

## HOMA指数によるピオグリタゾンとメトホルミンの有効性予測

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：**SU薬にてコントロール不十分な2型糖尿病患者において、HOMA指数を用いてピオグリタゾンまたはメトホルミン追加投与の効果が予測できるかどうかを検討した。全体としては両薬剤の追加投与の効果は同等であったが、HOMA-RやHOMA-βが高値の者ではピオグリタゾンが、低値の者ではメトホルミンがより有効であった。HOMA指数は、両薬剤の使い分けの指標になる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

インスリン抵抗性改善薬とされるピオグリタゾンとメトホルミンの有効性が、HOMA指数を用いて予測できるかどうかを検討する。

### B. 研究方法

対象は、SU薬にてコントロール不十分な2型糖尿病患者78人（年齢 $57 \pm 9$ 歳、BMI  $25.2 \pm 1.4$ kg/m<sup>2</sup>、HbA1c  $8.3 \pm 0.6\%$ 、平均±標準偏差）。無作為にピオグリタゾン15～30mg/日またはメトホルミン750mg/日の追加投与を行い、4ヵ月間のHbA1c低下と、投与前のHOMA指数などとの関係を検討した。

### C. 研究結果

全体としてのHbA1cの低下は、ピオグリタゾン追加群（ $-1.2 \pm 0.2\%$ ）、メトホルミン追加群（ $-1.3 \pm 0.1\%$ ）で同等であった。ピオグリタゾン追加群ではBMIの増加、血中中性脂肪の低下を認めた。ピオグリタゾン追加群のHbA1cの低下は、投与前のHOMA-R（ $r=-0.698$ ,  $P<0.0001$ ）、HOMA-β（ $r=-0.680$ ,  $P<0.0001$ ）と負の相関を認めた。メトホルミン追加群のHbA1cの低下は、投与前のHOMA-β（ $r=0.556$ ,  $P=0.0004$ ）と正の相関を認めた。重回帰分析では、ピオグリタゾン追加群のHbA1cの低下はHOMA-R（またはHOMA-β）が主な規定因子であり、メトホルミン追加群では、HOMA-βに加えて空腹時血糖高値が規定因子として選択された。またHOMA-R（ $\geq 4$ ）またはHOMA-β（ $\geq 40\%$ ）

が高値の者ではピオグリタゾン追加投与の効果が優れ、低値の者ではメトホルミン追加投与の効果が優れていた。

### D. 考察

ピオグリタゾンは、インスリン抵抗性が強く、内因性インスリン分泌が保持された者で高い有効性を示したが、これはピオグリタゾンの末梢組織に対するインスリン感受性増強作用によると考えられた。一方メトホルミンは、インスリン分泌が低下し、空腹時血糖が上昇した者で高い有効性を示した。メトホルミンの主な作用機序は肝糖放出抑制と考えられるが、AMP-kinase活性化などインスリン非依存性の作用も重要な役割を果たしていると考えられた。

### E. 結論

インスリン抵抗性改善薬とされるピオグリタゾンとメトホルミンは異なった性格を有し、有効である症例の背景は異なる。HOMA指数は、臨床的に両薬剤の使い分けの参考になる可能性がある。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

Okumura, T., Taniguchi, A., Nagasaka, S., Sakai, M., Fukushima, M., Kuroe, A., Yoshii, S., Nakamura, T., Ogura, M., Atarashi, T., Nishida, S., Nakai, Y.: Relationship of regional adiposity to serum leptin level in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*

Metab. 29: 15-18, 2003.

Taniguchi, A., Nishimura, F., Murayama, Y., Nagasaka, S., Fukushima, M., Sakai, M., Yoshii, S., Kuroe, A., Suzuki, H., Iwamoto, Y., Soga, Y., Okumura, T., Ogura, M., Yamada, Y., Seino, Y., Nakai, Y.: Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 52: 142-145, 2003.

Yatagai, T., Nishida, Y., Nagasaka, S., Nakamura, T., Tokuyama, K., Shindo, M., Tanaka, H., Ishibashi, S.: Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. Endocrine J. 50: 233-238, 2003.

Nakamura, T., Nagasaka, S., Kusaka, I., Yatagai, T., Yang, J., Ishibashi, S.: HLA-DR-DQ haplotype in rapid-onset type 1 diabetes in Japanese. Diabetes Care 26: 1640-1641, 2003.

Nagasaka, S., Taniguchi, A., Aiso, Y., Yatagai, T., Nakamura, T., Nakai, Y., Fukushima, M., Kuroe, A., Ishibashi, S.: Effect of glimepiride on serum adiponectin level in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 2215-2216, 2003.

Yatagai, T., Nagasaka, S., Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakamura, T., Kuroe, A.,

Nakai, Y., Ishibashi, S.: Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 52: 1274-1278, 2003.

Taniguchi, A., Fukushima, M., Seino, Y., Sakai, M., Yoshii, S., Nagasaka, S., Yamauchi, I., Okumura, T., Nin, K., Tokuyama, K., Yamadori, N., Ogura, M., Kuroe, A., Nakai, Y.: Platelet count is independently associated with insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 52: 1246-1249, 2003.

Nagasaka, S., Taniguchi, A., Aiso, Y., Yatagai, T., Nakamura, T., Nakai, Y., Fukushima, M., Kuroe, A., Ishibashi, S.: Glimepiride and serum adiponectin level in type 2 diabetic subjects. Response to Yoshioka, Yoshida, and Yoshikawa. Diabetes Care 26: 3361, 2003.

Ogura, M., Kusaka, I., Nagasaka, S., Yatagai, T., Shinozaki, S., Itabashi, N., Nakamura, T., Yokoyama, M., Ishikawa, S., Ishibashi, S.: Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and diabetes mellitus in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Endocrine J. 50: 715-721, 2003.

H. 知的財産の出願・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：野田光彦（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）

研究協力者：山下茂雄（国家公務員共済組合連合会虎の門病院内分泌代謝科）

**研究要旨：**虎の門病院を受診している心血管病危険因子を有する約350人をエンロールし、経過を追っている。対象者の多くは、糖尿病を含む耐糖能異常を有し、糖代謝異常のほかにも、脂質代謝異常や高血圧、肥満等の動脈硬化性疾患の危険因子を有する者が多い傾向にあった。また、喫煙などの生活習慣に関する情報も取得している。

### A. 研究目的

わが国における糖尿病の有病率・罹患率は増大しており、今後予想される糖尿病合併症の増加は大きな問題である。これを抑制するために、軽症の段階から早期に介入し血糖値を適切にコントロールすることは重要と考えられる。本研究は、このような、軽症糖尿病に対する早期介入による手法についてのわが国におけるエビデンスの確立を目指すものである。

### B. 研究方法

軽症糖尿病症例に対し、プロトコールに従い、症例を選択し、薬物療法、非薬物療法によって介入する。

### C. 研究結果

本年度は、エンロールした約350人に対し、1年後の調査を行い、多施設共同の解析に供した。

### D. 考察

対象者の多くは、糖尿病を含む耐糖能異常を有し、糖代謝異常のほかにも、脂質代謝異常や高血圧、肥満等の動脈硬化性疾患の危険因子を有する者が多い傾向にあった。

### E. 結論

虎の門病院内分泌代謝科に通院中の患者は長期フォローアップ中のものが多く、今後、過去のデータと併せて、動脈硬化性病変の危険因子についても明らかにできる可能性がある。

### F. 研究発表

特記すべきものなし。

### G. 知的所有権の取得状況

特記すべきものなし。

### H. 健康危険情報

特になし。

## 糖尿病発症のinitial stageの病態解析

分担研究者：橋爪潔志 信州大学加齢総合診療科 教授

研究協力者：信州大学 教授 相澤 徹

**研究要旨：**日本人では正常血糖の範囲での血糖上昇、および正常から境界型高血糖への移行の段階において、血糖上昇にはβ細胞機能低下がもっとも強く関連していた。一方、インスリン感受性低下、加齢および体重増加も独立して血糖上昇に関連していた。

### A. 研究目的

一般人口での血糖上昇に関連している因子の系統的な探索。

### B. 研究方法

検診受診者504名（男女比 347/157、年齢  $53 \pm 11$  歳）に75gOGTTを実施し、血糖値、血清インスリン値を測定した。既に糖尿病の診断を受けている者と消化管手術の既往のある者は除いた。空腹時血糖値（FPG）および糖負荷後2時間血糖値（2hPG）を目的変数、β細胞機能の指標（インスリノジェニックインデックス、I. I.、 $\delta IRI_{0-30} / \delta PG_{0-30}$ ）、インスリン感受性の指標（Quantitative Insulin Sensitivity Check Index、QUICKI、 $1 / [\log FIRI + \log FPG]$ ）、年齢、体格指数（BMI、 $kg/m^2$ ）を独立変数として単変量解析および多変量解析を行った。

### C. 研究成果

#### 1. 単変量解析

FPG高値はI. I. 低値、QUICKI低値、高年齢、BMI高値とそれぞれ有意に相関していた。また2hPG高値もI. I. 低値、QUICKI低値、高年齢、BMI高値と有意に相関していた。FPG高値、2hPG高値の両者ともI. I. 低値との関連が最も強かった。また、I. I. 低値、QUICKI低値、高年齢、BMI高値にともなう2hPGの変化（上昇）はFPGの変化（上昇）より明らかに大きく、FPG上昇に比べて2hPG上昇が起こりやすい傾向があることが判明した。

#### 2. 多変量解析

FPGを従属変数とした多重回帰ではI. I. 低

値、QUICKI低値、高年齢、BMI高値の全てが独立してFPG高値と有意に関連していた。回帰式は $FPG = 110 + (0.124 \cdot \text{age}) + (0.544 \cdot \text{BMI}) - (21.6 \cdot \log I. I.) - (96.8 \cdot \text{QUICKI})$  ( $r^2=0.442$ )。関連の強さはI. I. 低値が最も強く（標準偏回帰係数が大きい）、

ついでQUICKI低値、高年齢とBMI高値はかなり弱い関連であった。2hPGを従属変数とした多重回帰でも同様に4変量全てが独立して血糖上昇と関連していたが、ここではI. I. 低値が飛び抜けて強い相関を示した（標準偏回帰係数が際立って大きい）。回帰式は $2hPG = 101 + (0.701 \cdot \text{age}) + (2.57 \cdot \text{BMI}) - (73.9 \cdot \log I. I.) - (245.0 \cdot \text{QUICKI})$  ( $r^2=0.482$ )。

#### 3. 正常耐糖能の個体のみを選択した解析

検診受診者の中には（糖尿病と診断されていなかったが）糖尿病域の血糖値を示す者や境界型高血糖の個体が混在している。そこで、検診受診者の中から耐糖能が正常（FPGも2hPGも正常範囲）の個体のみを抽出して同様の解析を行った。この群の解析でも質的には検診受診者全体を対象とした場合と同様の結果が得られた。

### D. 考察

糖尿病発症過程でまず正常耐糖能の範囲での血糖の上昇が起こり、ついで境界型高血糖への移行が起こり、最後に境界型高血糖から糖尿病型の高血糖への移行が起こる。これまでの研究で日本人では境界型高血糖から糖尿病域高血糖への移行にβ細胞機能の低下があることが危険因子であることが報告されているが、それ以前の段階（正常

血糖の範囲での血糖上昇および境界型高血糖の発症)での危険因子の系統的探索はなかった。我々のデータはこうした初期の段階でも $\beta$ 細胞障害が重要な役割を果たしていることを強く示唆している。本研究は断面調査であるため、原因と結果を区別することができず、 $\beta$ 細胞障害 $\Rightarrow$ 血糖上昇なのか、血糖上昇 $\Rightarrow$  $\beta$ 細胞障害なのか、または $\beta$ 細胞障害 $\Leftrightarrow$ 血糖上昇なのか、が判然としない。我々は、境界型高血糖の発症以前の段階から、既に $\beta$ 細胞障害 $\Leftrightarrow$ 血糖上昇という悪循環が起こっていると推定する。糖尿病発症過程の初期ほど、血糖上昇は固定したものでなく、逆行性の変化(血糖値の低下)が起こる個体も少なくないと予想される。今後はlongitudinal studyによる解析が必要である。

#### E. 結論

日本人では糖尿病発症初期(正常範囲での血糖上昇や境界型高血糖の発症)から $\beta$ 細胞障害がきわめて大きな役割を果たしている可能性が高い。

#### F. 健康危険情報

糖尿病の予防に $\beta$ 細胞庇護が重要と考えられる。

#### G. 研究成果発表

Katakura M, Komatsu M, Sato Y, Hashizume K, Aizawa T: Primacy of  $\beta$  cell dysfunction in the development of hyperglycemia: a study in the Japanese general population. *Metabolism*, in press.

## 糖負荷後インスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果の減量に伴う変化 —連日ブドウ糖負荷試験による検討—

分担研究者：森 豊 国立療養所東宇都宮病院 内科医長

**研究要旨：**肥満患者を対象に連日75gOGTT〔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投与OGTT〕を減量前と減量後において行い、ナテグリニドに対する糖負荷後インスリン分泌の反応性を減量前後で比較検討した。この結果、ナテグリニドに対する糖負荷後のインスリン分泌は、減量に伴い大きく変化したが、これは減量により初期インスリン分泌が改善してナテグリニドに対するインスリン分泌の反応性が増強したことに加え、肝臓でのインスリン・クリアランスが上昇したことも関与していると考えられた。

### A. 研究目的

我々は、軽症2型糖尿病症例に対して連日75gブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、ナテグリニド投与時と非投与時の $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分の差である $\Delta$ ( $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分)を指標としてナテグリニドのHigh responderとLow responderの背景因子を解析した結果、High responderは、Low responderと比較して、有意に罹病期間が短く、非投与時の $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分、HOMA- $\beta$  cellが高値であった。この成績からナテグリニドのインスリン分泌促進作用は、その症例のインスリン分泌能により大きく異なることが推察された。そこで、本研究では、インスリン抵抗性や初期インスリン分泌の変化がナテグリニドのインスリン分泌促進作用にどのような影響を及ぼすのかを検討する目的で、肥満患者を対象に糖負荷後のインスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果を減量前後で比較した。

### B. 研究方法

対象は、医学的に減量を必要として入院した肥満患者9名(男/女:5/4)で、年齢は $47.3 \pm 15.0$ 歳、BMIは $30.1 \pm 0.5$ である。過去に糖尿病の薬物療法を行ったことのある症例や空腹時血糖が $140\text{mg/dl}$ 以上の症例は除外した。入院時において第1日目にブドウ糖75gのみを負荷したナテグリニド非投与OGTT、第2日目にナテグリニド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日目の非投与OGTTにおける対象症例のADAの診断基準(1997)による耐糖能の内訳は、正常型2名、IGT 4名、DM 3名であった。さらに、4-8週間のフォーミュラー食を用いたVery low calorie diet(420kcal/日)と運動療法(午前、午後各1時間づつの有酸素運動と30分間の筋肉トレーニング)により減量を行った後、1200kcal/日から1600kcal/日の食事療法に戻して1週間経過した時点で、再度、同様の試験を行い減量前と比較検討した。糖負荷前、糖負荷後15分、30分、60分、90分、120分、180分に肘静脈から採血し、血糖値、血清インスリン値、C-ペプチド値、遊離脂肪酸値を測定、減量前、減量後において、それぞれナテグリニド非投与時と投与時で比較検討した。

### C. 研究結果

減量前後の比較では、BMIの有意な低下に伴い、内臓脂肪面積は有意に低下し、骨格筋CT値、肝臓CT値は有意に増加、HOMA-Rは有意に低下した。

減量前における糖負荷後血糖値に及ぼすナテグリニドの急性効果について、ナテグリニド投与により糖負荷後の血糖値は有意差はないものの全体的に低下傾向を認め、血糖曲線下面積は有意に低下した。一方、インスリン分泌に関しては、ナテグリニド投与により $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分

は有意に増加し、糖負荷後120分のインスリン値も有意に高値を示したが、インスリン分泌動態には大きな変化を認めなかった。また、 $\Delta$ インスリン15分/ $\Delta$ 血糖15分、インスリン曲線下総面積、C-ペプチド曲線下総面積、遊離脂肪酸は、いずれもナテグリニド投与による有意な変化を認めなかった。

減量後における非投与OGTTの成績では、減量前の非投与OGTTと比較して、糖負荷前、糖負荷後15分、30分、60分の血糖値は有意に低下しており、インスリン分泌に関しては、糖負荷前インスリン値、C-ペプチド値は有意に低下、 $\Delta$ インスリン15分/ $\Delta$ 血糖15分、 $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分は有意差はないものの増加傾向を示した。

減量後に行ったナテグリニド投与OGTTの成績では、血糖値に関しては糖負荷後90分、120分血糖値の有意な低下とともに、血糖曲線下面積が有意に低下した。一方、インスリン分泌に関しては、ナテグリニド投与により $\Delta$ インスリン15分/ $\Delta$ 血糖15分、 $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分は有意に増加し、糖負荷後のインスリン分泌の頂値が120分から60分に早まるのが観察された。インスリン曲線下面積について、ナテグリニド投与により0-180分の総面積は増加傾向を示したが、その増加は0-90分のインスリン分泌の増加によるものであり、90-180分のインスリン分泌はむしろ減少していた。また、ナテグリニド投与により糖負荷後15分、30分、60分のC-ペプチド値、C-ペプチド曲線下面積は有意に増加し、糖負荷後15分、30分、60分、90分、120分の遊離脂肪酸値、遊離脂肪酸曲線下面積は有意に低下した。

#### D. 考察

今回の検討では、減量前において、ナテグリニドにより $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分は有意に増加したが、インスリン分泌動態には大きな変化は観察されなかった。これに対し、減量によりインスリン抵抗性が是正され、膵 $\beta$ 細胞負荷が軽減された状況下では、 $\Delta$ インスリン30分/ $\Delta$ 血糖30分がナテグリニド投与により有意に増加すると共に糖負荷後のインスリン分泌の頂値が早まるのが観察された。すなわち、糖負荷後

のインスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果は、その個体の初期インスリン分泌やインスリン抵抗性により大きく影響を受けるものと推察された。

減量に伴うナテグリニド急性投与によるインスリン分泌動態の変化について、減量によりナテグリニドのインスリン分泌促進作用は増強されたものの、内臓脂肪が減少し門脈血中の遊離脂肪酸が低下したため、肝臓でのインスリン・クリアランスは上昇（肝臓でのインスリンの取り込みが増加）したものと推察された。すなわち、ナテグリニドのインスリン分泌促進作用が観察される糖負荷後60分までは、ナテグリニドによるインスリン分泌の増加が、減量に伴う肝臓でのインスリン・クリアランスの上昇を上回るため、末梢血でインスリン値の上昇が認められたのに対し、ナテグリニドの作用が消失する60分以降は逆に、肝臓でのインスリン取り込みの増加の方が上回り、末梢血のインスリン値はむしろ減少したのではないかと推察された。

以上、ナテグリニドに対する糖負荷後インスリン分泌の反応性は、減量に伴い大きく変化することが示されたが、これは減量によりインスリン抵抗性が是正され、膵 $\beta$ 細胞負荷が軽減されたことにより初期インスリン分泌が改善して、ナテグリニドに対するインスリン分泌の反応性が増強したことに加え、内臓脂肪の減少により門脈血中の遊離脂肪酸が低下して肝臓内中性脂肪も減少し、肝臓でのインスリン・クリアランスが上昇したことも関与しているものと考えられた。

#### E. 結論

ナテグリニドに対する糖負荷後インスリン分泌の反応性は、減量に伴い大きく変化することが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, Tajima N.: Subcutaneous fat accumulation and

thiazolidinedione derivatives: Sex differences and their relation to glycemic control. *Jikeikai Med J* 50: 85-91, 2003

2. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, Hayakawa K, Tokutake Y, Akahane S, Tajima N.: Effects of long-term bezafibrate treatment on body fat accumulation and tissue triglyceride content in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats: Its relation to the expression of Uncoupling Protein 3 mRNA. *Jikeikai Med J* 50: 75-83, 2003

3. Mori Y, Komiya H, Tajima N. Effect of nateglinide on early insulin response after sucrose loading in OLETF rats. *Jikeikai Med J* 50: 93-97, 2003

4. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, Tajima N. Effect of pioglitazone on body fat and intramuscular fat accumulation in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats: Its Relation to the expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  mRNA. *Jikeikai Med J* 50: 93-97, 2003

5. Mori Y, Kitahara Y, Miura K, Mine T, Matsuura K, Tajima N. Differences in insulin secretion in portal blood after administration of glimepiride and glibenclamide: a study in OLETF rats. *Jikeikai Med J* 50: 173-177, 2003

6. Mori Y, Tokutake Y, Hayakawa K, Matsuzawa A, Nagasawa T, Nakano R, Kuroda J, Akahane S, Tajima N. Antiobesity and antidiabetic effects of CL316,243, a specific  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist, in OLETF rats. *Jikeikai Med J* 50: 179-187, 2003

7. Mori Y, Nobukata H, Harada T, Kasahara T, Tajima N. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ester improves blood coagulation abnormalities and dysfunction of vascular endothelial cell in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats. *Endocr J* 50: 603-611, 2003

8. Mori Y, Ishii H, Hikita M, Tajima N.

Clinical characteristics of nateglinide response as assessed by insulinogenic indices: preliminary study to determine an optimal indication for nateglinide. *Adv Ther* 20: 352-359, 2003

9. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, Tajima N. Comparison of the effects of glimepiride and glibenclamide on adipose tissue tumour necrosis factor- $\alpha$  mRNA expression and cellularity. *Diab Obes and Metab* 6: 28-34, 2004

10. Mori Y, Kitahara Y, Miura K, Tajima N. Comparison of voglibose and nateglinide for their acute effects on insulin secretion and free fatty acid levels in OLETF rats portal blood after sucrose loading. *Endocrine* 23: in press, 2004

11. Mori Y, Takeda H, Akahane S, Tajima N. Antilipolytic action of insulin on adipocytes in OLETF rats: Differences in sensitivity according to adipose tissue site and in age-related changes. *Jikeikai Med J* 51: in press, 2004

12. Mori Y, Kitahara Y, Miura K, Mine T, Tajima N. Role of early insulin secretion in postglucose-loading hyperglycaemia and postfat-loading hyperlipidaemia: comparing nateglinide and glibenclamide for acute effects on insulin secretion in OLETF rats. *Diab Obes and Metab* 6: in press, 2004

13. Mori Y, Mamori S, Tajima N. Weight loss-associated changes in acute effects of nateglinide on insulin secretion after glucose loading: Results of glucose loading on two consecutive days. *Diab Obes and Metab* 6: in press, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



## ピオグリタゾン長期投与後の有害事象について

分担研究者：山田和範 国立京都病院 内科医長

研究協力者：山本靖子 国立京都病院 薬剤師

**研究要旨：**ピオグリタゾンを12週間以上服用した症例について有害事象の発現率、時期について比較検討した。

### A. 研究目的

2型糖尿病の成因は「インスリン分泌障害」と「インスリン抵抗性」である。今回インスリン抵抗性改善薬として臨床使用されているチアゾリジン誘導体・ピオグリタゾン(PIO)について長期投与後の有害事象とその発現時期について調査した。

### B. 研究方法

2000年4月から2003年の間にPIOを12週間以上続けて服用した2型糖尿病患者167名（男性74名、女性93名、平均60.8±歳11.5、BMI23.6±3.7、HbA1c8.1±1.4、平均投与期間444.0±314日）を対象に性差、有害事象の発現時期について比較を行った。

### C. 研究結果

1. 男女別有害事象では男性の20.8%（15mg10名、30mg5名）、女性の51.7%（15mg34名、30mg14名）に何らかの有害事象が発現し女性の方に多く起こる傾向があった。有害事象の内訳は(Fig1)に示すとおりであるが、男女とも浮腫がもっとも多く、男性の9.5%（7名）、女性の37.6%（35名）に発現し、以下低血糖、発疹、肝機能障害などであった。また浮腫以外の原因と思われる体重増加が79例中の女性30.4%（24名）、男性7.6%（6名）に認められた。

2. 浮腫の発現時期は投与初期だけではなく、12ヶ月以降も起こる傾向がみられた。(Fig2) 浮腫発現後の経過は経過観察

15名（男性2名、女性13名）、中止12名（男性2名、女性10名）、減量11名（男性2名、女性9名）、隔日投与に変更4名（男性1名、女性3名）、利尿剤の併用2名（女性2名）であった。

3. 浮腫以外の原因と思われる体重増加量の程度について体重の確認できた79例（男性19名、女性60名）をグラフに示した。(Fig3) 投与期間中3kg以上の体重増加を認めた例は男性9名、女性24名であった。

### D. 考察 E. 結論

浮腫、体重増加などの有害事象は女性に多く、12ヶ月以上服用し無症状であった患者にも突然起こる傾向がみられた。浮腫が出現した場合、利尿剤を併用し継続できた症例もあったが、PIOの投与中止後も浮腫が持続する例も認められ観察が必要である。またトログリタゾンにみられたような重篤な肝障害は認められなかった。

### F. 健康危険情報

今回ピオグリタゾンを長期投与された症例の有害事象において、浮腫が最も多くみられ、注意が必要である。

### G. 研究発表

山本靖子、山田和範 他第58回国立病院療養所総合医学会、2003年

### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

