

博士論文要旨

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

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。DPP-4 阻害薬は、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。さらに、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。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。

1. 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

多重ロジスティック回帰分析を用いてベースラインに対する 12 ヶ月後の eGFR 低下率を評価した結果、12 ヶ月後の eGFR 低下率 20%超において DPP-4 阻害薬の odds ratio 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見出された。Cox 比例ハザード回帰分析を用いて期間を考慮した評価を行った結果、eGFR 低下率 10%、20%および 30%超において DPP-4 阻害薬の hazard ratio が有意に低かったことから、期間を考慮しても DPP-4 阻害薬は eGFR 低下の抑制因子であることが見出された。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、腎保護作用を有することが明らかになった。

2. 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

ベースラインの eGFR が 60 以上および 60 未満で層別化を行い、多重ロジスティック回帰分析を用いて評価した結果、ベースラインの eGFR が 60 以上の患者において DPP-4 阻害薬で有意差はみられなかった。ベースラインの eGFR が 60 未満の患者では 6 ヶ月後の eGFR 低下率 10%超、12 ヶ月後の eGFR 低下率 10%および 20%超において DPP-4 阻害薬の odds ratio が有意に低かった。DPP-4 阻害薬は、特に投与開始時に顕性腎症以降の 2 型糖尿病患者において腎保護作用を示すことが明らかになった。

3. 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

嚥下障害について糖尿病治療薬の作用機序別に解析したところ、DPP-4 阻害薬ではシグナルは検出されなかった。誤嚥性肺炎について、DPP-4 阻害薬は 35 件の誤嚥性肺炎の報告があり、シグナルが検出された。その他の糖尿病薬治療薬においては、DPP-4 阻害薬と同じインクレチン関連薬である GLP-1 作動薬以外では、シグナルが検出されなかった。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が明らかになった。

以上、本研究から DPP-4 阻害薬は 2 型糖尿病患者において腎保護作用を有することが明らかになり、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が示唆された。また、DPP-4 阻害薬の substance P 分解阻害から予測される誤嚥性肺炎の予防ではなく、免疫系に与える影響による誤嚥性肺炎の発現に関与する可能性も示唆された。これらの研究は、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非常に有意義な情報となった。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	江崎 宏樹 (岐阜県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 9 2 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	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
論文審査委員	(主査) 足立 哲夫
	(副査) 北市 清幸
	(副査) 井口 和弘

DPP-4 阻害薬は食後の血糖上昇に伴って分泌されるインクレチンの分解を阻害することで血糖降下作用を示す糖尿病治療薬であり、低血糖などの副作用が少なく実臨床で汎用されている。また、腎保護作用、心血管イベント抑制作用などの副次的作用を有することも知られている。本研究は、臨床の場で観察される DPP-4 阻害薬の副次的作用の評価を目的とし統計学的解析を行ったものである。

推算糸球体濾過量（eGFR）は糖尿病性腎症の発症・進展を評価するための重要な指標である。多重ロジスティック回帰分析、Cox 比例ハザード回帰分析の結果、DPP-4 阻害薬は eGFR の低下を抑制することが明らかとなった。次に DPP-4 阻害薬投与開始時の残存腎機能により患者を層別化した場合、eGFR が 60 未満の腎機能が低い患者において DPP-4 阻害薬は腎保護作用を示すことが判明した。さらに、DPP-4 阻害薬が substance P の分解を抑制することより嚥下機能への関与について PMDA が公開している医療データベース JADER を用いて解析した結果、DPP-4 阻害薬による嚥下障害は substance P 分解阻害よりも免疫系への関与による可能性が考えられた。

以上、本論文は、実臨床における薬剤師による糖尿病合併症マネジメントに非常に重要な情報を提供するものであり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。