

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「高齢者における脂質異常症、糖尿病の薬物療法に関する研究」

分担研究者 荒井秀典 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：

薬物有害事象をアウトカムとした糖尿病、脂質異常症治療薬の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。糖尿病領域では 83 件の文献が一次選択され、このうち 21 件が二次選択された。脂質異常症領域では 196 件の文献が一次選択され、このうち 5 件が二次選択された。糖尿病領域ではチアゾリジン誘導体と骨折、骨粗鬆症との関係が明らかとなり、SU 薬の中では、グリベンクラミドにおいて有意に低血糖が多く報告された。また、メトフォルミンは下痢などの消化器系副作用が有意に多かった。DPP-4 阻害薬は多くの薬物に比べ、安全性が高いという報告が多かった。脂質異常症領域ではスタチンによる糖尿病の新規発症の増加が高齢者においても明らかであることが示された。

A．研究目的

本研究は、薬物有害事象をアウトカムとした糖尿病、脂質異常症治療薬の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的とする。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

B．研究方法

1. 対象文献

1972 年から 2013 年に出版された英語文献。

2. 対象疾患

糖尿病、脂質異常症を対象疾患とした。

3. 文献検索

Research Question の設定

上記疾患に関して、薬物有害事象を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

Key words の選択

糖尿病関連の key words としては疾患名に加えて sulfonylurea, biguanide, glinide,

α -glucosidase inhibitor, DPP-4, glitazone, insulin, GLP-1 を選定した。脂質異常症についての key words は疾患名に加え、statin, fibrate, niacin, ezetimibe, probucol, resin, eicosapentaenoic acid を選定した。

検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base とした。

4.文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

5.構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

(倫理面への配慮)

文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

C . 研究結果

糖尿病領域では 83 件の文献が一次選択された。このうち 21 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。脂質異常症領域では 196 件の文献が一次選択され、このうち 5 件が二次選択された。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

RQ1 糖尿病治療薬は高齢者において有害事象を増やすか？

RQ2 脂質異常症治療薬は高齢者において有害事象を増やすか？

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)。

糖尿病領域ではチアゾリジン誘導体(TZD)、メトフォルミン、スルフォニルウレア(SU)薬服用者の観察研究の結果、TZD 服用者のほうがメトフォルミン服用者に比べ、1.31 倍(95%CI、0.98-1.77)、SU 剤服用者に比べ、1.21 倍(95%CI、0.94-1.55)骨折の頻度が高い傾向にあったが、有意差はなかった。また、別の 4 年間の観察研究の結果、女性において TZD 服用者は非服用者に比べ、骨密度の低下を認めたが、男性においてはその傾向は明らかではなかった。メトフォルミンによる症例対照研究において乳酸値の上限を超えた患者は高齢者において非高齢者に比べ有意に多かった(31.7% vs. 22.4%, $p=0.02$)。DPP-4 阻害薬と通常治療(SU 薬またはグリニド)を比較した症例対照研究において、低血糖発作の頻度が 1 回以上あった患者の頻度はそれぞれ 6.4%、20.1%、重篤な低血糖発作の頻度はそれぞれ 0.1%、2.4% でいずれも有意差を認め ($p<0.001$)、DPP-4 阻害薬のほうが安全性が高いことが示された。また、心不全を有する糖尿病患者の症例対照研究において、1 年間の死亡率を解析すると TZD 群 30.1%、メトフォルミン群 24.7%、それ以外での治療群では 36.0% で

あり、TZD 群、メトフォルミン群の死亡率は有意に低かった。また、同じ SU 薬であるグリベンクラミドとグリクラジドを比較した RCT において HbA1c の低下効果はグリクラジドのほうが大きかったが、低血糖、体重増加、心血管イベントの発症はいずれもグリベンクラミド群で多かった。また別の RCT では空腹時血糖、HbA1c、血清脂質について両群間に有意な差は無かったが、低血糖の頻度に関してはグリベンクラミド群において有意に多く、13 時から 17 時の間に最も多かった。さらにメトフォルミンとトルブタミドを比較した RCT においては、トルブタミド群では、体重が有意に増加したが、メトフォルミン群で有意に減少した。DPP-4 阻害薬に関しては他の薬剤に比べ、低血糖など副作用は少ない傾向にあり、他剤との比較試験では、いずれも安全性に優れていた。

脂質異常症領域ではスタチンのメタ解析で、スタチン治療はプラセボと比較して総死亡を 15%減少させ (95%CI:7-22%)、冠動脈疾患死は 23%減少させ (95%CI:15-29%)、致死性・非致死性心筋梗塞は 26%減少させ (95%CI:22-30%)、致死性・非致死性脳卒中は 24%減少させた (95%CI:10-35%)。スタチン治療によるがんの発症はプラセボに比べ、1.06 (0.95-1.18) 倍に増えたが、有意ではなかった。有害事象に関しては AST、ALT の 3 倍以上の上昇、CK の 10 倍以上の上昇、試験中止についてはスタチンとプラセボで差が無かった。しかしながら、筋痛などの症状や消化器症状は有意にスタチン群で多かった。糖尿病の新規発症に関しては 65 歳以上でもスタチン群で有意に多かった。

D . 考察と結論

糖尿病領域ではチアゾリジン誘導体による骨粗鬆症の悪化が明らかとなり、SU 薬の中では、グリベンクラミドにおいて他の SU 薬に比べ、有意に低血糖が多く報告された。また、メトフォルミンは下痢などの消化器系副作用が有意に多かった。DPP-4 阻害薬は多くの薬物に比べ、安全性が高いという報告が多かった。脂質異常症領域では高齢者においてもスタチンによる糖尿病の新規発症の増加が有意であることが示された。

E . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Arai H, Comparison of frailty between users and non-users of a day care center using the Kihon Checklist in Brazil, J Clin Gerontol Geriatr, in press.
- 2) Miyata C, Arai H, Suga S, Nurse manager's recognition behavior with staff nurse in Japan -Based on semi-structures interviews, Open Journal of Nursing, 4:1-8, 2014.
- 3) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P,

- Akishita M, Arai H, Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia, *J Am Med Dir Assoc*, 15: 95-101, 2014.
- 4) Arai H, Akishita M, Chen LK, Growing research on sarcopenia in Asia, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:1-7, 2014.
 - 5) Yamada M, Moriguchi Y, Mitani T, Aoyama T, Arai H, Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:8-14, 2014.
 - 6) Miyata C, Arai H, Suga S, Characteristics of the nurse manager's recognition behavior and its relation to sense of coherence of staff nurses in Japan, *Collegian*, in press.
 - 7) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, Arai H, Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl, 1:109-14, 2014.
 - 8) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H, Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 14: 911-5,2013.
 - 9) Miyata C, Arai H, Suga S, Perception Gaps for Recognition Behavior between Staff Nurses and Their Managers, *Open Journal of Nursing*, 3: 485-492, 2013.
 - 10) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Validation and Translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 11) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Tsuboyama T, Arai H, Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 12) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T, Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 13) Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, Adachi D, Hotta T, Morino S, Tashiro Y, Arai H, Aoyama T, Arterial stiffness determined by cardio-ankle vascular index (CAVI) is associated with poor cognitive function in community-dwelling elderly, *J Atheroscler Thromb*, 21: 49-55, 2014
 - 14) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Yukutake T, Kayama H, Tanigawa T, Aoyama T, Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCD) need certification

among older Japanese adults: A two-year prospective cohort study, *Arch Gerontol Geriatr*, 57: 328-332, 2013.

- 15) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Ogita M, Matsudo SMM, Raso V, Tsuboyama T, Arai H, Factors associated with falls in active older adults in Japan and Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, 4: 89-92, 2013.
- 16) Yamada M, Takechi H, Mori S, Aoyama T, Arai H, Importance of Physical Performance and Quality of Life for Self-Rated Health in Older Japanese Women, *Phys Occup Ther Geriatr*, 31:1-11,2013.
- 17) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Importance of Physical Performance and Quality of Life for Self-Rated Health in Older Japanese Women, *Phys Occup Ther Geriatr*, 31: 1-11 2013.
- 18) Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K, Priorities of healthcare outcomes for the elderly, *J Am Med Dir Assoc*, 14(7):479-484, 2013.
- 19) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y, Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study, *J Atheroscler Thromb*, 20: 195-203, 2013.
- 20) Okura M, Uza M, Izumi H, Ohno M, Arai H, Saeki K, Factors that affect the process of professional identity formation in public health nurses, *Open Journal of Nursing*, 3: 8-15, 2013.
- 21) Okura M, Noro C, Arai H, Development of a career-orientation scale for public health nurses, *Open Journal of Nursing*, 3: 16-24, 2013.
- 22) Yamada M, Arai H, Takechi H, Aoyama T, Global brain atrophy is associated with physical performance and the risk of falls in older adults with cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, 13: 437-42, 2013.

2. 学会発表

- 1) Arai H, Frailty Checklist in Japan; Does it work? (Symposium) Frailty Research: Evidence From Japan, ICFSR 2014 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), Mar. 12-14, 2014, Barcelona, Spain.
- 2) Arai H, Management of frailty and sarcopenia by multidisciplinary approach in Japan (Symposium). Sarcopenia and Frailty Research: Asian Perspectives, ICFSR 2014 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), Mar. 12-14, 2014, Barcelona, Spain.

- 3) Arai H, Family care for frail older in Japan (Symposium). Role of family in care of older people in Asian countries, The 9th Congress of the EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society), Oct.2-4, 2013, Venice Lido, Italy.
- 4) Arai H (Symposium). Health Promotion and Disease Prevention for older persons: Cardiometabolic health care in older people in Japan, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 5) Yamada M, Nishiguchi S, Tanigawa T, Kayama H, Yukutake, Aoyama T, Arai H, Nutritional supplementation during resistance training improved skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese frail older adults, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 6) Arai H (Symposium). Round table on advances in strategies on fall prevention: prevention of falls by complex course obstacle negotiation exercise in Japanese elderly, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 7) Arai H (Symposium). Frailty And Sarcopenia: Reversibility Is The Main And Common Characteristics Of Frailty And Sarcopenia, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 8) 荒井秀典, ACC/AHAガイドラインをどう読み解くのか? 第14回動脈硬化教育フォーラム, 2014年2月1日, 仙台国際センター(仙台)
- 9) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン・治療ガイドのエッセンスー血清脂質評価の最新の考え方ー, シンポジウム「動脈硬化性疾患の予防および診療における脂質検査の現状と課題」, 第60回日本臨床検査医学会学術集会, 平成25年10月31日～11月3日, 神戸国際会議場(神戸)
- 10) 荒井秀典, 山田実, 青山朋樹, サルコペニアおよびサルコペニア肥満は要介護と関連する, 第34回日本肥満学会, 2013年10月11日～12日, 東京国際フォーラム(東京)
- 11) 荒井秀典, 糖尿病大血管症の予防・治療を目指した脂質管理のEBM, シンポジウム3「糖尿病大血管症の予防・治療を目指した新しい治療戦略」, 第28回糖尿病合併症学会, 2013年9月13日～14日, 旭川グランドホテル(旭川)
- 12) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン普及啓発セミナーにおけるアンケート調査, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2013年7月18～19日, 京王プラザホテル(東京)
- 13) 荒井秀典, (教育講演)4. 高齢者における脂質異常症管理, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4～6日, 大阪国際会議場(大阪).

- 14) 山田実, 武地一, 青山朋樹, 荒井秀典, 軽度の認知機能障害高齢者における身体活動量と1年間の認知機能の変化率との関連, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)
- 15) 大西徹郎, 荒井秀典, 塩中雅博, リハビリテーション特化型デイサービスにおける介護予防に関する検討, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)
- 16) 山田実, 青山朋樹, 荒井秀典, 運動習慣の獲得が新規要介護認定に及ぼす影響 J-MACC study のデータベースを利用した2年間のコホート研究, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)
- 17) 谷川貴則, 武地一, 荒井秀典, 山田実, 西口周, 青山朋樹, 軽度認知機能障害を有する高齢者の認知機能と身体活動量の関連; 身体的虚弱性の影響を考慮した解析, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし