

## 論文の内容の要旨

論文題目 2型糖尿病患者の危険因子管理における諸薬剤の効果と、残余リスク制御の可能性

氏名 坂本 健太郎

### 1. 序文

糖尿病治療の目標は合併症の発症や進展を阻止することに重点が置かれ、患者が健康的な生活を生涯全うできることが最終目標に据えられている。糖尿病の診断は主に随時に採血して測定した血糖値や慢性高血糖の指標である HbA1c 値を用いて行われる。糖尿病の合併症は細小血管合併症および大血管合併症に大別される。診断の根拠となる基準値は網膜症に代表される将来の細小血管合併症発症との相関に重きを置いて決められている。HbA1c の基準値は 6.5% が採用されている。また大血管障害に関しては糖尿病と並んで種々の危険因子のコントロールを並行して行うことの重要性が知られている。日常臨床における危険因子の管理に際しては、2 つの大きな課題が残されている。すなわち①コントロール目標の達成率が低い現状、②コントロール目標が達成された患者においても残存する合併症リスクである。①に対しては、治療の基本となる食事療法、運動療法に加えて、幅広い薬物療法が選択肢として広がってきている。各患者の治療選択に際して各薬剤の特質をより精密に調べる必要性が高まっている。②に関しては、糖尿病における HbA1c、脂質異常症における LDL-C というコントロール指標の限界を示すものであり、より多様な病態に応じた治療の必要性を示唆するものと言える。我々は危険因子管理における残存リスクに着目しつつ、合併症予防の観点に立って各患者に対する治療選択の基礎として、主要な薬剤が最も基本的なコントロール指標に対して及ぼす効果に加えて、いわゆる残存リスク指標に対する効果を合わせ評価することを目的として以下の 2 試験を行った。

### 2. 試験 1

スルホニル尿素薬グリメピリドおよびビッグアナイド薬メトホルミンの食前および食後血糖改善効果と HbA1c 改善への寄与

グリメピリドとメトホルミンは主として空腹時血糖を効果的に調節する薬剤として全世界で広く用いられてきた。しかしながら、これらの薬剤が食後の血糖値やインスリン分泌に対しどのように作用し、ひいては HbA1c 低下にどのように寄与するかに関してはほとんど知られていなかった。食後高血糖はインスリン抵抗性によっても増悪し、インスリン抵抗性がいわゆる残余リスクの重要な要素であるとする考え方がある。我々は 2 型糖尿病患者において治療前と治療後において標準的な食事負荷試験を施行することによりこれらの作用を調べた。食事負荷の 1 時間後および 2 時間後において、グリメピリドは食後血糖上昇をそれぞれ 32.6% および 42.6% 有意に低下させた。この際 IRI はそれぞれ 56.3% および 69.2% 有意に上昇させた。メトホルミンは食後 2 時間の血糖上昇を 27.1% 抑制し、食後血糖と空腹時血糖をほぼ同等に改善させた。メト

ホルミンは HOMA-R を 2.60 から 2.00 と有意に ( $p = 0.0018$ ) 改善したが、食前食後ともインスリン分泌には効果がなかった。相関分析では、両治療群とも空腹時血糖、食後 1 時間血糖、食後 2 時間血糖の変動がそれぞれ HbA1c の低下と有意に相関していた。重回帰分析ではグリメピリド群では HbA1c の改善が食後 1 時間血糖に起因していたがメトホルミン群では食後 2 時間値と空腹時血糖の低下に起因していた。結論として、グリメピリドとメトホルミンは食後血糖、インスリン、および結果的な HbA1c 低下に異なった効果をもたらした。すなわち、グリメピリドでは食後早期のインスリン分泌により血糖を改善し、食後 1 時間値が HbA1c 低下に寄与していたが、一方メトホルミンではインスリン分泌を損なうことなく、インスリン抵抗性の改善により食後 2 時間値を改善し、空腹時血糖の改善と合わせて HbA1c 改善に寄与した。

### 3. 試験 2

ストロングスタチン薬で LDL-C 目標未達の 2 型糖尿病患者におけるエゼチミブ追加とスタチン増量の比較試験

LDL コレステロール (low density lipoprotein cholesterol: 以下 LDL-C) の上昇は動脈硬化の主要なリスクファクターであり、スタチン製剤による降下が予防戦略として確立している。LDL-C の目標値を達成することが必要と考えられているが、特に 2 型糖尿病などのハイリスク群に属する患者層では目標達成率が低いのが現状である。sd-LDL-C や RLP-C などの動脈硬化を引き起こすリポ蛋白が状況をより複雑化している。本研究では LDL-C の低下、および脂質プロファイルの改善という 2 点に対し、コレステロール吸収の観点から焦点を当てた。

基本用量のストロングスタチンにて LDL-C の目標が達成できていない 2 型糖尿病患者 109 名を対象として、無作為、多施設、医師主導型の 12 週間の試験において、エゼチミブの追加とストロングスタチンの倍増の効果を脂質の変化の観点から比較した。被験者は無作為に、スタチンに 10mg のエゼチミブが追加される「エゼチミブ追加群(EAT)」および、20mg のアトルバスタチンまたは 2mg のピタバスタチンが投与される「スタチン倍増群(DST)」に割り当てられた。脂質の 12 週間での変化が、LDL-C を 1 次エンドポイント、LDL-C の目標達成率や、RLP-C、sd-LDL-C といった他の指標の変化を 2 次エンドポイントとして 2 群で比較された。

1 次エンドポイントである LDL-C の低下率は 2 群で有意な差を認めた (EAT -22.8%, DST -9.7%)。低下率は EAT で 2 倍以上であった。エゼチミブ追加は sd-LDL-C (-20.5% vs -3.7%)、RLP-C (-19.7% vs +5.9%) などの動脈硬化原性リポ蛋白を有意に減少させた。DST 群では治療目標の達成率は 48.2% であったのに対し、EAT 群では 84.3% の患者が治療目標を達成した。TC (-16.3% vs -6.7%) および non-HDL-C (-21.0% vs -8.6%) の変化率は 2 群で有意差が認められたが、HDL-C および TG の変化率は有意差がなかった。今回の治療に関連した副作用の報告はなかった。糖代謝や肝機能、腎機能についての臨床的に意味のある副作用は見られなかった。

スタチンとエゼチミブの併用療法はスタチン倍増療法と比べ、2 型糖尿病患者においてより効率的な LDL-C 低下をもたらすのみならず、特に sd-LDL-C の低下に表されるように、循環する脂質の粒子の大きさに影響を及ぼすことにより、動脈硬化原性の脂質プロファイルを改善する。した

がって、この併用療法は、LDL-C 低下から予想される以上の心血管イベントのリスク低下をもたらす可能性がある」と結論づけることができる。

#### 4. 結語

残余リスクに着目して行った 2 試験において、糖尿病および脂質異常症に対する治療が、食後高血糖および脂質プロファイルのサロゲートマーカーをそれぞれ有意に改善し、大血管障害の発症抑制をもたらす可能性があることが示唆された。