独でも HbA1c を下げることが示されている³⁾。DPP-4 阻害薬には腎機能低下時に禁忌となる薬剤がなく、

腎機能低下時には投与量を調節することで投与することが可能である。ビルダグリプチンは全身で加水分解にて代謝され、リナグリプチンは胆汁排泄型、テネリグリプチンは腎・肝代謝型と、腎機能が低下した糖尿病患者において投与量調節なしで投与することが可能である。DPP-4 阻害薬は特にベースラインの eGFR が 60 未満の患者において腎保護作用を示した本研究の結果を踏まえると、腎機能が低い患者に対して投与が可能であり、血糖降下作用に加えて腎保護作用を示す DPP-4 阻害薬は腎機能が低下した糖尿病患者の血糖コントロールに対して有用であると考えられる。

本研究では eGFR 低下率をアウトカムとしたため、血清クレアチニン値が測定されている患者を調査した。そのため、HbA1c が同時に得られた患者は解析対象患者より少なく独立変数には組み込まなかった。群間の血糖の変化を調査するために、解析対象患者のうち HbA1c が得られた患者 745 人におけるベースラインと 12 ヶ月後の HbA1c 低下率を比較した。その結果、ベースラインの eGFR が 60 以上の患者において DPP-4 阻害薬非使用群では 10.4%、DPP-4 阻害薬使用群では 9.9%と有意差はみられず ($P = 0.716$)、ベースラインの eGFR が 60 未満の患者においても DPP-4 阻害薬非使用群では 8.6%、DPP-4 阻害薬使用群では 6.5%と有意差はみられなかった ($P = 0.351$)。本研究の解析対象患者数とは差異があるが 12 ヶ月後の HbA1c 低下率は群間に差がなかったことから、血糖降下作用と独立した腎保護作用を有することが示唆された。

本研究では処方された DPP-4 阻害薬の内訳が偏っており薬剤別の腎保護作用を比較しなかったが、各 DPP-4 阻害薬間にプロファイルの違いが存在するため腎保護作用にも差異が存在する可能性がある。腎機能に及ぼす影響の各 DPP-4 阻害薬による比較が必要である。

糖尿病患者において eGFR の他に、アルブミン尿が糖尿病患者の腎機能予後の予測因子であることが分かっており^{54,66)}、糖尿病性腎症の診断において微量アルブミン尿の存在も重要である。本研究ではアルブミン尿の測定頻度が少なかったため解析ができなかった。

本研究より、DPP-4 阻害薬は投与開始時に顕性腎症以降の 2 型糖尿病患者において eGFR の低下を抑制し、腎保護作用を有することが明らかになった。DPP-4 阻害薬が有する血糖降下作用および今回明らかになった腎保護作用は、腎機能が悪化した糖尿病患者の治療において有意義であり、今後の前向き研究が必要である。

第3章 DPP-4 阻害薬が嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現に与える影響

第1節 緒言

高齢者の肺炎のほとんどは誤嚥性肺炎であるという報告がある²⁶⁾。高齢者の主要な死因であり続けており、いまだ有効な治療法・根本的な治療法が確立されていない誤嚥性肺炎は、その発症の基に嚥下反射惹起遅延などの嚥下障害が存在している。そのため、嚥下障害に着眼した予防法の確立が重要である。

この嚥下反射や咳反射は、substance Pによって調整されており、substance Pの減少が、不顕性誤嚥を引き起こし、誤嚥性肺炎の発症原因と考えられている⁶⁷⁾。嚥下反射と咳反射を回復・亢進させるためにはsubstance Pの合成や放出を促進、または分解を阻害するアプローチが考えられる。

降圧剤であるACE阻害薬はACEを阻害するが、ACEはアンギオテンシンIの切断だけでなく、類似ペプチドであるsubstance Pも切断する⁶⁸⁾。そのため、ACE阻害薬は、嚥下に重要なsubstance Pの分解を防ぎ、活性を上げる。この作用により、上気道にsubstance Pの集積が起こって咳反射が亢進し、誤嚥性肺炎の既往を有する高齢者ではACE阻害薬の服用によって嚥下反射の改善することが報告されている^{69,70)}。

DPP-4阻害薬は、DPP-4を競合的に阻害し、食事摂取に伴い、消化管上皮細胞より分泌されるインクレチンの血中濃度を上昇させることにより血糖降下作用を発揮する¹⁾。インクレチンは、グルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進するため、DPP-4阻害薬は、従来のインスリン分泌促進薬であるスルホニル尿素薬やグリニド系薬剤と比較して低血糖や体重増加が起こりにくく、インスリン分泌が低下している2型糖尿病の治療において重要な薬剤のひとつとなっている^{3,4)}。

DPP-4 阻害薬は血糖値を下げる働きに加えて、他の作用を有することが示唆されている。DPP-4 は、セリン・プロテアーゼに属し、ペプチドの N 末から 2 番目がプロリンかアラニンの構造になっているとその二つのアミノ酸を切り出し、多くの場合そのペプチドの生理活性を失わせる^{27,28)}。DPP4 の標的となるペプチドは GLP-1 や GIP だけでなく、substance P も含まれており、このことから DPP-4 阻害薬は、substance P の分解を防ぐとされる^{27,28)}。そのため、ACE 阻害薬と同様に、DPP-4 阻害薬は、嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現を予防することが期待できる。

DPP-4 は、生体内で広範囲に存在している細胞表面抗原 CD26 と同一物質である。そのため、DPP-4 は CD26 陽性 T 細胞に作用して、B 細胞の免疫グロブリン産生誘導など免疫機能調節に関与すると考えられている^{29,30)}。実際に、DPP-4 阻害薬を使用していた患者は、DPP-4 阻害薬以外の血糖降下薬を使用していた患者より感染症発症のリスクが高かったという疫学研究がある³¹⁾。そのため、DPP-4 阻害薬と嚥下障害および誤嚥性肺炎発現の関係を明らかにすることは重要である。

市販後の医薬品の安全性評価には、有害事象の報告件数の割合の違いに着目した disproportionality analysis で得られるシグナルを指標に用いた報告が数多くされている^{31, 71-74)}。指標となるシグナルには、頻度論的統計手法である proportional reporting ratio⁷⁵⁾や reporting odds ratio (ROR)⁷⁶⁾、ベイズ統計を用いた information component (IC)⁷⁷⁾や empirical Bayes geometric mean⁷⁸⁾や association rule mining を活用した検出手法^{79,80)}がある。

本研究では、DPP-4 阻害薬が、嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現に与える影響を明らかにすることを目的として、日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) が公開している有害事象自発報告データベースである JADER を用いて、シグナル検出による評価を行った。

第2節 方法

PMDA が公開している JADER は、DEMO (患者情報を含むテーブル)、DRUG (医薬品情報を含むテーブル)、HIST (患者過去歴を含むテーブル)、REAC (有害事象情報テーブル) の4つのテーブルで構成されている。本研究では、JADER の2004年度第1四半期～2015年度第4四半期の12年間に登録されたデータのうち、性別、年齢、原疾患の欠損および「青少年」や「高齢者」など年齢の不明瞭な報告や原疾患の欠測した報告を除外したデータを用いて解析を実施した。

調査対象とした被疑薬は、DPP-4 阻害薬を含む血糖降下薬 8 種類 (計 34 剤) とした (Table 9)。

Table 9 The suspected drugs targeted for the analysis

Class	Drug
DPP-4 inhibitor	alogliptin
	anagliptin
	linagliptin
	omarigliptin
	saxagliptin
	sitagliptin
	teneligliptin
	treagliptin
	vildagliptin
Sulfonylurea	acetohexamide
	glimepiride
	glibenclamide
	gliclazide
	glyclopamide
Glinide	mitiglinide
	nateglinide
	repaglinide
Biguanide	buformin
	metformin
Thiazolidinedione	pioglitazone
α -Glucosidase inhibitor	acarbose
	miglitol
	voglibose
GLP-1 receptor antagonist	dulaglutide
	exenatide
	liraglutide
	lixisenatide
SGLT-2 inhibitor	ipragliflozin
	empagliflozin
	canagliflozin
	dapagliflozin
	tofogliflozin
	luseogliflozin

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: Glucagon-like peptide-1, SGLT-2: Sodium glucose cotransporter-2.

JADER に登録されている有害事象は、ICH 国際医薬用語集日本語版の基本語であり、本研究では、対象有害事象は、嚥下障害として「誤嚥」、「異物誤嚥」、「嚥下障害」、誤嚥性肺炎として「誤嚥性肺炎」を集計した。

また、対象薬剤の使用による有害事象の報告数の集計は、薬剤-有害事象組合せ数ではなく、症例数を基に行い、安全性シグナル指標のうち、頻度論的統計手法である ROR⁷⁶⁾とベイズ推計を用いる IC⁷⁷⁾を算出した。シグナルの検出基準は、ROR の 95% CI の下限値が 1 より大きい⁷⁶⁾、IC の 95% CI の下限値が 0 より大きい⁷⁷⁾とした。シグナル検出には Visual Mining Studio version 8.2 (NTT Mathematical, Tokyo) を用いた。

第3節 結果

(1) 嚥下障害

血糖降下薬の作用機序別に解析したところ、DPP-4 阻害薬では7件の報告があったが、シグナルは検出されなかった (ROR, 0.82; 95% CI, 0.39–1.73; IC, -0.25; 95% CI, -1.28–0.78)。その他の血糖降下薬においても、シグナルは検出されなかった (Table 10)。DPP-4 阻害薬を薬剤ごとに解析したところ、シグナルは検出されなかった (Table 11)。

Table 10 Disproportionality analysis of 8 classes of antidiabetic drugs for dysphagia

Class	n ₁₁	ROR (95% CI)	IC (95% CI)
DPP-4 inhibitor	7	0.82 (0.39–1.73)	-0.25 (-1.28–0.78)
Sulfonylurea	2	0.88 (0.12–1.95)	-0.17 (-2.44–0.90)
Glinide	0	–	–
Biguanide	0	–	–
Thiazolidinedione	0	–	–
α-Glucosidase inhibitor	0	–	–
GLP-1 receptor antagonist	1	0.91 (0.13–6.45)	-0.77 (-2.12–1.97)
SGLT-2 inhibitor	1	0.24 (0.03–1.73)	-1.35 (-3.39–0.70)

n₁₁: the number of cases (interest drug induced dysphagia), ROR: the reporting odds ratio, IC: the information components, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: Glucagon-like peptide-1, SGLT-2: Sodium glucose cotransporter-2.

Table 11 Disproportionality analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for dysphagia

Class	n ₁₁	ROR (95% CI)	IC (95% CI)
DPP-4 inhibitor	7	0.82 (0.39–1.73)	-0.25 (-1.28–0.78)
Alogliptin	0	–	–
Anagliptin	0	–	–
Linagliptin	1	1.10 (0.15–7.80)	0.06 (-1.98–2.11)
Omarigliptin	0	–	–
Saxagliptin	0	–	–
Sitagliptin	3	1.14 (0.37–3.54)	0.14 (-1.31–1.58)
Teneligliptin	0	–	–
Trelagliptin	0	–	–
Vildagliptin	3	1.11 (0.36–3.54)	0.11 (-1.34–1.56)

n₁₁: the number of cases (interest drug induced dysphagia), ROR: the reporting odds ratio, IC: the information components, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: Glucagon-like peptide-1, SGLT-2: Sodium glucose cotransporter-2.

(2) 誤嚥性肺炎

血糖降下薬の作用機序別に解析したところ、DPP-4 阻害薬は 35 件の報告があり、シグナルが検出された (ROR, 1.67; 95% CI, 1.20–2.34; IC, 0.70; 95% CI, 0.21–1.19)。DPP-4 阻害薬と同様に、インクレチン関連薬に分類される GLP-1 受容体作動薬についても、シグナルが検出された (ROR, 3.31; 95% CI, 1.71–6.40; IC, 1.41; 95% CI,

0.49–2.33)。しかし、DPP-4 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬以外の血糖降下薬において、シグナルが検出されたものはなかった (Table 12)。

Table 12 Disproportionality analysis of 8 classes of antidiabetic drugs for aspiration pneumonia

Class	n ₁₁	ROR (95% CI)	IC (95% CI)
DPP-4 inhibitor	35	1.67* (1.20–2.34)	0.70* (0.21–1.19)
Sulfonylurea	9	0.88 (0.46–1.69)	-0.17 (-1.08–0.75)
Glinide	0	–	–
Biguanide	3	0.54 (0.17–1.68)	-0.71 (-2.15–0.74)
Thiazolidinedione	1	0.18 (0.03–1.27)	-1.72 (-3.76–0.33)
α-Glucosidase inhibitor	2	0.35 (0.09–1.42)	-1.14 (-2.81–0.53)
GLP-1 receptor antagonist	9	3.31* (1.71–6.40)	1.41* (0.49–2.33)
SGLT-2 inhibitor	3	0.29 (0.09–0.91)	-1.48 (-2.93–-0.04)

n₁₁: the number of cases (interest drug induced dysphagia), ROR: the reporting odds ratio, IC: the information components, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: Glucagon-like peptide-1, SGLT-2: Sodium glu-cose cotransporter-2.

また、DPP-4 阻害薬を薬剤ごとに解析したところ、トレラグリプチンのみ ROR と IC 両方のシグナルが検出された (ROR, 9.99; 95% CI, 4.10–24.36; IC, 1.98; 95% CI, 0.78–3.18)。また、リナグリプチン (ROR, 2.66; 95% CI, 1.19–5.94; IC, 1.09; 95% CI, -0.004–2.19)、シタグリプチン (ROR, 1.84; 95% CI, 1.04–3.25; IC, 0.78; 95% CI, -0.03–1.58)は、ROR のみシグナルが検出された (Table 13)。

Table 13 Disproportionality analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for aspiration pneumonia

Class	n ₁₁	ROR (95% CI)	IC (95% CI)
DPP-4 inhibitor	35	1.67* (1.20–2.34)	0.70* (0.21–1.19)
Alogliptin	1	0.51 (0.07–3.62)	-0.57 (-2.61–1.48)
Anagliptin	1	1.61 (0.23–11.48)	0.30 (-1.75–2.35)
Linagliptin	4	2.66* (1.19–5.94)	1.09 (-0.004–2.19)
Omarigliptin	0	–	–
Saxagliptin	0	–	–
Sitagliptin	12	1.84* (1.04–3.25)	0.78 (-0.03–1.58)
Teneligliptin	2	1.14 (0.29–4.59)	0.12 (-1.55–1.80)
Trelagliptin	5	9.99* (4.10–24.36)	1.98* (0.78–3.18)
Vildagliptin	10	1.49 (0.80–2.78)	0.51 (-0.37–1.38)

n₁₁: the number of cases (interest drug induced dysphagia), ROR: the reporting odds ratio, IC: the information components, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: Glucagon-like peptide-1, SGLT-2: Sodium glucose cotransporter-2.

第4節 考 察

DPP-4 阻害薬は、免疫系に与える影響以上に、substance P の不活化を防ぐ作用により、嚥下反射の改善や誤嚥性肺炎の予防作用が期待された。しかし、予想に反して DPP-4 阻害薬では「嚥下障害」のシグナルが検出されず、「誤嚥性肺炎」では、インクレチン関連薬である DPP-4 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬において、むしろ有害事象発現のシグナルが検出された。その他の血糖降下薬では「誤嚥性肺炎」においてシグナルはいずれも検出されなかった。

Disproportionality analysis は、計算が簡便な ROR を用いてシグナル検出されている報告が多いが、これらの手法は、報告数が少ない場合、シグナルが安定しないといわれている⁸¹⁾。本研究では、DPP-4 阻害薬に属する医薬品ごとでもシグナルを算出したので、それぞれの報告数が少なくなることが想定された。そこで、ROR だけでなく、報告数が少なくてもシグナルが安定しているといわれる IC も用いて評価し、DPP-4 阻害薬と嚥下障害および誤嚥性肺炎発現の関連性を示した。

この研究では、自発報告システムとして JADER を使用しており、DPP-4 阻害薬投与による唾液中の substance P の濃度変化に関する情報は得ることはできなかった。しかしながら、DPP-4 阻害剤は DPP-4 による substance P の分解を阻害するため、嚥下障害においてシグナル検出されなかった。DPP-4 阻害薬は嚥下障害と関連していなかったが、誤嚥性肺炎ではシグナルが検出された。予期された結果との矛盾を説明するために、免疫系に対する DPP-4 阻害薬の作用について既報を踏まえながら考察した。

DPP-4 阻害薬の標的分子である DPP-4 は、生体内で広範囲に存在している細胞表面抗原 CD26 と同一物質である。なかでも、CD26 陽性 T 細胞は、interleukin-2 や interferon gamma などのサイトカインを分泌する Th1 型のリンパ球とされ、B

細胞の免疫グロブリン産生誘導など免疫機能調節に関与すると考えられている⁸²⁾。

VigiBase [世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の世界的な個別症例安全性報告 (Individual Case Safety Report: ICSR) データベース (WHO の international drug monitoring program に登録されている参加加盟国から提出された ICSR を含む)] を使用した疫学研究は、DPP-4 阻害薬の服用と感染症の関係について報告している。Willemen らは、106,469 件の症例報告から、305,415 件の血糖降下薬に関連する薬物有害事象疑いの事例を特定した。そのうち 8,083 件が DPP-4 阻害薬の単剤療法によるものであった。彼らは、報告された感染症発症率がビッグアナイド薬よりも、DPP-4 阻害薬を使用していた患者の方が高いことを明らかにした (ROR, 2.3; 95% CI, 1.9-2.7)。さらに、DPP-4 阻害薬は、下気道感染症または尿路感染症において関連性がみられなかったが、上気道感染症 (ROR, 12.3; 95% CI, 8.6-17.5) では強固な関連性が明らかとなった。潜在的な交絡因子の調整は、この結果に影響を与えなかった³¹⁾。

DPP-4 が他の血糖降下薬よりも感染のリスクを高めることは、疫学研究だけでなく、DPP-4 阻害薬による発熱が疑われる症例報告⁸³⁾においても示されており、DPP-4 阻害薬は臨床的に免疫系に影響を与える可能性がある³²⁾。さらに、DPP-4 阻害薬によって分解が阻害される substance P も、白血球を炎症部位に遊走させる役割を果たしている可能性がある。誤嚥性肺炎は、口内細菌の不顕性誤嚥を繰り返すことが原因であり、DPP-4 阻害薬が嚥下障害を十分に防止できない場合、他の血糖降下薬よりも誤嚥性肺炎発現のリスクを高める可能性がある。

DPP-4 阻害薬と同様に、インクレチン関連薬に分類される GLP-1 受容体作動薬についても、誤嚥性肺炎のシグナルが検出された。

嚥下障害だけでなく、胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) も誤嚥性肺炎の原因に関係していることが知られている⁸⁴⁾。我々の以前の研究では、インクレチン関連薬の GLP-1 受容体作動薬が GERD のような症状の発症と強く関連していることが明らかになった (ROR, 5.61; 95% CI, 3.95–7.96; IC, 2.17; 95% CI, 1.66–2.67)⁷³⁾。それゆえ、嚥下障害のシグナルが検出されなかった GLP-1 受容体作動薬が誤嚥性肺炎のシグナルを検出する理由は、GLP-1 受容体作動薬によって引き起こされる GERD 様症状の発症に関連している可能性がある。

しかしながら、JADER と VigiBase などの自発報告システムを利用する分析においては、いくつかの限界に注意する必要がある。

まず、本研究で使用した医療データベース (JADER) は自発報告に基づいているため、臨床で見られた有害事象の一部しか報告されていない。また、有害事象報告のみが登録されるため、標的薬を投与された患者の数は不明である。したがって、有害事象の発生率を計算することはできなかった。

第二に、自発報告システムには、話題となった有害事象についての報告数が全体的に上昇する notoriety 効果⁸⁵⁾や特定医薬品の有害事象の話題とともに同種同効薬の報告数が上昇する ripple 効果⁸⁵⁾など、いくつかの報告バイアスが存在するという欠点もある。

第三に、自発報告システムには実験値が含まれていないため、対象物質 (本研究においては substance P) の血中濃度の増減を明確にすることができない。

最後に、交絡因子の多くが嚥下障害および誤嚥性肺炎に影響を与えることに注意が必要である。現在、自発報告データベースに登録されている変数の種類や登録症例数では、詳細な解析をするには限界がある。

本研究より、DPP-4 阻害薬による嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現は、DPP-4 阻害薬の substance P 分解阻害による抑制効果よりも、細胞表面抗原 CD26 に関連

する免疫系への影響の方が大きい可能性が明らかになった。DPP-4 阻害薬の有害事象報告では、感染症の有意な増加はないと報告されているが⁸⁶⁾、DPP-4 阻害薬が感染症のリスクを増大させるという報告もある^{31, 32, 83)}。そのため、今後、本研究結果を基にリアルワールドデータを用いた臨床研究による詳細な解析が望まれる。

総 括

DPP-4 阻害薬は、インクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害することで血糖降下作用を示す。一方、DPP-4 阻害薬はインクレチンを介した腎保護作用や心血管イベント抑制作用、および他の標的分子の分解阻害を介した嚥下障害抑制作用や免疫調整作用を有することが示唆されている。糖尿病治療における目標は、高血糖に起因する代謝異常を改善することに加え、続発する糖尿病合併症の発症を抑制することであり、DPP-4 阻害薬の他臓器に対する副次的作用を把握することは非常に重要である。

本研究では、実臨床における DPP-4 阻害薬の副次的作用を解明することを目的とし、腎保護作用については著者が臨床現場において電子カルテから調査したデータ、嚥下障害および誤嚥性肺炎発現の抑制作用については PMDA が公開している有害事象自発報告データベースである JADER のデータをもとに検討を行い、有用な知見を得ることができた。

第 1 章では、2 型糖尿病患者における、DPP-4 阻害薬が単独で腎機能に及ぼす影響についての研究を行った。岐阜市民病院において 2010 年 3 月から 2014 年 4 月の間に血糖降下薬が 3 ヶ月以上継続して処方された 18 歳以上の 2 型糖尿病患者において解析を行った。多重ロジスティック回帰分析の結果、12 ヶ月後の eGFR 低下率 20% 超において、「DPP-4 阻害薬」の OR が有意に低かった (OR, 0.626; 95% CI, 0.409–0.958; $P = 0.031$) ことから、DPP-4 阻害薬が 12 ヶ月後の eGFR 低下率 20% 超の抑制因子であることが分かった。また、期間を考慮した Cox 比例ハザード回帰分析の結果、eGFR 低下率 10% (HR, 0.830; 95% CI, 0.715–0.964; $P = 0.015$)、20% (HR, 0.761; 95% CI, 0.633–0.914; $P = 0.004$) および 30% 超 (HR, 0.707; 95% CI, 0.572–0.874; $P = 0.001$) において「DPP-4 阻害薬」の HR が有意に低かったことか

ら、DPP-4 阻害薬はいずれの eGFR 低下率においても eGFR 低下の抑制因子であることが分かった。HbA1c 値が得られた患者について、ベースラインから 12 カ月後の HbA1c 低下率を比較した結果、DPP-4 阻害薬非使用群は 9.8%、DPP-4 阻害薬使用群は 9.2%と、有意差はみられなかった ($P = 0.538$)。DPP-4 阻害薬は 2 型糖尿病患者において eGFR の低下を抑制し、血糖降下作用と独立した腎保護作用を有することを明らかにした。

第 2 章では、2 型糖尿病患者を対象とし、DPP-4 阻害薬の投与開始時における腎機能と腎機能低下抑制作用の関連性について研究を行った。岐阜市民病院において 2010 年 3 月から 2014 年 4 月の間に血糖降下薬が 3 ヶ月以上継続して処方された 18 歳以上の 2 型糖尿病患者において解析を行った。投与開始時に早期腎症までの患者および顕性腎症以降の患者で層別化を行った上で、多変量解析を用いて検討した。ベースラインの eGFR が 60 以上の患者では、全期間の eGFR 低下率 10%および 20%超において「DPP-4 阻害薬」で有意差がみられなかったことから、DPP-4 阻害薬はベースラインの eGFR が 60 以上の患者に対して腎機能低下抑制作用を有さないことが分かった。ベースラインの eGFR が 60 未満の患者では、6 カ月後の eGFR 低下率 10%超 (OR, 0.476; 95% CI, 0.232–0.977; $P = 0.043$)、12 カ月後の eGFR 低下率 10% (OR, 0.413; 95% CI, 0.210–0.812; $P = 0.010$) および 20%超 (OR, 0.369; 95% CI, 0.137–0.996; $P = 0.049$) において「DPP-4 阻害薬」の OR が有意に低かったことから、DPP-4 阻害薬はベースラインの eGFR が 60 未満の患者に対して腎機能低下抑制作用を有することが分かった。DPP-4 阻害薬は投与開始時に顕性腎症以降の 2 型糖尿病患者において eGFR の低下を抑制し、腎保護作用を有することを明らかにした。

第 3 章では、DPP-4 阻害薬が、嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現に与える影響についての研究を行った。PMDA が公開している JADER の 2004 年度第 1 四半期

～2015 年度第 4 四半期の 12 年間に登録されたデータのうち、不明瞭な報告や原疾患の欠測した報告を除外したデータを用いて、シグナル検出による評価を行った。嚥下障害において、血糖降下薬の作用機序別に解析したところ、DPP-4 阻害薬では 7 件の報告があったが、シグナルは検出されなかった (ROR, 0.82; 95% CI, 0.39–1.73; IC, -0.25; 95% CI, -1.28–0.78)。誤嚥性肺炎において血糖降下薬の作用機序別に解析したところ、DPP-4 阻害薬は 35 件の報告があり、シグナルが検出された (ROR, 1.67; 95% CI, 1.20–2.34; IC, 0.70; 95% CI, 0.21–1.19)。DPP-4 阻害薬を薬剤ごとに解析したところ、トレラグリプチンのみ ROR と IC 両方のシグナルが検出された (ROR, 9.99; 95% CI, 4.10–24.36; IC, 1.98; 95% CI, 0.78–3.18)。DPP-4 阻害薬は、substance P の不活化を防ぐ作用により、嚥下反射の改善や誤嚥性肺炎の予防作用が期待された。しかし、予想に反して「誤嚥性肺炎」では、DPP-4 阻害薬において、有害事象発現のシグナルが検出された。その他の血糖降下薬では「誤嚥性肺炎」においてシグナルはいずれも検出されなかった。DPP-4 阻害薬による嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現は、DPP-4 阻害薬の substance P 分解阻害による抑制効果よりも、細胞表面抗原 CD26 に関連する免疫系への影響の方が大きい可能性を明らかにした。

ここに報告した第 1 章から第 3 章までの研究から、DPP-4 阻害薬は 2 型糖尿病患者において血糖降下作用と独立した腎保護作用を有し、その作用は特に投与開始時に顕性腎症以降の患者において顕著であること、および免疫系に与える影響により、嚥下障害および誤嚥性肺炎の発現に関与する可能性を有することを明らかにした。実臨床における合併症マネジメントを考慮した 2 型糖尿病患者の治療薬選択に関して重要な知見を得た。

以上、本研究によって得られた知見は、臨床に携わる薬剤師が、合併症マネジメントを考慮した 2 型糖尿病患者の治療薬選択を行う際に非常に有意義な情報と

なり、DPP-4 阻害薬による有効かつ安全な薬物治療を実践するために貢献することができた。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なるご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生ならびに助教 野口義紘先生に深く感謝いたします。

研究を実施するにあたり、協力していただいた岐阜市民病院薬剤部長 水井貴詞先生、前薬剤部長 後藤千寿先生ならびに薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授 井口和弘先生に深く感謝いたします。

研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました一宮市立市民病院薬剤局長 桜田宏明先生、前薬剤局長 山村益己先生、ならびに薬剤局の皆様に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, **368**, 1696-1705 (2006).
- 2) Nauck MA, Vilsboll T, Gallwitz B, Garber A, Madsbad S: Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care*, **32 Suppl 2**, S223-231 (2009).
- 3) Idris I, Donnelly R: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a major new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*, **9**, 153-165 (2007).
- 4) Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner CK: Roles of the Gut in Glucose Homeostasis. *Diabetes Care*, **39**, 884-892 (2016).
- 5) Kim J, Samson SL: Cardiovascular effects of incretin therapy in diabetes care. *Metab Syndr Relat Disord*, **12**, 303-310 (2014).
- 6) Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, Kitada M, Li C, Gerald P, Matsumoto M, Mizutani K, Park K, Cahill C, Nishikawa S, Rask-Madsen C, King GL: Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes*, **61**, 2967-2979 (2012).
- 7) Collaboration. NRF: Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, **387**, 1513-1530 (2016).
- 8) 2020年5月6日, 日本透析医学会, わが国の慢性透析療法の現状, <https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/2018/pdf/03.pdf>.
- 9) 2020年5月6日, System USRD, ESRD Icor,

<https://www.usrds.org/qtr/default.aspx>.

- 10) So WY, Kong AP, Ma RC, Ozaki R, Szeto CC, Chan NN, Ng V, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC: Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, **29**, 2046-2052 (2006).
- 11) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, **375**, 2073-2081 (2010).
- 12) Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J: Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*, **308**, 2349-2360 (2012).
- 13) Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS: Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*, **311**, 2518-2531 (2014).
- 14) Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, Molnar MZ, Martin DJ, Reina-Patton A, Benner D, Bross R, Norris KC, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K: Quality-of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol*, **6**, 1100-1111 (2011).
- 15) Md Yusop NB, Yoke Mun C, Shariff ZM, Beng Huat C: Factors associated with

- quality of life among hemodialysis patients in Malaysia. *PLoS One*, **8**, e84152 (2013).
- 16) Saad MM, El Douaihy Y, Boumitri C, Rondla C, Moussaly E, Daoud M, El Sayegh SE: Predictors of quality of life in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, **8**, 119-123 (2015).
 - 17) Hirata K, Kume S, Araki S, Sakaguchi M, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Sugimoto T, Nishiyama A, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Uzu T: Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochem Biophys Res Commun*, **380**, 44-49 (2009).
 - 18) Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*, **54**, 965-978 (2011).
 - 19) Joo KW, Kim S, Ahn SY, Chin HJ, Chae DW, Lee J, Han JS, Na KY: Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in rat remnant kidney. *BMC Nephrol*, **14**, 98 (2013).
 - 20) Fujita H, Taniai H, Murayama H, Ohshiro H, Hayashi H, Sato S, Kikuchi N, Komatsu T, Komatsu K, Komatsu K, Narita T, Yamada Y: DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α ; in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr J*, **61**, 159-166 (2014).
 - 21) Vallon V, Docherty NG: Intestinal regulation of urinary sodium excretion and the pathophysiology of diabetic kidney disease: a focus on glucagon-like peptide 1

- and dipeptidyl peptidase 4. *Exp Physiol*, **99**, 1140-1145 (2014).
- 22) Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M: Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*, **36**, 3460-3468 (2013).
- 23) Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D: Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*, **10**, 545-555 (2008).
- 24) Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V: One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab*, **14**, 1032-1039 (2012).
- 25) Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Gong Y, Crowe S, Patel S, von Eynatten M, Woerle HJ: Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab*, **16**, 560-568 (2014).
- 26) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T: High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc*, **56**, 577-579 (2008).
- 27) Cunningham DF, O'Connor B: Proline specific peptidases. *Biochim Biophys Acta*, **1343**, 160-186 (1997).
- 28) Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated

- angioedema. *Hypertension*, **54**, 516-523 (2009).
- 29) Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A: Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci*, **1084**, 89-117 (2006).
- 30) Reinhold D, Biton A, Goihl A, Pieper S, Lendeckel U, Faust J, Neubert K, Bank U, Tager M, Ansorge S, Brocke S: Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci*, **1110**, 402-409 (2007).
- 31) Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG: Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Reporting of Infections: A Disproportionality Analysis in the World Health Organization Vigibase. *Diabetes Care*, **34**, 369-374 (2011).
- 32) Kirby M, Yu Denise MT, O'connor S, Gorrell Mark D: Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clin Sci*, **118**, 31-41 (2009).
- 33) Duvnjak L, Blaslov K: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, **8**, 26 (2016).
- 34) Perazella MA: Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, **4**, 1275-1283 (2009).
- 35) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*, **53**, 982-992 (2009).
- 36) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M,

- Koyama A: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*, **71**, 159-166 (2007).
- 37) Kazancioglu R: Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*, **3**, 368-371 (2013).
- 38) Hauteclocque A, Ragot S, Slaoui Y, Gand E, Miot A, Sosner P, Halimi JM, Zaoui P, Rigalleau V, Roussel R, Saulnier PJ, Hadjadj Samy S: The influence of sex on renal function decline in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, **31**, 1121-1128 (2014).
- 39) Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*, **66**, 1596-1605 (2004).
- 40) Higashikuni Y, Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M: Relationship between blood pressure and chronic kidney disease in the Japanese population: the lower the better even in individuals without hypertension? *Hypertens Res*, **31**, 213-219 (2008).
- 41) Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int*, **58**, 293-301 (2000).
- 42) Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, Buring JE, Gaziano JM: Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol*, **14**, 2084-2091 (2003).
- 43) Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P: Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*, **15**, 122

- (2014).
- 44) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, **329**, 1456-1462 (1993).
 - 45) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, **345**, 861-869 (2001).
 - 46) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **345**, 851-860 (2001).
 - 47) Zhu S, Liu Y, Wang L, Meng QH: Transforming growth factor-beta1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrol Dial Transplant*, **23**, 2841-2846 (2008).
 - 48) Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, **6**, 319-330 (2010).
 - 49) Lee TM, Su SF, Tsai CH: Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension*, **40**, 67-73 (2002).
 - 50) Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC: Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation*, **112**, 171-178 (2005).

- 51) Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M: The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol*, **57**, 728-734 (2004).
- 52) Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, Coresh J, Greene T, Levey AS: GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis*, **64**, 848-859 (2014).
- 53) Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, Molina P, Martínez-Castelao A, Pallardó LM: Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? *J Clin Med*, **4**, 1866-1889 (2015).
- 54) Monseu M, Gand E, Saulnier PJ, Ragot S, Piguel X, Zaoui P, Rigalleau V, Marechaud R, Roussel R, Hadjadj S, Halimi JM: Acute Kidney Injury Predicts Major Adverse Outcomes in Diabetes: Synergic Impact With Low Glomerular Filtration Rate and Albuminuria. *Diabetes Care*, **38**, 2333-2340 (2015).
- 55) Tanaka N, Babazono T, Takagi M, Yoshida N, Toya K, Nyumura I, Hanai K, Uchigata Y: Albuminuria and reduced glomerular filtration rate for predicting the renal outcomes in type 2 diabetic patients. *Nephrology*, **20**, 531-538 (2015).
- 56) Hsu T-W, Liu J-S, Hung S-C, Kuo K-L, Chang Y-K, Chen Y-C, Hsu C-C, Tarng D-C: Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Anemia. *JAMA Int Med*, **174**, 347-354 (2014).
- 57) Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M,

- Wang GB, Liu ZR, Geng RW: Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, **354**, 131-140 (2006).
- 58) Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Dimitrov BD, de Zeeuw D, Hille DA, Shahinfar S, Carides GW, Brenner BM: Continuum of Renoprotection with Losartan at All Stages of Type 2 Diabetic Nephropathy: A Post Hoc Analysis of the RENAAL Trial Results. *J Am Soc Nephrol*, **15**, 3117-3125 (2004).
- 59) Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G: ACE Inhibitors to Prevent End-Stage Renal Disease: When to Start and Why Possibly Never to Stop: A Post Hoc Analysis of the REIN Trial Results. *J Am Soc Nephrol*, **12**, 2832-2837 (2001).
- 60) McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ: Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, **36**, 237-244 (2013).
- 61) Group UKPDSU: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, **352**, 837-853 (1998).
- 62) Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **358**, 2560-2572 (2008).
- 63) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME,

- Henderson WG, Huang GD, Investigators V: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **360**, 129-139 (2009).
- 64) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH, Jr., Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I, group At: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, **376**, 419-430 (2010).
- 65) Group DER, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B: Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, **365**, 2366-2376 (2011).
- 66) Tanaka N, Babazono T, Takagi M, Yoshida N, Toya K, Nyumura I, Hanai K, Uchigata Y: Albuminuria and reduced glomerular filtration rate for predicting the renal outcomes in type 2 diabetic patients. *Nephrology*, **20**, 531-538 (2015).
- 67) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H: Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet*, **345**, 1447 (1995).
- 68) Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H: ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest*, **113**, 1425 (1998).
- 69) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H: ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet*, **352**, 1069 (1998).
- 70) Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, Hata S, Onishi T, Ogihara T: Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens*, **12**, 778-783 (1999).

- 71) Nagel AK, Ahmed-Sarwar N, Werner PM, Cipriano GC, Van Manen RP, Brown JE: Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Pancreatic Carcinoma: A Review of the FAERS Database. *Ann Pharmacother*, **50**, 27-31 (2016).
- 72) Fadini GP, Sarangdhar M, Avogaro A: Pharmacovigilance Evaluation of the Association Between DPP-4 Inhibitors and Heart Failure: Stimulated Reporting and Moderation by Drug Interactions. *Diabetes Ther*, **9**, 851-861 (2018).
- 73) Noguchi Y, Katsuno H, Ueno A, Otsubo M, Yoshida A, Kanematsu Y, Sugita I, Esaki H, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H: Signals of gastroesophageal reflux disease caused by incretin-based drugs: a disproportionality analysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Pharm Health Care Sci*, **4**, 15 (2018).
- 74) Noguchi Y, Toda Y, Esaki H, Matsuyama T, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H: Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and autoimmune disorders: Data mining of the spontaneous reporting system in Japan. *Pharmazie*, **74**, 305-309 (2019).
- 75) Evans SJ, Waller PC, Davis S: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Safety*, **10**, 483-486 (2001).
- 76) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC: A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, **11**, 3-10 (2002).
- 77) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM: A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur*

- J Clin Pharmacol*, **54**, 315-321 (1998).
- 78) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT: Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Safety*, **25**, 381-392 (2002).
- 79) Wang C, Guo XJ, Xu JF, Wu C, Sun YL, Ye XF, Qian W, Ma XQ, Du WM, He J: Exploration of the association rules mining technique for the signal detection of adverse drug events in spontaneous reporting systems. *PLoS One*, **7**, e40561 (2012).
- 80) Noguchi Y, Ueno A, Otsubo M, Katsuno H, Sugita I, Kanematsu Y, Yoshida A, Esaki H, Tachi T, Teramachi H: A New Search Method Using Association Rule Mining for Drug-Drug Interaction Based on Spontaneous Report System. *Front Pharmacol*, **9**, 197 (2018).
- 81) Fujita T: Signal detection of adverse drug reactions. *Jpn J Pharmacoepidemiol*, **14**, 27-36 (2009).
- 82) Busso N, Wagtmann N, Herling C, Chobaz-Péclat V, Bischof-Delaloye A, So A, Grouzmann E: Circulating CD26 Is Negatively Associated with Inflammation in Human and Experimental Arthritis. *Am J Pathol*, **166**, 433-442 (2005).
- 83) Anno T HM, Tanabe A: A case of type 2 diabetes mellitus associated with a drug-induced fever caused by a DPP-4 inhibitor, Sitagliptin. *J Jpn Diab Soc*, **56**, 292-297 (2013).
- 84) Marumo K, Homma S: Role of gastro-esophageal reflux (GER) and swallowing latency in aspiration pulmonary diseases. *J Jpn Respir Soc*, **43**, 333-339 (2005).
- 85) Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N: Impact of Safety Alerts on Measures of Disproportionality in Spontaneous Reporting

Databases The Notoriety Bias. *Safety*, **30**, 891-898 (2007).

- 86) Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W: An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, **12**, 495-509 (2010).

略 語

ACE	angiotensin-converting enzyme
ARB	angiotensin II receptor blocker
CD	cluster of differentiation
CI	confidence interval
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESRD	end-stage renal disease
GERD	gastroesophageal reflux disease
GLP-1	glucagon-like-peptide 1
GIP	glucose dependent insulintropic polypeptide
HbA1c	hemoglobin A1c
HDL	high density lipoprotein
HR	hazard ratio
IC	information component
ICSR	Individual Case Safety Report
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report database
LDL	low density lipoprotein
OR	odds ratio
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
ROR	reporting odds ratio
SD	standard deviation

WHO

World Health Organization