

# グリニド薬

## POINT

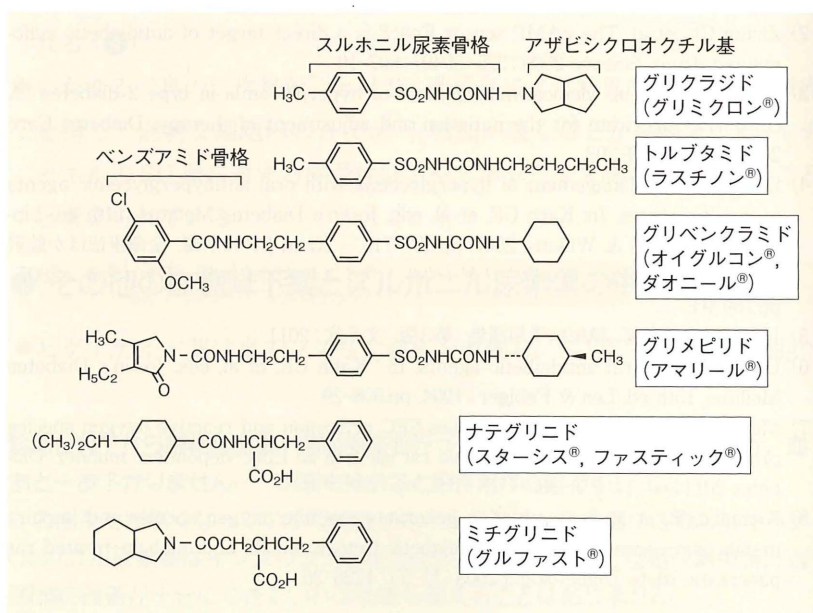
- ▶ グリニド薬は弱いスルホニル尿素 (SU) 薬ではない。
- ▶ グリニド薬は日本人の2型糖尿病患者におけるインスリン初期分泌低下を改善する。
- ▶ 食後血糖への介入は、糖尿病の進展抑制や心血管疾患発症のリスク低下と関連する。
- ▶ HbA1c の“質”を考慮した血糖コントロールの重要性が注目をあびている。

## MEMO

グリニド薬ではこれまで、フェニルアラニン誘導体のナテグリニドとベンジルコハク酸誘導体のミチグリニドのみ処方可能であったが、安息香酸誘導体のレバグリニドが2011年よりわが国でも処方可能となった。

## ● グリニド薬の作用機序

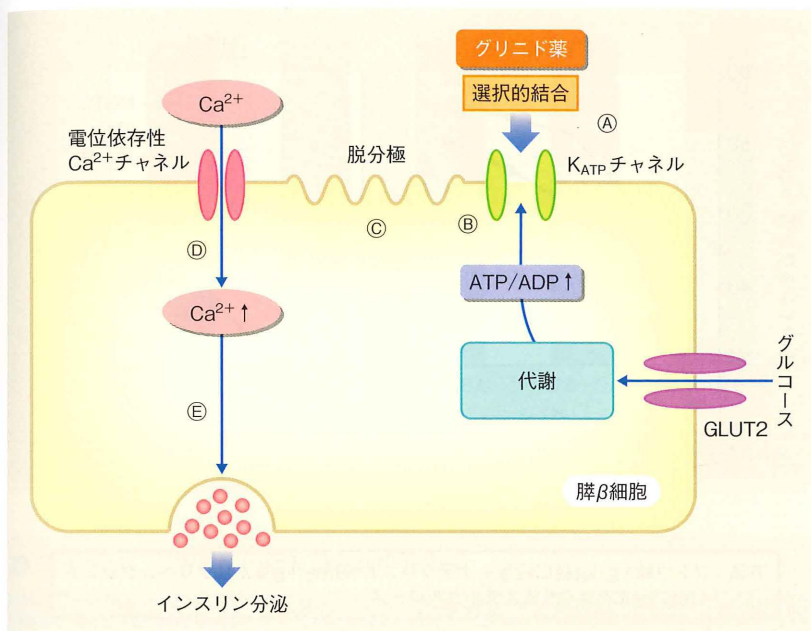
- グリニド薬はスルホニル尿素 (SU) 薬のもつ SU 骨格をもたないが、類似の立体構造を有するため膵β細胞の ATP 感受性チャネル ( $K_{ATP}$  チャネル) を構成する SU 受容体 (SUR) と選択的に短時間結合する (①)。この結合により膵β細胞では  $K_{ATP}$  チャネル閉鎖、細胞膜脱分極、電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネル開口、細胞内  $Ca^{2+}$  流入が順次生じていく。細胞内への  $Ca^{2+}$  流入刺激により、インスリン分泌顆粒が細胞膜へ融合し顆粒中のインスリンが放出されることで、結果としてインスリン分泌が惹起される (②)。
- グリニド薬の吸収、排泄はすみやかで、また SUR との結合は弱いこと



### ① SU 薬、グリニド薬の構造

グリニド薬はスルホニル尿素 (SU) 薬がもつ SU 骨格をもたないが、類似の立体構造を有する。





## ② グリニド薬によるインスリン分泌のメカニズム

- ① グリニド薬は、膵β細胞のATP感受性Kチャネル(K<sub>ATP</sub>チャネル)を構成するスルホニル尿素受容体(SUR)に選択的に結合する。
- ② グリニド薬とSURの結合によりK<sub>ATP</sub>チャネルが閉鎖される。
- ③ K<sub>ATP</sub>チャネルの閉鎖により細胞膜が脱分極を起こす。
- ④ 細胞膜の脱分極が生じて電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルが開口し、細胞内にCa<sup>2+</sup>が流入する。
- ⑤ 細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入刺激により、インスリン分泌顆粒が細胞膜へ融合し、顆粒中のインスリンが分泌される。

## ③ 薬物動態

| 一般名            | 商品名  | 血中半減期<br>(時間) | 作用時間<br>(時間) | 1錠中の含有量<br>(mg) | 1日の使用量<br>(mg) | T <sub>max</sub> (分) |
|----------------|--|---------------|--------------|-----------------|----------------|----------------------|
| ナテグリニド         | スターシス <sup>®</sup><br>ファスティック <sup>®</sup> | 0.8           | 3            | 30<br>90        | 90~270         | 30                   |
| ミチグリニドカルシウム水和物 | グルファスト <sup>®</sup>                        | 1.2           | 3            | 5<br>10         | 15~30          | 17                   |

グリニド薬のインスリン分泌促進と血糖上昇の抑制作用は服薬後15~60分で得られ、約3時間で消失する。

T<sub>max</sub>: 最大血中濃度到達時間

(日本糖尿病学会編、糖尿病治療ガイド2010、文光堂:2010を参考に作成)

から、そのインスリン分泌刺激作用はSU薬と比べて迅速、短時間、マイルドである。インスリンの分泌促進と血糖上昇の抑制作用は服薬後15~60分で得られ、約3時間で消失する(③)。

## ● 食後高血糖はどうして起こるのか?

- 日本人と白人の糖尿病患者、耐糖能障害者(impaired glucose tolerance: IGT)、耐糖能正常者(normal glucose tolerance: NGT)それぞれについて、糖負荷時のインスリン分泌を比較したところ、白人ではIGTのインスリン分泌はほぼNGTと同様に保たれており、糖尿病になってさえもなお多量のインスリンが分泌されていた(④)。ところが、日本人ではNGTは白人のNGTよりもインスリン分泌が少なく、IGTになると分泌が低下し、糖尿病になるとさらに低下することが報告されている<sup>1)</sup>。

### MEMO

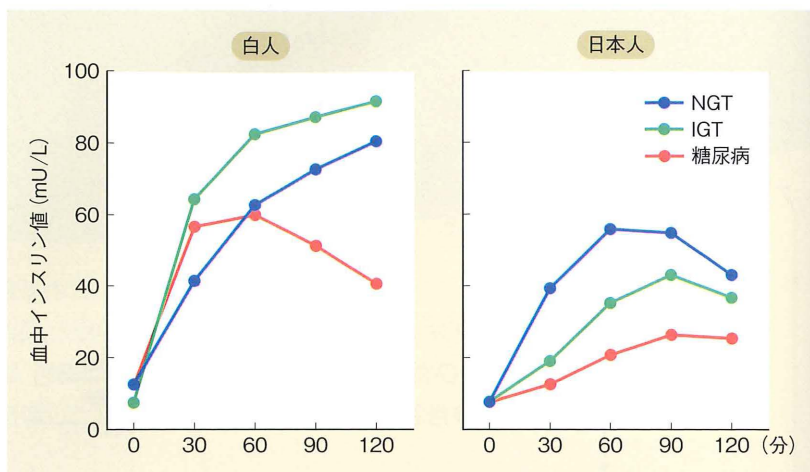
日常的に肉類や乳製品などを摂取してきた白人は、脂肪を多く含む食事に適応するために膵β細胞が多量のインスリンを分泌するようになり、一方で穀類中心の食生活を送ってきた日本人の場合には少量のインスリンしか必要とせず、膵β細胞もそれに順応してきたとする報告もある。



#### ④ 経口ブドウ糖負荷後のインスリン分泌 (白人と日本人の比較)

日本人と白人の糖尿病患者、耐糖能障害者 (IGT)、耐糖能正常者 (NGT) それぞれについて、糖負荷時のインスリン分泌を比較。日本人の NGT と比べ、白人では IGT のインスリン分泌はほぼ NGT と同様に保たれている。ところが、日本人では NGT ですでにインスリン分泌が低下しており、糖尿病になるとさらに低下する。

(Fukushima M, et al. Diabetes Res Clin Pract 2004<sup>1)</sup> より)

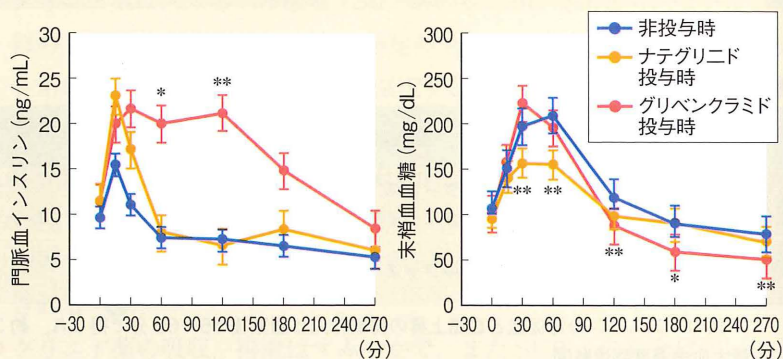


#### ⑤ ナテグリニドあるいはグリベンクラミドを単回投与した際のブドウ糖負荷後のインスリン分泌—自然発症 2 型糖尿病 OLETF ラットを用いた検討

SU 薬のグリベンクラミドと、グリニド薬のナテグリニドを投与した際のブドウ糖負荷後のインスリン分泌と血糖値の変化を、OLETF ラットを用いて比較。ナテグリニド群では、非投与群に比べてより早期のインスリン分泌を認め、かつグリベンクラミド投与群と比べて、高インスリン状態が遷延しない。

(Mori Y, et al. Diabetes Obes Metab 2004<sup>3)</sup> より)

方法：ブドウ糖 1g/kg 経口投与＋ナテグリニド 50mg/kg またはグリベンクラミド 1mg/kg または 0.5% メチルセルロース



\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , 非投与時との比較 (Mean  $\pm$  SEM)

#### MEMO

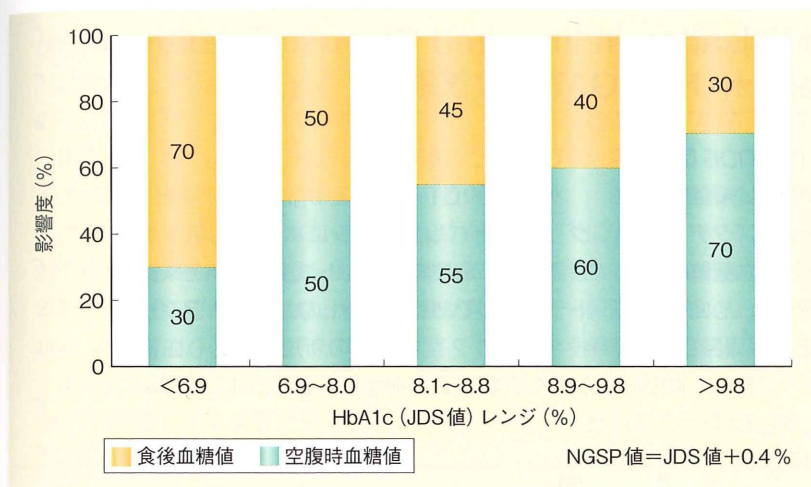
耐糖能障害 (IGT) の患者では、 $\beta$  細胞が機能障害を起こすことでインスリンの初期分泌反応が低下したり、インスリンの感受性が低下すること等によって、ブドウ糖負荷後の血糖値が耐糖能正常者よりも高値になる。IGT は空腹時血糖値 126 mg/dL 未満かつ 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) 2 時間後の血糖値が 140 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満を満たしたときに診断される。IGT は、2 型糖尿病へ移行するリスクが非常に高く、10 年以内に約 50 % が 2 型糖尿病を発症するという報告がある<sup>2)</sup>。

- 食後のインスリン分泌が低下すると、血糖降下作用は弱まり、糖負荷後 60 分や 120 分の血糖値が上昇、すなわち食後高血糖をまねくことになる。このように食直後のすばやいインスリン分泌が、食後の血糖制御に重要な役割を果たしている。

#### ● グリニド薬と SU 薬の血糖降下作用の違い

- SU 薬のグリベンクラミドと、グリニド薬のナテグリニドを投与した際のブドウ糖負荷後のインスリン分泌と血糖値の変化を、2 型糖尿病モデル動物である OLETF ラットを用いて比較した報告を⑤<sup>3)</sup>に示す。ナテグリニド群は、非投与群に比べて食後のインスリン分泌増加が認められ、かつグリベンクラミド投与群と比べて、高インスリン状態が遷延せず、生理的なインスリン分泌に近いインスリン動態がみられることが示され





#### ⑥ 食後血糖値とHbA1cの関係

HbA1c に対する食後血糖値と空腹時血糖値の影響を検討。HbA1c (JDS 値) が 8.0 % 以下のケースでは食後高血糖が HbA1c に大きく影響している。(Monnier L, et al. Diabetes Care 2003<sup>4)</sup> より)

#### ⑦ ミチグリニド用量別の低血糖症状の発現率

| 群            | 例数 | 発現例数 | 発現率 (%) | $\chi^2$ 検定 |
|--------------|----|------|---------|-------------|
| プラセボ         | 46 | 3    | 6.5     | $p=0.7390$  |
| ミチグリニド 5 mg  | 45 | 3    | 6.7     |             |
| ミチグリニド 10 mg | 46 | 1    | 2.2     |             |
| ミチグリニド 20 mg | 48 | 3    | 6.3     |             |

ミチグリニドの低血糖発現率はプラセボ群と有意な差を認めない。

ている。

- 早期インスリン分泌の低下した IGT に対して、グリニド薬はインスリンの分泌を増加させたというよりむしろ、そのタイミングを早め、その結果として負荷後 1~2 時間の血糖値を正常域に改善する。このようにしてグリニド薬は食後高血糖を抑制し、血糖日内変動の少ない血糖コントロールを行うことを可能とする。

#### ● グリニド薬による血糖変動の少ない糖尿病治療

- HbA1c に対する食後血糖値と空腹時血糖値の影響を検討した報告をみると、HbA1c (JDS 値) が 8.0 % 以下のケースでは食後高血糖が HbA1c に大きく影響していることがわかる (⑥)<sup>4)</sup>。よって、発症早期で HbA1c が 8.0 % 以下の患者では食後高血糖のコントロールを目標とした治療が重要と考えられる。
- 経口血糖降下薬投与時には低血糖が問題となるが、グリニド薬は服用後短時間で作用を発揮し、作用時間も短いため低血糖のリスクが少ない。実際に臨床試験では、ミチグリニドの低血糖発現率はプラセボ群と比較し有意な差を認めていない (⑦)。また、ミチグリニドの市販後調査で年齢や合併症の有無で低血糖の発現率が変わらないことが報告されてい



## Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) 試験

これまで舟形町研究<sup>5)</sup>、DECODE (Diabetes Epidemiology : Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)<sup>6)</sup>スタディなど多くの結果から、OGTTの2時間血糖値の上昇あるいは食後高血糖が、糖尿病発症、心血管疾患の発症・死亡と関係していることが報告され、大きな注目を集めるようになった。つまり、食後の血糖値だけが高くなると考えられるIGTは、すでに心血管疾患の高リスク群と考えられ、食後高血糖の管理が糖尿病発症リスクの抑制、心血管疾患の発症ならびにこれによる死亡を抑制するために重要と考えられるようになった。

一方、グリニド薬は食後高血糖治療薬であり、抗動脈硬化作用や、抗酸化作用など多彩な報告もあることから、糖尿病発症リスクや心血管疾患のリスク軽減が期待される。それゆえ糖尿病のハイリスク群であるIGTを対象とした大規模臨床試験 NAVIGATOR Study が行われた

### 1 ナテグリニド投与後の新規糖尿病(a)と複合(b)・主要(c)心血管イベントの発症率

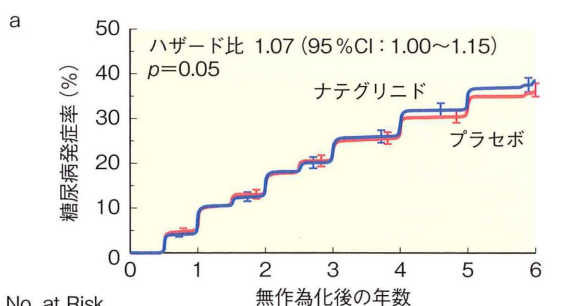
a: 糖尿病発症については、ナテグリニド群に割り付けられた4,645人のうち、糖尿病を発症した人が1,674人(36.0%)であったのに対して、プラセボ群では4,661人のうち1,580人(33.9%)であり(ハザード比1.07, 95%信頼区間(CI): 1.00~1.15,  $p=0.05$ )、両群間で有意差を認めなかった。

b: 複合心血管イベントを発症した人数は、ナテグリニド群で658人(14.2%)、プラセボ群で707人(15.2%)であり(ハザード比0.93, 95% CI: 0.83~1.03,  $p=0.16$ )、両群間で有意差を認めなかった。

c: 心血管イベント発症について、ナテグリニド群とプラセボ群と比較すると、主要心血管イベントを発症した人数は、ナテグリニド群で365人(7.9%)、プラセボ群で387人(8.3%)であり(ハザード比0.94, 95% CI: 0.82~1.09,  $p=0.43$ )、両群間で有意差を認めなかった。(NAVIGATOR Study Group. N Engl J Med 2010<sup>7)</sup>より)

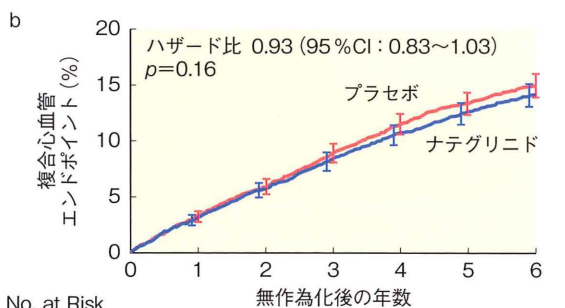
のである。

本研究はIGTを有する9,306人を対象にナテグリニドとバルサルタンによる2型糖尿病への進展抑制、心血管イベント減少の有無を検討したトライアルである。しかしながら、ナテグリニド投与により2型糖尿病の新規発症と心血管イベントの発症リスクを低下することはできないこと



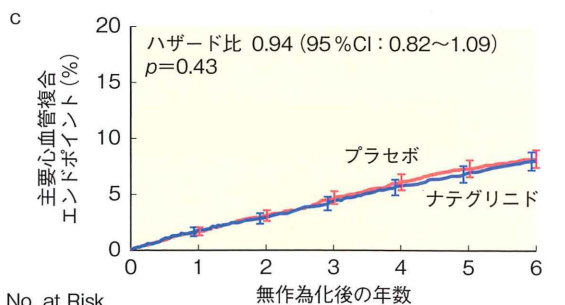
No. at Risk

|        |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ナテグリニド | 4,645 | 3,766 | 3,302 | 2,767 | 2,396 | 2,086 | 1,408 |
| プラセボ   | 4,661 | 3,761 | 3,281 | 2,807 | 2,481 | 2,192 | 1,528 |



No. at Risk

|        |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ナテグリニド | 4,645 | 4,364 | 4,181 | 3,980 | 3,755 | 3,552 | 2,853 |
| プラセボ   | 4,661 | 4,394 | 4,185 | 3,960 | 3,756 | 3,557 | 2,883 |



No. at Risk

|        |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ナテグリニド | 4,645 | 4,429 | 4,309 | 4,153 | 3,958 | 3,782 | 3,069 |
| プラセボ   | 4,661 | 4,468 | 4,306 | 4,137 | 3,975 | 3,793 | 3,096 |



が報告された (1)<sup>7)</sup>.

この結果に関してはさまざまな考察がなされており、いくつかの問題点について列挙する。

まず、インスリン抵抗性が強いと予測する欧米人の IGT に対して 1 日 180 mg というナテグリニドの投与量は、日本における最大投与量 270 mg と比較して少なく、食後高血糖を改善するために十分な投与量でなかった可能性が考えられる。

また、本研究では OGTT を施行した日の朝は OGTT が終了するまでナテグリニドの内服を遅

らせるプロトコールになっており、ナテグリニドを内服したうえで OGTT を施行した場合、OGTT 2 時間値に関する結果が本研究と異なった可能性がある。

また、糖尿病と診断された時点での HbA1c 値に関して、ナテグリニド群のほうがプラセボ群よりも有意に低かったが、その後の HbA1c の値は報告されていない。糖尿病の診断基準に HbA1c 値を加えて解析を行った場合、糖尿病を発症したと診断された人数が本研究の結果と異なった可能性も考えられる。

## ⑧ ミチグリニド副作用発現率

|             |      | 副作用発現症例数    |        | 副作用発現率 |         |          |
|-------------|------|-------------|--------|--------|---------|----------|
| 副作用全体       |      | 300/5,467 例 |        | 5.49 % |         |          |
| 低血糖症        |      | 116/5,467 例 |        | 2.12 % |         |          |
| 背景因子別低血糖発現率 |      |             |        |        |         |          |
| 項目          |      | 症例数         | 低血糖発現  |        |         | 検定*      |
|             |      |             | なし (例) | あり (例) | 発現率 (%) |          |
| 性別          | 男    | 3,039       | 2,989  | 50     | 1.6     | p=0.0079 |
|             | 女    | 2,428       | 2,362  | 66     | 2.7     |          |
| 年齢 (歳)      | <65  | 2,810       | 2,760  | 50     | 1.8     | NS       |
|             | 65≤  | 2,657       | 2,591  | 66     | 2.5     |          |
| 合併症         | 腎疾患無 | 5,092       | 4,987  | 105    | 2.1     | NS       |
|             | 腎疾患有 | 374         | 363    | 11     | 2.9     |          |
|             | 肝疾患無 | 4,486       | 4,393  | 93     | 2.1     | NS       |
|             | 肝疾患有 | 980         | 957    | 23     | 2.3     |          |
|             | 心疾患無 | 4,852       | 4,756  | 96     | 2.0     | NS       |
|             | 心疾患有 | 614         | 594    | 20     | 3.3     |          |

ミチグリニド市販後調査の結果、年齢や合併症の有無で低血糖の発現率は変わらない。

\* : Fisher の直接確率法 (「不明・未記載」は検定の対象から除く)

(阿部一典ほか、2 型糖尿病患者に対する速効型インスリン分泌促進薬ミチグリニドの安全性および有効性の検討—グルファスト<sup>®</sup>錠使用成績調査。新薬と臨牀 2010 ; 59 : 1140-53 より)

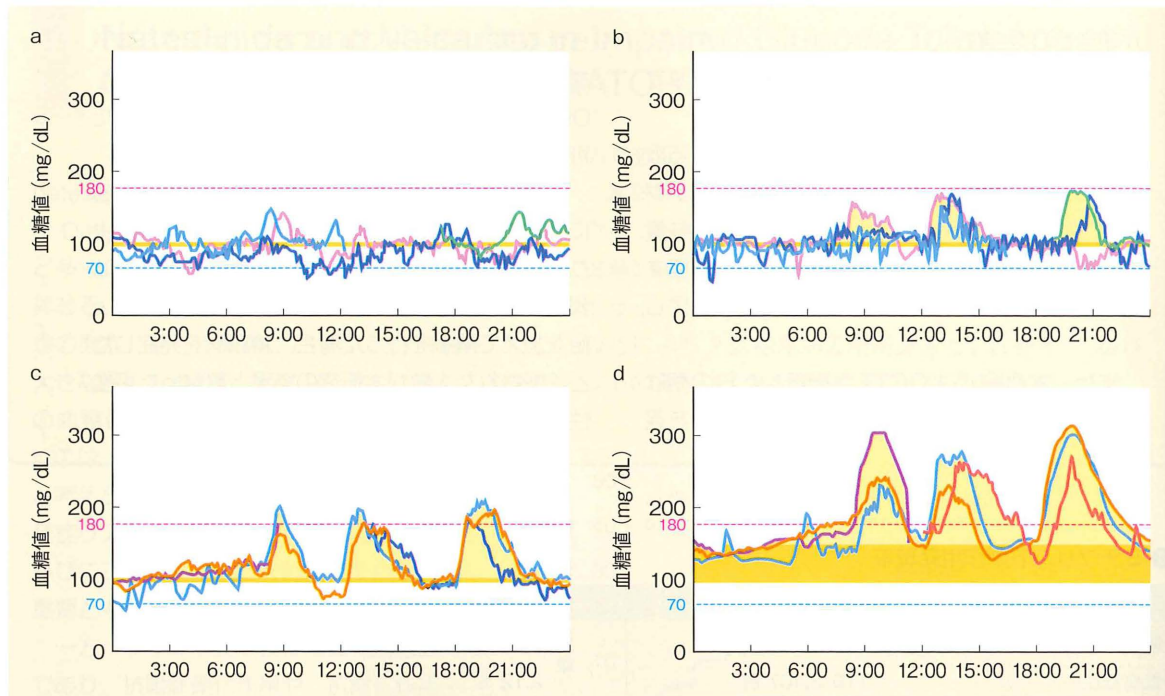
る (8)。

- 糖尿病患者の血糖変動を持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) でみてみると、まず NGT では 1 日を通して血糖値は 100 mg/dL 近辺を推移している (9a)。しかし、耐糖能が悪化した IGT では、食後の血糖上昇が目立つようになる (9b)。HbA1c (JDS 値) が 6.2 % 程度の 2 型糖尿病患者では、食後の血糖上昇がより顕著となり

## MEMO

CGM は皮下間質液中のグルコース濃度を連続して測定し、血糖自己測定の値を入力することで補正されて、血糖値に近似した値が得られる。1 日 288 回の測定値が記録され、詳細な血糖日内変動を掌握することを可能とする。





### 9 血糖日内変動

- a: 糖尿病患者の血糖変動を持続血糖モニター (CGM) でみると、耐糖能正常者 (NGT) では1日を通して血糖値は100 mg/dL 近辺を推移している。
- b: 耐糖能障害者 (IGT) では、食後の血糖上昇が目立つようになる。
- c: HbA1c (JDS 値) が6.2 %程度の2型糖尿病患者では、食後の血糖上昇がより顕著となる。
- d: HbA1c (JDS 値) が8.5 %の2型糖尿病では、食後血糖値がより高くなるだけでなく、空腹時血糖値も150 mg/dL 前後にまで上昇するようになる。

(西村理明, レジデント2010<sup>8)</sup>より)

(9c), さらにHbA1c (JDS 値) が8.5 %の2型糖尿病患者では、食後血糖値がより高くなるだけでなく、空腹時血糖値も150 mg/dL 前後にまで上昇するようになる (9d)<sup>8)</sup>。

- このように耐糖能の悪化は食後高血糖を契機に起こっており、血糖変動パターンの正常化を目標として治療するためには、糖尿病発症早期にお

### 診療 mini QA

**患者 ▶ 「食前に内服し忘れたときには、食事中に内服してもいいですか？」**

**アドバイス ▶** グリニド薬は食直前 (ミチグリニドは5分以内, ナテグリニドは10分以内) に服用して下さい。間隔が空くと低血糖の原因となります。食前に内服し食事までの時間が空くと、食事開始時には低血糖が誘発されることが報告されています。ただし、うっかり忘れてしまったときには、食事開始直後10分程度であれば吸収率に影響はないとされているので気がついた時に服用して下さい。ただし20分以上経過すると食後に不要な高インスリン血症を起こすことで低血糖や体重増加が誘発される可能性もあるので、服用は避けて下さい。また食後服用では吸収が著しく低下してしまいます。お箸を持ったら飲む、あるいは「いただきます」と同時に飲む、など日常生活に合わせて服用するようにして下さい。



ける食後高血糖の改善が重要となる。

- 大規模臨床試験でも、食後の血糖上昇に介入すれば、心血管疾患の発症予防につながる事が示されており、糖尿病患者の心血管疾患の予防・進展抑制のためにも、血糖変動パターンを NGT にできるかぎり近づけ、低血糖を起こさずに食後高血糖を是正する質の高い糖尿病治療が必要である。

## ● 隣外作用

- グリニド薬には PPAR $\alpha$  や PPAR $\gamma$  活性化、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性の促進などを介した抗酸化作用、食後高脂血症、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の改善<sup>9)</sup>、動脈硬化に対する効果 (血管内皮機能改善作用、内膜中膜複合体肥厚 (intima-media complex thickness : IMT) 退縮作用)<sup>10)</sup>、収縮期血圧低下など、多彩な作用があるとの報告がある。このように本薬は食後高血糖以外の心血管疾患のリスクについても改善が期待されている。

## ● グリニド薬の適応と治療法選択

- グリニド薬の単独投与適応例を考えると、食事・運動療法のみで HbA1c (JDS 値) 7.5 % 以下の 2 型糖尿病例はよい適応と考えられる (HbA1c が極端に高い例での効果は期待できない)。
- NASH に対する有効性や、体重増加を認めにくいことを考慮すれば、肥満を伴う例での使用も可能である。
- グリニド薬は、糖毒性の解除により空腹時高血糖が改善することも報告されており、食後高血糖に空腹時高血糖を伴う患者に対しても使用可能である。
- SU 薬で低血糖が起こる場合には、グリニド薬への変更で食後に遷延する高インスリン血症が回避され、低血糖が改善されるケースがあるため、本薬への変更を検討する。
- 現在、チアゾリジン薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬 (ナテグリニドのみ) との併用が認められている。これらの薬剤と併用することにより、食後高血糖のコントロールに難渋する症例に対しても、食後の血糖上昇を改善し、血糖日内変動に配慮した質の高い血糖コントロールも期待することができる。

(安藤精貴, 西村理明)

## ● 文献

- 1) Fukushima M, et al. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66S : S37-43.



- 2) Simpson RW, et al. The prevention of type 2 diabetes—lifestyle change or pharmacotherapy? : A challenge for the 21st century. *Diabetes Res Clin Pract* 2003 ; 59 (3) : 165–80.
- 3) Mori Y, et al. Role of early insulin secretion in postglucose-loading hyperglycaemia and postfat-loading hyperlipidaemia : Comparing nateglinide and glibenclamide for acute effects on insulin secretion in OLETF rats. *Diabetes Obes Metab* 2004 ; 6 (6) : 422–31.
- 4) Monnier L, et al. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 ; 26 (3) : 881–5.
- 5) Tominaga M, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose : The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999 ; 22 (6) : 920–4.
- 6) DECODE Study Group ; The European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality : Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 (3) : 397–405.
- 7) NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010 ; 362 (16) : 1463–76.
- 8) 西村理明. CGMSを用いた入院中の血糖管理. *レジデント* 2010 ; 3 (11) : 104–12.
- 9) Morita Y, et al. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology*. 2005 ; 52 (65) : 1338–43.
- 10) Mita T, et al. Nateglinide reduces carotid intima-media thickening in type 2 diabetic patients under good glycemic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 ; 27 (11) : 2456–62.

#### ● Further reading

- Katsuno T, et al. Comparison of efficacy of concomitant administration of mitiglinide with voglibose and double dose of mitiglinide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2011 ; 2 (3) : 204–9.  
今後ミチグリニドとボグリボースの合剤という選択肢が可能となるが、グリニド薬と $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬の併用と、両薬の合剤との位置づけに参考となる臨床結果が報告されている。



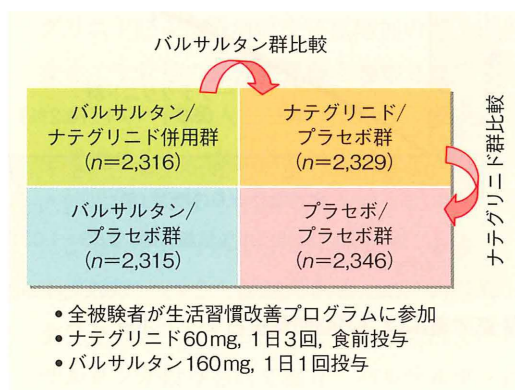
## エビデンスの扉

## グリニド薬と大血管障害に関するエビデンス

2 型糖尿病が、心血管疾患の主要なリスク要因になっていることが指摘されている。しかしながら、耐糖能異常 (impaired glucose tolerance: IGT) を有した心血管疾患患者、あるいは心血管疾患の高リスク患者において、2 型糖尿病発症や心血管疾患発症を抑制するための予防的介入療法はいまだ確立されていない。速効・短時間型インスリン分泌促進薬であるグリニド薬は、スルホニル尿素 (SU) 薬と同じように、膵  $\beta$  細胞の  $K_{ATP}$  チャンネルの SU 受容体に結合し、 $K_{ATP}$  チャンネルの活性を抑制することで、細胞外  $Ca^{2+}$  を細胞内に流入させインスリン分泌を促進させる。グリニドのインスリン分泌促進作用は SU 薬と比較して、速効・短時間型であり、血糖降下作用はよりすみやかに発現し作用時間も短いため、食後高血糖の改善には適した薬剤と考えられている。

## NAVIGATOR 試験の概略

Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Study<sup>1,2)</sup> は、心血管疾患または、心血管疾患リスクを有する IGT 症例を対象に、速効型インスリン分泌促進薬であるナテグリニドまたは血圧降下薬であるバルサルタン (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)) 投与による、糖尿病の新規発症または心血管イベント発症のリスク抑制効果を検討した二重盲検ランダム化比較試験である (①)。2 剤の有効性を同時に検討する 2×2 要因デザインで、40 か国 806 施設で実施された。平均追跡期間は 5 年であり、主要評価項目は ① 新規糖尿病発症 (空腹時血糖値  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L) およ



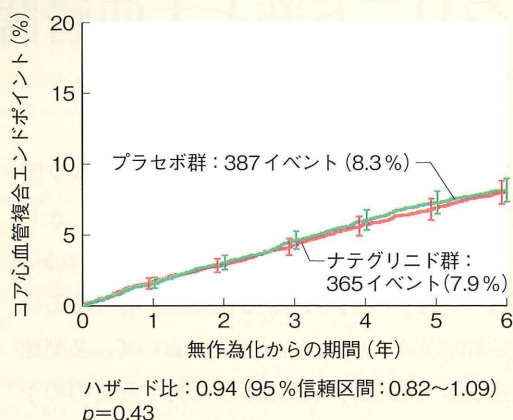
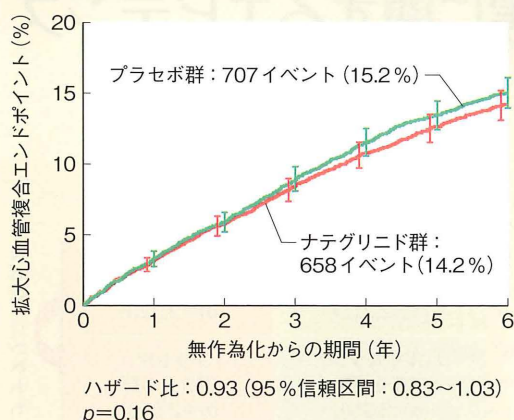
## ① NAVIGATOR 2×2 要因デザイン

び/または食後 2 時間血糖値  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L) を 12 週以内の経口ブドウ糖負荷試験にて確認), ② 拡大心血管複合エンドポイント (心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 心不全入院, 血行再建術, または不安定狭心症), ③ コア心血管複合エンドポイント (心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 心不全入院) である。

IGT を対象とした検討では、これまでに、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI), チアゾリジン薬, メトホルミンを用いて、2 型糖尿病発症抑制への有効性が示されていた。一方、速効型インスリン分泌促進薬を用いた検討は行われておらず、NAVIGATOR 試験は、近年の大規模臨床試験のなかでも、とりわけ多くの関心が寄せられた試験といえる。

しかしながら、糖尿病発症予防効果はバルサルタン投与による血圧管理試験のみで認められ、心血管イベント抑制効果についてはナテグリニド投与による血糖管理試験、バルサルタン投与による血圧管理試験とも認められなかった (②)。





## ② 拡大およびコア心血管複合エンドポイント

### 心血管疾患発症のリスク抑制に関する結果の解釈

- ① NAVIGATOR 試験では、全被験者に対して生活習慣の改善指導が行われた。これまでの大規模試験では、食事・運動の介入によって、糖尿病の進展抑制や、心血管イベントの発症抑制が証明されている。今回のように徹底した生活習慣の改善が行われイベント発症率が抑えられた状況下では、薬剤の効果に有意な差は当然出にくくなるものと考えられる。
- ② NAVIGATOR 血糖管理試験では、ナテグリニド群は対照群に対し、心血管イベントだけでなく糖尿病の発症でも抑制効果を示すことができなかった。その理由として、まず投与量の問題があげられる。NAVIGATOR 血糖管理試験で使用されたナテグリニドの投与量（1回量）は 60 mg と日本で一般に使われている 90~120 mg と比べても少ない用量設定であり、平均 BMI 30 の集団に対して 60 mg では効果が限定的だったのかもしれない。日本より少ない投与量が設定された理由としては、低血糖を危惧したことや、欧米人の IGT は高インスリン血症を呈することが多いため

高用量を投与することがためらわれた可能性が考えられる。

- ③ 欧米人の IGT の病態の特徴も関与しているものと考えられる。欧米人の IGT は肥満でインスリン感受性が低下し、代償性にインスリン分泌は亢進していることが多く、高インスリン血症を呈するのが一般的である。食直後のインスリン分泌の立ち上がりも日本人ほど障害されていない。そのような初期インスリン分泌が比較的保たれていてインスリンの過剰分泌を示すような IGT 症例に、さらに初期インスリン分泌を促すような薬剤を投与して、どの程度効果があるかは疑問といわざるをえない。一方、日本人の IGT 症例はインスリン抵抗性よりもインスリン分泌の低下が特徴的であり、特に食直後の初期インスリン分泌が障害されている場合が多いため、速効性にインスリン分泌を促進する作用があるグリニド薬で食直後のインスリン分泌の立ち上がりを良くすることにより、それに続くインスリンの遅延過剰分泌が改善し、インスリン分泌パターンが正常化する可能性も考えられる。すなわち、欧米人の IGT と日本人の IGT では、ナテグリニド投与によるインスリ



ン分泌動態の変化が大きく異なるのではないだろうか。インスリン分泌障害が主体の日本人の IGT では、インスリン抵抗性が主体の欧米人の IGT よりもグリニド薬の効果がより現れやすい可能性が考えられる。

- ④ 本試験で期待した結果が得られなかったもう一つの理由として、ナテグリニド群では対照群に比べ体重が有意に増加していたことがあげられる。グリニド薬は、SU 薬と比較してインスリン分泌促進作用が弱いとはいえ、インスリン分泌刺激が加わると、食欲が増進し、体重増加を惹起することは否めず、体重増加が心血管リスクに対して不利に働く要因となった可能性がある。これに対し、同じ食後高血糖改善薬である  $\alpha$ -GI (アカルボース) を用いた STOP-NIDDM 試験では、体重減少が認められており、同試験では血圧も抑制されていた<sup>3)</sup>。インスリンの過剰分泌を呈するような欧米人の IGT では、 $\alpha$ -GI (アカルボース) を投与することにより食後の高血糖が改善された結果、食後のインスリン過剰分泌も抑制された可能性が考えられる。これが長期的に体重減少やインスリン抵抗性の改善に結びつき、 $\alpha$ -GI の血糖改善効果は、食後高血糖にとどまらなかったことが示唆される。同

試験では心血管疾患の抑制効果<sup>3)</sup>も認められたが、複数の危険因子が十分に管理されていたことが大きく貢献したと推察される。一方、日本人のインスリン分泌能を考えると、ナテグリニドによる低血糖や体重増加の懸念は少なく、十分量の投与が可能と推察される。したがって、欧米人と日本人の IGT 像の違いを考慮すると、本試験の結果は必ずしも日本人にはあてはまらず、日本人ではグリニド薬による介入が有効な可能性は十分にある。

- ⑤ 本試験は、2×2 の試験であるため、対照群・ナテグリニド群ともに、その約半数例でバルサルタンが投与されており、バルサルタンが投与されている状況下での比較という点も、結果に影響を与えたことも否定できない。

近年、多くの糖尿病治療薬が登場してきており、病態の違いをふまえた最適な治療を選択して長期的な血糖コントロールを行い、糖尿病の進展や合併症の発症を抑制することが今までにも増して重要視される。この点からも、日本人の病態像を考慮した優れたデザインの大規模臨床試験が行われることが期待される。

(森 豊)

#### ●文献

- 1) NAVIGATOR Study Group, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362: 1463-76.
- 2) NAVIGATOR Study Group, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362: 1477-90.
- 3) Chiasson JL, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290: 486-94.