

厚生科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 安彦

平成 15 年 (2003) 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.	データベースを用いた2型糖尿病の薬物効果の解析	8
	岩本安彦	
2.	スルホニル尿素薬の慢性糖尿病合併症に及ぼす影響	11
	—グリクラジトとグリベンクラミドの比較—	
	岡 芳知	
3.	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	13
	小田原雅人	
4.	軽症糖尿病患者におけるインスリンの交感神経機能調査作用の検討	15
	河盛隆造	
5.	ナテグリニドとメトフォルミン併用療法における	
	投与順位の血糖効果作用に及ぼす影響	16
	菊池方利	
6.	高血圧合併症2型糖尿病のアドレノメジュリン酸化ストレスについて	17
	住田安弘	
7.	軽症2型糖尿病における低adiponectin血症と内臓肥満、	
	インスリン抵抗性との関連	19
	長坂昌一郎	
8.	高齢糖尿病患者の予後と危険因子についての前向き研究、	
	望ましい治療目標の追究	22
	橋爪潔志	
9.	食後高血糖・食後高中性脂肪血症における早期インスリン分泌の役割	
	：ネテドグリニドとグリベンクラミドの単回投与による比較検討	24
	森 豊	
10.	チアゾリジン誘導体の抗動脈化作用—CRP、アディポネクチン、PWVへの影響—	26
	山田 和範	

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・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ビッ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。

すでに平成13年度から一部の施設では患者の登録が開始されていたが、平成14年度はじめにすべての参加施設において倫理委員会によるプロトコールの承認が行われ、患者登録が開始された。さらに2回の全体会議を通じてプロトコールの細部の最終確認を行い、各施設に対して患者登録の促進を求めた。

食後過血糖の改善を目指したプロトコール1については、一部の患者の試験開始後6ヶ月目までのデータが得られたので、本報告書に解析結果をまとめた。患者登録は平成15年度も引き続き行う予定である。現在まで、患者の安全に関しては問題となる事項はおきていない。

個別研究においては、主として「軽症糖尿病」の病態に関する研究、全体プロトコールで用いられる薬物（・グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬）の効果に関する研究が行われ、2回の全体会議においてその概要が報告された。

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）

## 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ールにおいては、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）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、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。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治療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）

#### 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）と膵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）

### 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ッグアナイド薬（メトホルミン、ブホルミン）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75gOGTT（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が得られ、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）

### 1) 倫理委員会・同意書

主任・分担研究者の各施設の倫理委員会で研究プロトコールおよび患者同意書の審議が行われ、すべての施設で研究が承認された。

### 2) 研究の中止の自由

研究開始後も患者の自由意志あるいは患者の臨床像の変化などで主治医が研究の続行が適当でないと判断した時は、に参加する患者に対しては、すべて文書による同意書を得た上で研究を開始することとした。

## C. 研究成果

### 1) 斑会議の開催

2回の研究班会議を開催し、プロトコールの細部の決定を行うとともに、全体研究の症例登録の促進を図った。また、個別研究状況について分担研究者より報告があった。

### 2) プロトコール1

食後高血糖を示す患者を対象に、ボグリボース群、ナテグリニド群、食事療法継続群にランダム化し、6か月後の血糖コントロール指標（空腹時血糖値、ブドウ糖負荷試験、HbA1c）、体重、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）の推移をみる試験である。

平成15年1月31日の時点で79名の登録が行われていた。年齢、HbA1c、BMIにて層別化して3群に割付を行っており、表1に示すように、各群間でこれらの指標に有意差は見られなかった。

ボグリボース群15名、ナテグリニド群15名、食事療法群16名の合計46名が6ヶ月後の第2回の糖負荷試験を完了した。各群のHbA1c (%)の推移はボグリボース群 ( $6.9 \pm 0.6 \rightarrow 6.7 \pm 0.4$ ,  $p=0.016$ )、ナテグリニド群 ( $7.2 \pm 0.5 \rightarrow 6.8 \pm 0.6$ ,  $p=0.025$ )、食事療法継続群 ( $6.9 \pm 0.3 \rightarrow 7.1 \pm 0.5$ ,  $p=0.045$ )であった(図2)。したがって、ボグリボース群とナテグリニド群は6ヶ月間で有意に下降したが、食事療法群は、逆にHbA1cが6ヶ月間で有意に上昇した。ボグリボース群とナテグリニド群間のHbA1cの下降度には有意差は認められなかった。

次に、3群間で0ヶ月と6ヶ月の糖負荷試験を比較したところ、 $\Sigma$ 血糖値(mg/dl)は、ナテグリニド群 ( $998 \pm 195 \rightarrow 914 \pm 226$ ,  $p=0.045$ )、ボグリボース群 ( $1008 \pm 185 \rightarrow 1000 \pm 220$ ,  $p=0.79$ )、食事療法継続群 ( $949 \pm 150 \rightarrow 961 \pm 151$ ,  $p=0.60$ )であった。 $\Sigma$ インスリン( $\mu\text{U/ml}$ )は、ナテグリニド群 ( $142 \pm 136 \rightarrow 134 \pm 101$ ,  $p=0.54$ )、ボグリボース群 ( $106 \pm 63 \rightarrow 111 \pm 74$ ,  $p=0.40$ )、食事療法継続群 ( $188 \pm 186 \rightarrow 163 \pm 168$ ,  $p=0.35$ )であった。また、インスリン初期分泌の指標である $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{PG}$ は、ナテグリニド群 ( $0.23 \pm 0.24 \rightarrow 0.26 \pm 0.19$ ,  $p=0.29$ )、ボグリボース群 ( $0.20 \pm 0.14 \rightarrow 0.21 \pm 0.19$ ,  $p=0.75$ )、食事療法継続群 ( $0.28 \pm 0.28 \rightarrow 0.25 \pm 0.23$ ,  $p=0.56$ )であった(表3、図1)。したがって、ナテグリニド群において、 $\Sigma$ 血糖値は有意に改善していたものの、他は有意な変化が認められなかった。

### 3) プロトコール2

肥満2型糖尿病患者を対象に、メトホルミンまたはピオグリタゾンを中心とした治療で投与し、6ヵ月後の血糖コントロール指標、体重・体脂肪比率、インスリン抵抗性の推移をみる試験である。平成15年1月31日の時点で25名の登録が行われ、8名が6ヶ月後の第2回の糖負荷試験を完了した。登録数がま

だ少ないため、本年度は統計的な解析は行わなかった。

## D. 考察

プロトコール1において、ナテグリニド群およびボグリボース群においてHbA1cの有意な改善が認められ、食事療法継続群では逆に有意に悪化していた。75g糖負荷試験において、インスリン分泌の改善は現段階では3群間とも認められなかった。症例数が十分でないことと、薬物投与期間が短いことから、現時点で結論を下すことはできないが、ナテグリニドあるいはボグリボースによって治療を行うことは、臨床上有用である可能性が高いと考えられた。

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。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。今後症例数と期間を延長して、初期の研究の目的が達成できれば、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 $\beta$ 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。

## E. 結論

症例の登録を開始し、6ヵ月後まで終了した一部の症例についての解析結果をまとめた。軽症糖尿病の時期における薬物投与は血糖コントロールを改善させるので、長期予後の改善に繋がる可能性が大いに期待できると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1

## 患者背景(プロトコール1) N=79

	食事療法 継続群	ナテグリニド 投与群	ボグリボース 投与群
N (M/F)	27 (15/12)	26 (14/12)	26 (14/12)
年齢	58.1±9.8	59.1±6.6	59.3±8.5
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.9±0.3	7.1±0.3	7.0±0.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.2±2.6	23.0±2.5	23.2±2.9

表2

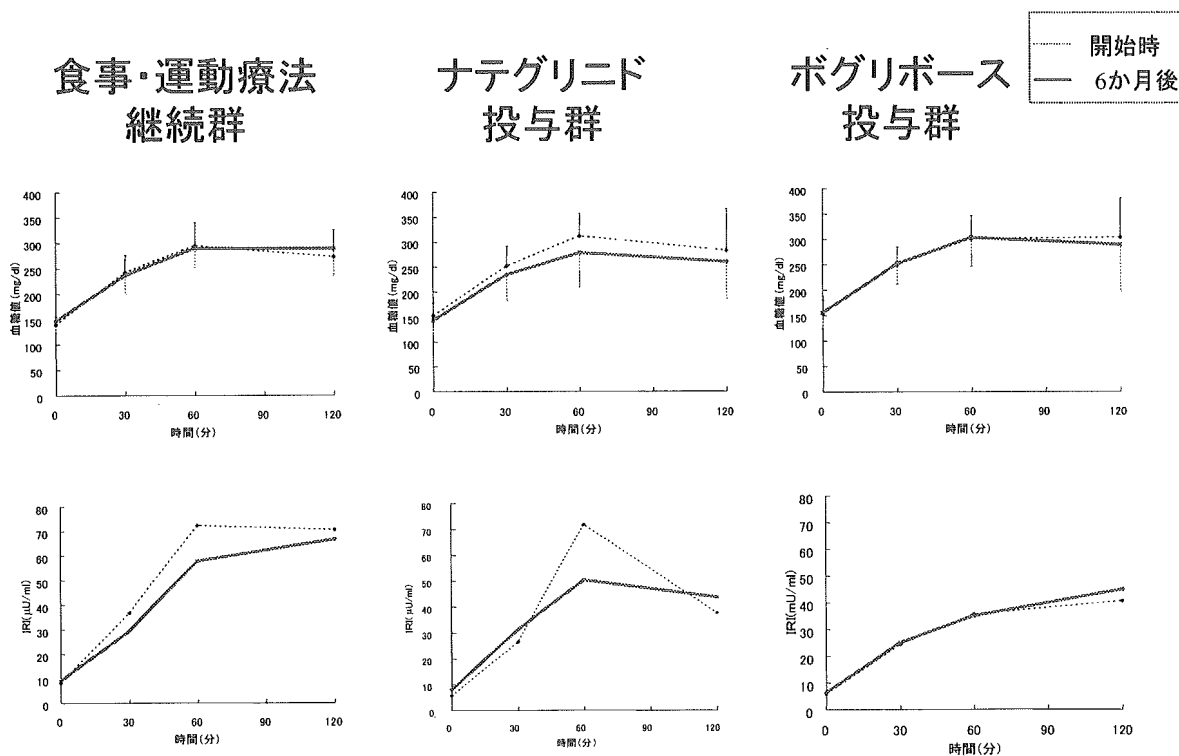
プロトコール1(HbA<sub>1c</sub>、体重の変化)

		開始時	6か月後
食事療法継続群	HbA <sub>1c</sub> (%)	6.9±0.3	7.1±0.5
	体重 (kg)	60.1±8.4	60.6±8.0
ナテグリニド投与群	HbA <sub>1c</sub> (%)	7.2±0.5	6.8±0.6
	体重 (kg)	58.0±8.1	58.1±8.7
ボグリボース投与群	HbA <sub>1c</sub> (%)	6.9±0.6	6.7±0.4
	体重 (kg)	61.1±11.8	61.2±11.3

表3 試験開始前後の75g糖負荷試験の比較

		開始時	6か月後
食事・運動療法 継続群	$\Sigma$ PG(mg/dl)	948.8±150.4	961.1±150.7
	$\Sigma$ IRI( $\mu$ U/ml)	187.9±185.8	162.9±166.7
	$\Delta$ IRI/ $\Delta$ PG 30'	0.28±0.28	0.25±0.23
ナテグリニド 投与群	$\Sigma$ PG(mg/dl)	997.5±195.1	914.9±225.9
	$\Sigma$ IRI( $\mu$ U/ml)	141.5±135.5	133.5±101.3
	$\Delta$ IRI/ $\Delta$ PG 30'	0.23±0.24	0.26±0.19
ボグリボース 投与群	$\Sigma$ PG(mg/dl)	1008.2±184.9	999.9±219.9
	$\Sigma$ IRI( $\mu$ U/ml)	106.4±62.8	111.4±73.8
	$\Delta$ IRI/ $\Delta$ PG 30'	0.20±0.14	0.21±0.19

図1 試験開始前後の75g糖負荷試験の比較





## データベースを用いた2型糖尿病の薬物効果の解析

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

研究協力者：佐倉 宏、菅野宙子 東京女子医科大学糖尿病センター

研究要旨：東京女子医科大学糖尿病センターに通院中の患者のデータベースを構築し、全体研究で用いる、ナテグリニド、ボグリボース、メトホルミン、ピオグリタゾンに投与した患者の臨床像と薬物効果の解析を行った。全体研究において、HbA1cが低く肥満のない症例にはナテグリニドかベイスン、もう少し HbA1c の高い範囲まで広げ、肥満のある症例にメトホルミンとピオグリタゾンを割り付けるプロトコルを組んだが、実際の臨床の場でも上記の通りの治療が行われていることが確認できた。また、どの薬物を用いても、血糖が有意に改善している実態が確認できた。

### A. 研究目的

糖尿病の患者数はわが国だけでも約700万人と見積もられており、最も有病率の高い疾患のひとつである。その成因・予後には遺伝・環境因子、治療意欲、経済・社会状況など多くの要因が関与している。また、ごく軽症例からQOLが著しく低下する重症例まで臨床像の幅が広い疾患である。このように極めて複雑な背景を持ち、しかも有病率の高い疾患の成因を解明し、治療の向上を目指すためには、総合的な臨床情報を含んだデータマート（データウェアハウス）の構築が有用である。当施設は定期通院患者数が約15,000名と世界でも最大の糖尿病外来を有し、システム化された診療が行われているので、データマート化に適している。今回、カルテ情報、医事課情報、薬剤情報、検査情報を統合したデータマートを構築し、全体研究で用いられたナテグリニド、ボグリボース、メトホルミン、ピオグリタゾンを投与した患者の臨床像と薬物効果の解析を行った。

### B. 研究方法

患者基本情報（カルテ番号、氏名、生年月日、性、初診日）、外来予約情報（予約日、主治医）、身体情報（身長、体重、血圧）、血糖関連検査（血糖、HbA1c、糖負荷試験、尿糖）、中央検査情報、処方情報（インスリン・経口血糖降下薬）、入院情報（入院日、退院日、診断名）を中心に約300万件のレコードを収集し、リレーショナルデータベースを構築した。データベースの中からSQL（Structured Query Language）を用いて求める臨床情報を抽出し、統計学的な解析を行った。データマートの構築にあたっては、個人情報保護、データの標準化、効率の良いデータ収集法の確立、医学の進歩に応じて改定が容易な柔軟な構造、操作の簡便性、既存データとの容易な結合などの点を十分に考慮に入れて行った。

### C. 研究結果

東京女子医科大学糖尿病センターの初診患者約27,000人の初診時データを抽出し、平均値を調べたところ、年齢50.9歳、BMI約24.0、HOMA-R 2.5、血圧は137/83、空腹時血糖値 147.8mg/dl、HbA1c 7.8%、コレ

ステロール値 202.0mg/dl、HDL 54.6mg/dl、TG 130.4mg/dlであった。

各系統の経口血糖降下薬を第一選択薬として用いた症例の薬物開始時のHbA1cとBMIをグラフにプロットすると、ナテグリニドとボグリボースはHbA1c、BMIともに低い症例、メトホルミンとピオグリタゾンはBMIが大きい症例を中心に処方されていた（図2）。これらの薬物を少なくとも6か月以上処方されている症例のHbA1cの経過を調べると、いずれの薬物も有意に改善していた（図3）。ピオグリタゾンだけは投与開始3か月後よりも6か月後のHbA1cがより改善していたが、他の薬物について投与開始3か月以降はHbA1cの更なる下降は認められなかった。

#### D. 考察

全体研究において、HbA1cが低く肥満のない症例にはナテグリニドかベイスン、もう少しHbA1cの高い範囲まで広げ、肥満のある症例にメトホルミンとピオグリタゾンを割り付けるプロトコールを組んだが、実際の臨床の場でも上記の通りの治療が行われていることが確認できた。また、どの薬物を用いても、血糖が有意に改善している実態が確認できた。

データマートを構築することにより、多数の症例の臨床情報を解析することができ、実際の臨床の場における治療の実態やその効果を把握することが出来る。データマートはデータマイニングや最適化解析などを通じて、データ間の未知の関係の発見やより良い治療を模索できる可能性もある。現在、EBMにおいてもっとも信頼される臨床データは大規模なランダム化比較試験とされているが、莫大な費用・人員・年月がかかるので、実施は困難である。今後、数万から数十万人の糖尿病患者情報がデータ

マート化されれば、数千人規模のランダム化比較試験に勝るとも劣らない臨床エビデンスを得ることができ、EBMに貢献できると考えられる。現段階では、各部門ですでにデータベース化されている臨床情報を中心にデータマート化を行っているが、今後は、初診情報、患者教育情報、退院サマリ、重大なエンドポイントなどについてもデータマート化し、糖尿病情報を総合的に解析可能なシステムにする予定である。

#### E. 結論

データベースを用いての臨床データ解析により、大量のデータを短期間に解析できた。全体研究で行う前向きの研究の研究とは違った角度から薬物効果が確認できるので、非常に有用であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 佐倉宏, 菅野宙子, 丸山聡子, 岩本安彦. 糖尿病患者情報のデータベース化と将来への可能性. 糖尿病教育資源共有機構編 糖尿病ケア I T革命 (医歯薬出版): 70-73, 2002.
2. 菅野宙子, 佐倉宏, 丸山聡子, 岩本安彦. 糖尿病患者情報のデータベース作成と経口血糖効果約についての解析. 糖尿病教育資源共有機構編 糖尿病ケア I T革命 (医歯薬出版) 74-79, 2002.
3. 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-国民). Diabetes Frontier 12: 728-731, 2001.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図2 各薬物開始時のHbA<sub>1c</sub>とBMI

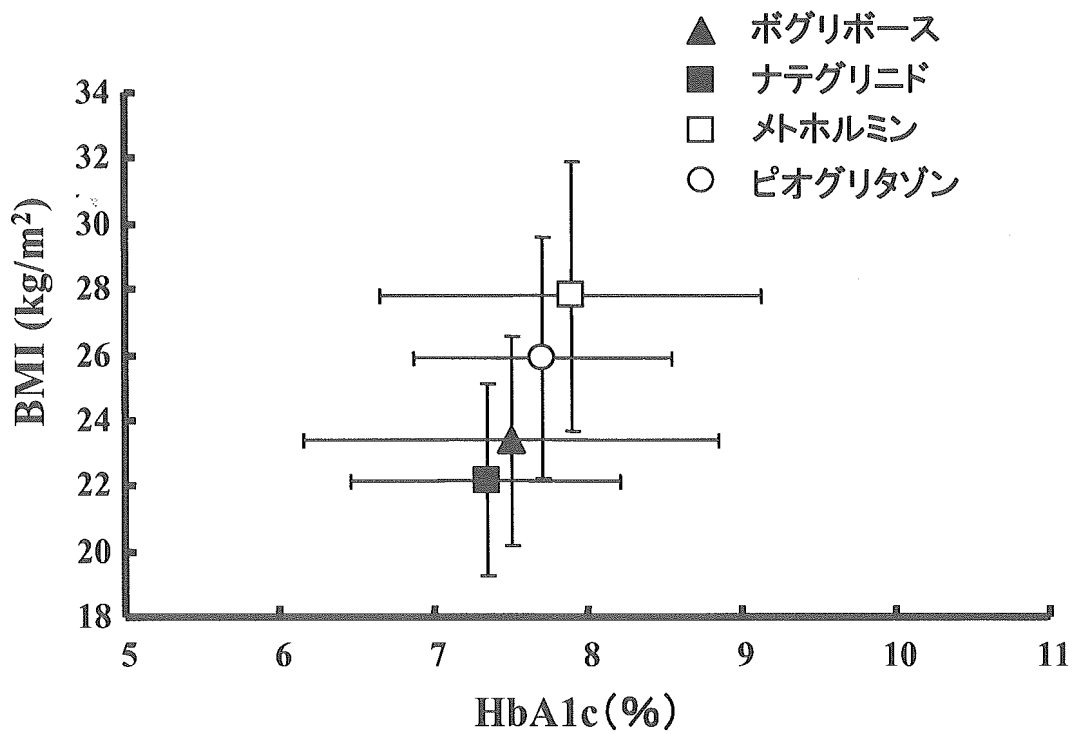
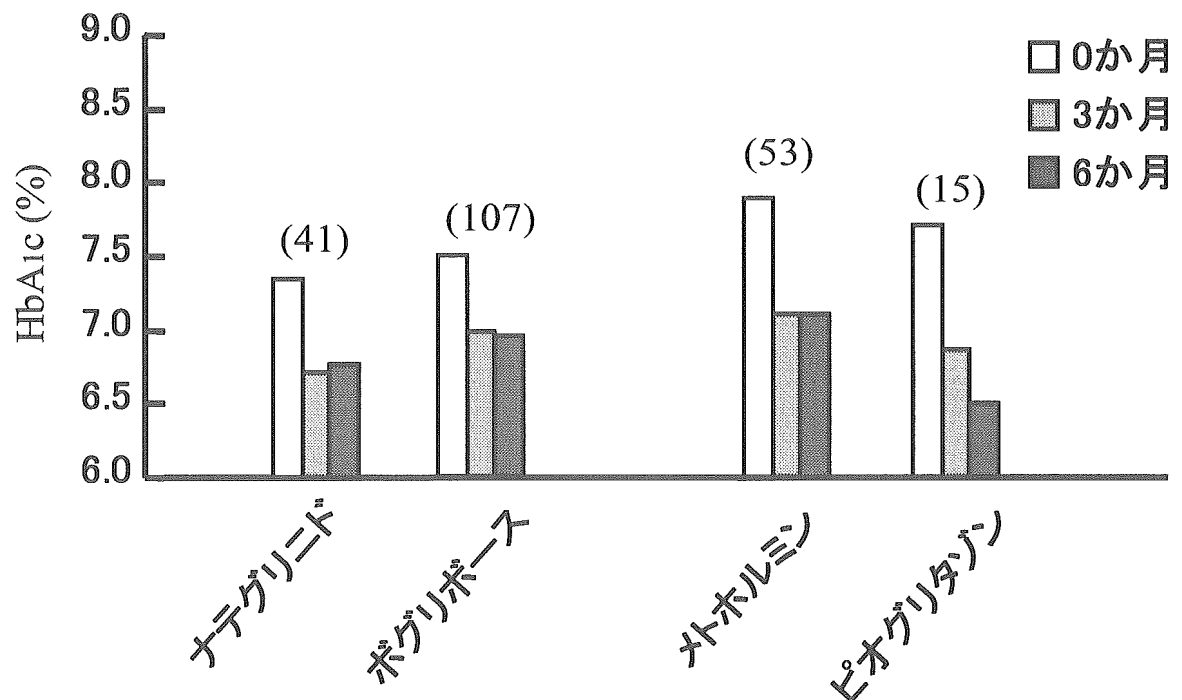


図3 単独処方によるHbA<sub>1c</sub>の推移



スルホニル尿素薬の慢性糖尿病合併症に及ぼす影響  
-グリクラジドとグリベンクラミドの比較-

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：滝澤裕美子、高橋和真 1)、佐藤譲 2) 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 助手 1)、助教授 2)

グリベンクラミド（GBC）と比較してグリクラジド（GCZ）には抗酸化作用があるため、慢性糖尿病合併症の発症に抑制的に働く可能性がある。これを臨床的に明らかにするために、両薬剤間で慢性糖尿病合併症発症までの期間に差があるか否かを、後ろ向き調査によって検討した。糖尿病発症から網膜症発症までの期間は、GBC 投与群に比較して GCZ 投与群で有意に延長していたが、これに影響する独立因子は薬剤の差ではなく GBC 投与群で低かった網膜症発症までの平均 HbA1c であった。糖尿病発症から微量アルブミン尿、顕性蛋白尿出現までの期間には 2 群間で有意差はなかった。後ろ向き臨床研究によって、慢性糖尿病合併症に及ぼす影響については、GCZ と GBC との差は認められなかった。

#### A. 研究目的

グリベンクラミド（GBC）と比較してグリクラジド（GCZ）には抗酸化作用があるため、慢性糖尿病合併症発症に抑制的に作用する可能性がある。これを臨床的に明らかにするために、本研究を計画した。

#### B. 研究方法

GCZ 投与群 106 名（GCZ で治療が続けられた 65 名と経過中に GCZ から GBC に変更になった 41 名、GCZ・GBC 以外の経口血糖降下薬を併用された患者を含む）と GBC 投与群 168 名（GBC および経過中に GCZ 以外の経口血糖降下薬を併用された患者を含む）、計 274 名の 2 型糖尿病患者を対象に、両群間で慢性糖尿病合併症発症までの期間に差があるか否かを、後ろ向き調査によって検討した。糖尿病電子カルテ CoDiC2000 に経時的に入力した患者の基本データ、糖尿病関連臨床検査データ、治療関連データ、合併

症データをもとに Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

#### C. 研究結果

薬物療法開始時の空腹時血糖と HbA1c、インスリン療法に移行するまでの平均 HbA1c は、GBC 投与群に比較して GCZ 投与群で有意に低値であった。糖尿病発症から網膜症発症までの期間は、GBC 投与群に比較して GCZ 投与群で有意に延長していた。これに影響する独立因子は薬剤の差ではなく、GCZ 投与群で低値であった網膜症発症までの平均 HbA1c と BMI であった。糖尿病発症から微量アルブミン尿、顕性蛋白尿出現までの期間について、2 群間で有意差はなかった。

#### D. 考察

GCZ の糖尿病合併症抑制効果に関しては、2 型糖尿病患者における網膜症進展抑制や、

実験的糖尿病神経障害の抑制などが報告されは微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、網膜症におよぼす GCZ と GBC の薬剤の差を見いだすことはできなかつた。網膜症発症に HbA1c が大きな影響を及ぼすことは Diabetes Control and Complication Trial や UK Prospective Diabetes Study を始め多くの大規模臨床試験の報告があるが、本研究はこのことを改めて確認した。

#### E. 結論

後ろ向き臨床研究によって、GCZ 投与群は GBC 投与群に比較して、糖尿病発症後から網膜症発症までの期間が GCZ 投与群では有意に長かつたが、影響する独立因子は薬剤ではなく平均 HbA1c と BMI であつた。また、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿出現までの期間には 2 群間で有意差はなかつた。慢性糖尿病合併症に及ぼす影響については、

れている。しかしながら、本研究の解析で薬剤間の差は認められなかつた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

滝沢裕美子、佐藤譲、高橋和眞、鈴木進、檜尾好徳、片桐秀樹、平井完史、岡芳知：スルホニル尿素薬の慢性糖尿病合併症に及ぼす影響—グリクラジドとグリベンクラミドの比較— 日本糖尿病学会第 40 回東北地方会、2002 年 11 月、仙台

#### 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

**研究要旨：**虎の門病院を受診している心血管危険因子を保有する症例 約350名を、組み入れた。対象者の多くは、糖尿病を含む耐糖能異常者であり、糖代謝異常の他、脂質代謝異常や、高血圧、肥満等の危険因子を有しているものが多い傾向にあった。また、喫煙等の生活習慣についての情報もさかのぼって得られる可能性の高い例が多かった。

### A. 研究目的

過去30年の間に、わが国における糖尿病罹患率は、指数級数的に増加し、平成9年の糖尿病実態調査の時点で約1400万人程度の耐糖能異常者がいると推察されている。現在では、すでに、さらに糖尿病患者が増加していることは、間違いなく、今後、糖尿病性慢性合併症が増加することは、間違いなくと考えられる。わが国におけるKumamoto Studyや英国でのUKPDSをはじめとした、近年の大規模臨床試験の結果により、糖尿病の血糖管理によって、糖尿病性細小血管症の発症、進展が著しく抑制されることが明らかになってきた。また、大血管障害の発症、進展予防にも血糖管理が重要であると考えられている。

一方、耐糖能異常の初期であるimpaired glucose tolerance (IGT)の段階から、生活習慣の改善を行ったら、メトフォルミンや $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬による介入を行うことにより、糖尿病の発症や、高血圧、冠動脈疾患の発症予防が可能となるとの報告が昨年、相次いで発表され、糖尿病発症以前や、軽症糖尿病の段階での生活習慣の改善や、薬物療法による介入が種々の糖尿病性合併症の予防に役立つ可能性が高いと考えられるようになってきている。特に、ヨーロッパにおけるDECODE試験、アジアにおけるDECODA試験、わが国における舟形研究等は、食後の高血糖のみを来たず、軽症の耐糖能障害の時期から、なんらかの介入を行う必要性を示唆している。このような

状況がありながら、わが国において、軽症糖尿病に対する薬物療法、非薬物療法の効果を比較した、エビデンスレベルの高い研究は、未だ存在していない。軽症の糖尿病に対して薬物、非薬物療法で介入することにより、慢性合併症の発症、進展予防がなされるならば、患者のQOLの保持のみならず、医療経済的にも、透析導入者の減少や、心血管死や脳卒中による寝たきりの患者の減少、また介護に要

する費用等の節約等、効果は、極めて大であると考えられる。このような、意味あいから、糖尿病を軽症の段階から、治療することの有用性を検証することは、非常に重要な意味あいがあると考えられる。

### B. 研究方法

比較的、軽症と考えられる糖尿病症例のなかで、プロトコールにしたがって、組み入れ基準に合致する症例を選び、組み入れる。中央のプロトコールにしたがい、無作為化を行い、追跡調査を行うことにより、薬物療法と非薬物療法が糖尿病性合併症の発症にどのような影響を与えるかを検証する。

本研究は多施設大規模追跡研究であり、対象者に研究による不利益がほとんど及ばないと考えられるが極めて貴重な疫学的なデータを得ることができると考えられる調査であり、糖尿病に対する早期の介入をどうすべきかについて、貴重な知見が得られる

と考えられる。特に、虎の門病院においては、通常、受診される生活習慣病を有する、一般の患者さんを対象としているため、実態に即したデータが得られると考えられる。患者の基礎データに関しては、これまで、通常の臨床的管理を行ってゆく上で施行しているものを、収集した。ほとんどの患者では、一般生化学検査等の血液検査の他に、胸部レントゲン写真や、心電図等の定期的検査も施行しており、過去の心血管疾患の危険因子についての、血液および生活習慣に関する情報がすでの蓄積されている場合が多い。喫煙習慣や、食習慣に関しては、長期の習慣的な要素が色濃く反映することもあり、また、禁煙後も心血管リスクはかならずしもすみやかに低下するわけではないことから、過去についての情報は不可欠と考えられる。われわれの施設においては、長期に管理されている症例が多く、この点でも、多面的な解析が可能であろうと考えられる。

#### C. 研究結果、D. 結論

中央のプロトコールにそった形で、短期的、集中的に症例の組み入れを行った。対象となったのは、当院内内分泌代謝科受診中の患者で、軽症の糖尿病を有する症例であ

り、数々のプロトコールの基準をすべて満たしているもののみを選んだ。

対象となった、患者母集団は、医療機関の立地条件から、都心に勤務するビジネスマンの比率が高く、比較的、男性の組み入れが多い傾向にあった。また、比較的、大規模な医療機関に通われている方々であることから、中等度異常の糖尿病を有している症例が多く、必ずしも、軽症糖尿病の患者数は、多く認められなかった。組み入れ基準を厳格に運用することにより、プロトコールに適合しない患者が、数多く出てしまったこともあり、組み入れ数は、未だ十分ではないが、さらに多くの患者を組み入れる予定としている。しかしながら、比較的長期にわたって、受診する患者が多いことから、長期の追跡は、可能と考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

#### G. 研究発表 特記すべきものなし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

軽症糖尿病患者におけるインスリンの交感神経機能調査作用の検討

分担研究者：河盛 隆造 順天堂大学内科学・代謝内分泌学

研究抄録

筆者らは既にグルコスクランプによるインスリン感受性測定の際に、非侵襲的な血行動態モニタリングを行い、インスリンの直接的な血管拡張作用が末梢組織のインスリン感受性と相関することを報告している (Diabetes Res Clin Pract 2000)。今回は軽症2型糖尿病患者を対象にグルコスクランプ法とホルター心電図によるRR間隔パワースペクトル解析を行って、インスリンによる交感神経機能調節作用とその反応性に関する因子について検討した。その結果、インスリン負荷は心臓交換神経活動を明らかに亢進させること、その反応性は末梢組織のインスリン感受性とは相関しないが、血圧とは有意に相関することを認めた。インスリンによる自律神経機能と血圧調節に関する検討は糖尿病患者における高血圧の発症機序を考える上でも興味深く、今後さらにインスリンの中樞性作用とその反応性を規定する機序について検討を進めたい。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. Takagi M, Tanaka Y, Kawamori R, et al. Responsiveness of insulin-induced cardiac sympathetic nerve activation associates with blood pressure regulation in diabetics, Am J Physiol, in press
  2. Nomiya T, Tanaka Y, Kawamori R, et al. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients. Diabetologia 45:1577-1583, 2002
  3. Piao L, Tanaka Y, Kawamori R et al. Combined genotypes of ACE and NAD(P) Hoxidase p22phox associate with somatic mutation of mitochondrial DNA and carotid IMT in Japanese type 2 diabetic subjects. Curr Ther Res 63:842-852, 2002
- 
1. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。



ナテグリニドとメトフォルミン併用療法における投与順位の血糖効果作用に及ぼす影響

朝日生命成人病研究所内分泌代謝科

菊池方利、穴井元暢、迫田秀之、大西由希子、小野啓、春日広一

### A. 研究目的

ナテグリニドは超速効性のインスリン分泌促進薬であり、食後の血糖降下作用をもつ薬剤である。1) Hirschbergらは3週目のメトフォルミン投与後のナテグリニド一日投与で、Hortonらは3ヶ月の両薬併用投与で、いずれも食後血糖降下のみならず絶食時血糖降下を伴う付加効果以上の成果を認めている。2) ナテグリニドの単独投与は主として膵β細胞刺激により肝グリコーゲン分解を抑制して食後血糖を、3) メトフォルミンの単独投与はインスリン感受性増強により肝グリコーゲン分解を抑制して絶食時血糖を下降させると言われている。4) メトフォルミンによるインスリン感受性改善は3ヶ月を要し、ナテグリニドによる膵β細胞刺激は単回で発現される。

インスリン感受性を十分改善した後、初期インスリン分泌を補強する場合と連日初期インスリン分泌を刺激しながら徐々にインスリン感受性の回復を行う場合とで、作用機序に差異を生じるか否かを知る目的で下記の試験を行った。

### B. 研究方法

ナテグリニドとメトフォルミンの何れか一剤を3ヶ月間投与した後に他方の薬剤を追加してさらに3ヶ月間併用する。併用前の3ヶ月後と併用後の6ヶ月後にOGTTを行い、併用前後の血糖とインスリンパターンを比較し、低血糖の頻度を聴取した。

### B. 研究結果

2名目の2型糖尿病患者にナテグリニド1日量270mgを分3で3ヶ月先行投与した。

メトフォルミンの追加併用はナテグリニド単独投与に比してOGTTの全時点で血糖を降下させた；併用投与前の前値170mg/dlは30mg/dl降下し、120分の頂値332mg/dlを42mg/dl下げた結果、OGTT中の血糖値のピークは60分の時点まで早まった。また120分後240分までの格差が各60mg/dl、50mg/dlと最大となった。全体の降下作用はAUCの24%であった。しかしメトフォルミンの併用はナテグリニド単独投与のインスリン分泌を変えなかった。従ってメトフォルミンの作用は明らかにインスリン感受性の改善であるが、その作用は主として血糖の下降相に現れると考えられた。低血糖のエピソードは認められなかった。メトフォルミンの追加投与は緩徐にインスリン感受性低下を改善するからかもしれない。

今後は新たな患者群においてメトフォルミン先行投与を行い、本群との比較を行う予定である。

### D. 考察、E. 結論

ナテグリニド先行によるメトフォルミン併用療法は食前血糖と食後血糖のいずれをも下降させるが、低血糖頻度を増加させない可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

### G. 研究発表 特記すべきものなし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

高血圧合併2型糖尿病患者のアドレノメジュリン、酸化ストレスについて

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： 高血圧合併2型糖尿病患者において、血漿アドレノメジュリン値の上昇、酸化ストレスの亢進が認められ、両者は収縮期血圧と相関していた。さらに、血漿アドレノメジュリン値と酸化ストレスとの明かな関連が認められ、アドレノメジュリンが亢進した酸化ストレスによる血管障害に拮抗して作用している可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

アドレノメジュリンは人褐色細胞腫より分離された、著明な血管拡張因子であるが、最近、種々の臓器保護作用を有することも明らかになった。これまで我々は、2型糖尿病患者でのインスリンとアドレノメジュリンに関する研究を行ってきた。一方、酸化ストレスは高血糖、高血圧だけでなく、代謝症候群や虚血性冠動脈疾患との関連も指摘され、その原因として注目されている。これまでの血管内皮や血管平滑筋培養細胞などの検討では酸化ストレスがアドレノメジュリンの発現を上昇させるとの報告があるが、人の生体内での両者の関連は不明である。そこで、今回、高血圧合併2型糖尿病患者の血漿アドレノメジュリン値、酸化ストレスを評価し、両者の関連を検討した。

#### B. 研究方法

高血圧合併2型糖尿病患者17名を対象として、血漿アドレノメジュリン値をRIAキット (Shionogi Pharmaceuticals, Osaka, Japan) を用いて測定し、酸化ストレスは血漿遊離8-epi-PGF2 $\alpha$ 値を EIA キット (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) を用いて評価した。対照として選択した年齢、性別をマッチさせた耐糖能正常正常血Htestを用いて比較した。さらに、高血圧合併2型糖尿病患者の血漿アドレノメジュリン値、血漿遊離8-epi-PGF2 $\alpha$ 値と肥満度、血糖コントロール状態、血圧との関連、血漿アドレノメジュリン値と血漿遊離8-epi-PGF2 $\alpha$ 値の関連をSpearman's rank correlationを用いて検討した。

(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、耐糖能正常正常血圧者に比し、血漿アドレノメジュリン値、血漿遊離8-epi-PGF2 $\alpha$ 値は有意に上昇していた(それぞれ $P < 0.05$ )。高血圧合併2型糖尿病患者において、血漿アドレノメジュリン値、血漿遊離8-epi-PGF2 $\alpha$ 値は収縮期血圧と有意な正の相関を認めた(アドレノメジュリン:  $r = 0.875$ ,  $P < 0.001$ , 8-epi-PGF2 $\alpha$ :  $r = 0.540$ ,  $P < 0.05$ )。高血圧合併2型糖尿病患者の血漿アドレノメジュリン値は血漿遊離8-epi-PGF2 $\alpha$ 値と有意な正相関をしていた( $r = 0.696$ ,  $P < 0.001$ )。

#### D. 考察

今回、高血圧合併2型糖尿病患者の血漿アドレノメジュリン値が酸化ストレスと関連していることを初めて報告した。今回の結果からは原因結果を明らかにすることはできないが、これまでの基礎的検討をふまえると高血圧合併2型糖尿病患者の亢進した酸化ストレスに対しアドレノメジュリンが上昇かつその作用に拮抗した役割を果たしている可能性が考えられた。

#### E. 結論

高血圧合併2型糖尿病患者において、血漿アドレノメジュリン値の上昇、酸化ストレスの亢進が認められ、両者の有意な関連が認められた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

論文発表

1. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al.  
: Increased oxidative stress is associated with elevated plasma levels of adrenomedullin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabates Care 26, in press
2. 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. Eur J Endocrinol 147:71-75, 2002

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

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

軽症2型糖尿病における低adiponectin血症と内臓肥満、インスリン抵抗性との関連

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：軽症2型糖尿病患者において、血中adiponectin濃度と体脂肪分布、インスリン抵抗性の関連を検討した。血中adiponectin濃度は皮下脂肪よりも内臓脂肪蓄積と関連して低下し、インスリン抵抗性に独立して寄与した。2型糖尿病患者において、内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性の成因に、低adiponectin血症が関与する可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

軽症2型糖尿病における血中adiponectin濃度と体脂肪分布、インスリン抵抗性の関係を検討する。

#### B. 研究方法

血中adiponectin濃度の性差を考慮して、対象は男性2型糖尿病患者73人（年齢 $59 \pm 11$ 歳、BMI  $23.8 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 、平均 $\pm$ 標準偏差）とした。早朝空腹時に採血し、血清adiponectin、leptin濃度などを測定（RIA法）、体脂肪分布は臍レベルの腹部CT、インスリン抵抗性はHOMA-Rで評価した。

#### C. 研究結果

空腹時血糖値、HbA1c、IRIはそれぞれ $144 \pm 28 \text{ mg/dl}$ 、 $6.9 \pm 1.1\%$ 、 $7.7 \pm 4.6 \mu\text{U/ml}$ 、HOMA-Rは $2.8 \pm 1.9$ （ $0.8 \sim 9.7$ ）で、30人（40%）の患者がインスリン抵抗性（HOMA-R 2.5以上）を示した。皮下、内臓脂肪面積はそれぞれ $124 \pm 55 \text{ cm}^2$ （ $28 \sim 296$ ）、 $103 \pm 46 \text{ cm}^2$ （ $12 \sim 206$ ）で、互いに正の相関関係を認めた（ $r=0.644$ 、 $p<0.0001$ ）。血清adiponectin濃度は $12.8 \pm 7.4 \mu\text{g/ml}$ （ $2.7 \sim 35.0$ ）、leptin濃度は $4.0 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ （ $1.3 \sim 17.4$ ）であった。

単回帰分析で血清adiponectin濃度は、内臓脂肪、皮下脂肪面積、BMIと負の相関を認めたが（ $r=-0.389$ 、 $r=-0.327$ 、 $r=-0.446$ ）、重回帰分析では内臓脂肪面積の影響を強く受けた（ $F=13.3$ ）。一方、血清leptin濃度は皮下脂肪面積の影響を強く受けた（ $F=32.5$ ）。

皮下、内臓脂肪面積、BMI、血清

adiponectin、leptin濃度の中では、皮下脂肪面積と血清adiponectin濃度がそれぞれ独立してHOMA-Rに寄与した（ $F=28.3$ 、 $F=4.2$ ）。血清adiponectin濃度を除外すると、皮下、内臓脂肪面積がそれぞれ独立してHOMA-Rに寄与した（ $F=12.5$ 、 $F=4.2$ ）。

#### D. 考察

Adiponectinは脂肪細胞由来のインスリン感受性を賦与するホルモンと考えられており、肥満や2型糖尿病ではその血中濃度が低下することが知られている。体脂肪分布と血中adiponectin濃度の関係については報告が少ないが、今回の日本人男性2型糖尿病患者において、血中adiponectin濃度は皮下脂肪よりも内臓脂肪蓄積と関連して低下した。重回帰分析の結果から、内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性の成因に、低adiponectin血症が関与する可能性が示唆された。今後女性患者や耐糖能障害のない者も含めて検討する必要がある。

#### E. 結論

軽症2型糖尿病患者において、血中adiponectin濃度と体脂肪分布、インスリン抵抗性の関連を検討した。血中adiponectin濃度は皮下脂肪よりも内臓脂肪蓄積と関連して低下し、内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性に関与する可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表