

# ビルダグリプチンの 血糖日内変動是正効果の検討

加古川インクレチン研究会

高嶋 隼 二<sup>1)</sup> 中田 邦 也<sup>2)</sup> 長谷川 昌 美<sup>3)</sup>  
播 穰 治<sup>4)</sup> 藤 江 忠 夫<sup>5)</sup> 宮 地 陽 吉<sup>6)</sup>

## はじめに

糖尿病細小血管ならびに大血管合併症の発症および進展を阻止・予防する上で、血糖値を適切にコントロールすることは重要である<sup>1)</sup>。HbA1c値は血糖値の平均をよく反映することから、これまでHbA1c値を治療マーカーとして糖尿病治療が行われてきた<sup>2)</sup>。しかしながら、大規模疫学研究や大規模臨床試験から、平均血糖値あるいは空腹時血糖値よりも、食後高血糖値が大血管合併症の独立危険因子であることが明らかになってきた<sup>3,4)</sup>。このことから、HbA1c値、空腹時血糖値、食後血糖値のすべての治療指標を改善することが重要で、とりわけ食後血糖の上昇を抑え血糖の日内変動を安定化させることが重要であると考えられる。

DPP-4阻害薬は、食事摂取によって分泌されるインクレチン（主としてGLP-1とGIP）の分解を阻害することで、インスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することにより血糖降下作用を示す<sup>5,6)</sup>。これらの効果は血糖依存的であり、食後高血糖抑制とともに夜間の過剰な糖新生を抑制して血糖低下作用を示すと考えられる。また、ビルダグリプチンは50 mg 1日2回投与によりDPP-4阻害作

用は24時間にわたり維持され<sup>7)</sup>、加えて類薬であるシタグリプチンと比較しても安定したGLP-1維持効果が報告されている<sup>8)</sup>。このことから、ビルダグリプチンはより効果的に血糖日内変動を抑制する可能性がある。

そこで今回、シタグリプチン投与中にもかかわらず血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン投与に変更し、血糖値、HbA1c値および自己血糖測定（Self-monitoring blood glucose : SMBG）による日内変動に対する影響について評価を行った。

## 対象と方法

外来通院中の2型糖尿病患者のうち、食事療法・運動療法に加え、シタグリプチン50 mg（1日1回）を3カ月以上投与しているにもかかわらず、HbA1c（NGSP値）が6.9%以上を呈し、SMBGによる定期的な血糖測定について同意の得られた患者を対象とした。

投与中のシタグリプチンをビルダグリプチン50 mg 1日2回投与（1日量100 mg）に変更し、12週

表1 患者背景

例数	11
性別（男/女）	6/5
年齢（歳）	62.9 ± 4.3
HbA1c値（%）	7.8 ± 0.4
空腹時血糖値（mg/dL）	154.4 ± 16.2
食後2時間血糖値（mg/dL）	231.7 ± 13.9
平均値 ± 標準誤差	

1) 高嶋内科  
2) 中田医院  
3) 長谷川医院  
4) はり内科クリニック  
5) ふじえクリニック  
6) 宮地医院

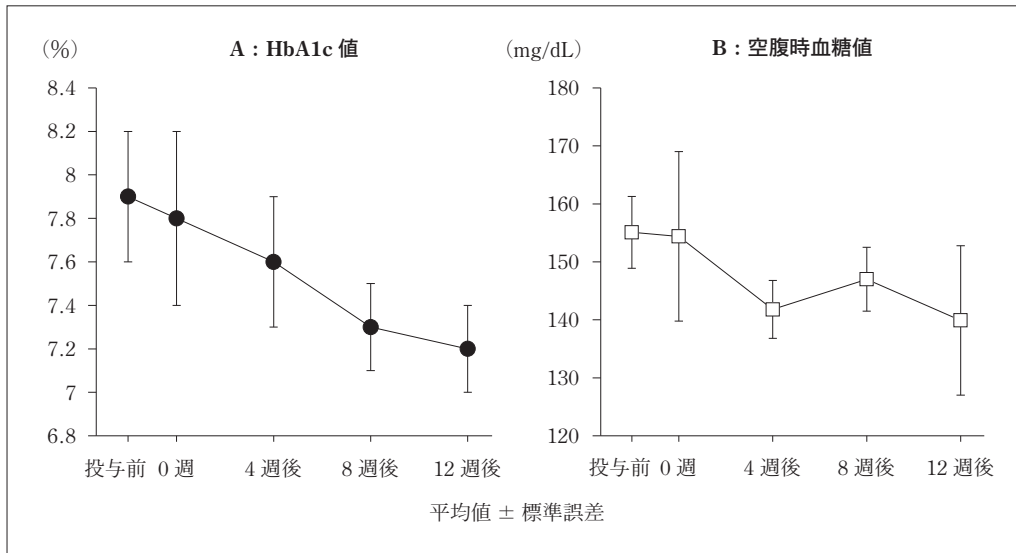


図1 HbA1c値および空腹時血糖値の推移

間投与を継続した。投与前および投与12週後のHbA1c値、SMBGによる血糖日内変動と各種検査項目の変化について観察した。SMBGはテルモ社製のメディセーフフィット®を用いた。

SMBGでの血糖日内変動の測定は、ビルダグリプチン投与直前(0週)および投与12週後とした。SMBGでの血糖測定時期は、朝食、昼食および夕食の各食前と2時間後、ならびに就寝前の1日7時点とした。血糖変動の評価は、7時点測定した血糖値より算出した平均血糖値とその標準偏差(SDBG)で行った。

数値は平均値±標準誤差(SE)で表し、測定値の時系列比較は一元配置分散分析(ANOVA)を用い、投与直前(0週)と12週後の比較は、対応のあるt検定を用いた。

## 結 果

ビルダグリプチン投与前の患者背景は表1に示す如く、対象患者は11例で、男性6例、女性5例であった。スルホニル尿素(SU)薬併用は5例で全例がグリメピリドであり、1日量は3mgが2例、2mgが1例、1mgが2例であった。

HbA1c値および空腹時血糖値の推移を図1に示す。HbA1c値は、ビルダグリプチン投与前7.9±0.3%、投与直前(0週)7.8±0.4%であり、4週後7.6±0.3%、8週後7.3±0.2%、12週後7.2±0.2%と経時的に低下し、ビルダグリプチン投与後では0.6%の低下がみられた。一方、空腹時血糖値は9

例で測定され、投与前155.1±6.2 mg/dL、投与0週154.4±14.6 mg/dLであり、4週後141.8±5 mg/dL、8週後147.0±5.5 mg/dL、12週後139.9±12.9 mg/dLと投与後は投与前と比較して低値であった。

ビルダグリプチン投与0週、投与12週後のSMBGで測定した血糖日内変動の推移を図2に示す。投与0週と比較して、投与12週後の血糖値はすべての測定ポイントで低値を示し、特に夕食前と夕食後で有意に低値であった(p<0.05, 表2)。

さらに、SMBGで測定した7点の平均血糖値は、投与0週186.7±17.4 mg/dLと比較して12週後159.7±8.8 mg/dLと有意に低下し(p<0.05)、SDBGも低下傾向を示した(図3)。

体重、血圧や脂質、肝機能関連指標の推移を表3に示す。体重は投与前後で変化なく、肝機能(AST, ALT)については若干の上昇がみられたが、基準値範囲内の変動であった。その他の指標についてはビルダグリプチン投与前後で有意な変化はなかった。

今回の対象では、SMBGでの血糖測定値および自覚症状での低血糖発現を認めなかった。

## 考 察

シタグリプチン単独あるいはSU薬併用投与でも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病において、ビルダグリプチン12週間投与により、HbA1c値の低下とSMBGで測定した7ポイントの平均血糖値

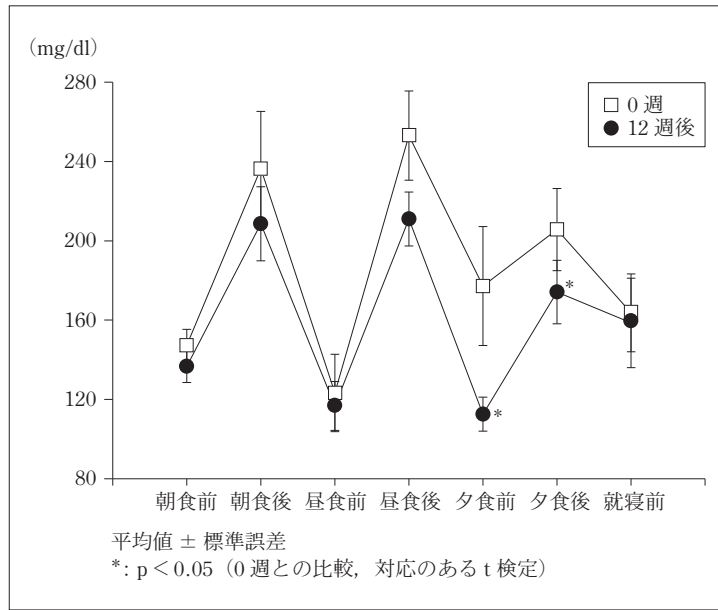


図2 血糖日内変動の推移

表2 血糖日内変動

血糖値 (mg/dL)	0週	12週後	変化量	検定
朝食前	147.3 ± 8.1	136.7 ± 8.1	- 10.7 ± 6.4	0.13
朝食後	236.4 ± 28.8	208.6 ± 18.7	- 27.9 ± 15.2	0.10
Δ朝食	89.1 ± 23	71.9 ± 17.7	- 17.2 ± 14.4	0.27
昼食前	123.3 ± 19.5	116.7 ± 12.3	- 6.7 ± 17.7	0.72
昼食後	253.1 ± 22.5	211 ± 13.6	- 42.1 ± 24.4	0.12
Δ昼食	129.8 ± 19.9	94.3 ± 18.9	- 35.4 ± 17.4	0.08
夕食前	177.2 ± 30	112.6 ± 8.6	- 64.7 ± 24	0.03
夕食後	205.7 ± 20.7	174.2 ± 16	- 31.4 ± 12.4	0.04
Δ夕食	28.4 ± 17.8	61.7 ± 14.3	33.2 ± 15.5	0.07
就寝前	163.7 ± 19.6	158.6 ± 22.6	- 5.1 ± 7.7	0.53

平均値 ± 標準誤差 (0週と12週後, 対応のある t 検定)

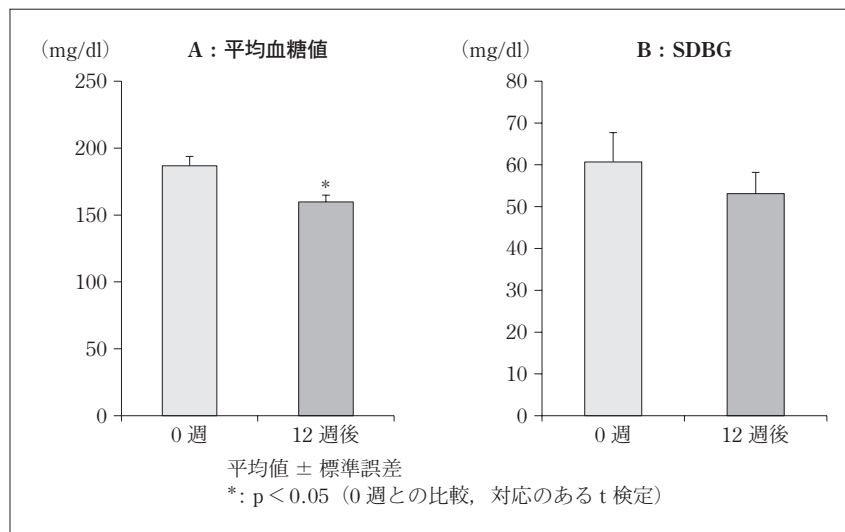


図3 平均血糖値と SDBG の推移

表3 臨床検査

項目	0週	12週後	変化量	検定
HbA1c (%)	7.8 ± 0.4	7.2 ± 0.2	- 0.6	< 0.05
空腹時血糖 (mg/dL)	154.4 ± 16.2	139.9 ± 14.2	- 14.5	0.45
食後血糖 (mg/dL)	231.7 ± 14	197.9 ± 9.6	- 33.8	< 0.001
中性脂肪 (mg/dL)	134.4 ± 27.9	167.7 ± 47.1	+ 33.3	0.23
HDL コレステロール (mg/dL)	59.2 ± 5.1	63.0 ± 7.0	+ 3.8	0.35
LDL コレステロール (mg/dL)	126.7 ± 6.5	122.8 ± 9.3	- 3.9	0.55
体重 (kg)	61.9 ± 1.7	61.9 ± 2.0	± 0	0.39
AST (IU/L)	20.2 ± 1.7	24.4 ± 2.3	+ 4.2	0.03
ALT (IU/L)	21.9 ± 4.2	28.0 ± 5.7	+ 6.1	0.12
γGPT (IU/L)	31.2 ± 3.6	29.4 ± 6.5	- 1.8	0.84
収縮期血圧 (mmHg)	138.6 ± 3.3	145.4 ± 7.3	+ 6.8	0.12
拡張期血圧 (mmHg)	78.9 ± 3.2	83.1 ± 3.0	+ 4.2	0.32
心拍数 (回/分)	74.0 ± 5.4	74.2 ± 0.9	+ 0.2	0.91

平均値 ± 標準誤差 (0週と12週後, 対応のある t 検定)

の有意な改善を認めた。体重や血圧は不変であった。

ACCORD 試験<sup>9)</sup>, ADVANCE 試験<sup>10)</sup>, VADT 試験<sup>11)</sup> に示されるように, HbA1c を低下させることのみを目標とした糖尿病治療では予期した結果が得られないことから, 食後高血糖や血糖変動にも着目した血糖コントロールの必要性が認識されている。さらには, 血糖変動と酸化ストレスマーカー (8-isoPGF2  $\alpha$ ) との関連を示す報告<sup>12)</sup> もあることから, HbA1c 値のみを血糖コントロール指標とすることは, 十分な治療とは言えない可能性がある。

ビルダグリプチンの血糖変動に及ぼす影響について, 持続血糖モニター (Continuous glucose monitoring; CGM) で検討した結果, シタグリプチンと比較して平均血糖幅 (mean amplitude of glucose excursions: MAGE) を有意に減少させたという本邦からの報告<sup>13)</sup> および海外からの報告<sup>14)</sup> と今回の結果は同様の結果となった。SMBG による血糖値を教育用ツールとして患者にフィードバックすることで血糖コントロールに有用であったという報告もあり<sup>15)</sup>, SMBG を併用しながら血糖値を管理することの有用性は高いといえよう。

今回の結果は, シタグリプチン 1 日量 50 mg からビルダグリプチン 1 日量 100 mg に変更することで, HbA1c は約 0.6% 低下しており, 既報と比較すると低下度は大であった<sup>16)</sup>。この要因は明らかではないものの, 今回の対象患者はビルダグリプチン投与時に SMBG 使用が定着しており, このことが治

療に対するモチベーションを高め, 血糖コントロールに相加的に反映された可能性も考えられるであろう。しかしながら, ビルダグリプチンとシタグリプチンの開発治験の患者背景を一致させた日本人の分析において, ビルダグリプチンの HbA1c 低下効果が大きい報告<sup>17)</sup> あるいはシタグリプチン (50 mg) からビルダグリプチン (100 mg) に変更したところ, HbA1c は約 0.3% 低下した報告<sup>16)</sup> などを総合的に判断すると, ビルダグリプチンの血糖降下作用がより大きい可能性も考えられる。この理由としては, ビルダグリプチンは DPP-4 に対する結合時間が長く<sup>18)</sup>, 1 日 2 回投与により 24 時間にわたり持続的に DPP-4 を阻害すること<sup>7)</sup> が挙げられる。

さらに, インクレチンと血管障害に関する検討が行われ, 肥満高血糖モデル<sup>19)</sup> あるいは動脈硬化モデル<sup>20)</sup> の動物実験で, ビルダグリプチン (あるいはその誘導体) は, 血管障害進展を抑制することが推測されている。これらのことは, ビルダグリプチン投与による血糖日内変動抑制効果との相加あるいは相乗効果で, 血管合併症抑制にも効果的であろうと期待される。

以上より, ビルダグリプチンは, シタグリプチンと比較して食前および食後血糖値を抑制し, 血糖日内変動を改善し, HbA1c 値のさらなる低下を示すことから, 2 型糖尿病治療で有用な薬剤と考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; **152**: 27-38.
- 2) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1963-1972.
- 3) 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.
- 4) Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al: The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2626-2632.
- 5) Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, et al: Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 1236-1243.
- 6) Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2078-2084.
- 7) He YL, Yamaguchi M, Ito H, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; **48**: 582-595.
- 8) Marfella R, Barbieri M, Grella R, et al: Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; **24**: 79-83.
- 9) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2559.
- 10) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572.
- 11) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129-139.
- 12) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; **295**: 1681-1687.
- 13) Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, et al: Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study). *Cardiovasc Diabetol* 2012; **11**: 92.
- 14) Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, et al: Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012; **35**: 2076-2082.
- 15) Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al: Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1757-1763.
- 16) 栗林伸一: シタグリプチン 100 mg 投与とビルダグリプチン 100 mg 投与の効果比較—シタグリプチン 50 mg で効果不十分例での検討—. *Therapeutic Research* 2012; **33**: 703-710.
- 17) Signorovitch JE, Wu EQ, Swallow E: Comparative efficacy of vildagliptin and sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Clin Drug Investig* 2011; **31**: 665-674.
- 18) Davis JA, Singh S, Sethi S, et al: Nature of action of Sitagliptin, the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor in diabetic animals. *Indian J Pharmacol* 2010; **42**: 229-233.
- 19) Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, et al: Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol Res* 2011; **63**: 383-388.
- 20) Terasaki M, Nagashima M, Watanabe T, et al: Effects of PKF275-055, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-null mice. *Metabolism* 2012; **61**: 974-977.