

表 題 基礎インスリン療法に食後血糖降下薬を併用した効果の検討

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 井花 庸子

担当指導教員氏名 加計 正文 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系 専攻  
総合医学 分野  
内科系総合医学

2016年1月8日申請の学位論文

## 目次

## 頁

1. はじめに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1
1.1 背景	
1.2 目的	
2. 検討① 「基礎インスリン療法にミグリトール・ミチグリニドを 2 つの STEP で併 用した効果の検討」・・・・・・・・・・・・・・・・	5
2.1 方法	
2.2 結果	
3. 検討② 「ミチグリニド/ボグリボース配合錠、リナグリプチン錠と持効型インスリ ン製剤併用効果の検討」・・・・・・・・・・・・・・・・	21
3.1 方法	
3.2 結果	
4. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	38
4.1 主な研究の解釈	
4.2 検討①の結果についての考察	
4.3 検討②の結果についての考察	
4.4 持効型インスリン製剤と食後血糖降下薬の併用の血糖降下作用以外の有効性	

#### 4.5 本研究の限界

5. 結論 . . . . .	49
謝辞 . . . . .	50
引用文献 . . . . .	51

## 1. はじめに

### 1.1 背景

2型糖尿病では、インスリン分泌の低下とインスリン感受性の低下の二つの要因が関わり血糖が上昇する<sup>1</sup>。インスリン分泌不全は膵β細胞の機能低下によって生じるが、こうした機能低下は2型糖尿病の発症以前から認め、その経過の中で進行していく<sup>2,3</sup>。それゆえ、2型糖尿病患者は食事・運動療法に加えて経口血糖降下薬で治療が開始されるが、これらの治療の効果が乏しい場合はインスリン治療の導入を要することが多い。

インスリン製剤を用いた治療法の一つとして、基礎インスリン製剤と経口血糖降下薬の組み合わせがある。歴史的に、基礎インスリン製剤との組み合わせとして多い経口血糖降下薬は、スルホニル尿素薬やメトホルミンである。この方法では、インスリンの用量調整は比較的に簡便に行うことができ、頻回インスリン注射や混合インスリン注射製剤による治療よりも低血糖や体重増加などの副作用が少ないとの報告がある<sup>4,5</sup>。しかしながら、これらの治療法では、血糖コントロールが不良な患者にしばしば見られる、朝食後の血糖上昇を含めた食後高血糖<sup>6,7</sup>への対応が不十分となる。

食後高血糖やそれに伴う血糖変動の悪化は、心血管病変<sup>8-11</sup>や糖尿病に特有の細小血管症<sup>12,13</sup>のリスク増加につながる。一方で、これらの食後高血糖に対応しようとして基礎インスリン製剤を増量すると、早朝の低血糖や重症低血糖に繋がる。このような低血糖の副作用は心血管イベント<sup>14,15</sup>や認知症<sup>16</sup>のリスクを上昇させる可能性もある。

こうした食後の高血糖を抑制する経口血糖降下薬として、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$  GI）やグリニドがある。 $\alpha$  GI は、食物中の炭水化物の吸収を遅延させ、インスリン分泌に作用せず食後の血糖上昇を抑制する<sup>17</sup>。一方で、グリニドは、短時間作用型のインスリン分泌促進薬であり、膵 $\beta$ 細胞の  $K_{ATP}$  チャンネルを阻害することでインスリン分泌を促す<sup>18</sup>。どちらの薬剤も食後の血糖上昇を抑制し、 $\alpha$  GI とグリニドの合剤であるミチグリニド/ボグリボース配合錠もまた、食後の血糖抑制作用があることが知られている<sup>19</sup>。

基礎インスリン製剤とこのような食後血糖降下薬の組み合わせは、基礎インスリン製剤治療の長所である低血糖と体重増加の減少を生かしつつ、食後高血糖を効果的に改善させる方法と考えられる。しかし、基礎インスリン製剤と食後血糖降下薬の併用療法の効果を検討した報告は少ない。

American Diabetes Association (ADA)での Position Statement<sup>20</sup>では、禁忌がない場合は第一選択薬としてメトホルミン製剤で治療を行い、これで目標血糖コントロールを達成できない場合は、スルホニル尿素薬・チアゾリジン薬・DPP-4 阻害薬・GLP-1 アナログ製剤・SGLT2 阻害剤・基礎インスリン製剤などを追加した 2 剤併用療法を推奨している。それでもコントロール不良であれば、3 剤併用とし、さらにコントロール不良の場合、最終的に食前のインスリン注射を導入し、頻回インスリン治療への切り替えを推奨している。これら一連のアルゴリズムには食後血糖降下薬は含まれていない。ADA でのグリニドの位置づけは、食後しばらくしてから低血糖になるような患者に限り、スルホニル尿素薬の代わりに使用方法や、間食の際に利

用する方法が挙げられている。また、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬については、頻回に内服をしなければならなかったり、消化器症状などの副作用があったりすることが使用しにくい点として挙げられている<sup>20</sup>。そのため、欧米では基礎インスリン療法に食後血糖降下薬を併用した効果の報告はほとんどない。また、日本糖尿病学会のガイドラインでは、1種類の経口血糖降下薬で不十分な場合には、作用の異なる経口血糖降下薬の追加あるいはインスリンの併用、インスリン治療への変更が推奨されている。また、 $\alpha$  GI・グリニドに関しては両者とも食後高血糖に効果があるとされている。

実際の臨床の間では、このような基礎インスリン製剤を含めた多剤併用療法の治療において、食後血糖降下薬が有効であると実感することも多いが、基礎インスリン治療と食後血糖降下薬の併用に関しては国内でも海外でも、系統だった検討や報告は少ない。

## 1.2 目的

ここでは、基礎インスリン製剤と食後血糖降下薬の併用療法の有効性と安全性を二つの方法で検討した。

まず始めに検討①として、基礎インスリン製剤に追加して、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬とグリニド薬の2種類の食後血糖降下薬を、食後高血糖をターゲットに2段階で追加し、その効果と安全性を確認した。次に、検討②として、基礎インスリン製剤に $\alpha$  GIとグリニドの配合剤またはDPP-4阻害剤を追加し、各々の併用効果を比較した。以上の二つの検討を通して、基礎インスリ

ン製剤への食後血糖降下薬の併用療法の効果を調査した。

## 2. 検討①

### 「基礎インスリン療法にミグリトール・ミチグリニドを2つのSTEP で併用した効果の検討」

#### 2.1 方法

##### 対象者

2011年10月から2013年8月までに国立国際医療研究センター病院に入院した30歳から79歳までの2型糖尿病患者で、エントリー時点で治療法に関わらずHbA1c7.0%以上の不十分な血糖コントロールを有するものを対象とした。推算糸球体濾過値 (eGFR; estimated glomerular filtration rate) 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の重度な腎機能障害を持つもの、重度な肝障害を持つもの、1型糖尿病患者及び抗GAD抗体を有するもの、悪性腫瘍を有するもの、他の高血糖を引き起こす疾患に罹患しているものは除外した。

全ての対象者に対し、研究に対する十分な説明を行い、文書による同意を得た後に本研究を開始した。この研究プロトコールは、国立国際医療研究センター・倫理委員会に申請し承認を得ており(承認番号1064)、臨床試験登録を行った(UMIN000011793)。また、研究の実施はヘルシンキ宣言に準拠して行った。

##### 研究デザイン

##### STEP 0

はじめに対象者に対し、食事療法(25-30 kcal/理想体重/日: 炭水化物 60%-67.5%; 脂質 21%-24.2%; 蛋白質 11.2%-18.4%)を開始した。また、イ



ンスリングラルギン・メトホルミンによる基礎インスリン治療を開始した。メトホルミンの用量は、対象者の年齢・腎機能・消化器症状など他の副作用を踏まえた最大耐用量に設定した。75 歳以上の高齢者、血清クレアチニン値 1.3 mg/dL（男性）、1.2 mg/dL（女性）以上のものにはメトホルミンは投与していない。

インスリングラルギンの用量調整は空腹時血糖 70-130 mg/dL を達成するように調整した。入院後、最低 5 日間以上かけて食事療法・インスリングラルギンの用量調整により空腹時血糖を調整したうえで、食後高血糖の評価を行った。開始後、食後血糖 2 時間値が目標血糖である 180 mg/dL 未満を達成したものは、STEP 0 での Responder としてこれ以上の介入の必要がなくなるため、ここで試験終了となった。食後血糖 2 時間値が目標に達しない場合は、STEP1・STEP2 へ進み、食後血糖降下薬（ミグリトール・ミチグリニド）の追加を行った。

空腹時血糖、食後血糖 2 時間の目標値は American Diabetes Association's recommendation-2013 に習い設定した<sup>21</sup>。

## **STEP1**

第 1 日目に、ミグリトール（150 mg/日、各食直前に 50 mg 投与）を追加投与し、食後血糖 2 時間値を評価した。第 1 日目に食後血糖 2 時間値が目標に達しなかった場合は、第 2 日目に 225 mg/日（各食直前に 75mg 投与）へ増量した。ミグリトールの導入、または増量によって腹部症状などの訴えがあった場合は、第 3 日目に耐用量に減量した。第 2 日目もしくは第 3 日

目に食後血糖が評価され、食後 2 時間血糖値が 180 mg/dL 未満の時は STEP1 での Responder としてこれ以上の介入の必要がなくなり、試験終了とした。

## STEP2

STEP1 で目標の食後血糖を達成しなかった対象者には、第 4 日目（もしくは第 5 日目）にミチグリニド 30 mg/日（各食直前に 10 mg 投与）を追加した。食後血糖 2 時間値が目標血糖に達しない場合は、60 mg/日（各食直前に 20 mg 投与）へ増量している。STEP2 では第 5 日目（もしくは第 6 日目）の食後血糖 2 時間値を評価した。

## 生化学および臨床項目の測定

身長・体重より、BMI が算出された。24 時間の尿中 C ペプチド、1 mg グルカゴン静脈投与前・6 分後での血清 C ペプチド値が計測された（グルカゴン負荷試験）。

血糖自己測定（SMBG : self-monitoring blood glucose）を、食前と食後 2 時間後、就寝前の 7 点で計測した。血糖測定には Nipro StatStrip XP (Nova Biomedical K.K.)を用いた。7 点血糖の結果より、血糖の日内変動指標である M 値が算出された。M 値の計算には下記を用いた<sup>22, 23</sup>。

$$M\text{-value} = M_{GR} + M_W,$$
$$M_{GR} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \left| 10 \log \frac{BS_{t_k}}{100} \right|^3}{7}, M_W = \frac{G_{max} - G_{min}}{20}$$

(MGR =M-value for glucose reading, MW= correction factor, BSti = glucose reading at time ti, Gmax =maximum glucose reading, Gmin =minimum glucose reading)

また、対象者の血糖推移は、24 時間持続血糖測定器 (Continuous Glucose Monitoring System; CGM) (CGMS® System Gold™; Medtronic Inc.) により観測され、一日に 4 回キャリブレーションが行われた。CGM の結果について、24 時間の血糖平均値、24 時間の血糖標準偏差 (standard deviation; SD)、24 時間の血糖曲線下面積 (area under the curve; AUC)、各食後 4 時間の血糖 AUC、夜間から早朝にかけて (午前 0 時から午前 8 時まで) の血糖 AUC、mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) <sup>24</sup> を CGM の結果を用いて算出した。対象者 16 名のうち 2 名の CGM の結果が、技術的な問題で利用不可能であった。

### 主要評価と副次評価項目

主要評価項目は、対象者に対して食後血糖降下薬を追加した前後の、食後血糖 2 時間値の目標達成率の比較とした (STEP0 vs プロトコール終了時)。また、各 STEP での 7 点血糖による M 値、CGM 結果による血糖平均、SD、AUC、MAGE を評価した。また、本プロトコールの達成者、不達成者の背景因子の比較を行った。

### 統計解析

STEP0 とプロトコール終了時の食後血糖 2 時間値の目標を達成した対象者の割合を比較するために、Exact McNemar Test を用いた。連続変数の解

析に関しては、Wilcoxon rank sum test を用いた。P 値は 0.05 未満を有意とし、結果の表示は中央値と四分位を用いた。統計解析は Stata IC 11 (Stata Corp., College Station, TX, USA) を用いている。

## 2.1 結果

### 対象者

18 名の入院中の対象者をリクルートし、そのうち 2 名を除外した。除外されたものは、リクルート後にサブクリニカルクッシング症候群の診断となった患者と、インスリン抗体陽性の患者の 2 名であった(Figure 1)。残りの 16 名の対象者の背景は Table 1 に記載している。

Figure.1 対象者の登録と結果のフローチャート

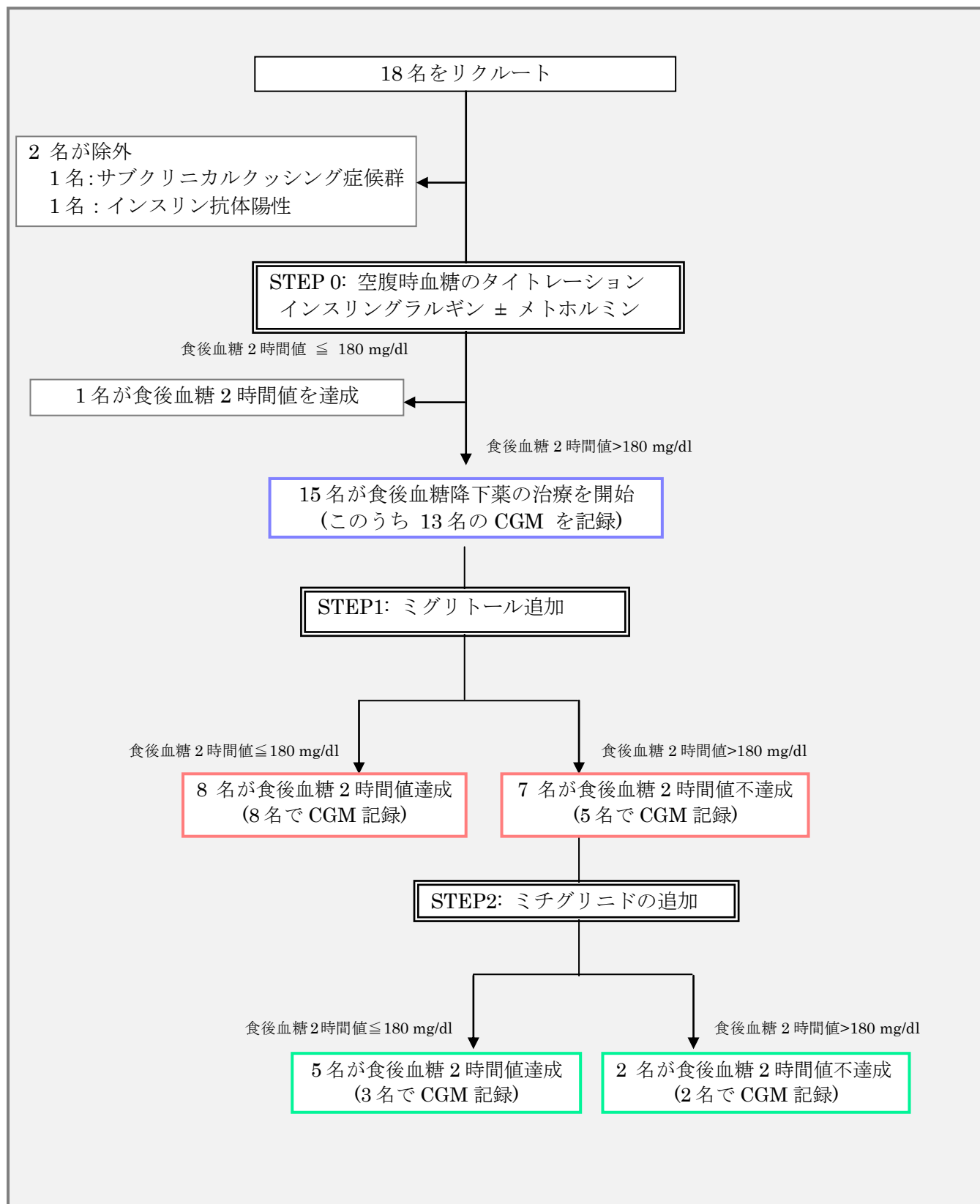


Table 1. 対象者の背景 (N = 16)

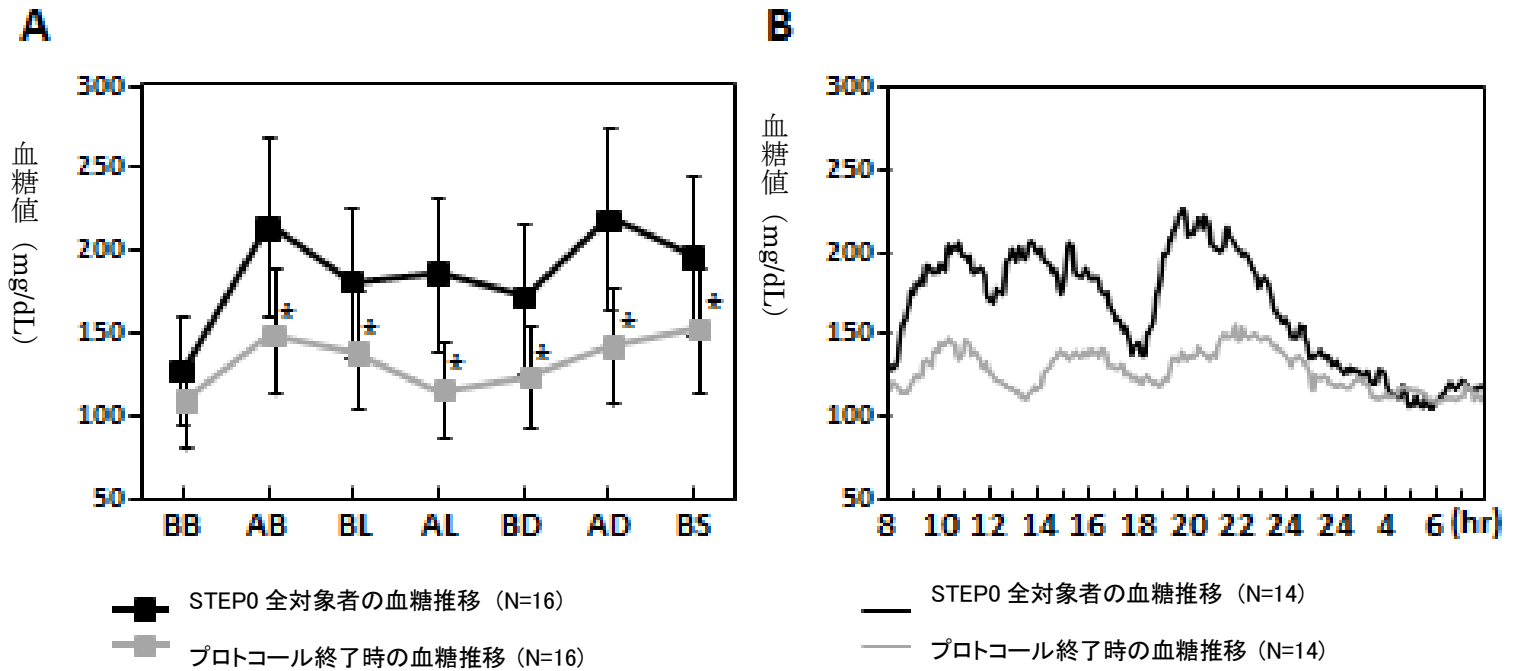
	中央値 (四分位)
年齢 (歳)	67.0 (58.0-71.0)
性別 (男性/女性)	11/5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 (22.0-27.9)
糖尿病罹病期間 (年)	14.0 (8.5-24.75)
HbA1c (%)	9.1 (8.3-10.4)
グリコアルブミン (%)	22.9 (19.8-26.8)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70.0 (62.6-82.4)
糖尿病治療薬	症例数
インスリン	7
経口血糖降下薬	
スルホニル尿素薬	5
メトホルミン	9
α グルコシダーゼ阻害薬	4
グリニド	2
DPP-4 阻害薬	0
STEP 0 でのメトホルミン使用者 (人)	10

## 主要評価項目の結果

16名の対象者のうち、1名がSTEP0で目標の食後血糖2時間値を達成し、そこでプロトコルが終了となった(Figure1)。残りの15名はSTEP1に進み、ミグリトールを開始した。このうち8名が目標の食後血糖2時間値を達成し、STEP1にてプロトコル終了となった。STEP1で目標値を達成しなかった7名はSTEP2へ進み、ミチグリニドを投与した。STEP2の評価では、7名中5名が目標食後2時間血糖値を達成した。結果として、STEP0では16名中1名が目標食後血糖値を達成しており、研究プロトコルの終了時には14名が達成した(6.25% vs 87.5%、 $P=0.0002$ )。

7点血糖とCGMの結果は、STEP0と比べて研究プロトコルの終了時に大幅に改善を認めた(Figure 2)。

Figure 2 STEP0 とプロトコール終了時の血糖推移



A. STEP0 およびプロトコール終了時の 7 点血糖の推移

黒線：STEP0、灰色線：プロトコール終了時。\* $P < 0.05$ 、STEP0 vs プロトコール終了時。BB：Before Breakfast (朝食前)、AB：After Breakfast (朝食後)、BL：Before Lunch (昼食前)、AL：After Lunch (昼食後)、BD：Before Dinner (夕食前)、AD：After Dinner (夕食後)、BS：Before Sleep (眠前)。

B. STEP0 およびプロトコール終了時の CGM の推移

黒線：STEP0、灰色線：プロトコール終了時。



## STEP1 での評価

STEP0 では、7 点血糖は朝食後に上昇し、その後は継続して高値であった。ミグリトールの追加により、朝食後から夕食後にかけての血糖値は低下したが、就寝前と朝食前の値には変化を認めなかった (Figure 3A)。

STEP1 で目標食後血糖 2 時間値を達成した対象者と、不達成で STEP2 まで進んだ対象者の背景因子は、いずれも有意な差を認めていないが、STEP1 のミグリトール投与のみで目標食後血糖を達成した者は、若年・BMI 高値・HbA1c 高値・内因性インスリン分泌が保たれている傾向を認めた (Table 2)。

CGM による血糖推移の詳細な結果では、STEP0 とミグリトール投与後の STEP1 の間で比較すると、24 時間の AUC と各食後 4 時間の AUC は有意に低下していた (Table 3)。一方で、午前 0 時から午前 8 時 (夜間から朝食前) の AUC は変化を認めなかった (Figure 3B, Table 3)。

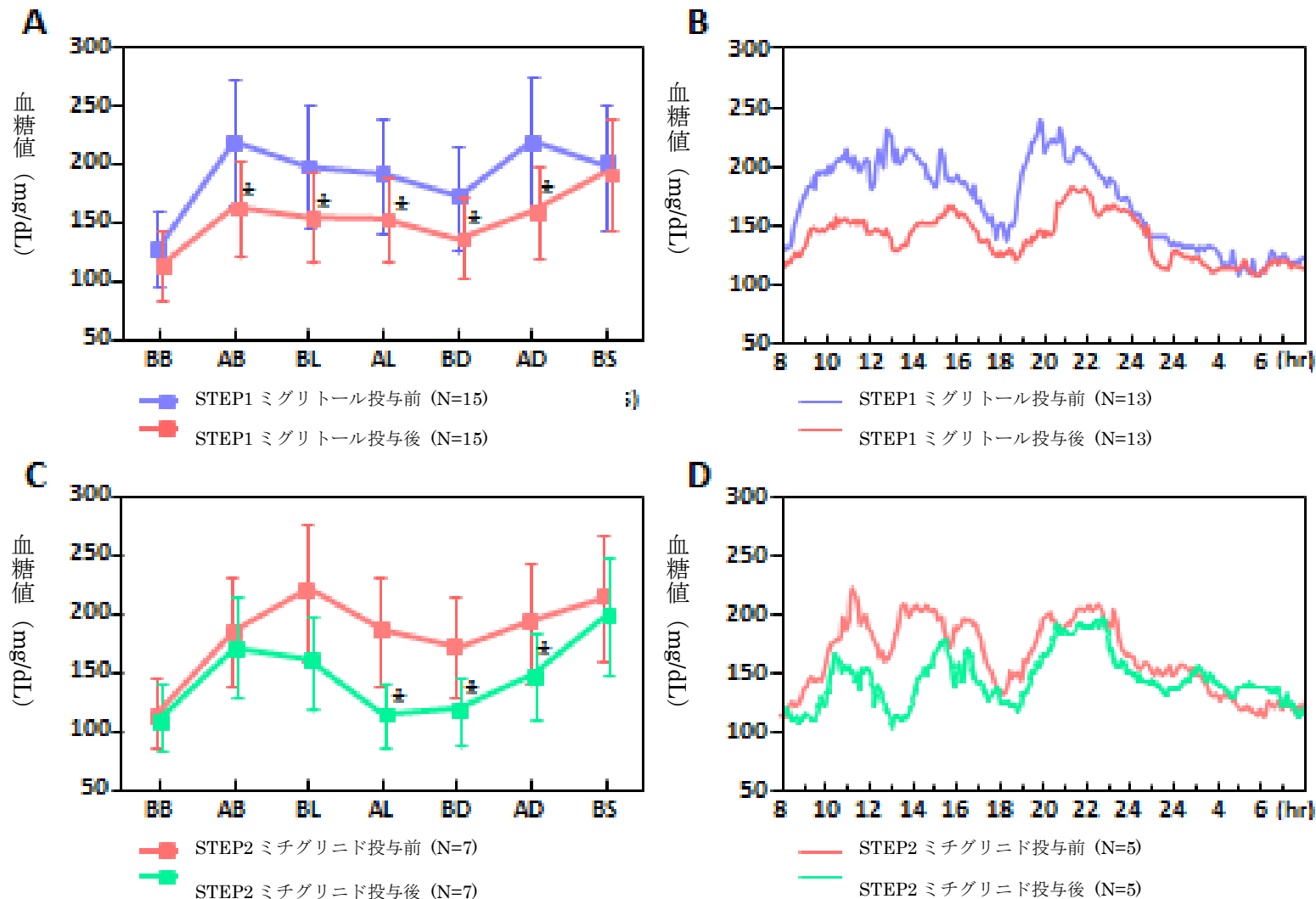
## STEP2 での評価

STEP2 のミグリトール投与後の 7 点血糖の推移は、投与前と比べ、昼食後から夕食にかけて大幅に低下した (Figure 3C)。また、CGM でも同様の結果を認めている (Figure 3D)。STEP2 の CGM の詳細な結果では、24 時間の AUC、昼食後 4 時間の AUC、夕食後 4 時間の AUC が低下していた (Table 3)。

## 血糖変動指標

CGM 結果より求められる 24 時間の SD、MAGE、7 点血糖による M 値については、いずれも研究プロトコール終了時に改善を認めた (Table 4)。

Figure3 STEP1、STEP2 での 7 点血糖と CGM の中央値



#### A. STEP1 ミグリトール投与前後の 7 点血糖の推移

青色線：STEP1 ミグリトール投与前、赤色線：STEP1 ミグリトール投与後。 $*P<0.05$ 、STEP1 のミグリトール投与前 vs 後。BB：Before Breakfast (朝食前)、AB：After Breakfast (朝食後)、BL：Before Lunch (昼食前)、AL：After Lunch (昼食後)、BD：Before Dinner (夕食前)、AD：After Dinner (夕食後)、BS：Before Sleep (眠前)

#### B. STEP1 ミグリトール投与前後の CGM の推移

青色線：STEP1 ミグリトール投与前、赤色線：STEP1 ミグリトール投与後。

#### C. STEP2 ミチグリニド投与前後の 7 点血糖の推移

STEP1 にて目標食後血糖が不達成であり、STEP2 に進んだ N=7 名の結果である。

赤色線：STEP2 ミチグリニド投与前、緑色線：STEP2 ミチグリニド投与後。 $*P<0.05$ 、STEP2 のミチグリニド投与前 vs 後。BB：Before Breakfast (朝食前)、AB：After Breakfast (朝食後)、BL：Before Lunch (昼食前)、AL：After Lunch (昼食後)、BD：Before Dinner (夕食前)、AD：After Dinner (夕食後)、BS：Before Sleep (眠前)

#### D. STEP2 ミチグリニド投与前後の CGM の推移

STEP2 に進んだ 7 名のうち 2 名の CGM 結果が得られなかったため、N=5 名での結果を示したものである。

赤色線：STEP2 ミチグリニド投与前、緑色線：STEP2 ミチグリニド投与後。

Table 2. STEP1で目標食後血糖を達成した者とSTEP2へ進んだ対象者の背景

	STEP1で目標血糖を達成した対象者 (N=8)	STEP1で目標血糖を達成せず、STEP2へ進んだ対象者 (N=7)
年齢 (歳)	59.5(56.7-70.2)	70.0(67.5-74.5)
性別 (男性/女性)	6/2	4/3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4(21.9-27.6)	22.5(21.7-28.0)
糖尿病罹病期間 (年)	10.0(4.0-16.2)	24.5(14.5-37.5)
HbA1c (%)	11.2(9.7-12.7)	8.9(8.2-9.1)
グリコアルブミン (%)	28.1(22.5-34.3)	22(20.1-22.9)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74.7(63.4-91.2)	67.2(58.7-69.0)
尿中 C ペプチド (μg/day)	60.2(39.3-67.6)	21.9(18.1-53.7)
グルカゴン負荷試験		
C ペプチド		
0 分値 (ng/mL)	1.1(0.90-1.77)	0.6(0.50-1.55)
6 分値 (ng/mL)	2.1(1.50-2.77)	1.7(1.05-2.80)
Δ (ng/mL)	0.85(0.57-1.22)	1.1(0.55-1.25)
インスリングルルギン (units/day)	14.5(8.7-16.5)	13(9-17)
(units/kg)	0.21(0.18-0.23)	0.23(0.13-0.29)
メトホルミンの使用(人)	6 (75.0%)	3 (42.9%)
ベースライン-3か月Δ HbA1c(%)	-2.70(-4.48 - 0.20)	-0.3(-1.4- 0.7) 注1)
ベースライン-6か月Δ HbA1c(%)	-2.75(-0.48- 0.51)注2)	0.09 (-1.20-0.87)注3)

中央値 (四分位)

注1) 3か月時にこのうち1名は、DPP-4阻害剤を追加されていた。

注2) 6か月時に、このうち1名は SU 剤を追加され、2名が DPP-4阻害剤を追加されていた。

注3) 6か月時に、このうち1名は DPP-4阻害剤を追加され、1名が SU 剤を追加されていた。

Table 3 STEP1・STEP2におけるCGMの詳細な結果

	STEP1 ミグリトール投与前の評価	STEP1 ミグリトール投与後の評価	STEP2 ミチグリニド投与前の評価	STEP2 ミチグリニド投与後の評価
<b>CGMの結果</b>				
対象者数	13	13	5	5
24時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	4295.5 (3813.2-4342.7)	3531.3 <sup>a</sup> (2868.7-3992.9)	4075.6 (3702.9-4583.8)	3422.0 <sup>b</sup> (3207.1-3759.7)
朝食後4時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	740.0 (612.8-853.8)	573.7 <sup>a</sup> (520.8-721.0)	612.4 (573.7-762.9)	510.2 (502.0-608.5)
昼食後4時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	792.0 (627.1-967.5)	554.0 <sup>a</sup> (499.9-752.1)	822.3 (730.9-839.2)	540.5 <sup>b</sup> (513.2-604.9)
夕食後4時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	794.7 (738.6-887.2)	638.5 <sup>a</sup> (485.5-682.3)	682.3 (674.0-816.6)	655.7 <sup>b</sup> (616.1-679.0)
夜間から早朝にかけての血糖 AUC (00:00-08:00) (mg・h/dL)	1054.0 (917.6-1201.9)	974.9 (867.1-1076.3)	1095.0 (1014.4-1409.8)	1130.9 (1041-1161.8)
24時間の血糖平均値 (mg/dL)	179.3 (145.7-181.3)	147.6 <sup>a</sup> (119.9-167.7)	170.2 (154.6-191.4)	142.9 <sup>b</sup> (133.9-157.1)
24時間の血糖 SDs(mg/dL)	42.9(30.6-59.5)	27.8 <sup>a</sup> (20.5-37.5)	40.9(35.7-47.3)	31.3(21.7-34.2)
高血糖の割合(%) (>180 mg/dL)	43.75 (22.9-54.8)	11.8 <sup>a</sup> (0-39.5)	39.5 (24.6-57.9)	19.0 (11.1-19.7)
低血糖の割合(%) (<70 mg/dL)	0	0	0 (0-0.34)	0
MAGE	100.2 (78.3-121.0)	61.3 <sup>a</sup> (52.0-80.66)	86.3 (66.1-101)	67.6 (61.3-87.6)
<b>7点 SMBGの結果</b>				
対象者数	15	15	7	7
M 値*	31.7 (23.3-53.1) (N = 15)	15.7 <sup>a</sup> (8.2-28.9)(N = 15)	32.1 (24.3-38.2)(N = 7)	14.7 <sup>b</sup> (8.4-20.0)(N = 7)

中央値（四分位）

<sup>a</sup> STEP1でのミグリトール投与前 vs. 投与後,  $P < 0.05$ , <sup>b</sup> STEP2 でのミチグリニド投与前 vs. 投与後,  $P < 0.05$ 

CGMは16名中2名のデータが取れず、14名の結果である。

Table 4. STEP 0とプロトコル終了時の CGM 結果による AUC と血糖変動

	STEP 0での評価	プロトコル終了時
<b>CGM の結果</b>		
症例数	14	14
24時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	4112.1 (3568.8-4338.5)	2986.3* (2843.3-3504.0)
朝食後4時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	732.3 (607.4-845.4)	521.5* (498.9-626.9)
昼食後4時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	785.9 (573.5-952.0)	516.2* (466.5-550.6)
夕食後4時間の血糖 AUC (mg・h/dL)	785.3 (719.4-877.8)	559.2* (485.3-651.4)
夜間から早朝にかけて8時間の血糖 AUC (00:00-08:00) (mg・h/dL)	1033.0 (911.4-1187.5)	949.8 (869.6-1074.3)
24時間の血糖平均値(mg/dL)	169.7 (142.6-181.1)	124.7* (118.8-146.4)
24時間の血糖測定288回の標準偏差 (mg/dL)	38.6 (29.9-58.5)	23.5* (13.9-28.4)
高血糖の持続時間(率)(%) (>180 mg/dL)	40.7 (17.4-53.7)	7.9* (0-17.2)
低血糖の持続時間(率)(%) (<70 mg/dL)	0	0
MAGE	91.1 (79.1-119.6)	61.3* (50.2-72.4)
<b>7点血糖の結果</b>		
症例数	16	16
M 値	28.8 (21.4-52.5)	8.7* (5.0-15.7)

中央値 (四分位)

\* $P<0.05$ 

CGM のデータは16名中2名のデータを得られなかったため、14名分の結果である。

## 不達成者の傾向

16名中2名は目標の食後血糖2時間値を達成することができなかった。1名は78歳の男性であり、インスリン分泌は保たれていたものの、肥満があり、高齢であることからメトホルミンが導入できなかった患者である。もう1名は61歳の女性で、糖尿病の罹病期間が長く、内因性インスリン分泌が低下していた患者であった。2名の対象者は血糖変動が大きく、M値、CGMの24時間の血糖標準偏差、MAGEがいずれも高値であった（Table 5）。

## 低血糖

研究期間、重篤な低血糖は生じなかった。CGMの結果では、夜間から日中にかけて、血糖70 mg/dL未満は認めなかった（Table 4）。

Table 5. 目標食後血糖2時間値の達成者・不達成者の特徴

	プロトコール終了時 に目標食後血糖2 時間値を達成した 対象者 (N = 14)	目標食後血糖2時間値の不達成者	
		症例 1	症例 2
年齢 (年)	67.0 (55.5-70.5)	78	61
性別 (男性/女性)	10/4	男性	女性
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 (21.8-27.8)	28.0	22.1
糖尿病罹病期間 (年)	13.0 (7.0-21.5)	12	40
HbA1c (%)	9.2 (8.7-11.2)	8.3	8.2
グリコアルブミン (%)	23.0 (20.2-29.4)	21.1	19.8
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70.5 (58-84.2)	70.0	67.2
尿中 C ペプチド (μg/day)	43.5 (24.8-69.6)	67.4	14.4
グルカゴン負荷試験			
C ペプチド			
0 分値 (ng/mL)	0.9 (0.75-1.45)	1.9	0.4
6 分値 (ng/mL)	2.3 (1.45-2.9)	3.0	0.8
Δ (ng/mL)	1.1 (0.65-1.40)	1.1	0.4
インスリン グラルギン			
(units/day)	14 (8.5-18.5)	12	13
(units/kg)	0.2 (0.17-0.26)	0.15	0.23
プロトコール終了時 CGM 結果による MAGE	60.5 (46.9-69.2) (N = 12)	61.3	87.6
プロトコール終了時 SMBG による M 値	8.4 (4.3-14.1)	24.2	18.0
中央値 (四分位)			

### 3. 検討②

#### 「ミチグリニド/ボグリボース配合錠、リナグリプチン錠と持効型インスリン製 剤併用効果の検討」

#### 3.1 方法

##### 対象者

2014年4月から2014年12月までに国立国際医療研究センター病院の外来に通院中で、インスリンを含む糖尿病薬で治療中の2型糖尿病患者を対象とした。年齢は30から79歳であり、HbA1c8.5%未満のものを含めた。eGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の重度な腎機能障害を持つもの、重度な肝障害を持つもの、1型糖尿病患者及び抗GAD抗体を有するもの、悪性腫瘍を有するもの、他の高血糖を引き起こす疾患に罹患しているものを除外した。

全ての対象者に対し、研究に対する十分な説明を行い、文書による同意を得た後に本研究を開始した。この研究プロトコールは、国立国際医療研究センター・倫理委員会に申請し承認を得たうえで（承認番号1555）、臨床試験登録を行った（UMIN000013689）。研究の実施はヘルシンキ宣言に準拠して行った。

##### 研究デザイン

登録後、対象者は基礎インスリン療法として、インスリンデグルデク一日一回注射とメトホルミンにて治療した。メトホルミンの用量は対象者の年齢、腎機能、その他の副作用を考慮した最大用量とした。

2種類の薬剤がランダム化オープンラベル、クロスオーバーの手法で追加し、その効果を検討した。8週間、ミチグリニド10 mgとボグリボース0.2 mgの合剤（M+V）を1日3回各食前追加投与するM+V、または8週間リナグリプチン5 mg（L）を1日1回朝食後に追加投与するLを比較した。それぞれの治療



を8週間後に切り替えた (Figure 4)。

ミチグリニド/ボグリボース配合錠 (商品名：グルベス®配合錠) は、添付文書(2012年6月改訂[第4版])によると、原則として既にミチグリニド1回10mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2mg、1日3回を併用し状態が安定している場合、あるいはミチグリニドとして1回10mg、1日3回又はボグリボースとして1回0.2mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討するとされている。本研究では、添付文書と異なる投与順で使用したが、倫理委員会にて承認され、安全性に十分に配慮しながら投与した。

最初に M+V を投与したグループは、8週間、各食前に M+V を内服した。インスリンデグルデクの用量調整のため、始めの4週間、週に一回の電話コンタクトを設け、空腹時血糖値が70–130 mg/dL となるようにタイトレーションした。8週後には、血液検査と、2種類の食事負荷試験を施行した。その後、Lの治療へ切り替え、同様に始めの4週間はインスリンデグルデクの用量調整のために週に一回の電話コンタクトを行い、タイトレーションを行った。8週間後に、血液検査と、2種類の食事負荷試験を施行した。

最初に L を朝食後に投与されるグループも、同様に始めの4週間でインスリンデグルデクのタイトレーションを行い、8週後に血液検査を施行し、2種類の食事負荷試験を行った。その後、M+V の投与に切り替えた。インスリンデグルデクのタイトレーション、血液検査、2種類の食事負荷試験は上述のプロトコールと同様に施行した。

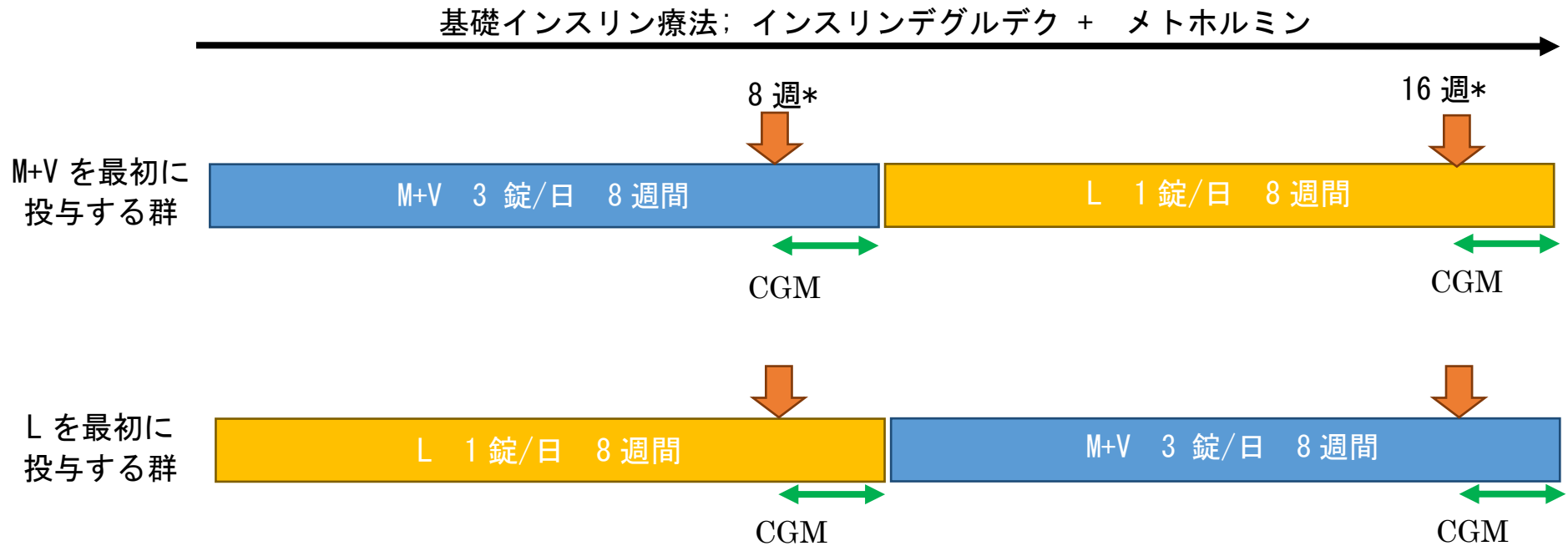
#### 生化学および臨床項目の測定

治療介入前、M+V または L の導入8週間後に、HbA1c、グリコアルブミン (GA)、1, 5-アンヒドログルシトール (1, 5-AG) の項目を、前日夜からの絶食の後

に計測した。

連続した 2 日間、前夜からの 7 時間の絶食後の朝食時に、2 種類の食事負荷試験を施行した。第 1 日目の朝食時の食事負荷試験は、テストミール 460 kcal (炭水化物、56.5 g [49.1%]; 蛋白質、18.0 g [15.7%]; 脂質、18.0 g [35.2%]; JANEF E460F18, Q.P. Co., Tokyo, Japan) にて行った。

Figure 4 プロトコール



\*8 週と 16 週時は、外来にて HbA1c、GA、1,5-AG を計測した。また、CGM を装着の上、2 種類の食事負荷試験（テストミール・低炭水化物食）を行った。

第2日目の朝食は低炭水化物食負荷試験として、462 kcal のエネルギー含む食事で施行された。(炭水化物、43.0 g [37.2%]; 蛋白質、22.6 g [19.6%]; 脂質、22.2 g [43.2%]: 牛乳、コーンフレーク、チーズ、魚肉ソーセージ)。

食事負荷試験の摂取前 (0 分)、30 分、60 分、120 分に、血糖自己測定 (self-monitoring blood glucose; SMBG) を OneTouch® UltraVue™; Johnson & Johnson を用いて計測した。この血糖自己測定を基に食後血糖の曲線下面積 (Area Under the Curve; AUC)  $_{0-120 \text{ min}}$  の増加分を算出した。

また、血糖値を 24 時間持続血糖測定器 (continuous glucose monitoring; CGM) (iPro™; Medtronic Inc.) を用いて、連続した 4 日間測定した。CGM は、SMBG の値を用いて 1 日 4 回のキャリブレーションを行った。計測期間を 3 種類のタイプに分類した。1) テストミールを摂取した日 (第 1 日目)、2) 低炭水化物食を摂取した日 (第 2 日目)、3) 対象者に日常と変わらない食生活を送ってもらった連続した 2 日間 (第 3–4 日目) である。3) の日常生活の評価は、第 3 日目と第 4 日目の CGM の平均値を用いた。また、5 分毎に血糖測定をされた CGM の結果を用いて、24 時間の平均血糖値、24 時間の血糖値の SD、24 時間の血糖 AUC、MAGE を算出した。

### 主要評価と副次評価項目

主要評価項目は、テストミール負荷試験後の食後血糖  $\text{AUC}_{0-120 \text{ min}}$  増加分に関する M+V と L の比較である。

低炭水化物食負荷試験後の食後血糖  $\text{AUC}_{0-120 \text{ min}}$  増加分に関しても、M+V と L の差を比較した。また、M+V・L 各々において、テストミール負荷試験後と低炭水化物食負荷試験後の食後血糖  $\text{AUC}_{0-120 \text{ min}}$  上昇分の比較を行った。

CGM の結果を使用し、24 時間の平均血糖値、24 時間の血糖値の SD、24 時

間の血糖 AUC、MAGE に関して、1)テストミールを摂取した日、2)低炭水化物食を摂取した日、3)通常の生活をした連続する 2 日間の平均について、M+V と L での差を比較した。また、M+V・L 各々において、1)テストミール、と 2)低炭水化物食を摂取した日の CGM 結果を比較した。

M+V と L の HbA1c、GA、1, 5-AG を比較した。これらの血糖指標について、ベースラインと 8 週目の差、ベースラインと 16 週目の差を算出し、それぞれの投与された薬剤 (M+V または、L) の効果を比較した。

さらに、M+V・L それぞれの治療による治療効果を  $\Delta GA$  によって評価し、治療の反応群と不応群の背景因子の比較を行った。反応群は  $\Delta GA < -0.75\%$ 、不応群は  $\Delta GA \geq -0.75\%$  とした ( $\Delta GA$  のカットオフには、全体の  $\Delta GA$  の中央値を設定した)。比較した背景因子は BMI、グルカゴン負荷試験後 6 分値の血清 C ペプチド、 $\Delta C$  ペプチドである。

## 統計解析

連続変数については、Wilcoxon rank sum test が用いられた。両側の  $P$  値は 0.05 未満で有意と判断し、結果については、中央値 (最小値—最大値) で示した。統計解析には、Stata IC 13 (Stata Corp., College Station, TX, USA) を用いた。

## 3.2 結果

### 対象者

6 名の外来通院中の対象者 (男性 5 名、女性 1 名) がリクルートされ、そのうち 1 名を除外した。除外した 1 名は女性であり、研究参加の同意後に、高血糖のため頻回注射療法が必要となり本研究の継続が困難であった。そのため、残りの 5 名の対象者で施行した。全例男性であり、年齢の中央値は 63 歳、糖尿病罹病期

間の中央値は 8 年、BMI の中央値は 23.5 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c の中央値は 7.1%であった (Table 6)。

## 主要項目の評価

SMBG によって計測された血糖値の推移は、Figure 5A に示した。テストミール負荷後の血糖 AUC<sub>0-120min</sub> の増加分は、M+V が L に比べて有意に低値であった ( $P=0.04$ )。テストミール摂取後の血糖値は、M+V が L に比べて 60 分で低い傾向を認めたが、0 分、30 分、120 分では両グループともに同程度であった。

低炭水化物食負荷後の血糖 AUC<sub>0-120min</sub> の増加分についても、L に比べて M+V で有意に低値であった ( $P=0.04$ ) (Figure 5B)。M+V では、食事負荷試験後 30 分血糖値が有意に低く、60 分血糖値が L と比べ低い傾向があり、120 分では両ともに同程度であった。

M+V のなかで、テストミール負荷後と低炭水化物食負荷後の血糖推移は同程度であった (Figure 6A)。また、L のなかでのテストミール負荷食後と低炭水化物食負荷後の血糖推移も同程度であった (Figure 6B)。

## 血糖変動の指標

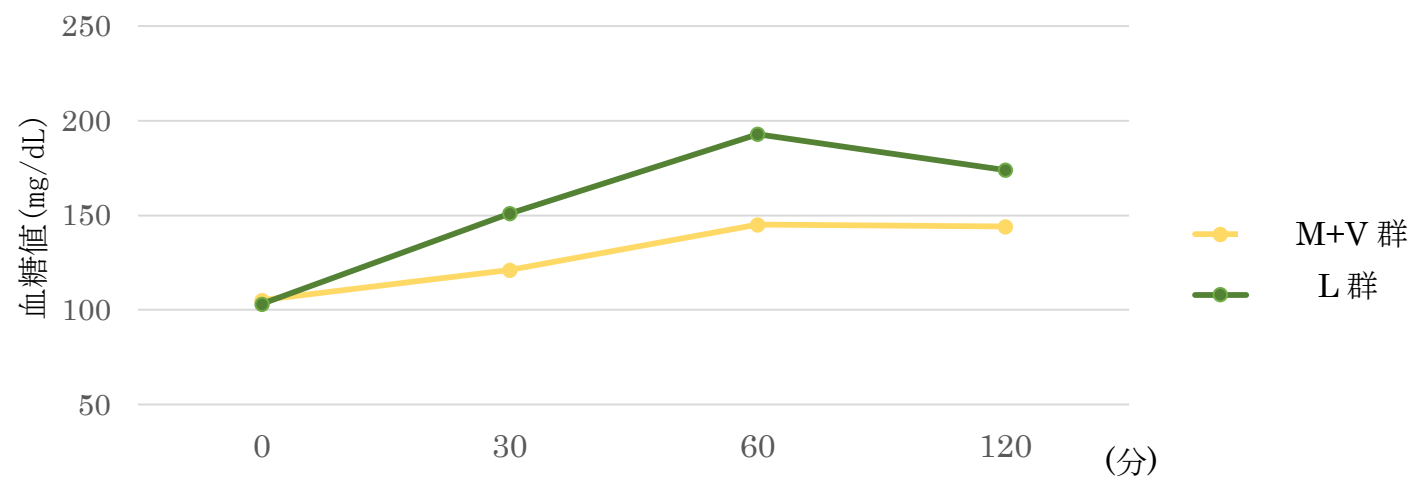
CGM の結果では、24 時間の平均血糖値、SD、AUC、MAGE に関して、テストミール負荷食後の M+V と L の血糖推移に差を認めず、低炭水化物食負荷後の M+V と L の血糖推移も差を認めなかった。さらに、2 日間の日常生活の平均 CGM に関しても、M+V と L の血糖推移に差を認めなかった (Table 7)。

Table 6 対象者の背景

	年齢 (歳)	糖尿病 罹病期 間(年)	糖尿病薬の処方					1mg グルカゴン負荷 試験		eGFR (mL/分/1.73 <sup>2</sup> )	
			BMI (kg/m <sup>2</sup> )	インスリ ンデグル デク (単位)	メトホル ミン (mg)	HbA1c (%)	GA (%)	1,5-AG (μmol/L)	血清 C ペプチド (nmol/L)		
									0 分値		6 分値
症例 1	47	7	29.2	24	1000	8.3	18.1	17.7	0.57	0.97	94.9
症例 2	53	10	24.4	22	1500	6.8	17.1	54.8	0.53	0.87	64.2
症例 3	63	1	20.3	8	1000	6.7	19.6	152.9	0.63	1.76	87.3
症例 4	66	8	23.5	15	2250	7.6	16.2	22.5	0.67	1.43	74.7
症例 5	72	32	21.5	13	500	7.1	19.9	77.4	0.37	0.60	85.3
中央値	63	8	23.5	15	1000	7.1	18.1	54.8	0.57	0.97	85.3

症例は全て男性

Figure 5A テストミール摂取後の血糖推移

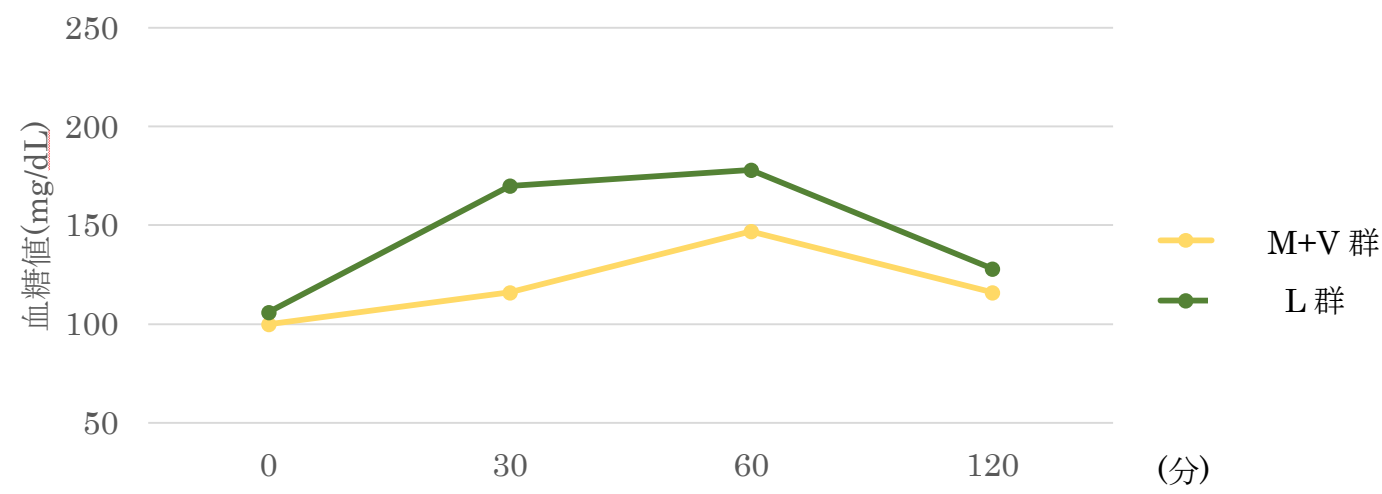


テストミール	血糖 0 分値 (mg/dL)	血糖 30 分値 (mg/dL)	血糖 60 分値 (mg/dL)	血糖 120 分値 (mg/dL)	AUC 0-120 分 の増加分 (mg・h/dL)
M+V	105(68-127)	121(99-168)	145(107-194)	144(124-149)	57.5(3.0-174.0)
L	103(75-193)	151(116-216)	193(165-209)	174(93-217)	127.0(30.5-192.0)
P 値	0.41	0.35	0.08	0.22	0.04

(中央値[最小値-最大値])



Figure 5B 低炭水化物食負荷試験後の血糖推移



低炭水化物食	血糖 0 分値 (mg/dL)	血糖 30 分値 (mg/dL)	血糖 60 分値 (mg/dL)	血糖 120 分値 (mg/dL)	AUC 0-120 分 の増加分 (mg・h/dL)
M+V	100(80-131)	116(112-147)	147(99-196)	116(109-203)	51.3(6.3-106.8)
L	106(75-124)	170(131-186)	178(150-217)	128(113-215)	97.0(56.5-228.5)
P 値	0.69	0.04	0.08	0.79	0.04

(中央値[最小値-最大値])

Figure 6A M+V のテストミール摂取後と低炭水化物食摂取後の血糖推移の比較

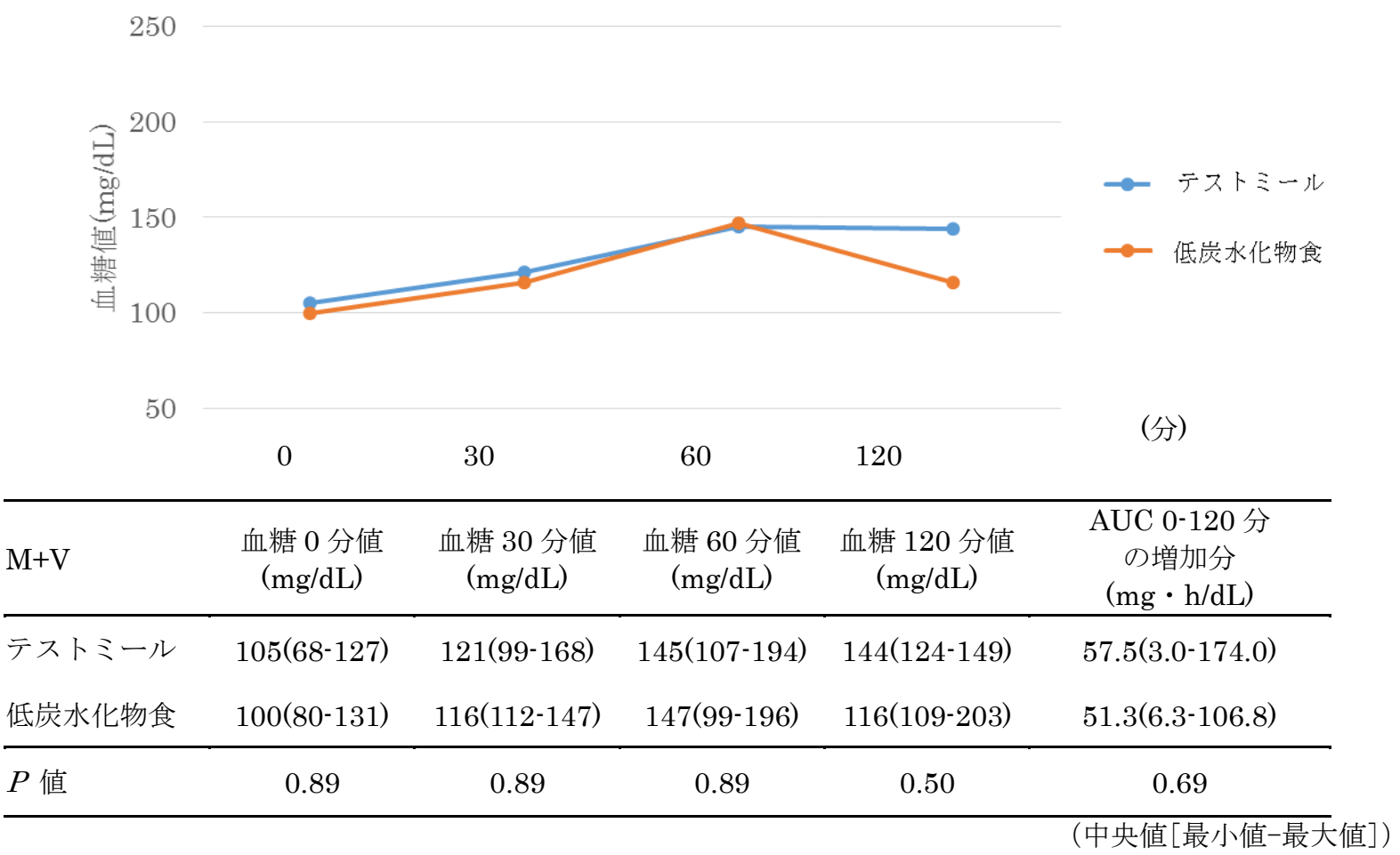


Figure 6B L のテストミール摂取後と低炭水化物食摂取後の血糖推移の比較

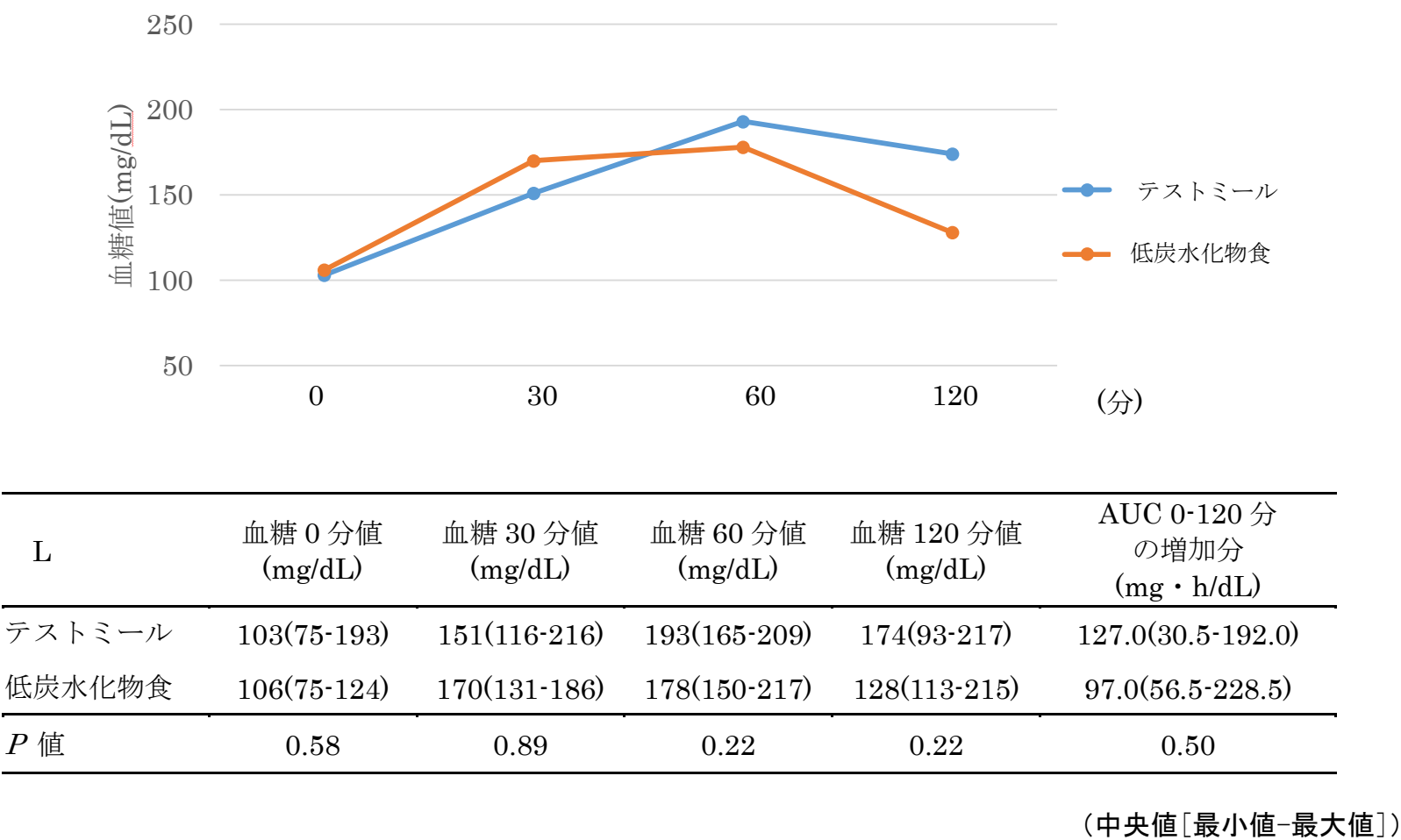


Table 7 テストミール負荷、低炭水化物食負荷、2 日間の連続する日常生活の平均血糖の CGM 結果

	24-h 血糖平均 (mg/dL)	24-h AUC (mg·h/dL)	24-h 血糖 SDs (mg/dL)	低血糖の割合 (%) (<70 mg/dL)	高血糖の割合 (%) (>140 mg/dL)	高血糖の割合 (%) (>180 mg/dL)	MAGE
テストミール負荷							
M+V	120.3 (109.1-125.4)	2887.8 (2616.9-3010.0)	24.1 (21.6-58.8)	2.1 (0.0-7.3)	22.9 (19.8-25.3)	0 (0.0-2.1)	58.3 (52.3-60.0)
L	129.1 (117.1-135.7)	3101.0 (2805.1-3257.5)	32.6 (16.6-52.7)	0 (0.0-0.0)	34.4 (21.9-47.6)	17.0 (0-19.8)	65.8 (47.7-91.8)
P 値	0.22	0.22	0.69	0.78	0.22	0.28	0.69
低炭水化物食負荷							
M+V	120.2 (114.0-120.4)	2885.2 (27336.5-2890.0)	37.5 (22.1-41.8)	1.7 (0.0-17.0)	33.3 (19.8-35.1)	6.9 (6.6-8.3)	77.0 (73.3-86.3)
L	124.0 (121.4-129.1)	2977.7 (2909.7-3094.9)	30.6 (14.4-66.2)	0 (0.0-2.1)	25.0 (21.5-43.1)	3.5 (0.0-21.9)	103.0 (55.0-105.5)
P 値	0.14	0.14	0.89	0.78	0.69	0.89	0.69
2 日間の連続する日常生活の平均 CGM							
M+V	125.6 (125.6-137.1)	3012.4 (3011.8-3290.9)	30.9 (21.7-41.8)	0.3 (0.0-6.9)	37.0 (29.5-43.1)	8.2 (5.2-18.8)	72.6 (64.2-85.5)
L	136.0 (115.7-140.0)	3265.3 (2776.7-33361.1)	22.6 (17.6-39.6)	0 (0.0-0.0)	38.9 (13.4-40.5)	5.9 (4.5-22.7)	62.1 (60.13-73.2)
P 値	0.69	0.50	0.22	0.09	0.50	0.50	0.69

(中央値 [最小値-最大値])

2種類の食事負荷試験の比較に関して、M+Vでは、それぞれテストミールと低炭水化物食を摂取した日の24時間の平均血糖値、SD、AUC、MAGEは同程度であった。一方で、Lにおいては、テストミールと低炭水化物食で、24時間の平均血糖値、SD、AUCについては同程度であったが、MAGEについては、低炭水化物食負荷試験を実施した日の方がテストミール負荷試験を実施した日よりも高値であった ( $P=0.04$ ) (Table 8)。

### 長期血糖指標と治療反応群の特徴

M+VとLの0週と8週後のHbA1c、GAの差は同程度であり、HbA1c変化の差の中央値は、M+Vで-0.3%、Lで-0.3% ( $P=0.17$ )、GAはM+Vで-0.7%、Lで-0.8%であった ( $P=0.69$ )。1, 5-AGは、M+Vで12.8  $\mu\text{mol/L}$ 、Lで6.7  $\mu\text{mol/L}$ であり、M+VがLよりも高い傾向を認めた ( $P=0.08$ ) (Table 9)。

また、 $\Delta\text{GA}$ のカットオフを-0.75とし、反応群・不応群に分類した上で背景因子であるBMI・ $\Delta\text{C}$ ペプチド・Cペプチド6分値を比較した。M+Vにおいて、BMIで差を認めなかった。 $\Delta\text{C}$ ペプチド・Cペプチド6分値については反応群が不応群よりも高い傾向にあった。Lでは、BMI・内因性Cペプチド共に反応群・不応群で差を認めなかった。(Table 10)

### 低血糖

研究期間、重篤な低血糖は生じなかった。CGMの血糖70 mg/dL未満の割合は、M+VとLで差を認めなかった (Table 7)。

Table 8. M+V と L の 2 種類の負荷試験における CGM 結果

	24-h 血糖平均 (mg/dL)	24-h AUC (mg·h/dL)	24-h 血糖 SDs (mg/dL)	低血糖の割合(%) (<70 mg/dL)	高血糖の割合(%) (>140 mg/dL)	高血糖の割合(%) (>180 mg/dL)	MAGE
<b>M+V</b>							
テストミール	120.3 (109.1-125.4)	2887.8 (2616.9-3010.0)	24.1 (21.6-58.8)	2.1 (0.0-7.3)	22.9 (19.8-25.3)	0 (0.0-2.1)	58.3 (52.3-60.0)
低炭水化物食	120.2 (114.0-120.4)	2885.2 (27336.5-2890.0)	37.5 (22.1-47.3)	1.7 (0.0-17.0)	33.3 (19.8-35.1)	6.9 (6.6-8.3)	77.0 (73.3-86.3)
<i>P</i> 値	0.69	0.69	0.35	0.40	0.35	0.41	0.35
<b>L</b>							
テストミール	129.1 (117.1-135.7)	3101.0 (2805.1-3257.5)	32.6 (16.6-52.7)	0 (0.0-0.0)	34.4 (21.9-47.6)	17.0 (0-19.8)	65.8 (47.7-91.8)
低炭水化物食	124.0 (121.4-129.1)	2977.7 (2909.7-3094.9)	30.6 (14.4-66.2)	0 (0.0-2.1)	25.0 (21.5-43.1)	3.5 (0.0-21.9)	103.0 (55.0-105.5)
<i>P</i> 値	0.69	0.69	0.69	0.16	0.10	0.85	0.04

(中央値 [最小値-最大値])

Table7 と同一データであり、M+V・L それぞれにおいての 2 種類の食事負荷での比較を解析したものである。

Table 9. ベースラインと 8 週、16 週の HbA1c, GA, 1,5-AG 値

ベースライン					8 週				16 週			
インスリン デグルデク (単位)	HbA1c (%)	GA (%)	1,5-AG (μmol/L)	インスリン デグルデク (単位)	HbA1c (%) (ΔHbA1c (%))	GA (%) (ΔGA(%))	1,5-AG (μmol/L ) (Δ1,5-AG (μmol/L ))	インスリン デグルデク (単位)	HbA1c (%) (ΔHbA1c (%))	GA (%) (ΔGA (%))	1,5-AG (μmol/L ) (Δ1,5-AG (μmol/L ))	
症例 1	24	8.3	18.1	17.7	32	8.0 (-0.3)	17.4 (-0.7)	30.5 (12.8)	34	8.0 (-0.3)	20.9 (2.8)	9.7 (-8.0)
症例 2	22	6.8	17.1	54.8	22	6.6 (-0.2)	16.3 (-0.8)	48.1 (-6.7)	22	7.0 (0.2)	16.6 (-0.5)	59.7 (4.9)
症例 3	8	6.7	19.6	152.9	8	6.2 (-0.5)	17.0 (-2.6)	207.1 (54.2)	8	5.9 (-0.8)	16.5 (-3.1)	213.8 (60.9)
症例 4	15	7.6	16.2	22.5	15	6.7 (-0.9)	13.5 (-2.7)	43.2 (20.7)	15	6.4 (-1.2)	13.3 (-2.9)	33.5 (11.0)
症例 5	13	7.1	19.9	77.4	13	7.1 (0.0)	19.9 (0.0)	53.6 (-23.8)	13	6.9 (-0.2)	19.3 (-0.6)	68.8 (-8.6)

8 週・16 週での灰色のセルは M+V の期間、白色のセルは L の期間、記載のデータはベースラインからの変化の差を示す。  
 インスリンデグルデクは各々の期間で投与されていた単位数を記載している。

GA ; グリコアルブミン

Table 10. ΔGA の反応群・不応群での背景因子の比較

	反応群	不応群	p 値
M+V	n=2	n=3	
Δ GA	-2.65	-0.60	—
BMI	21.90	24.40	0.25
C ペプチド 6 分値(nmol/L)	1.60	0.87	0.08
Δ .ペプチド(nmol/L)	0.95	0.33	0.08
L	n=3	n=2	
Δ GA	-2.90	1.40	—
BMI	23.50	25.40	0.56
C ペプチド 6 分値(nmol/L)	1.43	0.78	0.25
Δ .ペプチド(nmol/L)	0.77	0.32	0.25

ΔGA; Δ グリコアルブミン (8 週ーベースライン、または 16 週ーベースライン)、  
 C ペプチド 6 分値は 1 mg グルカゴン負荷試験後 6 分値の血清 C ペプチド値、  
 Δ C ペプチドは 1 mg グルカゴン負荷試験前後 (6 分値ー0 分値) の血清 C ペプチド値である。



## 4. 考察

### 4.1 主な研究の解釈

ここでは、2 型糖尿病患者を対象にして、2 種類の検討で持効型インスリン製剤と食後血糖降下薬の有効性と安全性を示した。検討①では、持効型インスリン製剤とメトホルミンの基礎インスリン療法に食後血糖降下薬を段階的に組み合わせることで、8 割以上の患者が目標血糖値を達成可能であった。また、検討②では、食後血糖の抑制効果のある  $\alpha$  GI/ グリニド配合錠と DPP-4 阻害薬の基礎インスリン療法との併用効果を 2 種類の食事負荷試験を用いて比較したところ、いずれの食事負荷試験でも  $\alpha$  GI/ グリニド配合錠の食後血糖抑制効果が強かった。この 2 つの検討では、観察された範囲では重症低血糖およびメトホルミンや  $\alpha$  GI、DPP-4 阻害薬にしばしば認められる消化器症状の副作用を認めておらず、短期的な検討ではあるが、基礎インスリン療法に食後血糖降下薬を組み合わせることで、安全にかつ効果的に良好な血糖コントロールが可能であることを示した。

### 4.2 検討①の結果についての考察

#### 持効型インスリン製剤への食後血糖降下薬併用効果

①の検討では、はじめに、インスリンと併用して第一選択薬であるメトホルミンが使用された。16 名のうち 10 名の対象者がインスリングラルギンと耐用量のメトホルミンで治療され、残りの 6 名は高齢であることや腎機能の問題から、インスリングラルギン単剤で治療をされた。メトホルミンを併用、もしくは併用しない状態での基礎インスリン療法の導入は、空腹時血糖をはじめとす

る血糖推移全体を改善させるが、今回の対象者では、STEP0 の段階で 16 名中 15 名の食後血糖は不十分なコントロールであった。

基礎インスリン製剤とメトホルミン、スルホニル尿素薬、若しくはその両剤との併用の効果は多くの研究で示されている<sup>5, 25-27</sup>。これらの効果のメカニズムはいずれも全体的に血糖降下させる作用をもつが、食後高血糖を改善させるには不十分である。本研究では、ミグリトールとミチグリニドを 2 段階のステップで投与したところ、16 名中 14 名が ADA の STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2013<sup>21</sup>（研究施行時には最新のガイドライン）で推奨される目標の食後血糖値を達成した<sup>28</sup>。入院での食事療法の効果は、血糖値レベルの緩徐な改善と目標食後血糖の達成に影響したと考えられるが、この治療の介入によって多くの患者が最終的に理想的な血糖コントロールを達成したのは重要な点である。また、CGM では、詳細な血糖上昇の推移を確認することができ、ミグリトール、ミチグリニドにより夜間の低血糖を伴わずに、日中の血糖上昇と血糖変動が改善するのを詳細に確認できた。

#### 食後目標血糖の達成・不達成者の患者背景についての考察

$\alpha$  GI 単独で血糖目標を達成した患者とグリニドを併用する必要があった患者の背景については、少人数の解析のため有意な差は見られなかったが、 $\alpha$  GI 単独で目標血糖を達成した患者では、年齢が若年、BMI が高値、糖尿病罹病期間が短い、HbA1c が高値、eGFR が高値、内因性インスリン分泌が保たれている、などの特徴が見られた。一方、使用しているインスリン量は達成・不達成者共に同程度であり、達成者ではメトホルミンの使用が多い傾向をみとめた。糖尿病罹病期間が長期となり、高齢で内因性インスリン分泌が枯渇するほど、 $\alpha$  GI 単独でのコントロールが困難になることが示唆された。

16名のうち2名の対象者は、食後血糖2時間値の目標を達成できておらず、この一連の治療法の限界を認めた。不達成者2名のうち、1名は内因性インスリン分泌が保たれていたが、肥満のある高齢の男性患者であった。高齢のためメトホルミンの使用ができず、インスリン抵抗性によりミチグリニドの効果が十分に発揮できなかったため不達成であったと考えられた。また、もう1名の不達成の女性では、グルカゴン負荷試験での6分値のCペプチドが著しく低値であった。この症例では内因性インスリン分泌の低下によってミチグリニドの作用が十分に発揮できなかったことが要因と考えられた。

### **STEP2での血糖推移についての考察**

STEP2のミチグリニド投与前後の7点血糖（Figure 3C）は、昼食後から夕食後にかけて血糖が有意に低下した。一方、Figure 3DのCGMのグラフでは、朝食後・昼食後の血糖が改善し、夕食後から夜間にかけては変化がない様子が認められ、一見、7点血糖とCGMの結果が一致しないように認められる。この理由としては、7点血糖は、食事のタイミングで多少の前後があるものの、およそ8時・10時・12時・14時・18時・20時・21時に測定されており、横断的な7点血糖と連続的に観察できるCGM結果の印象が異なると考えられた。またFigure 3Cの7点血糖の症例は7名、3DのCGMは5名と（7名中2名のCGM結果を得る事が出来なかったため）、症例数が異なることも、Figure 3C,Dの結果の差に寄与していると考えられる。さらに、CGMを測定できなかった2名の内1名は、STEP2のミチグリニドによる介入で朝食後血糖の大幅な改善を認めたが、もう1名は全く改善を認めていなかった、その他の5症例においても朝食後血糖の改善は症例によりばらつきがあり、このような個々の症例の血糖変動も解析に影響を及ぼしたものと考えられた。

## 長期的な血糖コントロール

退院後の対象者の HbA1c について、 $\alpha$ GI 単独での目標達成者 8 名と非達成者 7 名の経過を後ろ向きに調査した (Table 2)。一部の血糖コントロール不良な症例については、外来主治医の判断により、SU 薬および DPP-4 阻害薬などが追加されており、今回の治療法を継続した状況での効果比較はできていない。3 か月後の HbA1c は両者ともにベースラインよりも低下しており、治療介入や入院効果が影響していると考えられた。また、 $\Delta$  HbA1c の中央値は STEP1 の目標達成群でより低い傾向を認めた。

### $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬とグリニドの特徴

検討①では、2 種類の食後血糖降下薬を使用した。 $\alpha$ GI は、食物中の炭水化物の吸収を遅延させ、インスリン分泌に作用せず食後の血糖上昇を抑制する<sup>17</sup>。この作用機序により、 $\alpha$ GI は、比較的罹病期間が長く、インスリン分泌が激しく低下している症例においても効果がある。さらに、ミグリトールは、小腸下部の L 細胞からの GLP-1 分泌を促し、インクレチン作用も併せ持つ<sup>29</sup>。

一方、グリニドは、短時間作用型のインスリン分泌促進薬であり、膵  $\beta$  細胞の  $K_{ATP}$  チャネルを阻害することでインスリン分泌を促す<sup>18</sup>。さらに、ミチグリニドは食後の遊離脂肪酸を抑制する作用を持ち、ナテグリニドは食後の中性脂肪を低下させる作用をもつ<sup>30,31</sup>。今回は、脂質の変化に関する検討はしていないが、グリニドの使用はこうした脂質改善による動脈硬化の抑制効果も期待できる。

これらの食後血糖降下薬は、低血糖が少なく食後高血糖を効果的に抑制し、腎機能障害や高齢者にも比較的安全に使用可能な薬剤である。また、長期に使用されており、その安全性も認められている。

## $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬とグリニドの相互作用

今回の検討では、はじめに STEP1 で  $\alpha$  GI を投与し、効果不十分な対象者に限り STEP2 でグリニドを追加した。2 剤をこの順番で加えた理由は、低血糖の危険が少ない  $\alpha$  GI を始めに使用し、インスリン分泌促進薬であるグリニドは効果不十分例に限ることで低血糖の危険を最小限に抑えられると考えたからである。ここでは、グリニドと  $\alpha$  GI の投与順番を入れ替えた場合の経過は確認していない。Kim ら<sup>32</sup>の報告では、インスリングルルギンによって空腹時血糖を調整した後に、アカルボースもしくはナテグリニドをクロスオーバーで 2 週間追加して食後血糖 180 mg/dL 未満の達成を確認したところ、両グループともに達成率は 46.6%と同程度であったと報告している。さらに、各々の達成者の傾向に関しては、有意差はないが、アカルボース使用者の達成者はナテグリニド使用の達成者よりも内因性インスリン分泌が少ない傾向があった。

Hirose らは、インスリングルルギンを含むインスリン頻回注射療法を、インスリングルルギンとミチグリニドの併用療法に切り替え、その効果を検討した。30 名のうち、半数である 15 名がミチグリニドに切り替えた後に良好なコントロールを達成した<sup>33,34</sup>。ミチグリニドへ切り替えた後に良好な食後血糖を示した患者の特徴は、若年で、体重と BMI が高値であり、インスリン分泌能が保たれている症例であった。これらの患者群の傾向は、前述した本研究の検討①で  $\alpha$  GI 単独で食後の血糖コントロールが可能だった群と類似しており、 $\alpha$  GI、グリニドいずれの薬剤を併用するにしても、若年で、体重・BMI が高値でインスリン分泌が保たれている症例の方が、食後血糖降下薬の併用効果が得られやすいと考えられる。さらに、これらの先行研究は、長時間作用型のインスリン製剤へ

の追加薬として 1 種類の食後高血糖降下薬だけでの血糖コントロールの限界を示唆している。

まとめると、検討①では基礎インスリン療法に 2 ステップで食後血糖降下薬を加えることで、87.5%の対象者が食前・食後ともに良好な血糖コントロールを達成することができた。しかし、検討①だけでは長期的な効果については検討されず、食後高血糖を改善させうる DPP-4 阻害剤や GLP-1 アナログ製剤などの薬剤<sup>35, 36</sup>との効果の比較は行われなかった。よって検討②において、基礎インスリン製剤と  $\alpha$  GI・グリニドの併用療法と DPP-4 阻害薬の併用について比較した。

#### 4.3 検討②の結果についての考察

##### $\alpha$ GI とグリニドの配合剤と DPP-4 阻害薬の併用の比較効果

検討②では、 $\alpha$  GI とグリニドの配合剤または、DPP-4 阻害薬の併用効果について検討した。DPP-4 阻害薬はインクレチンホルモンを介して、糖依存的にインスリンを分泌し、膵  $\alpha$  細胞のグルカゴン分泌抑制や胃内容物排泄遅延を介して血糖降下作用をもつ。食後の血糖上昇時に作用し低血糖のリスクも少ないことから、持効型インスリン製剤との併用により、 $\alpha$  GI とグリニドの併用と同様に安全に血糖コントロールが可能と考えられた。ここではテストミール負荷試験、低炭水化物食負荷試験に加え、対象者の日常生活での血糖推移も検討した。

結果は、テストミール負荷試験、低炭水化物食負荷試験共に M+V の方が L よりも  $AUC_{0-120min}$  の増加分が小さく、より食後血糖を抑制した。CGM の結果では、24 時間の血糖 AUC や平均値、血糖変動指標である SD や MAGE は、テストミール負荷試験の日、低炭水化物食負荷試験の日、日常生活での血糖推移の何れの日においても、M+V、L の両グループで差を認めなかった。両グルー

プの長期の血糖指標について、HbA1c、GA は同程度であったが、1, 5-AG については M+V が L よりも高値であった。また、M+V と L の各グループで、2 種類の食事負荷試験の影響を比較したところ、AUC<sub>0-120min</sub> の増加分は M+V、L 共にテストミール、低炭水化物食で差は認められなかった。CGM による 24 時間血糖 AUC・SD に関して、M+V では食事負荷試験の間で差は認めていないが、L においては、血糖変動指標である MAGE が、テストミールよりも低炭水化物食で高値であった。

### ミチグリニド/ボグリボース配合剤とリナグリプチンの特徴

ミチグリニド/ボグリボース配合剤は、前述のグリニド・ $\alpha$ GI の特徴をもっている。Ono らの報告では、テストミール負荷試験後、M+V は 30 分後の初期インスリン分泌を促進し、GLP-1 濃度を維持させ、食後血糖の上昇を抑制した<sup>19</sup>。また、ミチグリニド、ボグリボースそれぞれ単剤よりも、M+V の方がより食後血糖を抑制するという報告<sup>37</sup>、シタグリプチンとの比較で、M+V の方がより食後血糖の抑制効果があったという報告がある<sup>38</sup>。

一方で、リナグリプチンは、DPP-4 阻害薬のひとつであり、GLP-1 や GIP の分解を阻害する。リナグリプチンは、活性化 GLP-1 や GIP を介して、血糖依存性に膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を促進する一方で、膵 $\alpha$ 細胞からのグルカゴンの分泌を抑制することで、血糖上昇を抑制する効果をもつ<sup>39</sup>。Jarvinen らは基礎インスリン製剤とリナグリプチンの併用効果を検討しており、プラセボと比較して低血糖や体重増加なく 52 週後の血糖コントロールが改善したという報告をしている<sup>40</sup>。現在、日本では 7 種類の DPP-4 阻害剤が使用可能であるが、中でもリナグリプチンは腎機能障害・肝機能障害時の用量調整が不要であり、一日一回投与の製剤であるため、本研究に利用した。

2つの薬剤の効果の違いとして、M+VはLよりも、テストミール・低炭水化物食ともに負荷試験食後の血糖抑制効果が認められた。本検討では食後のCペプチド、GLP-1について検討していないが、グリニド作用に特徴的なインスリン初期分泌の亢進と、 $\alpha$ GIに特徴的な二糖類の分解の遅延・インクレチン分泌促進がこのような食後血糖の抑制に繋がったのかもしれない。グリニド・ $\alpha$ GIどちらが主に作用したかは今回調査しておらず、明らかにするためには各々の薬剤を分けて評価する必要があると考えられた。

### 長期の血糖指標への影響

1, 5-AGに関しては、M+VにおいてLよりも高い傾向を認めた。1, 5-AGは食後2時間値の血糖値をよく反映するため<sup>41</sup>、負荷食試験後の血糖AUC<sub>0-120min</sub>の傾向と矛盾しない結果であった。HbA1c、GAについての効果は両薬剤で差を認めなかった。

また、 $\Delta$ GAを用いて反応群・不応群を分類し、その背景因子を比較した。M+Vの反応群は内因性インスリン分泌が保たれている症例において治療の反応が良好である傾向をみとめ、BMIが低値のものが治療によく反応する傾向を認めた。Lの反応群においても同様にBMIが低値で、内因性インスリン分泌が保たれているもので治療によく反応する傾向を認めたが、有意差は認めなかった。いずれも少人数の解析であるためさらに大人数での解析が必要と考えられる。

### 2種類の食事負荷試験での検討

ここでは、2種類の食事負荷試験の検討を行った。テストミールは moderate-carbohydrate（炭水化物量: 56.5 g, 49.1%）を含有しており、低炭水化物食は moderately low-carbohydrate meal（carbohydrates: 43.0 g, 37.2%）となるように調整した<sup>42</sup>。どちらの負荷食においても、M+Vの方がLよりも



血糖抑制効果があった。一方で、各々のグループにおいての2種類の食事負荷試験の食後 SMBG の比較は同程度の結果であった。

CGM の結果では、2種類の食事負荷試験、日常生活の血糖推移に関して、M+V と L は同程度で推移した。また、両グループにおいて、2種類の食事負荷試験による CGM の血糖推移を比較したところ、M+V では、2種類の食事負荷試験の日の CGM 推移は同程度であった。一方、L では、低炭水化物食負荷試験日の MAGE がテストミール負荷試験日の MAGE よりも高値であり、低炭水化物食を朝食に食べた日は一日を通しての血糖変動がより大きいと考えられた。低炭水化物/高脂質食を摂取した後に糖質負荷をした場合、インスリンの初期分泌は低下し、糖質負荷後の血糖が上昇するという報告がある<sup>43</sup>。検討②でも、朝食の低炭水化物がその後の糖質摂取による血糖変動に影響した可能性があり、L ではこうした初期インスリン分泌の低下による血糖変動に対応しきれなかった可能性が考えられる。日常臨床の2型糖尿病患者の食事療法では、必ずしも栄養素を一律に配慮できるとは限らない。こういった食事の栄養素のばらつきが多い症例に対して、どのような対応が適するかを今後検討する余地があると考えられた。

#### 4.4 持効型インスリン製剤と食後血糖降下薬の併用療法の血糖降下作用以外の有効性

食後高血糖やそれに伴う血糖変動の悪化は、心血管病変<sup>8-11</sup>や糖尿病に特有の細小血管症<sup>12, 13</sup>のリスク増加につながる。ここでの検討に使用した食後血糖降下薬である $\alpha$ GI、グリニドは、共に心血管イベントの抑制や、血管病変につながる動脈硬化の抑制効果があると指摘されている。IGTにアカルボースを投与した STOP-NIDDM<sup>44</sup>では、プラセボと比較して53%心血管イベントを抑制した。

また、メタアナリシスでは、2型糖尿病においてアカルボースが心筋梗塞を64%抑制したという報告がある<sup>45</sup>。グリニドについて、Yngenら<sup>46</sup>は、レパグリニドが2型糖尿病において食後高血糖を抑制し、動脈硬化の進展を抑制すると報告した。さらに、Changら<sup>47</sup>による疫学的な調査では、メトホルミンに追加されるセカンドラインの薬剤として、 $\alpha$  GIやグリニドが心筋梗塞抑制効果をもつ可能性があるとし唆している。持効型インスリン製剤とこれら食後血糖降下薬の併用療法も、同様の心血管病の抑制の効果が期待される。

また、基礎インスリン製剤と経口血糖降下薬の併用では、頻回注射療法と比べて低血糖が減少するメリットがある<sup>4,5</sup>。重症低血糖は、心血管病変や認知症への影響が報告されており<sup>14-16</sup>、避けなければならない副作用だが、特に $\alpha$  GI、DPP-4阻害薬は低血糖になりにくい薬剤であるため<sup>20</sup>、基礎インスリン製剤と併用の際も低血糖が減らせる可能性がある。

今回の 2 つの検討では、短期的な検討しかされていないが、持効型インスリン製剤と食後血糖降下薬を併用することでの食後高血糖への抑制効果が示された。心血管イベントの抑制効果や重症低血糖の減少に関しても今後検討の余地がある。

#### 4.5 本研究の限界点とまとめ

この研究では、いくつかの限界点がある。検討①では少人数の対象者の検討しかできていない点、コントロール群が設けられていない単群での評価であり血糖改善に対する入院効果の影響を除くことができなかった点、入院患者での短期間での効果判定だった点である。しかし、基礎インスリン療法のみでの食後血糖達成率と比べると、食後血糖降下薬を併用した達成率は大幅に改善しており、少人数の検討であることや、入院効果による血糖改善の影響を踏まえて

も今回のプロトコールは有効な治療法であることが示せたと考える。また、今回は $\alpha$ GIとグリニドを2ステップで追加したが、追加の順番を変更した検討は行っていない。先行研究では、 $\alpha$ GIとグリニドそれぞれの基礎インスリン製剤への併用効果は同程度であり<sup>32</sup>、もし今回の検討で2剤の追加順番を入れ替えたとしても、最終的な食後血糖の達成率に関して大幅な結果の相違はないだろうと考えられる。

検討②についても対象者の数が少数であった。これについては、研究開始後に、食事負荷食としていたテストミール（JANEF E460F18, Q.P. Co., Tokyo, Japan）の販売が中止となってしまう、新規の患者リクルートが困難となったことが一因である。しかしながら、有意差が出た部分に関しては、基礎インスリン療法との併用では、DPP-4阻害薬よりも $\alpha$ GI/グリニド配合錠の方がより食後血糖を抑制することが示せた。また、クロスオーバー試験の限界として、前治療の持越し効果がある。今後、薬剤のウォッシュアウト期間を設けるなどの研究デザインの改訂をすることで、持越し効果を最小限にとどめることが可能だと考えられた。

さらに、検討①と②に共通して、血糖推移に関わる他の代謝指標、GLP-1、GIP、グルカゴン値などを計測していない点が挙げられる。また、治療変更後の患者満足度や、より長期の糖尿病合併症、心血管病変の発症、死亡率なども確認すべき事柄であるが、今回の研究では検討されていない。また、このプロトコールでの低血糖の評価についても、より大規模な対象者での研究が必要とされるだろう。本研究では、やや複雑な研究方法であったが、より大人数に試みる場合はさらに簡便化した方法を検討する必要がある。このような点について

改善された際には、このプロトコールは多くのインスリン療法を必要とする 2 型糖尿病に対して有益な方法と認識される可能性がある。

検討①②では、少人数ながら、入院及び外来において、基礎インスリン製剤に併用する食後血糖降下薬の有効性を示した。これらの治療法では、空腹時血糖と食後血糖の両方をコントロールすることで、より良好な血糖コントロールに繋がる可能性がある。頻回注射療法では前述のとおり、低血糖や体重増加、患者の QOL 低下などの弊害があり、容易に導入できない場合もある。また、糖尿病罹病期間が長期に渡るにつれ、内因性インスリン分泌が低下し、頻回注射が必要となるため、このプロトコールで長期に渡り良好な血糖コントロールが得られるとは限らない。しかし、安全で良好な血糖コントロールが達成可能なことが示され、頻回インスリン注射療法までの橋渡しの治療として選択肢のひとつとなる可能性がある。

## 5. 結論

基礎インスリン療法にて治療中の 2 型糖尿病患者に  $\alpha$  GI・グリニドを 2 ステップで追加する治療プロトコールでは、80%を超える患者が良好な血糖推移を達成した。基礎インスリン療法への追加として、 $\alpha$  GI/グリニドの配合錠は DPP-4 阻害薬よりもより食後高血糖の抑制効果があった。2 つの検討において、安全に良好な血糖コントロールが得られた。これらの結果より、基礎インスリン療法に食後血糖降下薬を併用する治療法は観察された範囲では低血糖の副作用なく良好な血糖コントロールを達成可能な治療法であると考えられた。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、4年間に渡り温かいご指導を賜りました自治医科大学大学院 地域医療学・内科系総合医学 加計正文教授に感謝いたします。

検討①「基礎インスリン療法にミグリトール・ミチグリニドを2つのSTEPで併用した効果の検討」については、国立国際医療研究センター病院 野田光彦先生、本田律子先生、梶尾裕先生、辻本哲郎先生、杉山雄大先生に研究計画・施行・論文執筆に関してご指導いただき感謝いたします。また、山王病院 岸本美也子先生、聖路加国際病院 能登洋先生を始めとする先生方のご助言により、考察を深めることができました。

検討② 「ミチグリニド/ボグリボース配合錠、リナグリプチン錠と持効型インスリン製剤併用効果の検討」については、国立国際医療研究センター病院 野田光彦先生、本田律子先生、梶尾裕先生、辻本哲郎先生、杉山雄大先生に研究計画・施行・論文執筆についてご指導いただきました。

また、研究に協力してくださった患者さまに感謝いたします。ここまで研究をすすめるには、同僚や病棟・外来のスタッフのサポートが欠かせませんでした。ここに、皆様に厚くお礼を申し上げます。

## 引用文献

1. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2010;1:212-228.
2. Kosaka K, Kuzuya T, Hagura R, Yoshinaga H. Insulin response to oral glucose load is consistently decreased in established non-insulin-dependent diabetes mellitus: The usefulness of decreased early insulin response as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996;13:S109-19.
3. Ritsuko Yamamoto-Honda, Keiichiro Osame, Hiroji Kitazato, Michiko Shinkai-Goromaru, Akihiro Isogawa, Yoko Yoshida, Shoji Kawazu, Yasuo Akanuma, Mitsuhiko Noda. *Insulin secretion and insulin sensitivity in japanese patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study comparing the homeostasis model assessment-2 (HOMA2) indexes and indexes derived from the oral glucose tolerance test.* . *Diabetology Int.* 2011;2:72-78.
4. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC, 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716-1730.
5. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro

in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): An open randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1073-1084.

6. Monnier L, Colette C, Rabasa-Lhoret R, Lapinski H, Caubel C, Avignon A, Boniface H. Morning hyperglycemic excursions: A constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:737-741.

7. Yamamoto-Honda R, Kitazato H, Hashimoto S, Takahashi Y, Yoshida Y, Hasegawa C, Akanuma Y, Noda M. Distribution of blood glucose and the correlation between blood glucose and hemoglobin A1c levels in diabetic outpatients. *Endocr J*. 2008;55:913-923.

8. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.

9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.

10. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*. 2004;164:2090-2095.

11. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the san luigi gonzaga diabetes study. *Diabetes Care*. 2011;34:2237-2243.
12. Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, Kanda T, Suzuki M, Imano E, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:2806-2807.
13. Chittari MV, McTernan P, Bawazeer N, Constantinides K, Ciotola M, O'Hare JP, Kumar S, Ceriello A. Impact of acute hyperglycaemia on endothelial function and retinal vascular reactivity in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28:450-454.
14. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.
15. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37:217-225.



16. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301:1565-1572.
17. Kishimoto M, Noda M. A pilot study of the efficacy of miglitol and sitagliptin for type 2 diabetes with a continuous glucose monitoring system and incretin-related markers. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:115-2840-10-115.
18. Sunaga Y, Gono T, Shibasaki T, Ichikawa K, Kusama H, Yano H, Seino S. The effects of mitiglinide (KAD-1229), a new anti-diabetic drug, on ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and insulin secretion: Comparison with the sulfonylureas and nateglinide. *Eur J Pharmacol*. 2001;431:119-125.
19. Ono Y, Kameda H, Cho KY. Mitiglinide/voglibose fixed-dose combination improves postprandial glycemic excursions in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:361-370.
20. Introduction. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S1-2.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
22. SCHLICHTKRULL J, MUNCK O, JERSILD M. The M-value, an index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Med Scand*. 1965;177:95-102.
23. Wojcicki JM. Mathematical descriptions of the glucose control in diabetes therapy. analysis of the schlichtkrull "M"-value. *Horm Metab Res*. 1995;27:1-5.

24. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970;19:644-655.
25. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hanninen J, Levanen H, Lahdenpera S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia*. 2006;49:442-451.
26. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408-416.
27. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: Impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:814-822.
28. Ihana N, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kishimoto M, Kajio H, Noto H, Kakei M, Noda M. Improvement of both fasting and postprandial glycemic control by the two-step addition of miglitol and mitiglinide to basal insulin therapy: A pilot study. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:48-5996-6-48.  
eCollection 2014.
29. Lee A, Patrick P, Wishart J, Horowitz M, Morley JE. The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:329-335.

30. Mori Y, Ojima K, Fujiwara Y, Aoyagi I, Kusama H, Yamazaki Y, Kojima M, Shibata N, Itoh Y, Tajima N. Effects of mitiglinide on glucose-induced insulin release into the portal vein and fat-induced triglyceride elevation in prediabetic and diabetic OLETF rats. *Endocrine*. 2006;29:309-315.
31. Mine T, Miura K, Kitahara Y, Okano A, Kawamori R. Nateglinide suppresses postprandial hypertriglyceridemia in Zucker fatty rats and Goto-Kakizaki rats: Comparison with voglibose and glibenclamide. *Biol Pharm Bull*. 2002;25:1412-1416.
32. Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, Chung HS, Yoon CS, Jun HJ, Ko JH, Kim TK, Lee SH, Oh MK, Rhee BD, Park JH. Nateglinide and acarbose for postprandial glucose control after optimizing fasting glucose with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:322-328.
33. Kumashiro N, Yoshihara T, Kanazawa Y, Shimizu T, Watada H, Tanaka Y, Fujitani Y, Kawamori R, Hirose T. Long-term effect of combination therapy with mitiglinide and once daily insulin glargine in patients who were successfully switched from intensive insulin therapy in short-term study. *Endocr J*. 2007;54:163-166.
34. Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, Mita T, Sakurai Y, Kawai J, Abe M, Motojima K, Hara K, Yamazaki Y, Kanazawa A, Miwa S, Sato F, Kanno R, Shimizu T, Sakai K, Uchino H, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Hirose T. Therapeutic efficacy of mitiglinide combined with once daily insulin glargine after switching from multiple daily insulin regimen of

aspart insulin and glargine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2006;53:67-72.

35. Takahara M, Shiraiwa T, Kaneto H, Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I. Efficacy of sitagliptin on blood glucose fluctuation in japanese type 2 diabetic patients with basal-supported oral therapy. *Endocr J*. 2012;59:1131-1136.

36. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, Kapitza C. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: A proof-of-concept study. *Diabetes Care*. 2010;33:1509-1515.

37. Inoue M. Tighter control of postprandial hyperglycemia with mitiglinide/voglibose fixed-dose combination in japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:2257-2268.

38. Ohta A, Ohshige T, Sakai K, Nakamura Y, Tenjin A, Tsukiyama S, Terashima Y, Matsubara F, Kawata T, Nagai Y, Tanaka Y. Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drug-naive japanese patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2315-2322.

39. Rauch T, Graefe-Mody U, Deacon CF, Ring A, Holst JJ, Woerle HJ, Dugi KA, Heise T. Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2012;3:10-012-0010-y. Epub 2012 Sep 18.

40. Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: A  $\geq$ 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care*. 2013;36:3875-3881.
41. Stettler C, Stahl M, Allemann S, Diem P, Schmidlin K, Zwahlen M, Riesen W, Keller U, Christ E. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-h postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2008;31:1534-1535.
42. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS, Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35:434-445.
43. Numao S, Kawano H, Endo N, Yamada Y, Konishi M, Takahashi M, Sakamoto S. Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:926-931.
44. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-494.
45. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic

patients: Meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-16.

46. Yngen M, Ostenson CG, Hjemdahl P, Wallen NH. Meal-induced platelet activation in type 2 diabetes mellitus: Effects of treatment with repaglinide and glibenclamide. *Diabet Med*. 2006;23:134-140.

47. Chang YC, Chuang LM, Lin JW, Chen ST, Lai MS, Chang CH. Cardiovascular risks associated with second-line oral antidiabetic agents added to metformin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabet Med*. 2015;32:1460-1469.