

糖尿病患者における グルベス[®]配合錠投与後の血管内皮機能変化

市立旭川病院 糖尿病センター

武 藤 英 二

はじめに

糖尿病患者における動脈性疾患の合併の要因として食後高血糖の関与が深いとされており、食後の急激な血糖値上昇による酸化ストレスに伴う諸変化や凝固系活性化などが血管内皮機能障害を招くと考えられている¹⁾。また、血管内皮機能障害は動脈硬化の初期段階であり、これにより一酸化窒素 (NO) 産生低下による血管の拡張反応の低下が報告されている²⁾。このため、血管の拡張反応を測定することで血管内皮機能障害の程度を判定する Flow Mediated Dilation (FMD) の検査は、臨床的に有用であるとされている^{2)~4)}。

速効型インスリン分泌薬のミチグリニドと α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) のボグリボースの合剤であるグルベス[®]配合錠 (以下、グルベス) は、食後血糖を強力に低下することが報告されていることから^{5)~8)}、食後高血糖の改善が大血管障害の予防につながる可能性を明らかにするために、今回、2型糖尿病患者にグルベスを投与し、血糖コントロールと FMD 変化について検討した。

対象および方法

対象は、当院外来受診中で、糖尿病治療薬未治療またはインスリン抵抗性改善薬による治療を行っている、HbA1c (NGSP 値) が 6.9% 以上の 2 型糖尿病患者 20 例とした。

グルベスを 1 日 3 錠、毎食前に投与し、3 カ月後に空腹時血糖、HbA1c、FMD を測定した。

投与前の FMD が 5.0% 未満を「FMD 低値群」、5.0% 以上を「正常群」とし、低値群 10 例のうち 9

例は 9 カ月後も FMD を再度測定した。

なお、対象患者へは本研究について説明し同意を得た。

今回の検討はすべて Student-t-test にて解析した。

結 果

対象の内訳はグルベス単独例 15 例、インスリン抵抗性改善薬へのグルベス併用例 5 例であり、投与前の HbA1c (NGSP 値) は $7.6 \pm 0.3\%$ 、FMD は $5.1 \pm 2.1\%$ であった (表 1)。

1. グルベス投与後の血糖コントロール

グルベス投与後に空腹時血糖は 150 ± 21 mg/dL から 132 ± 20 mg/dL に、HbA1c は $7.6 \pm 0.3\%$ から $6.8 \pm 0.4\%$ にそれぞれ有意に低下した ($p < 0.01$) (図 1)。

2. グルベス投与後の FMD 変化の検討

全症例での FMD は $5.1 \pm 2.1\%$ から $5.2 \pm 1.9\%$ と、グルベスの投与前後で有意な変化を認めず、FMD 正常群も $6.8 \pm 1.4\%$ から $6.4 \pm 1.8\%$ と有意

表 1 患者背景

| | |
|--------------------------------|----------------|
| 例数 | 20 |
| 年齢 (歳) | 65 ± 13 |
| 男 : 女 | 8 : 12 |
| BMI (kg/m^2) | 24.9 ± 2.8 |
| 併用薬 | |
| なし | 15 例 |
| ピオグリタゾン | 4 例 |
| メトホルミン | 1 例 |
| FBS (mg/dl) | 150 ± 21 |
| HbA1c (NGSP) (%) | 7.6 ± 0.3 |
| FMD (%) | 5.1 ± 2.1 |

Mean \pm SD

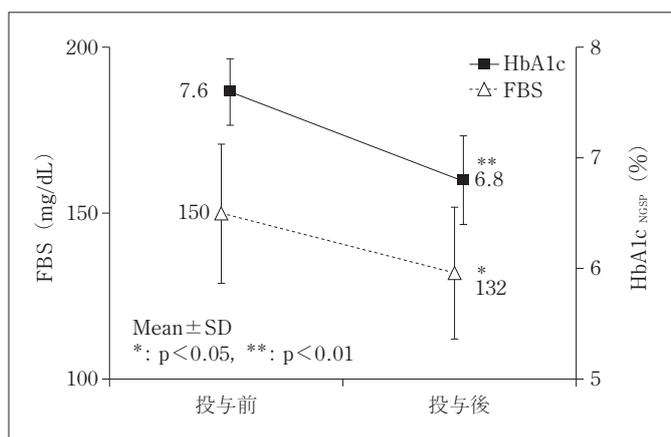


図1 グルベス投与前後の血糖コントロールの変化

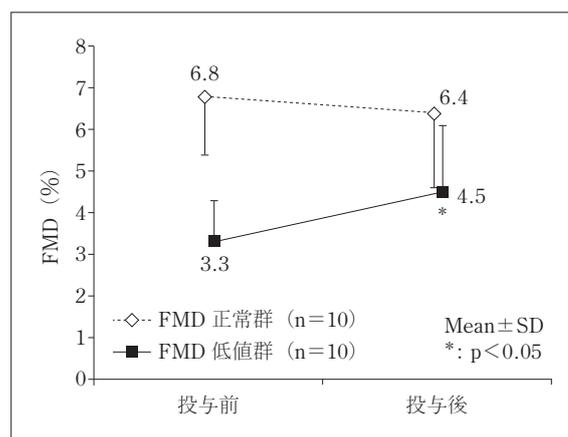


図2 グルベス投与前 FMD 別の FMD の変化

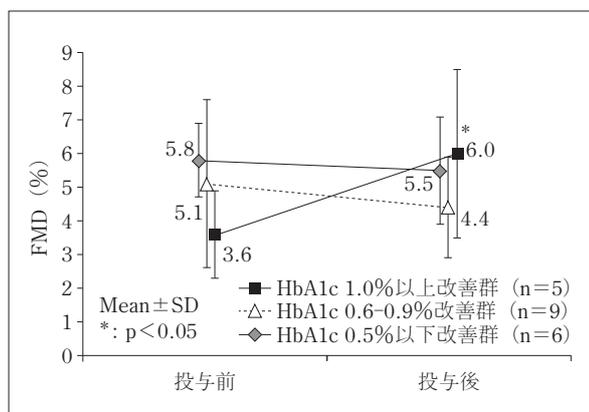


図3 血糖改善度別の FMD の変化

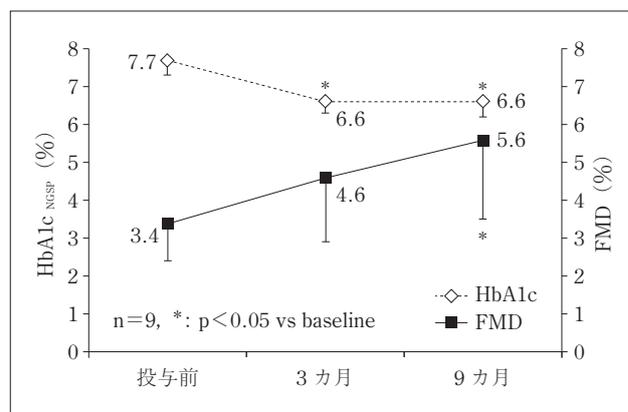


図4 FMD 低値群での FMD および HbA1c の長期的変化

な変化は認められなかったが、FMD 低値群では $3.3 \pm 1.0\%$ から $4.5 \pm 1.6\%$ へと有意な増加が認められた ($p < 0.05$) (図2)。

また、血糖改善度別に層別すると、HbA1c が 1.0% 以上低下した群では FMD は $3.6 \pm 1.3\%$ から $6.0 \pm 2.5\%$ へと有意に増加したが ($p < 0.05$)、1.0% 未満の低下群では有意な変化はみられなかった (図3)。

さらに、FMD 低値群の HbA1c および FMD の長期的変化 (9カ月) をみると (図4)、HbA1c は、グルベス投与前で $7.7 \pm 0.4\%$ 、3カ月後で $6.6 \pm 0.3\%$ ($p < 0.05$)、9カ月後で $6.6 \pm 0.4\%$ ($p < 0.05$) へと有意に低下、FMD は $3.4 \pm 1.0\%$ 、 $4.6 \pm 1.7\%$ 、 $5.6 \pm 2.1\%$ と漸増し、9カ月後で有意な増加が認められた ($p < 0.05$)。

3. 安全性評価

投与期間中に低血糖など問題となる副作用の発現はなかった。

考 察

ミチグリニドとボグリボースの合剤であるグルベス®配合錠は、それぞれの単剤に比較して食後高血糖を強力に改善することが報告されている^{6)~8)}。今回の検討でも空腹時血糖の低下に比較して HbA1c が著明に低下することが確認され、このことは今回対象とした患者群において、食後の高血糖の改善効果が HbA1c の低下に寄与したものと推測される (図1)。ミチグリニドとボグリボースの組み合わせにより、ボグリボースに基づく活性型 GLP-1 産生の増加が報告されており⁸⁾⁹⁾、この点も食後高血糖の改善につながったものと考えられる。

FMD 検査はいくぶん特異性に欠けるものの、簡便かつ非侵襲的なため、血管内皮機能をあらわす検査として臨床的に有用であるとされている³⁾⁴⁾。グルベス®配合錠投与前に FMD 値が低値であった症例 (FMD 低値群) では、平均 3.3% から 4.5% へと FMD 値の有意な改善がみられていた (図2)。

多くの疫学的研究により、食後高血糖や日内血糖変動は動脈硬化の進展をもたらし、心血管イベントの発症リスクを高めるとされているが、本研究において動脈硬化病変の初期段階としての血管内皮機能障害に対してグルベス®配合錠が改善効果を示したことから、本剤の長期的な動脈硬化の進展を防止する可能性が期待される。また、本研究では血糖改善度が大きいほどFMDの改善が大きく、血糖日内変動のうち食後高血糖の低下が血管内皮機能を改善している可能性が示唆された。血管内皮機能に対する薬剤の効果については、 α -GIのミグリトール投与による3カ月での血管内皮機能の明らかな改善¹⁰⁾、ビルダグリプチンによるFBF（前腕血流量）の改善¹¹⁾、シタグリプチンによるFMDの改善¹²⁾などの報告がある。DPP-4阻害薬の薬剤自体の血管内皮機能改善作用の関与も考えられており、経口糖尿病薬による血管内皮機能改善の改善は、食後高血糖の改善と薬剤自体の相互の作用の可能性も考えられる。

今回、FMD低値群で長期間経過（9カ月）をみた成績では、グルベス®配合錠投与後の血糖コントロールの改善に伴い、FMDの平均値が3.4→4.6→5.6%と漸次増加する結果を得た（図4）。FMDの低値例は将来的に心血管イベントを発症するリスクが高いと報告されていることから¹³⁾、グルベス®配合錠により長期的に血管内皮機能を良好な状態に保つことができたなら、動脈硬化進展防止に有用な薬剤となる可能性があると考えられる。

以上の結果より、糖尿病患者に対するグルベス®配合錠の投与は血糖コントロールのみならず、血管内皮機能の改善を含めた長期的な動脈硬化進展予防にもつながる有用な薬剤と考えられた。

文 献

1) Ceriello A: The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 2003; **46** (Suppl 1) M9-M16.

2) Hsueh WA, et al: Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004; **117**: 109-117.

3) 東 幸仁, 他: 血管機能—最近の話題—血管内皮機能(臨床). *循環器科* 2006; **59**: 219-225.

4) Hashimoto M, et al: Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; **92**: 3431-3435.

5) 渡辺伸明, 他: ミチグリニド/ボグリボース配合錠切り替え投与による2型糖尿病患者の治療効果. *Prog Med* 2012; **32**: 203-208.

6) 加来浩平, 他: α -グルコシダーゼ阻害剤ボグリボース治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対する速効性・短時間作用型インスリン分泌促進剤ミチグリニドの併用効果—第II/III相二重盲検比較試験—. *薬理と治療* 2007; **35** (suppl 1): S51-S57.

7) Inoue M, et al: Tighter control of postprandial hyperglycaemia with mitiglinide/voglibose fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2012; **13**: 2257-2268.

8) Ono Y, et al: Mitiglinide/voglibose fixed-dose combination improves postprandial glycemic excursions in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*, 2013; **14**: 361-370.

9) Katsuno T, et al: Comparison of efficacy of concomitant administration of mitiglinide with voglibose and double dose of mitiglinide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2011; **2**: 204-209.

10) Emoto T, et al: Effect of 3-month repeated administration of miglitol on vasocul endothelial function in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2012; **109**: 42-46.

11) van Poppel PC, et al: Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2072-2077.

12) Kubota Y, et al: The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2012; **27**: 1364-1370.

13) Schächinger V, et al: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; **101**: 1899-1906.