

# 2型糖尿病患者におけるナテグリニドと メトホルミン併用療法の有効性と安全性の検討

武田クリニック

武田 浩

# はじめに

- これまで糖尿病や耐糖能異常の診断や治療効果の判定は主に空腹時血糖値を用いて行われてきたが、最近では、空腹時血糖値よりも食後血糖値と死亡リスクとの関連性が強いことが明らかにされた
- 2型糖尿病患者では、インスリンの基礎分泌は保たれていても、食後のインスリン追加分泌が認められず、食後高血糖を引き起こす例が多く認められる。食後高血糖がもたらす糖毒性によって膵β細胞は機能不全を来とし、末梢ではインスリン抵抗性が増強され、さらに病態を悪化させる可能性も懸念される。そこで、軽症の2型糖尿病患者の薬物療法においては、膵β細胞のインスリン追加分泌不全を改善させるとともに、末梢におけるインスリン抵抗性をも改善して、耐糖能の悪化を抑制することが重要である。

# ナテグリニド

- 速効・短時間型インスリン分泌促進薬であるナテグリニド(商品名:スターシス)は腸管からの吸収が速いために効果発現時間が約30分と短く, また膵β細胞のSU受容体との解離が早く, 血中半減期が短いために, 作用持続時間は2~3時間と短い. すなわち食直前に服用することで, 生理的状态に近似したインスリン分泌が得られ, 食後高血糖を抑制し, HbA1c値を改善することができる薬剤である.

# メトフォルミン

- ビグアナイド薬であるメトホルミンは古くから糖尿病治療に用いられてきた薬剤である。その作用は腩外作用であり、膵 $\beta$ 細胞のインスリン産生を刺激せずに、糖代謝を亢進させる。インスリン抵抗性の改善作用も期待されている。海外では肥満を合併した2型糖尿病患者における有効性が大規模臨床試験で実証され、わが国でもその有用性が見直されている。

- 日本人の2型糖尿病患者を対象に，食後高血糖と糖代謝の改善を期待してナテグリニドとメトホルミンの併用療法を試み，その有効性ととともに，ナテグリニド用量の違いによる安全性についても検討した

# 方 法

- 本施設に外来通院中の2型糖尿病患者で、インスリン分泌能(食後Cペプチド $4\text{ng/ml}$ 以上)は保たれている症例を対象とした。
- ナテグリニド用量は $90\text{mg}$ あるいは $120\text{mg}$ を1日3回投与とした。メトホルミンの1日用量は $250\sim 1,000\text{mg}$ とした。試験薬の投与順には特に制限を設けなかった。また、併用薬についても特に制限を設けず、原則として継続投与とした。
- 投与前および投与後1ヵ月ごとに外来にて採血を行い、血糖値(随時)、HbA1c値、GPT、 $\gamma$ -GTP、LDHを測定した。また、来院時に体重を測定した。

# 表1 患者背景

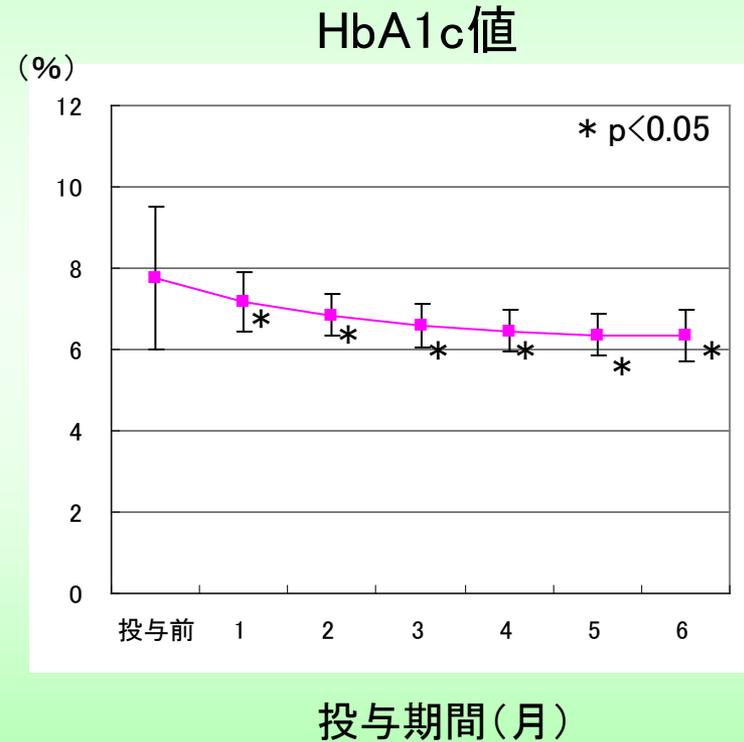
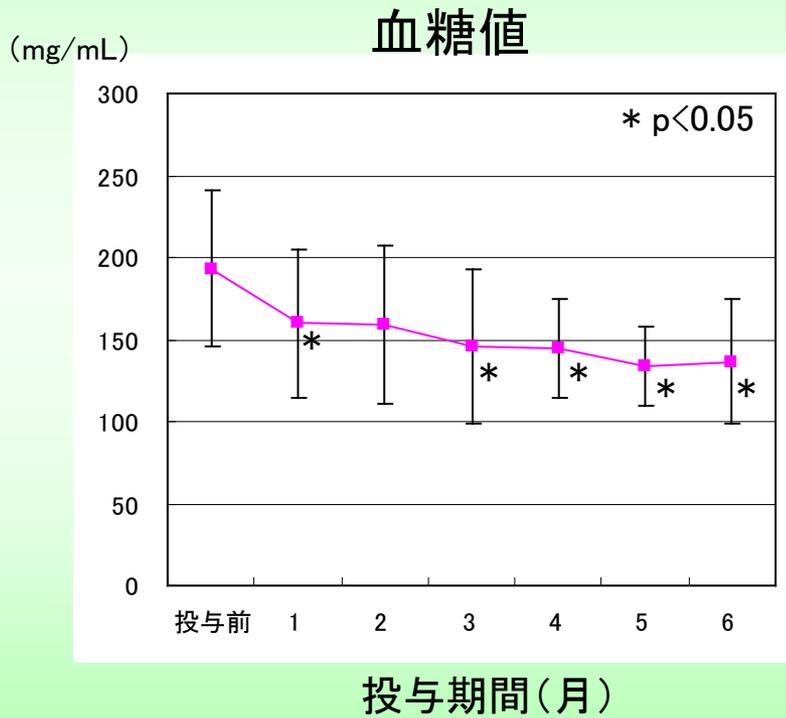
	症例全体	90mg投与群	120mg投与群
例数(例)	18例	13例	5例
男女比	13 : 5	9 : 4	4 : 1
年齢(歳)	58.1±12.2	59.5±10.1	54.6±17.3
身長(cm)	161.5±7.4	160.7±6.9	163.6±9.2
体重(kg)	61.7±11.1	61.8±12.5	62.6±7.0
BMI	23.6±3.7	23.8±4.0	23.1±3.1
罹病期間(年)	8.2±5.0	8.2±5.0	7.9±2.7
腎症(例)	5例	4例	1例
網膜症(例)	5例	3例	2例
神経症(例)	8例	6例	2例

(平均值±SD)

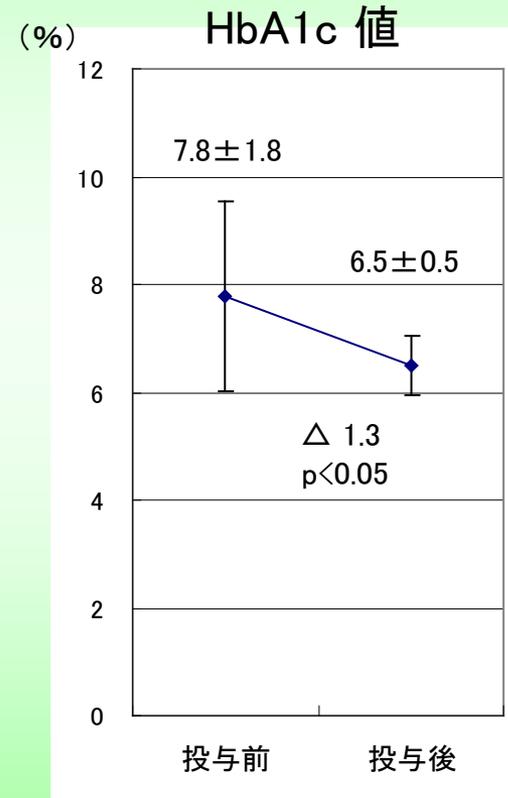
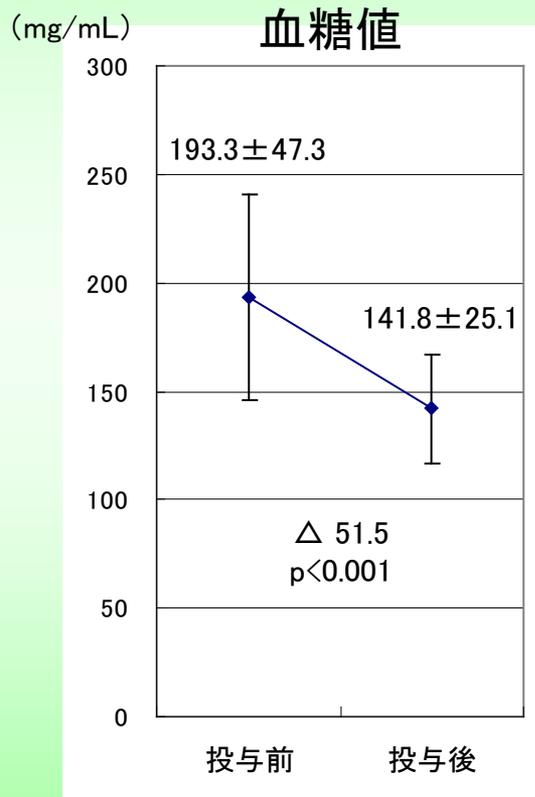
# 試験薬投与量と期間

- ナテグリニドは90mg(1日3回)が13例に、120mg(1日3回)が5例に投与された。メトホルミンの1日平均用量は750mg(500mg3例、750mg8例、1,000mg7例)であった。メトホルミン投与例にナテグリニドを併用投与した症例は6例、ナテグリニド投与例にメトホルミンを併用投与した症例は12例、であった。また、6カ月間追跡できたのは16例で、1例は4カ月、もう1例は5カ月まで追跡した。

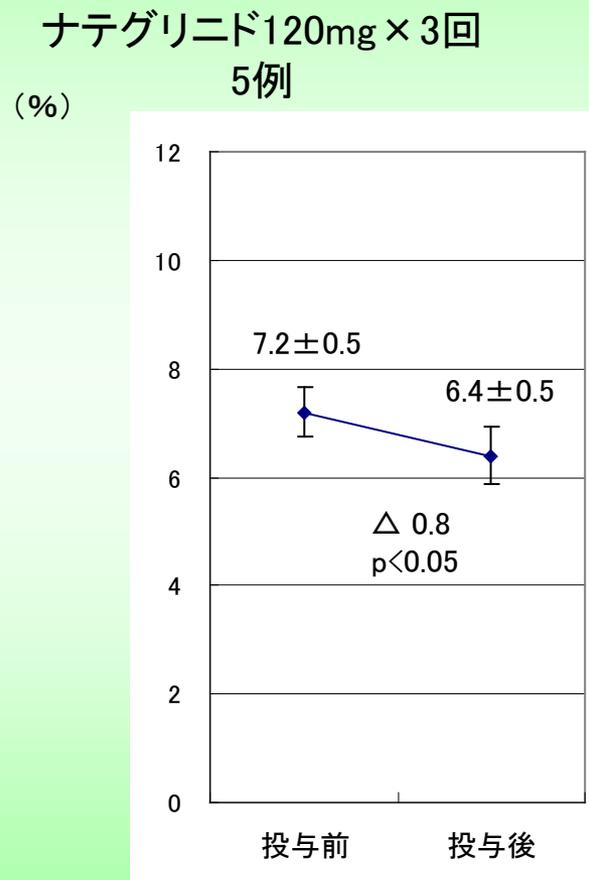
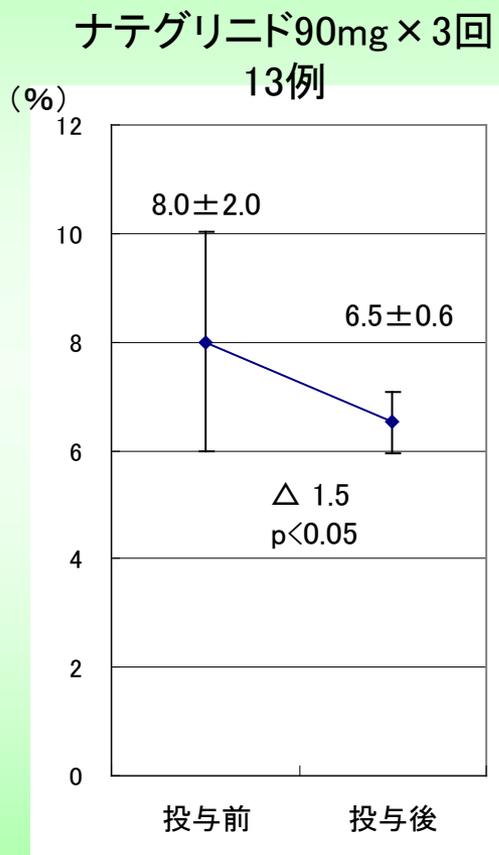
# ナテグリニドとメトホルミン併用時の 血糖値とHbA1c値の推移



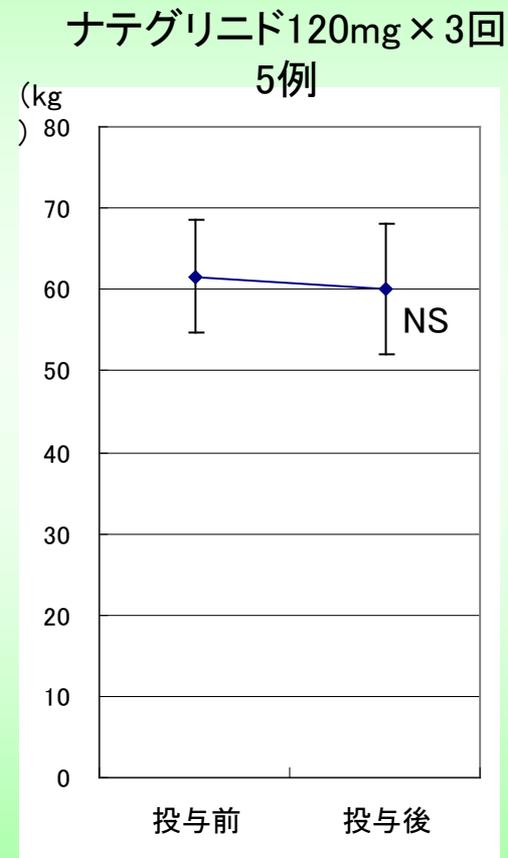
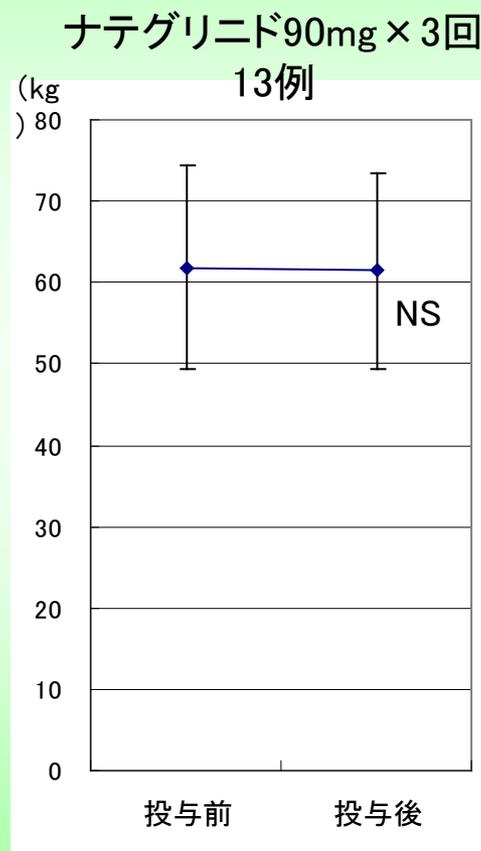
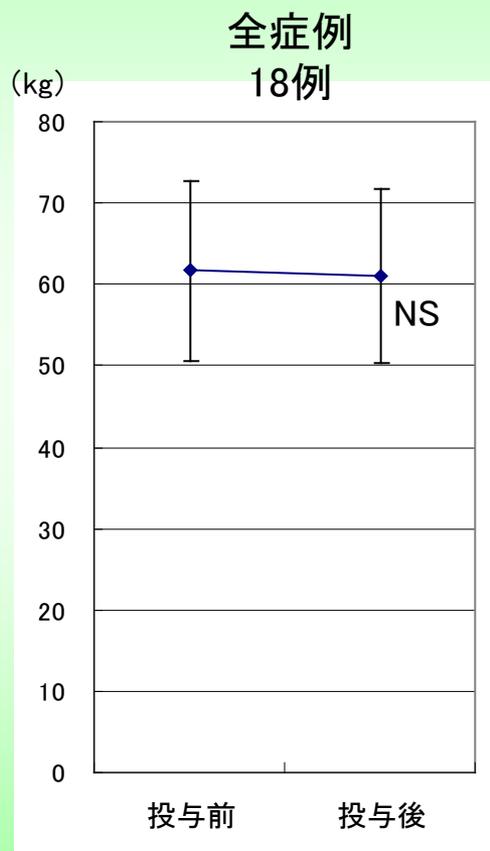
# ナテグリニドとメトホルミン併用時の 血糖値およびHbA1c値の前後比較(n=18)



# ナテグリニド用量別のHbA1c値の前後比較

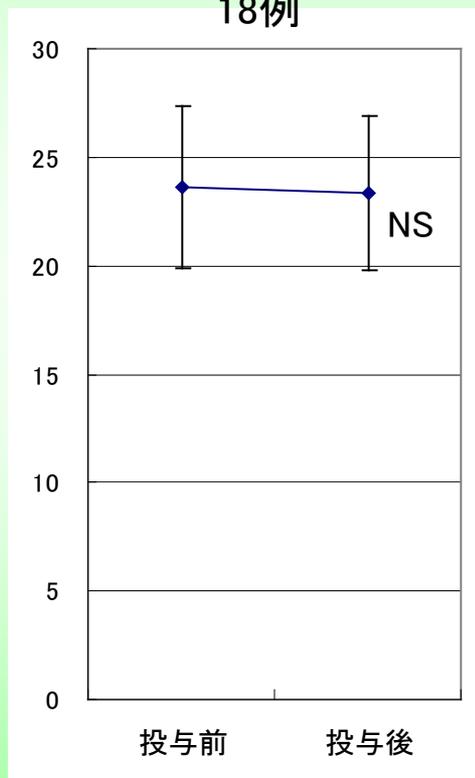


# ナテグリニドとメトホルミン併用の体重の変化

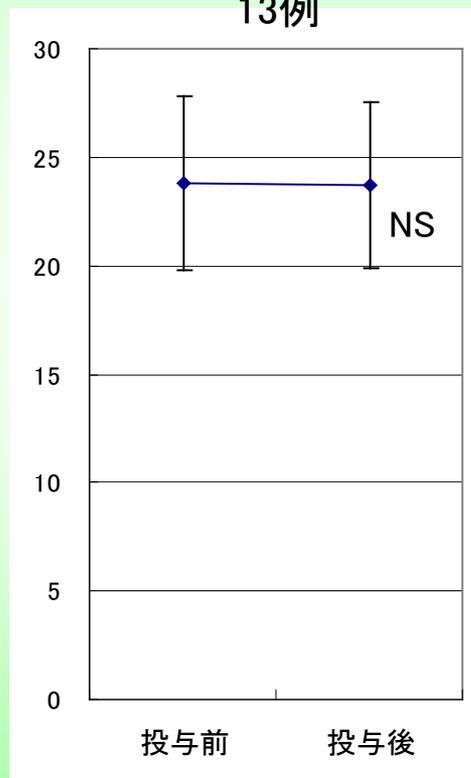


# ナテグリニドとメトホルミン併用のBMIの変化

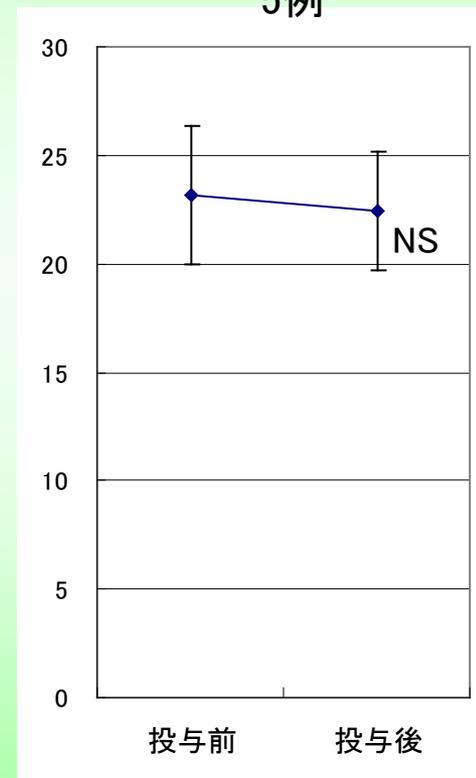
全症例  
18例



ナテグリニド90mg × 3回  
13例



ナテグリニド120mg × 3回  
5例



## 【結 論】

日本人の2型糖尿病患者において、ナテグリニドとメトホルミンの併用療法は、食後高血糖を改善し、肝臓や末梢の糖代謝を亢進させることで、全身の耐糖能を改善し、血糖パラメータを改善することが示された。また、安全性にも問題ははく、ナテグリニド90mgあるいは120mgを用いても、安全性に違いは認められなかった。