

## 主論文要旨

論文提出者氏名：中川 朋子

専攻分野：生活習慣病プロフェッショナル養成コース

指導教授：田中 逸

主論文の題目：

Effects of Anagliptin on Plasma Glucagon Levels and Gastric Emptying in Patients with Type 2 Diabetes: An Exploratory Randomized Controlled Trial versus Metformin

(2型糖尿病患者の血漿グルカゴンレベルおよび胃内容排出に対するアナグリプチンの効果：メトホルミンを対照とした探索的ランダム化比較試験)

共著者：Yoshio Nagai, Yutaro Yamamoto, Atsushi Miyachi, Hitoshi Hamajima, Eri Mieno, Masaki Takahashi, Eisuke Inoue, Yasushi Tanaka

緒言

現在わが国で最も使用されている糖尿病治療薬である Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、グルカゴン分泌を抑制することが知られている。しかし、測定の困難さから実際それを証明した報告は少ない。最近、液体クロマトグラフィー/高分解能質量分析装置 (liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS)) を用いた特異性の高いグルカゴン測定法が新たに開発された。この新しい測定法を用いて、2型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬であるアナグリプチン (anagliptin, 以下 ANA) のグルカゴン分泌抑制効果について検討した。

## 方法・対象

本研究は、前向き探索的無作為化非盲検平行群間試験である。対象患者は当院外来通院中で、食事・運動療法のみ、または、メトホルミン (metformin, 以下 MET) 250-1250 mg/日内服下で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 24 例とした。ANA200 mg/日投与群 (ANA 群) に対し、対照群は MET1000 mg/日を追加投与 (MET 群) とし、投与期間は 4 週間とした。介入前後で  $^{13}\text{C}$  酢酸ナトリウムを添加した試験食 (ラコー ル<sup>®</sup>200 ml) を摂取し、血液・呼気サンプルを 3 時間かけて経時的に採取した。主要評価項目は、試験食負荷後の血漿グルカゴン値の推移を incremental area under the plasma concentration versus time curve (iAUC) で定量化し、各治療薬投与前後の変化量の群間差を、ANA 群-MET 群の平均値およびその 95%信頼区間で示した。副次評価項目は血糖および HbA1c 値、C ペプチド、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、およびグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP) の血漿濃度、胃内容排出時間の変化量の群間差の平均値、およびその 95%信頼区間とした。本研究は、パイロット研究であるため、サンプルサイズは統計的な推定値ではなく、実施可能性に基づき設定した。登録期間中に 24 例の患者を登録できると予想した。主要評価項目である血漿グルカゴンの変化量の差については、事後分析として両側 t 検定を行い、*P* 値を算出した。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 3640 号) の承認を得て行った。

## 結果

ANA 群 : 12 例、MET 群 : 10 例、計 22 例の患者が研究を完了した。患者は両群とも均等に割り付けられており、それぞれ平均年齢 59 歳、63 歳、平均 BMI 26.7 kg/m<sup>2</sup>、26.0 kg/m<sup>2</sup>、平均 HbA1c 7.1%、6.9%の集団であった。対象患者のうち、スクリーニング時 MET を内服していたのは、ANA 群 3 例、MET 群 2 例であり、いずれも用量は 500 mg/日であった。

4週間後、空腹時血糖はANA群で11.3 mg/dL、MET群では19.4 mg/dL低下し、HbA1cはANA群では0.38%低下、MET群では0.35%低下した。血糖のiAUCは両群とも低下し、群間差は-14.9 mg·h/dL (95% CI -49.2, 19.4)であり、血糖コントロールの改善は両群で同等であった。試験食負荷後のグルカゴンのiAUCはANA群では減少し、MET群では増加傾向を示し、群間差は-5.0 pmol·h/L (95% CI -10.0, -0.1,  $P=0.048$ )と有意差を認めた。活性型GLP-1の変化量については、iAUCは両群で差はなかったが、負荷後0.5時間の血漿濃度はANA群で0週と比較し増加した。活性型GIPのiAUCはANA群では増加し、MET群では低下した。血漿CペプチドのiAUCは両群で差はなかったが、ANA群の血漿Cペプチドは0.5時間および1時間で0週と比較して増加した。<sup>13</sup>Cによる胃排泄遅延の評価では4週間後ANA群では摂取した<sup>13</sup>Cの半分が排出されるまでの時間 $T_{1/2}$ は2.0分延長し、<sup>13</sup>C排出速度が最大となる時間である $T_{lag}$ も2.1分延長し、MET群ではそれぞれ4.2分、4.6分延長したが、両群とも投与前後および群間に差は認めなかった。

## 考察

ANA投与による血漿グルカゴン抑制の程度は、少なくとも全身の血中レベルでは軽度であった。これはGLP-1によるグルカゴン抑制作用が血糖依存性であるため、血糖コントロールが改善したことにより反応性が見にくくなったことが考えられた。また、本研究の対象者は内因性インスリン分泌能が維持されており、ベースラインのグルカゴンの上昇が少なかったため、反応の差を検出しにくかった可能性も考えられた。今回の検討でDPP-4阻害薬には胃排泄遅延効果が認められないことも明らかとなった。これはDPP-4阻害薬によるGLP-1の上昇は、GLP-1受容体作動薬と比較し、生理的な範囲であることによると考えられた。

本研究の限界は、サンプルサイズが小さく探索的検討であること、一方強みとしては、従来の抗体法でなく質量分析法を用いて血中グルカゴ

ン濃度を測定していること、欧米では糖尿病治療の第一選択薬である MET を対照薬としていることが挙げられる。

## 結論

DPP-4 阻害薬にはグルカゴン分泌抑制効果があるとされてきたが、罹病期間が短く内因性インスリン分泌能が維持されている軽症 2 型糖尿病患者では、ANA によるグルカゴン分泌の抑制は軽度であった。LC-HSMS を用いた測定系は、このわずかなグルカゴン濃度の変化を検出できた。また、ANA 群、MET 群ともに胃排泄遅延効果は認めなかった。血糖コントロールは 2 群で同等に改善しており、ANA 群では血糖依存性のインスリン分泌の上昇が血糖改善に寄与することが改めて示唆された。LC-HSMS を用いたグルカゴン測定により、DPP-4 阻害薬の血糖コントロール改善のメカニズムの一部が解明された。