

## 【ご挨拶】

東北地方太平洋沖地震および津波の大災害により、被災された皆様には心からお見舞い申し上げます。患者の皆様、先生方をはじめ各施設のスタッフの皆様におかれましては、ご無事でしたでしょうか。インスリンを必要とする糖尿病患者への対応が急がれており[ 日本糖尿病協会 URL : <http://www.nittokyo.or.jp/> ]、先生方におかれましては、被災地のみならず、大規模な避難者や不安を訴える患者の応対診察で忙殺されておられることと拝察致します。本郷の順天堂医院ではこれまで幸いにも人的被害はなく、院内は平静を保っております。当分余震は引続くだけでなく、原発の災害の影響もあり、今後も気の抜けない日々が続きますが、皆様の方で何らかの不都合が生じていらっしゃるようでしたなら、臨床研究センターの方へ連絡なり、ご指示をお知らせ戴けるなら幸いです。

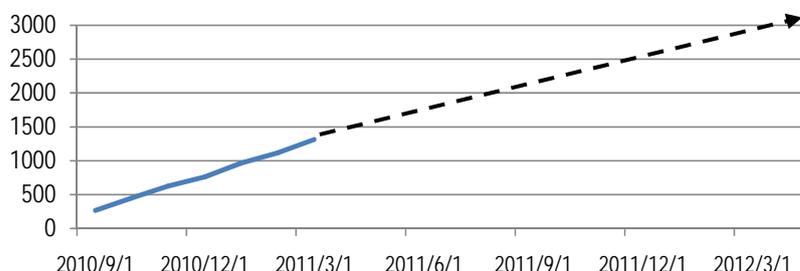
## 【現況報告】

### (1) 症例登録状況



おかげさまで、『2型糖尿病の血糖コントロールに対するシタグリプチンの有効性を評価する』為の症例登録数が現時点で **1,500 症例** に迫っております。

### 3,000 症例へ向けて



- (2) 今後、今月末を第一次登録締切として、今回のベースラインデータの解析を行います。最終的には試験終了時点で、シタグリプチンの血糖コントロールに対する有効性に関する解析を実施致します。つきましては、返信用の封筒を同封いたしますので、**「登録時症例報告書」を作成済みの症例につきましては、事務局あてご返送をお願いいたします。**
- (3) 本研究を疫学的研究として発展させていく考えを以前にご報告致しました。具体的なアウトカムの設定に関しては、現在、検討中でございますが、ご承知のように、疫学的に信頼性の高い結果を得る為には、より多くの症例が必要となります。そこで、症例登録期間を来年3月31日までさらに1年間延長して、3,000症例を目標に患者さんの登録をお願いしたいと考えています。今後ともご協力をよろしくお願い致します。

- (4) 試験期間の延長に伴い、プロトコールに記載された試験期間の更新が必要であり、一部の参加施設にあらまはしては、更新されたプロトコールに対して倫理委員会の承認が再度必要となる場合がございますので、別途ご案内申し上げます。

## 【トピックス】 DPP-4 阻害薬は感染症のリスクを上昇させるのか？

DPP-4 はインクレチンを不活化する酵素である一方、リンパ球やマクロファージにも CD26(T 細胞活性化抗原)として発現しており、DPP-4 阻害薬による免疫応答系の異常や感染症リスクに対する懸念がありました。最近、WHO の持つ薬剤安全性情報をデータベースとして用い、DPP-4 阻害薬の感染症に対する影響を解析した研究が報告されたのでご紹介いたします (Diabetes Care 2011;34:369)。

この研究は DPP-4 阻害薬使用者と、同薬剤以外の経口血糖降下薬およびインスリン注射剤の使用者を対照として、感染症関連の有害事象として 1999 ~ 2009 年に報告されたすべての感染症に関して詳細に検討しています。症例の平均年齢は 59.7 歳、約 6 割が女性で、感染症として頻度が高かったのは肺炎 (11.8%) で、以下、上・下気道感染症、尿路感染症が続いていました。ビッグアナイド薬使用中の患者さんを基準して、DPP-4 阻害薬の有害事象における感染症発生リスク(オッズ比: OR)は 2.3 倍 (95%信頼区間 1.9-2.7)と有意に高値でした。また、部位別に検討すると、同様にビッグアナイド薬を対照として、DPP-4 阻害薬使用者の上気道感染症の OR は 12.3 倍 (95%信頼区間 8.6-17.5)と著明に上昇していることが報告されました。しかし、下気道の感染症合併リスクの有意な上昇は認められませんでした。

これまでの DPP-4 阻害薬の臨床試験での有害事象報告では、自己免疫性疾患の増加や感染症の増加は報告されていませんが、因果関係を否定することは出来ません。このような DPP-4 阻害薬がもつ有害事象の懸念に関しても、SPIRITS-J が日本における有用な EVIDENCE として重要な役割を果たす可能性もあります。先生方の患者さんでも、感染症関連の有害事象と考えられる症例がございましたら、ご報告下さるようお願い申し上げます。

本件に関して糖尿病内科・三田助教の解説が次のページにありますのでご参照願います。

## 【解説】(糖尿病内分泌内科 三田智也)

DPP-4 阻害薬の副作用に関しては、前回紹介させて頂いた急性膵炎や消化器症状、癌、感染症などが以前より懸念されていた。

DPP-4 はインクレチンのみを分解するわけではなく、サイトカインなどの免疫系のペプチドの代謝に関する酵素になっている。それ故、DPP-4 阻害薬の使用により DPP-4 作用を高めることは免疫系に影響をおよぼす可能性がある。また、DPP-4 は T リンパ球上に発現している CD26 と同一分子であり TGF- $\beta$  や炎症性サイトカインの産生に関わっていることも報告されている(Ann NY Acad Sci 2007 402)。

今回、WHO の薬剤安全性情報のデータベースを用いて DPP-4 阻害薬と感染症発症に関する検討の結果がオランダのグループより報告された(Diabetes Care 2011 369-374)。対象は抗糖尿病薬を使用している 10 万 6,469 例で、DPP-4 阻害薬使用中の 8,083 人の患者と DPP-4 阻害薬以外の経口糖尿病降下薬とインスリン製剤で治療中の患者間で感染症に関する比較がなされた。感染症関連の有害事象は全体で 3,652 例に報告され、肺炎(11.8%)、上気道感染(10.1%)、尿路感染(6.2%)の頻度が高かった。

薬剤別の検討では、DPP-4 阻害薬使用中の全有害事象 8,083 例中 242 例に感染症が発症しており、ビッグアナイド薬使用中の有害事象における感染症の割合に比較してオッズ比は 2.3 倍と有意に高値であった(図 1)。

さらに、感染症の種類別に検討すると、ビッグアナイド薬と比較した DPP-4 阻害薬の上気道感染に対するオッズ比が 12.3 倍と有意に上昇していた(図 2)。一方で、肺炎や気管支炎などの下気道感染や尿路感染のオッズ比の上昇は認められなかった。

これらの結果から、DPP-4 阻害薬の使用により上気道感染が増える可能性がある結論づけている。

恐縮ながら私見を述べさせていただきます。今回の検討は WHO に報告された薬剤性安全情報のデータベースを用いており、いくつかのバイアスが存在する可能性がある。まず、比較としている他の糖尿病治療薬は使用歴が長く、ある程度安全性が確立されており、特に因果関係の少ないと考えられる感染症を担当医がわざわざ報告しなかった可能性がある。逆に、DPP-4 阻害薬による感染症の増加に対する懸念があるため、担当医からの報告が増えた可能性が高い。DPP-4 阻害薬により下気道炎や尿路感染の発症は増えず、上気道炎のみ 12.3 倍と異常にリスクが増加した点も説明をつけにくい。つまり、本当に免疫系への影響から感染が増えるならばあらゆる種類の感染症が増加してもよいはずである。また、糖尿病のコントロール状態や罹病期間そして合併症の有無なども結果に影響を与える可能性があり、これらの点を解析に加える必要があるだろう。さらに、ダブルブラインドで行ったシタグリプチンに関する 19 の研究を安全性に関して解析した報告ではコントロール群に比較して感染症の発症は増えていなかった(BMC Endocrine Disorders 2010)。試験デザインからこちらの結果の方が現時点では信頼性が高い印象を受ける。

今回の解析のみでは DPP-4 阻害薬の感染症に対する影響は結論づけることができず、今後の追試が必要である。また、本研究においても引き続き、DPP-4 阻害薬の感染症を含めた副作用に関する観察が重要である。

図1. 抗糖尿病薬別の感染症発症リスク(単剤のみ)

薬物タイプ	全有害事象	感染症発症数	オッズ比 (95%CI,補正後*)
BG	21,763	289	1
SU薬	16,675	258	1.1(0.9-1.3)
TZD	57,814	919	1.3(1.1-1.5)
DPP-阻害薬	8,083	242	2.3(1.9-2.9)
インスリン	80,347	1,703	1.5(1.3-1.7)

(\* 年齢、性、報告年度、報告地域、職種、併用薬で補正)

図2. 抗糖尿病薬別による各感染症発症リスク(単剤のみ)

薬物タイプ	上気道炎		下気道炎		尿路感染	
	発症数	オッズ比	発症数	オッズ比	発症数	オッズ比
BG	38	1.0	65	1	30	1
SU薬	35	1.2(0.8-1.9)	58	1.2(0.8-1.7)	35	1.5(0.9-2.5)
TZD	233	2.3(1.7-3.3)	232	1.4(1.0-1.8)	113	1.4(1.0-2.1)
DPP-阻害薬	171	12.3(8.6-17.5)	20	0.8(0.5-1.4)	13	1.2(0.6-2.3)
インスリン	215	1.5(1.1-2.2)	425	1.8(1.4-2.3)	186	1.7(1.0-2.5)

以上

順天堂大学循環器内科 代田浩之 大村寛敏

糖尿病内分泌内科 綿田裕孝 三田智也

臨床研究センター 松岡浄 岡崎源一郎 橋本友紀 若菜恵子

Tel: 03-3813-3111 (内線) 3832 / 03-5844-6031(直通)

Fax: 03-3868-2805

URL: [juntencrc@juntendo.ac.jp](mailto:juntencrc@juntendo.ac.jp)

