

図1 BG薬の作用機序

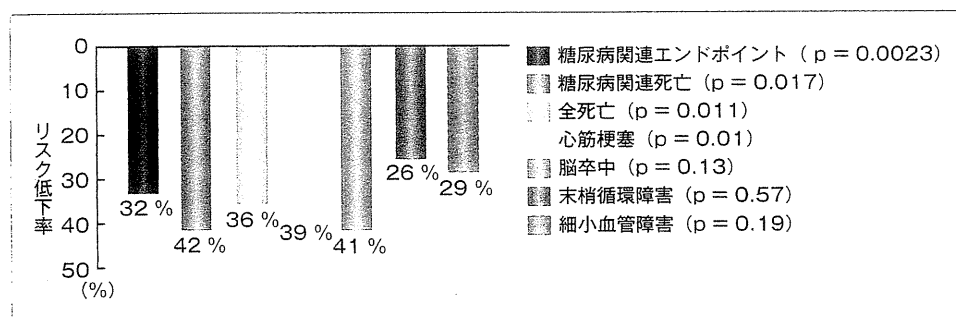


図2 BG薬による血管合併症の減少(文献22改変)
糖尿病関連エンドポイント：突然死、高血糖・低血糖による死亡、心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中、腎不全、足趾切断、硝子体出血、光凝固術、一眼失明、白内障摘出
糖尿病関連死亡：心筋梗塞、脳卒中、末梢血管障害、腎不全、高血糖・低血糖による死亡と突然死

れていない。2型糖尿病患者における単剤治療として、他剤と効果を比較するプロトコールにおいても、DPP-4阻害薬はBG薬やTZD薬と同様の効果が示されている。

DPP-4阻害薬と他剤の併用治療

メトホルミンとの併用¹⁶⁻²¹⁾

BG薬の糖代謝改善機序には、肝の糖新生の抑制、肝での脂肪酸の酸化促進、骨格筋の糖取り込みの増強、消化管の糖吸収阻害、遊離脂肪酸の低下などが含まれる(図1)。一方その副作用には、もともと糖尿病ではインスリン作用不足状態であり、PDHの活性低下によりピルビン酸、乳酸がたまりやすい状態に加えて、BG薬がミトコンドリア膜に結合し、好氣的解糖を抑制する機序を持つことにより、乳酸産生過多傾向になることがある。さらに、筋肉からの糖新生基質としての乳酸利用の低下が加わるため、重篤な副作用である乳酸アシドーシスが起

こるのである。SU薬とは作用機序が異なるため、BG薬は治療上、非常に重要な薬だったが、1970年代初頭に、BG薬のひとつである脂溶性の強いフェンホルミンの服用者に乳酸アシドーシスによる死亡例が多く報告されたため、BG薬は米国で発売中止に追い込まれた。

しかしその後、英国で大規模に展開されたUKPDSにおいて、新たに診断された肥満糖尿病患者(HbA1c〔NGSP値〕7.1～7.3%)を食事、運動療法群、メトホルミン群、SU薬、あるいはインスリン群に分けて平均約10年追跡し、合併症のリスクを検討したところ、メトホルミン群では食事、運動療法群に対して、糖尿病関連エンドポイントが32%、糖尿病関連死が42%、全死亡が36%、心筋梗塞が39%有意に減少した。また血糖降下が同等であったSU薬、あるいはインスリン群と比べても、糖尿病関連エンドポイント、全死亡、全血管障害が、統計学的有意差はないながらも少なかった(図2)。これらはメトホルミンによる大

血管症発症進展の抑制効果と考えられ、上述の種々の効果や抗酸化ストレス効果の関与が考えられるが、このスタディにより、メトホルミンの存在意義は大きく見直されることとなった²²⁾。メトホルミンは、糖尿病に合併することが多い脂質異常症や高血圧、脂肪肝などへの適応も広く、さらに体重増加も認められておらず、低血糖も作用機序上、きわめて少ない。メトホルミンの長期投与時に、ビタミンB₁₂や葉酸の吸収低下、およびホモシステイン酸の増加が指摘されているが、現時点で臨床上の問題になるとはいわれていない。

またインクレチンとの関連では、メトホルミンが食欲を低下させることはよく知られていたが、GLP-1の食後レベルが有意に上昇したとの報告がある。食欲抑制作用を持つインクレチンであるGLP-1増加の作用機序として、GLP-1を分解する酵素であるDPP-4の作用を阻害することや、分泌そのものを促進する可能性が示唆されている²³⁾。さらに最近、メトホルミンは、腸管でのASBTを阻害して、腸内胆汁酸を増加させることが報告され、胆汁酸は、TGR5を介して、GLP-1、PYYなどの分泌を促進することも報告された²⁴⁾。またメトホルミンは、食欲亢進をもたらすグレリンに対して、食後のレベル低下を遷延させるとも報告されている²⁵⁾。

以上より、BG薬との併用療法は、まさにお互いの長所の相加・相乗作用が期待される。ビルダグリプチン、シタグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチンのいずれも、コントロール不良の患者におけるメトホルミンとの併用について大規模なスタディが行われ、そのすべてで有効性および有意なHbA_{1c}改善効果が認められた。

TZD薬との併用²⁶⁾

TZDは、糖脂質代謝関連酵素のPPAR- γ 反応領域(PRE)を介した直接制御と、脂肪の分化、分布の変化による脂肪由来の分泌蛋白(アディポカイン)を介する間接作用により、血糖値を始めとする代謝マーカーの改善効果を示す。体重増加やそれに伴うインスリン分泌負担の恐れ

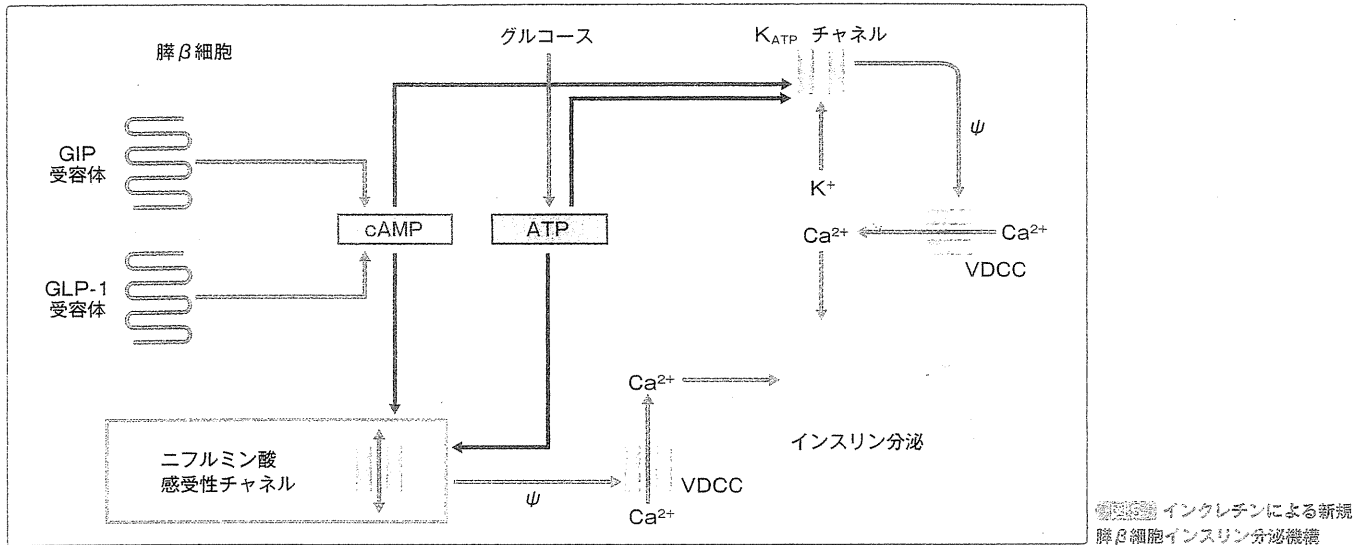
はあるが、DPP-4阻害薬とチアゾリジン系薬とを併用したスタディにおいても、血糖コントロールの改善が認められている。マウスでのアログリプチンとの併用の成績では、アログリプチン単独では血糖改善効果が認められなかったものの、ピオグリタゾンとの併用では、体重増加にも起因すると思われるインスリン分泌の4倍程度の増加、グルカゴンの40%減少がみられた。また、アディポネクチンの分泌も促進され、糖、脂質代謝に関しては、50~80%の改善効果があった。さらに、膵臓発生、分化に重要な役割を持つ転写因子pdx-1やインスリンの転写促進も認められた²⁷⁾。以上より、この2剤の併用によっても、膵 β 細胞の機能を保護しながら糖代謝の改善を図りうることが証明された。

SU薬との併用²⁸⁾

グルコース代謝によってK_{ATP}チャネルが閉鎖して始まるインスリン分泌惹起経路を補完するものとして、インクレチンによるcAMPを起点としたインスリン分泌増強経路が存在する(図1)。そのため、高血糖状態では、K_{ATP}チャネル閉鎖を直接惹起するSU薬との併用は相補的であり、有効であることがもともと想定されていた。実際DPP-4阻害薬とSU薬を併用するスタディでは、血糖コントロールの改善作用が認められている。

しかし、市販開始後、2次無効により高用量のSU薬を使用している場合に、低血糖が高頻度に認められた。これは、SU薬の2次無効でK_{ATP}チャネルが閉じなくなったり、閉じてカルシウムチャネルの活性化が足りないときでも、GLP-1がcAMPを増加させ、K_{ATP}チャネルを閉鎖させたり、VDCCを活性化させたり、インスリン顆粒の放出ステップそのものを活性化するからかもしれない。このため、DPP-4阻害薬の単独使用では認められない低血糖が、SU薬の働きを強めることによって、発生することになったと考えられる。

したがって、これらDPP-4阻害薬とSU薬の2剤を併用する場合は、SU薬を適切に減量することが重要である。



また、K_{ATP} チャンネル以外のニフルミン酸感受性のクロライドチャンネル (Cl_{ns1a} など) が、食事により漸増するグルコース濃度反応性のインスリン分泌促進に重要な役割を果たしており、これにGLP-1が深くかかわっていることも最近報告されている²⁹⁾ (図5)。

低血糖に関しては、日本糖尿病学会ではインクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会を立ち上げ、重篤な低血糖を起こすケースには、1) 高齢者、2) 軽度腎機能低下、3) SU薬の高用量内服、4) SU薬ベースで他剤併用、5) シタグリプチン内服追加後早期に低血糖が出現、などの特徴があることが報告された。以下に、勧告のうち DPP-4 阻害薬に関する部分を記す。

「SU薬ベースで治療中の患者でシタグリプチン・ビルダグリプチンを追加投与する場合、SU薬は減量が望ましい。SU薬・BG薬の併用にシタグリプチンを追加投与する場合は一層の注意を要する (ビルダグリプチンは、SU薬以外との併用は認められていない)。とくに高齢者 (65歳以上)、軽度腎機能低下者 (Cr 1.0 mg/dl 以上)、あるいは両者が併存する場合、シタグリプチン・ビルダグリプチン追加の際にSU薬の減量を必須とする。グリメピリド (アマリール[®]) 2 mg/日を超えて使用している患者は、2 mg/日以下に減量する。グリベンクラミド (オイグルコン[®]、ダオニール[®]) 1.25 mg/日を超えて使用している患者は 1.25 mg/日以下に減量する。グリクラジド (グリミクロン[®]) 40 mg/日を超えて

使用している患者は、40 mg/日以下に減量する。シタグリプチン・ビルダグリプチン併用後、血糖コントロールが不十分な場合は、必要に応じてSU薬を増量し、低血糖の発現がみられれば、SU薬をさらに減量する。もともとSU薬が上述の量以下で治療されていて、血糖コントロールが不十分な場合は、そのまま投与したうえでシタグリプチン・ビルダグリプチンを併用し、血糖の改善がみられれば、必要に応じてSU薬を減量する。アログリプチンはSU薬との併用は適応となっていないが、同じDPP-4阻害薬であり、上述の点を十分考慮して使用する」となっている。

インスリンとの併用³⁰⁾

DPP-4 阻害薬は、インスリン治療中の2型糖尿病患者に併用した場合も有効である。低血糖を惹起する可能性の高い超速効型や速効型のインスリン量を、グルカゴン抑制作用もあり、食後血糖降下作用の優れたDPP-4阻害薬併用により減量できれば、低血糖のリスクを減少させられる可能性がある。

メトホルミン+SU薬またはTZD薬との併用³¹⁾

DPP-4阻害薬を含む、3剤併用した場合のスタディも行われている。少なくとも6ヵ月間のスタディにおいては、血糖コントロールの有効な改善効果がみられている。HbA1cは平均0.6～1%改善し、HbA1cが高い場合ほど効果が高い。

日本人では、シタグリプチン単独療法12週でHbA1cが1.1%減少したのに対して、欧米人では18週で0.79%と、日本人でより強い血糖降下作用が認められている^{12,14)}。したがって単独投与の場合、血糖降下作用の強さから考えて、DPP-4阻害薬はHbA1c (JDS値)が8%以下のあまり高値を示さない患者に使い、6.5%未満という治療目標の達成を目指すのが適切と考えられる。経口薬のDPP-4阻害薬は、メトホルミンとのコスト差の問題さえクリアできれば、日常診療で軽症糖尿病の第1選択薬になる可能性がある。また追加薬としても、メトホルミン、ピオグリタゾン、SU薬のいずれとも、DPP-4阻害薬との併用で12週で血糖降下が認められている。しかし、上述したように、SU薬との併用は低血糖を起しやすいため、また、食事が不規則で、SU薬では低血糖を起しやすくなるような軽症糖尿病患者では、毎食前のグリニド薬の代わりに、1回/日の服用で済むDPP-4阻害薬を使用すれば、コンプライアンスの向上も期待できる。ピオグリタゾン、SU薬など肥満を惹起しやすい薬との組み合わせのときには、活性化されたグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド (glucose-dependent insulintropic polypeptide; GIP) が関与している可能性も考慮しなければならない。

α-GIとの併用

通常、経口摂取された糖質は、唾液や腸液中のα-アミラーゼにより二糖類にまで分解され、さらに小腸粘膜の上皮細胞に存在するα-グルコシダーゼによって単糖類(グルコース、果糖)に分解されて絨毛上皮から吸収される。

アカルボースは、α-アミラーゼとα-グルコシダーゼの双方に対して阻害効果を有するため、最も阻害活性が強いという特徴がある。一方、α-グルコシダーゼのみに阻害効果があり、消化器症状の軽減が考慮されたボグリボースは比較的穏やかな作用を呈するため、初期投与には適している一方で、薬効としては不十分な場合もある。

ミグリトールは、腸管上部で約半分が未変化体で吸収されるという特徴がある。したがって、腸管内でのα-グ

ルコシダーゼ阻害作用に加えて、他の2剤にない効果も期待できる。実際、虚血心筋中のグリコーゲン分解の抑制による乳酸蓄積の抑制による心筋保護作用が認められている³²⁾。したがって、ミグリトールでは、食後血糖の改善効果、GLP-1分泌の亢進効果、心筋への直接効果の少なくとも3効果の協調で、心筋保護作用を発揮する可能性が考えられている。

2型糖尿病は、心血管病リスクの重要なリスク因子であるが、境界型の耐糖能異常の段階からすでにハイリスクであることが知られている。食後高血糖のみられる人では、空腹時の血糖値はそれほど高くなくとも、食後に急激に高くなるパターンが多い(グルコーススパイク)。インスリン追加分泌の遅延と過反応も関与するが、食後の血糖値の急峻な変動が食事のたびに繰り返され、その結果、恒常的に高血糖が続く場合よりも血管内皮細胞がダメージを受けやすくなるという考えがある³³⁾。高血糖状態は血小板の凝集能を亢進するため、血栓傾向も心血管イベントを促進することになる。α-GIはこれらを抑制することが知られており(図1)、日本でも、耐糖能異常において、2型糖尿病の発症抑制を目的にα-GIを使用することが保険適用となった(ボグリボース0.2mg使用に限る)。従来は治療目的にのみ保険給付が認められていたが、疾病予防にも対象となったことの意義は大きい。

α-GIとインクレチン効果

通常では、糖質は分解されて上部小腸から主として吸収されるため、インクレチンホルモンはGIPが主体となる。しかし糖尿病では、まだ詳細は明らかではないが、上部小腸のGIPのインクレチン作用は不十分であることが知られる。したがって、下部小腸のGLP-1を活用することができれば、食後血糖値の改善は効果的である。α-GIは糖質の分解を阻害することで腸管内の吸

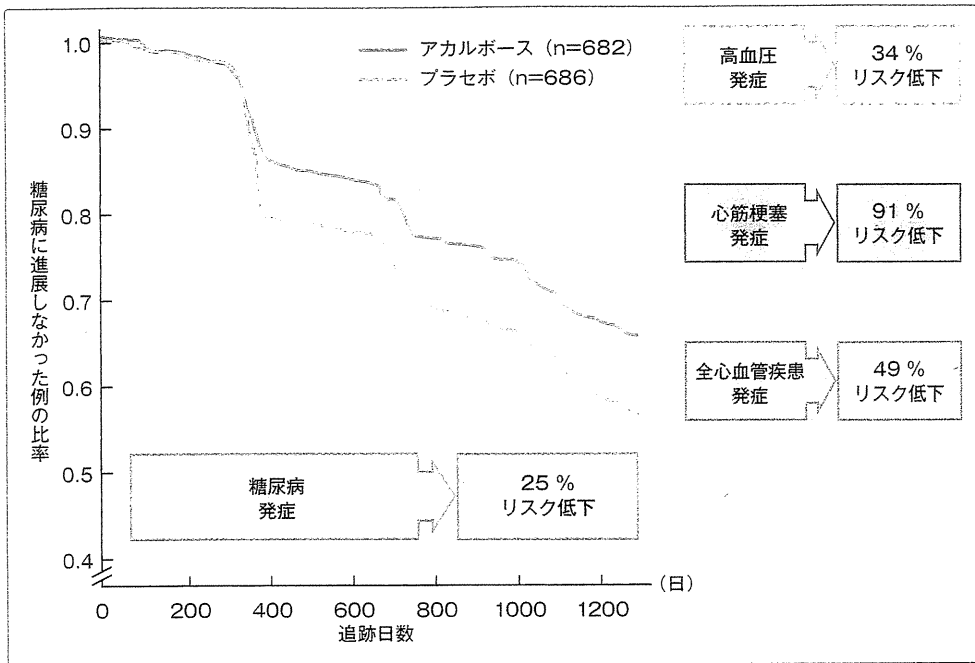


図2 α-GIによる糖尿病発症予防と大血管症発症抑制
 【対象と方法】 BMI 25以上のIGT 1368例を無作為にアカルボース300 mg/日群とプラセボ群に割り付け、二重盲検下で追跡した。

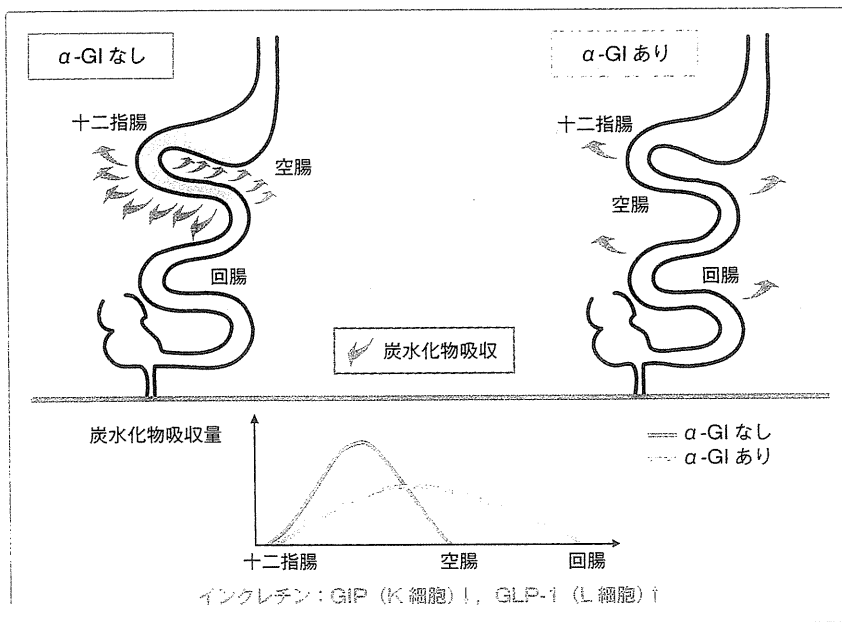


図3 α-GIのインクレチン分泌への影響

収を遅延させるが、この作用は同時に上部小腸のGIP分泌から下部小腸のGLP-1分泌にシフトさせる可能性を意味する^(34,35)。実際、ヒトでの解析では、GIP分泌が减弱し、GLP-1分泌が亢進する効果が確認されている^{34,35)}。その結果α-GIは、食後血糖値自体の改善に加えて、内因性のGLP-1を動員することによって、GLP-1の直接効果として2型糖尿病の発症や進行を抑制し、心血管イ

ントを低下させることに寄与している可能性が考えられる。GIPは脂肪蓄積に働き体重を増やす方向にあるが、GLP-1は食欲中枢に働いて食欲を低下させることにより、体重を減少させる。GLP-1の血中半減期は1～2分程度ときわめて短く、分解酵素であるDPP-4がその効果を减弱させている。このことは、DPP-4阻害薬を併用するならば、GLP-1効果が増強されることを意味する。したがって、

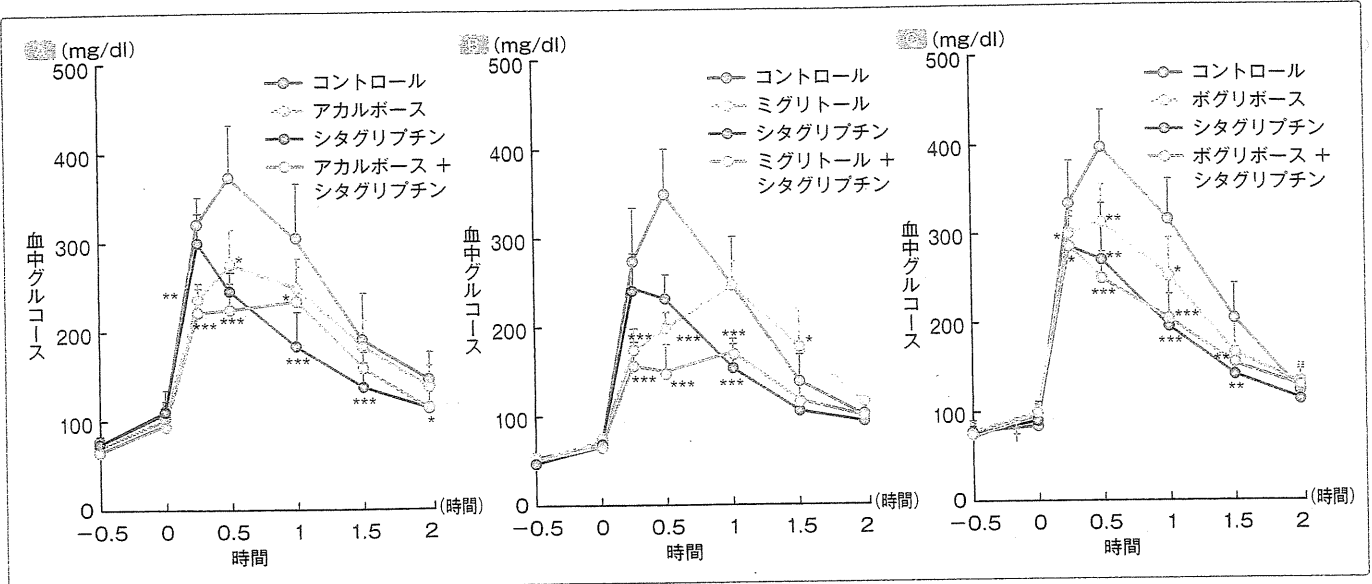


図1 種々の α -GIとDPP-4阻害薬(シタグリプチン)の併用による糖負荷時の血糖パターンの変化(文献37改変)

A: アカルボース/ B: ミグリトール/ C: ボグリボース
 ミグリトールとの併用により、理想的な血糖平坦化が実現する。
 投与量: アカルボース 10 mg/kg, ボグリボース 0.1 mg/kg, ミグリトール 3 mg/kg, シタグリプチン 0.3 mg/kg
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs コントロール

図2 α -GI (ミグリトール)とDPP-4阻害薬(シタグリプチン)の併用によるGLP-1への相乗効果

	静脈血中GLP-1	機序
ミグリトール	↑	GLP-1分泌亢進
シタグリプチン	↑	GLP-1分解阻害
併用投与	↑↑↑	GLP-1分泌亢進+分解阻害

異なる作用機序の組み合わせにより、GLP-1をより高濃度に維持することが可能であり、膵保護作用も期待できる。

α -GIによって内因性の血中GLP-1を上昇させ、DPP-4阻害薬の併用によってGLP-1作用を保護するという試みは、新しい機序の治療コラボレーションといえる。

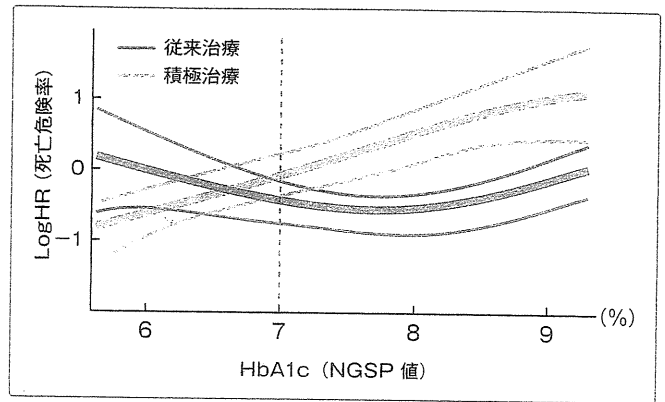
最近、健常日本人において、DPP-4阻害薬と α -GI併用の臨床成績が報告された³⁶⁾。また筆者らは、マウスで α -GIとDPP-4阻害薬併用により、糖負荷時の血糖変動の著明な平坦化を見いだした。DPP-4阻害薬単独ではGLP-1作用によるインスリンの過分泌が、 α -GIとの併用では血糖変動の平坦化に伴ってインスリンの過分泌が抑制される。すなわち、血中GLP-1上昇にもかかわらず、インスリン分泌が節約されることを見いだした³⁷⁾。

このように、DPP-4阻害薬と α -GIの併用は、血糖変動の平坦化(図1)と膵保護作用のあるGLP-1作用の向上(図2)をもたらす、かつ低血糖の少ない、理想的なコラボレーションといえるが、現時点では、保険上アログリプチンのみに併用が認められている。

おわりに

DPP-4阻害薬などのGLP-1関連製剤は、インスリン分泌促進やグルカゴン分泌抑制など、膵島機能(α , β 細胞とも)の改善と、体重減少を通しての間接あるいはGLP-1直接のインスリン抵抗性の改善により血糖降下作用を示すとともに、膵 β 細胞の直接的保護作用も有する。UKPDS 80が発表されたあと、2型糖尿病のなれの果てである膵 β 細胞機能不全の予防治療法が大きく注目され、できるだけ早期介入による血糖低下、つまりthe lower, the betterを心がけることが、最終的な膵 β 細胞機能不全や心血管イベントを回避することになると考えられている³⁸⁾。これはまた、最近のACCORDの事後追加解析でも再認識された³⁹⁾(図3)。

この観点からも、血糖降下による間接効果と、GLP-1の直接の効果によって心血管リスクをも低減するDPP-4阻害薬の早期からの使用は理に適っている。すでに、単独療法、メトホルミン、TZD薬、SU薬、インスリンとの併用でも、血糖コントロール改善効果は証明されており^{40,41)}、優れた食後高血糖の抑制効果、低血糖の少なさ、体重増加の抑制効果を有するGLP-1関連製剤は、その体質に基づく反応性の有無⁴²⁾や多面的な効果はいまだはっきりと全容が確立されていないながらも、合併症発症・進展の



ACCORD試験における治療平均血糖と治療介入後の死亡危険率(文献39改変)

積極治療群では、平均のHbA1Cが低いほど死亡危険率が低い(the lower, the better!)。また一方、高血糖が持続している患者群は、積極治療によって死亡危険率が上昇する!

阻止の観点も含めて、今後の日本人の2型糖尿病の治療を大きく変革する可能性のある薬剤であることは疑いない。

文献

- 1) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, N Engl J Med. 2008; 358: 2545-59.
- 2) Ray KK *et al.*, Lancet. 2009; 373: 1765-72.
- 3) Drucker DJ *et al.*, Lancet. 2006; 368: 1696-705.
- 4) Drucker DJ, Cell Metab. 2006; 3: 153-65.
- 5) Nagasaka S *et al.*, Diabet Med. 2004; 21: 136-41.
- 6) 加来浩平 他, 糖尿病. 2006; 49: 325-31.
- 7) Chiasson JL *et al.*, JAMA. 2003; 290: 486-94.
- 8) Aschner P *et al.*, Diabetes Care. 2006; 29: 2632-7.
- 9) Pi-Sunyer FX *et al.*, Diabetes Res Clin Pract. 2007; 76: 132-8.
- 10) Ahren B *et al.*, Diabetes Care. 2002; 25: 869-75.
- 11) Scott R *et al.*, Int J Clin Pract. 2007; 61: 171-80.
- 12) Nonaka K *et al.*, Diabetes Res Clin Pract. 2008; 79: 291-8.
- 13) Raz I *et al.*, Diabetologia. 2006; 49: 2564-71.
- 14) Kikuchi M *et al.*, Diabetes Res Clin Pract. 2009; 83: 233-40.
- 15) Schweizer A *et al.*, Diabet Med. 2007; 24: 955-61.
- 16) Charbonnel B *et al.*, Diabetes Care. 2006; 29: 2638-43.
- 17) Goldstein BJ *et al.*, Diabetes Care. 2007; 30: 1979-87.
- 18) Bosi E *et al.*, Diabetes Care. 2007; 30: 890-5.
- 19) Ahren B *et al.*, Diabetes Care. 2004; 27: 2874-80.
- 20) Ferranini E *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2009; 11: 157-66.
- 21) Nauck MA *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2007; 9: 194-205.
- 22) UKPDS Group, Lancet. 1998; 352: 854-64.
- 23) Lindsay JR *et al.*, Diabet Med. 2005; 22: 654-7.
- 24) Yao X *et al.*, Diabetes. 2010; 59(suppl) 0611-P.
- 25) Kusaka I *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2008; 10: 1039-46.
- 26) Rosenstock J *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2007; 9: 175-85.
- 27) Moritoh Y *et al.*, Br J Pharmacol. 2009; 157: 415-26.
- 28) Garber AJ *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2008; 10: 1047-56.
- 29) Fujimoto W *et al.*, Diabetologia. 2009; 52: 863-72.
- 30) Fonseca V *et al.*, Diabetologia. 2007; 50: 1148-55.
- 31) Hermansen K *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2007; 9: 733-45.
- 32) Minatoguchi S *et al.*, Br J Pharmacol. 1999; 128: 1667-72.
- 33) Risso A *et al.*, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281: E924-30.
- 34) Lee A *et al.*, Diabetes Obes Metab. 2002; 4: 329-35.
- 35) Narita T *et al.*, Diabet Med. 2009; 26: 187-8.
- 36) Aoki K *et al.*, Endocr J. 2010; 57: 667-72.
- 37) Horikawa Y *et al.*, J Diabetes Invest. 2010. (in press)

- 38) Hollman RR *et al.*, N Engl J Med. 2008; 359: 1577-89.
- 39) Riddle MC *et al.*, Diabetes Care. 2010; 33: 983-90.
- 40) Amori RE *et al.*, JAMA. 2007; 298: 194-206.
- 41) Fakhoury WK *et al.*, Pharmacology. 2010; 86: 44-57.
- 42) Sathananthan A *et al.*, Diabetes Care. 2010; 33: 2074-6.

Profile

堀川 幸男 (ほりかわ ゆきお)
 1963年 生まれ
 1985年 東京大学 応用物理学科 卒業
 1989年 大阪大学 医学部 医学科 卒業
 1993年 大阪大学 医学部 第二内科 研究生
 1996年 シカゴ大学 生化学 / 分子生物学部門 研究員
 2000年 群馬大学 生体調節研究所 遺伝情報分野 助手
 2001年 同 助教授
 2005年 岐阜大学 医学部 附属病院 糖尿病代謝内科 講師
 2006年 岐阜大学 医学部 附属病院 医療連携センター 助教授
 2007年 同 准教授, 岐阜大学 大学院 医学系研究科 内分泌代謝病態学 臨床教授 (併任), 現在に至る

武田 純 (たけだ じゅん)
 1952年 生まれ
 1980年 京都大学 医学部 卒業
 1988年 京都大学 大学院 医学研究科 博士課程 修了
 1989年 シカゴ大学 ハワードヒューズ医学研究所 研究員
 1994年 群馬大学 生体調節研究所 遺伝子調節部門・遺伝子応用分野 助教授
 1997年 群馬大学 生体調節研究所 調節機構部門・遺伝情報分野 教授
 2003年 岐阜大学 医学部 第三内科 教授
 現在 岐阜大学 大学院 医学系研究科 内分泌代謝病態学 教授
 日本糖尿病学会 専門医・指導医, 日本人類遺伝学会 専門医・指導医, 日本病態栄養学会 専門医

特集

インクレチン関連薬登場から1年
—その治療効果と安全性を探る—



飯塚 勝美

2. 実臨床を踏まえたインクレチン関連薬の有効性と安全性

3) DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の使い分けとポジショニング

Iizuka Katsumi

飯塚 勝美¹⁾

Horikawa Yukio

堀川 幸男²⁾

Takeda Jun

武田 純²⁾

¹⁾岐阜大学医学部附属病院生体支援センター/糖尿病代謝内科 ²⁾同医療連携センター/糖尿病代謝内科

はじめに

2型糖尿病の病態は、インスリン分泌不全と作用不全から成り立つ。日本人2型糖尿病では、とりわけインスリン分泌の低下が早期からみられる。インスリン分泌不全を改善する薬剤として、これまでインスリン分泌促進薬(スルホニルウレア(SU)薬やグリニド)やインスリン製剤が使用されてきた。しかし、インスリン分泌促進薬では長期使用による膵β細胞の疲弊、インスリンの過剰分泌による低血糖発作、体重増加などがみられる。インスリン製剤は膵β細胞の疲弊を解除するものの、皮下注射のため血糖維持に多くのインスリンを必要とし、同様に低血糖発作や臓器への異所性脂肪蓄積によるインスリン抵抗性の増悪や肥満を来す。上記の問題点を克服する目的で、インスリン抵抗性改善薬やαグルコシダーゼ阻害薬(α-GI)の併用療法が行われてきたが、効果は限定的であった。2種類の新規インクレチン関連薬は、これまでの糖尿病薬では不可能であった質の良い血糖コントロールが可能になると期待されている。

インクレチン—インスリン分泌とグルカゴン分泌を調節する腸管由来の因子—

インクレチン効果とは、腸管から分泌される glucose dependent insulintropic peptide(GIP)と glucagon-like peptide-1(GLP-1)の2種類のホルモンによる、グルコース刺激に対するインスリン分泌の増強効

果を指す¹⁾。両者ともにグルコース刺激に対するインスリン分泌を増強するが、GLP-1はグルカゴン分泌の抑制というGIPにはない独特の作用をもつ。

グルカゴンの生理的な役割は、夜間絶食時の糖放出促進による血糖の維持である。健常人では食後インスリンの増加と鏡像的にグルカゴン分泌は抑制されるのに対して、2型糖尿病患者では食後グルカゴン分泌の低下がみられず、糖尿病における食後高血糖の原因の1つになると考えられている²⁾。また、実験動物ではグルカゴン受容体の欠損、もしくはレプチンの持続投与によるグルカゴンの抑制により、血糖正常化に必要なインスリン量が大幅に節約できることから、グルカゴンの分泌抑制は1型糖尿病治療にも有用と考えられる³⁾。

作用機序に注目した両薬剤の比較

まず、DPP-4阻害薬は経口薬であるのに対して、GLP-1受容体作動薬は皮下注射と、両者の投与経路は異なる。次に、DPP-4阻害薬は、GLP-1およびGIPの血中濃度を増やすのに対して、GLP-1受容体作動薬はGLP-1作用のみを増加させる。インスリン分泌に関してはDPP-4阻害薬が弱いのに対して、GLP-1受容体作動薬はインスリン追加分泌を特に増強する。グルカゴン分泌抑制については、DPP-4阻害薬は食後グルカゴン濃度を抑制し、食後高血糖の改善に寄与する。GLP-1受容体作動薬については、GLP-1の持続静注によるグルカゴン分泌抑制効果が報告されているため、

表1 DPP-4阻害薬(DPP-4 inhibitor)とGLP-1受容体作動薬(GLP-1 analog)の比較

	GLP-1 analog	DPP-4 Inhibitor
インスリン分泌	Yes	Yes
インクレチン効果	Yes	Yes
グルカゴン抑制	Yes	Yes
低血糖時のカウンターレギュレーション	Yes	Unknown
プロインスリン生合成	Yes	Yes
β 細胞の増殖	Yes	Unknown
β 細胞のアポトーシスの減少	Yes	Unknown
胃排泄能の低下	Yes	No
食欲低下	Yes	No
体重低下	Yes	No

(文献1より引用改変)

同様の効果が期待されるが、GLP-1受容体作動薬によるグルカゴン抑制の評価はまだ固まっていない。GLP-1の薬剤の利点である食欲抑制効果、体重減量効果、胃排泄能抑制効果については、GLP-1作動薬で強く認められるが、DPP-4阻害薬ではほとんどみられない(表1)。インスリン抵抗性に対する改善効果は、両者とも単剤ではあまり強くないが、GLP-1受容体作動薬は食欲抑制効果が十分得られるならば、体重減量による間接的なインスリン抵抗性改善作用が期待される。低血糖についてはSU薬の併用の際には十分に配慮し、開始時にSU薬の減量を考慮すべきである。

DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬との直接比較試験に関しては、単独投与およびメトホルミンと併用した場合が報告されている。単独投与では、GLP-1受容体作動薬(エキセナチド)2 mg(週1回) vs DPP-4阻害薬(シタグリプチン)100 mg(-1.5 vs -0.9%)、GLP-1受容体作動薬(リラグルチド)1.2 mg vs シタグリプチン100 mg(-1.2 vs -0.9%)と、GLP-1受容体作動薬が優れている⁴⁾。また、日常臨床で頻用するメトホルミンとの併用では、リラグルチド1.2および1.8 mgとシタグリプチン100 mgの比較でも、HbA1c改善効果(1.5, 1.2, 0.9%)および体重減少効果(3.0 kg vs 0.1 kg)と、やはりGLP-1受容体作動薬が優れているが、日本でのGLP-1受容体作動薬の使用量と異なることに十分留意すべきである⁵⁾。日常診療の実感では、DPP-4阻害薬は食前および食後の血糖改善に効果が強く(血糖が全体的に下がる)、GLP-1受容体作動薬は特に食後高血糖改善に効果が強い(食後の血糖が平坦化する)印象をもつ。GLP-1受容体作動薬の用量が外国に比べて低用

量のため、空腹時血糖の低下があまりみられないのかもしれない。そのため、GLP-1受容体作動薬による血糖改善作用を最大限引き出すために、われわれは空腹時血糖の正常化後にGLP-1作動薬を導入している。その根拠として、空腹時血糖の正常化による① β 細胞の疲弊の改善、②高血糖状態により生じたGIPやGLP-1受容体のdown regulationの部分的な解除、③GIPやGLP-1に対するインスリン分泌の反応性の改善が挙げられる⁶⁾。

他の糖尿病薬との併用療法からみた両薬剤の比較

1. SU薬との併用

SU薬はしばしばDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬に併用される薬剤である。SU薬が細胞膜の脱分極に関与するのに対して、GLP-1は細胞内へのカルシウムイオンの流入以降の経路に作用する。例えば、SU薬であるグリメピリドにシタグリプチン50 mgを追加するとHbA1cは0.8%改善し、リラグルチド0.8, 1.2, 1.8 mgを追加するとHbA1cは0.8, 1.3, 1.4%程度改善する。両者の併用は強力にインスリン分泌を増強するため、SU薬の減量や低用量からの開始が必要となる。

2. メトホルミンとの併用

次にメトホルミンとの併用である。メトホルミンは肝の糖放出抑制作用、脂肪や肝臓でのインスリンを介した糖取り込み増強作用、腸管での糖質利用増加および糖吸収抑制作用、体重減少効果などを有する薬剤である。さらにコストも安く、かつ安全性の比較的確立

表2 Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) 試験の概要

	LEAD-1	LEAD-2	LEAD-3	LEAD-4	LEAD-5	LEAD-6
併用薬	Gli	Met	なし	Met + Rosi	Met + Gli	Met + Gli
試験期間	26 weeks RCT	26 weeks RCT	52 weeks RCT	26 weeks RCT	26 weeks RCT	26 weeks RCT
開始時HbA1c(%)	8.4	8.4	8.2	8.5	8.2	8.2
開始時体重(kg)	81.6	88.6	92.6	97	85.4	93
リラグルチドの対照薬	Lira vs Rosi	Lira vs Gli	Lira vs Gli	Lira vs placebo	Lira vs Gra	Lira vs Ex
症例数	234 vs 232	242 vs 244	247 vs 248	178 vs 177	230 vs 232	233 vs 231
HbA1c(%)	8.5 vs 8.4	8.4 vs 8.4	8.3 vs 8.4	8.6 vs 8.4	8.3 vs 8.2	8.2 vs 8.1
BMI	30.0 vs 29.4	20.9 vs 31.2	32.8 vs 33.2	33.5 vs 33.9	31.2 vs 30.3	32.9 vs 32.9
HbA1c低下率(%)	1.13 vs 0.44	1.00 vs 0.95	1.14 vs 0.51	1.5 vs 0.5	1.33 vs 1.09	1.12 vs 0.79
体重変化(kg)	-0.2 vs +2.1	-2.8 vs +1.0	-2.4 vs +1.1	-2.0 vs +0.6	-1.8 vs +1.6	-3.2 vs -2.8

Gli : glibenclamide, Met : metformine, Ros : Rosiglitazone, Lira : Liraglutide, Ex : Exenatide.

(文献8より引用改変)

された薬剤であるため、併用薬としてはまさに理想的である。メトホルミンはGLP-1分泌増強効果や膵β細胞でのGLP-1受容体発現を増加させる作用があり、DPP-4阻害薬との併用は有効であると考えられる⁷⁾。また、GLP-1受容体作動薬との併用も有効とされている。現在エキセナチドとの併用は保険適用となっている(ただし、SU薬と併用の場合のみである)。リラグルチドについても保険適用はないものの、多くの大規模試験(LEAD2, 4, 5)はメトホルミンとの併用が前提となっており、血糖改善、体重減少、血圧低下作用が示されている(表2, 前項参照)⁸⁾。

3. αグルコシダーゼ阻害薬との併用

α-GIも良い併用薬の1つと考える。α-GIは腸からの糖質吸収抑制が主であるが、より下部腸管へ糖質が流入することによりGIPでなくGLP-1を相対的に増強する。そのため、α-GIをインクレチン薬の1つにカテゴライズする場合もある⁹⁾。DPP-4阻害薬との組み合わせにより、血中GLP-1濃度は相加的に上昇するので有効な組み合わせといえる。さらに保険適用はないが、GLP-1受容体作動薬とα-GIとの組み合わせも将来的には有効と思われる。その根拠として、GLP-1はインスリン分泌において特に第2相の分泌を増強するため、腸管からの糖吸収の遅延に同期してインスリンによる末梢での糖取り込みが改善する可能性が挙げられる。ただし、GLP-1自体にも胃排泄能の低下作用があり、両者の併用で消化器症状が悪化する可能性がある。

ピオグリタゾンとの併用療法においては、シタグリプチンとの併用でHbA1cは0.7%低下したものの、HOMA-Rや体重増加についてはピオグリタゾン単独療法と差を認めなかった。GLP-1受容体作動薬である

エキセナチド5~10 μgとチアゾリジンの併用では、0.9%のHbA1cの改善、2kgの体重減量がみられたが、嘔気が40%の症例でみられた。

4. インスリンとの併用

最後に、将来的に併用が期待されるのは、インスリン製剤であろう¹⁰⁾。DPP-4阻害薬であるビルダグリプチンとインスリンの併用では、HbA1cの低下は0.7±0.1%(プラセボでは0.1±0.1%)と有効(特に65歳以上の症例で有効)であった。65歳以上で特に有用であるのは、高齢者ではグルカゴン濃度が高いため、その分DPP-4阻害薬によるグルカゴン分泌抑制作用が得られやすいためと考えられている。なお、インスリン使用量および体重については不変であった¹⁰⁾。一方、GLP-1受容体作動薬については、GLP-1持続静注実験により、グルカゴン抑制およびインスリン分泌増強作用を介して血糖コントロールが改善することから、インスリン使用量の節約効果が期待される¹¹⁾。エキセナチドとインスリンの併用では、HbA1c低下(8.4±1.5から7.5±1.2%)、体重減量(111.1±24.3から105.9±24.5kg)、追加インスリン使用量の減量(26±27から17±28単位)効果が得られた¹¹⁾。なお、使用した基礎インスリン量については不変であることから、GLP-1受容体作動薬は追加インスリン分泌増強薬であることを認識すべきである。

DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の位置づけ、使い分けは？

上記を踏まえると両者の治療の対象は、現時点では両者ともにインスリンとの併用が保険上不可能なため、

インスリン分泌がある程度保持されていることが原則となる。となると、現時点ではインスリン追加分泌のみの低下した、糖尿病発症から比較的早い時点での使用ということになる。

両者の使い分けに関しては、①注射に対する心理的な障壁、②年齢に左右される因子(食欲、インスリン濃度、グルカゴン濃度、イレウスなどの消化器症状)、③肥満の有無、④両者の作用機序の違い(グルカゴン抑制 vs インスリン分泌増強効果)、⑤医療コスト、⑥肝や腎の合併症の程度を十分勘案しつつ、病態にあった薬剤および投与量を選択すべきと考えている。

例えば、インスリン治療を行っている中年患者のうち、肥満でかつインスリン分泌能の比較的保持された患者は、空腹時血糖を正常化できればGLP-1受容体作動薬の良い適応と思われる。

また、比較的高年齢で肥満のない患者ではグルカゴンの高血糖への寄与度が相対的に高く、低血糖のリスクの少ないDPP-4阻害薬単独療法の良い適応と思われる。

また併用療法に関しても、メトホルミンや α -GIとDPP-4阻害薬もしくはGLP-1受容体作動薬との組み合わせは、低血糖がなく、かつ体重増加を来さない、質の良い血糖コントロールを可能にする治療と考えられる。

●●●● おわりに

われわれはこれまで主として血糖とインスリンにより糖尿病病態を評価してきたが、グルカゴン作用をも考慮した糖尿病治療を再構築する必要がある。DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬といった新規薬剤はグルカゴン分泌抑制作用を有しており、新たな糖尿病治療戦略が展開できると考えられる。

●●●● 文献

1) Verspohl EJ : Novel therapeutics for type 2 diabetes :

- incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2009 ; **124** : 113-138.
- 2) Rizza RA : Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes : implications for therapy. *Diabetes* 2010 ; **59** : 2697-2707.
- 3) Lee Y, Wang MY, Du XQ, et al : Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 2011 ; **60** : 391-397.
- 4) Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, et al : Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2010 ; **10** : 20.
- 5) Davies M, Pratley R, Hammer M, et al : Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabet Med* 2011 ; **28** : 333-337.
- 6) Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, et al : Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 ; **52** : 199-207.
- 7) Maida A, Lamont BJ, Cao X, et al : Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia* 2011 ; **54** : 339-349.
- 8) Blonde L, Russell-Jones D : The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes : an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009 ; **11** : 26-34.
- 9) Horikawa Y, Enya M, Iizuka K, et al : Synergistic effect of α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitor treatment. *J Diabetes Invest* 2010 (in press) on-line published.
- 10) Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al : Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007 ; **50** : 1148-1155.
- 11) Sheffield CA, Kane MP, Busch RS, et al : Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008 ; **14** : 285-292.

*Incretin-based Therapy of Diabetes Mellitus : GLP-1 Mimetics
and DPP-4 Inhibitors.*

Katsumi Iizuka, Yukio Horikawa, and Jun Takeda*

*Department of Diabetes and Endocrinology, Graduate School of Medicine, Gifu University

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose dependent insulintropic peptide (GIP) are gut hormones that plays an important role in regulating glucose homeostasis by both its pancreatic and extrapancreatic activity. GLP-1 exerts several metabolic effects that regulate glucose homeostasis, including stimulation of glucose-dependent insulin secretion, suppression of glucagon secretion, enhancement of glucose disposal, and slowing of gastric emptying. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), inappropriately low insulin secretion is partly caused by a defect in GLP-1 signaling. DPP-4 inhibitors can increase circulating levels of endogenous GLP-1 and GIP and improve glucose homeostasis in human subjects with T2DM. GLP-1 receptor agonists bind to a membrane GLP-1 receptor and potentiate glucose-stimulated insulin secretion. GLP-1 receptor agonists promote weight loss and provide beneficial effects on cardiovascular risk factors. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is ubiquitously expressed and is involved in incretin hormone biological activity. GLP-1 receptor agonists provide a pharmacologic level of GLP-1 receptor stimulation, whereas DPP-4 inhibitors appear to increase levels of circulating GLP-1 to within the physiologic range. They appear to have excellent therapeutic effectiveness as monotherapy in patients inadequately controlled with diet and exercise and as add-on therapy in combination with alpha-glucosidase inhibitors, sulphonylureas, metformin, thiazolidinediones, and insulin therapy.

糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病 9 例における、 日常生活下での血糖変動の CGM 評価

Usefulness of continuous glucose monitoring in pregnant subjects
with impaired glucose tolerance in daily life

田中利江子 川地 慎一 古田 均 三島 百有 榊 美香 日比野美保
Rieko Tanaka Shin-ichi Kawachi Hitoshi Furuta Yu Mishima Mika Sakaki Miho Hibino
岩下 明子 小野しとみ 富田 礼子 堀川 幸男 武田 純
Akiko Iwashita Shitomi Ono Reiko Tomita Yukio Horikawa Jun Takeda

岐阜大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科
*Department of Diabetes and Endocrinology, Division of Molecule and Structure Research Field of
Medical Sciences Graduate School of Medicine, Gifu University*

受付日 2011 年 3 月 28 日 採択日 2011 年 6 月 23 日

【要約】 〈はじめに〉胎児奇形の予防と母体の周産期管理の観点から、妊娠中は厳格な血糖管理が重要である。今回われわれは、耐糖能異常を有する妊婦 9 例において持続血糖測定（以下 CGM と略す）を経験したので、個々の病態における妊娠中の多様な血糖変動についての検討を行った。〈対象と方法〉耐糖能異常を伴った妊婦 9 例（妊娠前より診断されていた 2 型糖尿病 3 例、妊娠中に診断された明らかな糖尿病 3 例、妊娠糖尿病 3 例）を対象とし、血糖自己測定（以下 SMBG と略す）による食後 2 時間値を目安に必要なに応じてインスリン療法を行い血糖管理した。血糖値が安定したと思われた時点で同意を得て、CGM を行った。〈結果〉食事療法のみでコントロールされている症例や食前血糖値が 90mg/dl 未満の 4 症例では、食間の血糖値は 140mg/dl を超えることはなく良好であり、食後のみ血糖上昇を認めた。また食後 90 分の血糖値が食後最高血糖値に近かった。インスリン治療および食前血糖値 100mg/dl 以上の 5 症例では、食後血糖のみならず食間にも高血糖を認めた。〈考察〉9 例の CGM を施行した経験より、食事療法のみでの症例や食前血糖値が 90mg/dl 未満の症例では、SMBG にて食後 90 分値の評価を行うことで血糖変動を評価できる可能性が示唆された。インスリン治療および食前血糖値が 100mg/dl を超える場合には、従前の自己測定で把握されなかった多様な変動を CGM にて可視化できる可能性が示唆された。

● キーワード：糖尿病合併妊娠、妊娠糖尿病、CGM、血糖パターンマネジメント

緒 言

妊娠中の耐糖能異常は母体および胎児の発育に大きく影響する^{1, 2)}。周産期に主に影響するのは、間欠的な高値を伴う血糖変動なのか³⁾、持続的な高血糖なのか⁴⁾に関しては結論に至っていない。また妊娠中の耐糖能には正常と異常の明確な境界は存在しないことが示唆される一方で⁵⁾、治療が必要な血糖値や治療目標の設定に関して大規模な調査研究も実施されてい

る⁶⁾。しかし、健常妊婦の血糖値が狭い範囲に維持されている⁷⁾ことを考えると、妊娠中の血糖コントロールはできる限り正常に近づけることが望ましいと思われる。

治療目標を設定するには、指標となる血糖値を正しく評価することが基本となる。すなわち、血糖値は食事・運動・ストレスなどの影響を受けて変動するので、医療者が個々の症例について血糖パターンの総合的な管理を行う血糖パターンマネジメントが重要である⁸⁾。血糖管理を行うにあたり、過去 1～2 カ月間の

血糖値の平均を反映する HbA1c 値では変動している血糖パターンを評価することは不可能である。また変動幅を調節するためには、頂値や底値を生じる時間帯を予め把握しておくことが治療に有用であるが、1日に数回の血糖自己測定（以下 SMBG と略す）では変動の検出は困難である。

持続血糖測定（以下 CGM と略す）は、皮下組織における間質液中のグルコース濃度を連続的に測定することが可能であり、本邦においても臨床で使用されている⁹⁾。すでに CGM の安全性と有用性は立証されている¹⁰⁾が、手間がかかること、導入施設が限られていることもあり、耐糖能異常を伴ったすべての妊婦に使用するに至っていない。したがって、どのような症例に CGM を施行すべきかの適応について、また測定の注意点について検討することが必要である。

今回われわれは、9例の耐糖能障害を有する妊婦に CGM を施行した経験を得たので、個々の病態による血糖変動の評価における CGM の有用性について検討を加えた。

対象と方法

1. 対象

2010年4月から2010年11月までに当院糖尿病代謝内科を受診した、耐糖能異常を伴った妊婦9例を対象とした。対象者は、妊娠前より診断されていた2型糖尿病3例、妊娠中に診断された明らかな糖尿病（以下 ODIP と略す）3例、糖尿病に至っていない糖代謝異常（以下 GDM と略す）3例であった。対象者の臨床所見を表1に示す。

2. CGM の施行

まず外来または入院にて、全例に SMBG による食前と食後120分の血糖測定を指導した。血糖測定の結果により、食後120分の血糖値が140 mg/dl 以下になるよう必要に応じてインスリン療法を導入またはインスリン量を調整し、血糖値が目標域で安定した時点で CGM (CGMS[®] System Gold[™] (Medtronic 社)) を行った。

CGM 施行後に測定期間中の血糖値を解析し、平均血糖値、最高血糖値のみならず、血糖値の振れ幅を標準偏差と M 値¹¹⁾にて評価した。また食後の血糖変動の評価においては、食後時間を摂食から180分後までの時間と定義し、同時間内で最も血糖が高かった値を食後最高血糖値とした。食後以外の時間、すなわち1日のうちで食事の影響が少ないと考えられる15時間を食間とした。

対象9例のうち、入院せずに外来にて装着と取り外しを行った症例が4例、入院にて装着して使用方法を説明しトラブルがないことを確認して同日または翌日に退院し日常生活を送って外来にて取り外した症例が4例、退院2日前に CGM を開始しおおよそ40時間を入院中に、40時間を日常生活で CGM を行って、外来にて取り外した症例が1例（症例 No.4）であった。

入院中と日常生活で CGM を行った症例 No.4 における CGM の結果（図1、表2）では、装着期間における平均血糖値には差を認めなかったものの、血糖値120 mg/dl 以下を維持している時間の割合は、退院後の日常生活では78.8%であり、入院中の62.8%に比して有意に高く、M 値は退院後に有意に低下した。この1例の経験から、入院中と日常生活での血糖変動の解離がないとは言い切れないために、対象9症例における日常生活の血糖変動を解析することとした。

表1 対象者のプロフィール

No.	糖尿病の型	罹病期間 (year)	年齢 (year)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	妊娠週数 (week)	HbA1c (%)	OGTT						追加インスリン (単位/日)	基礎インスリン (単位/日)			
									PG (mg/dl)				IRI (μIU/ml)						
									0 min	30 min	60 min	120 min	0 min	30 min	60 min	120 min			
1	type2	7	34	170.0	83.0	28.7	7	6.4										24	
2	type2	3	33	154.1	52.8	22.2	8	7.1										18	
3	type2	11	31	167.1	94.9	34.0	22	8.3										44	10
4	ODIP		40	156.4	73.6	30.1	6	6.4	116		217	193	10.9					—	
5	ODIP		28	153.0	55.3	23.6	11	6.3	110	210	239	207	17.3	78.2	153.1	259.3		—	
6	ODIP		28	166.0	96.0	34.8	24	6.1	91	168	212	177	16.2	47.1	63.8	51		18	
7	GDM		37	155.7	58.6	24.2	29	6.0	113	178	202	193	3.7	43.9	37.1	29.7		42	
8	GDM		41	156.6	56.5	23.0	29	4.7	77		200	174						—	
9	GDM		35	163.1	56.2	21.1	33	5.4	69		223	239						18	
平均			34.1	160.2	69.7	26.9	18.8	6.3											
標準偏差			4.7	6.3	17.6	5.2	10.8	1.0											

ODIP : overt diabetes in pregnancy

GDM : gestational diabetes mellitus

(身長と体重は非妊娠時の値。妊娠週数、HbA1c、インスリン使用量は、CGM 施行時の値。HbA1c は JDS 値。)

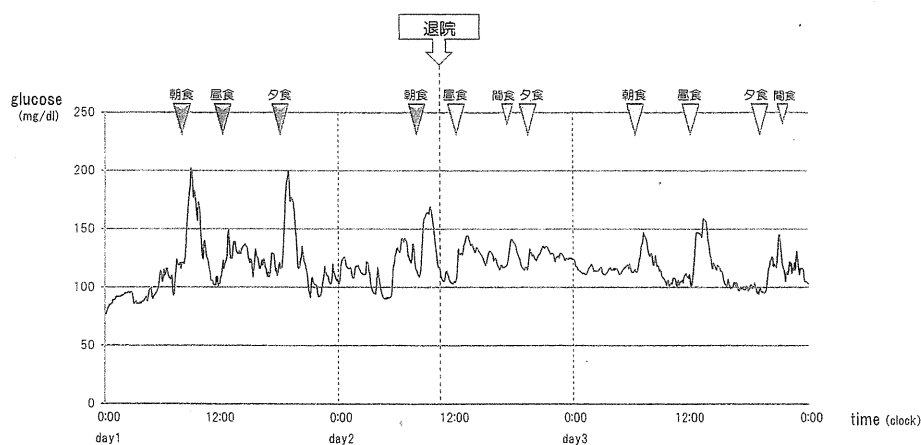


図1 症例 No.4 の入院中および退院後の血糖推移

表2 症例 No.4 の入院中および退院後の血糖値の比較

		入院中	退院後	
血糖値 (平均±SD)	(mg/dl)	117.5 ± 25.9	115.1 ± 13.3	N.S.
M 値 (平均±SD)		2.2 ± 5.1	0.7 ± 1.4	p<0.0001
最高血糖値	(mg/dl)	202	159	
血糖値 120mg/dl 以下の時間割合	(%)	62.8	78.8	p<0.0134

また取り外し後にトラブルの有無を聞き取り調査した。

3. 倫理委員会と同意

本研究の実施については、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて承認を得ており、文書によるインフォームド・コンセントにより、全例からCGMによる血糖値の評価に対する同意を得た。

結 果

1. 2型糖尿病の3例

妊娠前より診断されていた2型糖尿病の3例では、SMBGによる食後血糖値を参考にして、インスリン療法を導入して調整した。そのうち1症例では、基礎インスリンも必要とした。これらの症例のCGM評価(表3)では、血糖値120mg/dl以上となる時間割合が50~80%と高く、食後のみならず食間においても34~75%の時間が120mg/dl以上であった。食直前の血糖値は変動があるものの平均は110mg/dlを超えていた。また食後最高血糖値および至るまでの時間はその標準偏差からも個々に多様であった。

2. ODIPとGDMの6例

6症例とも紹介医または当科にて、75g糖負荷試験(以下OGTTと略す)を行いODIPまたはGDMと診断した。速やかに食事指導とともにSMBGにて食後120分の血糖値を参考にして3例(ODIP1例とGDM2例)にインスリン導入し、3例は食事療法のみで血糖コントロールした後にCGMを行った。診断が妊娠後期であったために、GDMでは3例とも妊娠後期での装着であった。これらの症例のCGM評価(表3)では、血糖値120mg/dl以上となる時間をほとんど認めない症例もあれば70%以上の症例もあった。また120mg/dl以上となる時間が食後のみに認める症例もあれば食間においても認める症例もあった。食後最高血糖値に至るまでの時間は個々に多様であった。

以上の結果を踏まえて、食間に高血糖を認める群と認めない群とに分けて検討を行った。具体的には食間の血糖値が、140mg/dl以上を認めない群(group A)と認める群(group B)を比較した(表4)。年齢、BMIには差を認めなかった。HbA1cの平均値はgroup Bで高値を認めたが統計的には有意差を認めなかった。有意に差を認めた因子のうちCGMを施行しなくても得られる条件としては“治療の差異(インスリン治療と

表 3 対象者の CGM 結果

No.	最高血糖値 (mg/dl)	最低血糖値 (mg/dl)	血糖値 (平均±SD) (mg/dl)	M 値 (平均±SD)	血糖値 120mg/dl 以上の時間割合			血糖値 140mg/dl 以上の時間割合			食直前の血糖値 (平均±SD) (mg/dl)	食後最高血糖値 (平均±SD) (mg/dl)	食後最高血糖値に至るまでの時間 (平均±SD) (min)
					全日 (%)	食後 (%)	食間 (%)	全日 (%)	食後 (%)	食間 (%)			
1	224	83	147.4 ± 26.5	7.10 ± 7.00	80.4	97.2	72.7	65.6	90.6	54.3	149.2 ± 39.6	189.2 ± 21.9	148.3 ± 30.1
2	316	61	146.7 ± 61.7	16.24 ± 26.71	50.0	74.5	34.2	43.3	69.0	26.9	119.2 ± 24.9	222.7 ± 67.3	80.0 ± 33.4
3	185	79	124.9 ± 22.5	2.36 ± 3.56	60.5	36.4	75.0	22.5	14.8	27.0	127.6 ± 29.0	142.9 ± 23.8	86.7 ± 57.8
4	159	94	115.1 ± 13.3	0.68 ± 1.43	21.2	50.0	3.9	7.3	19.4	0.0	106.7 ± 9.3	150.3 ± 7.6	71.7 ± 23.1
5	174	65	109.8 ± 20.9	1.09 ± 2.08	27.5	63.3	7.5	10.6	29.4	0.0	89.6 ± 15.3	155.4 ± 10.9	92.0 ± 45.4
6	241	85	157.5 ± 39.1	12.69 ± 14.03	76.4	89.4	68.6	60.2	75.0	51.4	109.2 ± 22.4	219.7 ± 18.1	136.7 ± 41.3
7	167	86	114.4 ± 17.1	0.90 ± 1.75	37.7	43.4	34.5	6.7	4.9	7.8	107.1 ± 12.7	134.8 ± 14.8	105.8 ± 45.5
8	123	59	85.4 ± 10.7	1.01 ± 1.59	0.2	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	81.4 ± 10.5	103.1 ± 11.0	84.4 ± 44.5
9	131	50	90.1 ± 16.4	1.44 ± 3.20	2.6	5.9	0.6	0.0	0.0	0.0	86.3 ± 10.0	115.4 ± 11.1	112.5 ± 44.1
平均	191.1	73.6	121.2 25.4	4.8 6.8	39.6	51.2	33.0	24.0	33.7	18.6	108.5 19.3	159.3 20.7	102.0 40.6
標準偏差	60.6	15.1	25.3 16.0	5.9 8.5	29.5	33.8	32.1	25.8	35.1	22.3	21.6 10.4	42.7 18.3	26.3 10.2

食後 : 食事開始より 180 分後までの時間
 食間 : 装着期間のうち、食後を除いた時間

表 4 食間に高血糖を認める群と認めない群との比較

group A : 食間に血糖値 140mg/dl 以上を認めない
 group B : 食間に血糖値 140mg/dl 以上を認める

		group A	group B	
対象者数	(人)	4	5	N.S.
糖尿病の型 (type2/ODIP/GDM)	(人)	0/2/2	3/1/1	N.S.
年齢 (平均±SD)	(year)	36.0 ± 5.9	32.6 ± 3.4	N.S.
BMI (平均±SD)	(kg/m ²)	24.5 ± 3.9	26.8 ± 5.7	N.S.
妊娠週数 (平均±SD)	(week)	19.8 ± 5.7	18.0 ± 9.9	N.S.
HbA1c (平均±SD)	(%)	5.7 ± 0.8	6.8 ± 1.0	N.S.
治療 (insulin/diet)	(人)	1/3	5/0	p<0.0476
血糖値 (平均±SD)	(mg/dl)	95.5 ± 19.2	135.4 ± 38.4	p<0.0001
M 値 (平均±SD)	(mg/dl)	1.12 ± 2.31	6.90 ± 14.11	p<0.0001
血糖値 120mg/dl 以上の時間割合	全日 (%)	12.9 ± 13.5	61.0 ± 17.9	p<0.0025
	食後 (%)	30.0 ± 31.4	68.2 ± 27.2	N.S.
	食間 (%)	3.0 ± 3.5	57.0 ± 20.8	p<0.0038
食直前の血糖値 (平均±SD)	(mg/dl)	87.6 ± 13.2	121.2 ± 28.3	p<0.0001
食後最高血糖値 (平均±SD)	(mg/dl)	123.2 ± 24.1	176.0 ± 50.3	p<0.0001
食後最高血糖値に至るまでの時間 (平均±SD)	(min)	93.4 ± 42.7	112.5 ± 48.5	N.S.

食後 : 食事開始より 180 分後までの時間
 食間 : 装着期間のうち、食後を除いた時間

食事療法のみ)”と“食直前の血糖値”のみであった。

得られた2つの条件のうち、まずは食事療法のみの3症例(症例 No.4、No.5、No.8)を検討した。これらの症例は、食間には高血糖を認めないため食後血糖値のみ評価を行った(図2)。この3症例はいずれも OGTT での 60 分値は 200 mg/dl 以上で 120 分値も 200 mg/dl に近い値であったが、日常生活における食後血糖値は変動幅が大きいものの食後最高血糖値は 128 ±

28mg/dl であった。また食後 180 分後までの血糖値では、90 分後の血糖値がより食後最高血糖値に近かった。

次に、食前血糖値が 90mg/dl 未満の3症例(症例 No.5、No.8、No.9)における食後血糖値の推移を図3に示す。食後の血糖値は最高値で 119 ± 23mg/dl であった。また有意差は認めないものの、食後 80 ~ 90 分値の血糖値がより食後最高血糖値に近かった。

最後に、食間に高血糖を認める群 (group B) を検討

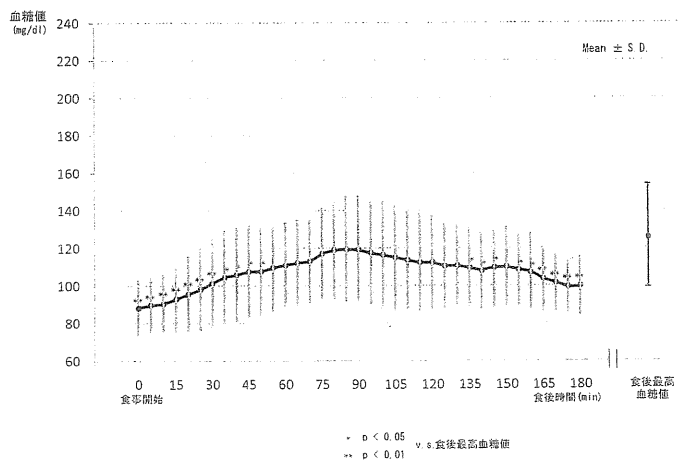


図2 食事療法のみである対象者の食後血糖値

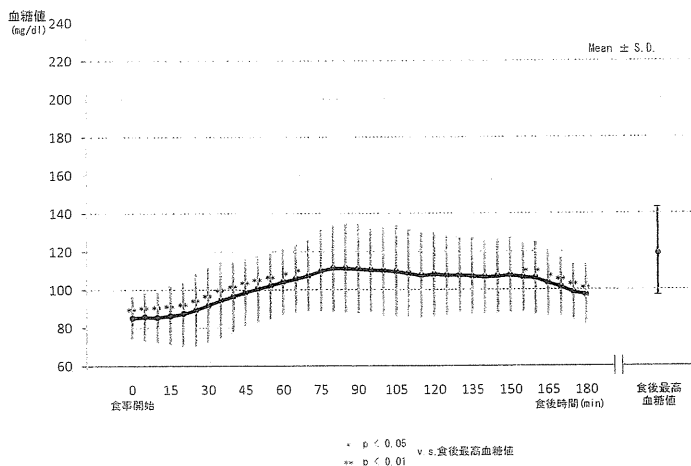


図3 食前血糖値 90mg/dl 未満である対象者の食後血糖値

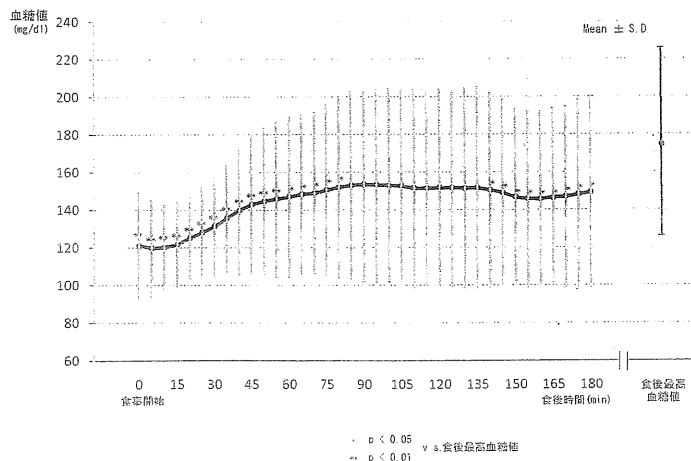


図4 食前血糖値 140mg/dl 以上を認める対象者の食後血糖値

した。group A との比較では、平均血糖値、食直前および食後最高血糖値は有意に高く、とくに食直前の血糖値は全例で 100mg/dl を超えた。また血糖値の振れ

幅を表す M 値も有意に大きかった。血糖値 120mg/dl 以上となる時間割合では、食後は有意ではなかったものの食間は有意に高かった。治療においてもインスリン療法を行っている割合が有意に高かった。group B の食後血糖値の推移 (図 4) では、それぞれの時間における血糖値の標準偏差が 43.0 ± 10.5 mg/dl と変動が大きいことが明らかとなった。また食後 90 分の血糖値は 153.4 ± 51.7 mg/dl であったが、最高値では 176.0 ± 50.3 mg/dl と高値を認めた。

以上、9 例における CGM 施行中にはトラブルを認めなかった。取り外し後の聞き取り調査にても、装着部位の被覆材による皮膚の掻痒感以外に異常を認めなかった。

考 察

9 例の耐糖能障害を有する妊婦に日常生活で CGM を施行した経験を得た。多様な症例群の検討により、とくにインスリン治療および食前血糖値が 100mg/dl を超える場合には CGM にて多くの情報が提供される可能性が示された。

本邦における CGM の報告は入院中に行われた場合が多いが¹²⁾、入院と日常生活で必要インスリン量が異なることはしばしば経験する。入院中は食事や運動など日常生活とかけ離れている点が問題となるため、入院と外来では血糖パターンがどう異なっているのかは重要な点である。本検討において、入院と日常生活で血糖パターンが大きく異なる症例を経験した。大半の妊婦が全妊娠期間のうち入院期間はわずかであることを考えると、本症例に関しては、実際の日常生活で評価する方が望ましいことが示唆された。現時点で検討数が少ないので、日常生活との解離が大きな症例の頻度や背景などは不明である。われわれは、条件をそろえるためにすべての症例で日常生活における血糖変動を評価した。

食事療法のみまたはインスリン療法を行っていても食前血糖値が 90mg/dl 未満の症例においては、食事の影響の少ないと思われる食

間の時間の血糖値は 120 mg/dl を超えることはほとんどなかった。1 日のうち 15 時間を占めている食間で血糖変動が安定していることが明確となったことは有

用であった。食後の血糖値は、個々の症例および同一症例でも食後に最高値に至るまでの時間が異なっており、おのおの食事で摂取する炭水化物や脂質の割合に応じて変化する可能性が考えられた。一方、最高値の指標として食後 120 分値では不十分との報告があるが¹³⁾、われわれの検討でも 90 分後の血糖値が最高値に近似した。したがって軽症例においては、SMBG にて食後 90 分値を測定することが、高血糖を見逃さない 1 つの手段となる可能性が示唆された。

インスリン治療および食前血糖値が 100mg/dl を超える場合では、食間の高血糖を明らかにするのに CGM は有用であった。一方で食後に関しては、85～135 分の血糖値が食後最高血糖値との間に有意差こそ認めなかったものの、各食後における最高血糖値の指標となり得るとは考えにくい結果であった。つまり超速効型インスリンを使用した症例では、多様な血糖変動により頂値と時間帯の目安の設定には限界があることも同時に示唆された。

妊婦に CGM を使用することの安全性はこれまでに報告されており^{10, 14)}、われわれの 9 症例においても安全に使用することができた。また HbA1c 値の改善を目的としたインスリン量の調整においては、CGM と SMBG に差がないとの報告がある一方で¹⁵⁾、インスリン治療患者において CGM を用いた管理が低血糖を減少させる利点も報告されている¹⁶⁾。われわれの経験では、1 日の血糖変動のなかでどの時間帯においても良好な血糖値を維持するために、血糖値を可視化する目的において CGM を有効に活用することができた。

変動する血糖値のパターンをいかに捉えてマネジメントにつなげるかは重要な点であるが、本報告は少数例であるが故にその検討の解釈には限界がある。今後は症例数を増やし、個々の病態や管理目標に焦点を絞った解析を行うことが必要であり、その結果、多様な周産期管理における CGM の有用性が確立されるものと考えられた。

ま と め

今回、重症度や治療内容が多様である 9 例について、CGM を装着する経験を得た。軽症例では食後 90 分値が頂値の管理指標となり得る可能性が示唆された。一方、インスリン治療例および食前血糖値 100mg/dl を超える症例では、血糖パターンが多様なために、CGM にて多くの情報が提供される可能性が示された。

文 献

- 1) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33 : 676-682, 2010
- 2) 佐中真由実, 豊田長康, 鮫島 浩, 他 : 糖代謝異常妊娠全国調査の概要 1996～2002 年. *糖尿病と妊娠*, 5 (1) : 37-41, 2005
- 3) Kerksen A, de Valk HW, Visser GH : Forty-eight-hour first-trimester glucose profiles in women with type 1 diabetes mellitus : a report of three cases of congenital malformation. *Prenat Diagn*, 26 : 123-127, 2006
- 4) HAPO Study Cooperative Research Group : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study : associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 58 : 453-459, 2009
- 5) HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. : Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358 : 1991-2002, 2008
- 6) Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361 : 1339-1348, 2009
- 7) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. : Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 (suppl 2) : S251-260, 2007
- 8) 古山景子 : 認定看護師から学ぶケアの極意 糖尿病看護 (第 5 回) 血糖パターンマネジメント. *ナーシング*, 29 : 62-66, 2009
- 9) 鈴木貴博, 守屋達美, 渡辺道子, 小川顕史, 藤田芳邦 : 糖尿病合併妊娠における Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) の使用経験とその有用性の検討. *糖尿病と妊娠*, 8 (1) : 89-94, 2008
- 10) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. : Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes : randomised clinical trial. *BMJ*, 337 : a1680, 2008
- 11) 日本糖尿病学会編 : 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第 4 版. 診断と治療社, 東京, p146, 2009
- 12) 林 哲範, 守屋達美, 鈴木貴博, 他 : 糖尿病合併妊娠における continuous glucose monitoring (CGM) の有用性の検討. *糖尿病と妊娠*, 10 (1) : 92-96, 2010
- 13) 阿部真理子, 小見理恵子, 浜野久美子 : 妊娠糖尿病 (GDM) の血糖管理指標について CGMS (continuous glucose monitoring system) による検討. *糖尿病*, 53 : S189, 2010
- 14) Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ : Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 139 : 46-52, 2008
- 15) Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G : Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens : a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 29 : 1512-1517, 2006
- 16) Tanenberg R, Bode B, Lane W, et al. : Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes : a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 79 : 1521-1526, 2004

E-1-2

事後指導で抽出し、生活指導のみで正常化した 若年境界型糖尿病の一例

岐阜大学 保健管理センター¹、医学部附属病院²、大学院連合創薬医療情報研究科³、
大学院医学系研究科⁴

○山本眞由美^{1,2,3}、飯塚勝美^{2,4}、田中生雅^{1,2}、加納亜紀^{1,2}、臼井るり子¹、
野口佳代¹、岩田美知絵¹、大森弘美¹、高井郁恵¹、佐渡忠洋¹、浅田修市^{1,2}、
清水克時^{1,2,4}、武田純^{2,4}

健康診断事後指導、体重コントロール指導

はじめに
わが国の発症 2 型糖尿病や糖尿病予備軍の人口は、若年においても増加している。したがって大学生の健康管理において、糖尿病の早期発見や予防啓発の取り組みが益々重要となろう。しかし、大学生の年代における有効な糖尿病予備軍のスクリーニング法や指導ガイドラインは、いまだ存在しない。限られた予算・人員で運営される大学保健管理の現場で、糖尿病予防の保健指導をどこまで介入すべきか、議論の余地がある。今回、健康診断の事後指導をきっかけに、若年境界型糖尿病を早期に診断し、生活指導のみで正常化しえた、示唆に富む学生の一例を経験したので報告する。

症例：22 歳、女性（学部 4 年生）

家族歴：母方祖父 糖尿病

既往歴：特記すべき事なし

現病歴：平成 21 年度定期健康診断で体格指数（BMI）が 25 以上（肥満）であったため、大学の保健管理センターの事後指導を受診し、食事指導や生活改善指導をうけた。この時、「間食をやめ、運動をこころがけるように」指導されたものの、「そうすると心配な症状がある」と内科医に相談した。具体的には、17 歳頃より食後 3 時間頃に冷汗、眠け、動悸を自覚しているため、運動中に出現しないかという心配であった。また、間食をすると症状が軽快するため、間食をやめると

症状をおさえられないのではと心配していた。今までは、母親も同様の症状があるため、気にしていなかったとのことであった。低血糖症状が疑われ、精査目的で本学大学病院内分泌代謝内科へ紹介受診となった。尚、大学の定期健康診断の結果では、BMI が 25 以上である以外に異常所見を認めなかった（表 1）。低血糖様症状は年々ひどくなっていたため、18 歳頃からは夜食も食べるようになった。これらの症状の出現は、月経周期とは無関係であった。体重は、15 歳時 53kg、18 歳時 60kg、22 歳時 61kg と推移している。喫煙：（－）、飲酒：週 1 回・チューハイ 4 杯/回程度

表1 定期健康診断結果

	H20.4.20	H21.2.17	H22.4.5
身長	152.1cm	152.1cm	152.5cm
体重	59.2kg	60.6kg	59.2kg
B M I	25.6	26.2	25.4
視力 (R, L)	(1.5, 1.2)	(1.5, 1.5)	(1.2, 1.5)
血圧 (mmHg)	93/54	90/60	91/51
尿糖	(-)	(-)	(-)
尿蛋白	(-)	(-)	(-)
E C G			正常
胸部 X P 診察所見	異常なし 異常なし	異常なし 異常なし	異常なし 異常なし
GOT (35未満) IU/l	22		
GPT (35未満) IU/l	22		
γGTP (40未満) IU/l	13		
総コレステロール (140~219) mg/dl	172		
HDLコレステロール (40未満) mg/dl	76.0		
中性脂肪	39		
空腹時血糖	86		
空腹時インスリン	4.4 (HOMA-R 0.9)		
尿酸	5.1		

↑
精査入院

大学病院内分泌代謝内科入院時所見

入院時現症

身長：151cm 体重：59.7kg BMI：26.1

結膜：貧血・黄疸なし

頸部：甲状腺・リンパ節腫大なし

胸部：心肺異常所見なし

腹部：肝脾腫なし、血管雑音なし

下腿浮腫：なし、足背動脈：触知良好

振動覚：異常所見なし、腱反射：異常所見なし

入院時検査成績

身体所見で、BMI が 26.1 と肥満を呈する以外は特記すべき事は認めなかった。各種血液検査成績でも異常所見を認めなかった。末血一般で貧血もなく、肝機能、腎機能、脂質代謝に異常値なく、尿糖、尿蛋白ともに陰性であった。乳酸やケトン体など、低血糖を呈する代謝異常を示唆する所見もなかった。また、インスリン受容体抗体や抗インスリン抗体も陰性で、インスリン免疫異常による低血糖も否定的であった。空腹時安静採血による各種ホルモン値にも異常所見はなく、副腎皮質機能低下や間脳下垂体機能低下による低血糖も否定的であった。尚、腹部骨盤 CT で脾、副腎、肝などに腫瘍病変を含む異常所見を認めなかった。また、胃内視鏡・大腸内視鏡検査で消化管にも異常所見を認めなかった (表 2)。

インスリノーマを否定する目的で実施した絶食試験の結果を表 3 に示す。ケトンの値より、十分に絶食効果の出ている絶食 40 時間後の採血でインスリンは 0.60 μ U/ml と、前値 2.30 μ U/ml に比して十分に抑制されており、また絶食時間中、低血糖症状の出現がなかった事より、インスリノーマは否定的であった (表 3)。

平成 21 年 12 月 8 日に実施した 75g 経口ブドウ糖負荷試験では、120 分の血糖が 171mg/dl より境界型であった。インスリン分泌は、150 分でピークとなり、遅延、過大反応を呈しており、その後 360 分で血糖が 63 mg/dl まで下がる反応性低血糖の所見であった。この時の HOMA-R は 0.72 でインスリン抵抗性はなく、insulinogenic index (I.I.) は、0.1 と低値でインスリン初期分泌は抑制されていた。以上より、本例での低血糖症状は食後のインスリンの遅延過大分泌による反応性低血糖であると診断され、この病態は若年発症 2

型糖尿病の予備軍状態と考えられた。

尚、母親にも 75g 糖負荷試験を実施し、2 型糖尿病に伴う、反応性低血糖の所見を認めた。また、本例ならびに家族 (両親、弟) に実施した検索では、MODY などの既知の 2 型糖尿病原因遺伝子異常は認めなかった。その後、1840kcal/日の食事療法と適度な運動を習慣化するように生活改善を指導した。5 カ月後の平成 22 年 4 月 26 日に再度実施した 75g 糖負荷試験では、正常型に回復していた。とくに、I.I. は、0.1 から 0.49 と著しく改善傾向がみられた (表 4)。

表 2 血液検査所見

末血一般		随時採血	
WBC	4280 / μ l	HbA1c (JDS)	5.2 %
RBC	415 $\times 10^4$ / μ l	血糖	110 mg/dl
Hb	11.8 g/dl	IRI	23.9 μ U/ml
Ht	37.3 %	CPR	4.07 ng/ml
MCV	89.9 fl	乳酸	8.0 ng/dl
MCH	28.4 pg	ケトン体分画 β -ヒドロキシ酪酸	17 μ mol/l
MCHC	31.6 %	アセト酢酸	12 μ mol/l
Pit	30.2 $\times 10^4$ / μ l	総ケトン体	29 μ mol/l
生化学		CEA	0.6 ng/ml
GOT	14 IU/l	CA19-9	5.3 u/ml
GPT	12 IU/l	空腹時採血	
LDH	128 IU/l	TSH	1.10 μ U/ml (0.35-4.94)
ALP	167 IU/l	FT3	3.03 pg/ml (1.73-3.71)
CK	58 IU/l	FT4	0.94 ng/dl (0.70-1.48)
Cre	0.63 mg/dl	ACTH	5.2 pg/ml (7.2-63.3)
BUN	12.7 mg/dl	コルチゾール	13.2 μ g/dl (4.0-18.3)
TG	42 mg/dl	GH	0.14 ng/ml (0.28-1.64)
T.Chol	146 mg/dl	ソマトメジン C	227 ng/ml
HDL	57 mg/dl	FBS	63 ng/dl
LDL	79 mg/dl	IRI	3.6 μ U/ml (1.84-12.2)
Na	137 mEq/l	CPR	1.85 ng/ml (0.16-2.09)
K	4.6 mEq/l	HOMA-R	0.56
Cl	104 mEq/l	グルカゴン	72 pg/ml
Ca	9.0 mg/dl	インスリン受容体抗体	陰性
P	4.1 mg/dl	インスリン抵抗 総合率	<0.4 %
尿検査		尿糖	(-)
蛋白	(-)	尿糖変化	94 \rightarrow 68 \rightarrow 54 \rightarrow 60 \rightarrow 59 \rightarrow 60 \rightarrow 52 mg/dl
糖	(-)		
潜血	(-)		
ケトン	(-)		
腹部骨盤CT	異常所見なし		
胃内視鏡・大腸内視鏡	異常所見なし		
		尿糖変化	94 \rightarrow 68 \rightarrow 54 \rightarrow 60 \rightarrow 59 \rightarrow 60 \rightarrow 52 mg/dl
		尿糖変化	94 \rightarrow 68 \rightarrow 54 \rightarrow 60 \rightarrow 59 \rightarrow 60 \rightarrow 52 mg/dl

表 3 絶食試験

	前		後		基準値・単位
	12/9	2:00	12/10	18:00	
ケトン体分画					
β -ヒドロキシ酪酸		17		1758	85 μ mol/l 以下
アセト酢酸		12		348	55 μ mol/l 以下
総ケトン体		29		2106	130 μ mol/l 以下
血糖		73		60	mg/dl
IRI		2.30		0.60	1.84~12.2 μ U/ml
CPR		—		0.29	0.61~2.09 ng/ml
FFA		—		1370	140~850 μ Eq/l
乳酸		8.0		10.3	3.0~17.0 mg/dl
血糖変化	94	\rightarrow 68	\rightarrow 54	\rightarrow 60 \rightarrow 59 \rightarrow 60 \rightarrow 52	mg/dl