

6 月度学術講演会

日 時	6月23日（土）午後2時
演 題	「持続血糖モニター（CGM）による DPP 4 阻害剤の有効性の評価」
講 師	大阪市立大学 大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 講師 森 克仁 先生
出席者数	23名
共 催	ノバルティスファーマ株式会社
情報提供	ノバルティスファーマ（株）最新製品情報
担 当	富永良子

糖尿病治療の目的は血管性合併症を防ぐことで、血糖コントロールの目標値は HbA1c JDS 値 6.5%未満、NGSP 値 6.9%未満である。

デンプンの消化・分解は多糖類のアミロペクチン、アミロースがアミラーゼを介し、二糖類の麦芽糖になり、マルターゼを介しブドウ糖になって、消化管から吸収される。消化管から吸収されたグルコースは解糖系の TCA サイクルで ATP を産生する。

血糖値は、消化管からの糖質の吸収、肝臓からの糖の放出、肝臓や腎臓からの糖新生、骨格筋や脳の糖の利用、またインスリンや各種拮抗ホルモン（グルカゴン、糖質コルチコイド、エピネフリン、成長ホルモン等）により規定されている。

インスリンは夜間を含めた食事をしない時間帯においても一定濃度で持続的に分泌されており、主として肝臓からのブドウ糖の放出を調整している。これを基礎分泌という。また、食事のたびに急峻に分泌され（追加分泌）、消化吸収されたブドウ糖が速やかに毛細血管から細胞内に取り込まれる。

糖尿病は、インスリンの作用不足によって高血糖状態が持続する代謝疾患である。膵β細胞が破壊され、インスリンがなくなり絶対的インスリン分泌不全状態になり高血糖を生じるのが1型糖尿病である。2型糖尿病では、インスリン抵抗性やインスリン分泌低下によりインスリン作用不足の状態に陥る。インスリンの作用不足は、膵β細胞からのインスリン分泌の低下とインスリンの標的組織における作用の障害（インスリン抵抗性）によってもたらされる。インスリン抵抗性とはインスリンが存在するにもかかわらず期待されるほどのインスリン作用が発揮されない状態である。

インスリンやCペプチドの測定は、個々の症例のインスリン抵抗性や分泌不全の病態の把握に役立つ。インスリン分泌能の検査は①インスリン分泌指数②血中・尿中Cペプチド③Cペプチドインデックス④HOMA-βがある。インスリン抵抗性の検査は①空腹時インスリン値（FIRI）②HOMA-Rがある。

2型糖尿病の治療には、病態に合わせた経口血糖降下薬を選択する。インスリン抵抗性増大であれば、インスリン抵抗性改善系であるビアグナイド薬、チアゾリジン薬を用いる。インスリン分泌能低下にはインスリン分泌促進系のDDP-4阻害剤、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬を用いる。食後高血糖や空腹時高血糖は食後高血糖改善系である速効型インスリン分泌促進薬とα-グルコシダーゼ阻害薬を用いる。

DDP-4 阻害剤について

インクレチンとは、栄養素の摂取により消化管から分泌され、グルコース依存的にインスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称である。GIP-1 (glucagon-like peptide-1) と GIP(gastric inhibitory polypeptide)は代表

的なインクレチンである。

2 型糖尿病患者におけるインクレチン作用は低下していることが報告されている。2 型糖尿病患者に GIP と GLP-1 を経静脈的に投与した際のインスリンを比較した報告では、GLP-1 はインクレチンとしてのインスリン分泌作用を維持していたが、GIP では消失していた。しかし、GLP-1 は血中や血管内皮に存在する DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) によって速やかに分解される。

DDP-4 阻害剤は、グルコース依存的にインスリン分泌を促進するとともに、グルカゴン分泌抑制を介して主に肝臓からの糖新生を抑制することから、空腹時高血糖のみならず食後高血糖の改善作用が期待される。

CGM (Continuous glucose monitoring) 持続血糖モニター

CGM は皮下組織に穿刺し留置したセンサーにより、間質液中のグルコースを 5 分毎、3 日間連続的に測定する。刺入時に疼痛あり。CGM の測定している間質液中のグルコース濃度はほぼ血糖値に近似するように補正される。

GCM を用いることにより、これまでみることができなかった食後の血糖変動あるいは日内血糖変動幅や夜間、深夜の血糖の動きといった、24 時間の血糖の連続的な変動をとらえることができる。食後高血糖が動脈硬化を促進するひとつの因子であることをふまえると、心血管疾患の発症阻止を見据えた今後の糖尿病診療においては血糖変動を考慮することが重要であり、GCM はそのための有用な評価手段である。

GCM を用いた DPP-4 阻害剤の使用例 症例供覧

- 1、 66 歳、肥満あり。メトホルミン使用し HbA1c 7%、食後血糖 200mg/dl 以上。

昼、夕にシタグリプチンを追加した。

血糖日内変動を減少させ安定した血糖値を維持できた。

- 2、 高齢者 慢性腎不全患者。

高齢者の特徴として肝腎機能の低下、自律神経障害、認知症の合併がある。加齢により CKD 患者は増加している。65 歳以上の男性で 30%、女性の 40%が CKD であるという。

腎不全により薬物代謝遅延し、代謝産物の蓄積により予期しない過度の効果が出現する。

これにより低血糖が引き起される。低血糖により、凝固異常、致死的不整脈、内皮機能不全が出現する。

75 歳以上の 2 型糖尿病に対すビルダグリプチン 50mg1 日 2 回 単独投与例では低血糖がまったく起こらなかった。

- 3、 透析患者へビルダグリプチンを投与

46 歳男性 HbA1c6.3%

透析患者の血糖コントロールにおいて使用できる内服薬は少ないが、2010 年より使用可能となった DPP-4 阻害剤のビルダグリプチンは、減量の上、透析患者にも使用可能である。

CGM を使用して、非透析日、透析日、非透析日 (合計 72 時間) の血糖変動を観察した。ビルダグリプチン 50mg を 2 日目より開始した。内服開始後、1 日の平均血糖値・最高血糖値ともに 20mg/dl ほどの低下を認め、有用な治療手段であると考えられた。