



当院における 2 型糖尿病患者への ミチグリニドカルシウム水和物使用による 血糖および体重管理の特徴

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Beneficial Impact of Mitiglinide Calcium Hydrate on Glycemic and Weight Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI／Miyoko SAITO／Satako DOUGUCHI／Kensuke OFUCHI／Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）は 2 型糖尿病患者の食後高血糖の是正など血糖改善効果に優れているが、一方で体重増加が懸念事項となっている。本研究では 2 型糖尿病患者におけるグリニド薬使用患者数の年次推移およびミチグリニドカルシウム水和物（ミチグリニド）の血糖および体重への影響を後方視的に検討した。

方法：2008 年～2021 年の当院のグリニド薬処方患者数を年次毎に算出した。また、2016 年 1 月～2021 年 12 月までの当院でミチグリニドを 12 カ月以上投与した患者（341 例）の投与後最大 3 年間の HbA1c, glycoalbumin (GA), body mass index (BMI), GA/HbA1c 比の経時変化を検討し、BMI および年齢で層別解析した。

結果：グリニド処方患者数は、2008 年～2015 年まで年々減少し、2016 年から年々増加する推移を示した。特に 2016 年からのグリニド薬の処方にはミチグリニドが 95%以上を占めていた。またミチグリニド処方の主な患者背景としては、高齢（65 歳以上）、HbA1c 高値（7.5%以上）、および BMI 低値（22 kg/m² 未満）であった。ミチグリニドはベースライン値と比較し、HbA1c および GA を有意に減少し、BMI を有意に増加させ、これらの効力はいずれも投与後 3 年間保持された。ミチグリニド投与後の GA/HbA1c 比はベースライン値よりも減少傾向を示した。BMI で層別解析すると、22 kg/m² 未満ではミチグリニド投与後の BMI の有意な増加が認められたが、22 kg/m² 以上ではそのような変化がなかった。ミチグリニド投与後の HbA1c および GA の有効性に BMI の影響はなかった。また年齢（65 歳未満、65～75 歳未満、75 歳以上）での層別解析では、いずれの年齢層でもミチグリニド投与後に HbA1c, GA の有意な減少および BMI の有意な増加が認められた。

結論：ミチグリニドは主に痩せ型で高齢の 2 型糖尿病患者の治療に使用され、血糖コントロールの改善と体重増加が長期間にわたり認められた。またミチグリニドの体重増加作用は、BMI 低値群のみで認められた。サルコペニア・フレイルが懸念される痩せ型高齢 2 型糖尿病患者において、ミチグリニドは合理的な糖尿病治療を提供する有望な治療薬となる可能性がある。

Key words：グリニド薬, ミチグリニド, HbA1c, BMI, 高齢, 痩せ型, 2 型糖尿病

緒 言

わが国の総人口に占める65歳以上人口の割合(高齢化率)は2021年9月15日現在、過去最高の29.1%と上昇を続け¹⁾、世界のトップを走っている。2型糖尿病患者においても、生活習慣と社会環境の変化に伴って高齢患者の割合は増加の一途をたどっている。そのため、わが国の医療現場が直面している解決すべき課題のひとつとして、高齢患者の糖尿病管理が挙げられる。その中でも、近年、注目されているのは高齢化などにより増加するサルコペニアやフレイルを考慮した糖尿病管理である²⁾。

サルコペニアは、加齢により筋肉量の減少および筋力の低下した状態であり、2型糖尿病患者では、サルコペニアのリスクが高いと報告されている³⁾。また、2型糖尿病患者のサルコペニアはHbA1cレベル上昇⁴⁾やbody mass index (BMI) レベル低下⁵⁾に伴い増加すると報告がある。サルコペニアやフレイル予防には、運動療法の有用性が知られているものの、高齢患者ではそのモチベーションの維持や併発疾患との関係から継続することは困難なことが多い。そのため、薬物治療に対する期待は大きいですが、糖尿病治療薬でその有用性を示した報告はほとんどない。

速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)は基本的にスルホニル尿素(SU)薬と同様の作用機序でインスリン分泌を介して血糖降下作用を示すが、SU薬よりも吸収が速いため効果が速く現れ、また短時間で効果がなくなることが特徴である。すなわち、グリニド薬は2型糖尿病患者の食後高血糖を改善する薬剤である。一方で、グリニド薬を含む血糖非依存性のインスリン分泌系薬剤やインスリン製剤は体重増加を起すことが糖尿病管理の懸念事項となっている⁶⁾。そこで、この体重増加作用を逆手に取り、サルコペニアやフレイル予防の観点から、痩せ型糖尿病患者に対してグリニド薬を使用することは合理的な糖尿病治療を提供する可能性がある。

われわれは、グリニド薬のミチグリニドカルシウム水和物(ミチグリニド)と α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)のボグリボースの配合剤において、血糖コントロールの改善と体重増加が長期間にわたり認められることを報告した⁷⁾。しかしながら、これらの効果がグリニド薬によるものなのか、 α -GI

との併用によるものかは不明であり、また患者背景による効力への影響は検討していなかった。そこで、本研究では、当院におけるグリニド薬の患者プロファイルの年次変化と処方割合の高いグリニド薬であるミチグリニドの長期投与による血糖およびBMIへの影響を後方視的に検討し、さらにBMIおよび年齢での層別解析も実施した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2021年の糖尿病治療薬の処方率は、2021年1月～2021年12月までに当院を受診した2型糖尿病患者4,086例を対象とした。

グリニド薬の全体および各薬剤(ミチグリニド、ナテグリニド、レパグリニド)別の処方患者数の年次推移は、2008年1月～2021年12月までに当院を受診した2型糖尿病患者でグリニド薬を投与した患者を対象とした。

2型糖尿病患者全体およびグリニド薬処方患者のbody mass index (BMI) 別割合の年次推移は、2009年1月～2021年12月までに当院を受診した2型糖尿病患者およびグリニド薬を処方された患者を対象とした。

ミチグリニド処方患者の薬効プロファイルは、2016年1月～2021年12月までに当院を受診し、ミチグリニドを12カ月以上投与した2型糖尿病患者341例を対象とした。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会での科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施した。また解析データの一部(2008年～2019年のグリニド薬処方患者数の年次推移、2009年～2019年の2型糖尿病患者全体およびグリニド薬処方患者のBMI別割合の年次推移)は既知報告データ⁷⁾を使用した。

2. 調査項目

- 2021年の糖尿病治療薬の処方率：糖尿病治療薬の処方患者数
- グリニド薬の全体および各薬剤別の処方患者数の年次推移：グリニド薬の処方患者数/2型糖尿病患者全体およびグリニド薬処方患者の

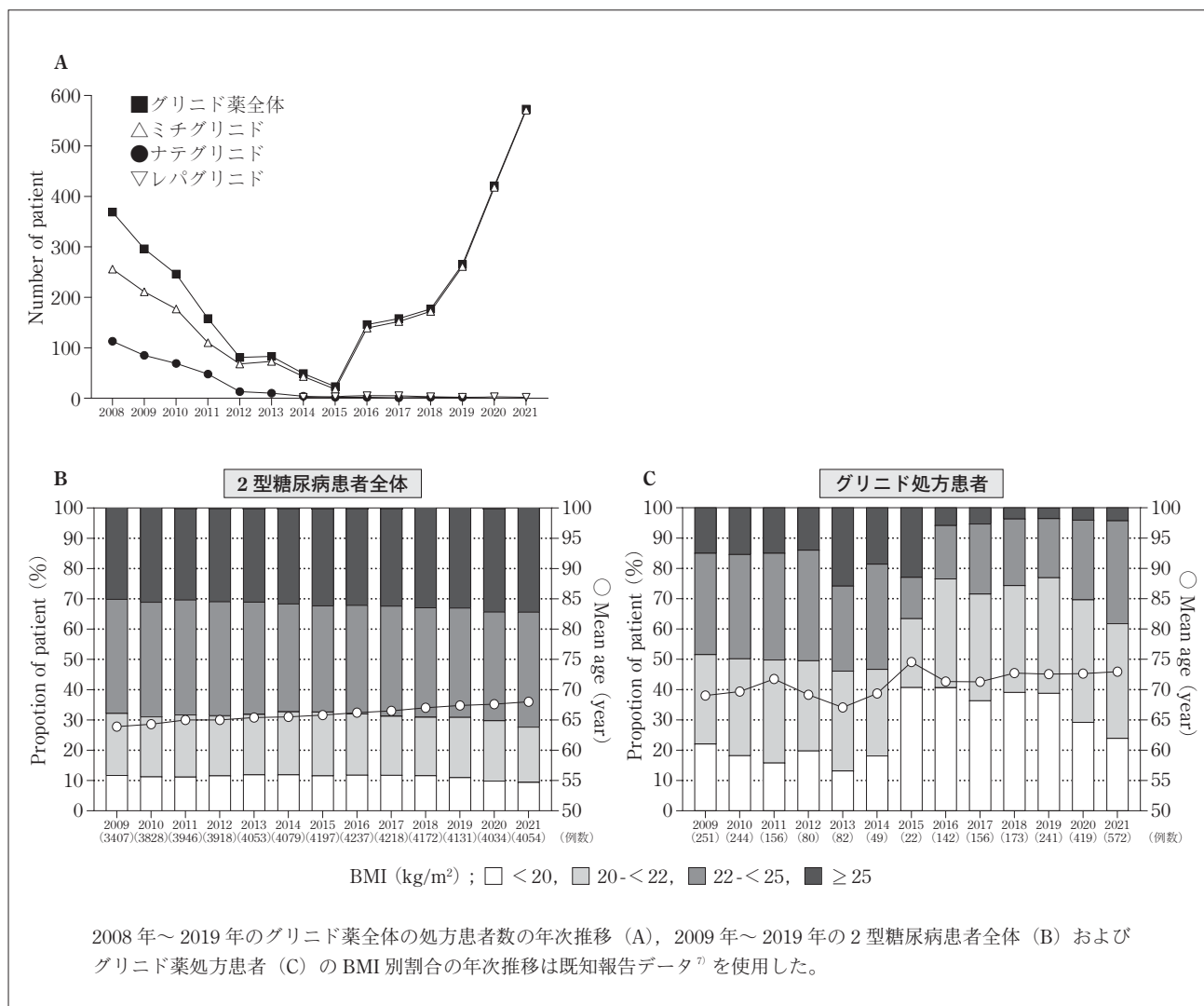


図1 グリノド薬の全体および各薬剤別の処方患者数の年次推移 (A), 2型糖尿病およびグリノド処方のBMIで層別した患者割合および平均年齢 (BおよびC)

BMI別割合の年次推移：年齢，身長，体重，BMI，糖尿病治療薬剤

- ミチグリノド処方患者の薬効プロファイル：年齢，身長，体重，HbA1c，glycoalbumin (GA)，GA/HbA1c比，BMI，血清クレアチニン，推算糸球体濾過量 (eGFR)，糖尿病治療薬剤

3. 評価項目

- 2021年の糖尿病治療薬の処方率：2型糖尿病患者数に対する各薬剤の処方患者数の割合
- グリノド薬の全体および各薬剤別の処方患者数の年次推移：年次毎のグリノド薬の処方患者数
- 2型糖尿病患者全体およびグリノド薬処方患者のBMI別割合の年次推移：年次毎の2型糖尿病患者およびグリノド薬処方患者のBMI別割合および平均年齢

- ミチグリノド処方患者の薬効プロファイル：年齢，性別，HbA1c，GA，BMI，GA/HbA1c比の実測値および変化量の経時変化，ベースライン値のBMIおよび年齢での層別解析，投与前および12カ月後のBMI別患者割合，糖尿病治療薬併用時の投与12カ月後のBMI変化量，投与12カ月後のBMI変化量とベースライン値のBMIまたは年齢との相関性，および投与後3～12カ月後の平均値によるBMIと血清クレアチニンまたはeGFRとの相関性を検討した。

4. 統計解析

数値は平均値±標準偏差で表示した。経時的評価は投与前値に対する反復測定分散分析を行い，Bonferroni's multiple comparison testを，投与前後の比較はpaired Student's t-testを，2群間の比較は

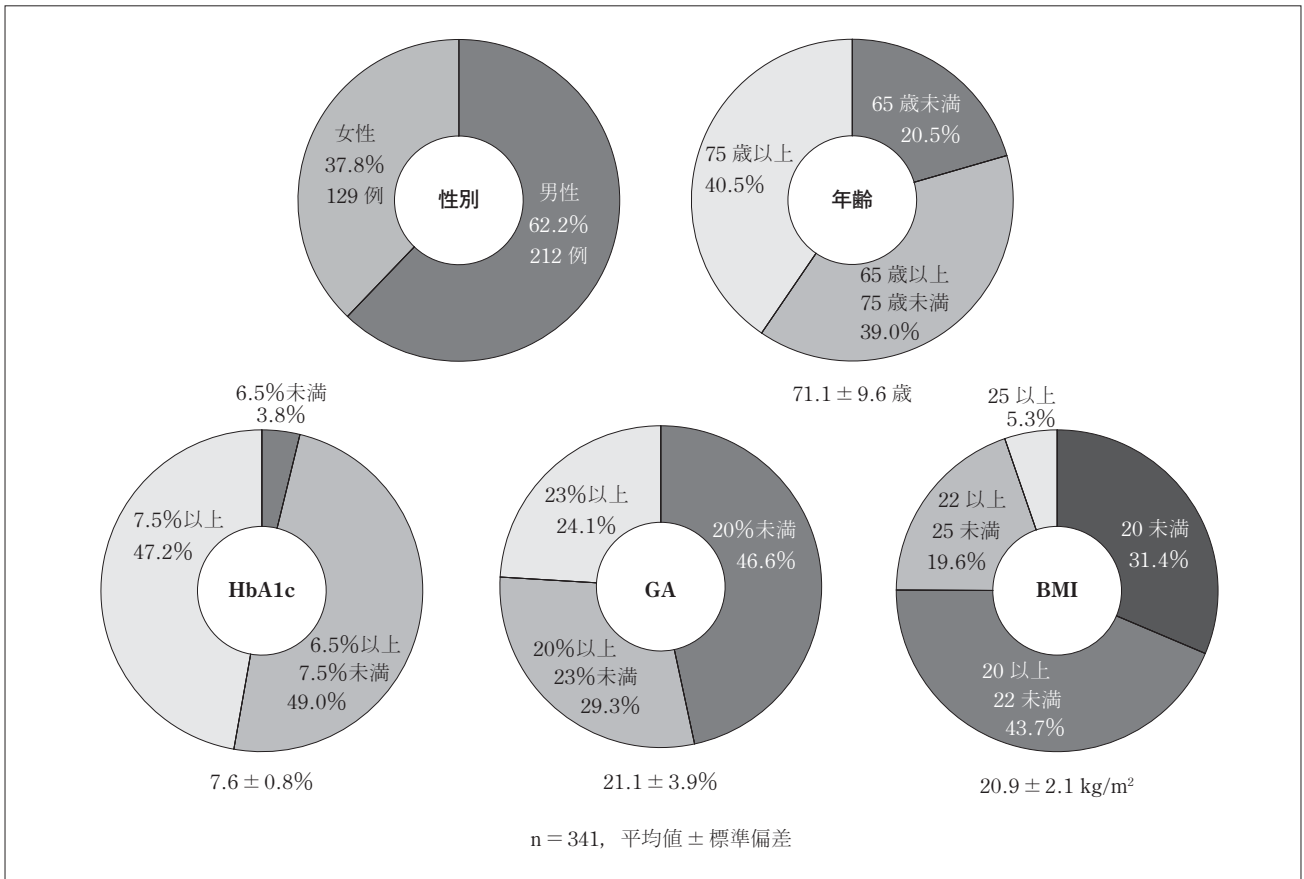


図2 ミチグリニド投与前の患者背景

Student's t-test を用いて検定し、それぞれ有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

また、相関性の解析として、2 因子間の関係の強度と方向をピアソンの相関係数 r を算出して評価した。

結 果

1. 2021 年の糖尿病治療薬の処方率

2021 年に当院を受診した 2 型糖尿病患者 4,086 例において、糖尿病治療薬の処方率は、α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI) : 61.6%, メトホルミン : 57.3%, DPP-4 阻害薬 : 37.0%, GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) : 21.0%, インスリン : 17.4%, グリニド薬 : 14.0%, SGLT2 阻害薬 : 7.8%, チアゾリジン薬 (TZD) : 3.5%, SU 薬 : 0.6% の順であり、薬剤処方無しは 9.3% であった。GLP-1RA およびグリニド薬の処方率は 2020 年の報告⁸⁾ と比較して大きく増加した。

2. グリニド薬の全体および各薬剤別の処方患者数の年次推移

グリニド薬の全体および各薬剤 (ミチグリニド, ナテグリニド, レパグリニド) 別の処方患者数の年次推移を図 1A に示した。当院のグリニド薬処方患者は 2008 年から 2015 年まで年々減少したが、2016 年以降年々増加推移を示した。2016 年以降のグリニド薬に占めるミチグリニドの割合は 95% 以上であり、グリニド薬処方患者の増加はほぼミチグリニドの処方増加分であった。

3. 2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬処方患者の平均年齢と BMI 別割合の年次推移

2 型糖尿病患者全体およびグリニド薬治療患者の平均年齢と BMI 別割合の年次推移をそれぞれ図 1B および図 1C に示した。当院の 2 型糖尿病患者の平均年齢 (± 標準偏差) は年々増加し、2021 年で 68.0 ± 12.7 歳であった。グリニド薬治療患者ではさらに高齢で同様の傾向がみられ、2021 年の平均年齢は 73.0 ± 9.6 歳であった。

当院の 2 型糖尿病患者の BMI 別割合は 25 kg/m²

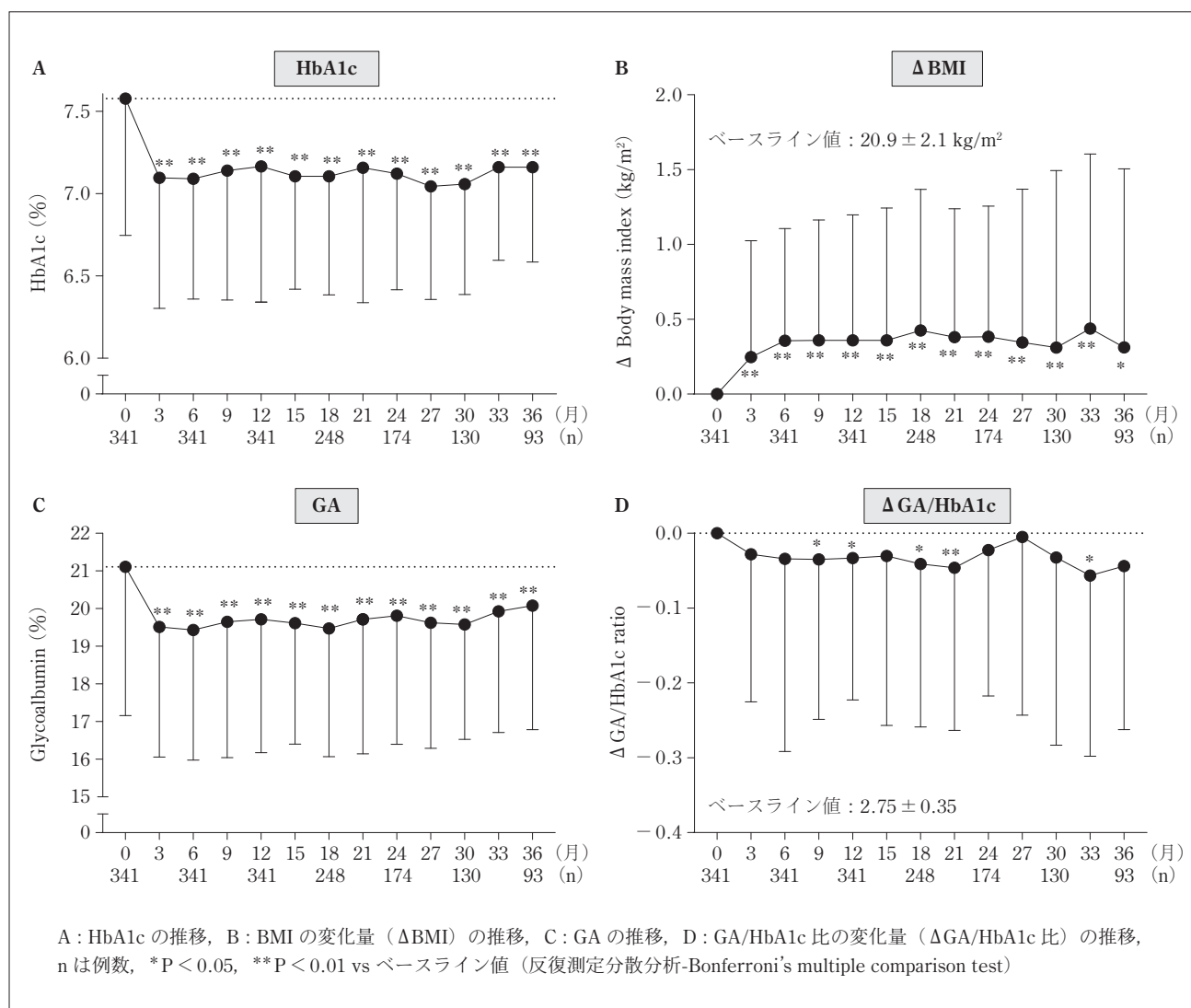


図3 ミチグリニド投与3年間の各パラメータの推移

以上が年々増加し、一方 22 kg/m² 未満が 2015 年以降年々減少する推移を示した (図 1B)。一方、グリニド薬処方患者では 2015 年および 2016 年以降に BMI 別の割合が大きく変化し、25 kg/m² 以上への処方患者が減少し、一方、22 kg/m² 未満、特に 20 kg/m² 未満の患者が増加した (図 1C)。また、グリニド薬処方の患者数が大きく増加した 2019 年以降では、20 kg/m² 未満の痩せ型患者が減少方向を、BMI 22-25 kg/m² の患者割合が増加方向を示した (図 1C)。

4. ミチグリニド処方患者の背景

薬効評価を実施した患者のミチグリニド投与前の患者背景の内訳を図 2 に示した。性別では男性が 62.2% (212/341 例) と多く、平均年齢 (±標準偏差) は 71.1 ± 9.6 歳であり、65 歳以上の高齢者が

約 8 割を占めた。また、HbA1c が 7.6 ± 0.8%、GA が 21.1 ± 3.9% とやや高値を示し、BMI が 20.9 ± 2.1 kg/m² であり、BMI 22 kg/m² 未満の痩せ型患者が 4 分の 3 を占めた。ミチグリニド投与前において、患者一人当たりの糖尿病治療薬の平均処方数は 2.5 ± 1.1 剤であり、12 カ月後では 2.7 ± 0.8 剤となり、単剤の割合が減少 (11.4% ⇒ 5.9%) し、2 剤の割合が増加 (26.1% ⇒ 36.7%) した。ミチグリニド投与前の糖尿病治療薬の内訳は、α-GI: 80.9%、DPP-4 阻害薬: 77.1%、メトホルミン: 58.7%、TZD: 19.4%、インスリン: 9.1%、SU 薬: 8.2%、GLP-1RA: 5.3%、SGLT2 阻害薬: 1.8%、処方無: 5.3% であり、ミチグリニド投与 12 カ月後の併用薬は α-GI: 88.3%、DPP-4 阻害薬: 81.2%、メトホルミン: 48.4%、TZD: 12.9%、イ

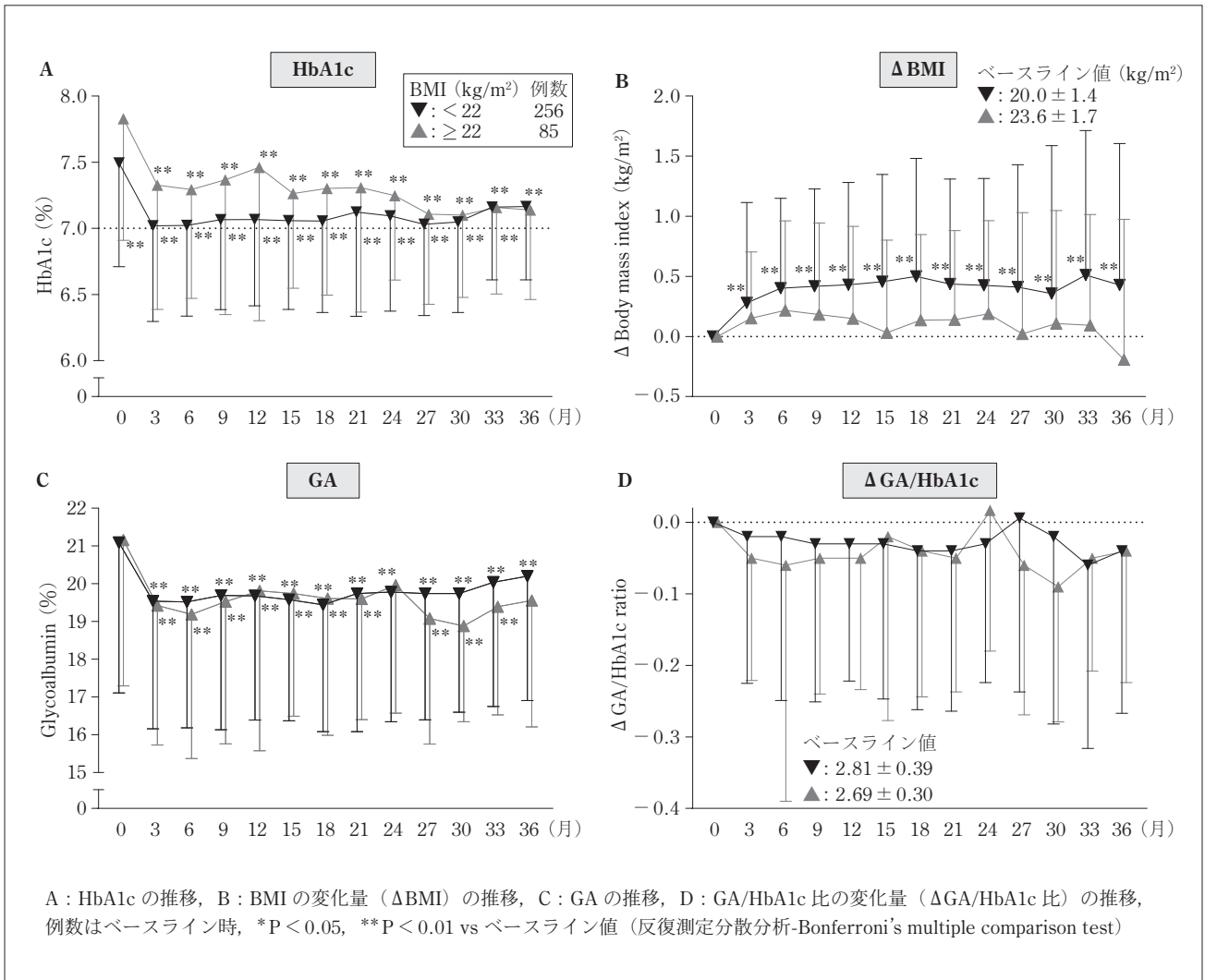


図4 ベースラインのBMIで層別したミチグリニド投与3年間の各パラメータの推移

ンスリン: 7.3%, GLP-1RA: 4.7%, SGLT2 阻害薬: 1.5%であり, ミチグリニドの78%はα-GIとの配合剤(グルベス®配合錠)を使用した。また, 薬効評価対象患者のミチグリニドの投与期間は2.6 ± 1.5年であった。

4. ミチグリニド投与3年間の各パラメータの推移

ミチグリニド投与患者の3年間のHbA1c, BMI変化量(ΔBMI), GAおよびGA/HbA1c比の変化量(ΔGA/HbA1c比)の推移をそれぞれ図3A~3Dに示した。全症例において, ミチグリニド投与3カ月後からHbA1cおよびGAはそれぞれベースライン値と比較して有意に減少し(図3Aおよび3C), ΔBMIは有意に増加し(図3B), 投与3年後までその効力は持続した。ΔGA/HbA1c比は, ミチグリニド投与後の一部の期間で有意な減少がみられ, ミチグリニド投与後3年間にわたり減少傾向で

あった(図3D)。また, ミチグリニドのHbA1c減少はベースラインのHbA1cと有意な負の相関(r = -0.46, P<0.01)を示した。

次に, ミチグリニド投与患者をベースラインのBMIで22 kg/m²未満および22 kg/m²以上に層別し, ミチグリニド投与後3年間のHbA1c, ΔBMI, GAおよびΔGA/HbA1c比の推移をそれぞれ図4A~4Dに示した。ベースラインHbA1cはBMI 22 kg/m²以上の方が22 kg/m²未満に比較して有意に高値であったが, ベースラインGAには有意な影響はなかった。HbA1cおよびGAはBMI層別にかかわらず, ミチグリニド投与3カ月後からいずれも有意な減少を示し, その効力は3年間認められた(図4Aおよび4C)。ΔBMIは, BMI 22 kg/m²未満のみミチグリニド投与後3年間にわたり有意な増加が認められ, 22 kg/m²以上では有意な変化が

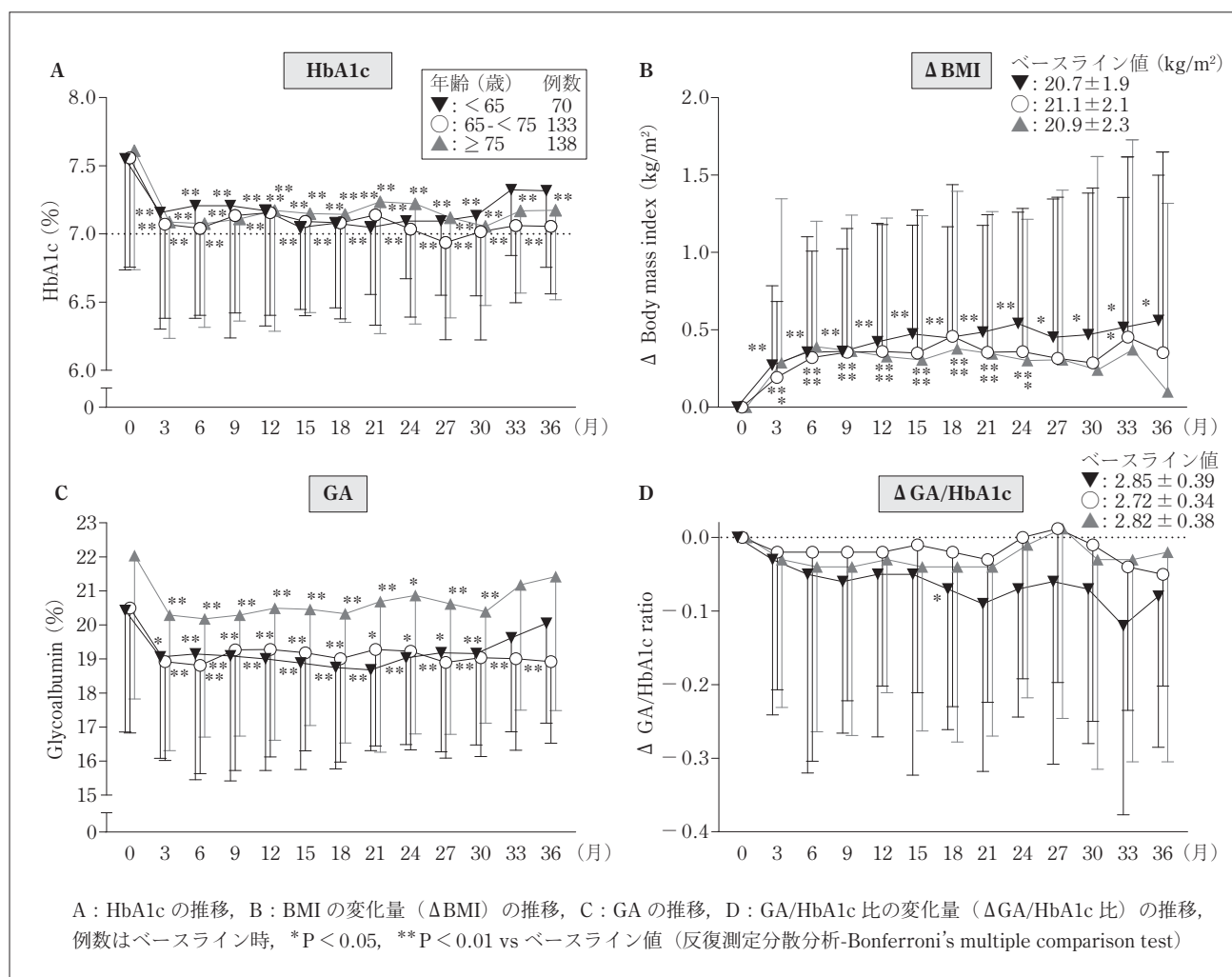


図5 ベースラインの年齢で層別したミチグリニド投与3年間の各パラメータの推移

みられなかった(図4B)。ΔGA/HbA1c比は、BMI層別にかかわらず、ミチグリニド投与後3年間でどちらも有意差はなかったが減少方向を示した(図4D)。

さらに、ミチグリニド投与患者をベースラインの年齢(65歳未満、65～75歳未満、75歳以上)で層別し、ミチグリニド投与後3年間のHbA1c、ΔBMI、GAおよびΔGA/HbA1c比の推移をそれぞれ図5A～5Dに示した。ベースラインHbA1cは年齢層別に影響はなかったが、ベースラインGAでは75歳以上の患者層が高値を示した。HbA1cおよびGAは年齢層別にかかわらず、ミチグリニド投与3カ月後からいずれも有意な減少を示し、その効力は3年間認められた(図5Aおよび5C)。ベースラインBMIは年齢層別に影響はなく、ΔBMIもミチグリニド投与3カ月後からいずれも有意な増加を示し、その効力は3年間認められた(図5B)。ΔGA/

HbA1c比は、年齢層別にかかわらず、ミチグリニド投与後3年間でいずれも減少方向を示した(図5D)。

5. ミチグリニド投与前および投与12カ月後のBMI別患者数の推移

ミチグリニド投与前のBMI別患者数は、BMI(kg/m²)の20未満:107例、20以上22未満:149例、22以上25未満:67例、25以上:18例であり、投与12カ月後の患者数は20未満:81例、20以上22未満:147例、22以上25未満:94例、25以上:19例と20kg/m²未満の患者数が減少し、22以上25kg/m²未満の患者数が増加したが、25kg/m²以上の患者数が増加することはなかった。

6. ミチグリニド投与後のBMI変化量(ΔBMI)との関連性

ミチグリニド投与12カ月後のΔBMIとベースラインのBMIまたは年齢との相関性を検討し、それ

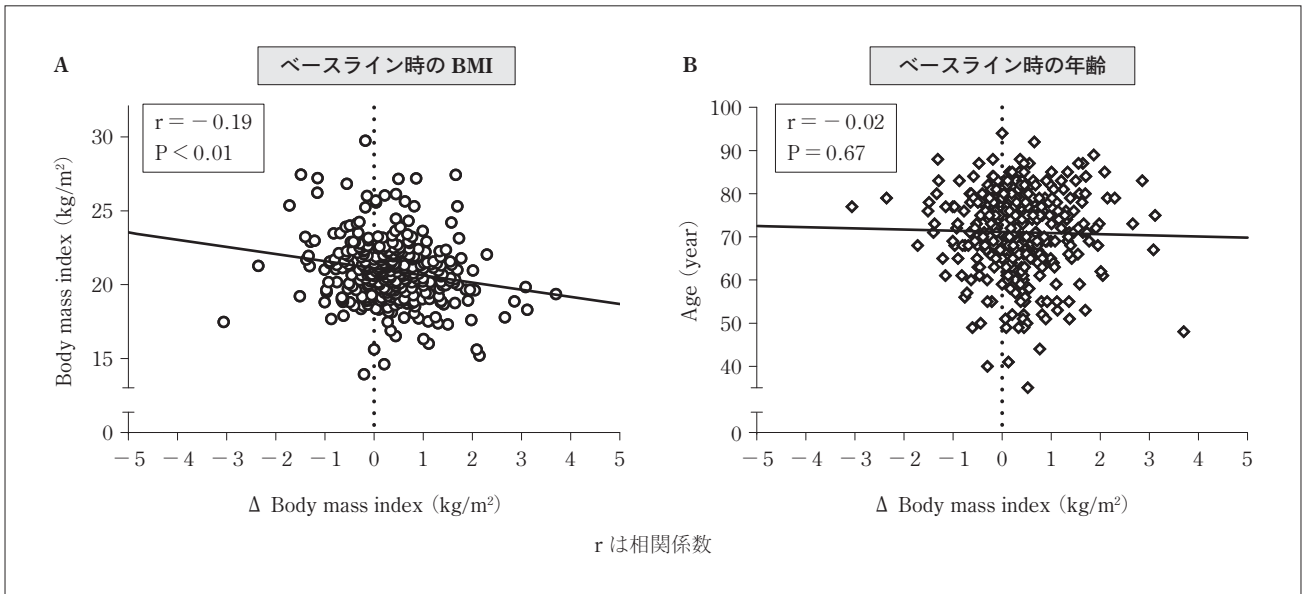


図6 ミチグリニド投与12カ月後のBMIの変化量(ΔBMI)とベースライン時のBMI(A)または年齢(B)との相関性

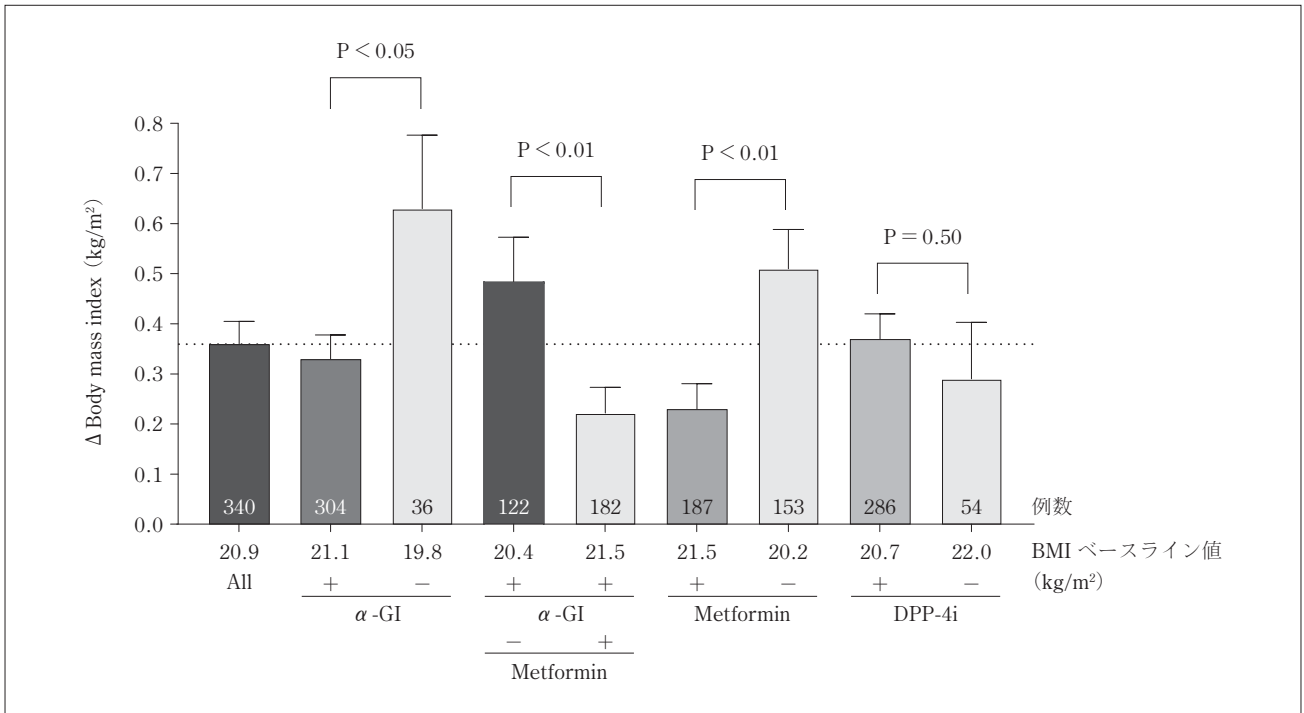


図7 ミチグリニド投与12カ月後のBMI増加(ΔBMI)に対する主な糖尿病治療薬併用時の影響

ぞれ図6Aおよび6Bに示した。ΔBMIとベースラインBMIとの間には弱い有意な負の相関($r = -0.19$, $P < 0.01$)が認められた(図6A)。一方、ΔBMIとベースライン年齢との間には有意な相関性($r = -0.02$, $P = 0.67$)はみられなかった(図6B)。

ミチグリニド投与12カ月後のBMI増加に対する主な糖尿病治療薬併用時の影響を検討し、図7に

示した。ミチグリニドはメトホルミンとの併用の有無でBMI増加の程度に有意差が認められ、併用無の方がΔBMIは高値を示した。また、ミチグリニドはα-GIとの併用の有無でΔBMIに有意差が認められ、併用無の方がΔBMIは高値を示した。しかしながら、メトホルミン併用患者187例中182例はα-GIも処方されていることから、ミチグリニドとα-GIの併用において、メトホルミンの有無を検

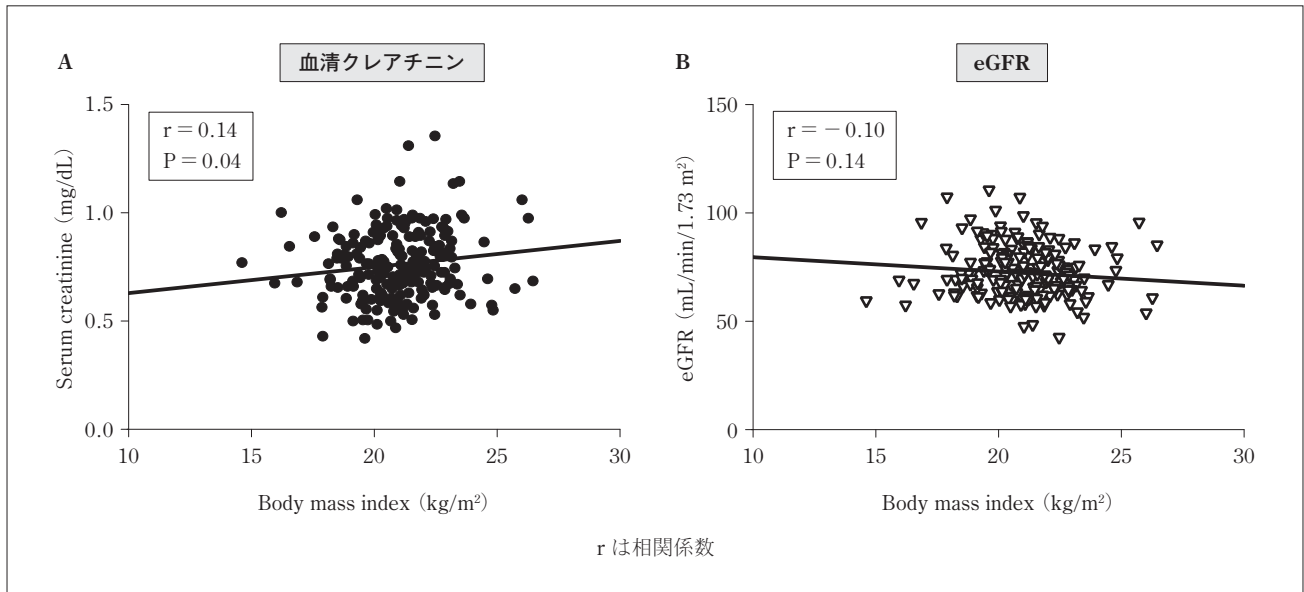


図8 ミチグリニド投与後のBMIと血清クレアチニン (A) またはeGFR (B) との相関性

討すると、メトホルミン併用無の方が Δ BMIは有意に高値を示した。一方、SU薬からミチグリニドへの切り替えは、投与12カ月後の Δ BMIが -0.16 ± 0.67 kg/m² (28例)と減少した。なお、ミチグリニドとDPP-4阻害薬、TZD、インスリン製剤、GLP-1RAまたはSGLT2阻害薬との併用の有無では、いずれもBMI増加に有意な差がみられなかった。

7. ミチグリニド投与後のBMI増加と筋肉量との関連性

ベースラインの推算糸球体濾過量 (eGFR) > 60 mL/min/1.73 m² の患者208例において、ミチグリニド投与後3～12カ月後の平均値により、BMIと血清クレアチニンまたはeGFRとの相関性を検討し、それぞれ図8Aおよび8Bに示した。ミチグリニド投与後の血清クレアチニンは、BMIと弱い有意な正の相関 ($r = 0.14$, $P < 0.05$) を示した (図8A)。一方、eGFRとBMIレベルとの間に有意な相関性 ($r = -0.10$, $P = 0.14$) はみられなかった (図8B)。

考 察

当院において、ミチグリニド使用の2型糖尿病患者数は年々増加し、その使用患者の特徴は高齢、HbA1c高値、およびBMI低値であった。本研究では、ミチグリニド投与後にHbA1cおよびGAの有意な減少、およびBMIの有意な増加が長期間観察

され、BMI増加はベースラインのBMI 22 kg/m²未満の痩せ型患者に認められた。これらの結果から、ミチグリニドは痩せ型高齢2型糖尿病患者の血糖および体重の管理に合理的な効果を示し、サルコペニアやフレイルを考慮した長期的な糖尿病管理に有用である可能性が示唆された。

当院の2型糖尿病患者への糖尿病治療薬の処方率において、グリニド薬 (ミチグリニド) は2021年には572例 (571例) に処方され、ここ最近で処方率が最も増加している薬剤である。その要因としては、主に痩せ型高齢2型糖尿病患者の治療として、血糖低下だけでなく、体重増加も期待した使用が多いためである。実際、ミチグリニドのBMI増加はベースラインのBMIに依存し、低値ほど増加した。「糖尿病治療ガイド2020-2021」²⁾では、高齢者のフレイル・サルコペニア対策のため、新たに「目標体重」の考え方が導入され、65歳以上の目標BMIは22～25 kg/m²とし、痩せ型患者では身体活動レベルより多めのカロリーを摂取できるようになった。本研究において、ミチグリニドは目標BMI未達の患者のBMIを適正方向に改善し、BMI 25 kg/m²以上の患者を増加させなかった。したがって、痩せ型高齢2型糖尿病患者では、ミチグリニドは血糖コントロールに加え、体重増加効果がサルコペニアやフレイル対策のための薬物療法としても有用である可能性が示唆された。

BMI増加が身体的機能向上に繋がっていること

は、サルコペニアやフレイル予防に重要である。しかしながら、日常診療下では身体的機能を定期的に測定することは難しく、本研究でもその関連パラメータは測定していなかった。そこで、筋肉量の一般的な指標である血清クレアチニン⁹⁾とBMIとの関連を検討した。血清クレアチニンは腎臓で排泄されるため腎機能の指標でもあり、腎機能低下でも血清クレアチニンは増加する¹⁰⁾。そのため、腎機能への影響を避けるために、正常の腎機能患者(eGFR > 60 mL/min/1.73 m²)を対象として検討した結果、ミチグリニド投与後のBMIレベルは血清クレアチニンと正の相関を示し、eGFRとは関連しなかった。このことは、ミチグリニドによるBMI増加が少なくとも筋肉量増加を伴っていると示唆された。ミチグリニドによる筋肉量増加が筋力あるいは身体能力の向上に繋がっているかは今後の興味深い課題である。

当院の2021年の2型糖尿病患者での処方率はメトホルミン(57.3%) > DPP-4阻害薬(37.0%)であるが、ミチグリニド投与患者の併用ではDPP-4阻害薬(81.2%) > メトホルミン(48.2%)の順であった。このことは、メトホルミンが糖尿病治療薬の中で体重増加を起こしにくいことを考慮したためである¹¹⁾。実際、ミチグリニドとメトホルミンとの併用は併用無と比較してBMI増加が有意に減少した。BMI 22 kg/m²以上では、メトホルミンとの併用が少なくともミチグリニドのBMI増加は22 kg/m²未満よりも低値を示したが、BMI 22 kg/m²以上の患者のメトホルミン処方率は77.6%と高かった。このように、BMI 22 kg/m²以上でミチグリニドのBMI変化に有意差がみられなかったことは、メトホルミンとの併用も1つの要因と考えられた。さらに、血糖非依存性のインスリン分泌系薬剤の体重増加はグリニド薬よりもSU薬の方が強力であることが知られている¹²⁾。本研究でも少数例ではあるが、SU薬からミチグリニドへの切り替えでは12カ月後のBMI変化が減少方向を示した。以上のことから、メトホルミンとの併用またはSU薬からの切り替えにおいて、ミチグリニドの体重増加効果は減弱する可能性のあることを考慮する必要がある。

高齢者の糖尿病患者においては、加齢に伴い体脂肪率が増加し、インスリン抵抗性が亢進している場合が多い。インスリン抵抗性は食後高血糖を生じる

が、特に痩せ型の高齢糖尿病患者ではインスリン初期分泌の低下をきたしている場合が多く、食後高血糖がさらに増強する。GA/HbA1c比は食後高血糖の簡易で有能なバイオマーカーであるが¹³⁾、本研究において、ミチグリニド投与3年間の観察によりGA/HbA1c比の一部に有意な減少がみられた。ミチグリニドによるGA/HbA1c比の減少はHbA1cやGAの減少と同様に、ベースラインのBMIや年齢に影響されなかった。したがって、ミチグリニドは2型糖尿病患者全般に食後高血糖を改善すると考えられた。また、GA/HbA1c比の増加は認知機能低下の有意な関連因子であると報告され¹⁴⁾、最近、GA/HbA1c比の増加は脳全体あるいは海馬の萎縮に関連していると久山町研究で示されている¹⁵⁾。本研究では明らかにできなかったが、GA/HbA1c比を改善するミチグリニドは、高齢糖尿病患者の認知機能に対しても保護効果が期待される。

ミチグリニドはベースラインの年齢およびBMIに関係なくHbA1cを減少させ、いずれの条件でも平均HbA1cは7%付近に収束する推移を示した。低血糖を起こしやすい糖尿病治療薬として、インスリン製剤、SU薬およびグリニド薬が知られている。本研究では低血糖発生頻度を評価しなかったが、ベースラインのHbA1cが6.5%未満の患者数は3.8%と少数例であった。さらにミチグリニド投与12カ月後のHbA1cの低下効果はベースラインのHbA1cと負の相関を示したことから、低血糖発症リスクは比較的低い状況にあると考えられた。

ま と め

当院において、2型糖尿病患者では、年齢が高くなるほどBMI 25 kg/m²の割合が減少し、BMI 22 kg/m²未満の割合が増加した⁸⁾。このことは、わが国における共通の現象であり、痩せ型高齢患者の糖尿病管理はより重要な課題の1つである。血糖管理については、近年様々な新規機序の糖尿病治療薬やそれらの配合剤が登場し、また持続血糖測定器が改良され、最適な血糖管理をめざした治療方針が可能となってきた。一方で、体重管理においては、体重減少効果のある糖尿病治療薬はあるものの、サルコペニア、フレイルに対する有効な薬剤はない。

本研究では、ミチグリニドの適度な血糖低下効果と体重増加作用に着目し、痩せ型で高齢の2型糖尿

病患者への糖尿病治療を実施した。その結果、ミチグリニドの治療は、血糖改善効果だけでなく、体重増加効果も示し、BMI 22 kg/m² 以上ではミチグリニドの体重に有意な変化はなかった。本研究成績から、サルコペニア・フレイルが懸念される痩せ型高齢2型糖尿病患者において、ミチグリニドは合理的な糖尿病治療を提供する有望な治療薬となる可能性が初めて示された。

利益相反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業として、キッセイ薬品より講演料提供を受けた。

謝辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文献

- 1) 総務省：統計トピックス No.129 (人口推計, 2021年9月15日現在)。
- 2) 日本糖尿病学会 編：糖尿病治療ガイド 2020-2021. 文光堂, 東京, 2020.
- 3) Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; **12**: 1057-1072.
- 4) Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 1471-1479.
- 5) Nakanishi S, Iwamoto M, Shinohara H, et al. Significance of body mass index for diagnosing sarcopenia is equivalent to slow gait speed in Japanese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study using outpatient clinical data. *J Diabetes Investig*. 2021; **12**: 417-424.
- 6) Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; **9**: 88.
- 7) 遅野井健, 斎藤三代子, 道口佐多子, 他: 2型糖尿病患者における日常診療下でのグリニド薬の2008年から2019年までの患者プロファイルおよびミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合錠(グルベス®配合錠)の薬効プロファイルの検討. *診療と新薬*. 2020; **57**: 229-238.
- 8) 遅野井健, 斎藤三代子, 国府田尚矢, 他: 当院の2型糖尿病患者における2020年の患者プロファイルに関する検討. *診療と新薬*. 2021; **58**: 361-372.
- 9) Andrews R, Greenhaff P, Curtis S, et al. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1998; **19**: 617-622.
- 10) Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988; **39**: 465-490.
- 11) Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2008; **32**: 61-72.
- 12) Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010; **303**: 1410-1418.
- 13) Lee EY, Lee BW, Kim D, et al. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2011; **48**: 167-172.
- 14) Kinoshita T, Shimoda M, Sanada J, et al. Association of GA/HbA1c ratio and cognitive impairment in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2016; **30**: 1452-1455.
- 15) Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, et al. Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2020; **20**: 59-65.