

論文の内容の要旨

論文題目 ベラプロストナトリウム徐放錠の肥満 2 型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善作用の検討 —正常血糖高インスリンクランプ法を用いたランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験—

氏名 原口美貴子

【背景】

プロスタサイクリン (PGI₂) は主に血管内皮細胞に作用し、抗血栓作用・白血球接着抑制作用・血管新生作用を有し、血管内皮機能を改善することが知られている。Paolisso らは、このプロスタサイクリン誘導体の静注薬であるイロプロストを、健常者および糖尿病患者に投与し、いずれにおいても全身のインスリン抵抗性が改善したことを報告した。当研究室の窪田らの検討でも、高脂肪食を負荷したマウスに対しベラプロストを投与したところ、血管内皮細胞機能の改善を介して、骨格筋間質へのインスリン移行および骨格筋における糖取り込みが改善し、全身のインスリン抵抗性が改善した。当研究室の勝山らはさらに、閉塞性動脈硬化症を合併する 2 型糖尿病患者 14 例に対しベラプロスト通常錠を 12 週間投与し、投与前後のインスリン抵抗性の変化について正常血糖高インスリンクランプ法を用いて検討したところ、インスリン抵抗性が改善する傾向がみられた。これらの結果から、ベラプロストナトリウムはインスリン抵抗性改善を介して、糖尿病患者の病態を改善することが期待できるものと考えられる。

ベラプロストナトリウム通常錠 (ドルナー錠®・プロサイリン錠®) は保険診療において「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」、および「原発性肺高血圧症」に対する効能が認められている。ベラプロストナトリウム徐放錠 (ケアロード LA 錠®) は、ベラプロストナトリウム通常錠に比べて血中濃度の持続化および C_{max} の抑制が図られ、治療効果の向上、および服用回数の低減による内服コンプライアンスの改善が期待されており、現在は「肺動脈性肺高血圧症」に対する効能が認められている。今回、このベラプロストナトリウム徐放錠を用いて、インスリン抵抗性が高いことが予想される肥満 2 型糖尿病患者を対象としたクロスオーバー試験を行い、インスリン抵抗性の改善作用を評価することと

した。本試験により、ベラプロストナトリウム徐放錠が 2 型糖尿病の病態をどの程度改善するか、より明確に評価できるものと考えられる。

【試験デザイン】

ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験

【対象患者および被験者数】

肥満 (BMI>25) を有する 2 型糖尿病患者 40 名

【方法】

被験者の各薬剤群への割付は、中央登録方式とした。割付因子は、HbA1c、性別、年齢、BMI とし、最小化法で行った。1 か月の観察期間ののち、ベラプロストナトリウム 60 μ g 徐放錠 (ケアロード錠®) またはプラセボを 8 週間投与 (前期投薬期間) し、4 週間の休薬期間の後、対薬を 8 週間投与 (後期投薬期間) した。前期投薬期間・後期投薬期間において、ベラプロストナトリウム徐放錠またはプラセボは、ともに最初の 2 週間は 2 錠分 2 (朝食後 1 錠、夕食後 1 錠) とし、その後 4 錠分 2 (朝食後 2 錠、夕食後 2 錠) へ増量して 6 週間継続した。試験薬の前期投薬期間終了時、および後期投薬期間終了時に、人工膵臓を用いた正常血糖高インスリンランプ法を行い、インスリン抵抗性を評価した。

●主要評価項目

ベラプロストナトリウム徐放錠またはプラセボの前期投薬期間終了時(第 12 週)および後期投薬期間終了時 (第 24 週) に、正常血糖高インスリンランプ法を行い、定常状態のブドウ糖注入量を血中インスリン濃度で補正した M/I ratio でインスリン抵抗性を評価する。インスリン抵抗性の評価には正常血糖高インスリンランプ法を用いる。正常血糖高インスリンランプ法は持続的にインスリンを投与しながら、血糖値を正常範囲(95mg/dl)に保つようにブドウ糖を投与し、定常状態に達した際のブドウ糖注入量で全身のインスリン抵抗性を評価する方法であり、インスリン抵抗性の評価法として最も信頼性が高く、ゴールドスタンダードと考えられている。なお、本邦では正常血糖高インスリンランプ法には人工膵臓を用いる。あらかじめ認定された施設では保険診療の一環として人工膵臓を使用することができ、当院も人工膵臓使用の認定施設となっている。

●副次評価項目

インスリン抵抗性指標

- ・ HOMA (homeostasis model assessment)・IR・GIR

血糖コントロール指標

- ・ HbA1c, Glu, グリコアルブミン

血管内皮機能指標

- ・ ADMA (asymmetric dimethyl arginine)
- ・ vWF(von Willebrand factor)・%FMD (Flow-mediated dilation)

安全性評価

●その他の評価項目

インスリン分泌能指標

- ・ HOMA- β

動脈硬化指標

- ・ ABI(Ankle Brachial Index)
- ・ CAVI (Cardio Ankle Vascular Index)

【結果】

40名が試験に登録され、38名が試験を完了した。試験終了後に1例でプロスタグランジン阻害薬の内服が事後報告され、脱落した。本試験は **Intention-to-treat** 解析を用いたため、脱落例を除く39例で解析を行った。

ベラプロスト内服8週後およびプラセボ内服8週後で、各パラメータを評価した。体重、BMI、血圧などの身体所見に差は認めなかった。主要評価項目である正常糖高インスリンクランプ試験において、ベラプロストおよびプラセボ内服後の **M/I ratio** は有意な差を認めず (4.98 ± 2.58 vs 4.95 ± 3.06 , $p=0.913$)、**GIR・HOMA-IR** も有意な差を認めなかった。対して、血糖コントロール指標である **HbA1c** は有意に改善し (6.82 ± 0.59 vs 6.97 ± 0.69 , $p=0.036$)、インスリン分泌の指標である **HOMA- β** は改善傾向が示唆された (65.91 ± 59.33 vs 51.32 ± 27.38 , $p=0.101$)。

血管内皮機能の評価項目である **vWF** は改善傾向を認めた (97.94 ± 47.95 vs 109.38 ± 47.60 , $p=0.058$) が、**FMD 試験・ADMA** では有意な差を認めなかった。

重篤な有害事象は脳梗塞の1例であったが、これはプラセボ内服中であった。その他、血

尿および顔面潮紅、胸痛、腕のだるさなどの症状のため、2例で試験薬を減量した。ベラプロスト投与期間中に頭痛を 25.0%、顔面潮紅を 15.0%、消化器症状を 17.5%に認めた。

【考察】

ベラプロストは既出の論文で、血管内皮機能の改善を介したインスリン抵抗性の改善作用が報告されている。しかし本試験においては、ベラプロスト群はプラセボ群に比し、MI ratio, GIR, HOMA-IR のいずれの指標においても、インスリン抵抗性改善作用は示されなかった。この理由として、今回の試験では期待された血管内皮機能改善作用が限定的であったことが可能性として挙げられた。その原因として、ベラプロストの投与期間が8週間と短かったこと、また本試験の被験者における2型糖尿病の平均罹病期間は13年とやや長く、更に高血圧、脂質異常症を高率に合併していたため、動脈硬化がすでに進行しており、ベラプロストの血管内皮機能改善作用が十分に効果を発揮できなかった可能性が考えられる。

興味深いことに、当試験では、副次評価項目においてHbA1cの有意な改善が認められた。その機序として、当試験ではインスリン分泌指標であるHOMA-βが改善傾向を示唆しており、ベラプロストによるインスリン分泌改善作用が示唆された。Hashimotoらは、血管内皮機能に異常を有する血管内皮特異的IRS-2欠損マウスに対し、内皮機能改善作用のある低用量ACE阻害薬を投与することで、膵島血流量の増加及びそれに伴うインスリン分泌改善を報告している。当試験でも、同様の効能を持つベラプロストが、膵島における血管内皮機能を改善し、インスリン分泌増加によりHbA1cを改善させた可能性が考えられ、今後更に検討していく必要があると考えられる。

【結論】

ベラプロスト徐放錠は、肥満2型糖尿病患者においてインスリン抵抗性を改善させなかったが、HbA1cを有意に改善した。それには、インスリン分泌の改善作用が介在していることが示唆された。