

## 9. 2型糖尿病早期における リラグルチドの有用性— 患者満足度調査も含めて—

獨協医科大学内科学（内分泌代謝）

二井谷 舞, 鈴木國弘, 柳 一徳, 城島輝雄,  
飯嶋寿江, 川越宣明, 麻生好正, 笠井貴久男

【目的】糖尿病の初期治療として経口糖尿病薬が第一選択薬として使用されることが多い。GLP-1アナログであるリラグルチド（ビクトーザ®）は、患者様のライフスタイルに合わせた時間での1日1回の自己注射で、外来でも容易な導入が可能である。GLP-1アナログは有効な多くの膝外作用を持ち合わせており、糖尿病において心血管機能に及ぼす効果は治療戦略上大変重要である。そこで今回、糖尿病初期治療においてリラグルチドの効果と有用性の検討を行った。

【方法】獨協医科大学病院やその関連病院受診した未治療、もしくは半年以上の治療自己中断歴のある2型糖尿病患者22名で、患者同意のもとリラグルチド投与を開始した。投与開始時と投与後4～6ヶ月後で採血、尿検査、体重（体脂肪測定）、血管内皮機能（%FMD）測定を行った。患者満足度調査に関しては、The Diabetes Medication Satisfaction Questionを使用し、外来通院中の2型糖尿病患者を①リラグルチド治療群（n=30）、②経口糖尿病薬（単剤治療群 n=15）、③経口糖尿病薬（多種併用群 n=18）、④インスリン治療群（n=33）に分類しアンケート調査を行った。

【結果】リラグルチド投与前後で、明らかな血糖、血圧、%FMD、また高感度CRPの有意な改善を認めた。体重減少作用は-4.5kgであり、体脂肪量の減少が認められたが、骨格筋量は不変であった。これは糖尿病患者の体重管理に極めて重要な作用と考えられた。また、リラグルチドによる加療は、経口糖尿病薬による治療と患者負担に変化はなく、インスリン加療よりも患者負担は軽いものであることが明らかとなった。

【結論】リラグルチドは、早期の糖尿病治療上非常に合目的であり、血糖コントロール、血圧・脂質改善、心血管疾患の予防にも寄与すると考えられた。

## 10. Dahl食塩感受性高血圧ラットモデルでのRho-kinase阻害薬とp38MAPK阻害薬の併用による心血管リモデリングにおける心保護効果

獨協医科大学内科学（循環器）

武島 宏, 小林直彦, 小口 渉, 石川まゆ子,  
杉山史弘, 石光俊彦

【目的】高血圧性心肥大を伴うDahl食塩感受性高血圧ラット（DSラット）モデルを用いて、Rho-kinase阻害薬であるfasudilおよびp38MAPK阻害薬であるFR167653を併用投与し、心血管リモデリングや炎症、酸化ストレスに対する影響を検討した。

【方法】DSラットに6週齢より高食塩食を投与し、心肥大モデルを作製した。高食塩食単独投与群（DSVH-V群）、fasudil投与群（DSVH-RK群）、FR167653投与群（DSVH-FR群）、fasudil及びFR167653併用群（DSVH-RK+FR群）とした。Dahl食塩抵抗性ラットの高食塩食単独投与群を対照群（DR-C群）とした。11週齢の心肥大期にMasson's trichrome染色にて微小冠血管評価を行った。Western blot法を用いてp38MAPKリン酸化活性、MYPT-1リン酸化活性や、酸化ストレスとしてNAD(P)H oxidase発現、炎症マーカーとしてTNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /MCP-1、線維化因子としてprocollagen type I/III/fibronectin発現を評価した。また、活性酸素種の評価として、スーパーオキシドアニオンの組織学的検出を行った。

【結果】procollagen type I/III/fibronectin発現、NAD(P)H oxidase発現やTNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /MCP-1発現、スーパーオキシドアニオンはDR-C群に比べ、DSVH-V群で有意に亢進したが、fasudilおよびFR167653投与により有意に抑制され、併用投与ではさらなる抑制を認めた。DSVH-V群におけるp38MAPKおよびMYPT-1リン酸化活性は、DR-C群に比べ有意に亢進し、fasudil投与によりこれらは抑制され、FR167653ではp38MAPKリン酸化活性のみ抑制され、併用によりともに抑制された。

【結論】今回の研究で心肥大を伴うDahlラットモデルにおいて、心血管リモデリング、炎症および酸化ストレスに対し、fasudilとFR167653の併用治療は有効な効果を認め、これらの心保護効果の機序として、Rho-kinaseやp38MAPK経路が関与している可能性が示唆された。