SHORT COMMUNICATION

健康人血糖の治験への Inclusion Criteria に関する一考察

由良明彦^{*1,*2,*3} 宇高結子^{*1} 小口勝司^{*1}

(受付: 2000 年 10 月 17 日)

Consideration of Plasma Glucose Level in the Inclusion Criteria for A Study of Healthy Subjects

Akihiko YURA^{*1,*2,*3} Yuko UDAKA^{*1}
and Katsuji OGUCHI^{*1}

^{*1} 1st Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

^{*2} The Medical Control Center of Tokyo Teishin Hospital

^{*3} Ashikaga Teishin Clinic

When carrying out medical examinations, we often encounter the so-called “steep-type plasma glucose subjects” who show a high value of 1-hour postprandial plasma glucose (1-hr PPG). Therefore, it is considered that there is a possibility of large dispersion of the difference or the change ratio of plasma glucose before and after test medicine is given to subjects in order to carry out a test without the classification of diabetes mellitus for the subjects of diabetes mellitus (DM) or impaired glucose tolerance (IGT) especially in the clinical test of a phase one study. Here, it is considered whether or not subjects are required to be classified by DM, by carrying out 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) which is widely acknowledged and applied as the most leading diagnostic method of DM when the clinical study of a cure for DM is carried out.

This particular research included 125 men who were judged to be healthy in the medical examination. Their average age was 32.6 ± 5.1 (mean $\pm$ SD). As a metabolic function test for plasma glucose, 75 g OGTT was given, and the values of FPG, 1-hr PPG, and 2-hr PPG were measured. Simultaneously, the measurement of HbA_{1c} was carried out. In terms of the classification of 75 g OGTT (OGTT type), the Japan Diabetes Society (JDS) classified the type based upon “The Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus” which was revised in May 1999 as follows: JDS classified normal glucose tolerance (NGT-1) into a group of both normal type and a 1-hour value of less than 180 mg/dl. Also, JDS classified NGT-2 into a group of a 1-hour value of more than

^{*1} 昭和大学医学部第一薬理学 〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

^{*2} 東京通信病院健康管理センター ^{*3} 足利通信診療所

180 mg/dl after plasma glucose loading in the normal type defined by JDS.

When the proportion of both FPG and OGTT type based upon HbA_{1c} was examined, 1-hr PPG became 212.6 ± 5.4 (mean $\pm$ SE) mg/dl in NGT-2 and 203.0 ± 8.0 mg/dl in IGT, respectively. Compared with FPG and 2-hr PPG, no remarkable difference was found between the values of both NGT-2 and IGT in 1-hr PPG. Also, 98 subjects (78.4%) out of all 125 subjects showed both $FPG < 110$ mg/dl and $HbA_{1c} \leq 5.8\%$. The details of this particular result are as follows: NGT-1 59 subjects (60.2%), NGT-2 18 subjects (18.4%), IGT 18 subjects (18.4%), and DM 3 subjects (3.1%). Furthermore, 36 subjects aged 20–29 were examined similarly and the results showed NGT-1 18 subjects (50.0%), NGT-2 4 subjects (11.1%), IGT 5 subjects (13.9%), and DM 9 subjects (25.0%).

In conclusion, in the clinical study of a cure for diabetes mellitus, it is important to classify subjects for diabetes mellitus in order to grasp the dispersion of test data more precisely as one of the means. Also, just like IGT, attention must be given to the indication of a high value of 1-hr PPG under the management of a clinical study even if 1-hr PPG is considered to be the normal type in the above diagnostic criteria.

Key words: clinical study, diabetic mellitus, impaired glucose tolerance, antidiabetic medications, oral glucose tolerance test

緒 論

本邦で、現在臨床開発中にある糖尿病治療薬の臨床試験における糖代謝機能の主な検査項目は、空腹時血糖 (FPG: fasting plasma glucose), 食後 2 時間時血糖 (2-hr PPG: 2-hour postprandial plasma glucose) および HbA_{1c} である¹⁻⁴⁾。1999 年 5 月に改訂された「糖尿病の分類と診断基準」⁵⁾では、食後 1 時間時の血糖が 180 mg/dl 以上の場合、180 mg/dl 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険性が高いので、境界型に準じた取扱い (経過観察など) が必要であるとしている。我々は健康診断や成人病健診などで食後 1 時間時における血糖 (1-hr PPG) が高値を示す、いわゆる急峻型血糖の受診者によく遭遇する。現在実施されている糖尿病治療薬の臨床試験では、急峻型血糖などを含めた境界型糖尿病の被験者を把握することは困難であり^{6,7)}、仮にこのような被験者を臨床試験に組み込んで試験を実施すると、臨床試験において経時的血糖値などにバラツキが生じる可能性があると考えられる。

本研究では、糖尿病治療薬の臨床試験を施行する際に、現在最も優れた糖尿病の診断法として認知され広く応用されている 75 g 経口糖負荷試験 (OGTT: oral glucose tolerance test) を実施し

て、被験者を糖尿病分類する必要性について検討した。

方 法

1. 対 象

東京通信病院健康管理センターにて、一般の健康診断受診者の中から 20~39 歳までの健常と思われる男性 125 名を対象とした。対象者の年齢および体格指数 (BMI) は、それぞれ 32.6 ± 5.1 歳、 23.4 ± 3.4 kg/m² (mean $\pm$ SD) であった。

2. 研究方法

糖代謝機能検査として 75 g OGTT を施行し、空腹時、糖負荷後 1 時間および 2 時間時の血糖値 (1-hr PPG および 2-hr PPG) を測定した。また、 HbA_{1c} も同時に測定した。

75 g OGTT の判定区分 (OGTT 型) については、日本糖尿病学会 (JDS) が 1999 年 5 月に改訂した「糖尿病の分類と診断基準」⁵⁾ に準じて次のように分類した。正常耐糖能 (NGT-1: normal glucose tolerance) は JDS による正常型 ($FPG < 110$ mg/dl かつ $2\text{-hr PPG} < 140$ mg/dl) のうち $1\text{-hr PPG} < 180$ mg/dl 未満の群、NGT-2 は JDS の正常型のうち $1\text{-hr PPG} \geq 180$ mg/dl (つまり急峻型血糖) の群、DM は JDS の糖尿病型 (FPG

Table 1 75 g OGTT による糖尿病の判別区分 (OGTT 型)

NGT-1	FPG < 110 mg/dl, 60 min PG < 180 mg/dl and 120 min PG < 140 mg/dl
NGT-2	FPG < 110 mg/dl, 60 min PG ≥ 180 mg/dl and 120 min PG < 140 mg/dl
IGT	FPG 110-139 mg/dl and/or 120 min PG 140-199 mg/dl
DM	FPG ≥ 110 mg/dl and/or 120 min PG ≥ 200 mg/dl

NGT : normal glucose tolerance

IGT : impaired glucose tolerance

DM : diabetes mellitus

≥ 126 mg/dl または 2-hr PPG ≥ 200 mg/dl) の群, 耐糖能異常 (IGT : impaired glucose tolerance) は正常型にも糖尿病型にも属さない群に区分した (Table 1)。

成 績

OGTT 型の割合は, NGT-1 60 名 (48.0%), NGT-2 19 名 (15.2%), IGT 27 名 (21.6%) および DM 19 名 (15.2%) であった。さらに, 本邦の臨床試験の中でも, 特に臨床第 1 相試験後期または臨床第 2 相以降の患者対象試験に参加する被験者には若年層が参加する傾向にあるので, 20~29 歳の 36 名の被験者について同様に検討したところ, NGT-1 18 名 (50.0%), NGT-2 4 名 (11.1%), IGT 5 名 (13.9%) および DM 9 名 (25.0%) であった (Fig. 1)。OGTT 型別 HbA_{1c} については, NGT-1 5.1 ± 0.04 mg/dl, NGT-2 5.2 ± 0.08 mg/dl, IGT 5.4 ± 0.40 mg/dl, DM 6.5 ± 1.43 mg/dl (mean ± SE) を示した (Fig. 2)。

FPG における OGTT 型の割合は, FPG < 110 mg/dl では全被験者 125 名のうち NGT-1 69 名 (57.7%), NGT-2 19 名 (18.3%), IGT 21 名 (20.2%) および DM 9 名 (3.9%) の総計 104 名 (83.2%) であった。同様に, HbA_{1c} における OGTT 型の割合は, HbA_{1c} ≤ 5.8% は全被験者 125 名のうち NGT-1 60 名 (54.5%), NGT-2 18 名 (16.4%), IGT 23 名 (20.9%) および DM 9 名 (8.2%) の総計 110 名 (88.0%) であった (Fig.

Fig. 1 年齢構成別 OGTT 型の割合 **Fig. 2** OGTT 型別 HbA_{1c}

3)。さらに FPG および HbA_{1c} による OGTT 型の割合について検討したところ, FPG < 110 mg/dl かつ HbA_{1c} ≤ 5.8% は全被験者 125 名中 98 名 (78.4%) であり, この内訳は NGT-1 59 名 (60.2%), NGT-2 18 名 (18.4%), IGT 18 名 (18.4%) および DM 3 名 (3.1%) であった (Fig. 4, Table 2)。

考 察

糖尿病の診断やスクリーニングとして一般的に用いられている指標は, 1980 年では WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus が勧告したカットオフ値, すなわち FPG ≥ 120 mg/dl ならびに 75 g OGTT の 2-hr PPG ≥ 200 mg/dl

Fig. 3 OGTT 型別 FPG および HbA_{1c} の割合 Fig. 4 OGTT 型別 FPG かつ HbA_{1c} の割合Table 2 FPG < 110 mg/dl かつ HbA_{1c} ≤ 5.8% の年齢別構成 (n=98)

age (years)	NGT-1 (n=59)	NGT-2 (n=18)	IGT (n=18)	DM (n=3)
20~24 (n=10)	8	1	0	1
25~29 (n=19)	10	3	4	2
30~34 (n=30)	19	4	7	0
35~39 (n=39)	22	10	7	0

単位：人数

であった⁸⁾。その後、1985年にWHO Study Groupの疫学調査において糖尿病のスクリーニングには2-hr PPG ≥ 200 mg/dlのみでよいとした。JDSでは75g OGTTの判定区分ならびに判定基準を明らかにしており、OGTTが最も優れた糖尿病の診断法として認知され広く応用されている。1999年5月に改訂された「糖尿病の分類と診断基準」⁷⁾では、糖尿病型 (FPG ≥ 126 mg/dl または 2-hr PPG ≥ 200 mg/dl)、正常型 (FPG < 110 mg/dl かつ 2-hr PPG < 140 mg/dl)、境界型 (正常型にも糖尿病にも属さないもの) とし、境界型はIGTとIFG (impaired fasting glucose) を合わせたものに一致しているとしている。ただし、そこで知りうることは糖代謝が正常か異常か

であって、OGTTによる一定の異常のみによって糖尿病は診断すべき疾患ではないと小坂は指摘している⁹⁾。今までは、糖尿病診断に最も鋭敏な検査法はOGTTとされてきたが、全ての糖尿病を検出し非糖尿病を全て除外する基準値のないことは今日いっそう明確となっており、これら両者を鑑別し、糖尿病を早期に認知するためにはOGTT以外の指標が求められている。現在のところ、糖尿病の診断やスクリーニングの指標としてはFPGや2-hr PPGのほかに随時血糖が施行されており、さらにHbA_{1c}についても検討されている。しかしながら、随時血糖値は食事量と食事から採血までの時間によって左右されるので、スクリーニングとしてはあまり望ましくなく、その感度と特異度のいずれにおいてもFPGまたはHbA_{1c}よりも劣るとされている¹⁰⁾。WHOでは随時血糖値 ≥ 200 mg/dlの場合は糖尿病と診断し、随時血糖値 ≥ 140 mg/dlの場合は要精査と勧告した¹¹⁾が、以前よりこのカットオフ値ではかなりの糖尿病を見逃すことになるという指摘があった¹²⁾。同様に、FPG単独による測定で糖尿病を判定すると多くのIGTやDMが見逃されるといわれている⁹⁾。さらに、FPGおよびOGTTによる2-hr PPGの基準のいずれかで糖尿病と判定され

たうち、FPG ≥ 126 mg/dl かつ 2-hr PPG ≥ 200 mg/dl の両基準で糖尿病と判定されたものは一部にとどまっており、両基準がある程度解離することはありえるとしている。このうち、邦人については 2-hr PPG の上昇が FPG の上昇よりも先行するものが多く、軽度な糖代謝異常を検出するには FPG の測定のみでは不十分で、OGTT の施行が重要であるとしている^{7,13,14}。HbA_{1c}については、集団としての血糖値とは高い相関があるものの、個々の対象者ではバラツキが大きいことから、糖尿病のスクリーニング精度としては低いとされており、HbA_{1c}を OGTT の代用として糖尿病診断に用いることには慎重を要するとしている。さらに、一般的に FPG での糖尿病の検出力は HbA_{1c}よりも優れているといわれている^{7,15}。本研究では、FPG ならびに HbA_{1c}をそれぞれ単独および併用してスクリーニング検査を実施したところ、両者間において IGT または DM を見逃す割合にほとんど差異は認められず、FPG が HbA_{1c}よりも軽症糖尿病の検出力として優れていると判断した。また、対象は 37 名と少ないが 20~29 歳の年齢に限っても、FPG および HbA_{1c}を併用することにより IGT または DM を見逃す割合は、ほかの年齢層とほとんど差が認められなかった。なお、筆者らと同様の成績を小坂らも報告している^{16,17}。以上のことを考慮して糖尿病診断の検査項目について検討すると、現状ではやはり OGTT の施行が最も優れた診断法であると考えられた。ただし、この判定基準を用いて糖尿病を診断するときには、被験者の身体的特質を詳しく検討し、総合的に判断することが大前提となることはいうまでもない。

本邦の臨床試験の中でも、特に臨床第 1 相試験後期または臨床第 2 相以降の患者対象試験に参加する被験者は若年層の傾向にある。Zimmet ならびに Swai らの報告^{18,19}によると、若年層の地域住民対象に OGTT を施行した結果、NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) の有病率は 3~7.5%、IGT は 6~18%程度であった。また、大谷らは 30 歳未満発症の糖尿病患者は時代を経るとともに IDDM (insulin-dependent dia-

betes mellitus) の発症は高年齢層に移行しているが、NIDDM は男性の 10 歳代後半に著しい発症の増加を認めたとしている²⁰。本研究では、対象者の約 4 割が糖代謝において少なからず異常を示すことが 75 g OGTT 上で明らかとなった。これらのことより、糖尿病治療薬の臨床試験において被験者を選択する際には、FPG < 110 mg/dl かつ HbA_{1c} $\leq 5.8\%$ の健康志願者であっても糖代謝機能を 75 g OGTT にて明確にすることが重要と思われた。また、OGTT による各群の血糖値の変化について検討したところ、1-hr PPG はそれぞれ NGT-2 212.6 ± 5.4 mg/dl、IGT 203.0 ± 8.0 mg/dl であり、FPG や 2-hr PPG と比較して両群間に著明な差は認められなかった (Fig. 2, 3)。1982 年の診断基準では、正常域の定義する基準値の 1 つとして 1-hr PPG も用いられていたが、今回の基準では FPG および 2-hr PPG のみで定義されている。その理由の 1 つは、WHO 基準と米国糖尿病学会 (ADA) 基準との整合性を重視したことによるといわれている。しかしながら、我々は 1-hr PPG を全く無視することは、なお検討を要する問題であると考ええる。佐々木によると新基準の正常型においても 1-hr PPG は高値を示すほど DM への悪化傾向が強くなり、特に 1-hr PPG が 220 mg/dl を超えるものでは DM への悪化率が IGT に近似した悪化率を示している²¹。このことは、いわゆる急峻型血糖を示す NGT-2 が糖尿病治療薬の臨床試験を実施するうえで、薬物投与前後の血糖値の差あるいは変化率に大きなバラツキを生じさせる要因になり得ると考えられた。

以上のことから、FPG、2-hr PPG ならびに HbA_{1c}で糖尿病治療薬の臨床試験を実施することは IGT または DM の被験者を混合した検査結果になる可能性があり、これは臨床試験を施行するうえでいくつかの検査データに影響を及ぼす可能性があると考えられた。したがって、糖尿病の診断基準では正常型であっても、1-hr PPG が高値を示すものについては、IGT と同様に臨床試験を管理するうえで注意を要すると考えられた。

結 論

糖尿病治療薬の臨床試験において、検査データのバラツキをより正確に把握する1つとして被験者を糖尿病分類することは重要であり、診断基準では正常型であっても1-hr PPGが高値を示すものについては、IGTと同様に臨床試験の管理上注意する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 柴田久雄, 新井重紀, 小林美笛ほか: 新しい傾向血糖降下剤CS-045の第I相試験—単回投与による安全性および薬物動態の検討—. 臨床医薬, **9**: 1503-1518 (1993).
- 2) 柴田久雄, 新井重紀, 小林美笛ほか: 新しい傾向血糖降下剤CS-045の第I相試験—連続投与による安全性および薬物動態の検討—. 臨床医薬, **9**: 1519-1537 (1993).
- 3) 小坂樹徳, 浦江明憲, 天本敏昭ほか: AY4166の第I相試験—健康成人男子における絶食下单回経口投与試験—. 薬理と臨床, **7**: 585-599 (1997).
- 4) 平賀興吾: AD-4833の臨床第I相試験成績—健康成人を対象とした単回及び反復投与による検討—. 臨床と研究, **34**: 1184-1201 (1997).
- 5) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病, **42** (5): 385-404 (1999).
- 6) 伊藤千賀子: 新しい診断基準の運用—空腹時血糖を用いた糖尿病診断の限界—. 糖尿病, **42**(Suppl. 1): S-88 (1999).
- 7) 伊藤千賀子: グリコヘモグロビンと糖尿病診断. 糖尿病, **42** (Suppl. 1): S-34 (1999).
- 8) WHO expert committee on diabetes mellitus. second report: Technical report series. World Health Organization, Geneva, pp. 646 (1980).
- 9) 小坂樹徳: 糖尿病の診断. 日本臨床, **48** (増刊: 糖尿病 (上)): 169-177 (1990).
- 10) Ferrell, R. E., Hanis, C. L., Aguilar, L., et al.: Glycosylated hemoglobin determination from capillary blood samples. Utility in an epidemiologic survey of diabetes. Am. J. Epidemiol. **119**: 159-166 (1984).
- 11) Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO study group: Technical report series. World Health Organization, Geneva, pp. 844 (1994).
- 12) Finch, C. F., Dowse, G. K., Collins, V. R., et al.: Quantifying the extent to which random plasma glucose underestimates diabetes prevalence in the Nauruan population. Diabetes Res. Clin. Pract. **10**: 177-182 (1990).
- 13) 佐々木陽: 臨床疫学からみた糖尿病診断基準の検討. 小坂樹徳 (編): 糖尿病 '99, 診断と治療社, 東京, pp. 97-105 (1999).
- 14) DECODE study group on behalf of the european diabetes epidemiology study group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. Br. Med. J., **317**: 371-375 (1998).
- 15) Hanson, R. L., Nelson, R. G., McCance, D. R., et al.: Coparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch. Intern. Med., **153**: 2133-2140 (1993).
- 16) 小坂樹徳: 糖尿病の診断・スクリーニングに用いられる指標とそれらの相互関係. 早藤 弘 (編): 糖尿病 2, 第3版, 日本臨床, 大阪, pp. 479-487 (1997).
- 17) Venkat-Narayan, K. M., Hanson, R. L., Smith, C. J., et al.: A two-step strategy for identification of high risk subjects for a clinical trial of prevention of NIDDM. Diabetes Care, **19**: 972-978 (1996).
- 18) Zimmet, P. Z., Collins, V. R., Dowse, G. K., et al.: Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, **35**: 534-541 (1992).
- 19) Swai A. B., McLarty D. G., Sherrif, F., et al.: Diabetes and impaired glucose tolerance in an Asian community in Tanzania. Diabetes Res. Clin. Pract., **8**: 227-234 (1990).
- 20) 大谷敏嘉, 横山宏樹, 佐藤明子ほか: 30歳未満発症日本人糖尿病患者の発症年齢別患者数の経年的分布. 糖尿病, **42** (3): 179-185 (1999).
- 21) 佐々木陽: 新しい診断基準における「境界型」(耐糖能異常)とその意義—フォローアップによる評価—. PRACTICE, **16** (3): 227-281 (1999).