

主論文の要旨

**Clinical Effect of Addition of Beraprost Sodium to  
Pioglitazone Treatment on the Blood Glucose Levels in  
Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

（ ピオグリタゾン投与中の2型糖尿病患者における  
ベラプロストナトリウム追加投与による血糖値改善効果 ）

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻  
健康増進医学講座 健康スポーツ医学分野

（指導：押田 芳治 教授）

陈 塔娜

## 【緒言】

近年、我が国ではライフスタイルの欧米化により 2 型糖尿病患者数は増加の一途をたどっている。2 型糖尿病の発症要因にはインスリン分泌不全とインスリン抵抗性があり、インスリン抵抗性が心血管疾患や閉塞性動脈硬化症 (ASO) に代表される動脈硬化性疾患と密接な関連があると考えられている。現在、日本ではインスリン抵抗性改善薬としてチアゾリジン系薬のピオグリタゾンが広く用いられている。一方、ベラプロストナトリウムは、生体内物質であるプロスタグランジン I<sub>2</sub> の誘導体制剤であり、強力な抗血小板作用や血管拡張作用を有するため、動脈硬化性疾患である閉塞性動脈硬化症 (ASO) や肺高血圧症の治療薬として使用されている。最近、ベラプロストナトリウムは肥満ラットにおける血糖、インスリン、中性脂肪と総コレステロールを下げ、PPAR $\gamma$  mRNA の発現によって、高脂肪食肥満マウスにおける耐糖能や血清 TNF $\cdot\alpha$  を改善するという報告がなされた。Kubota らは肥満糖尿病モデルマウスの研究で、肥満に伴う筋肉での糖取り込み低下に対し、ベラプロストナトリウムが内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) 活性化による血管拡張作用を介して糖取り込みを改善することを明らかにした。また、ピオグリタゾンはラットにおける COX-2 発現を引き起こしてプロスタサイクリン産生を増加するという報告もみられ、ピオグリタゾンとベラプロストナトリウムは糖尿病動物モデルにおいて相似した作用があると考えられる。しかし、ヒトにおける両者の併用した検討、特に ASO 合併 2 型糖尿病患者における血糖と血清脂質の変化についての研究は皆無である。そこで、本研究では、両者の併用による ASO 合併 2 型糖尿病患者の血糖と血清脂質における臨床効果を後ろ向き解析で検証した。

## 【対象及び方法】

ASO 合併 2 型糖尿病患者で、その ASO の加療目的にベラプロストナトリウム 120 $\mu$ g/日を追加投与していた 28 例を対象に、糖尿病の治療に①ピオグリタゾン 30mg/日を使用していた群 (ピオグリタゾン併用群)、と②ピオグリタゾンを使用していなかった群 (ピオグリタゾン非併用群) に分類し、ベラプロストナトリウム追加投与前後の体重、Body Mass Index (BMI)、空腹時の HbA1c と血清脂質の変化について解析を行った。追加投与期間は平均 6.4 $\pm$ 2.6 ケ月であった。なお、ピオグリタゾン使用の有無以外の治療背景は食事療法や運動療法も含め 2 群とも同様であり、インスリン使用例は対象から除外した。

## 【結果】

結果を Table 1、Fig.1 に示した。ベラプロストナトリウム追加投与後、ピオグリタゾン非併用群における体重と BMI の有意な低下が見られたが、ピオグリタゾン併用群では有意な変化が見られなかった。血糖値においては、ピオグリタゾン併用群とピオグリタゾン非併用群の両者とも有意差が見られなかった。HbA1c においては、ピオグリタゾン非併用群で有意差が見られなかったが、ピオグリタゾン併用群で、ベラ

ロストナトリウム追加投与後  $6.7 \pm 0.5\%$  から  $6.2 \pm 0.4\%$  まで有意に低下した。血清脂質の変化においては、ピオグリタゾン非併用群で、総コレステロールと中性脂肪が有意に低下し、HDL コレステロールと LDL コレステロールに有意な変化が見られなかった。ピオグリタゾン併用群では、血清脂質に有意な変化が見られなかった。

### 【考察】

ピオグリタゾン併用群では、ベラプロストナトリウムの追加投与によって HbA1c が有意に低下した。HbA1c 低下の要因は明らかではないが、ベラプロストナトリウムの血管拡張作用に、ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用が相乗的に働いた可能性がある。一方、ピオグリタゾン非併用群においては、HbA1c の改善が認められなかった。これは、ベラプロストナトリウム追加投与前の HbA1c が平均  $6.9\%$  と比較的控制されていたことによると考えられる。実際、本検討においても HbA1c が  $6.9\%$  以上の群においては、症例が少なく有意差こそ認められなかったものの、ピオグリタゾン非併用群の HbA1c は  $8.8 \pm 1.8$  から  $7.8 \pm 1.3\%$  と  $1.0\%$  程度低下していた。したがって、血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者においては、ピオグリタゾンを併用しないベラプロストナトリウムの追加投与であっても血糖値低下に対して有効な可能性がある。本研究では、HbA1c が低下したにも関わらず低血糖症状の発現は 1 例もなかった。Kubota らは、ベラプロストナトリウムは、毛細血管の拡張によりインスリン移行効果による骨格筋への糖取り込みを増加させるが、骨格筋自体の糖取り込み障害は完全には消失しなかったと報告している。このようなベラプロストナトリウム特有の作用が、低血糖を生じない理由の 1 つであると推察される。体重と BMI においては、ピオグリタゾン非併用群では有意な減少が見られたが、ピオグリタゾン併用群では変化が見られなかった。両群とも食事療法や運動療法を行っており、ピオグリタゾンには体重増加作用があり、体重減少が相殺された可能性もと考えられた。血清脂質は、ピオグリタゾン非併用群でのみ総コレステロールと中性脂肪が有意に低下した。ベラプロストナトリウムの血清脂質改善効果は報告されており、過去の知見と一致した結果であった。ピオグリタゾン併用群では変化が見られなかったが、これは投与前値がピオグリタゾン非併用群より低値であったためと考えられる。

### 【結論】

ピオグリタゾン使用中の患者におけるベラプロストナトリウムの追加投与が 2 型糖尿病治療の新たな選択肢の 1 つになりうる可能性が示唆された。