

症例報告

フラッシュグルコースモニタリング (FGM) システムを用いた 糖尿病薬物治療の適正化

山縣 涼太,^{a*} 丹治 泰裕,^b 内海 さやか,^b 赤井 裕輝,^b 薄井 健介,^{c,d} 岡田 浩司,^{c,d} 渡辺 善照^{c,d}

Optimization of Drug Therapy in Diabetes Using Flash Glucose Monitoring (FGM) System

Ryota YAMAGATA,^{a*} Yasuhiro TANJI,^b Sayaka UTSUMI,^b Hiroaki AKAI,^b
Kensuke USUI,^{c,d} Kouji OKADA,^{c,d} and Yoshiteru WATANABE^{c,d}

^aDepartment of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^bDepartment of Metabolism and Diabetes, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital; ^cDepartment of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^dDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital.

(Received November 20, 2017)

The role that self-monitoring of blood glucose (SMBG) played in treatment of diabetes is immeasurable. Recently, flash glucose monitoring (FGM) has developed as a new glucose monitoring system. It becomes clear that blood glucose fluctuation and night time hypoglycemia could not be observed by SMBG. By introducing FGM, we visualized the blood glucose fluctuation for 24 hours and contributed greatly to investigate of drug therapy. In this paper, we report the blood glucose fluctuation such as hypoglycemia unawareness, dawn phenomenon and blood glucose spike revealed using FGM system and the optimization of drug therapy in diabetes treatment lent by FGM. Furthermore, we suggest an opinion on effective involvement of pharmacists in drug therapy for diabetes using FGM expected method in the future.

Key words — flash glucose monitoring, hypoglycemia unawareness, dawn phenomenon, blood glucose spike, diabetes treatment

緒 言

現在, 糖尿病患者の血糖コントロール指標として血糖値ならびにグリコヘモグロビン (HbA1c) が使用されている.¹⁾ 血糖値を簡便に把握するために頻用されているのが血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose: SMBG) である. SMBG は, 日常生活の1つ1つの行動が血糖値にどのような影響を与えるのかを患者自身に考えるきっかけを与えるだけでなく, 強化インスリン療法の頻回注射におけるインスリン投与量の調節のための指標ともなる.

しかし, SMBG は測定時点の血糖値を把握するには有用であるが, 測定時点における血糖値が増

加傾向にあるのか, 減少傾向にあるのかを推測することは難しい. SMBG を頻回行うことで, ある程度の血糖変動は予測可能であるが, 測定回数が増えたり, 深夜や明け方に測定したりすることは患者の負担となる. また, 過去1~2カ月間の平均血糖値を反映するとされる HbA1c は, 毎日の細かな血糖変動を把握することはできない.

このような問題点を克服するために, 皮下組織間質液中のグルコース濃度を一定間隔で24時間連続的に測定する持続血糖モニター (continuous glucose monitoring: CGM) が開発された. CGM を用いることにより, 従来観察が困難であった食後や夜間/深夜帯を含めた血糖値の変動を24時間通して詳細に観察することが可能となった. 糖尿病診療ガイドライン2016において, 糖尿病治療における SMBG は推奨グレード A として位置づけられているが, CGM に関しては明確な記載はない. しかし, CGM は夜間低血糖ならびに無自覚性低血糖の検出に有用であり, CGM 使用群は SMBG 使用

^a 東北医科薬科大学薬学部薬理学教室, ^b 東北医科薬科大学病院糖尿病代謝内科, ^c 東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室, ^d 東北医科薬科大学病院薬剤部

*e-mail: 21751503@is.tohoku-mpu.ac.jp

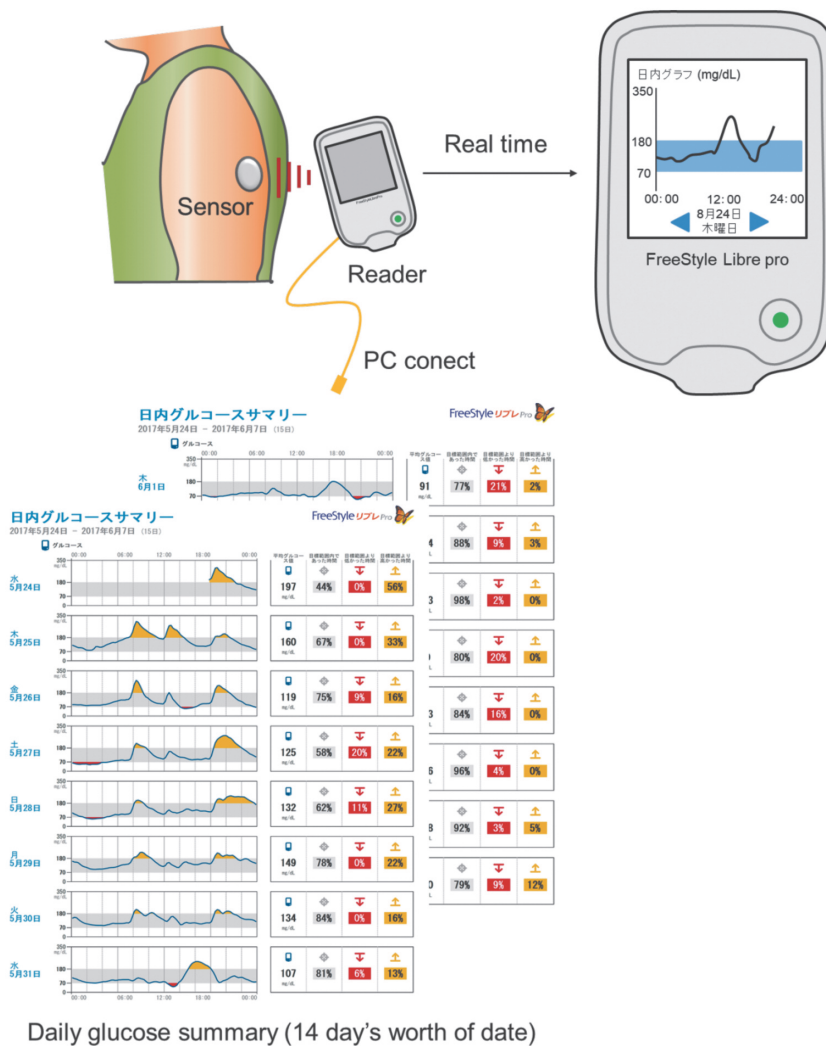


Fig. 1. Product Outline of Free Style Libre Pro (Ref. 10).

群に比較して低血糖の頻度を有意に減少させたという報告もある。²⁴⁾ さらにCGM群は、SMBG群に比較して有意にHbA1cを改善し、1型糖尿病および2型糖尿病患者の治療にCGMが有益であると評価されている。⁵⁹⁾

2016年12月にアボット社が開発したFreeStyleリブレProシステム(販売名:FreeStyleリブレPro)が国内で上市された。FreeStyleリブレProは、上腕部裏側にセンサーを装着して組織間質液中のグルコース値を15分ごとに測定し、最大14日分、1,340回の測定データを記録する。本器のflash glucose monitoring (FGM)システムは、センサーにリーダーをかざすだけで測定データを読み取れることが特徴で、最新記録時点までの日内グルコースサマリーをリアルタイムで表示することができる(Fig. 1)。¹⁰⁾ また、従来のCGMは指先穿刺によるキャリブレーションを行うことでCGM

の測定値を血糖値に近似していたが、本器はキャリブレーションなしで血糖相当値を算出できるとされている。¹⁰⁾ 従って、本報告ではFreeStyleリブレProによる測定値も便宜上血糖値と呼称する。

今回、著者らはFGMの導入によりこれまでに把握できなかった血糖の日内変動を明らかにし、糖尿病治療における薬物治療の適正化を行い、血糖変動の平坦化を実現した例を経験したので報告する。

症 例

患者: 56歳, 男性.
 主 訴: 意識障害.
 生活歴: 飲酒, ウーロンハイを4~6杯/日, 喫煙, 20本/日×36年.
 現病歴: X-35年に2型糖尿病を指摘される。X-28年より、東北厚生年金病院(現東北医科薬科大学

Table 1. Laboratory Examination at Hospitalization.

Blood biochemical tests:		Urinalysis:	
T-Bil	1.4 mg/dL	glu	(-)
AST	28 U/L	prot	(±)
ALT	16 U/L	uro	(1+)
LDH	204 U/L	bil	(-)
ALP	236 U/L	ket	(2+)
γ-GTP	33 U/L	specific gravity	1.020
CK	253 U/L	pH	6.0
BUN	9 mg/dL	occult blood reaction	(±)
Cre	0.66 mg/dL	nitrite	(-)
eGFR	96 mL/min/1.73 m ²	WBCe	(-)
Alb	4.1 g/dL	color	AMBER
Na	134 mEq/L	turbidity	(-)
K	4.2 mEq/L		
Cl	100 mEq/L		
blood glucose (on occasion)	113 mg/dL		

Table 2. Medications before admission to the hospital.

Drug Name	Dosage and Administration
Tocopherol nicotinate (Juvella N [®]) capsules 100 mg	1 Cap, three times a day, after each meal
Sitagliptin (Januvia [®]) tablets 50 mg	1 Tab, once a day, after breakfast
Insulin aspart (NovoRapid [®])	Three times a day, right before meals (mornig: 8 u, afternoon: 12 u, evening:12 u)
Insulin detemir (Levemir [®])	Once a day, right before meals (evening: 12 u)

病院) 糖尿病代謝内科に通院し、インスリン治療が行われていた。以後、東北医科薬科大学病院専門外来にて治療されていたが、X年5月22日、職場で意識障害が出現したため東北医科薬科大学病院救急外来に救急搬送となった。救急搬送中の救急車内で重度低血糖(血糖値 28 mg/dL)が確認されており、来院時の状態は、JCS: 3, 血圧: 171/90 mmHg, 脈拍: 76 回/分, SpO₂: 98%で、冷汗著明であった。50%ブドウ糖を 20 mL 静脈注射後、血糖値が 110 mg/dL に改善したが、意識障害が続いたため、糖尿病代謝内科へ紹介入院となった。

入院時身体所見: 身長 173.0 cm, 体重 54.5 kg, BMI 18.2 kg/m², JCS: 0, 体温 35.3°C, 血圧 161/107 mmHg, 脈拍 92 回/分, SpO₂: 97%, 発汗なし。

入院時検査所見: Table 1 参照。

入院後の糖尿病関連検査: 空腹時血糖 (FPG) 186 mg/dL, HbA1c 7.3%。膵島関連自己抗体 (インス

リン抗体, 抗 GAD 抗体, 抗 IA-2 抗体) 陰性。尿中 CPR (C-peptide immunoreactivity) は, 19.8 μg/day。神経障害: 両側アキレス腱反射消失, 振動覚両側共に 10 秒未満。網膜症: 前増殖糖尿病網膜 (PPDR)。腎症: 腎症前期 (蓄尿 Alb 11 mg/day, 24hCcr 91.5 mL/min)。入院時の血糖値の日内変動: 夕食前および就寝前, 0 時, 3 時, 朝食前, 昼食前がそれぞれ 176, 257, 141, 103, 193, 253 mg/dL。

入院時持参薬: Table 2 参照。

入院経過

入院後、超速効型インスリンのインスリンアスパルト (ノボラピッド[®]): 朝 6 単位, 昼 8 単位, 夕 8 単位ならびに持効型インスリンのインスリンデテミル (レベミル[®]): 夕 5 単位が食直前に皮下注射で開始された。また、食事療法は 1,800 kcal/day で開始となった。入院 2 日目, 検査結果 (空腹時血糖 177 mg/dL, 血清 CPR 0.4 ng/mL, 尿中 CPR 19.8 μg/day) からインスリン分泌能低下と

Table 3. Discharge Medications.

Drug Name	Dosage and Administration
Tocopherol nicotinate capsules 100 mg	1 Cap, three times a day, after each meals
Vildagliptin (Equa [®]) tablets 50 mg	1 Tab, twice a day, morning and evening after meals
Migliitol (Seibule [®]) tablets 50 mg	1 Tab, three times a day, right before each meals
Insulin human (Humulin [®]) R	Three times a day, right before meals (mornig: 8 u, afternoon: 5 u, evening: 7 u)
Insulin degludec (Tresiba [®])	Once a day, right before meals (evening: 4 u)

判断し、持効型インスリンをインスリンデテミルからインスリンデグルデク（トレシーバ[®]）に変更した。入院3日目、インスリンの注射手技に不備があることや低血糖昏睡を引き起こした背景にインスリン注射から食事までの時間を空けていたこと、インスリンの単位を自己調節していたことが明らかとなったため、インスリンの手技指導を含め薬剤師から注意指導を行った。また、dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 阻害薬のシタグリプチン（ジャヌビア[®]）50 mg（1回1錠、1日1回朝食後）が新たに開始となったが、外来にて無自覚性低血糖を指摘されていたため、FreeStyle リブレ Pro による血糖値測定（FGM）も開始となった。入院4日目、FGMにより朝食後の血糖上昇が確認されたため、翌朝からインスリンアスパルトの増量を行った。入院5日目、16時の回診時にFGMを行ったところ、血糖グラフが14時～16時にかけて低血糖領域（<70 mg/dL）にあることが確認されたため、SMBGを実施したところ、74 mg/dLであった。以上の結果から、チーズ1単位（80 kcal）を摂取させ、夕食前のインスリンアスパルトを10単位に減量し継続となった。入院7日目、FGMにて夜間無自覚性低血糖が確認されたため、インスリンデグルデクを8単位から7単位に減量したところ、翌日には夜間無自覚性低血糖の改善が認められた（Fig. 2）。入院9日目、深夜3時頃から朝食前にかけての血糖上昇を抑制する目的でシタグリプチン50 mg（1回1錠、1日1回朝食後）からビルダグリプチン（エクア[®]）50 mg（1回1錠、1日2回朝、夕食後）に変更した。さらに、入院10日目から食後高血糖を是正する目的でミグリトール（セイブル[®]）50 mg（1回1錠、1日3回毎食直前）を開始したが、同日午後1時過ぎに倦怠感を訴えたためSMBGを実施したところ55 mg/dLと低血糖を認めた（Fig. 3）。一方で、FGMの血糖グ

ラフより深夜帯から朝食前後においては血糖の平坦化が実現されているため、ビルダグリプチンならびにミグリトールが奏効していると推察し、インスリンアスパルトならびにインスリンデグルデクを減量した。インスリン量が減量されたが、FGMから毎食直後の急激な血糖低下傾向が観察されたため、入院13日目にインスリンアスパルトからヒトインスリン（ヒューマリンR[®]）の食直前投与に変更したところ、翌日には、食直後の急激な血糖低下がなくなり、緩やかな血糖上昇が得られるようになった（Fig. 4）。最終的に、ヒトインスリンは朝：8単位、昼：5単位、夕：7単位、インスリンデグルデクは、4単位でコントロール良好となり、血糖値の日内変動については113/156-109/104-110/99-91 mg/dL（朝食前/後-昼食前/後-夕食前/後-就寝前）であった。退院2週間後に再来受診を予約して、退院が決まったが、退院当日の採血検査で肝酵素の軽度上昇（AST：56 U/L、ALT：71 U/L）が認められた。ビルダグリプチンによる薬剤性肝障害が疑われることを薬剤師から医師に報告した結果、内服は継続の上、経過観察となった。なお、次の外来時に肝酵素は正常範囲内に戻っており、肝酵素の軽度上昇は一過性であると判断した。退院時処方薬：Table 3 参照。

考 察

従来のCGMは、血糖値変動が臨床にフィードバックされるまでに一定の時間を要した。しかし、近年FGMの登場によりリアルタイムで簡易的な血糖値変動を得られるようになり、直ちに結果を患者にフィードバックできるようになった。我々は、FGMを14日間施行して得られた血糖値変動を、SMBGの結果と合わせて評価し薬物の選択を行った。

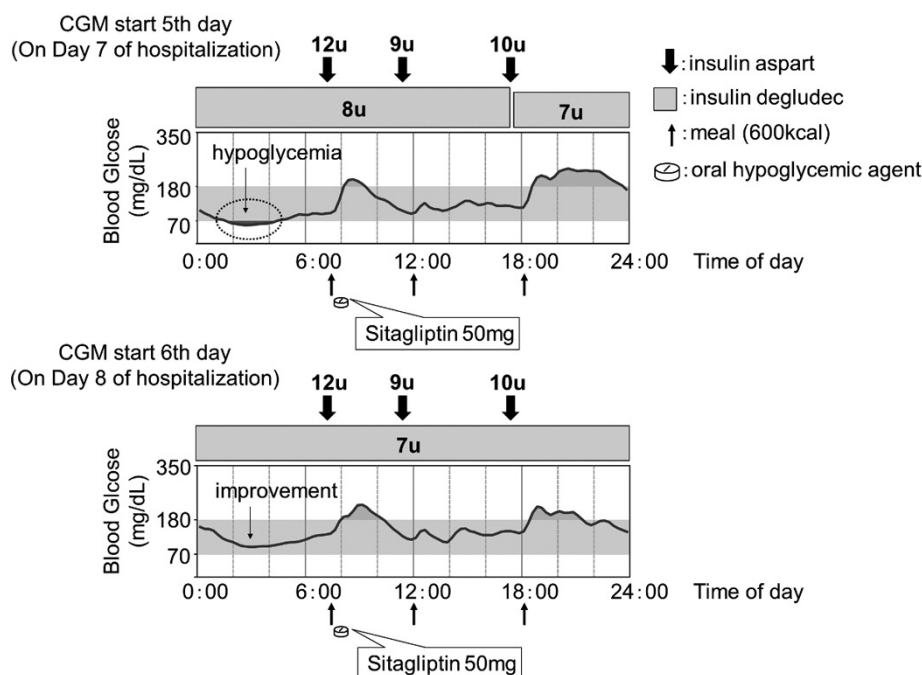


Fig. 2. Blood Glucose Fluctuation with a Reduction in the Dose of Insulin Degludec (CGM start 5-6th day).

入院7日目, FGMにより午前2時から4時にかけての無自覚性低血糖が明らかとなった (Fig. 2). 我々は, 低血糖の原因と推察されるインスリンデグludecを減量し, 深夜帯の無自覚性低血糖の改善を図った (Fig. 2). 夜間の無自覚性低血糖は改善されたが, FGMにより深夜帯から朝食前にかけての血糖上昇が新たに認められ (Fig. 3), 朝食前のSMBG値も143 mg/dLと高値を示した. インスリン分泌能が低下している患者で朝方の血糖値が高い場合, 暁現象やソモジー効果などの影響を考える. インスリン拮抗ホルモンの分泌により血糖が上昇し, それに対応するインスリン不足が原因で生じるのが暁現象であり, 低血糖の後にインスリン拮抗ホルモンの影響で反動的に血糖値が上昇する現象がソモジー効果である.¹¹⁾ 本症例では, FGMの血糖変動から暁現象が示唆された. そこで, より強力なグルカゴン抑制を期待してシタグリプチンからビルダグリプチンへ変更された (Fig. 3). DPP-4阻害薬は, インクレチンを分解するDPP-4を阻害することで, 血中のインクレチン濃度を高め, 血糖依存的に膵β細胞におけるインスリン分泌を増加させると同時に膵α細胞でのグルカゴン分泌を抑制することにより血糖降下作用を示す.^{12,13)} ビルダグリプチンは50 mg 1日2回投与により, シタグリプチン50 mgまたは100 mg 1日1回投与よりも有意に血糖改善効果が大きく, 安定

した血糖変動が得られることが明らかにされている.^{14,15)} これは, ビルダグリプチンがシタグリプチンに比較してDPP-4からの解離が遅く,^{16,17)} 24時間にわたりDPP-4を阻害することに起因すると考えられる.¹⁸⁾ また, インクレチンの中でもglucagon-like peptide 1 (GLP-1)が膵α細胞からのグルカゴン分泌抑制に関わっており,¹⁹⁾ ビルダグリプチンはシタグリプチンよりも安定してGLP-1の血中濃度を維持できることが明らかにされている.²⁰⁾ 以上より, グルカゴンの抑制という目的に加えて血糖管理においても有益な結果が予想されることから, シタグリプチンからビルダグリプチンに変更したことは妥当であると考えられる. ビルダグリプチン開始日以降, 深夜帯から朝食前にかけての血糖値の上昇はFGMで観察されなかったことから, ビルダグリプチンに期待した効果が得られたと思われる. 一方, ビルダグリプチンによる食直後の血糖上昇の改善は認められなかった (Fig. 3). 本症例は, インスリン分泌能の低下が認められるため, GLP-1を介したインスリン分泌促進作用が奏功しない可能性が示唆される. それ故, ビルダグリプチン単剤では食直後の血糖改善に大きく寄与できなかったと考える. 血管内皮細胞の障害に由来する動脈硬化の進行には血糖スパイク, すなわち食事後の急激な血糖値の乱高下が影響していることが知られており,²¹⁻²⁵⁾ 食直後の高血糖

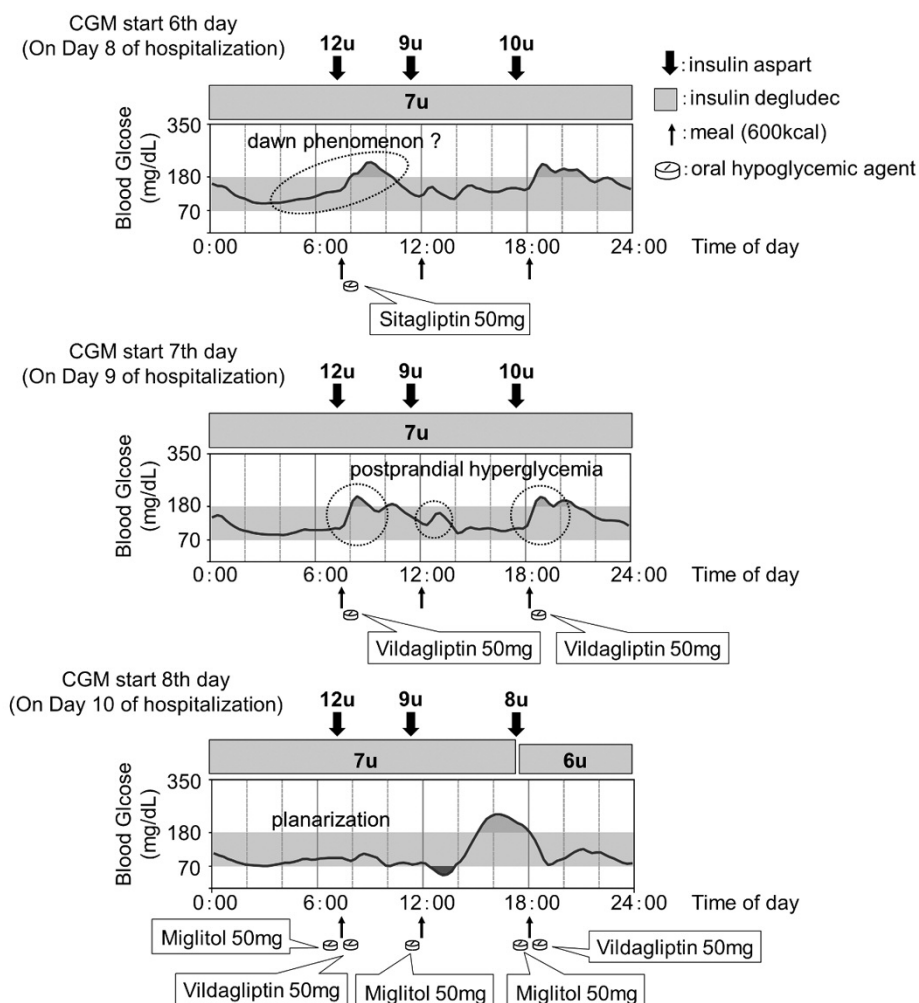


Fig. 3. Blood Glucose Fluctuation with Change or Addition of Oral Hypoglycemic Agent (CGM start 6-8th day).

を是正する目的で α -glucosidase inhibitor (α -GI) のミグリトールが追加された。 α -GIは、腸管からの糖吸収遅延作用に加えてGLP-1分泌増強作用が明らかにされており、中でもミグリトールが顕著なGLP-1分泌を示す。²⁶⁻³⁰⁾ 前述した通り、DPP-4阻害薬は活性GLP-1の分解を抑制し、血中GLP-1の濃度を高める。両者を併用することで相加的に血中GLP-1濃度を上昇させ、より有意な血糖改善作用が期待できると考えられる。ビルダグリプチンとは異なるDPP-4阻害薬ではあるが、リナグリプチン(スイニー®)とミグリトール併用投与群は、リナグリプチンならびにミグリトール単独投与群に比して、有意に活性型GLP-1濃度が上昇し、血糖値が改善されたという報告もある。³¹⁾ 本症例では、ビルダグリプチンとミグリトールの併用が奏効し、朝食時の大きな血糖のピークは平坦化された(Fig. 3)。しかし、それに伴う低血糖症状が観察されたためインスリンの調整が必要となり、食後の急な

血糖低下ならびに血糖低下に伴う血糖上昇が観察されるようになった(Fig. 4)。そこで、インスリンアスパルトからヒトインスリンの食直前投与に変更された。インスリンアスパルトは、超速効型インスリン製剤で作用発現時間ならびに最大作用時間、持続時間はそれぞれ10~20分、1~3時間、3~5時間とされている。³²⁾ 一方でヒトインスリンは、速効型インスリン製剤で作用発現時間ならびに最大作用時間、持続時間はそれぞれ30分~1時間、1~3時間、5~7時間である。³²⁾ 食後の急な血糖低下は、追加インスリン量が多いことが原因となることが多いと思われるが、製剤の作用発現時間が早いことによる影響も考慮する必要があると思われる。作用発現時間が緩やかであるヒトインスリンに変更することで食後の急な血糖低下が改善されることを期待した。その結果、ヒトインスリンへの変更によりなだらかな血糖変動が得られた(Fig. 4)。

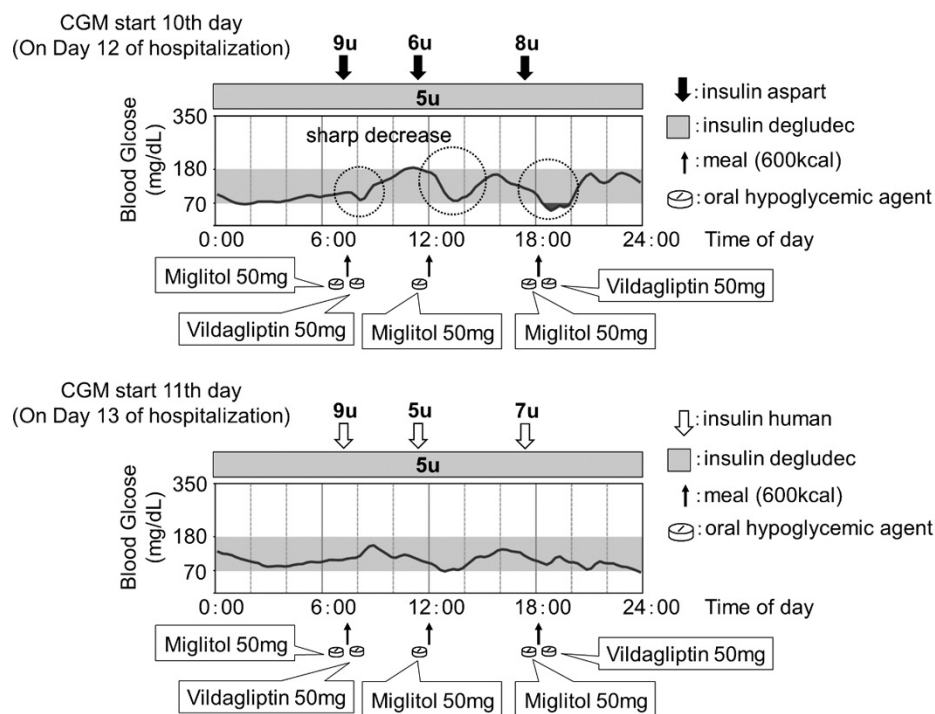


Fig. 4. Blood Glucose Fluctuation with Change from Insulin Aspart to Insulin Human (CGM start 10-11th day).

糖尿病患者では、しばしば早朝空腹時の高血糖が観察される。SMBG 施行下では、早朝高血糖の原因の多くが夜間のインスリン作用不足や低血糖の後に反動的に血糖値が上昇するソモジー効果にあると考えていたが、本院での FGM 施行症例の増加に伴い SMBG では把握しきれない時間帯の血糖変動が明らかとなり、暁現象が多く認められるようになった。本症例においても、FGM の導入により暁現象が示唆される血糖変動を見いだしている。さらに、深夜帯の無自覚性低血糖や食後高血糖、食後の急な血糖低下などの血糖変動も明らかにした。これら FGM の情報は、適切な薬物治療を可能にし、血糖変動の平坦化に寄与した。FGM の活用で、より高度な個別化医療の実現ならびに良質な血糖コントロールが可能になると考えられる。また、FGM は血糖変動を視覚的に捉えるため、患者より「SMBG の記録よりも FGM の方が血糖変動を把握しやすい」といった感想も聞かれる。それ故、今後は FGM を基にした患者への療養指導、糖尿病教育のツールとして、FGM の活用方法が広がることが期待される。

本症例では、FGM は SMBG の代替ではなく補完という位置づけで利用している。FGM を利用する際には、血糖が血中から間質液へ移動するまでの時間差による影響を少なからず受けるという点

に注意が必要である。我々は実際に FGM から得た血糖の日内変動が静脈血の血糖値ならびに SMBG 値と乖離している場合があることを度々経験している。この経験から FGM のプロフィールから血糖値の急激な変化や低血糖が確認された場合は、SMBG による再確認が必要であると考えられる。

今後の糖尿病治療において FGM が普及してくることが予想され、薬剤師が FGM に接する機会も増えてくると考えられる。長期にわたり、インスリンやスルホニル尿素薬のような低血糖リスクのある薬剤を使用や複数の糖尿病治療薬を併用している場合に、本症例のように SMBG で現れない無自覚性低血糖や急な血糖変動が隠れている可能性が考えられる。従って、必要に応じて薬剤師側から糖尿病専門医へ FGM の導入を提案し、本症例のように FGM から得た情報から薬剤の特徴を生かした薬剤の変更ならびに追加を提案することが可能と考える。現状では薬剤師が FGM を活用した糖尿病治療管理に積極的に関与していない施設が多いと考えられるが、今後 FGM を活用している患者において薬物療法に責任を持つ薬剤師がその専門性を発揮して薬物治療の適正化に関与する必要がある。

謝辞 本論文を作成するにあたり、終始丁寧かつ熱心なご指導を賜りました東北医科薬科大学

薬学部病態解析学教室大河原雄一教授ならびに薬学部病態生理学教室高橋知子教授に感謝の意を表します。

利益相反

本研究に関し、開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) 日本糖尿病学会, “糖尿病治療ガイド 2016-2017,” 日本糖尿病学会, 文光堂, 東京, 2016, pp.26-27.
- 2) Weber K. K., Lohmann T., Busch K., Donati-Hirsch I., Riel R., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **115**, 491-494 (2007).
- 3) Chetty V.T., Almula A., Oduyungbo A., Thabane L., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **81**, 79-87 (2008).
- 4) Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J., *Brit. Med. J.*, 343: d3805 (2011).
- 5) JDRF CGM Study Group., *Diabetes Technol. Ther.*, **10**, 310-321 (2008).
- 6) Battelino T., Phillip M., Bratina N., Nimri R., Oskarsson P., Bolinder J., *Diabetes Care*, **34**, 795-800 (2011).
- 7) Poolsup N., Suksomboon N., Kyaw A. M., *Diabetol. Metab. Syndr.*, 5: 39 (2013).
- 8) Consensus Conference Writing Committee., *Endocr. Pract.*, **22**, 1008-1021 (2016).
- 9) DIAMOND Study Group., *Ann. Intern. Med.*, **167**, 365-374 (2017).
- 10) Abbott. 公式 FreeStyle リブレオフィシャルサイト : <http://myfreestyle.jp/> (アクセス 2017 年 9 月 25 日).
- 11) Club-dm.jp 糖尿病サイト. 晝現象とソモジー効果 : http://www.club-dm.jp/novocare_circle/pen/withpen14.html (アクセス 2017 年 9 月 25 日).
- 12) Nauck M. A., Heimesaat M. M., Behle K., Holst J. J., Nauck M. S., Ritzel R., Hübner M., Schmiegel W. H., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 1239-1246 (2002).
- 13) Ahrén B., Landin-Olsson M., Jansson P. A., Svensson M., Holmes D., Schweizer A., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 2078-2084 (2004).
- 14) Signorovitch J. E., Wu E. Q., Swallow E., Kantor E., Fan L., Gruenberger JB., *Clin. Drug. Invest.*, **31**, 665-674 (2011).
- 15) Sakamoto M., Nishimura R., Irako T., Tsujino D., Ando K., Utsunomiya K., *Cardiovasc. Diabetol.*, **11**: 92 (2012).
- 16) Brandt L., Joossens J., Chen X., Maes M. B., Scharpé S., De Meester I., Lambeir AM., *Biochem. Pharmacol.*, **70**, 134-143 (2005).
- 17) Davis J. A., Singh S., Sethi S., Roy S., Mittra S., Rayasam G., Bansal V., Sattigeri J., Ray A., *Indian J. Pharmacol.*, **42**, 229-233 (2010).
- 18) He Y. L., Yamaguchi M., Ito H., Terao S., Sekiguchi K., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **48**, 582-595 (2010).
- 19) 江頭富士, 石原寿光, *医学のあゆみ*, **233**, 359-364 (2010).
- 20) Marfella R., Barbieri M., Grella R., Rizzo M. R., Nicoletti G. F., Paolisso G., *J. Diabetes Complications*, **24**, 79-83 (2010).
- 21) Risso A., Mercuri F., Quagliaro L., Damante G., Ceriello A., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **281**, 924-930 (2001).
- 22) Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J. P., Colette C., *J. Am. Med. Assoc.*, **295**, 1681-1687 (2006).
- 23) Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., Da Ros R., Maier A., Zuodar G., Ceriello A., *Atherosclerosis*, **183**, 259-267 (2006).
- 24) Sun J., Xu Y., Dai Z., Sun Y., *Mol. Cell. Endocrinol.*, **313**, 64-69 (2009).
- 25) Maeda M., Hayashi T., Mizuno N., Hattori Y., Kuzuya M., *PLoS One*, **10**, e0123169 (2015).
- 26) Lee A., Patrick P., Wishart J., Horowitz M., Morley J. E., *Diabetes Obes. Metab.*, **4**, 329-335 (2002).
- 27) Arakawa M., Ebato C., Mita T., Fujitani Y., Shimizu T., Watada H., Kawamori R., Hirose T., *Metabolism*, **57**, 1299-1306 (2008).
- 28) Narita T., Katsuura Y., Sato T., Hosoba M., Fujita H., Morii T., Yamada Y., *Diabet. Med.*, **26**, 187-188 (2009).
- 29) Aoki K., Miyazaki T., Nagakura J., Orime K., Togashi Y., Terauchi Y., *Endocrine Journal*, **57**, 673-677 (2010).
- 30) Narita T., Yokoyama H., Yamashita R., Sato T., Hosoba M., Morii T., Fujita H., Tsukiyama K., Yamada Y., *Diabetes Obes. Metab.*, **14**, 283-287 (2012).
- 31) H. Kim., Kaku K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **40**, 871-881 (2012).
- 32) 日本糖尿病学会, “糖尿病治療ガイド 2016-2017,” 日本糖尿病学会, 文光堂, 東京, 2016, pp.64-65.