

氏 名	井 花 庸 子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 500 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 矢 田 俊 彦 (委 員) 教 授 石 橋 俊 准教授 安 藤 仁

論文内容の要旨

1 研究目的

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。基礎インスリンとの組み合わせとして多く報告されている経口血糖降下薬には、スルホニル尿素薬やメトホルミンがある。この方法では、インスリンの用量調整は比較的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を少なくできる。しかし、これらの治療法では食後高血糖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、心血管病変や細小血管症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を増量すると、早朝の低血糖や重症低血糖に繋がってしまう。

食後の高血糖を抑制する経口血糖降下薬として、 α グルコシダーゼ阻害薬（ α GI）やグリニドがある。基礎インスリンと食後血糖降下薬の組み合わせは、基礎インスリン治療の長所を生かしつつ、食後高血糖を改善させる方法と考えられるが、両者の併用効果を検討した報告は少ない。

American Diabetes Association によると、禁忌がない場合は第一選択としてメトホルミンを使用し、これで目標血糖コントロールを達成しない場合は、スルホニル尿素薬・チアゾリジン・DPP-4 阻害薬・GLP-1 アナログ・SGLT2 阻害剤・基礎インスリンなどを追加した 2 剤併用を推奨している。それでもコントロール不良の場合、3 剤併用し、最終的には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。日本糖尿病学会では、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を推奨している。また、 α 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。実際の臨床の場では、基礎インスリン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だと実感すること多いが、基礎インスリン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。

ここでは、基礎インスリン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 α GI とグリニドの 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。二つ

目の検討②として、基礎インスリン製剤に、 α GI/グリニドの配合剤または DPP-4 阻害剤を追加し、併用効果を比較した。

2 研究方法

検討①「基礎インスリン療法へミグリトール・ミチグリニドを 2 つの STEP で併用した効果の検討」

2011 年 10 月～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 2 型糖尿病で、年齢が 30～79 歳、HbA1c \geq 7.0%の者を対象とした。STEP0 として、はじめにインスリングルルギン・メトホルミンによる基礎インスリン治療を開始した。グルルギンの用量調整は空腹時血糖 70-130 mg/dL を達成する様に調整し、そのうえで食後高血糖の評価を行った。食後血糖 2 時間値が目標血糖である<180 mg/dL を達成したものは、STEP 0 の Responder として、ここで研究は終了となった。食後血糖 2 時間値が目標に達しない場合は、STEP1 へ進み、 α GI であるミグリトール各食前投与の追加を行った。150mg/日より開始し、効果不十分な場合は 225mg/日まで増量した。食後 2 時間血糖値が<180 mg/dL の時は STEP1 の Responder として、本プロトコルを終了とした。STEP1 で目標の食後血糖を達成しなかった対象者は、STEP2 へ進み、さらにミチグリニドを追加した。30mg/日より開始し、効果不十分な場合は 60mg/日まで増量し、食後血糖 2 時間値の目標達成の有無を評価した。

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

2014 年 4 月～12 月までに国立国際医療研究センター病院の外来にて通院中の年齢 30～79 歳、HbA1c<8.5%の 2 型糖尿病患者を対象とした。

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・メトホルミンにて治療された。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された。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 回各食前追加投与される M+V と、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される L を比較した。それぞれのグループの 8 週間後に 2 種類の食事負荷試験を施行し、もう一方の薬剤へ切り替えた。2 種類の食事負荷試験を、連続した 2 日間、朝食時に施行した。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 49.1%; 蛋白質 15.7%; 脂質 35.2%)、第 2 日目の朝食は低炭水化物食負荷試験 462 kcal (炭水化物 37.2%; 蛋白質 19.6%; 脂質 43.2%)を行った。食事負荷試験の摂取前、30 分、60 分、120 分に、血糖自己測定を計測し、食後血糖の曲線下面積 (Area Under the Curve; AUC) _{0-120 min} の増加分を算出した。

3 研究成果

検討①

結果は、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。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。まとめると、STEP0 では 16 名中 1 名が目標食後血

糖値を達成しており、研究プロトコールの終了時には 14 名が達成した (6.25% vs 87.5%、 $P=0.0002$)。

検討②

対象者は 5 名で全例男性、年齢・糖尿病罹病期間・BMI・HbA1c の中央値は、それぞれ 63 歳・8 年・23.5 kg/m²・7.1%であった。テストミール負荷試験後の血糖 AUC_{0-120min}の増加分は、M+V が L に比べて有意に低値であった ($P=0.04$)。低炭水化物食負荷試験後の血糖 AUC_{0-120min}の増加分も、L に比べて M+V で有意に低値であった ($P=0.04$)。

4 考察

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を達成可能であった。また、検討②では、 α GI/ グリニド配合錠または 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で比較したところ、いずれの食事負荷試験でも α 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、重症低血糖及びその他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。

頻回注射療法は厳格な血糖コントロールの実現が可能だが、低血糖や体重増加、患者の QOL 低下などの弊害がある。容易に導入できない場合もあり、このような場合に今回のレジュメは有効と考えられる。もちろん、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は低下し、頻回注射が必要となると、このレジュメ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、安全に良好な血糖コントロールが達成可能であり、頻回インスリン注射療法までの橋渡しとして有益である可能性がある。

5 結論

今回行った検討①では、基礎インスリン療法にて治療中の 2 型糖尿病患者に α GI・グリニドを 2 ステップで追加する治療レジュメでは、約 80%の患者が良好な血糖推移を達成した。検討②では、基礎インスリン療法への追加として、 α 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。以上より、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。

論文審査の結果の要旨

本研究は基礎インスリン療法に食後血糖降下剤を併用した効果を検討した。食後高血糖に対応するため基礎インスリンを増量すると、重症低血糖などの副作用に繋がらう。その解決のために、食後高血糖を抑制する α グルコシダーゼ阻害剤 (α GI) やグリニド剤の併用を検討した報告は少ない。そこで、本研究の第一部では、基礎インスリン製剤に追加して α GI とグリニドの 2 種類の食後血糖降下剤を 2 段階で追加してその効果を調べた。第二部では、基礎インスリン製剤に α GI/グリニド配合剤または DPP-4 阻害剤を追加し、併用効果を比較した。

第一部：HbA1c が 7.0%以上の 2 型糖尿病患者に、STEP0 としてインスリングルルギン・メトホルミンによる基礎インスリン治療を開始し、食後 2 時間値が目標血糖である<180mg/dL を達成したものは Responder として研究終了とした。16 人中 1 名が Responder であった。残りは STEP1 に進み α GI のミグリトールを追加し、15 人中 8 名が Responder であった。残りは STEP2 に進みミチグリニドを追加し、7 人中 5 名が Responder であった。

第二部：HbA1c が 8.5%以上の 2 型糖尿病患者に、インスリングルデグ・メトホルミンによる基礎インスリン治療を行い、クロスオーバーで 8 週間ミチグリニド/ α GI ボグリボース合剤 [M+V]または 8 週間リナグリプチン[L]を追加投与した。8 週間後に食事負荷試験を行った。食事負荷試験後の血糖 AUC は[M+V]群で[L]群に比べて有意に低値を示した。

結果をまとめると、基礎インスリン療法に食後血糖降下剤を段階的に組み合わせることにより、8 割以上の患者が目標血糖を達成可能であった。グリニド/ α GI 配合剤の併用はリナグリプチンの併用よりも食後高血糖抑制効果が強かった。以上より申請者は、基礎インスリン療法に食後血糖降下剤を段階的に併用することで、重症低血糖の副作用なく良好な血糖コントロールが可能であると結論した。

審査ではいくつかの問題点が指摘された。この症例数で低血糖の副作用がないと結論できるのか、グリニド/ α GI 配合剤の前にそれぞれの単剤の効果を見る必要がないのか、治療の反応群と不応群の背景因子の違いの考察、クロスオーバーで群と呼ぶことの問題点、クロスオーバー試験の限界点として持越し効果の影響がある点、などである。申請者は可能な範囲でこれらの指摘にこたえて論文の改定を行った。本研究は、糖尿病の臨床に有用な知見を提供するものである。論文は明解に簡潔に記載されており、また、本研究はすでに学術雑誌に論文発表している。以上より、申請者は学位論文の授与にふさわしいと全会一致で承認した。

最終試験の結果の要旨

本研究は基礎インスリン療法に食後血糖降下剤を併用した効果を検討した。第一部では、基礎インスリン製剤に追加して α GI とグリニドの 2 種類の食後血糖降下剤を 2 段階で追加してその効果を調べた。第二部では、基礎インスリン製剤に α GI/グリニド配合剤または DPP-4 阻害剤を追加し、併用効果を比較した。食後 2 時間値が目標血糖である<180mg/dL を達成したものを有効と判定した。結果として、基礎インスリン療法に食後血糖降下剤を段階的に組み合わせることにより、8 割以上の患者が目標血糖を達成した。グリニド/ α GI 配合剤の併用はリナグリプチンの併用よりも食後高血糖抑制効果が強かった。以上より申請者は、基礎インスリン療法に α GI、グリニドなどの食後血糖降下剤を段階的に併用することで、良好な血糖コントロールが可能であると結論した。本研究は、糖尿病の臨床に有用な知見を提供するものである。論文の発表は明解であり、質問に対する応答も論理的に行われた。以上より、申請者は学位論文の授与にふさわしいと全会一致で承認した。