

日本の 2 型糖尿病患者に対する血糖降下薬の適正使用に関する
薬剤疫学的評価；健康診査・レセプト・診療データベースを用いた
後ろ向きコホート研究

Pharmacoepidemiologic Assessment of Appropriate Use of Hypoglycemic
Medications for Patients with Type 2 Diabetes in Japan; Retrospective Cohort
Studies Using Health Checkup, Claims, and Clinical Data

平成 27 年度入学 金井 紀仁 (Kanai, Norihito)

指導教員 赤沢 学

医薬品の適正使用には、的確な診断に基づき、患者の状態にかなった最適な薬剤を選択することが必要とされる。生活習慣病の一つである 2 型糖尿病の治療においては新規の血糖降下薬が承認されている。実臨床における近年の血糖降下薬の適正使用を評価するために、薬剤疫学的な観点から 2 型糖尿病患者に対する血糖降下薬の処方実態と患者の特徴、糖尿病専門医の処方行動に関わる患者の特徴と専門医が選択する血糖降下薬の系統を示す必要がある。

1. 日本における 2 型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬の 処方傾向；健康診査データとレセプトデータを用いたトレンド解析

2 型糖尿病患者への血糖降下薬の処方傾向を調査することを目的として、JMDC が所有する 2005 年 4 月から 2015 年 3 月までの医療情報データベースを使用した。そのデータベースには、国内の健康保険組合に加盟する被保険者とその家族の健康診査データとレセプトデータが含まれている。2 型糖尿病の確定診断がつき、経口血糖降下薬が処方された患者を対象とした。血糖降下薬の処方割合を 3 ヶ月毎に示した。トレンド解析には Cochran-Armitage 法を用い、

有意水準は 0.05 とした。

男性は 31,441 人 (70%)、女性は 13,666 人 (30%) だった。平均年齢 54 歳、平均観察期間 36 ヶ月だった。

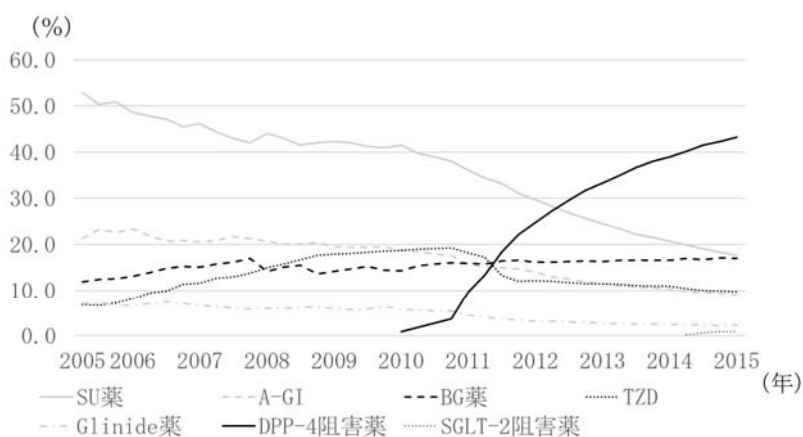


図1. 3ヶ月毎に集計した2型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬の全処方に対する各系統薬剤の処方割合の推移
スルホニルウレア (SU)薬 $P < 0.0001$ 、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (A-GI) $P = 0.002$ 、
ピグアナイドBG薬 $P = 0.58$ 、チアゾリジン誘導体 (TZD) $P = 0.005$ 、
速効型インスリン促進 (Glinide) 薬 $P = 0.11$ 、
ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4阻害薬) $P < 0.0001$ 、
ナトリウム・グルコース共輸送体-2 (SGLT-2阻害薬) $P = 0.15$ (Cochran-Armitage法)

2005年4月から6月までの処方割合はスルホニルウレア (SU) 薬 (53%)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (21%) だった。2015年1月から3月までの処方割合はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬 (43%) と増加し ($P < 0.0001$)、SU薬 (18%) は減少していた ($P < 0.0001$) (図1)。健康診査データとレセプトデータを突合できた 16,445 人の HbA1c 値 (平均±標準偏差) は $7.2 \pm 1.2\%$ だった。

2010年に承認された DPP-4 阻害薬は2年を超えて処方割合が上昇し、日本の2型糖尿病患者に対する治療薬として定着したと考えられる。血糖降下薬が投薬されている患者の中には、HbA1c 値が低値である患者も含まれた。早期の糖尿病患者に対しても血糖降下薬が投与されている可能性が示唆された。

2. 日本における2型糖尿病の発症リスクのある患者の特徴と早期薬物治療に関する検討;健康診査データとレセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究¹⁾

2型糖尿病発症リスクのある患者の特徴と早期の血糖降下薬の処方内容を明らかにすることを目的とした。JMDCが所有する特定健康診査とレセプトデータを使用した。以下の条件を満たす患者を糖

糖尿病発症リスク患者として追跡した；各健康診査において、1) 40歳以上、2) 空腹時血糖値 100–125 mg/dL、または HbA1c 値 5.7–6.4%、3) 糖尿病の既往歴が

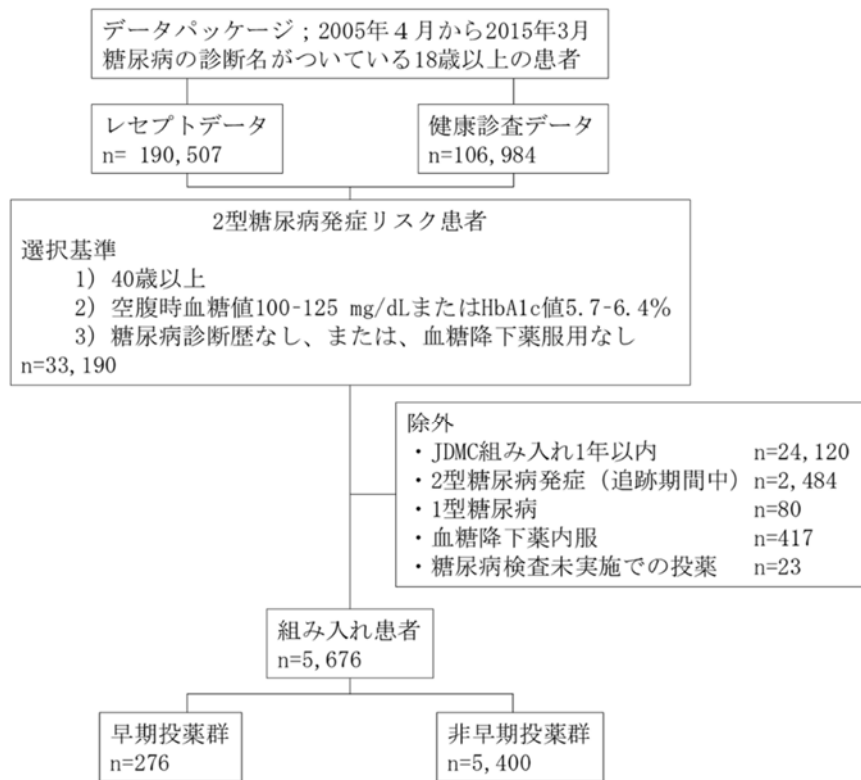


図2. フローチャート

なく、血糖降下薬が処方されていない。研究コホートは2群に分け、健康診査後の初回医療機関受診6ヶ月以内に血糖降下薬が処方された患者を早期投薬群、初回医療機関受診6か月以内に血糖降下薬が処方されなかった群を非早期投薬群とした（図2）。早期投薬群と非早期投薬群間の患者特徴を Fisher の正確検定またはカイ二乗検定を用いて比較した。有意水準は 0.05 とした。

組み入れ基準に合致する患者は 5,676 例だった。組み入れ患者は平均年齢 54 歳、男性 70%、平均 HbA1c 値 5.8%、平均空腹時血糖値 103 mg/dL だった。276 例が早期投薬群に割り振られた（図2）。両群の患者特徴を表1に示す。空腹時血糖値や HbA1c 値は両群間に差があり ($P < 0.001$)、空腹時血糖値が 110–125 mg/dL、または HbA1c 値 6.0%–6.4%に該当する早期投薬群は非早期投薬群よりも多い傾向を示した。体格指数 (BMI) も両群間に差がみられ ($P = 0.01$)、23 kg/m² 未満の患者では非早期投薬群が多く、25 kg/m² 以上の患者

は早期投薬群に多い傾向が示された。高血圧症、心血管障害、腎機能障害、肝機能障害の患者は非早期投薬群に比べて早期投薬群の方が少なかった。喫煙や飲酒の習慣がある患者は非早期投薬群に比べて早期投薬群の方が多かった。早期投薬群276例のうち、230例（83%）が単剤療法であり、血糖降下薬の系統はDPP-4阻害薬79例（29%）、インスリン45例（16%）、 α -グルコシダーゼ阻害薬44例（16%）、ビグアナイド薬28例（10%）、SU薬10例（4%）だった。DPP-4阻害薬は患者の特徴によらず、最も多く処方されていた。年齢の増加に伴い、ビグアナイド薬と α -グルコシダーゼ阻害薬の処方割合は低下し、DPP-4阻害薬の処方割合は上昇した。BMIの増加に伴い、ビグアナイド薬の処方割合は上昇し、DPP-4阻害薬の処方割合は低下した。

表1. 早期投薬群と非早期投薬群の患者特徴の比較

	早期投薬群		非早期投薬群		P値	
	n	(%)	n	(%)		
サンプルサイズ	276	(100)	5,400	(100)		
年齢, 歳 [†]	53 ± 8		54 ± 8			
	40-49	102 (37)	1,831	(34)	0.56	
	50-59	97 (35)	1,951	(36)		
	60-74	77 (28)	1,618	(30)		
性別 (男性)	226	(82)	3,756	(70)	<0.001	
空腹時血糖値, mg/dL [†]	108 ± 11		104 ± 10			
	≤99	86 (31)	2,114	(39)	<0.001	
	100-109	81 (29)	1,768	(33)		
	110-119	77 (28)	1,221	(23)		
	120-125	32 (12)	297	(6)		
HbA1c値, % [†]	6.0 ± 0.3		5.9 ± 0.3			
	≤5.6%	98 (36)	1,642	(30)	<0.001	
	5.7-5.9%	52 (19)	1,880	(35)		
	6.0-6.4%	126 (46)	1,878	(35)		
体格指数, kg/m ² [†]	26 ± 4		24 ± 4			
	<23	79 (29)	1,933	(36)	0.01	
	23 to <25	60 (22)	1,249	(23)		
	≥25	137 (50)	2,218	(41)		
推算糸球体濾過量, mL/min/1.73 m ²	<30		0 (0)		0.98	
	30≤60	9 (10)	165	(10)		
	60≤90	62 (68)	1,174	(68)		
	>90	20 (22)	371	(22)		
併存疾患	高血圧症		78 (28)		1,971 (37)	0.01
	脂質異常症		49 (18)		1,119 (21)	0.23
	心血管障害		7 (3)		1,344 (25)	<0.001
	肥満症		122 (44)		2,217 (41)	0.30
	腎機能障害		11 (4)		685 (13)	<0.001
	肝機能障害		21 (8)		1,861 (34)	<0.001
生活習慣	喫煙		92 ^{a)} (37)		1,297 ^{e)} (28)	0.003
	飲酒		134 ^{b)} (64)		1,181 ^{f)} (27)	<0.001
	運動習慣なし		155 ^{c)} (76)		3,161 ^{g)} (75)	0.81
	良質睡眠なし		61 ^{d)} (31)		1,398 ^{h)} (36)	0.19

Fisherの正確検定またはカイ二乗検定を用いて両群を比較した。

[†]平均値±標準偏差 a) n = 247 b) n = 21 c) n = 204 d) n = 197 e) n = 4,581 f) n = 4,321 g) n = 4,202 h) n = 3,937

2型糖尿病発症リスクのある患者の一部は初回の医療機関受診後、

十分な生活習慣の介入前に血糖降下薬が開始されていた。特に DPP-4 阻害薬が優先的に開始され、年齢や BMI など患者の特徴に応じて薬効が選択されていることが示唆された。

3. 2 型糖尿病患者の特徴に基づいた血糖降下薬の開始・中止・切替の判断と薬剤選択に関する糖尿病専門医の処方行動；レセプトデータと診療データを用いた後ろ向きコホート研究

医師は患者の特徴に応じて、治療の選択肢を段階的に狭めていくと考えられる。糖尿病専門医は血糖降下薬を適正使用していると仮定し、専門医による患者の特徴に基づいた血糖降下薬の選択を明らかにするこ

とを本研究の目的とした。複数の糖尿病専門医が診療している都内の医院における処方データ、検査データ、医院での初回診療データを使用した。解析対象は外来受

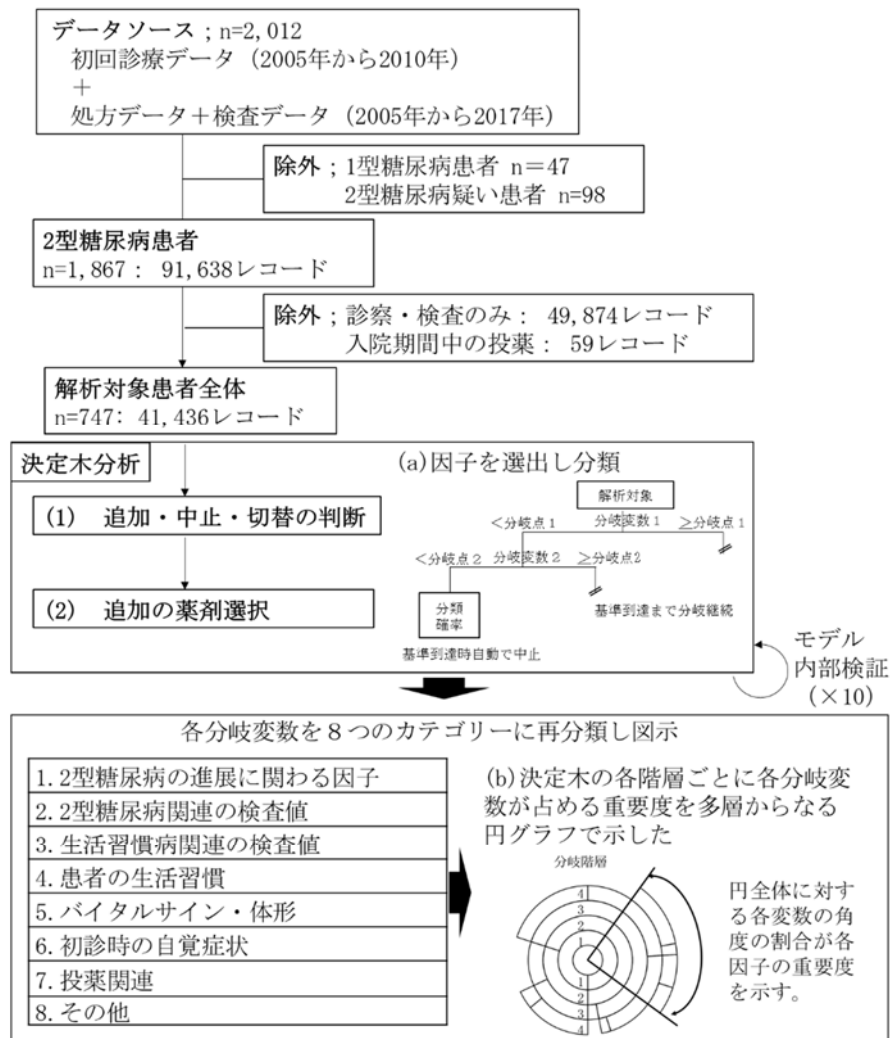


図3. フローチャートと解析模式図
 (a) 決定木分析は段階的な意思決定を明らかにすることや分類の判断基準作成に利用される。自動で分岐変数と分岐点を選択し群を2分することができる。本研究では5分割交差検証法を用い、R²値が0.005未満である場合に分岐を中止した。
 (b) サンバースト図は段階的な分類を表示するために使用される。各分類階層における分岐変数の寄与率が高い方が円の中心に表示される。各カテゴリーの角度は各階層におけるレコードの割合を示している。

診した 2 型糖尿病患者とした。医師は処方選択を 2 段階で考えていると仮定し、次の 2 時点において決定木分析した；(1) 血糖降下薬の追加・中止・切替の判断時 (2) 単剤での追加薬剤選択時 (図 3)。

(1) 747 例、(2) 追加時 541 例を解析した。(1) 2 型糖尿病の臨床検査値が関係していた。(2) SU 薬とビグアナイド薬の追加時は先行血糖降下薬の治療期間 (3 か月以内) が関係していた。DPP-4 阻害薬の追加時は糖尿病関連の検査値が関連していた。本研究において、糖尿病専門医の処方選択には、科学的な根拠の他に、ガイドラインのみでは明確に示されない患者因子に関連した薬剤選択が行われていることが示された。今後、決定木分析の結果を実臨床に応用するために、より詳細な解析を継続していく必要がある。

総括

患者ごとに適切な薬物治療を提供することを目指している実臨床では、選択した治療の適否を判断する指標は不足している。今回、2 型糖尿病患者や糖尿病発症リスクのある患者の薬物治療の実態を把握し、専門医が血糖降下薬を選択する際に考慮する患者の特徴を示した。薬剤疫学的手法を用いて薬物治療の実態をマクロな視点で評価したことにより、2 型糖尿病患者に適正な血糖降下薬を使用するための有用な知見を実臨床に提供できた。今後は、科学的な知見と処方判断時に考慮される多くの患者情報を専門医と共有し、医療者が医薬品を適正使用していくための研究を展開したい。

《参考文献》

- 1) Kanai N., Shono A., Kushiya A., Akazawa M., *Biol. Pharm. Bull.*, **42**, 2016–2023 (2019).