

は高いものの換気が不可能である状況が増加した。さらに、換気不十分な環境での滞在時間が延長したことは、エアロゾル感染対策が後退していることを示唆している。

やがて COVID-19 が感染症法の第 5 類へ指定変更されるが、その流行は今後も持続すると予想されており、日常生活における感染対策が不要になるわけではない。特に、換気によるエアロゾル感染対策の周知が、さらに必要であることが示唆された。

なお、本調査研究は 4 医療機関で実施された多施設研究であり、1,000 例を超える調査結果に基づいていることから、その客観性は概ね確保されていると思われる。しかし、石川県に限定された調査であるため、全国の状況を反映しているとは言えず、また事前に設定された項目を選択することが主体であるアンケート調査であるため、回答結果が限局化され多様な状況を反映しているわけではないと考えられる。

結 語

COVID-19 パンデミックの中、飛沫感染への対応は良好であったが、換気によるエアロゾル感染対策は不十分であった。今後も、適切な情報提供が必要と考えられた。

謝辞：換気による感染対策についてご教示賜った早稲田大学創造理工学部建築学科の田辺新一教授と、傾向スコア分析についてご教示賜った日本臨床内科医会学術部腎・電解質班の小林一雄先生に深謝申し上げます。

著者の COI 開示：本論文に関し、公開すべき利益相反はない。

Summary

During the COVID-19 pandemic, we conducted a questionnaire survey in 2020 and 2022 and compared the attempts at protection against infection in the daily lives of outpatients. In general, awareness of the risk of infection was high. Hand washing, as a countermeasure against infection from direct contact, was inadequate in terms of

the usage rate of soap and the time spent in hand washing. Concerning countermeasures against infection from droplets, although the physical distances that the outpatients strived to maintain shortened, mask-wearing and use of non-woven masks increased. Although awareness of ventilation as a countermeasure against infection from aerosols was high, there was no improvement in the subjects' attempts to secure ventilation when outside, and the lengths of stay in environments with insufficient ventilation increased. Our results suggest that provision of accurate information on infection control will remain necessary.

文 献

- 1) World health organization (WHO): Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? (Dec 23, 2021). [Internet], Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>, Accessed Feb 21, 2023
- 2) Furuse Y, et al: COVID-19 case-clusters and transmission chains in the communities in Japan. *J Infect*, 84: 248-288, 2022. doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.016
- 3) He X, et al: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26: 672-675, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
- 4) Austin PC: An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 46(3): 399-424, 2011. doi: 10.1080/00273171.2011.568786
- 5) Centers for disease control and prevention (CDC): Science brief: SARS-CoV-2 and surface (fomite) transmission for indoor community environments. (April 5, 2021). [Internet], Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>, Accessed Feb 21, 2023
- 6) Brankston G, et al: Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*, 7: 257-65, 2007. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70029-4
- 7) Chu DK, et al: Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395: 1973-1987, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
- 8) Morawska L, et al: How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int*, 142: 105832, 2020. doi: 10.1016/j.envint.2020.105832

臨床研究 (投稿論文)

中等度に腎機能が低下した 2 型糖尿病患者への アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 治療の有用性

医療法人太平会 キンザー前クリニック¹⁾, 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座²⁾
上原 盛幸^{1,2)}, 島尻 佳典¹⁾, 本間 健一郎²⁾, 安澤 由香利²⁾, 益崎 裕章²⁾
(沖縄県)

要旨 中等度慢性腎臓病 (CKD) 患者でメトアナ[®] 配合錠 (以下アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠) の有用性を前向きに検証した報告はない。我々はアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠を当院 2 型糖尿病患者のうち腎症 G3aA2 が中心の中等度 CKD 患者 11 例 (男 7 名, 女 4 名) に 1 年間使用し、血糖改善効果と腎機能に対する影響を前向きに調べた。結果 HbA1c は開始 (7.47 ± 0.68%) から 12 ヶ月後 (7.13 ± 0.42%) まで有意な低下 (P < 0.05) が認められた。腎機能は eGFR (52.5 ± 5.1 vs. 53.0 ± 5.5 ml/min/1.73m²)、尿中アルブミン (39.9 ± 69.2 vs. 35.7 ± 50.0 mg/g-Cr) とともに有意な悪化は認めなかった。安価な配合錠の使用はアドヒアランスを保ち、CKD 患者の経済的負担と薬剤数を減らすことで腎保護に関する戦略的治療法として提案できる。

キーワード 2 型糖尿病—糖尿病性腎症—メトアナ[®] 配合錠

はじめに

腎機能が低下した糖尿病患者 (以下 CKD 患者と略す) において適切な血糖降下薬を使用することは透析導入を遅らせる可能性がある。現在 SGLT2 阻害薬は CKD 患者において広くコンセンサスを得られている薬剤である一方、その他の血

糖降下薬も腎機能の低下した患者に数多く使用されている現状がある。使用する薬剤を選択する場合には、血中濃度への影響から用量を調整する必要性や、腎機能をさらに悪化させる可能性が生じるため注意を要する¹⁾。当院では糖尿病患者に対しメトホルミンを使用するケースが多いが、治療効果の乏しい患者には DPP4 阻害薬を追加している。この際、メトホルミンの腎機能における影響²⁾を考慮しつつ、薬剤数を減らす目的も併せて腎機能に影響の少ないビルダグリプチン^{3,4)}との配合錠のエクメット[®]配合錠 (以下ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠とする)、アログリプチン^{5,6)}との配合錠のイニシンク[®]配合錠 (以下アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠とする)、そしてアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠に変更するケースがあるが、アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠以外

Efficiency of Anagliptin/Metformin combination tablets in type 2 diabetes patients with moderate chronic kidney disease

Moriyuki UEHARA, M.D.^{1,2)}, Yoshinori SHIMAJIRI, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenichiro HONMA, M.D.²⁾, Yukari YASUZAWA, M.D.²⁾, and Hiroaki MASUZAKI, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Kinsermae Diabetes Care Clinic

²⁾Division of Endocrinology and Metabolism, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

受理: 2022年9月6日 採択: 2023年6月5日

の配合錠はともに添付文書上、中等度腎機能低下症例に対しては、各単剤への変更を検討することが記載（ノバルティスファーマ株式会社 2022 年 4 月改訂、武田薬品工業株式会社 2022 年 1 月改訂）されている。このため、当院ではこのような記載のないアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠に切替えている症例が多い。しかし、中等度 CKD 患者におけるアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠の有用性・安全性について前向きに検証された文献はまだ出ていない。今回我々は、既にメトホルミンを服用している中等度 CKD 患者でアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠への切替えを行い、アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠を 1 年間使用し、その効果と腎機能に対する影響を前向きに検討した。

対象と方法

2019 年度(2019 年 4 月から 2020 年 3 月まで)に当院定期通院中の 2 型糖尿病患者 329 名(男 207 名, 女 122 名)のうち中等度腎機能低下(30 ml/min/1.73m² < eGFR < 60 ml/min/1.73m²)症例, 男 30, 女 17, 計 47 名のなかから, アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠内服者, もしくはビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠やアログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠からアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠に切替えた症例, 男 7 名, 女 9 名, 計 16 名をエントリーし, 内服開始から 1 年間治療した後の臨床成績並びに腎機能を前向きに観察した。SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬を使用している者は除外し, eGFR は推算式を用いた⁷⁾。統計には Paired-t test を用い, P < 0.05 を有意とした。患者からは論文として公表することについての文書による承諾を得るとともに, 当院倫理委員会による承認(2019-3)を受けた。

結果

エントリーされた患者の臨床的特徴と内服薬状況を表 1 に示す。平均年齢は 66.4 歳で, 糖尿病罹病期間は 15.1 年にわたり, 長期に治療をさ

表 1 臨床的特徴と内服薬状況

症例数(男/女)	11(7/4)
年齢(歳)	66.4 ± 8.9
罹病期間(年)	15.1 ± 9.8
BMI(kg/m ²)	26.0 ± 3.3
HbA1c(%)	7.0 ± 0.5
空腹時血糖(mg/dl)	137.8 ± 20.1
Cre(mg/dl)	0.98 ± 0.14
eGFR(ml/min/1.73m ²)	54.0 ± 3.7
UACR(mg/g·Cr)	46.5 ± 84.7
LDL-Cho(mg/dl)	101.5 ± 22.5
空腹時インスリン(μU/ml)	6.4 ± 3.0
スルホニル尿素薬(男/女)	1(1/0)
アンギオテンシン受容体拮抗薬(男/女)	4(2/2)
カルシウム拮抗薬(男/女)	4(3/1)
HMG-CoA 還元酵素阻害薬(男/女)	5(3/2)
フィブラート系脂質異常治療薬(男/女)	2(1/1)
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬(男/女)	2(1/1)
平均±標準偏差	
UACR: 尿中アルブミンクレアチニン比	

れている患者が多かった。平均 BMI は 26.0 kg/m² と肥満を伴う患者が多く, インスリン分泌能も保たれていた。平均 HbA1c は 7.0% であり, 当院通院中の 2 型糖尿病患者の HbA1c 値とほぼ同程度の血糖コントロール状況であった。腎機能は eGFR 54.0 ml/min/1.73m², UACR 46.5 mg/g·Cr であり, 腎症 G3a2 の症例が中心であった。経過中 1 例が脳梗塞を発症し, 1 例が乳癌を発見され転医となり, 2 例が循環器疾患合併のため SGLT2 阻害薬を追加され, 1 例が消化器症状(下痢)を訴え合剤を中止した。このため最終的に合計 11 例の患者で解析を行った。

降圧薬に関しては, 腎保護目的のアンギオテンシン受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬を併用している患者が半数であった。脂質異常に対して HMG-Co 還元酵素阻害薬使用が半数, フィブラート系及び小腸コレステロールトランスポーター阻害薬使用者の併用者がそれぞれ存在した。この研究を通して薬剤の変更はされていない。また追跡患者 11 例の内服内訳は, 男性では 3 例がビ

表 2 体重, LDL-Cho および腎機能の変化

	開始時	12 ヶ月後	P 値
体重(kg)	67.9 ± 10.0	67.3 ± 10.0	0.2382
LDL-Cho(mg/dl)	107.3 ± 30.8	97.0 ± 30.6	0.1234
Cre(mg/dl)	1.01 ± 0.15	1.00 ± 0.15	0.5950
eGFR(ml/min/1.73m ²)	52.5 ± 5.1	53.0 ± 5.5	0.3668
UACR(mg/g·Cr)	39.9 ± 69.2	35.7 ± 50.0	0.8433

平均±標準偏差

UACR: 尿中アルブミンクレアチニン比

ルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 HD からアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 HD に, 3 例がアログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠からアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 LD に切替え, 1 例はアナグリプチンをアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠に増量した症例であり, 女性は 2 例がビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 HD からアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠への切替え症例であった。

アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠内服 1 年間の血糖コントロール状況を図 1 に示す。投与開始前の空腹時血糖値(144.2 ± 28.4mg/dl)は内服後に低下傾向を示したが, 12 ヶ月後(139.1 ± 23.0mg/dl)でも有意な低下は認められなかった(p=0.30, 図 1A)。しかし, HbA1c は内服開始(7.47 ± 0.68%)から 12 ヶ月後(7.13

±0.42%)まで持続して有意な低下(P < 0.05)が認められ(図 1B), アナグリプチンによる食後血糖降下作用による影響が示唆された。

体重, 脂質および腎機能の変化を表 2 に示す。使用前後で体重に有意な変化はみられなかった(開始時 67.9 ± 10.0 kg vs. 12 ヶ月後 67.3 ± 10.0 kg, P=0.24)。LDL-Cho は使用後 12 ヶ月で低下傾向を示したが(開始時 107.3 ± 30.8 vs. 12 ヶ月後 97.0 ± 30.6, P=0.12), 統計学的有意差は認められず, 従来から報告されているアナグリプチンの LDL-Cho 低下作用⁸⁾は確認できなかった。腎機能に関しても eGFR(52.5 ± 5.1 ml/min/1.73m² vs. 53.0 ± 5.5 ml/min/1.73m², P=0.37), UACR(39.9 ± 69.2 mg/g·Cr vs. 35.7 ± 50.0 mg/g·Cr, P=0.84)ともに 12 ヶ月で有意な悪化は認められなかった。

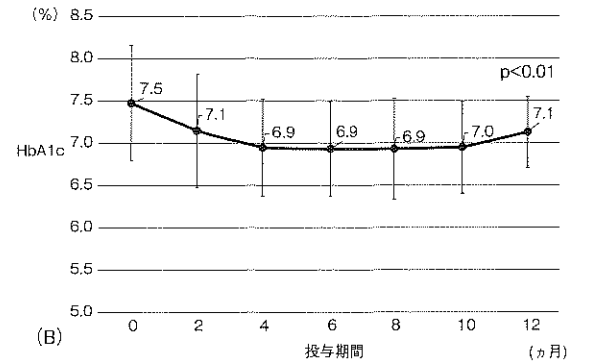
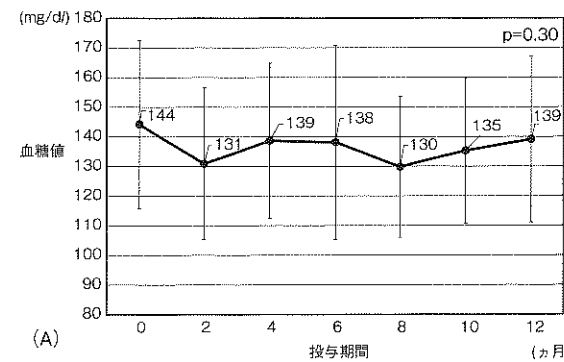


図 1 メトアナ[®]配合錠投与後の空腹時血糖値(A)とHbA1c(B)の推移(平均値±標準偏差), N=11

(A) 空腹時血糖値は内服 12 ヶ月後でも有意な低下は認められなかった。

(B) HbA1c は内服 12 ヶ月後まで持続して有意な低下が認められた。

考 察

あまり周知されていない事柄であるが、ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠とアログリブチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠の配合剤を中等度腎機能低下症例で使用することは添付文書上推奨されていない。理由は、腎機能低下症例においてビルダグリブチンとアログリブチンはその排泄特性が血中濃度に影響を及ぼし、原則半量投与となり単剤での投与に戻さざるを得ないからである。これまで2型糖尿病患者におけるアナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠の腎機能に及ぼす影響をみた観察研究⁹⁾やビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠から切替えて観察した後ろ向き研究¹⁰⁾によると、eGFRの有意な低下が認められるものの、対照群との変化量に有意差はなかったと報告されている。今回我々の検討では1年間加療することにより血糖コントロールが改善し、アナグリブチンによると思われる治療有用性が明らかになるとともに、腎機能への悪影響は示されなかった。

腎障害患者は多様な集団であり、それぞれに適した薬剤を選択する必要がある。特にメトホルミンの使用に関してG3aの症例では注意を要するが²⁾、今回の成績ではアナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠HD、即ちメトホルミン塩酸塩1000mg/日の使用でも腎機能の悪化はみられなかった。近年、SGLT2阻害薬もしくはGLP-1受容体作動薬の腎機能への好影響が評価されている反面、患者の薬剤コスト負担が懸念されている。ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠やアログリブチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠使用者は、中等度CKDになった場合でもアナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠に切替えることができるため、錠数を増やさずアドヒアランス改善やコストカットに寄与する可能性があることが示された。

今回の研究ではエントリー患者数が極めて限られており、脱落患者も発生した。脱落患者は女性に多かったが、使用薬剤との因果関係は明らかで

はなかった。また新型コロナウイルス感染症の影響から観察期間中に受診を控える患者が多く、症例数の確保が困難であった。更に経過中循環器科との併診でSGLT2阻害薬が追加となり対象から除外せざるを得ない症例も発生した。今回の研究は薬剤間の比較ではなく、単剤との比較も適当でないことから臨床的に判断して対照群を設定しない前向き観察研究とした。これらの点から本研究はパイロットスタディーと考えている。

アナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠のもう一つの特徴は、脂質異常改善作用である。アナグリブチンは従来より小腸からの脂質の吸収阻害作用や肝臓における脂質合成の抑制が報告されている⁸⁾。今回の研究ではLDL-Choは低下傾向を示したものの有意差を確認することはできなかった。薬剤使用状況からほとんどの患者にすでに脂質の薬剤が処方されており、脂質管理がなされていたことも一因と考えられる。腎機能の低下は、尿中アルブミンが増加するいわゆる蛋白尿の割合よりも糸球体濾過率の低下がメインの高齢者に多くみられる腎硬化型の変化が多い。この際の治療は血糖のみならず血圧、脂質を含めた集学的な治療が推奨されている¹⁾。アナグリブチンの使用のみならず、腎保護の観点からも積極的な高脂血症治療薬の投与は必要と思われた。

本研究は、SGLT2阻害薬またはGLP-1受容体作動薬に移行するまでの期間、安価なDPP4阻害薬とメトホルミン塩酸塩の配合錠を使用することで患者の経済的な負担を減らす一つの選択肢として、また、これら薬剤へ移行する1段階前の腎保護に関する戦略的な治療方法のエビデンスとして提案できると考えられた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

Summary

No prospective study has yet been conducted to verify the usefulness of METOANA[®] (hereinafter called "Anagliptin/Metformin combination tablets") tablets for type

2 diabetes patients with moderate chronic kidney disease (CKD) prospectively. We conducted this prospective study to investigate the effectiveness of one-year treatment with Anagliptin/Metformin combination tablets for one year on the blood glucose and renal functions in patients with diabetes mellitus. Eleven diabetic patients with moderate CKD (30 ml/min/1.73 m² < eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) were included in the study. The HbA1c level in the patients improved significantly (7.47% ± 0.68% to 7.12% ± 0.42%, P < 0.05), while the renal function was maintained without worsening, in terms of both eGFR (52.5 ± 5.1 vs. 53.0 ± 5.5 ml/min/1.73 m²) and UACR (39.9 ± 69.2 vs. 35.7 ± 50.0 mg/gCr), after one-year treatment of the diabetic patients with Anagliptin/Metformin combination tablets. This study proposes use of Anagliptin/Metformin combination tablets as a useful therapeutic option to avoid polypharmacy, reduce the financial burden to the patient, and promote treatment adherence, and as a strategic treatment option for renal protection in patients being transitioned to other drugs.

文 献

- 1) Inker LA, et al: KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, 63: 713-735, 2014
- 2) Lalau JD, et al: Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*, 41: 547-553, 2018

- 3) Scheen AJ: Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 12: 648-658, 2010
- 4) Lukashevich V, et al: Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 13: 947-954, 2011
- 5) Pratlcy RE: Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 10: 503-512, 2009
- 6) Scott LJ: Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 70: 2051-2072, 2010
- 7) 日本腎臓学会 編: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 東京, 2018
- 8) Morimoto T, et al: Randomized Evaluation of Anagliptin vs. Sitagliptin On low-density lipoprotein cholesterol in diabetes (REASON) Trial: A 52-week, open-label, randomized clinical trial. *Sci Rep*, 9: 8537, 2019
- 9) 福田正博: 2型糖尿病患者におけるアナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠の使用経験とその効果の検討—後ろ向き観察研究—. *Therapeutic Research*, 42: 717-730, 2021
- 10) 栗原義夫, 他: 2型糖尿病患者におけるビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠からアナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠への切替えの影響—後ろ向き観察研究—. *Therapeutic Research*, 42: 27-37, 2021