
一般口演

一般口演22

医療データ解析

2017年11月22日(水) 16:00 ～ 17:15 C会場 (10F 会議室1001)

[3-C-3-OP22-3] 経口血糖降下薬の違いによる腎機能低下の差異の評価中村 明日人¹, 伊藤 史剛¹, 永田 桂太郎², 畠山 豊², 奥原 義保² (1.高知大学医学部医学科先端医療学コース, 2.高知大学医学部附属医学情報センター)

【背景・目的】糖尿病性腎症は糖尿病の重篤な合併症の一つであり、患者数は年々増加している。経口血糖降下薬の選択の違いによって腎機能低下の進行に違いがあることが指摘されているが、結論はついておらずさらなる研究が必要とされている。本研究は糖尿病患者における糖尿病治療期間中の腎機能変化を診療データによって調べ、経口血糖降下薬の違いによって腎機能低下に差異があるかを明らかにすることを目的とする。

【方法】高知大学病院に蓄積された1981年から2016年までの診療データから経口血糖降下薬を投与された患者のうち、19歳以上かつ eGFRが30以上である患者を抽出した。抽出した患者を使用薬ごとに α -GI群(N=951)、ビッグアナイド群(N=433)、グリニド群(N=193)、DPP-4阻害薬群(N=986)、SGLT-2阻害薬群(N=20)、チアゾリジン群(N=495)の6群に分類した。 Kaplan-Meier法により生存曲線を求め比較検定を行った。本研究では各経口血糖降下薬初回投与日を生存時間解析のゼロ時とし、投薬開始時点での eGFRに対する対象期間中の eGFRの比を観察した。エンドポイントを eGFR比が70%未満となることに設定し生存期間曲線を求めた。

【結果】1000日経過時点でチアゾリジン群(イベント未発生割合:0.839)、 α -GI群(0.8064)、ビッグアナイド群(0.8060)、グリニド群(0.762)、DPP-4阻害薬群(0.714)であった。DPP-4阻害薬群はビッグアナイド群、チアゾリジン群、 α -GI群に対し有意に低値を示した。(ログランク検定 p値<0.001)

【考察】1000日以降の長期服用において腎機能低下を考慮する場合 DPP-4阻害薬はビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、 α -GI薬より優先度は低くなると考えられる。

糖尿病治療薬の違いによる腎機能低下の差異の評価

中村 明日人^{*1}、伊藤 史剛^{*1}、
永田 桂太郎^{*2}、畠山 豊^{*2}、奥原 義保^{*2}

*1 高知大学医学部医学科先端医療学コース、*2 高知大学医学部附属医学情報センター

Comparison of renal function decreasing with oral hypoglycemic drugs treatment

Asuto Nakamura^{*1}, Fumitake Ito^{*1},
Keitaro Nagata^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, Yoshiyasu Okuhara^{*2}

*1 Center for Innovative and Translational Medicine, Kochi Medical School, Kochi university,

*2 Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University

Diabetes mellitus (DM) is a major cause of end stage kidney disease (ESKD), and diabetic nephropathy is a serious consequence of DM. Various types of oral hypoglycemic drugs are available to control blood glucose level. In this work, we investigate if the type of the oral hypoglycemic drug used is associated with the change of renal function during the treatment of DM. We extract data of serum creatinine for patients who use the oral hypoglycemic drugs. We conduct the survival analysis by setting the 30% decrease of eGFR as an endpoint by stratifying patients data in terms of types of oral hypoglycemic drugs (alpha-glucosidase inhibitor, Biguanide, Glinide, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, Sulfonylurea drug, Thiazolidine). We find that patients with thiazolidine have better renal function compared to other 5 types of drugs.

Keywords: diabetes mellitus, oral hypoglycemic drugs, eGFR, survival analysis.

1. 背景

糖尿病性腎症は糖尿病の重篤な合併症の一つであり、患者数は増加傾向にある。また、糖尿病性腎症は末期腎不全 (End Stage Kidney Disease: ESKD) の原因第一位である¹⁾。

早期の糖尿病治療では経口血糖降下薬を用いた血糖コントロールが行われる。現在、数多くの経口血糖降下薬が開発されており、薬剤の系統で分類するとインスリン抵抗性改善薬 (ビグアナイド (Biguanide: BG)、チアゾリジン (Thiazolidine: TZD))、インスリン分泌促進薬 (DPP4 阻害薬 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: DPP4I)、スルフォニル尿素薬 (Sulfonylurea drug: SU)、グリニド (Glinide: GL))、アルファグルコシダーゼ阻害薬 (alpha-glucosidase inhibitor: aGI)、SGLT2 阻害薬 (Sodium-dependent glucose transporter2 inhibitor) がある。

経口血糖降下薬の選択の違いが糖尿病治療患者における疾病の発生率に与える影響が議論されている。たとえば、Palmer らは経口血糖降下薬の選択のパターンと心血管死亡率、心筋梗塞などの発生率を調べ有意差がないことを報告している²⁾。経口血糖降下薬の選択の違いがあたえる影響については結論がついておらず、今後さらなる研究が必要とされている。

本研究では、糖尿病患者における糖尿病治療期間中の腎機能変化を、使用する薬剤の系統で分類した患者データごとに調べ、経口血糖降下薬系統の違いによって腎機能低下に差異があるかを調べる。

2. 方法

2.1 患者群の抽出

高知大学医学部附属病院診療情報データベースに蓄積された 1981 年から 2016 年の診療データから特定の経口血糖

降下薬 (aGI, BG, GL, DPP4I, SU, TZD) の少なくとも 100 日以上の投薬歴があり、かつ 19 歳以上である患者を抽出した。SGLT2 は使用患者が少ないため除外した。

2.2 データの抽出

患者ごとに性別、投薬開始時の年齢、投薬開始時の血清クレアチニン (sCr)、および推定糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Ratio: eGFR) のデータを抽出した。ここで、投薬開始時の sCr の検査日は経口血糖降下薬初回投与日の直近 60 日以内とした。また、sCr が 100 以上となるデータは異常値として除外した。

eGFR は sCr 値および年齢を用いて³⁾

$$eGFR = 194 * sCr^{-1.094} * \text{年齢}^{-0.287} * X \text{ [ml/min/1.73m}^2\text{]}$$

(男性に対し X=1、女性に対し X=0.739) によって算出した。

eGFR 値が 30 以下または 90 以上となった患者については患者群から除外した。eGFR 値が低い場合は SU 薬などの使用が禁忌となるためである。一方、sCr 値が高い場合は、本研究で用いるエンドポイントが適切でない可能性があるためである。

2.3 生存時間解析

本研究では、長期間の腎機能の変化を考察するために、打ち切りデータも利用可能であり、またイベント発生時間の情報も扱うことができる生存時間解析を用いる。

生存時間解析におけるゼロ時を経口血糖降下薬初回投与日とした。初期 eGFR に対する投薬開始以降の eGFR 比 = 投薬期間中の eGFR / 初期 eGFR を観察した。エンドポイントを eGFR 比が 0.7 以下となることとし、そこまでの経過日数を生存時間とした。

追跡期間は最大 1000 日に設定した。6 群 (aGI, BG, GL, DPP4I, SU, TZD) に対し Kaplan-Meier (KM) 法により生存曲線を求め、Log-rank 検定により比較検定を行った。生

存時間解析では R version 3.0.0 および生存時間解析用ライブラリ“Survival”を用いた。

3. 結果

3.1 患者データ

いずれかの経口血糖降下薬を少なくとも 100 日以上投与された患者は 4538 人であった。ただし、この患者群は複数薬剤を使用する併用も含んでいる。本研究では、併用として、使用期間 100 日以上の主薬剤に加えて、30 日以上の投与期間を持つ薬剤を併用薬剤とした。29 日以内の場合は影響が小さいとして、併用には加えなかった。

該当する患者数は 2031 人であった。併用も考慮した各系統の人数は、aGI(N=474)、BG(72)、GL(96)、DPP4I(389)、SU(882)、TZD(118)となった。併用を許した場合、異なる群が同一の患者を含むような重複が存在することに注意が必要である。併用を除外した場合、各系統の使用人数 aGI(N=203)、BG(30)、GL(39)、DPP4I(206)、SU(445)、TDZ(42)であった。

この中で、除外基準(eGFR $\leq$ 30 もしくは eGFR $\geq$ 90、18 歳以下、sCr $\geq$ 100)を満たすデータを除外した後の、併用の場合および、単剤のみの場合の、各薬剤使用患者の基礎データを表 1 に示した。併用ありの場合の、各系統の使用人数は aGI(N=312)、BG(45)、GL(57)、DPP4I(282)、SU(636)、TZD(74)、単剤使用のみの場合の、各系統の使用人数は aGI(N=138)、BG(16)、GL(21)、DPP4I(151)、SU(319)、TDZ(26)であった。

3.2 生存時間解析結果

KM 法を用いて求めた生存時間曲線を図 1、図 2 に示した。Log-rank 検定の結果は、併用を許した場合は $p = 0.006$ 、併用を除外した場合は $p=0.023$ となり、併用を含めた場合、除外した場合、いずれにおいても有意差が見られた。

生存時間曲線は、経過日数によって交差を示しており、薬剤系統による単純な違いは見られない。単剤使用における観察期間の後期では aGI、GL および SU 使用群は他の薬剤使用群に比べて生存率が小さいことが分かった。

表 2 で 500 日、および 1000 日時点での系統ごとのイベント未発生率、95%信頼区間(CI)を比較した。

まず、併用ありの場合、500 日経過時点では、薬剤系統ごとのイベント未発生率の 95%信頼区間に有意差は認められなかった。1000 日経過時点では、TDZ 使用群(95%CI: 0.89-1.0)と aGI 使用群(0.76 - 0.86)との間に有意差があった。

併用なしの単剤使用の場合、500 日経過時点では、TZD (1.0-1.0)が aGI(0.87-0.97)、DPP4I (0.90-0.99)、SU 群に対して有意となった。1000 日経過時点では、TDZ(1.0-1.0)と aGI(0.74 - 0.90)の間に有意差があった。

4. 考察

結果から、TDZ が aGI と比較して腎機能低下の予防に有意に寄与している可能性が考えられる。TZD の単独投与と他剤と併用した場合のイベント未発生率を比較すると、単剤使用時では 500 日経過時および 1000 日経過時ともに 100%であったのに対し、他剤と併用した場合 500 日、1000 日経過時で 94.1%、と 5.9%の低下が見られた。このことから、TZD は単剤で使用した方が腎機能低下を抑制する効果が高い可能性がある。ただし、TZD を使用している患者数は併用有の場合で

74、単剤のみの場合で 26 と少なく、そのためにイベント発生数が少ない可能性がある。TZD の効果については標本数を増やした追加解析が必要と考える。

本研究で行った病院情報システムのデータ解析によって、長期間の変動を対象として扱うことができる。また、実際の診療データであることから複数の併用患者を対象として扱うことができる点で、病院情報システムによる研究の有用性が示せたと考える。

図 1、2 の KM 曲線は単項目での解析結果であり、共変量での調整が行われていない。共変量による調整を行った解析が今後必要と考える。本研究で考慮していない共変量としては、糖尿病の病期、血糖コントロールの成否、および長期の腎機能に影響しうる他の疾患(高血圧症など)である。糖尿病性腎症では、まず初期に尿蛋白値が増加し、eGFR の変化は糖尿病発症から 10 年以上の後期に発症することがわかっている¹⁾。eGFR のみの解析では、糖尿病性腎症の病期がそろっていない可能性がある。尿蛋白を用いることで、より詳細に糖尿病の病期をそろえた解析が期待できる。これらは今後の課題である。

5. 結論

糖尿病患者に対し薬物治療を長期間行う場合、腎機能低下への影響を考慮するならば TZD 系の薬剤を選択することが効果的であると考えられる。

参考文献

- 1) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学者(2012).
- 2) S. C. Palmer, et al. JAMA. 2016;316(3):313-324.
- 3) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009; 53:982-92.
- 4) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury

表 1 経口血糖降下薬処方開始時点での患者の基礎データ

系統 n	併用有の場合						単剤使用(併用なし)					
	aGI	BG	GL	DPP4I	SU	TDZ	aGI	BG	GL	DPP4I	SU	TDZ
	312	45	57	282	636	74	138	16	21	151	319	26
Age (years old)												
Min	26.0	37.0	31.0	37.0	27.0	23.0	32.0	48.0	31.0	43.0	37.0	23.0
Q1	63.0	55.0	63.0	65.0	58.0	57.0	62.0	54.8	61.0	65.0	59.0	59.0
Med	70.0	60.0	69.0	71.0	67.0	67.0	70.0	60.0	69.0	70.0	68.0	64.5
Mean	68.3	62.3	69.3	70.2	65.6	65.2	68.8	63.6	67.1	70.0	66.2	65.6
Q3	75.3	71.0	77.0	77.0	73.0	74.0	76.0	74.3	80.0	77.0	74.0	75.5
Max	90.0	83.0	87.0	90.0	90.0	83.0	90.0	83.0	86.0	89.0	90.0	83.0
eGFR [ml/min/1.73m ²]												
Min	30.3	35.7	31.1	30.7	30.2	32.9	34.4	38.7	44.6	30.7	30.8	41.5
Q1	52.2	60.0	52.1	52.7	54.5	62.2	54.1	56.4	61.1	52.1	54.5	66.3
Med	66.2	70.8	68.3	64.0	65.0	72.2	68.4	70.8	75.0	63.6	64.9	73.0
Mean	64.4	68.0	65.1	63.4	65.2	69.4	66.1	66.5	71.5	63.1	64.65	71.5
Q3	76.7	80.2	80.5	73.6	77.1	79.8	79.4	75.1	83.3	74.0	76.1	78.1
Max	83.0	89.8	89.4	89.9	90.0	89.1	89.7	87.3	87.1	89.3	89.4	86.7
Sex n(%)												
M	188 (60.3)	25 (55.6)	40 (70.2)	187 (66.3)	393 (61.8)	52 (70.3)	81 (58.7)	9 (56.3)	14 (66.7)	102 (67.5)	195 (61.1)	18 (69.2)
F	124 (39.7)	20 (44.4)	17 (29.8)	95 (33.7)	243 (38.2)	22 (29.7)	57 (41.3)	7 (43.8)	7 (33.3)	49 (32.5)	124 (38.9)	8 (30.8)

表 2 イベント未発生率と 95% 信頼区間

	survival rate (95%信頼区間)			
	併用有(500 日)	併用有(1000 日)	単剤(500 日)	単剤(1000 日)
aGI	0.93 (0.90-0.97)	0.81 (0.76-0.86)	0.92 (0.87-0.97)	0.81 (0.74-0.90)
BG	0.95 (0.88-1.0)	0.89 (0.78-1.0)	0.92 (0.79-1)	0.92 (0.79-1)
GL	0.93 (0.83-0.99)	0.85 (0.76-0.96)	0.89 (0.76-1)	0.77 (0.59-1)
DPP4I	0.92 (0.89-0.96)	0.86 (0.80-0.91)	0.95 (0.90-0.99)	0.87 (0.79-0.95)
SU	0.93 (0.90-0.95)	0.87 (0.84-0.90)	0.89 (0.85-0.93)	0.82 (0.77-0.88)
TDZ	0.94 (0.89-1.0)	0.94 (0.89-1.0)	1 (1-1)	1 (1-1)

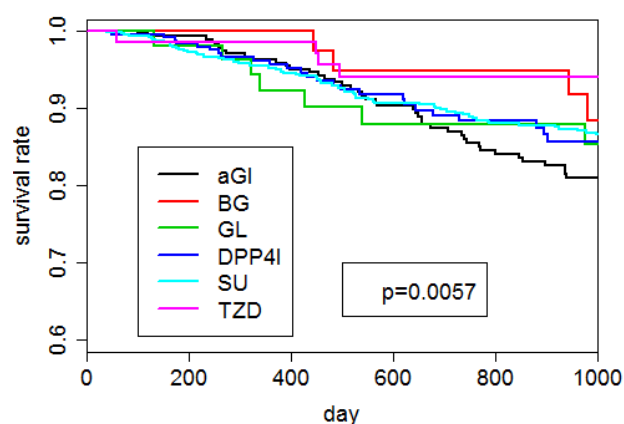


図 1 併用がある場合の KM 曲線

(黒線:α-GI 薬(aGI) 赤線:ビグアナイド薬 緑線:グリニド薬
青線:DPP-4 阻害薬 水色線:SU 薬 紫線:チアゾリジン薬を
表す。Log-rank 検定 p 値=0.0057。)

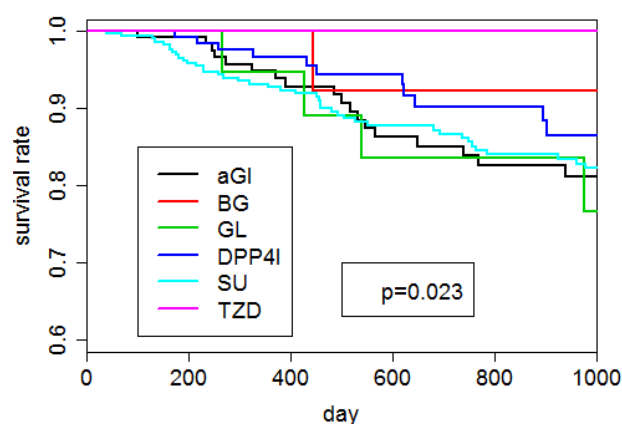


図 2 単剤使用の場合の KM 曲線

(黒線:α-GI 薬 赤線:ビグアナイド薬 緑線:グリニド薬
青線:DPP-4 阻害薬 水色線:SU 薬 紫線:チアゾリジン薬を
表す。Log-rank 検定 p 値=0.023。)