

三枝 明子 宮 恵子 田中 洋一 森野 照代 一宮 理子
尾崎 啓治 後藤 哲也 藤野 修 長田 淳一

徳島赤十字病院 内科

要 旨

血糖コントロールを目的として徳島赤十字病院内科に入院した軽症糖尿病患者に対する、最近の治療薬の変化とその治療成績を検討した。軽症糖尿病患者では α -GIに加えて、速効性インスリン分泌刺激剤であるナテグリニドや、インスリン抵抗性改善作用を併せ持つグリメピリドの使用頻度が増加していた。

キーワード：軽症糖尿病、食後高血糖、インスリン抵抗性

はじめに

“軽症糖尿病患者”（以下軽症DM）の確立された定義はないが、一般的には2型糖尿病で細小血管障害が見られずインスリン治療を必要としない、比較的発症早期の患者を指している。この時期から血糖コントロールを良好に保つことが、細小血管障害や動脈硬化を予防する上で非常に重要であるとされている^{1) 2) 3)}。軽症DMには食事療法と運動療法が非常に有効であり、これのみで血糖値やHbA_{1c}が正常化する例もある。また近年、臨床使用が始まったナテグリニドやグリメピリドにより、更に良好な血糖コントロールを保つことが容易になってきた⁴⁾。そこで、最近6ヶ月間の入院軽症DMにおける主治療薬とその効果について検討し、若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は64人、検討期間は平成13年1月1日から7月31日までである。いずれも血糖コントロールを目的として徳島赤十字病院内科に入院した糖尿病患者で、その平均年齢は54.3歳、男性36人、女性28人、平均入院日数は10.5日であった。全員が外来受診時に食事療法についての簡単な説明を受けており、既に実践していた。糖尿病に対する前治療薬のある者が54人で、そのうちわけは α -GIのみ15人、ナテグリニド4人、グリクラジド8人、グリベンクラミド14人、インスリン15

人であった。前治療薬がなく食事療法のための者は8人であった。

入院2日目に血糖日内変動、HbA_{1c}、IRI、および1日尿中Cペプチド（U-CPR）を測定した。3日目にグルカゴン負荷テストを行い血中Cペプチドの増加率をみた⁵⁾。ただし、既にインスリン治療中もしくはインスリン治療開始予定の患者にはグルカゴン負荷テストは行わなかった。インスリン抵抗性の指標としては、HOMA-IR（FPG×FIP/405）を用いた⁶⁾。U-CPR、IRI、Cペプチドの測定は大塚アッセイ研究所に依頼しており、結果判明に約7日を要した。そこで入院後の治療薬の選択には前治療薬とBMI、血糖日内変動、HbA_{1c}の成績を参考にした。治療薬変更後3から4日毎に空腹時血糖（FPG）および食後血糖（PPG）を測定して投薬の調整を行った。また、入院中に糖尿病合併症のチェックも行った。

結 果

入院中に糖尿病治療薬の変更を要した患者は51人であった。このうち血糖降下作用が強い薬に変更したものが47人で73%、同等または軽い薬に変えたものが17人であった（図1）。軽症DMで退院時の治療薬が α -GIのみ、 α -GI+ナテグリニド、 α -GI+グリメピリドの内服で“良”または“可”の血糖コントロール⁷⁾が得られた患者はそれぞれ2人、14人、13人の計29人であった（図1）。

退院時の治療薬が α -GI+ナテグリニドであった

患者14人の入院時検査結果を表1に示した。ナテグリニド投与開始10日後のFPGは、投与前の平均157から126mg/dlへと約20%低下(図2)、PPGは232から168mg/dlへと28%低下した(図3)。14人のうち3人は、退院1ヶ月後の血糖コントロールが“可”から“良”にいたらなかった(表1、症例12、13、14)。そ

こでナテグリニド有効例と無効例の入院時検査成績を比較したところ(表2)、有意差が見られたのは、HbA_{1c}(有効例8.0、無効例10.0%)、FPG(157、240mg/dl)、U-CPR(147、51.7μg)(図4)、空腹時IRI(10.0、2.7μU/ml)、グルカゴン負荷前後のCPR(5.9→12.4、2.1→3.3ng/ml)(図5)であった。BMIとHOMA-IRには明らかな有意差を認めなかった(図6)。

今回ナテグリニドで十分なコントロールが得られなかった3例は退院後グリメピリドに変更していずれもコントロール“良”が得られた。そこで、ナテグリニド有効例と当初よりグリメピリドを使用してコントロール“良”がえられた群との入院時の検査結果を比較したところ、HbA_{1c}(8.4、10.2%)とFPI(8.4、17.1μU/ml)、HOMA-IR(4.4、8.4)に差がみられた(表3)(図6)。

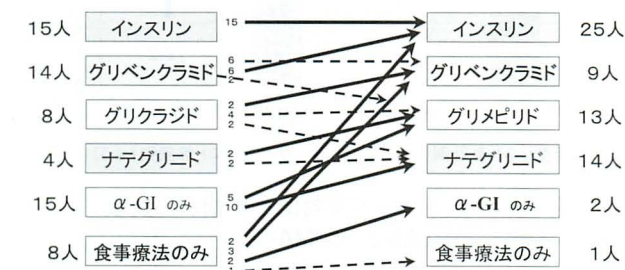


図1 血糖コントロールのための主治療薬の変化(入院前・後)

表1 ナテグリニド使用症例一覧

症例	年齢	性	罹病期間	BMI	HbA _{1c}	FPG	PPG	UCPR	HOMAR	前投薬
1	60	M	0.5	30	7.6	158	233	179	5.4	α-GI
2	52	M	0.5	26.2	7.5	201	nd	37.2	1.34	α-GI
3	40	M	0.5	33.4	8.5	158	260	167	4.1	α-GI
4	57	M	10	24.3	7.4	nd	277	242	3.8	nat.
5	60	F	5	26	7.6	188	nd	72.4	2.7	α-GI
6	55	F	0.5	22.7	9.4	106	150	127	1.99	guli.
7	48	M	0.5	32.2	7.7	132	216	85.1	5.52	α-GI
8	67	F	9	17.3	9.3	129	254	nd	11.1	guli.
9	49	F	0.5	23.3	10.1	227	nd	270	13.8	α-GI
10	49	M	0.5	27.5	5.8	113	258	99	3.3	α-GI
11	52	M	0.5	23.5	6.8	nd	213	191	1.7	α-GI
12	61	F	18	22.4	10.2	nd	255	72.8	2.88	なし
13	43	F	4	23.7	9.3	248	nd	57.1	3.12	なし
14	60	M	10	19.8	10.7	232	286	25.1	0.68	なし
平均	53.8歳		4.3年	25.2	8.4(%)	172.0	240.2	125μg/日	4.4	

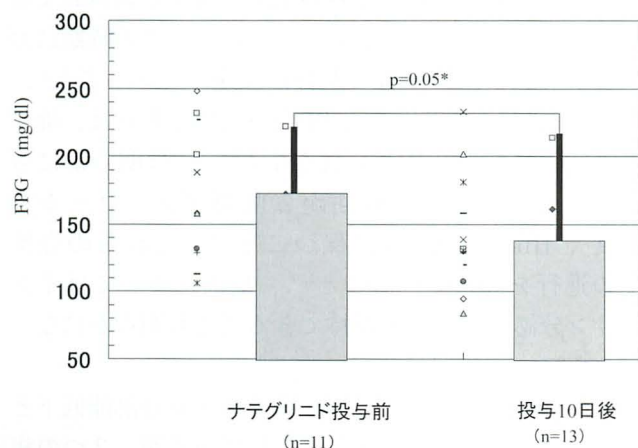


図2 ナテグリニドによる空腹時血糖の改善度

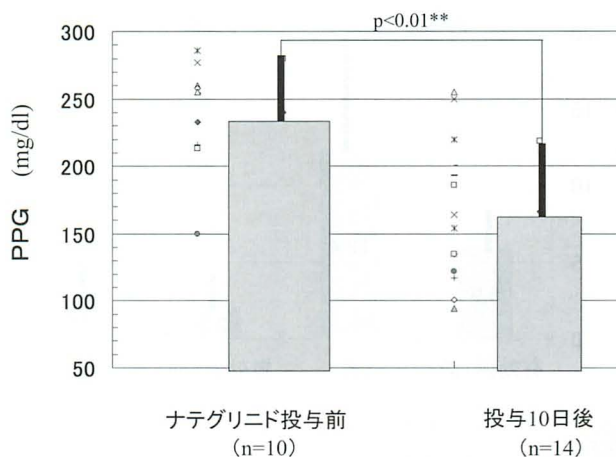


図3 ナテグリニドによる食後血糖の改善度

表2 ナテグリニド有効例と無効例の比較
(治療前、検査成績のまとめ)

	有効例 (11)	無効例 (3)	
罹病期間	2.6(±3.7)	10.7(±7.0)	p=0.19
HbA _{1c}	8.0(±1.2)	10.0(±0.7)	p<0.01**
FPG	157(±41.5)	240(±11.3)	p<0.01**
PPG	232.6(±40.2)	270.5(±21.9)	p=0.17
U-CPR	147(±75.8)	51.7(±24.3)	p<0.01**
IRI(F)	10.0(±5.6)	2.7(±1.9)	p<0.01**
G test(前)	5.9(±2.7)	2.1(±0.8)	p<0.01**
G test(後)	12.4(±7.1)	3.3(±1.2)	p<0.01**
BMI	26(±4.6)	22(±2.0)	p<0.05*
HOMA-IR	5(±2.7)	2.2(±1.3)	p=0.08

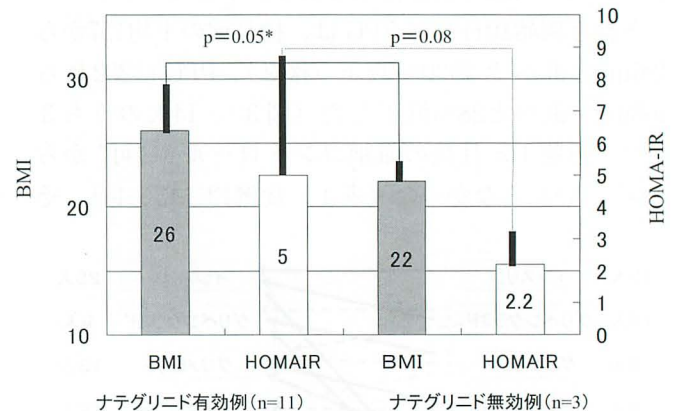


図6 ナテグリニド有効例と無効例の比較
(BMI と HOMA-IR)

表3 ナテグリニド有効例とグリメピリド有効例の比較
(入院時データによる)

	ナテグリニド例	グリメピリド例	
罹病期間(年)	4.3(±5.4)	6.4(±4.8)	p=0.32
HbA _{1c} (%)	8.4(±1.4)	10.2(±1.6)	p<0.01
FPG (mg/dl)	172(±50.2)	209.3(±64.4)	p=0.15
PPG (mg/dl)	240.2(±39.6)	314.5(±99.9)	p=0.13
UCPR(μg/日)	125.0(±78.4)	81.1(±66.4)	p=0.15
FPI(μU/ml)	8.4(±5.8)	17.1(±15.8)	p=0.11
BMI	25.2(±4.5)	24.2(±3.4)	p=0.53
HOMA-IR	4.4(±3.7)	8.4(±7.2)	p=0.11
G test(前)CPR	5.0(±2.8)	3.5(±2.0)	p=0.18
G test(後)CPR	10.1(±7.3)	6.6(±4.2)	p=0.19

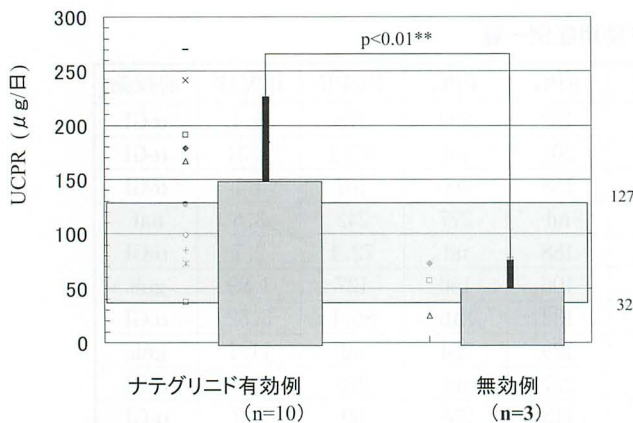


図4 ナテグリニド有効例と無効例の比較
(1日尿中のC-ペプチド)

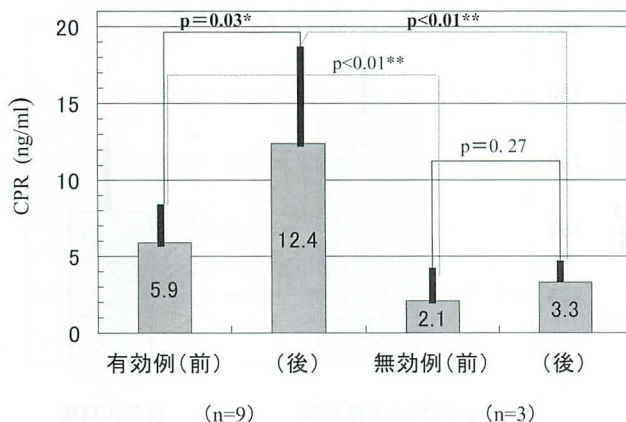


図5 ナテグリニド有効例と無効例の比較
(グルカゴン負荷テスト)

考 察

軽症DMの時期は自覚症状がなく、なかにはFPGが正常の症例もあり、患者の治療に対する積極的な参加が得られにくいことがある。しかし、この時期においてすでに大血管障害の進行は加速していること³⁾、またFPGが正常範囲でもPPGが高値であれば、細小血管障害発症のリスクも高くなること¹⁾は明らかにされている。またこの時期から血糖コントロールを“良”、HbA_{1c}<6.5%に保つことで、これらの合併症の進行を抑止できること^{1) 8)}、症例によってはインスリン分泌能を改善・維持できることも明らかになってきた⁹⁾。

2型糖尿病の病因として、インスリン分泌能低下とインスリン抵抗性増大が挙げられているが、2つの病因がDM発病に寄与する割合は患者によって異なる

る。従って適切な治療薬の選択が、インスリン過剰状態とそれに伴う動脈硬化の進展を予防する上で重要である。最近速効性インスリン分泌刺激剤やインスリン抵抗性改善作用を併せ持つSU剤の出現により、軽症DMの治療薬選択の幅が広がり、インスリン過剰を抑えつつ血糖コントロールを“良”にする事が容易になってきた。

今回、速効性インスリン分泌刺激剤のナテグリニドを主治療薬に選んだ群は、入院時のHbA_{1c}8.4%、FPG172mg/dl、PPG240mg/dlであり、インスリン分泌能の低下が軽度であった。ナテグリニドは、主にPPGを低下させることで血糖日内変動を短期間のうちに正常に近づけていた。この成果は患者の励みとなり、治療に対する意欲を高めることが出来た。本薬はFPGの低下率がPPGよりも小さく低血糖をきたすリスクが低いと報告されており⁴⁾、今回の症例でも低血糖発作を起こしたものはなかった。このことは患者に治療に対する安心感をも与えた。

ナテグリニドで血糖コントロール“良”が得られなかった症例のU-CPR、FIRIは有効例に比べて低値であり、グルカゴン負荷後のC-ペプチドの増加も不良であった。すなわちインスリン基礎分泌、追加分泌能ともに障害の程度が強い症例であった。これらの症例は、いずれもグリメピリド内服に変更して血糖コントロール“良”を得ることができた。

入院中にグリメピリドを治療薬として選択した群は、入院時の平均のHbA_{1c}10.2%、FPG209mg/dl、PPG314mg/dlであり、ナテグリニド選択群よりもインスリン分泌能の低下が強いと判断された症例であった。また、IRIから算出したHOMA-IRも8.4と高く、インスリン抵抗性もより大きかった。これらの症例の退院時の血糖コントロールは“可”から“良”であったが、退院2ヶ月後にはいずれも“良”を得ることができた。

ビッグアナイド剤やインスリン抵抗性改善剤を使用した症例は、少数であったため今回の検討に加えなかったが、最近使用可能となった超速効型インスリン製剤使用例も含めて今後症例を重ねて検討していきたい。

糖尿病の病因の約2分の1が遺伝素因といわれている¹⁰⁾。現在盛んに行われている原因遺伝子の解析が進み病前診断が可能になれば、その時点からの食事療法や運動療法、その個人に適した薬物療法が可能になる

であろう。その結果、患者を高血糖に曝さずにすみ、糖尿病による細小血管および大血管障害を回避できる日が来ると期待される。

文 献

- 1) 伊藤千賀子：糖尿病の疫学からみた合併症頻度－インスリン非依存型糖尿病 (IDDM). *Modern Physician* 17:1265－9, 1997
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk or complications in patients with type2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 352:835－53, 1998
- 3) Reaven GM.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595－607, 1988
- 4) Kikuchi M.: Modulation of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus by two novel oral hypoglycemic agents, NM625 and A4166. *Diabetic Med* 13:S151－5, 1996
- 5) 菊地方利：二相性インスリン分泌と糖代謝. *日本臨床* 723:94－104, 1997
- 6) Rudenski AS: Understanding insulin resistance: both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism* 40:908－917, 1991
- 7) 葛谷 健：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 42:385－404, 1999
- 8) DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development of progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329:81－86, 1993
- 9) Boden G, Ruiz J, Kim C: Effect of prolonged glucose infusion on insulin secretion, clearance, and action in normal subjects. *AM J Physiol* 270:E251－E258, 1996
- 10) 小坂樹徳：インスリン非依存糖尿病(NIDDM)の病因・発症機序－概論－. *日本臨床* 723:305－13, 1997

Trends in Treatments of Mild Diabetic Patients at the Division of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

Akiko SAEGUSA, Keiko MIYA, Yoichi TANAKA, Teruyo MORINO, Michiko ICHIMIYA,
Keiji OZAKI, Tetsuya GOTO, Osamu FUJINO, Junichi NAGATA

Division of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

We reviewed the recent changes in therapeutic medicines and its results on the inpatients of the Tokushima Red Cross Hospital with mild diabetes. Nateglinide and Glimepiride are increase in use frequency, associated with alpha-GI to control their plasma glucose levels better.

Keywords: mild diabetes, postprandial hyperglycemia, insulin resistance

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 7 : 22-26, 2002
