

平成 27 年度 学内研究助成金 研究報告書

研 究 種 目	■奨励研究助成金	□研究成果刊行助成金
	□21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	□21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研 究 課 題 名	日本人 2 型糖尿病におけるビッグアナイド薬の有効性と安全性を規定する遺伝素因の同定とテーラーメイド治療への応用	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 医学部講師 伊藤裕進 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

本研究では、本邦における高用量メトホルミンの有効性と安全性を検討するとともに、それらを規定する遺伝素因を解明し、テーラーメイド治療確立へ応用することを目的とした。

当科入院中の 2 型糖尿病患者に対し、メトホルミンを低用量から導入し高用量に漸増することにより用量依存性の血糖改善効果を示す有効群と改善を示さない無効群、また消化器症状や乳酸値上昇など有害事象が出現する群と出現しない群に群分けをおこない、日本人 2 型糖尿病患者における高用量メトホルミンに対する有効性と安全性に関する臨床データを蓄積し、データベースの構築、及び、DNA サンプルを採取・保存し、遺伝子解析へと展開する。

2. 研究経過及び成果

本研究では、同一施設における多数例の 2 型糖尿病患者を対象とし、2010 年から承認された高用量メトホルミンの有効性と安全性に関する詳細な検討をおこない、その臨床データを基盤として、日本人 2 型糖尿病治療におけるビッグアナイド薬の有効性と安全性を規定する遺伝素因を解明し、さらに遺伝素因に応じたテーラーメイド治療の確立を目指した。

対象はメトホルミン未投与である 2 型糖尿病患者 26 名（男性 11 名、女性 15 名）で、平均年齢は 55 歳、平均 BMI は $26\text{kg}/\text{cm}^2$ 、平均罹病期間は 5.4 年、投与前平均 HbA1c は 10.9% であった。なお、投与禁忌に相当する乳酸アシドーシスの既往、腎機能障害または肝機能障害、心血管系または肺機能に高度の障害を有する患者、その他低酸素血症をとめないやすい状態の患者過度のアルコール摂取者、ビッグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往があるケースなどは、あらかじめ対象から除外した。

1) 用量依存性の血糖改善効果

メトホルミン 0mg、500rng、1000rng、1500mg の各用量投与下において、1 日計 10 ポイントの血糖日内変動（各食前、各食後 2 時間、眠前、午前 0 時、午前 3 時）、血糖日内変動の血糖曲線下面積（area under the curve : AUC）を測定した。各用量間での比較検討において、血糖日内変動はいずれの測定ポイントにおいても用量依存性に改善を認め、AUC に関する検討では、500mg は内服前に比べて 16% 有意に減少、1000mg は 500rng に比べて 14% 有意に減少、1500mg は投与前に比べて有意に減少した。以上の結果から、メトホルミンは 1500mg までの高用量投与下において、用量依存的に血糖改善効果を認めることが示された。また、1 日総投与量 1500mg における 3 分割投与（1 回投与量 500rng）と 2 分割投与（1 回投与量 750mg）における血糖プロファイルを比較したところ、血糖日内変動に有意差を認めず有効性に差を認めなかった。また 1500mg 投与下における安全性についての検討では、消化器症状の出現頻度は、2 回投与群が 3 回投与群に比べてやや高頻度であったが、いずれも一過性であり服薬中止の必要はなかった。また、乳酸値については 2 群間に差を認めなかった。

2) 肥満者と非肥満者の比較

インスリン抵抗性改善薬に分類されるピグアナイド薬は、一般的には肥満 2 型糖尿病に最も良い適応があると捉えられがちである。しかし、567 例を対象にした我々の解析によると、メトホルミン 250～750mg 投与による HbA1c 低下の程度には、肥満者 (BMI \geq 25) と非肥満者 (BMI $<$ 25) の間に有意差はなく、血糖改善効果は同等に認められている (図 1)。メトホルミンは肥満者のみならず非肥満者においても血糖改善効果が期待できると考えられる。

3) 高齢者と非高齢者の比較

メトホルミン 250～750mg 投与下の高齢者 180 例 (65 歳以上) と非高齢者 388 例 (65 歳未満) における血糖改善効果と安全性を検討し、両群とも同等の血糖改善効果を認めた (図 2)。また投与後、消化器症状など自覚症状の出現頻度が高齢者と非高齢者の間に差は認めず、乳酸値に有意差は認められなかった

3) 他剤との併用による効果

メトホルミン単独療法群と他の経口血糖降下薬との併用群において、血糖改善効果を比較検討したが、いずれも有意な改善を認めており、両群間の血糖改善効果に有意差は認めなかった (図 3)

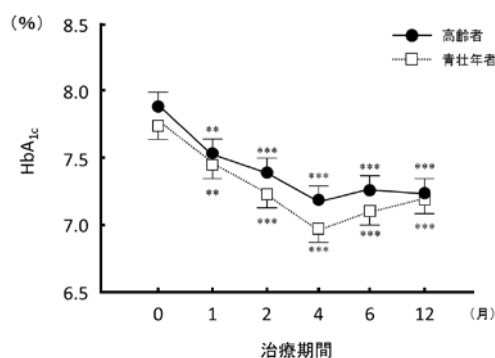


図 1 高齢者と青壮年者におけるメトホルミン投与後の HbA1c 値 (Mean \pm SEM) の経時的変化

● : 高齢者 (n=182)、青壮年者 (n=388)

P<0.01 VS. 前値、*P<0.001 VS. 前値

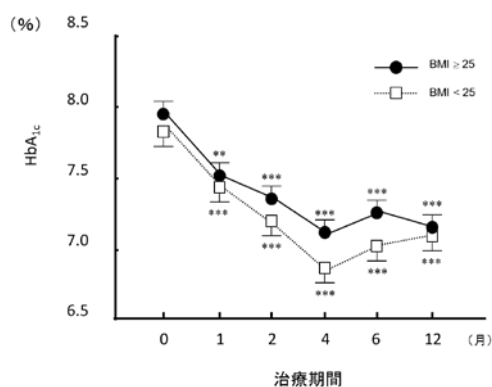


図 2

メトホルミン投与による HbA1c 値 (Mean \pm SEM) の変化に及ぼす肥満の影響

● : 肥満群 (n=180)、□ : 非肥満群 (n=297)

*P<0.05 VS. 前値、**P<0.01 VS. 前値、***P<0.001 VS. 前値

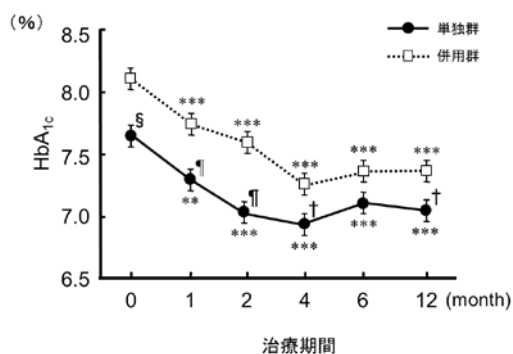


図 3

メトホルミン投与前後における HbA1c 値 (Mean±SEM) の経時的変化

● : 単独投与群 (n=282)、□ : 併用群 (n=286)

P<0.01 VS. 前値、*P<0.001 VS. 前値

† P<0.0 単独群 VS. 併用群、§ P<0.001 単独群 VS. 併用群、¶ P<0.0001 単独群 VS. 併用群

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究における成果は、近年増加傾向にある日本人2型糖尿病患者に対するテーラーメイド治療の確立につながり、近年増加傾向にある本邦の2型糖尿病患者に広く応用可能な重要な研究である。全体の平均値としては、有効性において明らかな用量依存性を認め、安全性においても用量・用法で差を認めなかったが、個々の症例間では有効性・安全性に少なからず個体差を認めている。収集したDNAサンプルを用いて全ゲノム関連解析をおこなうことにより、有効性・安全性の個体差を規定する遺伝因子を新たに発見し、テーラーメイド治療の確立へと展開することを目的に、今後も研究を続行する。

4. 成果の発表等

発 表 機 関 名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)