



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

氏名（本籍）	橋本健一（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第1492号
学位授与日付	平成29年11月15日
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Complementary glucagonostatic and insulinotropic effects of DPP-4 inhibitors in the glucose-lowering action in Japanese patients with type 2 diabetes
審査委員	（主査）教授 森田浩之 （副査）教授 清島満 教授 千田隆夫

論文内容の要旨

【目的、緒言】

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 dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 阻害薬が臨床で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、高齢者などのように罹病歴の長い患者ではインスリン分泌の増強効果が不十分となり、他剤の併用を必要とする場合が少なくない。そこで、基礎インスリン注射に DPP4 阻害薬を追加投与すると、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考えられ、この併用療法は高齢の糖尿病患者に適した治療となる可能性がある。

本研究では、高齢の2型糖尿病患者において、基礎インスリン注射に DPP4 阻害薬を追加投与した場合の血糖値の変動を持続血糖測定 (continuous glucose monitoring: CGM) によって評価するとともに、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検討した。

【対象と方法】

対象は60歳以上で当院入院中の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した後の第1日目に空腹時 (FPG) と朝食後2時間 (PPPG) の血糖値、C-peptide immunoreactivity (CPR) 値、immunoreactive glucagon (IRG) 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細胞量と相関する secretory units of islets in transplantation (SUIT) 指標と血糖補正の CPR 値である C-peptide index (CPI) 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 area under the curve (AUC)、3.3 mM 未満の AUC、血糖値 5.6 mM 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な改善を認めた。すなわち、24時間の平均血糖値の低下 ($p < 0.001$)、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 ($p < 0.001$)。次いで、インスリン分泌能を考慮して低下群 $CPI < 0.8$ と保持群 $CPI \geq 0.8$ 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、PPPГ 上昇の改善度 $\{(PPPГ-FPG)_{day3} - (PPPГ-FPG)_{day1}\}$ に関しては、多変量解析によって PPIRG 上昇の改善度 $\{(PPIRG-FIRG)_{day3} - (PPIRG-FIRG)_{day1}\}$ と有意に相関した ($p < 0.005$)。同様に、 $CPI < 0.8$ と $CPI \geq 0.8$ の 2 群の比較では、 $CPI < 0.8$ 群において PPPГ 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 (PPCPR) の増加の改善度 $\{(PPCPR-FCPR)_{day3} - (PPCPR-FCPR)_{day1}\}$ との相関が有意であった ($p < 0.05$)。

DPP4 阻害薬には不応答者 (non-responder) の存在が報告されている。本研究では、CGM の平均血糖値、標準偏差、M 値の改善度が前値の 10%未満の症例を non-responder と定義したところ、21 例中 3 例が non-responder 群に分類された。Responder 群と non-responder 群の CPR 値、IRG 値の変化について比較検討したが、non-responder の症例が少なく一定の傾向は認められなかった。

【考察】

基礎インスリン注射に DPP4 阻害薬の追加投与では、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も認めなかった。食後血糖値の改善は、インスリン分泌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補完的に血糖改善に寄与したものと考えられる。

一方、DPP4 阻害薬では non-responder の存在が報告されており、本研究では若干例が示唆された。Non-responder の頻度は低いと推定されるが、早期に判定して他治療の選択を考えることが重要である。

【結論】

基礎インスリン注射に DPP4 阻害薬の追加投与は、低血糖が認められず、インスリン分泌の低下した高齢の 2 型糖尿病患者に適した薬物療法の一つとなる。

論文審査の結果の要旨

申請者 橋本健一は、高齢の 2 型糖尿病患者において基礎インスリン療法に DPP4 阻害薬を併用した際の血糖改善効果について検討し、低血糖の頻度を増加させず平均血糖値と血糖変動幅が改善すること、患者のインスリン分泌能に応じてインスリン分泌の促進とグルカゴン分泌の抑制が相補的に血糖を改善させることを見出した。本研究の成果は、高齢 2 型糖尿病患者の治療に新たな知見をもたらし、糖尿病学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Ken-ichi Hashimoto, Yukio Horikawa, Jun Takeda: Complementary glucagonostatic and insulinotropic effects of DPP-4 inhibitors in the glucose-lowering action in Japanese patients with type 2 diabetes

Diabetology International 7: 133-140 (2016).