慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	グルココルチコイド誘発性糖尿病に対する薬物治療の洗練化と発症予測因子の検討
Sub Title	Optimization of the treatment and investigation of predictors for the glucocorticoid-induced diabetes
Author	地引, 綾 (中島, 綾)(Jibiki (Nakajima), Aya)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	グルココルチコイド誘発性糖尿病 (GCDM) に対する処方実態調査の結果、GCDMの特徴である食後の血糖上昇の抑制を目的とした薬剤が選択される傾向がみられた。インスリンが処方された患者群では処方されなかった患者群と比べGC投与前から2型糖尿病を合併している患者の割合が有意に高く、GC投与前の血糖の状態が治療薬の選択に影響する可能性が示唆された。また、GC投与患者の11β-HSD1活性測定を行うためにLC-MS/MSを用いた尿中ステロイド濃度測定の条件検討を行った。今後、高用量GCを投与予定の膠原病患者について、GC投与前後の11β-HSD1活性の変化と血糖値の変化の関連について検討する予定である。 We analyzed prescriptions for glucocorticoid (GC) -induced diabetes mellitus (GCDM) and found that drugs tended to be selected for the purpose of suppressing postprandial blood glucose elevation, which is a characteristic of GCDM. Among patients with GCDM, the percentages of patients who were not prescribed insulin was significantly higher in patients with normal blood glucose status than in patients with type 2 diabetes; thus, blood glucose status before GC administration may influence the selection of therapeutic agents. We also examined the conditions for urinary steroid concentration measurement using LC-MS/MS to calculate 11β-HSD1 activity in GC-treated patients. We plan to investigate the relationship between changes in 11β-HSD1 activity and blood glucose levels before and after GC administration in patients with rheumatic disease who are scheduled to receive a high dose of GC.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2018～2019 課題番号：18K14956 研究分野：医療薬学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K14956seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月 １１ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2019
課題番号：１８Ｋ１４９５６

研究課題名（和文）グルココルチコイド誘発性糖尿病に対する薬物治療の洗練化と発症予測因子の検討

研究課題名（英文）Optimization of the treatment and investigation of predictors for the glucocorticoid-induced diabetes

研究代表者

地引　綾（中島綾）（JIBIKI (NAKAJIMA), AYA）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・助教

研究者番号：００７４６２２４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,100,000円

研究成果の概要（和文）：グルココルチコイド誘発性糖尿病（GCDM）に対する処方実態調査の結果、GCDMの特徴である食後の血糖上昇の抑制を目的とした薬剤が選択される傾向がみられた。インスリンが処方された患者群では処方されなかった患者群と比べGC投与前から2型糖尿病を合併している患者の割合が有意に高く、GC投与前の血糖の状態が治療薬の選択に影響する可能性が示唆された。また、GC投与患者の11β-HSD1活性測定を行うためにLC-MS/MSを用いた尿中ステロイド濃度測定の条件検討を行った。今後、高用量GCを投与予定の膠原病患者について、GC投与前後の11β-HSD1活性の変化と血糖値の変化の関連について検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
現在GCDMの治療ガイドラインは策定されておらず、昼から夜にかけて血糖値が上昇する特徴を持つGCDMにおける最適な薬剤選択方法は確立していない。新たな糖尿病用薬が次々と開発されている現状で、GCDMに対してより効果的な薬剤を選択するための情報を収集することは非常に重要である。また臨床現場では、GC投与患者に対し医師が自己血糖測定値等を確認し、GCDMの治療の要否を判断しているが、その対応が後手に回ることも少なくない。GCDMの予測因子が明らかになり、治療の要否を決める際の基準となれば、治療の計画・実行を主導する医師の迅速な判断の一助となり、GCによる治療を受ける患者にとって非常に有益である。

研究成果の概要（英文）：We analyzed prescriptions for glucocorticoid (GC)-induced diabetes mellitus (GCDM) and found that drugs tended to be selected for the purpose of suppressing postprandial blood glucose elevation, which is a characteristic of GCDM. Among patients with GCDM, the percentages of patients who were not prescribed insulin was significantly higher in patients with normal blood glucose status than in patients with type 2 diabetes; thus, blood glucose status before GC administration may influence the selection of therapeutic agents.
We also examined the conditions for urinary steroid concentration measurement using LC-MS/MS to calculate 11β-HSD1 activity in GC-treated patients. We plan to investigate the relationship between changes in 11β-HSD1 activity and blood glucose levels before and after GC administration in patients with rheumatic disease who are scheduled to receive a high dose of GC.

研究分野：医療薬学

キーワード：グルココルチコイド誘発性糖尿病　ステロイド性糖尿病

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

グルココルチコイド（GC）は、膠原病をはじめ多くの疾患の薬物治療において多く使用されている。長期にわたって使用される場合、高血糖、脂質異常症などの GC 誘発性副作用の発現頻度が高いことが知られており、現疾患の治療以上に副作用対策に苦慮する症例も多い。また、長期 GC 投与により、内臓脂肪増加、インスリン抵抗性の増大と関連して脂質代謝異常が現れ、心血管イベントの発症リスクが高まることが知られている。このため副作用の発症を予測することや発症を早期に発見することは重要であり、原疾患の治療の成否を左右することもある。

GC 誘発性糖尿病（GCDM）の特徴としては、早期では食後高血糖を呈するのみで、かつ HbA1c 値が正常の場合が多く、早朝に空腹時採血をすることの多い入院中および外来診療では早期発見が困難であることが問題となっている。薬物治療に関しては、現在は GCDM についてのガイドラインは策定されておらず、入院中に高用量 GC が投与される期間は、血糖測定に基づくインスリン投与が行われている。GC を漸減しても改善されない場合には通常の糖尿病と同様に経口血糖降下薬あるいはインスリン皮下注射等の薬物治療が行われているが、昼から夜にかけて血糖値が上昇する特徴を持つ GCDM における最適な薬剤選択方法は確立していない。特に近年、DPP-4 阻害薬や SGLT-2 阻害薬、インクレチン関連薬などの新規糖尿病治療薬が開発され、糖尿病治療に用いられるようになったが、GCDM の治療にどの程度適しているかの検討はなされていない。

臨床現場では、GC 投与患者に対し医師が自己血糖測定値等を確認し、GCDM の治療の要否を判断しているが、その対応が後手に回ることも少なくない。また、低用量の GC でも耐糖能異常や肥満を生じる症例が存在する一方で、高用量 GC でも代謝異常を呈さない症例が存在するなど個人差があるため、発症を予測できる臨床指標や治療薬の投与開始基準の策定が必要であると考えられる。

２．研究の目的

GCDM に対する薬物治療ガイドラインとなりうる情報を獲得・発信することにより薬物治療の洗練化を図ることおよび GCDM の発症予測あるいは早期発見のための指標となるマーカーを探索し GCDM 発症の個人差の解明につなげていくことである。

３．研究の方法

(1) GCDM に対する薬物治療の有効性を検討した先行研究論文調査

PubMed、Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)および医学中央雑誌（医中誌）の電子データベースを使用し、GCDM に対する薬物治療の有効性を評価している臨床研究論文を収集した。検索年は 2018 年 2 月 28 日までとした。論文収集後の調査内容は、GCDM の治療薬、有効性評価指標、血糖改善効果とした。

(2) 慶義塾大学病院のリウマチ・膠原病内科における GCDM に対する治療薬の処方実態調査

2012 年 1 月 1 日から 2018 年 3 月 2 日までの間に、膠原病の治療のために慶應義塾大学病院リウマチ・膠原病内科を受診し、GC の内服あるいは注射を受けた後に GCDM と診断され糖尿病用剤が処方された患者を対象とし、診療録（電子カルテ）を用いて主病名、GC の処方歴、糖尿病用剤の処方歴、GC 以外に高血糖を起こしうる薬剤の使用歴、血糖関連臨床検査値｛随時血糖値（外来)、食前血糖値（入院)、就寝前血糖値（入院)、HbA1c 値、グリコアルブミン値、血中Cペプチド値、尿糖定性｝および eGFR 値の収集を行った。調査対象患者について、患者背景、高用量 GC 投与開始後の血糖推移、GCDM に対し最初に選択された治療薬の処方傾向、GCDM 治療期間におけるインスリン開始／離脱状況を評価した。

本研究は慶應義塾大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

(3) 大規模データベースにおける GCDM に対する治療薬の処方実態調査

メディカル・データ・ビジョン株式会社より診療情報データベースを購入した。2012 年 1 月～2019 年 8 月の期間に膠原病と診断され、中等量（7.5 mg/日）以上の GC の投与が開始された後に「ステロイド糖尿病」と診断され、かつ GC 投与前の臨床検査値を有する患者を抽出し、主病名、GC の処方歴、糖尿病用剤の処方歴、HbA1c 値および eGFR 値の収集を行った。調査対象患者について、患者背景、GCDM に対し最初に選択された治療薬の処方傾向、GCDM 治療期間におけるインスリン開始／離脱状況を評価した。

本研究は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の承認を得て行った。

(4) 膠原病患者における GCDM の発症予測因子の検討

慶應義塾大学病院リウマチ・膠原病内科に入院し、高用量 GC 投与予定の膠原病患者を対象とし、GC 投与前後の尿検体を収集するとともに、治療経過や臨床検査値等の診療情報を診療録（電子カルテ）から収集する。尿検体は個人を特定できないようにした上で本学薬学部に移送し、LC-MS/MS を用いて cortisol、cortisone、tetrahydrocortisol、tetrahydrocortisone および allo-tetrahydrocortisol の濃度を測定する。IS には cortisol-D4 を用いる。得られたステロイド濃度より 11β-HSD1 活性を算出し、患者の高用量 GC 投与前後の 11β-HSD1 活性の推移と血糖値の推移との関連を検討する。本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会および薬学部人を対象と

する研究倫理委員会の承認を得て実施する。

４．研究成果

(1) GCDM に対する薬物治療の有効性を検討した先行研究論文調査

GCDM に対する治療薬の有効性を検討した論文は 16 報のみであった（表 1）。ランダム化比較試験はインスリンによる治療 4 報のみであり、経口糖尿病用剤の有効性についての検討は症例報告が多くを占めていたことから、経口糖尿病用剤においてエビデンスの高い報告が少ないことが示された。血糖依存的な作用を示す DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬および SGLT-2 阻害薬などの新規作用機序の糖尿病用剤に関する報告は 5 報であった。今後多くの臨床試験が行われることにより、経験的ではなくエビデンスに基づく治療が行われることが望まれる。

表 1　GCDM に対する有効性を検討した論文

薬剤	論文数
インスリン	7
DPP-4阻害薬	3
チアゾリジン薬	2
SU剤	2
GLP-1受容体作動薬	1
α-グルコシダーゼ阻害薬	1
ビグアナイド薬	1
速効型インスリン分泌促進薬	1
SGLT2阻害薬	1

有効性評価指標については、HbA1c および平均血糖値が最も多く用いられ（各 8 報）、次に食後血糖値（6 報）であった。HbA1c は過去 2 か月間の平均血糖値を反映する指標であり、血糖値の日内変動が大きい GCDM に対する薬物治療の効果を評価するのに最も適している指標とは言えない。入院中の自己血糖測定結果や血糖値の変動をより敏感に捉えるグリコアルブミン、1,5-AG 等の評価指標も含めた有用性の検討が必要であると考えられた。

(2) 慶應義塾大学病院リウマチ・膠原病内科における GCDM に対する治療薬の処方実態調査

調査対象患者は 84 名（男性 37 名、女性 47 名、平均年齢 72.2±11.1 歳）であった。使用されていた GC の種類は、注射剤ではメチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンであり、経口剤ではプレドニゾロン（PSL）、ベタメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾンであった。経口 GC 最大用量（全て PSL 量）の平均は 41.5±19.4 mg/日であった。GC 投与前の血糖の状態は、2 型糖尿病が 20 名（23.8%）、耐糖能異常が 13 名（15.5%）、正常が 18 名（21.4%）、不明が 33 名（39.3%）であった。

GCDM に対し最初に処方された薬剤（第一選択治療薬）を種類別に分類した（図 1）。DPP-4 阻害薬を処方された患者が 16 名（19.0%）と最も多く、次いでα-グルコシダーゼ阻害薬（8 名、9.5%）、DPP-4 阻害薬とα-グルコシダーゼ阻害薬の組合せ（6 名、7.1%）、速効型インスリン分泌促進薬（5 名、6.0%）が多く処方されており、GCDM の特徴である食後の血糖上昇の抑制を目的とした薬剤が選択される傾向があると考えられた。インスリンとしては、超速効型インスリン（4 名）、速効型インスリン（4 名）、中間型インスリン（3 名）の順に多く処方されていた。また、単剤から開始された患者は 42 名（50.0%）であり、2 剤が 27 名（32.1%）、3 剤以上は 15 名（17.9%）であった。

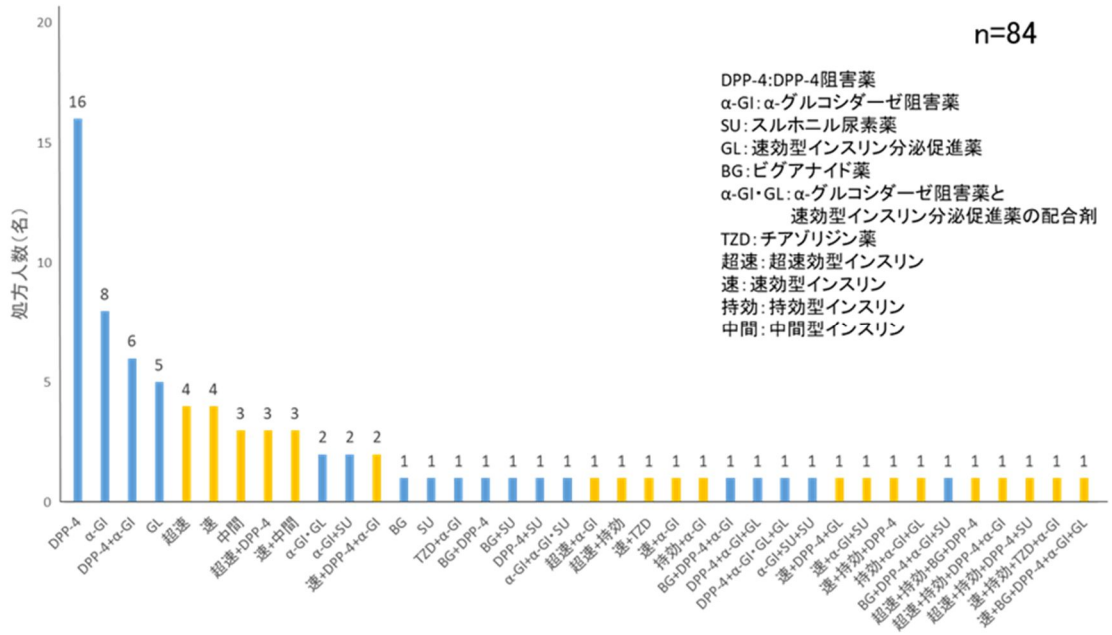
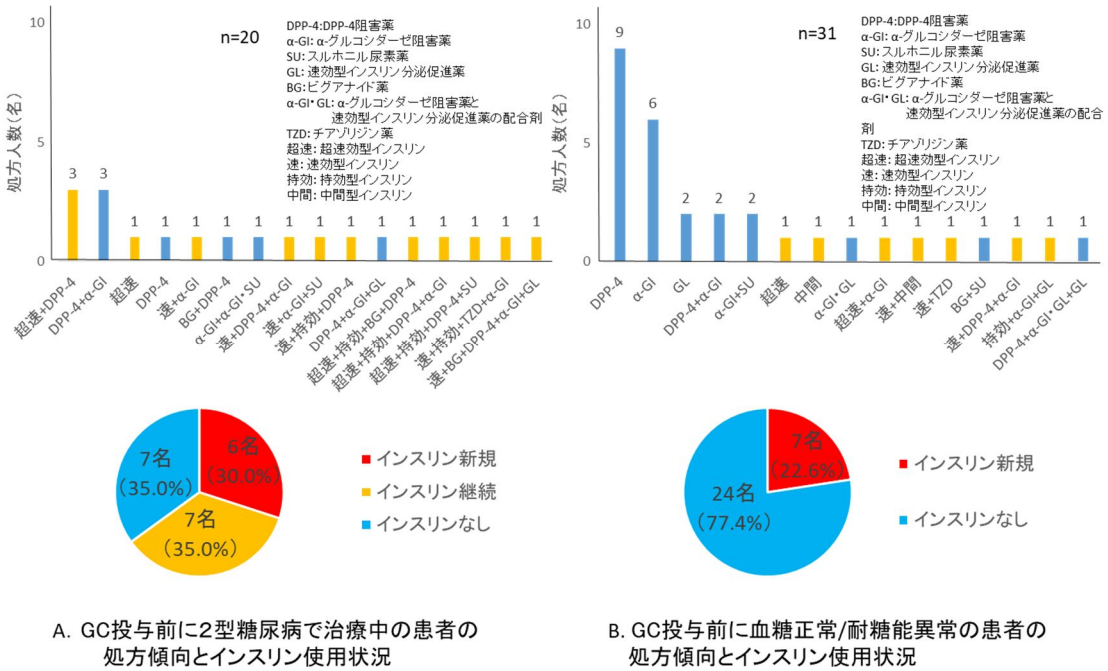


図 1　GCDM 患者 84 名に対する第一選択治療薬の組合せ

次に、GC 投与前の血糖状態の違いによる第一選択治療薬処方傾向およびインスリンの使用状況の違いを調べた（図 2）。GC 投与前に 2 型糖尿病で治療中の患者 20 名の第一選択治療薬は、超速効型インスリンと DPP-4 阻害薬の組合せが 3 名（15.0%）、DPP-4 阻害薬とα-グルコシダーゼ阻害薬の組合せが 3 名（15.0%）、超速効型インスリンが 1 名（5.0%）、DPP-4 阻害薬が 1 名（5.0%）であり、第一選択治療薬としてインスリンを新規開始した患者が 6 名（30.0%）、2 型糖尿病のために使用していたインスリンを継続した患者が 7 名（35.0%）であった（図 2A）。一方、血糖正常／耐糖能異常の患者 31 名の第一選択治療薬は、DPP-4 阻害薬が 9 名（29.0%）、α-グルコシダーゼ阻害薬が 6 名（19.4%）、速効型インスリン分泌促進薬が 2 名（6.5%）と、上位 5 つとも経口薬であった。また第一選択治療薬としてインスリンを使用した患者は 7 名（22.6%）であり（図 2B）、GC 投与前に 2 型糖尿病で治療中の患者は血糖正常／耐糖能異常患者と比較して第一選択治療薬としてインスリンを選択された割合が有意に高かった。



A. GC投与前に2型糖尿病で治療中の患者の処方傾向とインスリン使用状況

B. GC投与前に血糖正常/耐糖能異常の患者の処方傾向とインスリン使用状況

図 2　GC 投与前の血糖状態の違いによる第一選択治療薬の処方傾向の違い

第一選択としてのインスリン選択に影響を及ぼす患者背景因子の検討をしたところ、GC 投与前の血糖の状態（2 型糖尿病群、血糖正常／耐糖能異常群）のいずれにおいても、インスリン処方あり群となし群の間で患者背景因子（年齢、最大経口 GC 投与量、高血糖誘発薬併用の有無、糖尿病治療薬開始前の血糖値、腎機能）に有意な違いは認められなかった。

GCDM 治療期間における新規インスリン開始の有無について調査したところ、GCDM 発症後新規にインスリンを開始した患者は 84 名中 29 名（34.5%）であり、そのうち、GCDM 治療期間にインスリンを離脱できた患者は 19 名（65.5%）、離脱できず継続していた患者は 10 名（34.5%）であった。インスリン離脱の可否と GCDM 投与前の血糖の状態、最大経口 GC 投与量、高血糖誘発薬の併用有無、糖尿病治療薬開始直前の血糖値・腎機能などの患者背景因子との関連についても検討したが、インスリンの離脱群、継続群の間でこれらの患者背景には有意な関連は認められなかった。

(3) 大規模データベースにおける GCDM に対する治療薬の処方実態調査

調査対象患者は 238 名（男性 111 名、女性 127 名、平均年齢 67.3±12.7 歳）であった。GC 投与前の血糖の状態は、2 型糖尿病が 66 名（27.7%）、正常が 172 名（72.3%）であった。GCDM に対し最初に選択された治療薬は、速効型インスリンが 84 名（35.3%）と最も多く、次いで DPP-4 阻害薬が 57 名（23.9%）、超速効型インスリンが 18 名（7.6%）、α-グルコシダーゼ阻害薬 17 名（7.1%）であった。単剤から開始された患者が 211 名（88.7%）と多く見られた。今後、これらの処方薬選択が個々の患者にとって有用であったかどうかを調査し、どのような患者にどのような薬剤が適しているかを明らかにしたいと考えている。

治療の第一選択としてインスリン製剤を含む薬剤が処方された患者は 120 名、経口薬のみが処方された患者は 118 名であった。インスリン製剤を含む薬剤が処方された患者 120 名のうち、GC の漸減に伴いインスリンを離脱できた患者は 84 名（70.0%）、離脱困難であった患者は 36 名（30.0%）であった。インスリン製剤の処方あり群となし群の間で患者背景因子（年齢、身長、体重、糖尿病治療薬開始前の血糖状態、HbA1c 値および eGFR 値）を比較したが、2 群間で有意な違いは認められなかった。また、今回の大規模データベース調査においてもインスリン離脱困難例が約 3 割いることがわかったが、インスリン離脱の可否と年齢、身長、体重、糖尿

病治療薬開始前の血糖状態、HbA1c 値および eGFR 値には有意な関連は認められなかった。皮下注射であるインスリンの投与は患者への負担が大きく、特に高齢者では新たに投与手技を獲得することは大きな負担となり患者の QOL を低下させる一因となると考えられる。そのため、今後も引き続き検討を行い、インスリン離脱困難の要因の解明やより良いインスリンの投与方法の提案につなげていきたいと考えている。

(4) 膠原病患者における GCDM の発症予測因子の検討

現在薬学部において、LC-MS/MS を用いた尿中 cortisol、cortisone、tetrahydrocortisol、tetrahydrocortisone および allo-tetrahydrocortisol 濃度測定の条件検討を行っているところである。今後、入院下で高用量 GC を投与予定の膠原病患者に対し、投与前、漸減時の尿中 11β-HSD1 活性を測定すると同時に患者の自己血糖測定値等を収集し、GC 投与前後の 11β-HSD1 活性の変化と血糖値の変化の関連について検討したいと考えている。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 宮植千尋、地引 綾、櫻井洋臣、別府紀子、望月眞弓、中村智徳
２．発表標題 膠原病患者におけるグルココルチコイド誘発性糖尿病に対する血糖降下薬の有用性評価に向けた処方実態調査
３．学会等名 日本薬学会第139年会
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考