

200/0577

厚生科学研究費補助金

21 世紀型医療開拓推進研究事業

軽症糖尿病の薬物療法及び
非薬物治療に関する介入研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 安彦

平成 14 年 (2002) 3 月

目次

I.	総括研究報告書	
	軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究	2
	岩本安彦	
II.	分担研究報告	
1.	糖尿病性合併症における酸化ストレスの関与に関する研究	5
	岡 芳知	
2.	軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究	6
	小田原雅人	
3.	軽症糖尿病患者における食後高血糖の病的意義と介入効果の検討	7
	河盛隆造	
4.	軽症糖尿病の薬物療法および非薬物療法に関する介入	8
	菊池方利	
5.	2型糖尿病患者における高血圧合併および急性インスリン負荷時 血中アドレノメジュリン濃度の変化に関する研究	10
	住田安弘	
6.	チアゾリジン誘導体の高感度CRPに対する影響に関する研究	11
	長坂昌一郎	
7.	日本人の糖尿病の発症、病態、診断、治療に関する研究	12
	橋爪潔志	
8.	Insulinogenic index からみたナテグリニドの High responder と Low responder の患者背景	14
	森 豊	
9.	ピオグリタゾンとグリメピリドの血糖降下作用の比較	16
	山田 和範	
III.	添付資料	
1.	プロトコール1：食後高血糖改善をめざした薬物療法と非薬物療法の比較	17
2.	プロトコール2：インスリン抵抗性改善をめざした薬物療法の比較	19
3.	軽症糖尿病（食後高血糖）に対する臨床試験へのご協力のお願ひ	22
4.	軽症糖尿病（過体重）に対する臨床試験へのご協力のお願ひ	28
5.	症例記載用紙	33

総括研究報告書

軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究

主任研究者：岩本 安彦 東京女子医科大学 糖尿病センター 所長

研究要旨：

わが国の糖尿病患者の大多数を占める2型糖尿病患者は、症状が乏しいこともあり、放置されることが多く、受診時にはすでに細小血管症や動脈硬化症の合併症を有する 경우가少なくない。糖尿病の治療では、糖毒性による糖代謝異常の悪循環を抑え、合併症の発症・進展を抑制するためには、より早期・軽症の段階で介入を行い、長期間にわたって血糖コントロールを良好に維持することが重要である。

本研究における3年間の研究の概要は以下のとおりである。

1. 未治療で合併症のない「軽症糖尿病」患者を対象に食後過血糖の改善を目指して α グルコシダーゼ阻害薬または速効型インスリン分泌促進薬の薬物療法群および非薬物療法（食事療法・運動療法）群にランダムに分け、まず6か月間治療し、有効例についてはさらに2年間治療を継続し、有効性と膵 β 細胞機能に対する長期的な効果、合併症の抑制さらには非薬物療法との費用対効果の比較を行う。
2. 軽症の肥満2型糖尿病患者を対象に、インスリン抵抗性改善を目指してピグアナイド薬またはチアゾリジン薬の薬物療法群および非薬物療法群に分け、同様に初期6か月間、有効例については長期2年間の継続治療を行い、有効性とインスリン抵抗性に対する長期的な効果、合併症抑制、副作用発現頻度の比較を行う。

本年度は、主として各研究者の個別研究を通じて「軽症糖尿病」を定義して病態を解析するとともに、全体研究で用いる薬物（ α グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、ピグアナイド薬、チアゾリジン薬）が現在どのような背景因子を持った患者に用いられているか、薬物の臨床的な特性と効果はどのようなものであるかを明らかにした。

全体研究においては、各個別研究を通じて得られたデータをもとに、2回の全体会議を通じて、介入試験を行う患者の選択基準、試験プロトコルの確定、倫理面での配慮などを決定した。そして、平成14年1月から患者の登録が開始されている。

分担研究者：

岡 芳知（東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野教授）
小田原雅人（国家公務員共済組合連合会虎の門病院内分泌代謝科部長）
河盛隆造（順天堂大学内科学代謝内分泌学教授）
菊池万利（朝日生命成人病研究所所長）
住田安弘（三重大学医学部第三内科講師）
長坂昌一郎（自治医科大学内分泌代謝科講師）
橋爪潔志（信州大学医学部老年医学教授）
森 豊（国立療養所東宇都宮病院内科医長）
山田和範（国立京都病院内科医長）

れ、さらに高血糖をきたす悪循環に陥る。従って、糖尿病の大多数を占める2型糖尿病の治療を考える場合、より軽症な段階で積極的な介入をはかり、代謝異常の進行・増悪を阻止することが重要である。良好な血糖コントロールを達成し、長期間にわたって維持することが合併症の発症・進展阻止に役立つことは多くのエビデンスによって証明されているからである。近年、新しい経口糖尿病薬が次々に開発され、患者の病態に応じたきめ細かい薬物治療が可能な時代を迎えている。本研究では、軽症糖尿病患者を対象に、まず第一に食後過血糖を示す患者がよい適応と考えられる α グルコシダーゼ阻害薬または速効型インスリン分泌促進による薬物療法及び非薬物療法を用いた介入を行い、糖尿病のコントロール指標（空腹時血糖値、ブドウ糖負荷試験、HbA1c）の改善、体重の推移、インスリン分泌能（ β 細胞機能）、インスリン抵抗性（インスリン抵抗性指数）の改善を比較し、さらに長期的な試験においては、細小血管症の発症、動脈硬化性合併症の発症を比較する。次に第二のプロトコルにおいては、肥満

A. 研究目的

糖尿病の自然経過では、病型にかかわらず正常域、境界域、糖尿病域へと悪化・進展する。高血糖が持続すると、いわゆる糖毒性により、2型糖尿病の病態の特徴である膵 β 細胞機能（インスリン分泌）不全、インスリン抵抗性はともに助長さ

2型糖尿病患者を対象に、近年欧米において再評価が著しいビグアナイド薬またはインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン薬）による薬物療法及び非薬物療法を用いた介入を行い、血糖コントロールの指標の改善、体重・体脂肪比率の推移、インスリン抵抗性の改善を比較するとともに、血管障害の発症抑制効果や特異的な副作用の発生頻度についても比較する。これらの臨床試験によって現在認可されている経口糖尿病薬のうち作用機序が異なる4つの経口糖尿病薬の軽症糖尿病患者における効果、有用性を比較するとともに、b細胞機能やインスリン抵抗性に及ぼす効果を比較することができ、軽症糖尿病に対する薬物療法の指針の作成に資することができる。さらに、非薬物療法（食事・運動）単独との有用性に関する比較を行い、費用対効果に関する情報を得ることができれば、糖尿病治療における医療費の削減にも資すると思われる。

B. 研究方法

軽症糖尿病患者を対象とした薬物または非薬物療法による介入試験を多施設共同臨床試験として実施する。

食後過血糖改善をめざした薬物治療と非薬物治療の比較（プロトコール①：添付文書1）

- 1) 短期間の治療効果：新たに診断された未治療の2型糖尿病患者のうち、一定期間（4週間程度）食事療法を行っても血糖コントロールが不十分で、食後過血糖改善を目指す経口糖尿病薬の適応と判定される、合併症（細小血管症、動脈硬化症）のない症例を対象とする。症例選択はHbA1c6.5～7.5%、空腹時血糖（FPG）160mg/dl未満、食後血糖（PPG）250mg/dl未満を目安とする。対象症例を薬物療法群としてαグルコシダーゼ阻害薬（アカルボース・ボグリボース）または速効型インスリン分泌促進薬（ナテグリニド）投与群（各150例）、また非薬物療法群として食事療法と運動療法を継続する対照群（150例）にランダムに分け、6か月間外来治療を行う。薬物投与量は通常用量とする。治療期間中は月1回来院させ、体重、血圧、FPG、HbA1cを測定する。治療前（開始時）及び治療6か月後に75g OGTTを施行し、負荷前、後30、60、120分の計4点で静脈血を採血し、血糖値、血清インスリン（IRI）値を測定する。血清脂質（TC、TG、HDL-C、LDL-C）も測定する。FPG、IRIよりインスリン抵抗性指数（HOMA-R）とβ細胞機能（HOMA-β）を算出する。血糖コントロール、耐糖能、インスリン抵抗性、インスリン分泌を主要評価項目に、さらに血清脂質、体重、低血糖の頻度についても各群間の比較を行う。

- 2) 長期投与試験：6か月間の治療によって一定の効果を得られ、各群の治療が継続できる症例については、2年間に亘って治療を行い、血糖コントロール、HOMA-R、HOMA-β、脂質、体重などの推移を6か月毎に評価するとともに、眼底検査、尿中アルブミン排泄量（アルブミン・クレアチニン比）、心電図検査などにより合併症の有無（発症・進展）を観察し、各群で比較する。

インスリン抵抗性改善を目指す薬物治療と非薬物治療の比較（プロトコール②：添付文書2）

- 1) 短期間の治療効果：一定期間食事療法を行っても血糖コントロールが不十分（HbA1c6.5～8.0%、FPG150～200mg/dlを目安とする）な過体重または肥満2型糖尿病患者を対象とする。薬物療法群としてビグアナイド薬（メトホルミン、プロホルミン）またはチアゾリジン薬（ピオグリタゾン）投与群または非薬物療法群として食事療法と運動療法を継続する対照群に各主治医の判断で分ける。各群150例を目標とし、6か月間外来治療を行う。薬物投与量は通常用量とする。治療期間中は月1回来院させ、体重、血圧、FPG、HbA1c、肝機能を測定する。治療前（開始時）及び治療6か月後に75g OGTT（または一定の食事負荷試験）を施行し、負荷前、後30、60、120分の計4点で静脈血を採血し、血糖値、IRI値、空腹時血清脂質（TC、TG、HDL-C、LDL-C）を測定する。治療前及び6か月後に、ウエスト・ヒップ比、体脂肪比率、心電図、胸部X線、血清BNP、乳酸を測定する。治療前の年齢、BMI、FPG、HbA1cなどの主要項目に差が出ないように、各群100例ずつをコンピューターで無作為に抽出し、血糖コントロール、耐糖能、インスリン反応、HOMA-R、HOMA-βを主要評価項目に、血清脂質、低血糖頻度などについて群間比較を行う。
- 2) 長期投与試験：6か月間の治療によって一定の効果を得られ、各群の治療が継続できる症例については引き続き2年間に亘って治療を行い、血糖コントロール（HbA1c、FPG）、HOMA-R、HOMA-β、脂質、体重、体脂肪比率などを6か月毎に評価するとともに、眼底検査、尿中アルブミン排泄量（アルブミン・クレアチニン比）、心電図などにより合併症の発症・進展を観察し、各群間で比較する。血清BNP、尿酸、肝機能などの推移も比較する。

以上、プロトコール①では、450症例を目標例数とし、軽症糖尿病のうち食後過血糖が目立つ症例を対象に、食後過血糖改善作用が認められている2つの薬剤の有用性を比較するとともに非薬物療法とも比較し、費用対効果についても評価を行う。プロトコール②では、300例を目標症例とし、肥

満2型糖尿病の薬物療法として推奨されている2つの薬剤の有用性と副作用を比較するとともに非薬物療法と比較する。データの管理はプライバシーを厳重に守り、主任研究者の施設にデータマネージメントセンターを置き一括して行う。データの統計的解析は外部業者に委託する。

(倫理面への配慮)

糖尿病の治療法の選択についてランダム化比較試験を行うために、それぞれの治療法(薬物、非薬物)について期待される効果、予測しうる副作用などについて十分な説明を行い、文書による同意(インフォームド・コンセント)を取得する。各施設における倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

- 1) 2回の班会議を開催し、「軽症糖尿病患者」を対象にした研究プロトコルを決定した。
- 2) 第一のプロトコルでは食後高血糖を示す患者がよい適応と考えられている α グルコシダーゼ阻害薬または速効型インスリン分泌促進薬による薬物療法及び非薬物療法を用いた介入を行い、糖尿病のコントロール指標(空腹時血糖値、ブドウ糖負荷試験、HbA1c)の改善、体重の推移、インスリン分泌能(膵 β 細胞機能)、インスリン抵抗性(インスリン抵抗性指数)の改善を比較し、さらに長期的な試験においては細小血管症の発症、動脈硬化性合併症の発症を比較する。
- 3) 第二のプロトコルにおいては、肥満2型糖尿病患者を対象に、近年欧米において再評価が著しいピグアナイド薬またはインスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン薬)を用いた介入を行い、血糖コントロールの指標の改善、体重・体脂肪比率の推移、インスリン抵抗性の改善を比較するとともに、血管障害の発症抑制効果や特異的な副作用の発生頻度についても比較する。プロトコル2では薬物のランダム化は行わないが、データベースを利用し、各群のベースライン背景因子がそろうように患者を選択して比較する。
- 4) 2002年1月より主任研究者、分担研究者および研究協力者の所属する各施設において患者の登録が開始され、試験が進行している。
- 5) 研究者ごとに軽症糖尿病に関する個別研究が行われ、すでにいくつかの論文が発表された。

D. 考察

- 6) わが国の糖尿病患者の大多数を占める2型糖尿病患者は、症状が乏しいこともあり放置さ

れることが多い。そのため、初診時にはすでに細小血管症や動脈硬化症の合併を有する場合は少なくない。糖毒性による糖代謝異常の悪循環を抑え、合併症の発症・進展を抑制するためには、より早期・軽症の段階で介入を行い、長期間にわたって血糖コントロールを良好に維持することが重要と考えられる。本研究により、上記の考え方が正しいかどうか明確なエビデンスを得ることができると思われる。

- 7) 本研究によって、現在認可されている経口糖尿病薬のうち作用機序が異なる4つの経口糖尿病薬の軽症糖尿病患者における効果・有用性を比較するとともに、膵 β 細胞機能やインスリン抵抗性に及ぼす効果を比較することができ、軽症糖尿病に対する薬物療法の指針の作成に資することができる。
- 8) 非薬物療法(食事・運動)単独との効果・有用性に関する比較を行い、費用対効果に関する情報を得ることができれば、糖尿病治療における医療費の削減にも資すると思われる。

E. 結論

軽症糖尿病の最善の治療方法を確立するために、2回の全体会議を通じて、介入試験を行う患者の選択基準、試験プロトコルの確定、倫理面での配慮などを決定した。そして、平成14年1月から患者の登録が開始されている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(主任研究者分)

- 1) Maruyama S, Yanagisawa K, Kanamuro R, Teno S, Iwamoto Y. Serum leptin level as an indicator to predict the clinical efficacy of troglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 53: 161-164, 2001
- 2) Uto Y, Teno S, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T. Improvement of glucose tolerance by nateglinide occurs through enhancement of early phase insulin secretion. *Metabolism: Clin Exp* 51: 20-24, 2002
- 3) 岩本安彦. 糖尿病治療のグローバルスタンダード. *日本薬剤師会雑誌* 15-18, 2001
- 4) 佐倉宏, 岩本安彦. 糖尿病治療情報の共有化(医師-コメディカル-患者-一般国民). *Diabetes Frontier* 12: 728-731, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特になし

糖尿病性合併症における酸化ストレスの関与に関する研究

分担研究者 : 岡芳知 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 教授

研究協力者 : 鈴木進¹⁾、檜尾好徳²⁾、平井完史²⁾ 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 ¹⁾ 講師、²⁾ 助手

研究要旨: 糖尿病性合併症における酸化ストレスの関与を明らかにするために、2型糖尿病患者 (DM)、耐糖能正常者 (Cont) を対象として、尿中8-oxo-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG)、白血球中8-oxodGを測定した。DMの尿中および白血球中の8-oxodGはContに比して有意に高値であった。腎症および網膜症を有するDMの尿中および白血球中の8-oxodGは合併症の無いDMに比して有意に高値であった。以上より糖尿病性合併症における酸化ストレスの関与が明らかとなった。

A. 研究目的

高血糖はROS (Reactive oxygen species) を発生させ、PKCの活性化、AGEの生成、ソルビトール蓄積などを来して慢性合併症を引き起こすことが想定される。8-oxo-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) はROSのDNA損傷により生じ、尿中8-oxodG排泄量はDNA損傷のマーカーとなる。糖尿病性合併症における酸化ストレスの関与が明らかとすることを目的として、本研究を計画した。

B. 研究方法

2型糖尿病患者 (DM) 180名、非糖尿病患者 (Cont) 50名を対象として、1日尿蛋白定量、24時間尿中8-oxodG排泄量、白血球中の8-oxodG含量を測定した。8-oxodGの測定はHPLC-Electrochemical detection assay法により行った。対象者には十分な説明を行い、同意を得た上で研究を行った。

C. 研究結果

DMにおいて、尿中8-oxodG排泄量、白血球中の8-oxodG含量はContに比して有意に高値であった。腎症および網膜症を有するDMの尿中8-oxodG排泄量、白血球中の8-oxodG含量は合併症を有さないDMに比して有意に高値であった。

D. 考察

糖尿病性合併症で尿中および白血球中の

8-oxodGが高値であったことより、糖尿病における酸化ストレスがDNA損傷を介して合併症を促進する可能性が考えられた。

E. 結論

糖尿病性合併症における酸化ストレスの関与が明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表: Yoshinori Hinokio, Susumu Suzuki, Masashi Hirai, Chitose Suzuki, Michiko Suzuki, and Takayoshi Toyota. Urinary excretion of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. (Diabetologia in press)
2. 学会発表: 檜尾好徳, 鈴木進, 平井完史, 鈴木千登世, 佐藤譲, 豊田隆謙 糖尿病性腎症予測因子としての尿中8-oxo-2'-deoxyguanosine—5年間の前向き研究 生体パーオキシサイド研究会 (2001. 8. 25 仙台市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物療法に関する介入研究

分担研究者：小田原雅人 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 内分泌代謝科部長

日本における脳卒中や心筋梗塞等の血管性疾患による死亡率は増加傾向にあり、これらの血管性疾患による死亡率を合計すると、悪性新生物による死亡率に匹敵するようになってきている。これまで、糖尿病、高血圧、高脂血症等の「生活習慣病」が脳卒中や心筋梗塞の重要な危険因子となっていることが、多くの臨床データより明らかになってきている。特に、耐糖能の異常は大血管障害のリスクファクターのなかでも重要である。とくに、2型糖尿病患者のみならず、糖尿病発症前の耐糖能異常者においても、心筋梗塞、脳卒中のリスクは、増大していることが報告されており、しかも耐糖能異常には、さらに心血管疾患のリスクを高めると考えられる、高血圧、高脂血症を合併する可能性が高いことも明らかになっている。これは、2型糖尿病や耐糖能異常の発症に関わっていると考えられている、インスリン抵抗性の亢進が、耐糖能異常だけでなく、高血圧や高脂血症の発症にも関与しているためと考えられている。実際、2型糖尿病患者では、一般人よりも高血圧を有する頻度が約2倍であることが疫学調査で明らかになっており、逆に、高血圧患者では、一般人にくらべ、糖尿病を有する者が、約2倍となっていることが判明している。その他、耐糖能異常には、高トリグリセリド血症や、低HDLコレステロール血症が合併することが明らかになってお

り、これらの疾患や内臓肥満等が一人の患者に集積する状態は、代謝症候群、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX等と呼ばれている。また、最近の臨床知見や大規模臨床試験の結果によると、食前よりも、食後の高血糖の存在が、冠動脈疾患等の大血管障害の発症に大きく関係していることが示唆されている。このような、見地から、大血管障害の発症予防に食後高血糖の是正や、インスリン抵抗性の是正がどのような臨床的な意義を持つかは、きわめて重要と考えられる。

本研究により、われわれは、糖尿病または、耐糖能異常に、伴う、食後の高血糖やインスリン抵抗性を薬物、非薬物によってコントロールすることにより、大血管障害等の合併症のリスクがどのくらい軽減されるかを検討する予定である。1年目は、今後の前向き介入試験にむけての準備をすすめており、患者の選択、基礎データの蓄積、患者リクルートメントをすすめ、2年目以降の試験が順調にすすむように準備を行っている。また、インスリン抵抗性をどの程度の糖尿病患者が有しているか等の、インスリン抵抗性に関する指標の基礎データを蓄積している。

厚生科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進研究事業)
分担研究報告書
軽症糖尿病患者における食後高血糖の病的意義と介入効果の検討

分担研究者：河盛隆造 順天堂大学内科学・代謝内分泌学

研究要旨：軽症2型糖尿病患者のインスリン分泌動態の特徴は、1)インスリン初期分泌が低下しているが、2)ブドウ糖負荷後のインスリン分泌総量は保持されていることを筆者らは報告した (Diabetes Care 1998)。肥満を呈する軽症2型糖尿病患者にナテグリニドを服用させた場合のインスリン変動を糖負荷試験で検討すると、インスリン初期分泌が著明に上昇した結果、負荷後血糖変動が明らかに改善した。負荷試験中のインスリン変動曲線下面積には有意差は認められなかったことから、本剤はSU剤のようにインスリン分泌総量を全体的に増加させるのではなく、インスリン初期分泌を亢進させる作用を有していることが示唆された。インスリン抵抗性を示す例でもインスリン初期分泌の上昇が負荷後血糖を改善させる機序についてはさらに検討が必要である。

2000～2002年論文リスト (IGTや軽症糖尿病に関するもの)

1. Tanaka Y, Matsuoka K, Onuma T, Kawamori R: Interesting insulin response to oral glucose load in young Japanese subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 23:710-712, 2000
2. Uchino H, Niwa M, Shimizu S, Nishiyama K, Kawamori R: Impairment of early response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes: assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue. Endocrine J 47:639-641, 2000
3. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Mokubo A, Asahina T, Hosokawa K, Shimada S, Matsunaga H, Takagi M, Ogawa O, Onuma T, Kawamori R: Usefulness of stable HbA1c for supportive marker to diagnose diabetes mellitus in Japanese subjects. Diabetes Res Clin Pract 53:41-45, 2001

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進事業)
分担研究報告書
軽症糖尿病の薬物療法および非薬物療法に関する介入

分担研究者：菊池方利 朝日生命成人病研究所 所長

研究要旨：意識犬の門脈内にナテグリニドとSU薬グリベンクラミドの最大分泌刺激効果のほぼ等しい用量を急速ないし持続的に注入し、同一薬物動態における両薬のインスリン分泌反応の差異を検討した。ナテグリニドの急速および持続的注入はともに急速一過性のインスリン分泌を惹起したが、グリベンクラミドは漸増性分泌を生じた。ナテグリニドによる分泌は用量依存性であったが、グリベンクラミドは最大反応への到達時間が負の用量依存性を示した。ナテグリニド存在下でグリベンクラミドは急速持続性分泌を惹起したが、グリベンクラミド存在下でナテグリニドは無反応であった。以上の分泌反応の差異は主として薬剤の細胞膜内外の分布およびSUレセプター結合の差異によることが示唆された。

A. 研究目的

ナテグリニドは血中への吸収および排泄が迅速であり、速効短期型のインスリン分泌促進作用を呈し、グリベンクラミドは吸収、排泄とも遅延し、漸増型インスリン分泌促進作用を呈するとされる。本研究は、この血中薬物動態の差異を除くと、両薬のインスリン分泌作用は同一となるか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

実験2週間前にビーグル犬を麻酔下に開腹し、門脈、大腿動脈にカテーテルを挿入し、実験当日、絶食下ないし人工膳による正常血糖下に、無麻酔犬にナテグリニドおよびグリベンクラミドの当効果量を経門脈的に急速注入ないし短形型に持続注入ないし一薬の持続注入時に他薬の急速注入を行った。本プロトコールは当研究所動物実験倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

各注入実験中の血中両薬物濃度は最大インスリン反応について当効果量であり、薬物動態パターンもほぼ同一であることを確認した。急速注入後、両薬は急速一過性の上昇を示した。ナテグリニドによるインスリン分泌は急激一過性であったが、グリベンクラミドのそれは漸増性であった。正常血糖クランプ下でナテグリニドによる分泌は増大したが、グリベンクラミドは不変であった。ナテグリニドでは最大インスリン反応が正に、グリベンクラミドでは最大値に達するまでの時間が、負に用量依存性であった。急速/持続注入による短形波型の両薬による分泌は急速注入の分泌と変わらなかった。ナテグリニド存在下でグリベンクラミドの急速注入は漸増型から急速上昇持続型の分泌パターンに変換したが、グリベンクラミド存在下でナテグリニド急速注入は無反応であった。

D. 考察

血中薬物動態が同一でもナテグリニドとグリベ

ンクラミドのインスリン分泌パターンは条件により異なる。ナテグリニドは細胞外に局限し、細胞膜上のSUR-1と直接結合するが、グリベンクラミドは殆ど細胞内に浸入し、細胞内膜と一旦結合してから緩徐に細胞膜のSUR-1と結合する。またナテグリニドの結合からの解離は約1秒、グリベンクラミドは約2.9秒であり、K-ATPチャネルの抑制開始の $t_{1/2 on}$ は両薬変わらず~4分であるが、解除の $t_{1/2 off}$ は35分と68分と異なる。これらのSUR-1への結合の差異がインスリン分泌パターンを決定すると思われる、ナテグリニド存在下でのグリベンクラミドのインスリン分泌反応の漸増から急峻持続への変化はナテグリニドのSUR-1からの解離が瞬間的であるため、グリベンクラミドとの置換が迅速になされることで説明できよう。

E. 結論

ナテグリニドは細胞外よりSUR-1に結合し、薬物動態と一致する分泌反応を呈するのに対し、グリベンクラミドは主として細胞内分布による累積薬物動態を反映する分泌反応を示す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. M. Kikuchi, Experience with nateglinide in Japan, Restoring early insulin secretion in type 2 diabetes prevents mealtime glucose spikes, Jerusalem, Sep., 2000
2. 菊池方利, 第一相インスリン分泌による食後血糖管理の意義—特に合併症を中心として—, 第15回日本糖尿病合併症学会ランチョンセミナー, 10月, 2000
3. 菊池方利, 筋と肝の役割, 第37回臨床生理学学会総会, 11月2000
4. 川村弥, 荻原典和, 奥田保子, 岡本真由美,

菊池方利、ナテグリニドとグリベンクラミドによるインスリン分泌と血糖降下作用の差異—意識犬における比較、第43回日本糖尿病学会年次各術集会、5月25日—27日2000

G. 論文発表

- I. M. Okamoto, N. Ogiwara, W. Kawamura, S. Ebihara, K. Takiguchi, T. Morita, R. Uchida, J. Yamaguchi, T. Sakai, Y. Okuda, Y. Arakawa, and M. Kikuchi, Comparison of insulinotropic actions of nateglinide from absorption in

conscious dog, *Metabolism* now on printing, 2002

3. K. Takiguchi, H. Ishihara, Y. Ohashi, K. Kosaka, Y. Hayashi, Y. Arakawa, and M. Kikuchi, Escalating dose study of a novel non-SU agent, A-4166, in type 2 diabetes, *Nihon Univ. J. Med.* 42: 31-45, 2000

- II. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

2 型糖尿病患者における高血圧合併および急性インスリン負荷時血中アドレノメジュリン濃度の変化に関する研究

分担研究者：住田安弘 三重大学医学部 第三内科講師

研究要旨：2 型糖尿病患者において、血漿アドレノメジュリンレベルは高血圧合併時に高値を示し、また、急性インスリン負荷時においては上昇することが明らかとなった。

A. 研究目的

2 型糖尿病患者における高血圧合併の機序において血中アドレノメジュリンの関与は不明である。一方、2 型糖尿病患者においてインスリンに対する血管拡張反応の低下が報告されているが、アドレノメジュリンの関与は不明である。そこで、高血圧合併、非合併 2 型糖尿病患者の血中アドレノメジュリンレベルを測定し、その意義を検討することを目的とした。さらに、急性インスリン負荷前後で血中アドレノメジュリンレベルを測定し、その関与を推定した。

B. 研究方法

高血圧合併 2 型糖尿病患者 6 名、高血圧非合併 2 型糖尿病患者 12 名を対象として、血漿アドレノメジュリンレベルを RIA キット (Shionogi Pharmaceuticals, Osaka, Japan) を用いて測定した。対照として年齢、性別をマッチさせた耐糖能正常者 19 名を選択した。血中アドレノメジュリンレベルは immunoradiometric assay キット (Insulin Riabead II kit, Dainabot, Tokyo, Japan) を用いて測定し、血圧との関連を検討した。続いて急性インスリン負荷時の血中アドレノメジュリンレベルの変化を検討するため人工膵臓を用いてグルコースクランプ (目標血糖値 95mg/dl、インスリン注入率 80mU/m²/分) を施行し、クランプ中のアドレノメジュリンレベルを測定した。
(倫理面への配慮)
全ての症例から検査前に同意を得た。

C. 研究結果

高血圧合併 2 型糖尿病患者では、高血圧非合併 2 型糖尿病患者、耐糖能正常者に比し有意な血漿アドレノメジュリンレベルの上昇を認めた。2 型糖尿病患者において、血漿アドレノメジュリンレベルは収縮期血圧と有意な正の相関を認めた ($r = 0.736$, $P < 0.01$)。クランプ前後の検討では、正常者では血漿アドレノメジュリンレベルに変化を認めなかったものの、2 型糖尿病患者においては有意な上昇を認めた ($P < 0.05$)。また、クランプ中の血清インスリ

ンの変化量と血漿アドレノメジュリンの変化量とは有意な正の相関を認めた ($r = 0.755$, $P < 0.01$)。

D. 考察

2 型糖尿病患者において、血中アドレノメジュリンは高血圧合併時には降圧作用として働き、また、急性インスリン負荷時においては低下したインスリンによる血管拡張作用に対する代償機転として作用しているのかもしれない。

E. 結論

2 型糖尿病患者において、血漿アドレノメジュリンは高血圧合併時に高値を示し、また、急性インスリン負荷時に上昇を示した。今後、インスリン負荷時の血管内皮反応の変化、血流の変化と血漿アドレノメジュリンの変化との関連を観察する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. Acute hyperinsulinemia is associated with increased circulating levels of adrenomedullin in patients with type 2 diabetes mellitus (投稿中)
2. 学会発表：2 型糖尿病患者の血中アドレノメジュリン濃度に及ぼす急性インスリン投与の影響について
三重大学医学部第三内科
勝木 顕、住田安弘、浦川英己、他 第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会 発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)
分担研究報告書
チアゾリジン誘導体の高感度CRPに対する影響に関する研究

分担研究者：長坂昌一郎 自治医科大学内分泌代謝科

研究要旨：チアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性改善作用に加えて、抗動脈硬化作用を持つ可能性がある。高感度CRP (hsCRP) は動脈硬化の指標であるので、チアゾリジン誘導体のhsCRPへの影響について検討した。従来治療にトログリタゾンを追加した2型糖尿病患者21名と従来治療を継続した14名において、投与前のhsCRPは同等であったが、トログリタゾン投与群においてhsCRP値が抑制された ($P=0.0105$)。チアゾリジン誘導体の抗動脈硬化性作用を支持する所見と考えられるが、その臨床的意義についてはさらに検討を要する。

A. 研究目的

高感度CRP (hsCRP) は動脈壁での炎症を反映し、心血管イベントの予知因子として有用であることが報告されている。チアゾリジン誘導体は、インスリン抵抗性を改善させるのみならず、動脈硬化に対して好ましい作用がある可能性が報告されている。今回は、チアゾリジン誘導体のhsCRPへの影響について検討する。

B. 研究方法

対象は、従来の食事療法、経口薬に加えてトログリタゾン (トロ) の追加投与を受けた2型糖尿病患者21名 (トロ群、男性10名、女性11名、年齢 51 ± 2 歳、BMI $26.8 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$, Mean \pm SE)、同時期に従来治療のみを継続した14名 (従来群、男性9名、女性5名、年齢 59 ± 3 歳、BMI $24.6 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$)。治療中経時的に血糖指標、HOMA-Rなどを測定し、保存検体を用いてhsCRPを測定した。

C. 研究結果

全体35名でhsCRPは $911 \pm 36 \text{ ng/ml}$ 。hsCRPは、IRI、HOMA-R、fibrinogenと正の相関を示した。

1. トロ群では、投与前と12週後で、空腹時血糖、HbA1c、HOMA-Rが有意に低下したが、従来群ではHbA1cが有意に上昇し、その他の指標に変動を認めなかった。Fibrinogenは両群で有意の変動を認めなかった。
2. トロ群のhsCRPは投与前 $933 \pm 202 \text{ ng/ml}$ 、従来群では $876 \pm 160 \text{ ng/ml}$ で差を認めなかった。トロ群のhsCRPは、投与4、8、12週後に 576 ± 101 、 553 ± 170 、 $539 \pm 113 \text{ ng/ml}$ に低下したのに対し、従来群では 967 ± 191 、 1184 ± 243 、 $971 \pm 207 \text{ ng/ml}$ で低下を認めなかった ($P=0.0105$, two-way repeated-measures ANOVA)。4~12週の各時点で、トロ群のhsCRPは従来群よりも低値であった ($P=0.0350-0.0573$)。
3. トロ群のうち14名については投与24週後のhsCRPも測定できたが、これら14名でhsCRPは $477 \pm 98 \text{ ng/ml}$ と引き続き抑制されていた。

D. 考察

HMG-CoA還元酵素阻害剤治療は心血管イベントを抑制するが、その機序としてコレステロール値の抑制のみならず、血管壁での動脈硬化性炎症の抑制が注目されており、hsCRP値を低下させることが知られている。チアゾリジン誘導体についても抗炎症作用、抗動脈硬化性作用が注目されているが、hsCRP値に対する影響については十分な検討がなされていない。今回の成績は、チアゾリジン誘導体の抗動脈硬化性作用を支持するものと考えられるが、その臨床的意義についてはさらに検討を要する。hsCRPは、主に炎症性サイトカインであるIL-6により産生が促進される。チアゾリジン誘導体によるhsCRP抑制の機序は不明であるが、その受容体であるPPAR- γ は脂肪組織、血管壁の細胞群に発現しているため、脂肪組織または血管壁からのサイトカイン分泌抑制の可能性が考えられる。

E. 結論

チアゾリジン誘導体は、インスリン抵抗性を改善させ血糖コントロールを改善し、また同時にhsCRPを抑制した。hsCRP抑制の機序として、脂肪組織または血管壁からのサイトカイン分泌抑制の可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. 相磯嘉孝, 長坂昌一郎: HOMAインスリン抵抗性指数および分泌指数による glimepiride の治療効果の予測. Practice 18: 559-563, 2001.
2. 徳山薫平, 長坂昌一郎, 草鹿育代, 中村友厚, 石川三衛, 齊藤寿一, 遠山真佐美, 西田裕一郎, 清永明, 田中宏暁: 内因性糖放出抑制についてのインスリン感受性の 2-compartment model による解析. 糖尿病44

- : 813-818, 2001.
3. Nakamura, T., Nagasaka, S., Ishikawa, S., Kusaka, I., Hayashi, H., Saito, T., Higashiyama, M., Saito, T. : Clinical implication of serial leptin measurement in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine J* 48 : 87-94, 2001.
 4. Kishimoto, H., Taniguchi, A., Sakai, M., Fukushima, M., Nagasaka, S., Fukunaga, A., Nagata, I., Nakanishi, S., Tokuyama, K., Nakai, Y. : Assessments of insulin sensitivity in non-obese Japanese type 2 diabetic patients : comparison of quantitative insulin sensitivity check index with minimal model approach. *Diabetic Med* 18 : 772-773, 2001.
 - 1) Taniguchi, A., Sakai, M., Teramura S., Fukushima, M., Hama, K., Marumoto, K., Nezumi, N., Yoshida T., Nagasaka, S., Hayashi, R., Tokuyama, K., Nakai, Y. : Serum nonesterified fatty acid are related with carotid atherosclerotic plaque in nonobese nonhypertensive Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24 : 1505-1507, 2001.
 - 2) Fukushima, M., Taniguchi, A., Nakai, Y., Sakai, M., Doi, K., Nin, K., Oguma T., Nagasaka, S., Tokuyama, K., Seino, Y. : Remnant-like particle cholesterol and insulin resistance in nonobese nonhypertensive Japanese glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24 : 1691-1694, 2001.
 - 3) Taniguchi, A., Fukushima, M., Sakai, M., Hama K., Sakaguchi, K., Nezumi, N., Kishimoto, H., Watanabe, T., Matsumoto K., Nagasaka, S., Tokuyama, K., Nakai, Y. : Serum nonesterified fatty acids are increased in nonobese Japanese type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 24 : 1847-1849, 2001.
 - 4) Taniguchi, A., Fukushima, M., Sakai, M., Tokuyama, K., Nagata, I., Fukunaga, A., Kishimoto, H., Doi, K., Yamashita, Y., Matsuura, T., Kitatani, N., Okumura, T., Nagasaka, S., Nakanishi, S., Nakai, Y. : Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 50 : 477-480, 2001.
- H. 知的財産の出願・登録状況
特になし

研究要旨：日本人の糖尿病の発症にはインスリン分泌障害が特に重要であること、その診断は空腹時血糖のみによるべきでないこと、治療については早期介入が重要であること、などが明らかになった。

A. 研究目的

日本人の糖尿病の発症様式、その正確な診断法、望ましい治療法などを追究する。

B. 研究方法

- 1) 検診受診者を対象に血糖値、血中インスリンを詳細に測定した。
- 2) 糖尿病として初めて薬物治療を受ける患者について早期介入の意義を検討した。

C. 研究結果

- 1) 日本人では空腹時血糖と75g経口ブドウ糖負荷後2時間の相関が極めて悪く、どのような空腹時血糖カットオフ値を用いても正確な糖尿病の診断ができないことが判明した。
- 2) 耐糖能が全く正常な群の中に膵β細胞機能が低下した個体が約30%混在していることが明らかとなった。
- 3) 糖尿病未治療放置期間が長いとそれだけ良好な血糖コントロールが得られにくくなることが判明した。

D. 考察

今日広く行われている空腹時血糖のみによる糖尿病診断は日本人には適していない。最近の日本での糖尿病の爆発的増加には特に膵β細胞機能障害が原因として関与している可能性が高い。また糖尿病患者では未治療放置期間が長いことが予後の悪化に寄与している可能性が高い。

E. 結論

- 1) 糖尿病の正確な診断には75gブドウ糖負荷試験を用いるべきである。
- 2) 日本人での糖尿病の一次予防には膵β細胞疲弊を防止する方策を講ずることが必要である。

- 3) 糖尿病の治療はthe sooner, the betterである。

F. 健康危険情報

糖尿病の診断が確定したらできるだけ速やかに的確な治療を開始すべきである。

G. 研究発表

1. Treatment of type 2 diabetes: the sooner, the better. T. Yamada, M. Komatsu, A. Sato, I. Komiya, K. Yamauchi, T. Aizawa, K. Hashizume. *Journal of Internal Medicine* 2001;250:255-257.
2. Diminution of early insulin response to glucose in subjects with normal but minimally elevated fasting plasma glucose. Evidence for early β cell dysfunction. Y. Sato, M. Komatsu, M. Katakura, H. Ohfusa, S. Yamada, K. Yamauchi, K. Hiramatsu, K. Ichikawa, T. Aizawa, K. Hashizume. *Diabetic Medicine*, in press.
3. A problem with the diagnosis of diabetes mellitus based on fasting plasma glucose. Y. Sato, H. Ohfusa, M. Katakura, M. Komatsu, S. Yamada, K. Yamauchi, K. Ichikawa, T. Aizawa, K. Hashizume. *Diabetic Medicine*, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Insulinogenic index からみたナテグリニドの High responder と Low responder の患者背景

分担研究者：森 豊 国立療養所東宇都宮病院 内科

A. 研究目的

経口血糖降下薬として、30年間にわたり用いられているインスリン分泌刺激系薬剤であるスルフォニル尿素剤 (SU 剤) は、膵β細胞を刺激してインスリン分泌を増加させ、門脈内インスリンレベルを上昇させるものの、2型糖尿病のインスリン分泌特性である食後血糖上昇に対応するインスリン追加分泌の欠如を改善することはできない。言い換えれば、SU 剤によるインスリン分泌刺激は、健常人にみられるような血糖上昇に対応する瞬時のスパイク状のインスリン分泌とは、全く異なるインスリン分泌動態であると考えられる。これに対して、血糖上昇に対応して瞬時に門脈内インスリンレベルを上昇させ肝臓での糖取り込みを増加させるナテグリニドは、健常人におけるインスリン分泌動態といった面からみると、極めて理想的な薬剤と考えられる。我々は、既に、初期インスリン分泌が低下した遅延過剰型インスリン分泌を示す2型糖尿病症例において、ナテグリニドは速効性でかつ短時間作用型のインスリン分泌促進作用を示す成績¹⁾を報告したが、ナテグリニドによる初期インスリン分泌の改善の程度は、必ずしも一様ではなく、症例によって著明に改善するものから、全く改善しないものまで観察された。現在のところ、ナテグリニドの有効例、無効例の患者背景についてインスリン分泌を指標として検討した報告はなく、HbA1cの改善を指標とした成績から罹病期間が短く、SU 剤等の薬物療法を行ったことのない、比較的軽症の症例にナテグリニドの有効例が多いとされている。本研究では、ナテグリニド投与時と非投与時の75gブドウ糖負荷試験におけるInsulinogenic indexの差である Δ Insulinogenic index を指標として、ナテグリニドのHigh responder と Low responder の患者背景を検討した。

B. 研究方法

血糖コントロール目的にて入院し、一定の入院治療後血糖コントロールが改善した軽症の2型糖尿病患者24名 (年齢: 56 ± 12 歳、男/女: 11/13、BMI: 25.6 ± 0.9) を対象として、ナテグリニド投与時と非投与時のブドウ糖負荷試験のInsulinogenic index の差からみたナテグリニドのHigh responder と Low responder の患者背景を検討した。過去においてSU剤による薬物療法を行ったことのある症例や空腹時血糖が 140mg/dl 以上の症例は除外した。連日75gブドウ糖負荷試験 (OGTT) を早朝空腹時に行い、第1日目はナテグリニド非投与OGTT、第2日目

はナテグリニド90mgをブドウ糖75g負荷直前に内服させたナテグリニド投与OGTTを行った。第1日目のナテグリニド非投与OGTTにおける対象症例の耐糖能は、境界型11名、糖尿病型13名であった。ナテグリニド投与時と非投与時のInsulinogenic indexの差である Δ Insulinogenic indexを指標として、ナテグリニドのHigh responderとLow responderの背景因子を検討した。全症例の Δ Insulinogenic indexの平均値である0.23をcut off levelとし、ナテグリニドにより0.23以上Insulinogenic indexが増加した症例をHigh responder、0.23以下しか増加しなかった症例をLow responderと定義した。

C. 研究結果

全症例を対象とした Δ Insulinogenic index、年齢、BMI、罹病期間、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index、HOMA-R、HOMA- β cellなどの各変数間の単相関関係の解析では、 Δ Insulinogenic index と罹病期間の間に有意な負の相関 ($r=-0.56$, $p<0.01$) が、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic indexの間に有意な正の相関 ($r=0.62$, $p<0.001$) が、HOMA- β cellの間に有意な正の相関 ($r=0.59$, $p<0.01$) が認められた。次に、年齢、BMI、罹病期間、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index、HOMA-R、HOMA- β cellの6項目について全症例の平均値 (年齢: 56歳、BMI: 25.6、罹病期間: 4.4年、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index: 0.26、HOMA-R: 1.60、HOMA- β cell: 48.2%) をcut off levelとして、年齢56歳以上と56歳未満、BMI 25.6以上と25.6未満、罹病期間 4.4年未満と4.4年以上、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index 0.26以上と0.26未満、HOMA-R 1.60以上と1.60未満、HOMA- β cell 48.2%以上と48.2%未満に分け、各々の項目についてHigh responder と Low responder の頻度を検討したところ、罹病期間が4.4年未満の症例、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index が0.26以上の症例、HOMA- β cellが48.2%以上の症例においてHigh responder が有意に (各々 $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$) 高率に認められた。

D. 考案

今回の連日75gブドウ糖負荷試験における Δ Insulinogenic index からナテグリニドのHigh

responderを検討した成績では、罹病期間が短く、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index、HOMA- β cellが高い症例にナテグリニドの High responderが多く認められた。我々は、既に加齢とともに遅延過剰型のインスリン分泌動態を呈してくる自然発症糖尿病OLETFラットについて、週齢の異なったラットの末梢血で遅延過剰型インスリン分泌に対するナテグリニドの効果を検討し、糖負荷後のインスリン分泌に及ぼすナテグリニドの効果は、その個体のもつインスリン分泌能により、大きく左右されることを明かにした²⁾。この実験成績は、今回のナテグリニド非投与時のInsulinogenic index、HOMA- β cellがある程度高い症例にHigh responderが高率に認められた臨床成績に一致するものと考えられた。すなわち、血糖上昇に対応したインスリン追加分泌がある程度認められる症例と認められない症例では、ナテグリニドに対する反応性が異なるものと推察される。今後、Insulinogenic index や HOMA- β cell が、ナテグリニドによる治療の有効性を見極める指標と成りえるかどうかについて、さらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。以上、今回の Δ Insulinogenic index からみたナテグリニドのHigh responderの検討成績

から、罹病期間が短く、ナテグリニド非投与時のInsulinogenic index、HOMA- β cellがある程度高い症例が、ナテグリニドの適応患者である可能性が示された。

E. 結論

特になし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 森豊、横山淳一、田嶋尚子ほか：遅延過剰型インスリン分泌に対するナテグリニドの効果 —臨床例における検討—, Prog. Med. 21 : 195-199, 2001
2. 森豊、横山淳一、田嶋尚子ほか：遅延過剰型インスリン分泌に対するナテグリニドの効果 —OLETFラットを用いた検討—, Prog. Med. 20 : 2515-2518, 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし

厚生科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進研究事業)
分担研究報告書
ピオグリタゾンとグリメピリドの血糖降下作用の比較

分担研究者： 山田 和範 国立京都病院内科

研究要旨：ピオグリタゾン (P) とグリメピリド (G) の血糖降下作用を比較した。FPG200mg/dl以下の2型DM患者26名にP (15mg/day) を、21名にG (1~2mg/day) を投与し4~6週間後のFPG、FIRI、HbA1c、HOMA-Rなどの変動を観察した。10%以上のFPG低下を有効とすると、1) P群の有効率は58%、有効例のFPG低下率25.2% (165±8.9vs123.4±5.2mg/dl)、HbA1cは平均11.3%低下 (7.9±0.3vs7.0±0.2%)、FIRIは不変だった。HOMA-Rは有効全例で低下 (4.8±0.4vs3.1±0.3%) していたが、無効例では不変 (3.7±1.0vs3.7±1.5) だった。2) G群の有効率81%、FPG低下率25.0% (150±8vs114±6mg/dl)、HbA1cは平均10.5%低下 (7.6±0.4vs6.8±0.3%) FIRIは不変だった。HOMA-Rは有効例の35%でのみ低下していた。以上の結果より、Pはインスリン増感作用によって血糖降下作用を発揮し、GはPよりたかい有効率を示すが、インスリン増感作用の寄与は明らかではなかった。

A. 研究目的

最近臨床使用が始まったチアゾリジン誘導体ピオグリタゾン (P) とインスリン増感作用を併せ持つ可能性が示唆されているSU剤であるグリメピリド (G) の血糖降下作用を比較した。

B. 研究方法

早期空腹時血糖値 (FPG) 200mg/dl以下の2型糖尿病患者26名 (男性7名女性19名、平均年齢63歳、BMI24.2±0.7、FPG149.5±7.1mg/dl) にP (15mg/day) を、21名 (男性11名、女性10名、平均年齢59.5歳、BMI24.4±0.9、FPG144mg/dl) にG (1~2mg/day) を投与し4~6週間後のFPG、空腹時血中インスリン (FIRI)、HbA1c、HOMA-R、血清脂質、肝機能などの変動を観察した。

C. 研究結果

FPG低下率10%以上を有効と判定した。

- 1) P群全体の有効率は58%、BMIとは相関せず男女差も検出されなかった。有効例の投与前後FPGは165±8.9vs123.4±5.2mg/dl、平均低下率25.2% (p<0.001) であり、HbA1cは、投与前7.94±0.28%から7.04±0.21%に、平均11% (p<0.001) 低下した。有効例のHOMA-Rは投与前後4.82±0.42vs3.10±0.29%に低下 (p<0.001)、これに対して無効例では3.73±1.0vs3.72±1.5と変動しなかった。有効例の投与前後HOMA-Rは無効例に比し高い傾向があったが有意差は得られなかった。FIRIは有効例で投与前後5.7vs8.2μU/ml、無効例では各々5.8vs7.18μU/ml と有意な差はなかった。
- 2) G群の有効率は81%でBMIとは相関せず男女差もなかった。投与前後のFPGは150±8vs114±6mg/dlで平均低下率25.0% (p<0.001)、HbA1cは

7.6±0.4%から6.8±0.3%に平均10.5% (p<0.001) 低下した。平均FIRIは8.8から9.7μU/mlで有意差はなく、有効例の内、HOMA-Rが低下したものは35%でのみであった。

- 3) TCはP群で投与前後188.9±7.52mg/dlvs180.5±7.43mg/dlと低下傾向を示すが有意差はない。G群でも有意な変動を認めなかった (175.1±10mg/dlvs177.3±11mg/dl)。投与中にGOT/GOPが上昇した例は、両群ともに認めなかった。浮腫を呈したものはなかった。低血糖がG群で2例見られた。

D. 考察

Pは2型糖尿病患者の60%程度で血糖降下作用を示し、これは、HOMA-Rの変動からみてインスリン増感作用によると考えられた。GはPよりも高い有効率を示すがインスリン増感作用の寄与はPに比して格段に少ないと考えられる。

E. 結論

特になし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

添付資料 1

プロトコール1：食後高血糖改善をめざした薬物治療と非薬物治療の比較

選択基準

- 過去1年以内に薬物治療を行ったことのない2型糖尿病患者
- 4週間以上の食事・運動療法を行い、血糖コントロールが安定している
- HbA1c 6.3%以上7.5%未満
- 20歳以上70歳以下
- 空腹時血糖 (FPG) 160mg/dl未満または食後血糖 (PPG) 250mg/dl未満
- BMI 30未満
- 網膜症: 福田分類 0、腎症: 尿蛋白陰性
- 外来患者
- 本研究への同意が得られる

除外基準

- 1型糖尿病
- 心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、間欠性跛行などの重大な動脈硬化性疾患
- 胃切除術の既往
- α グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬の適応とならない
- 中等度以上の肝疾患、腎疾患、心疾患、膵疾患、感染症、悪性腫瘍
- アルコール多飲
- 妊婦、授乳中、妊娠希望
- その他、医師が適当でないと判断

同意取得、ランダム化

- 研究参加の同意の得られた適格症例を事務局に登録し、事務局で薬物の割付を行う
- 同一施設では、各群に割り当てられる人数ができるだけ同じになるようにする
- 性、年齢、肥満度、HbA1cが各群で均一になるように層別ランダム化を行う

治療

- α -グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）0.6-0.9mg 3x
- 速効型インスリン分泌促進薬（ナテグリニド）90-360mg 3x
- 食事・運動療法を継続する対照群

の3群間の非盲検無作為比較試験（各群150例）

薬物投与量は上記量を標準とするが、血糖コントロールができるだけ正常値に近づくことを目標としながら適宜増減してよい。原則として保険診療の範囲内で治療を行う。下記中止・脱落、エンドポイントが発生した場合は事務局に連絡し、以降は主治医の判断で治療を行う。

中止・脱落、エンドポイント

- 試験開始時の検査でGAD抗体陽性であることが判明
- 死亡や重大な合併症の発生
- 低血糖の頻発や副作用で投薬の継続が不能
- 血糖コントロールの悪化：HbA1c 8.0%以上が2回連続
- 同意の撤回
- 通院中断、転院

短期投与試験：観察期1-2か月、治療期6か月

長期投与試験：6か月間の治療によって一定の効果が得られ、各群の治療が継続できる症例については、2年間に亘って治療を継続

観察項目

	観察期	治療期						
	(月)	-1~-2	0	2~5	6	12	18	24
患者背景、適格性確認、登録		○						
FPG		(○)	○		○	○	○	○
HbA1c、体重、血圧		○	○	○	○	○	○	○
食事、運動、服薬、副作用状況			○	○	○	○	○	○
血算、生化学検査			○		○	○	○	○
尿微量アルブミン (ACR)			○*		○	○	○	○
心電図、眼底、アキレス腱反射			○*			○		○
75gOGTT			○		○			○

- 同意取得は観察期に行う。
- 登録は試験（治療）開始2週間前までに行う。
- 登録時と試験（治療）開始時のHbA1cの差が0.5%以内に収まるように、できるだけ血糖コントロールが安定した患者を選択する。
- 0か月（試験開始時）のACR、心電図、眼底検査、アキレス腱反射（*）は試験開始3か月前までのものは可。
- 0、6、12、24か月時の検査は必須、その他については表の項目を参考にすが、来院ごとに行った該当項目をできるだけ詳細に報告する。
- 患者背景：病院名、カルテ番号、イニシャル、性別、生年月日、初診日、糖尿病発症年、家族歴、身長、栄養指導、食事・運動状況など。
- 血算：WBC、RBC、Hb、Ht、Plt 生化学：TC、HDL、LDL、TG、BUN、Cr、UA、AST、ALT、T-Bil、LDH、ALP、GTP、CPK
- 75g OGTT：0分、30分、60分、120分（PG、IRI）、0分時にプロインスリン、PAI-1、高感度CRP、NEFA、GAD（0ヶ月のみ）も測定。なお、75g OGTTの検査は経口血糖降下薬を服用せずに行い、測定はすべてSRLに依頼する。
- 75g OGTT時、風邪や他疾患併発のため高感度CRPの上昇が予想される場合は、その旨報告する。
- 6か月までは毎月1回受診とする。

主要評価項目

- 初期治療のままで良好な血糖を維持している症例の割合
- 細小血管障害の進展（眼底所見、ACR、アキレス腱反射）
- 大血管障害その他の原因による重大な有害事象の発生（死亡、入院、手術）
- 薬物の副作用の頻度
- HbA1c

二次評価項目

- インスリン分泌：HOMA-β、insulinogenic index、プロインスリン/インスリン比
- インスリン抵抗性：HOMA-R
- PAI-1、NEFA、高感度CRP

添付資料 2

プロトコール 2 : インスリン抵抗性改善を目指す薬物治療の比較

選択基準

- 過去1年以内に薬物治療を行ったことのない2型糖尿病患者
- 4週間以上の食事・運動療法を行い、血糖コントロールが安定している
- HbA1c 6.5%以上8.0%未満
- 20歳以上70歳以下
- BMI 24.0以上
- 空腹時血糖 (FPG) 160mg/dl未満または食後血糖 (PPG) 300mg/dl未満
- 網膜症: 福田分類 0、腎症: 尿蛋白陰性
- 外来患者
- 本研究への同意が得られる

除外基準

- 1型糖尿病
- 心筋梗塞、脳梗塞、間欠性跛行などの重大な動脈硬化性疾患
- 胃切除術の既往
- ビグアナイド薬やインスリン抵抗性改善薬の適応とならない
- 中等度以上の肝疾患、腎疾患、心疾患、膵疾患、感染症、悪性腫瘍
- 妊婦、授乳中、妊娠希望
- その他、医師が適当でないと判断

同意取得、薬剤割付

研究参加の同意の得られた適格症例を事務局に登録する。薬物の割付は各主治医の判断で行い、事務局に報告する。

薬物

- メトホルミン: 250-750 mg
- ピオグリタゾン: 15-30 mg

の2群間の比較試験 (各群150例)

薬物投与量は上記量を標準とするが、血糖コントロールができるだけ正常値に近づくことを目標としながら適宜増減してよい。ただし、原則として保険診療の範囲内で治療を行う。下記の中止・脱落、エンドポイントが発生した場合は事務局に連絡し、以降は主治医の判断で治療を行う。

中止・脱落、エンドポイント

- 試験開始時の検査でGAD抗体陽性であることが判明
- 死亡や重大な合併症の発生
- 低血糖の頻発や副作用で投薬の継続が不能
- 血糖コントロールの悪化: HbA1c 8.5%以上が2回連続
- 同意の撤回
- 通院中断、転院

短期投与試験: 観察期1-2か月、治療期6か月

長期投与試験: 6か月間の治療によって一定の効果が得られ、各群の治療が継続できる症例については、2年間に亘って治療を継続する。