

持続血糖モニターを用いた基礎インスリン療法における インクレチン作用を有する薬剤の併用療法の比較

Comparison of Combination Therapy Which Has Incretin Action in Basal Insulin Therapy
Using Continuous Glucose Monitor: Randomised Triple Crossover Study

武石 宗一*[†], 坪井 宏樹

Soichi Takeishi*[†], Hiroki Tsuboi

社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科

Department of Diabetes, Inuyama Chuo General Hospital

要 旨

インクレチン作用 (I) を有する経口薬の組み合わせ (C) を検討した。2 型糖尿病患者 30 人を無作為に 3 グループ (G) に割り付けた。入院にて, G1: ビルダグリプチン 100mg (V) + メトホルミン 500mg (M) (VM) を投与し, インスリン グラギン 300 U/mL (G) で血糖値を安定させた; 次に患者は持続血糖モニターを装着し 3, 4 日目に評価した; 5 日目に VM を V + ミグリトール 150mg (*a*) (*Va*) に切り替え 8, 9 日目に評価した; 10 日目に *Va* を M + *a* (*Ma*) に切り替え 13, 14 日目に評価した。G2: 同じレジメンで *Va*, *Ma*, VM の順に投与した。G3: 同じレジメンで *Ma*, VM, *Va* の順に投与した。G は CGM 装着中同量で投与した。平均血糖値 (24-h) は, VM 群, *Va* 群, *Ma* 群の順に有意に低かった基礎インスリン療法において VM は I を考慮した最も相性のいい C である。

Abstract

We investigated combinations of agents used together with basal insulin: vildagliptin 100 mg (V) + metformin 500 mg (M), V + miglitol 150 mg (*a*) or M + *a*. Thirty type 2 diabetic patients were randomly allocated to three groups. On admission, Group 1: Patients took V + M (VM) and glucose level were stabilized by insulin glargine 300 U/ml (Glargine300); next, patients wore a continuous glucose monitoring device (CGM) and then glycemic variability (GV) was evaluated on days 3 and 4; VM was switched to V + *a* (*Va*) on day 5, and GV was evaluated on days 8 and 9; *Va* was switched to M + *a* (*Ma*) on day 10 and GV was evaluated on days 13 and 14. Group 2: Patients took in the order of *Va*, *Ma*, VM, following the same regimen. Group 3: Patients took in the order of, *Ma*, VM, *Va*, following the same regimen. The same dose Glargine300 was injected during CGM measurement period. 24-h mean glucose level was significantly lower in patients on VM, *Va*, *Ma*, in that order. VM is the most compatible combination to improve GV in basal insulin therapy.

キーワード インクレチン, 血糖変動, CGM, basal supported oral therapy

緒言

DPP-4 阻害薬はインクレチン関連薬であり, 低血糖リスクを抑えながら食後を中心とした血糖値を下げるのできる, 副作用の少ない非常に有

用な薬剤であり, 現在汎用されている。最近になり, インクレチン関連薬以外にも, インクレチン作用を有する薬剤 (メトホルミン¹⁾, α -グルコシダーゼ阻害薬²⁾) の存在が明らかになってきてお

*連絡先: 〒 484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二ツ子塚 6 社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科

電話番号: 0568-62-8111

FAX 番号: 0568-62-9289

メールアドレス: souichi19811225@yahoo.co.jp

り、併用することでインクレチン作用の相性を生かしたさらなる血糖降下作用を期待できる。

持効型インスリンとDPP-4阻害薬を併用する治療法は、インスリン療法において比較的簡潔に行える治療法と考えられるが、効果不十分な場合、その次の一手が重要となってくる。ここで前述のインクレチン作用を有する、メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害薬のどちらを追加するかを検討することは、今後の日常臨床において非常に有用であると考えられる。また、 α -グルコシダーゼ阻害薬は食後血糖値を下げることに特化して有用である。基礎インスリン療法において持効型インスリン+ α -グルコシダーゼ阻害薬の治療法も役割分担が明確化された治療法であり、その効果不十分例にピグアナイドを追加する治療法も理にかなった治療法であると考えられる。

そこで今回我々は、DPP-4阻害薬にはメトホルミン朝夕投与と併用しやすいビルダグリプチンを選択し、基礎インスリン療法においてビルダグリプチン100mg+メトホルミン500mg (VM)、ビルダグリプチン100mg+ミグリトール150mg (Va)、メトホルミン500mg+ミグリトール150mg (Ma)のどれがインクレチン作用を考慮した最も相性がいい組み合わせかを、持続血糖モニター (continuous glucose monitor: CGM) を用

いて検討した。

対象と方法

1. 研究デザインと対象患者選定

選択基準は3か月以上インスリングラルギン300単位/mL製剤 (以下: グラルギン300) で治療されたDPP-4阻害薬、メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害薬未使用の2型糖尿病患者とした。除外基準は、重度の腎機能障害 (血清クレアチニン>2.0mg/dL) を有する患者、重度の肝機能障害を有する患者、低血糖を自覚しブドウ糖を服用した患者、および医学的理由により参加に不適切であると判断された患者とした。

本研究は入院にて連続的前向きにクロスオーバーデザインで行われた。本研究デザインは、日本糖尿病学会による糖尿病治療薬選択ガイドラインの遵守を支持するために考案された³⁾。本研究デザインを Fig. 1 に示す。3か月以上グラルギン300で治療されたDPP-4阻害薬、メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害薬未使用の2型糖尿病患者30人を、乱数表を用いて3つのグループに無作為に割り付けた。VM, Va, Ma群: ビルダグリプチン100mg+メトホルミン500mg (VM) を投与し、グラルギン300で空腹時血糖値が180mg/dLを超えない値で3日間安定するまでタイ

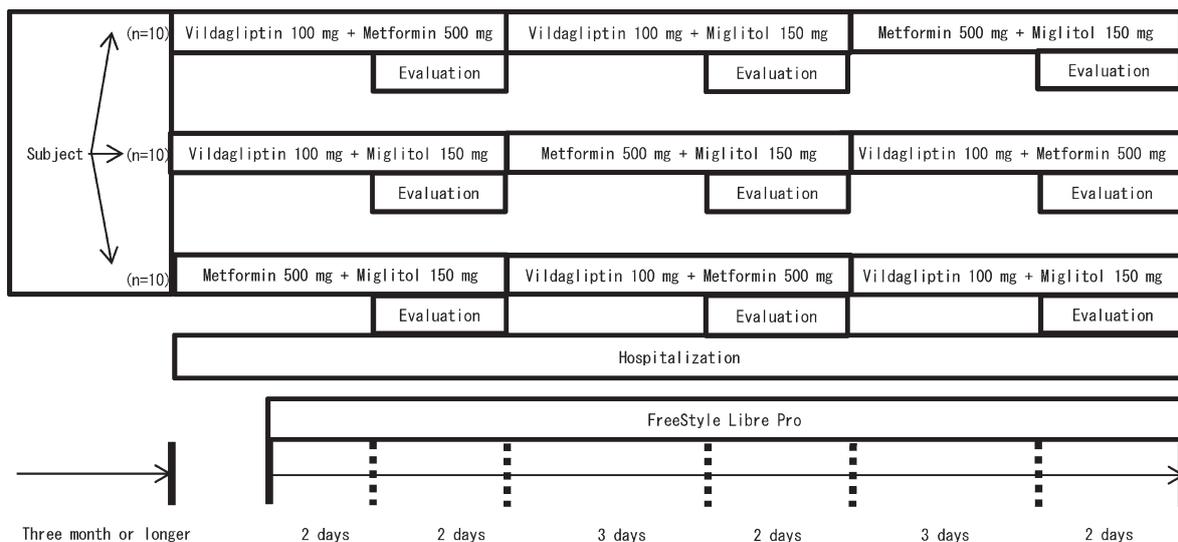


Fig. 1 Thirty type 2 diabetic patients were randomly allocated to three groups. On admission, Group 1: Patients took vildagliptin 100 mg (V)+ metformin 500mg (M) (VM) and glucose level were stabilized by insulin glargine 300U/ml; next, patients wore a continuous glucose monitoring device (FreeStyle Libre Pro) and then glycemic variability (GV) was evaluated on days 3 and 4; VM was switched to V+ miglitol 150 mg (α) (Va) on day 5, and GV was evaluated on days 8 and 9; Va was switched to M+ α (Ma) on day 10 and GV was evaluated on days 13 and 14. Group 2: Patients took in the order of Va, Ma, VM, following the same regimen. Group 3: Patients took in the order of, Ma, VM, Va, following the same regimen. During the research period, VM, Va and Ma were each taken for 5 days and evaluated on last 2 days.

トレーションを行い糖毒性を解除した（3日間安定した時点での投与量を維持量とし研究期間中継続した）；次に患者はCGM (FreeStyle Libre Pro: Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) を装着し、血糖変動を3, 4日目に評価した；5日目にVMをビルダグリプチン100mg+ミグリトール150mg (Va) に切り替え、血糖変動を8, 9日目に評価した；10日目にVaをメトホルミン500mg+ミグリトール150mg (Ma) に切り替え、血糖変動を13, 14日目に評価した。研究期間中、VM, VaおよびMaはそれぞれ少なくとも5日間投与され、最後の2日間で評価された。グラルギン300はCGM装着中同量で投与した。研究期間中、ビルダグリプチンとメトホルミンは08:00と18:00、ミグリトールは8:00, 12:00, 18:00、グラルギン300は08:00に投与した。Va, Ma, VM群: VM, Va, Ma群と同じレジメンでVa, Ma, VMの順に投与した。Ma, VM, Va群: VM, Va, Ma群と同じレジメンでMa, VM, Vaの順に投与した。

評価日2日目 (mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)⁴) and mean of daily differences (MODD)⁵: 全評価日) のデータを解析した。他の糖尿病治療薬に関しては、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1受容体作動薬は登録後から中止し、1週間以上のウォッシュアウトの後、研究を開始した。チアゾリジン薬、SGLT2阻害薬は研究期間中変えずに継続された。全ての患者は評価期間中同じ時間(08:00, 12:00, 18:00)に食事をした。評価期間中の食事は摂取カロリー(1440kcal(標準体重55kg未満), 1600kcal(標準体重55以上65kg未満), 1840kcal(標準体重65kg以上))毎に同一内容のテストミールを作製し⁶、カロリー、栄養素は日本糖尿病学会推奨に基づき、カロリーは朝: 昼: 夕=30: 35: 35、栄養素は炭水化物: タンパク質: 脂質=60: 18: 22で行った。入院中の運動量は2単位/dayとした。

研究プロトコールは総合犬山中央病院倫理委員会により承認され(承認番号IX 2017, 承認日: 2017年9月19日), UMINに登録された(UMIN 000028988)。ヘルシンキ宣言のガイドラインに

従ったインフォームドコンセントを行い同意を得た患者を本研究に登録した。

2. アウトカムと統計解析方法

夜間は0:00~6:00と定義され、低血糖は70mg/dL未満の血糖値と定義された⁷。

(1) 主要評価項目

平均血糖値(24-h)⁸を評価した(フリードマン検定(シェッフエの多重比較検定))。

(2) 副次評価項目

血糖値70-140mg/dL範囲の時間割合(percentage of time in target range: TIR)(70-140mg/dL)⁸(24-h), 平均血糖値(00:00-06:00, 08:00-24:00)⁸, 血糖値の標準偏差(SD)(24-h, 00:00-06:00, 08:00-24:00), 変動係数(CV)⁸(24-h, 00:00-06:00, 08:00-24:00), MAGE, MODD, 各食後3時間以内の最高血糖値⁹, 血糖曲線上面積(Area over the glucose curve: AOC)($<70\text{mg/dL}$)⁹(24-h)を評価した(フリードマン検定(シェッフエの多重比較検定))。

持効型インスリン+DPP-4阻害薬とメトホルミンおよび α -グルコシダーゼ阻害薬との相性がbody mass index (BMI)によってどう違うかを検討するため、VM群とVa群のMAGEの差($\Delta = \text{VM} - \text{Va}$)とBMIとの関係を検討した(スピアマンの順位相関係数)。

結果は中央値(四分位範囲)で表し、クラスカルウォリス検定, カイ二乗検定, フリードマン検定(シェッフエの多重比較検定), スピアマンの順位相関係数を用い、危険率5%未満を有意とした。データはBellCurveエクセル統計(株式会社社会情報サービス)を用いて分析した。

結果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示す。

2. 主要評価項目

全患者におけるCGMの24時間血糖変動をFig. 2に示す。

平均血糖値(24-h)は、VM群(a), Va群(b), Ma群(c)の順に有意に低かった($p < 0.0001$, a vs b: $p = 0.02$, b vs c: $p = 0.02$, a vs c: $p < 0.0001$) (Table 2)。

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	Total	VM-Va-Ma group	Va-Ma-VM group	Ma-VM-Va group	p (VM-Va-Ma vs. Va-Ma-VM vs. Ma-VM-Va)
N (Male/Female)	30 (15/15)	10 (6/4)	10 (4/6)	10 (5/5)	$p_2=0.67$
Age, years	74.0 (68.5–80.0)	73.0 (69.0–75.8)	74.0 (73.3–80.0)	71.5 (66.3–81.5)	$p_1=0.64$
Duration of diabetes, years	9.5 (5.0–20.0)	10.0 (6.3–28.3)	8.5 (5.0–10.0)	9.0 (0.3–20.0)	$p_1=0.28$
BMI, kg/m ²	22.8 (20.7–25.0)	22.8 (20.9–24.2)	24.6 (21.2–26.2)	22.4 (17.8–23.4)	$p_1=0.38$
HbA1c (NGSP), %	7.7 (7.2–8.6)	7.6 (7.2–8.5)	7.7 (7.3–8.0)	7.7 (7.3–8.8)	$p_1=0.96$
GA, %	22.3 (19.4–24.2)	22.7 (19.4–24.2)	22.0 (17.5–23.6)	22.3 (20.0–26.0)	$p_1=0.73$
CPR, ng/mL	1.7 (1.1–2.2)	1.6 (1.2–2.2)	1.7 (1.1–2.3)	1.7 (1.0–2.0)	$p_1=0.80$
FPG, mg/dL	144.0 (132.5–176.3)	140.5 (132.5–168.8)	147.0 (125.3–174.8)	158.5 (135.3–184.5)	$p_1=0.75$
CPI	1.0 (0.7–1.4)	1.1 (0.9–1.6)	1.0 (0.7–1.5)	1.0 (0.6–1.3)	$p_1=0.58$
U-CPR, μ g/day	41.4 (29.0–70.2)	40.8 (29.9–81.2)	41.4 (32.8–62.8)	45.5 (27.5–54.8)	$p_1=0.87$
Insulin glargine 300 U/mL dose (continuous glucose monitoring period), U/day	10.0 (4.0–16.0)	9.0 (3.3–16.0)	10.0 (5.0–18.0)	9.0 (4.3–15.0)	$p_1=0.86$
Thiazolidine, n (%)	1 (3.3)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	$p_2=0.36$
SGLT2 inhibitor, n (%)	13 (43.3)	4 (40.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	$p_2=0.87$
24-h mean glucose level in patients on VM, mg/dL	114.1 (97.5–132.9)	122.4 (104.2–135.5)	105.8 (83.8–111.3)	126.6 (112.2–143.6)	$p_1=0.08$
24-h mean glucose level in patients on Va, mg/dL	125.8 (110.6–153.8)	117.5 (111.2–140.4)	127.9 (108.3–152.7)	134.2 (116.0–153.8)	$p_1=0.86$
24-h mean glucose level in patients on Ma, mg/dL	135.5 (112.4–168.3)	123.9 (112.5–129.4)	133.9 (110.8–155.5)	159.0 (145.7–172.8)	$p_1=0.18$

Data are shown as median (interquartile range). p_1 : Kruskal-Wallis test, p_2 : chi-square test. VM-Va-Ma: vildagliptin 100 mg+metformin 500 mg→vildagliptin 100 mg+migliolol 150 mg→metformin 500 mg+migliolol 150 mg, Va-Ma-VM: vildagliptin 100 mg+migliolol 150 mg→metformin 500 mg+migliolol 150 mg→vildagliptin 100 mg+metformin 500 mg, Ma-VM-Va: metformin 500 mg+migliolol 150 mg→vildagliptin 100 mg+metformin 500 mg→vildagliptin 100 mg+migliolol 150 mg. BMI: body mass index, HbA1c: glycosylated haemoglobin, GA: glycoalbumin, CPR: C-peptide immunoreactivity, FPG: fasting plasma glucose, CPI: C-peptide index, U-CPR: urine-CPR, SGLT: sodium glucose co-transport

3. 副次評価項目

TIR (70–140 mg/dL) (24-h) は VM 群 (a), Va 群 (b), Ma 群 (c) の順に有意に高く, 平均血糖値 (00:00–06:00), SD (24-h, 00:00–06:00), CV (24-h, 00:00–06:00, 08:00–24:00), MAGE は, VM 群 (a), Va 群 (b), Ma 群 (c) の順に有意に低かった (それぞれ $p=0.001$ – <0.0001 , a vs b: $p=0.03$ – 0.0002 , b vs c: $p=0.04$ – 0.0003 , a vs c: $p=0.002$ – <0.0001) (Table 2). 他の結果も Table 2 に示す.

Δ MAGE は BMI と有意な負の相関を認めた ($r=-0.4$, $p=0.03$) (Fig. 3).

考察

本研究結果は, 基礎インスリン療法においてビルダグリプチンとメトホルミンの組み合わせが, 低血糖を起こさずに夜間および24時間の血糖値を下げ, 血糖変動を改善するのに最も相性が高い可能性を示唆する.

2型糖尿病患者にメトホルミンを投与したとき, 糖負荷後の血漿中 GLP-1 濃度の上昇が認められており¹⁾, その作用は小腸上皮細胞からの GLP-1 分泌促進^{10, 11)} および血中における GLP-1 分解抑制^{12, 13)} によることが示唆されている. 実際, 2型糖尿病患者にビルダグリプチンとメトホ

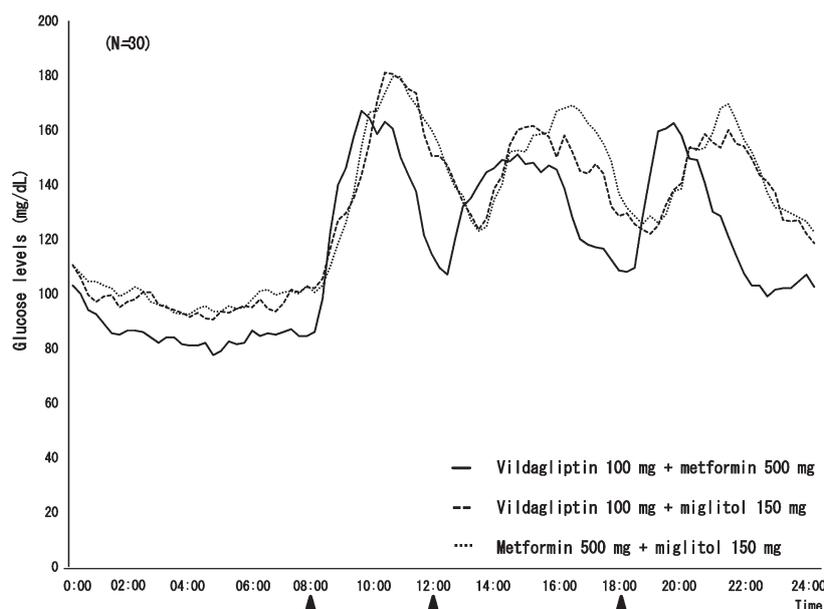


Fig. 2 The graph indicates glycaemic variability over 24-h on continuous glucose monitoring (CGM) in all patients during treatment with vildagliptin 100 mg + metformin 500 mg, vildagliptin 100 mg + miglitol 150 mg or metformin 500 mg + miglitol 150 mg.

Glucose levels were calculated from the value of CGM on the second evaluation day. Data are shown as median.

ルミンを併用投与すると、各薬剤を単独投与したときと比べて活性型 GLP-1 濃度が上昇したことが臨床試験で確認されている¹⁴⁾。また、ミグリトールは小腸上部で半分が吸収されるため、小腸下部では作用が減弱し、ブドウ糖が吸収され、その刺激で GLP-1 濃度が増加する²⁾。

夜間～朝、24 時間の血糖値、変動幅が VM, Va, Ma の順に改善した結果について考察する。VM と Va に関しては、Va に対し VM ではビグアナイドがあるため、ビグアナイドの糖新生抑制作用、持続型インスリンの効果増強、ビルダグリプチンにより分泌された内因性インスリンの効果増強、そしてビルダグリプチンとメトホルミンの併用による、各薬剤を単独投与したとき以上の GLP-1 濃度の上昇によって、夜間～朝、24 時間の血糖値、変動幅とも改善したと考える。また、本研究結果より、メトホルミン 500 mg がミグリトール 150 mg より食後血糖値低下作用が少なくとも劣っておらず、前述の如くビルダグリプチンとミグリトールも相性のよい組み合わせであるが、それ以上に前述のビルダグリプチンとメトホルミンの相性の良さを伺わせる結果となっている。Va と Ma に関しては、メトホルミン 500 mg の効果および持続型インスリンの効果増強（血糖変動幅

の改善は期待薄）よりビルダグリプチン 100 mg の効果が純粹に上回ったためと考える。メトホルミン 750 mg 単独では HbA1c を 0.6% 下げる¹⁵⁾ ため、500 mg 単独での低下作用は 0.6% 未満と考えられるのに対し、ビルダグリプチンは 100 mg 単独で HbA1c を 1.2% 下げる¹⁶⁾ ことが報告されており、本研究結果を裏付ける。VM と Ma に関しては、ビルダグリプチン 100 mg とミグリトール 150 mg の HbA1c 低下作用の差 (1.2% vs. 0.4%¹⁷⁾)、特にミグリトールでは空腹時血糖値が下げられないことが、本研究結果につながったと考える。

本研究結果より、BMI が高い患者ほど Va に比べ VM の MAGE がより低下することが示唆された。この結果は、BMI が高いほどインスリン抵抗性が強いいため、メトホルミンのインスリン抵抗性改善作用がより効果を発揮し、持続型インスリンの効果増強、ビルダグリプチンにより分泌された内因性インスリンの効果増強をより来したため、大きな血糖変動が抑制されたものと考えられる。以上より、特に BMI が高い患者ほど、持続型インスリン + DPP-4 阻害薬の次の一手として、大きな血糖変動の改善のために α -グルコシダーゼ阻害薬よりメトホルミンをより選択すべきと考える。

Table 2 Parameters of glycaemic variability in patients treated with vildagliptin 100 mg + metformin 500 mg, vildagliptin 100 mg + miglitol 150 mg or metformin 500 mg + miglitol 150 mg

	a: Vildagliptin 100 mg + metformin 500 mg		b: Vildagliptin 100 mg + miglitol 150 mg		c: Metformin 500 mg + miglitol 150 mg		Friedman's test	p (a vs. b)	p (b vs. c)	p (a vs. c)
	Mean (interquartile range)	SD	Mean (interquartile range)	SD	Mean (interquartile range)	SD				
24-h percentage of time in target range (70–140 mg/dL), %	61.5 (49.3–77.1)	11.3 (8.5–16.5)	49.5 (36.8–68.3)	11.3 (8.5–16.5)	42.2 (25.8–52.9)	16.2 (12.5–23.5)	<0.0001	0.03	0.0003	<0.0001
24-h mean glucose level, mg/dL	114.1 (97.5–132.9)	27.4 (18.1–35.6)	125.8 (110.6–153.8)	31.0 (24.6–34.2)	135.5 (112.4–168.3)	31.6 (29.1–36.7)	<0.0001	0.02	0.02	<0.0001
00 : 00 to 6 : 00 mean glucose level, mg/dL	81.6 (68.4–93.6)	22.9 (17.9–32.5)	99.6 (87.0–116.2)	23.6 (18.8–30.2)	104.3 (87.7–145.0)	16.9 (12.6–19.6)	<0.0001	0.0002	0.01	<0.0001
08 : 00 to 24 : 00 mean glucose level, mg/dL	128.6 (110.4–151.4)	7.9 (6.3–11.1)	143.9 (124.9–169.0)	11.9 (8.9–16.1)	151.5 (125.8–200.6)	21.8 (18.9–24.6)	<0.0001	0.01	0.36	<0.0001
24-h standard deviation of glucose level (SD), mg/dL	29.5 (23.2–45.1)	18.0 (12.8–21.4)	34.2 (26.6–42.1)	19.8 (17.5–22.1)	40.0 (29.9–52.6)	55.3 (45.2–69.4)	<0.0001	0.008	0.03	<0.0001
00 : 00 to 6 : 00 SD, mg/dL	8.1 (5.3–12.1)	45.6 (33.6–61.4)	11.3 (8.5–16.5)	19.2 (15.4–28.1)	16.2 (12.5–23.5)	17.3 (12.2–24.8)	<0.0001	0.0006	0.002	<0.0001
08 : 00 to 24 : 00 SD, mg/dL	27.4 (18.1–35.6)	18.3 (14.2–26.8)	31.0 (24.6–34.2)	18.3 (14.2–26.8)	31.6 (29.1–36.7)	18.3 (14.2–26.8)	0.001	0.59	0.04	0.002
24-h coefficient of variation (CV), %	22.9 (17.9–32.5)	156.0 (139.0–201.8)	23.6 (18.8–30.2)	168.5 (128.5–223.8)	29.6 (24.0–36.1)	179.5 (148.3–245.0)	<0.0001	0.03	0.008	<0.0001
00 : 00 to 6 : 00 CV, %	7.9 (6.3–11.1)	171.0 (141.5–192.5)	11.9 (8.9–16.1)	174.0 (146.5–211.8)	16.9 (12.6–19.6)	181.5 (158.5–237.8)	<0.0001	0.0006	0.0006	<0.0001
08 : 00 to 24 : 00 CV, %	18.0 (12.8–21.4)	0 (0–1912.5)	19.8 (17.5–22.1)	0 (0–16.9)	21.8 (18.9–24.6)	0 (0–1541.3)	<0.0001	0.03	0.008	<0.0001
Mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), mg/dL	45.6 (33.6–61.4)	0 (0–1912.5)	49.3 (37.1–55.3)	0 (0–16.9)	55.3 (45.2–69.4)	0 (0–1541.3)	<0.0001	0.01	0.04	<0.0001
Mean of daily difference (MODD), mg/dL	18.3 (14.2–26.8)	0 (0–1912.5)	19.2 (15.4–28.1)	0 (0–16.9)	17.3 (12.2–24.8)	0 (0–1541.3)	0.6	1	0.7	0.66
Highest postprandial glucose level within 3 hours after each meal, mg/dL	166.0 (139.0–201.8)	0 (0–1912.5)	187.5 (144.8–217.5)	0 (0–16.9)	188.5 (158.0–229.8)	0 (0–1912.5)	0.001	0.3	0.1	0.001
Breakfast	166.0 (139.0–201.8)	0 (0–1912.5)	187.5 (144.8–217.5)	0 (0–16.9)	188.5 (158.0–229.8)	0 (0–1912.5)	0.001	0.3	0.1	0.001
Lunch	156.5 (120.3–206.0)	0 (0–1912.5)	168.5 (128.5–223.8)	0 (0–16.9)	179.5 (148.3–245.0)	0 (0–1912.5)	0.001	0.04	0.59	0.002
Supper	171.0 (141.5–192.5)	0 (0–1912.5)	174.0 (146.5–211.8)	0 (0–16.9)	181.5 (158.5–237.8)	0 (0–1912.5)	0.009	0.49	0.19	0.009
24-h area over the glucose curve (AOC) (<70 mg/dL), mg · min/dL	0 (0–1912.5)	0 (0–1912.5)	0 (0–16.9)	0 (0–16.9)	0 (0–1541.3)	0 (0–1912.5)	0.14	0.29	0.19	0.97

Data are shown as median (interquartile range). p: Friedman's test (Scheffe's multiple comparison test).

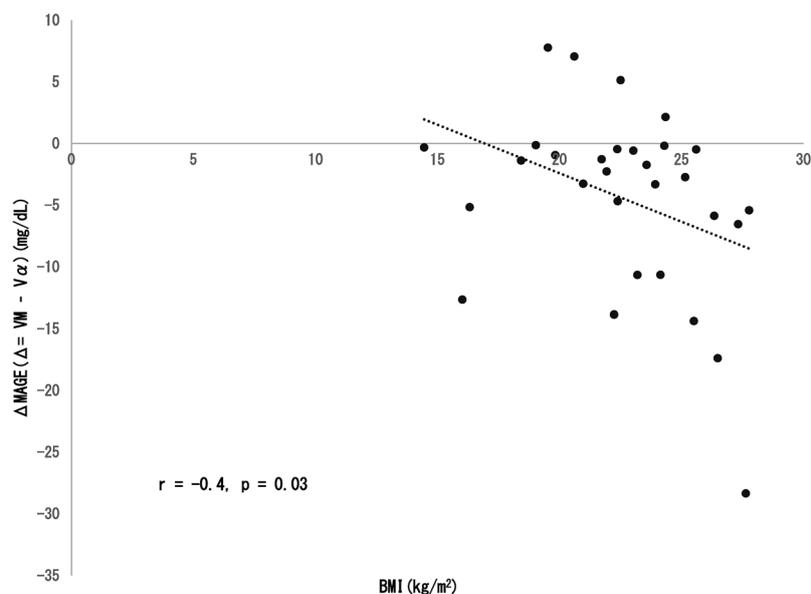


Fig. 3 The correlation between body mass index (BMI) and Δ mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) ($\Delta=VM-V\alpha$).
r: Spearman's rank correlation coefficient.

本研究結果に関して、夜間の血糖値が下がることは潜在的な低血糖リスクを増やすと解釈されることがあるかもしれない。だが本研究では夜間の血糖値が下がった群で同時に夜間の血糖変動幅も低下したため、血糖変動幅が減少しながら血糖値が下がるのであれば潜在的な低血糖リスクも増加しないと考えられ、本研究においても低血糖に有意差は見られなかった。

本研究はクロスオーバーデザインでありウォッシュアウト期間が3日間と短いので、結果に先行治療の影響がないかを確認するため、VM、V α およびMaにおける主要評価項目〔平均血糖値(24h)〕がVM-V α -Ma group, V α -Ma-VM group および Ma-VM-V α group 間で差がないかを検討した。ただその点に関する Table 1 の結果には先行治療だけでなく、2週間の連続入院をするだけで改善する血糖値や体重などの要素や対象患者が異なることによる患者背景 (CGM 装着前に空腹時血糖値安定化と判断した際の平均血糖値) の差なども影響を及ぼすため、主因を判断するのは難しい。

本研究結果は、基礎インスリン療法においてビルダグリプチンとメトホルミンの組み合わせが、低血糖を起さずに夜間および24時間の血糖値を下げ、血糖変動を改善するのに最も相性が高い

可能性を示唆する。基礎インスリン療法において持効型インスリンに併用する経口血糖降下薬の第一選択は、一般的な考えとして本研究結果と療養面を考慮し、 α -グルコシダーゼ阻害薬よりは DPP-4 阻害薬を選択し、DPP-4 阻害薬選択後の効果不十分例では次の一手として、 α -グルコシダーゼ阻害薬よりメトホルミンを選択すべきと考える。その中で、持効型インスリン+ビルダグリプチン+メトホルミンの併用療法はインクレチン作用を考慮した理想的な基礎インスリン療法であるかもしれない。しかしながら、本研究はいくつかの点において限界がある。第1に、本研究は単施設、オープンラベル試験である；第2に、Ma-VM-V α 群において約25%の患者のBMIが低い (<18 kg/m²)；第3に、Ma-VM-V α 群においてBMIが低くて罹病期間が短い患者は成人潜在性自己免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults: LADA) である可能性が否定できない；第4に、数日間の血糖コントロールは必ずしも長期間続くとは限らない；第5に、ウォッシュアウト期間と導入期間が重なっていて短すぎる (3日間)；第6に、インクレチン濃度を直接測定していない；第7に、2週間の連続入院をするだけで改善する血糖値や体重などの要素がある；第8に、ビルダグリプチン、メトホルミン、 α -グルコ

シダーゼ阻害薬それぞれ単独を比較対象とした評価がなされていない。今後の症例蓄積，質の高い臨床研究による証明に期待したい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：特になし

引用文献

- 1) Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Petracca MG, Ciani S, Pezzatini A, Brogi M, Dicembrini I, Cremasco F, Messeri G, Rotella CM, Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes, *Diabetes Nutr Metab*, 2004, **17**, 336-342.
- 2) Narita T, Katsuura Y, Sato T, Hosoba M, Fujita H, Morii T, Yamada Y, Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients, *Diabet Med*, 2009, **26**, 187-188.
- 3) Haneda M, Noda M, Origasa H, Noto H, Yabe D, Fujita Y, Goto A, Kondo T, Araki E, Japanese clinical practice guideline for diabetes 2016, *J Diabetes Investig*, 2018, doi: 10.1111/jdi.12810.
- 4) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF, Mean amplitude of glycemic excursion, a measure of diabetic instability, *Diabetes*, 1970, **19**, 644-655.
- 5) Service FJ, Nelson RL, Characteristics of glycemic stability, *Diabetes Care*, 1980, **3**, 58-62.
- 6) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N, Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: a comparative pilot study — results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemic Variance (J-EVOLVE) study, *Cardiovasc Diabetol*, 2010, **9**(16), 1-5.
- 7) Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T, New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2), *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 366-374.
- 8) Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M, International consensus on use of continuous glucose monitoring, *Diabetes Care*, 2017, **40**, 1631-1640.
- 9) Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K, Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study), *Cardiovasc Diabetol*, 2012, **11**, 92.
- 10) Hinke SA, Kühn-Wache K, Hoffmann T, Pederson RA, McIntosh CH, Demuth HU, Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1, *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **291**, 1302-1308.
- 11) Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I, Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds, *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **298**, 779-784.
- 12) Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FP, Flatt PR, Bell PM, Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes, *Diabet Med*, 2005, **22**, 654-657.

- 13) Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'harte FP, Flatt PR, Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1, *Eur J Pharmacol*, 2006, **547**, 192-199.
- 14) D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, Saylan ML, He Y, Dunning BE, Foley JE, Pratley RE, Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 81-88.
- 15) Common Technical Document, METGLUCO[®] Ph II dose response study (D3002006), Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
- 16) Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H, Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, **83**, 233-240.
- 17) Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL, Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 1515-1522.