



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Complementary glucagonostatic and insulinotropic effects of DPP-4 inhibitors in the glucose-lowering action in Japanese patients with type 2 diabetes

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2018-10-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 橋本, 健一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/74895

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

氏 名 : 橋本 健一
Full Name

学位論文題目 : Complementary glucagonostatic and insulinotropic effects of DPP-4
Thesis Title inhibitors in the glucose-lowering action in Japanese patients with
type 2 diabetes

学位論文要約 :
Summary of Thesis

糖尿病治療では、低血糖リスクが少なく、食前後の変動幅が小さい血糖管理が求められる。最近、血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制の両作用を有する DPP4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬が幅広く使用されている。本剤は単独では低血糖を生じにくい利点がある一方で、罹病歴の長い患者でインスリン分泌増強効果が不十分となり、他剤併用を必要とする場合が少なくない。DPP4 阻害薬に基礎インスリン注射の併用で、低血糖が少なく血糖変動幅も小さい血糖低下作用が得られると推定されるので、本併用は糖尿病患者に適した治療法となる可能性がある。本研究では、高齢の 2 型糖尿病患者で、DPP4 阻害薬と基礎インスリン注射を併用した場合の血糖変動を持続血糖測定 (CGM: continuous glucose monitoring) システムを用いて評価し、血糖変動の背景となるインスリン・グルカゴン分泌動態の変化についても検討した。

【対象と方法】対象は 60 歳以上で入院中の 2 型糖尿病患者 21 名である。基礎インスリン注射で血糖値が安定後の第 1 日目に空腹時 (FPG) と朝食後 2 時間 (PPPG) の血糖値, CPR (C-peptide immunoreactivity) 値, IRG (immunoreactive glucagon) 値を測定した。第 2 日目に DPP4 阻害薬の内服を開始し、第 3 日目に FPG と PPPG, CPR 値, IRG 値を再度測定した。インスリン分泌能の評価には、膵β細胞量と関連する SUIT (secretory units of islets in transplantation) 指標と CPI (C-peptide index) を使用した。血糖変動については、第 1 日目から第 3 日目まで CGM システムによる持続血糖測定を行い、24 時間の平均血糖値, 標準偏差, 10 mM 以上の AUC (area under the curve), 3.3mM 未満の AUC, 血糖値 5.6mM からの偏位の指標である M 値を算出した。

【結果】CGM システムを用いた血糖評価では、DPP4 阻害薬投与により平均血糖値と血糖変動幅の双方において有意の改善を認めた。すなわち、24 時間平均血糖値の低下 ($p < 0.001$), 標準偏差の低下 ($p < 0.005$), 高血糖域 $AUC \geq 10$ mM の低下 ($p < 0.001$), M 値の低下 ($p < 0.001$) を認めた。また、基礎インスリンの併用によって、低血糖域 3.3 mM 以下への血糖低下は認めなかった。一方、インスリン分泌能の評価では、SUIT 指標 ($p < 0.0001$) と CPI ($p < 0.0001$) の有意な上昇を認めた。また空腹時 IRG (FIRG) 値には DPP4 阻害薬の投与前後で有意差を認めなかったが ($p = 0.069$), 食後 IRG (PPIRG) 値では有意な低下を認めた ($p < 0.005$)。FIRG 値に対する食後の上昇度は、投与前に比して投与後で有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。なお、 $CPI < 0.8$ と $CPI \geq 0.8$ の 2 群に分けて検討すると、FIRG 値に対する PPIRG の上昇度は $CPI < 0.8$ 群で有意であったが ($p < 0.05$), $CPI \geq 0.8$ 群では境界域であった ($p = 0.055$)。次いで、PPPG 上昇の改善度 $\{(PPPG-FPG) \text{ day3} - (PPPG-FPG) \text{ day1}\}$ に関しては、多変量解析によって PPIRG 上昇の改善度 $\{(PPIRG-FIRG) \text{ day3} - (PPIRG-FIRG) \text{ day1}\}$ と有意に相関した ($p < 0.005$)。次に $CPI < 0.8$ と $CPI \geq 0.8$ の 2 群の比較では、 $CPI < 0.8$ 群において PPPG 上昇の改善度は PPIRG 上昇の改善度と有意の相関を認めたが ($p < 0.05$), $CPI \geq 0.8$ 群では空腹時 CPR (FCPR) に対する食後 CPR (PCPR) の増加の改善度 $\{(PCPR-FCPR) \text{ day3} - (PCPR-FCPR) \text{ day1}\}$ との相関が有意であった ($p < 0.05$)。

【考察】DPP4 阻害薬に基礎インスリン注射を併用した治療では、24 時間の平均血糖値が改善するとともに、血糖変動幅が減少したので、良質な血糖管理を達成することができた。さらに、高齢患者では防ぐことが重要な低血糖のリスクも軽減した。食後血糖値の改善は、インスリン分泌能がある程度保持された $CPI \geq 0.8$ 群において食後 CPR の上昇と有意な相関を示し、インスリン分泌が低下した $CPI < 0.8$ 群においては、食後 IRG 抑制と有意な相関を示した。食後血糖値の改善度が両群で有意差を認めなかったことから、本併用療法ではインスリン分泌の促進とグルカゴン分泌の抑制が病態に応じて相補的に血糖改善に寄与したものと考えられる。