原著論文　診療と新薬 2020; 57: 229-238

診療と新薬 Web

2 型糖尿病患者における日常診療下でのグリニド薬の 2008 年から 2019 年までの患者プロファイルおよびミチグリニドカルシウム水和物 / ボグリボース配合錠（グルベス®配合錠）の薬効プロファイルの検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井　健／斎藤三代子／道口佐多子／大渕健介／加藤　誠

Annual Changes in the Profile of Type 2 Diabetic Patients with Glinide Therapy from 2008 to 2019 and Effects of Mitiglinide and Voglibose Combination Tablets（Glubes® Combination Tablets）in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi Osonoi／Miyoko Saito／Satako Douguchi／Kensuke Ofuchi／Makoto Katoh

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）は 2 型糖尿病患者の食後高血糖の是正などに使用するが，患者プロファイルや長期薬効プロファイルはほとんど報告されていない。本研究では 2 型糖尿病患者を対象に，グリニド薬の患者プロファイルの年次推移および日常診療下におけるミチグリニドカルシウム水和物 / ボグリボース配合錠（グルベス®配合錠）の長期薬効プロファイルを後方視的に検討した。

方法：2008 年 1 月～ 2019 年 12 月までに当院を受診した 2 型糖尿病患者およびグリニド薬治療患者を年次毎に年齢，HbA1c および body mass index（BMI）をまとめ，それぞれの階層別患者割合の推移を検討した。グルベス®配合錠は 2013 年 1 月～ 2019 年 11 月の処方患者（290 例）の処方継続率，および 6 カ月以上投与した患者（196 例）の投与後最大 3 年間の HbA1c，Glycoalbumin（GA），BMI，GA/HbA1c 比の経時変化，および頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）の投与前後比較を検討し，他の糖尿病治療薬使用状況も調査した。

結果：2 型糖尿病患者全体と比較し，グリニド薬治療患者では，高齢，HbA1c 高値，および BMI 低値が特徴であり，特に 2016 年以降はこれらの特徴が強まった。グリニド薬治療患者数は 2015 年まで年々減少し，2016 年以降増加したが，処方増加したグリニド薬の 8 割弱（73 ～ 78%）がグルベス®配合錠であった。グルベス®配合錠の処方継続率は最初の 15 カ月間で約 50%まで直線的に減少し，その後緩序な減少推移となった。前治療の中で，α-グルコシダーゼ阻害薬は 91.8%，グリニド薬は 20.9%処方されていた。グルベス®配合錠投与はベースライン値と比較し，HbA1c および GA の有意な減少が認められ，BMI は有意な増加が認められ，いずれも投与後 3 年間保持された。GA/HbA1c 比はベースライン値から減少方向を示した。平均 IMT を測定していた対象患者において，平均 IMT を投与前後で比較したところ，有意な変化はなかった。

結論：2 型糖尿病患者において，グリニド薬は高齢で痩せ型の血糖・体重管理が不十分な患者の治療に使用され，血糖コントロールの改善と体重増加が長期間にわたり認められ，動脈硬化に悪影響を及ぼさなかった。グルベス®配合錠は高齢者の 2 型糖尿病管理に有用であると考えられた。

Key words：グリニド薬，グルベス®配合錠，HbA1c，BMI，頸動脈内膜中膜複合体厚，2 型糖尿病

緒　　言

2型糖尿病患者は，生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に高齢者の割合が増加してきている。高齢者の糖尿病患者においては，加齢に伴い体脂肪率が増加し，インスリン抵抗性が亢進している場合が多い。インスリン抵抗性は食後高血糖を生じるが，特に痩せ型の高齢糖尿病患者ではインスリン初期分泌の低下をきたしている場合が多く，食後高血糖がさらに増強する。食後高血糖が心血管疾患リスクの危険因子であることは，これまでの多くの臨床研究から明らかとなっている[1)2)]。さらに，成人において，低BMIは独立して死亡率増加と関連することが報告されている[3)]。したがって，痩せ型の高齢糖尿病患者の管理は食後高血糖の是正とともに適切な体重増加も必要である。実際，「糖尿病診療ガイドライン2019」では65歳以上の高齢者の目標とすべきBMIは，個別の設定ではあるが，25 kg/m^{2}までとなっている[4)]。

食後血糖改善薬として位置付けられるものに，α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）と速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）がある。α-GIは糖の吸収を阻害し，インスリン分泌に対して直接的な刺激なしに食後高血糖を改善する。一方，グリニド薬は基本的にスルホニル尿素（SU）薬と同様の作用機序でインスリン分泌を介して血糖降下作用を示すが，SU薬よりも吸収が速いため効果が速く現れ，また短時間で効果がなくなることが特徴である。すなわち，グリニド薬は日本人高齢2型糖尿病患者に特徴的な食後のインスリン初期分泌の遅延を改善する薬剤である。また，2型糖尿病患者において，α-GIは体重に対して大きな影響を及ぼさないが，グリニド薬はSU薬よりも弱い作用ではあるが，体重増加が知られている[5)]。これら2種類の薬剤の配合錠であるミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合錠（グルベス®配合錠）は，食後高血糖の是正を含めた血糖管理，配合剤による服薬コンプライアンス向上および患者の経済的負担の軽減が期待され，2011年7月から発売されている。

日本糖尿病合併症研究（JDCS）および日本人高齢糖尿病介入試験（J-EDIT）のプール解析では，死亡リスクはBMI 18.5 kg/m^{2}未満の糖尿病患者で有意に高いことが報告された[6)]。加齢とともにサルコペニアやフレイルは増加し，低栄養はこれらを悪化させることから，高齢糖尿病患者では年齢を考慮して，過不足なくエネルギー摂取量を設定することが望ましいとしている[4)]。したがって，高齢糖尿病患者ではエネルギー摂取量を増やして結果的に体重が増加することも必要である。加えて，高齢の糖尿病患者は動脈硬化が進行していることが多い。動脈硬化の進行は脳卒中を含む心血管イベント発生に深く関与している。糖尿病患者では食後高血糖が血管内皮細胞の障害を誘導し，動脈硬化進展にかかわっている[7)]。

このような背景のもと，本研究では，当院におけるグリニド薬の患者プロファイルの年次変化と処方割合の高いグリニド薬であるグルベス®配合錠の長期投与による血糖およびBMIの効果，また探索的に動脈硬化の指標である平均頸動脈内膜中膜複合体厚（平均IMT）を後方視的に検討した。

対 象 と 方 法

1. 対象および調査期間

2型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の年次プロファイルに関して，2008年1月～2019年12月までに当クリニックを受診し，2型糖尿病と診断された患者およびその中でグリニド薬を投与した患者を対象とした。各年の2型糖尿病患者は平均3,965人，グリニド薬治療患者は平均167人であった。

次に，2013年1月～2019年11月までに当クリニックを受診し，グルベス®配合錠を処方された2型糖尿病患者290例を処方継続率の対象とし，6カ月以上投与された患者196例を薬効プロファイルの対象とした。

2. 調査項目

2型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の年次プロファイル：年齢，HbA1c，body mass index（BMI）。

グルベス®配合錠の薬効プロファイル：性別，年齢，身長，体重，HbA1c，GA，GA/HbA1c比，BMI，頸動脈エコーによる平均IMT，糖尿病治療薬剤。

3. 評価項目

2型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の年次プロファイル：年次毎の年齢，HbA1c，body

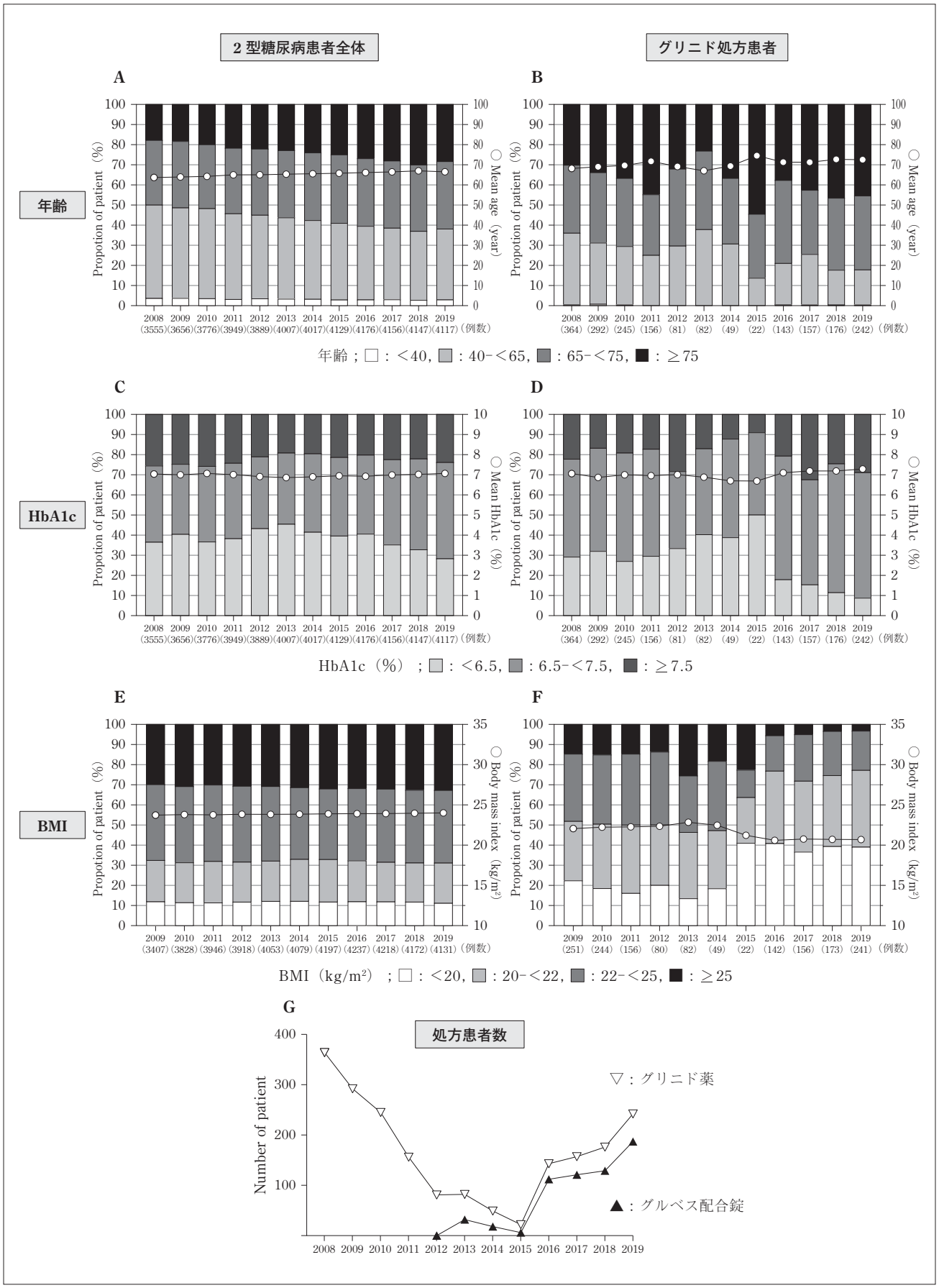


図 1　2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の年齢（A および B），HbA1c（C および D）および BMI（E および F）の年次プロファイル，およびグリニド薬とグルベス®配合錠の処方患者数推移（G）

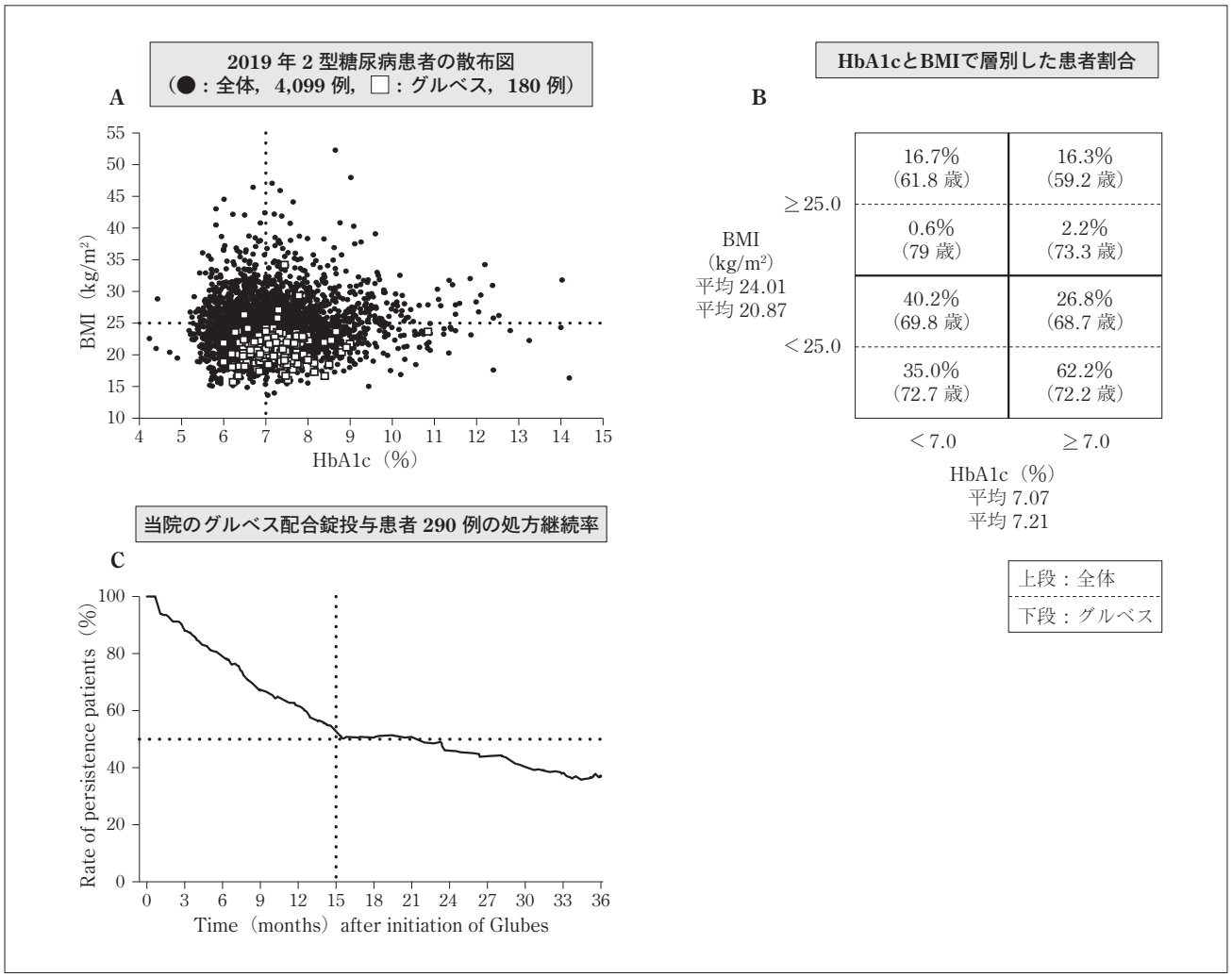


図 2 2019 年の 2 型糖尿病患者 4,099 例およびグルベス®配合錠処方患者 180 例の HbA1c と BMI の散布図（A），HbA1c と BMI で層別した 2 型糖尿病およびグルベス®配合錠処方の患者割合（B），およびグルベス®配合錠の処方継続率（C）

mass index（BMI）をまとめ，それぞれの階層別患者割合の推移を検討した。

グルベス®配合錠の薬効プロファイル：薬剤処方継続率，投与後の HbA1c，GA，BMI および GA/HbA1c 比の変化量の経時変化，HbA1c のベースライン値と投与 6 カ月後の変化量との関係，および投与前後の平均 IMT の比較ならびに平均 IMT の変化量と HbA1c 値，GA 値，BMI 値，GA/HbA1c 比の変化量との相関性を検討した。

また，2019 年の 2 型糖尿病患者全体およびグルベス®治療患者の HbA1c と BMI による散布図を検討した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差で表示した。経時的評価は投与前値に対する反復測定分散分析を行い，Bonferroni's multiple comparison test を，投与前後の比較は paired Student's t-test を用いて検定し，それぞれ有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

また，平均 IMT の変化量と各パラメータの変化量との 2 因子間の関係の強度と方向はピアソンの相関係数 r を算出して評価した。

結　　果

1. 2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の年次プロファイル

2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の年齢の年次推移をそれぞれ**図 1A** および **1B** に示した。当院の 2 型糖尿病患者の平均年齢は年々増加し，2019 年で 66.5 歳であった。グリニド薬治療患者でも同様の傾向がみられ，2019 年の平均年齢は 72.6 歳であった。2 型糖尿病患者では 75 歳以上の患者割合が年々増加し，40 歳以上 65 歳未満が年々

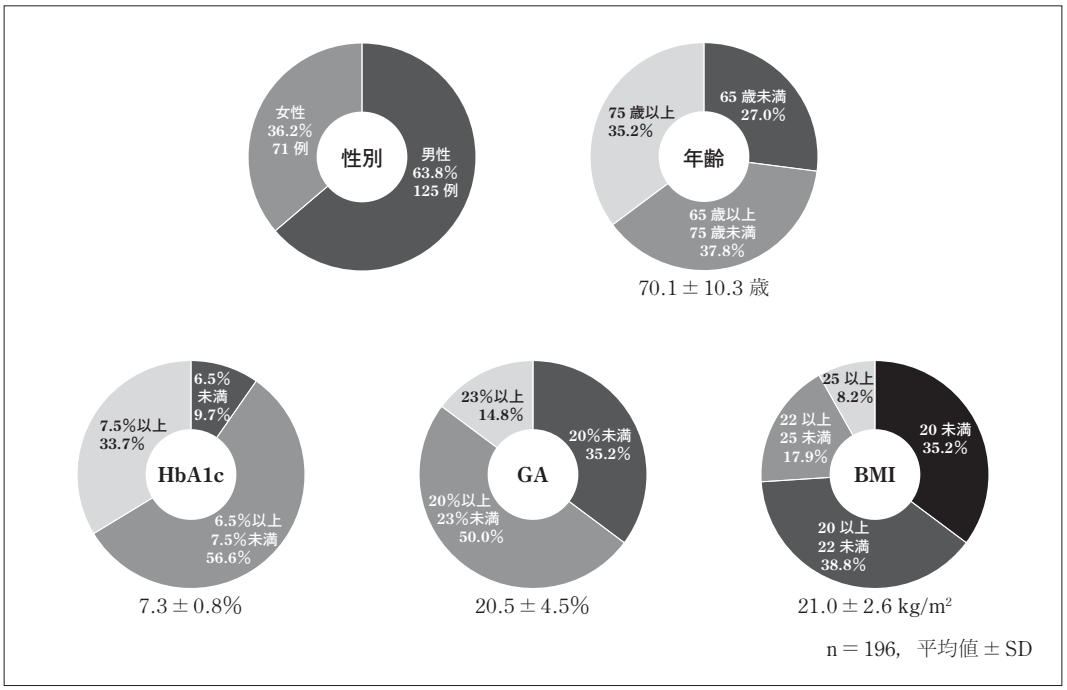


図 3　グルベス®配合錠投与前の患者背景

減少した。グリニド薬治療患者でも同様の傾向がみられたが，65 歳以上の患者割合が高く，2019 年では 8 割以上であった。

2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の HbA1c の年次推移をそれぞれ**図 1C** および **1D** に示した。当院の 2 型糖尿病患者およびグリニド薬治療患者の平均 HbA1c は年次的変化がほとんどみられず，2019 年の平均 HbA1c はそれぞれ 7.1%および 7.3%であった。2 型糖尿病患者では HbA1c が 6.5%以上 7.5%未満の患者割合が 2014 年以降年々増加し，6.5%未満が年々減少した。グリニド薬治療患者では 2016 年以降 HbA1c が 6.5%以上 7.5%未満の患者割合が急増し，6.5%未満が急減した結果，6.5%以上の患者割合が高く，2019 年では 9 割以上となった。

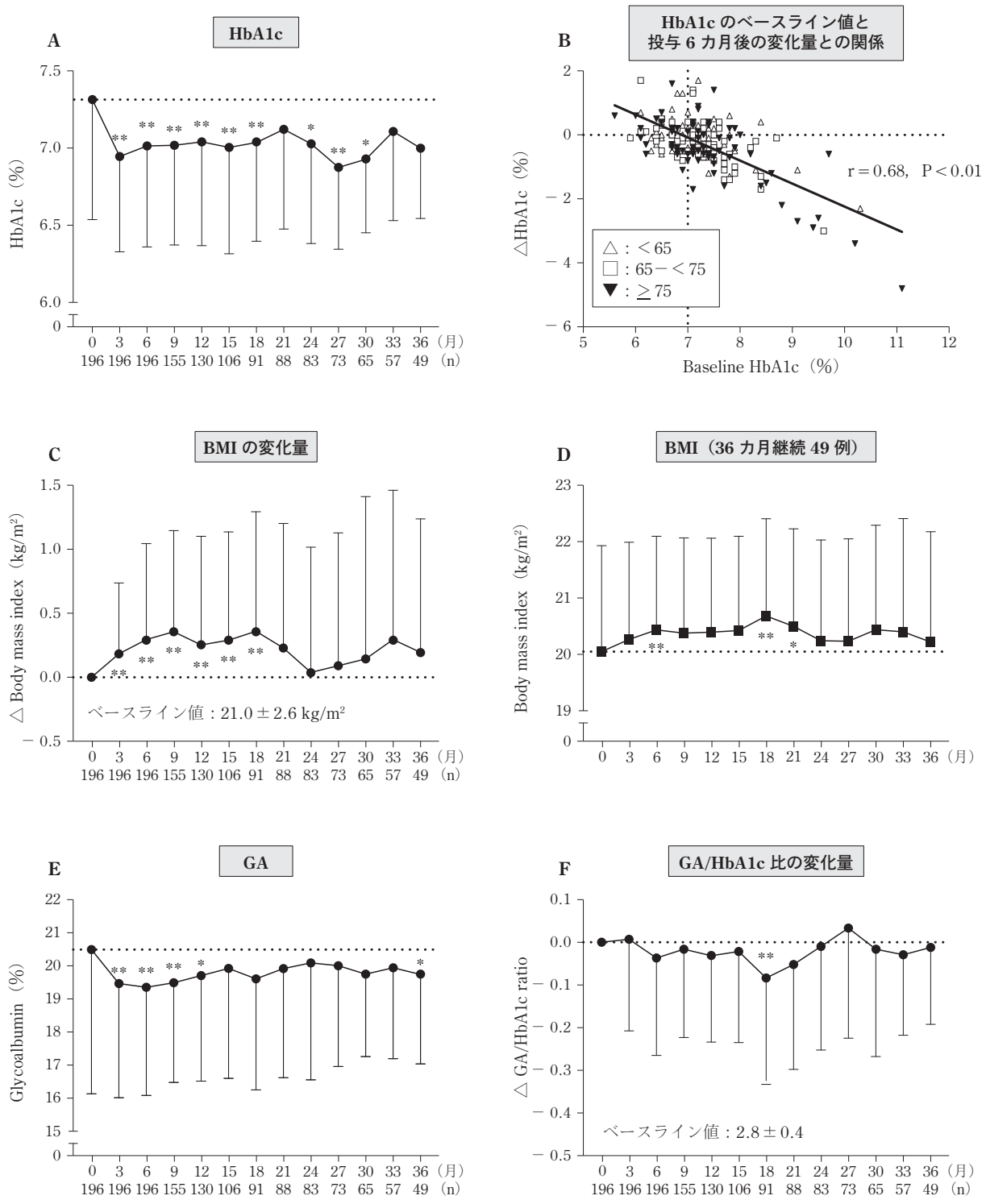
2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の BMI の年次推移をそれぞれ**図 1E** および **1F** に示した。当院の 2 型糖尿病患者の平均 BMI および層別患者割合は年次的変化がほとんどみられず，2019 年の平均 BMI は 24.0%であった。一方，グリニド薬治療患者では 2015 年以降に平均 BMI は減少し，2019 年で 20.7%であった。また，グリニド薬治療患者では 2016 年以降 BMI が 25%以上の患者割合が減少し，20%未満が増加した結果，22%未満の患者割合が高く，2019 年では 77.2%となった。

グリニド薬治療患者およびグルベス®配合錠処方患者の患者数の年次推移を**図 1G** に示した。当院のグリニド薬治療患者は 2008 年から 2015 年まで年々減少したが，2016 年以降年々増加推移を示した。2016 年以降のグリニド薬に占めるグルベス®配合錠の割合は 7 割以上であり，グリニド薬治療患者の増加はほぼグルベス®配合錠の処方増加分であった。

2. グルベス®配合錠投与患者の散布図および処方継続率

2019 年の 2 型糖尿病患者 4,099 例およびグルベス®配合錠処方患者 180 例の HbA1c と BMI の散布図を **図 2A** に，HbA1c（＜7%，＞7%）と BMI（＜25 kg/m²，＞25 kg/m²）で層別した患者割合を **図 2B** に示した。2 型糖尿病患者では，HbA1c＜7%，BMI＜25 kg/m² の条件に適合した患者割合が 40.2%と一番高かった。一方，グルベス®配合錠処方患者では，HbA1c＞7%，BMI＜25 kg/m² の条件に適合した患者割合が 62.2%と一番高く，BMI＜25 kg/m² の条件に適合した患者割合が 97.2%と大部分を占めた。グルベス®配合剤処方患者は 2 型糖尿病患者の中で，高齢で HbA1c が比較的高く，BMI が低いところに分布した（**図 2A**）。

2013 年 1 月～ 2019 年 11 月までにグルベス®配合



* P < 0.05, ** P < 0.01 vs Pre 値（反復測定分散分析 -Bonferroni's multiple comparison test）

A：HbA1c の推移，B：HbA1c のベースライン値と投与 6 カ月後の変化量との関係，C：BMI の変化量の推移，
D：BMI（36 カ月継続例）の推移，E：GA の推移，F：GA/HbA1c 比の変化量の推移，n は例数

図 4　2 型糖尿病患者におけるグルベス®配合錠投与 3 年間の各パラメータの推移

表 1　グルベス®配合錠投与前後での平均 IMT の変化

項　目		例数	年齢	平均 IMT（mm）		変化量（mm）	P 値
				投与前	投与後		
全 患 者		148	69.8	0.907 ± 0.172	0.912 ± 0.161	0.005	0.166
平均 IMT，mm	≦0.9	80	65.4	0.785 ± 0.088	0.802 ± 0.095	0.017	＜0.01
	＞0.9	68	74.9	1.047 ± 0.134	1.039 ± 0.124	− 0.008	0.242

数値は平均値 ± SD

錠を処方された 2 型糖尿病患者 290 例を対象に処方継続率を算出し，**図 2C** に示した。処方継続率は直線的に減少し，約 15 カ月後に 50%となったが，その後は緩序な減少となり，36 カ月後で約 37%であった。

3. グルベス®配合錠投与患者の背景

薬効評価を実施した患者のグルベス®配合錠投与前の患者背景の内訳を**図 3** に示した。性別では男性が 63.8%（125/196 例）と多く，平均年齢（±標準偏差）は 70.1 ± 10.3 歳であった。また，HbA1c が 7.3 ± 0.8%，GA が 20.5 ± 4.5%，BMI が 21.0 ± 2.6 kg/m^2 であった。グルベス®配合錠投与前において，患者一人当たりの糖尿病治療薬の平均処方数は 3.0 ± 0.9 剤であり，6 カ月後では 2.4 ± 1.1 剤となり，特に 3 剤（45.9%→ 35.7%），4 剤以上（28.1%→ 12.8%）併用の割合が減少した。グルベス®配合錠投与前の糖尿病治療薬の内訳は，α-グルコシダーゼ阻害薬：91.8%，DPP-4 阻害薬：82.1%，ビグアナイド：64.8%，グリニド薬：20.8%，チアゾリジン薬：19.4%，スルホニル尿素薬：17.3%，GLP-1 受容体作動薬：2.0%，SGLT2 阻害薬：1.5%，インスリン：1.0%，処方無：0.5%であり，6 カ月後では DPP-4 阻害薬：60.7%，ビグアナイド：51.5%，チアゾリジン薬：13.8%，スルホニル尿素薬：4.1%が減少した。また，薬効評価対象患者のグルベス®配合錠の投与期間は 1.8 ± 1.1 年であった。

4. グルベス®配合錠投与 3 年間の各パラメータの推移

グルベス®配合錠投与した患者の 3 年間の HbA1c 推移を**図 4A** に，HbA1c のベースライン値と 6 カ月後の変化量との関係を**図 4B** に示した。全症例でみると，グルベス®配合錠投与 3 カ月後から HbA1c が有意に低下し，そのまま 7%前後のところで安定した薬効が 3 年間持続した（**図 4A**）。HbA1c のベースライン値と 6 カ月後の変化量とは有意な負の相関関係が認められ，ベースライン値が低いほど 6 カ月後の HbA1c 低下は弱く，ベースライン値が 6.9%で変化量 0 となる回帰直線となった（**図 4B**）。

次に，グルベス®配合錠投与した患者のベースライン値から投与後 3 年間の BMI 変化量の推移を**図 4C** に，投与後 3 年間継続した 49 例の BMI 推移を**図 4D** に示した。全症例を BMI の変化量でみると，グルベス®配合錠投与 3 カ月後から BMI が有意に増加し，そのまま安定した薬効が 3 年間持続した（**図 4C**）。また，投与後 3 年間継続した 49 例の BMI 実測値の推移も，グルベス®配合錠投与後から増加し，3 年間増加方向で推移した（**図 4D**）。

グルベス®配合錠投与した患者の 3 年間の GA 推移を**図 4E** に示した。グルベス®配合錠投与 3 カ月後から GA が有意に低下し，そのまま安定した薬効が 3 年間維持された。さらに，GA/HbA1c 比を算出し，グルベス®配合錠投与した患者のベースライン値から投与後 3 年間の GA/HbA1c 比の変化量の推移を**図 4F** に示した。GA/HbA1c 比は低下方向に推移し，一部有意な低下が認められた。

5. グルベス®配合錠投与前後での平均 IMT の変化と各パラメータの変化量との相関性

グルベス®配合錠投与前 2 年間および投与後 3 年間での頸動脈エコーによる IMT を測定した患者 148 例を対象とし，グルベス®配合錠投与前後での平均 IMT を**表 1** に示した。全症例において，グルベス®配合錠投与前後の平均 IMT に変化はほとんどみられなかった。次に投与前の平均 IMT で 0.9 mm をカットオフ値として 2 群に分けた結果，0.9 mm 以下群では投与後有意な増加が認められ，0.9 mm 超過群では有意ではないが投与後減少方向となった。

0.9 mm 以下群の平均 IMT の有意な増加と関連するパラメータを検討するため，平均 IMT の変化量と HbA1c 値，GA 値，BMI 値，GA/HbA1c 比の変化量との相関性を検討した。その結果，平均 IMT と GA/HbA1c の変化量に，有意な正の相関が認められた（**図 5**）。一方，平均 IMT 変化量は HbA1c（r＝－0.11，P＝0.33），GA（r＝0.02，P＝0.86）および BMI（r＝－0.12，P＝0.29）の変化量とは有意な相関性はみられなかった。

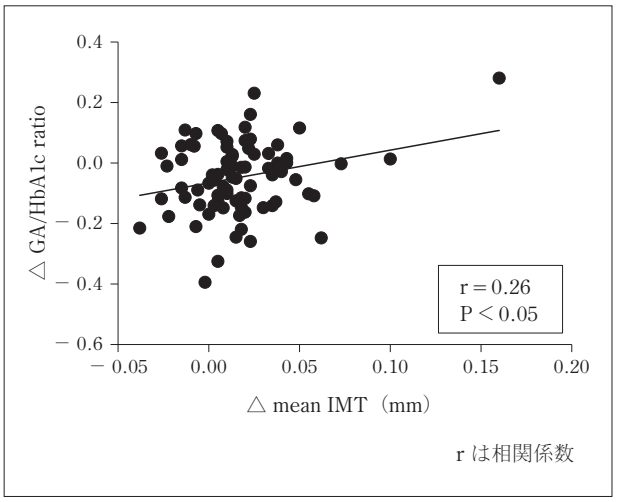


図 5 2 型糖尿病患者におけるグルベス®配合錠投与前後の平均 IMT 変化量と GA/HbA1c 比の変化量との相関性（投与前平均 IMT ≦ 0.9 mm）

考　　察

本研究において，2 型糖尿病患者へのグリニド薬治療患者の特徴は高齢，HbA1c 高値，および BMI 低値であり，特にこれら特徴が強く表れている患者へのグルベス®配合錠の長期投与は，HbA1c および GA の有意な減少が，BMI の有意な増加が，いずれも投与後 3 年間観察された。これらの結果はグルベス®配合錠が痩せ型の高齢 2 型糖尿病患者の血糖および体重管理に，長期的に有用である可能性が示唆された。

当院の 2 型糖尿病患者全体での平均年齢は年々微増となっている。このことは糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）が公開している基礎集計資料（2018 年度）[8] とほぼ一致していた。年齢の階層別推移をみると，75 歳以上の割合が年々増加し，2018 年に約 3 割に達し，65 歳以上の割合では 6 割を超えている。このように，高齢者人口が増加するのに伴い，2 型糖尿病患者の高齢化は今後も進行していくと予測される。高齢 2 型糖尿病患者では，一般的に老化の進行度により身体機能，認知機能などの個人差が大きくなる。したがって，個々の患者プロファイルにより，糖尿病治療薬を適正処方することが生活の質や生命予後に大きく影響すると考えられる。グリニド薬は 10 年以上前から高齢患者に比較的多く処方されていたが，ここ 5 年くらいは特に痩せ型（BMI 22 kg/m^2 未満）が 8 割弱を占め，低血糖リスク軽減のために HbA1c が 6.5％以上の患者に，血糖管理と低栄養防止を考慮して使用していることが明らかとなった。

低血糖を起こしやすい糖尿病治療薬として，インスリン製剤，SU 薬およびグリニド薬が知られている。本研究では低血糖発生頻度を評価できなかったが，グルベス®配合錠では投与前値の HbA1c が 6.5％未満は 1 割弱であり，また HbA1c のベースライン値と変化量は負の相関を示した。すなわち，グルベス®配合錠はベースライン値が低いと HbA1c の低下効果が小さいことが示された。実際，グルベス®配合錠投与後の HbA1c は 7％付近に収束する推移を示しているので，低血糖発症リスクは比較的低い可能性が考えられた。

当院のグルベス®配合錠の薬効の特徴として，体重増加が長期間認められた。2 型糖尿病患者の HbA1c と BMI の散布図において，グルベス®配合錠は BMI 低値に分布していることが明らかであった。高齢者の体重減少はフレイルの主要な要因である筋肉量の低下につながり，要介護のリスクとなる。また，高齢者では認知症と診断される 10 年前から，体重減少がしばしばみられると報告がある[9]。したがって，高齢患者の体重減少は身体機能だけでなく，認知機能障害にも影響を及ぼすため，グルベス®配合錠は血糖コントロール改善だけでなく，高齢者への付加的な効果が期待される。

グルベス®配合錠は α-GI とグリニド薬の配合剤であり，一般的にその薬効は食後高血糖の是正が期待され，実際，持続血糖測定（CGM）による血糖変動を検討し，グルベス®配合錠が血糖変動の平均振幅（MAGE）を有意に減少させている[10]。GA/HbA1c 比は食後高血糖の簡単で有能なバイオマーカーである[11]。本研究では α-GI が 9 割以上投与されていた患者にグルベス®配合錠を投与したが，

GA/HbA1c 比の一部有意な低下がみられた。したがって，HbA1c 低下とともに食後高血糖がさらに改善した可能性が考えられた。また，GA/HbA1c 比は認知機能低下と有意な関連因子であることが報告されている[12]。最近，GA/HbA1c 比の増加は脳全体あるいは海馬の萎縮に関連していると久山町研究により明らかとなった[13]。このように，グルベス®配合錠は高齢糖尿病患者の認知機能に対しても保護効果が期待されるが，さらなる研究で明らかにする必要がある。

IMT は，アテローム性動脈硬化進行のマーカーであり，以前の研究において，レパグリニドによる食後高血糖の是正は，2 型糖尿病患者の頸動脈 IMT の減少と関連していると報告されている[14]。本研究ではグルベス®配合錠投与前後で IMT を測定している患者を探索的に検討し，全体では投与前後で変化はなかったが，平均 IMT 0.9 mm 以下の患者（平均 65.4 歳）では平均 IMT が有意に増加し，この IMT 変化量は GA/HbA1c 比の変化量と有意な正の相関が認められた。このことは GA/HbA1c 比の増加が 2 型糖尿病患者のアテローム性動脈硬化症の進行に関連する既報と一致した[15]。一方，動脈硬化リスクの高い IMT ＞ 0.9 mm の患者（平均 74.9 歳）ではグルベス®配合錠により進展はみられず，むしろ減少方向であった。グルベス®配合錠の GA/HbA1c 比の変化量は低下方向であり，高齢患者の動脈硬化リスクには悪影響を及ぼさないものと考えられた。グルベス®配合錠の動脈硬化改善効果の有無を確認するには，今後，さらに検討する必要がある。

ま　と　め

2 型糖尿病患者において，グリニド薬治療患者の特徴は高齢，HbA1c 高値，および BMI 低値であった。当院では，痩せ型で高齢の患者には低栄養を懸念し，グリニド薬で治療するケースが多い。当院では 2 型糖尿病の薬物療法の中で，α-GI の割合が患者ベースで約 65％と一番高い[16]。グルベス®配合錠の前治療では α-GI の割合は 90％超であった。高齢者では服薬アドヒアランスの低下をきたしやすくなるので，毎食前に服用できるように指導した患者へのグルベス®配合錠の切り替えが，グリニド薬による体重増加などの期待した効果を長期にわたり維持できたと考えられる。実際，当院のグルベス®配合錠の処方継続率は日本人 2 型糖尿病患者における診療データベースを用いた 1 年間の経口糖尿病治療薬の α-GI やグリニド薬の処方継続率[17] よりも 1 割程度高かった。本研究成績から，グルベス®配合錠は痩せ型の高齢 2 型糖尿病患者の血糖および体重管理において，長期的に有用であると考えられた。

利　益　相　反

本研究に関して，開示すべき利益相反関係にある企業として，キッセイ薬品より講演料提供を受けた。

謝　　辞

本研究を進めるにあたり，データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏，伊藤正樹氏，川又賢司氏に深く感謝いたします。

文　　献

1）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.
2）Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med. 2004; **164**: 2090-2095.
3）Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2016; **164**: 532-541.
4）日本糖尿病学会．糖尿病診療ガイドライン 2019．南江堂.
5）Kaku K, Tanaka S, Origasa H, et al. Effect of mitiglinide on glycemic control over 52 weeks in Japanese type 2 diabetic patients insufficiently controlled with pioglitazone monotherapy. Endocr J. 2009; **56**: 739-746.
6）Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al; Japan Diabetes Complications Study Group and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: pooled analysis of the Japan diabetes complications study and the Japanese elderly diabetes intervention trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014; **99**: E2692-E2696.
7）Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetologia. 2003; **46** (Suppl 1): M9-M16.
8）一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会 2018 年度基礎集計資料 http://jddm.jp/data/index-2018/
9）櫻井　孝．肥満と認知症．ホルモンと臨床 2015；**63**：

53-57.

10) Konya H, Katsuno T, Tsunoda T, et al. Effects of combination therapy with mitiglinide and voglibose on postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013; **6**: 317-325.

11) Lee EY, Lee BW, Kim D, et al. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. Acta Diabetol. 2011; **48**: 167-172.

12) Kinoshita T, Shimoda M, Sanada J, et al. Association of GA/HbA1c ratio and cognitive impairment in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2016; **30**: 1452-1455.

13) Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, et al. Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int. 2020; **20**: 59-65.

14) Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2004; **110**: 214-219.

15) Song SO, Kim KJ, Lee BW, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012; **225**: 450-455.

16) 遅野井健，斎藤三代子，道口佐多子，他．当院における 2008 年から 2018 年までのインスリン療法 2 型糖尿病患者プロファイルの年次変化に関する検討．診療と新薬 2019；**56**：881-891.

17) Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. BMJ Open. 2019 Mar 1; **9**(3): e025806.