

# 学位論文の要旨

The Effects of Ramelteon on Glucose Metabolism and Sleep  
Quality in Type 2 Diabetic Patients With Insomnia: A Pilot  
Prospective Randomized Controlled Trial

(不眠症合併 2 型糖尿病患者におけるラメルテオン投与  
による糖代謝ならびに睡眠の質への影響)

Tetsuji Tsunoda

角田 哲治

Department of Endocrinology and Metabolism

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学専攻

( Doctoral Supervisor: Yasuo Terauchi, Professor )

( 指導教員 : 寺内 康夫 教授 )



# The Effects of Ramelteon on Glucose Metabolism and Sleep Quality in Type 2 Diabetic Patients With Insomnia: A Pilot Prospective Randomized Controlled Trial

## (不眠症合併 2 型糖尿病患者におけるラメルテオン投与による糖代謝ならびに睡眠の質への影響)

<http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/2754>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087628/>

### 【背景・目的】

近年本邦を含め、多くの国で不眠症が増加しており、特に糖尿病患者では不眠症合併率が高いことが報告されている。不眠症は加齢に加え生活環境の変化によってもたらされ、それらが長期に及ぶとメラトニン分泌低下をきたす。メラトニン分泌低下は直接糖尿病発症リスクとなる。

また2型糖尿病モデルや患者ではメラトニン血中濃度が低下しているが、メラトニンを投与すると2型糖尿病モデルマウスではインスリン抵抗性が、2型糖尿病患者ではHbA1cが改善する。

メラトニン自体は、本邦において販売は薬事法により禁止されていた。しかし2010年より、メラトニンアゴニストであるラメルテオンが承認、不眠症患者に投与可能となった。ラメルテオンはメラトニンと比べ、MT1受容体への親和性が5.8倍、MT2受容体への親和性が3.4倍とより強固である。不眠症患者に対するラメルテオン投与における有効性・安全性は報告されているが、2型糖尿病患者での報告はない。またメラトニン投与による糖代謝への影響の報告はあるが、ラメルテオンについて報告はない。

今回我々は不眠症を有するも未治療の2型糖尿病患者に対するラメルテオンの影響について検討した。

### 【対象・方法】

本試験は試験的、多施設、前向き、無作為化、観察研究として2014年4月から2015年4月までに行われた。なお、本試験は各施設内倫理委員会による承認を得、UMIN登録済である(UMIN ID 000010074)。

対象は横浜市立大学附属病院、横浜栄共済病院、茅ヶ崎市民病院通院中で未治療の不眠症合併2型糖尿病患者である。不眠症は睡眠障害国際分類第2版(International Classification of Sleep Disorder: ICSD-2)を満たすものとした。除外基準は①HbA1c 8%以上の血糖コントロール不良例、②血糖降下薬変更せずに過去3カ月でのHbA1c変化が0.5%以上、③肝不全状態、④うつ病で加療中、⑤年齢20歳未満、⑥過去にラメルテオン投薬を受けた患者、⑦交代性勤務者、⑧その他医師が不相当と判断した患者とした。

文書による説明, 同意を得た後, 前半 3 か月間, 全例にラメルテオン 8mg を毎就寝前投与した。続いて初回登録後に, 置換ブロック法による無作為化を行い, 3 か月経過した時点でラメルテオンをさらに 3 か月継続する群と, ラメルテオンを中止する群の 2 群に分けた。主要評価項目はラメルテオン投与後 3, 6 月間での HbA1c の変化とした。副次評価項目は糖代謝や脂質代謝, 肝機能・炎症マーカーならびに睡眠の質, 健康関連 QOL の変化とした。睡眠の質の評価にピッツバーグ睡眠質問表(PSQI)を, 健康関連 QOL の評価に SF-36 を用いた。副作用の評価については, 患者の訴え, 症状, 一般生化学検査結果を用いた。

#### 【結果】

本研究の同意を取得した 42 例中 32 例が前半 3 ヶ月間のプロトコルを完了した(男性 17 例, 年齢 69 歳, 糖尿病罹病期間 9.8 年, HbA1c 6.7%, PSQI 値 8.1 点)。プロトコル中断となった主な理由はラメルテオン内服後ふらつきや日中の眠気であった(4例:10%)。最初の 3 か月間で HbA1c は変化せず, その他の糖代謝にも変化は認めなかった。脂質代謝については LDL-C のみが 105 → 100 mg / dl とわずかに低下した( $P = 0.048$ )。睡眠の質については, PSQI 総得点が 8.1 点から 7.2 点に改善した( $P = 0.030$ )。PSQI 下位尺度では自覚的睡眠の質項目が 1.6 → 1.2 点と, また入眠必要時間項目が 1.7 → 1.1 点と有意に改善していた(各々 $P = 0.010$ )。入眠必要時間は実際に 23.6 → 18.8 分と短縮していた。投与前 PSQI 値と, ラメルテオン投与による PSQI 値変化率は相関を認め( $R = -0.59, P = 0.001$ ), 睡眠の質が低下している症例ほどラメルテオン投与により睡眠の質が改善していた。睡眠の質は改善したものの, SF-36 での MCS, PCS, RCS 値はいずれも変化しなかった。

前半 3 ヶ月経過時点で, 両群の理学所見・糖代謝・脂質・肝機能・炎症マーカー・PSQI 値および SF-36 下位尺度はいずれも差を認めなかった。後半 3 か月の経過で, ラメルテオン投与継続群では HbA1c は変化しなかったが, ラメルテオン中止群は HbA1c が 6.7 から 6.9 % ( $P = 0.003$ )に悪化していた。その他の理学所見・糖代謝・脂質・肝機能・炎症マーカーについても両群で違いは認めなかった。ラメルテオン投与中止によっても PSQI 値や SF-36 下位尺度は変化せず, また両群で差を認めなかった。

#### 【考察】

ラメルテオンはメラトニン受容体作動薬である。メラトニンは骨格筋において IRS-1 もしくは PI-3 キナーゼ経路を介して, さらに GLUT-4 の発現を誘発し, ブドウ糖輸送を更新させる。また腓β細胞に存在する MT1, MT2 受容体に結合することで, 各々 cAMP, cGMP を低下させ, 結果インスリン分泌を抑制する。また炎症性サイトカインや酸化ストレスの抑制ならびに遊離脂肪酸の低下をもたらす結果, 糖代謝を改善する。臨床研究においても 2 型糖尿病患者へのメラトニン投与で糖代謝が改善したとの報告がある。本研究では 2 型糖尿病患者にラメルテオンを投与しても, HbA1c は変化しなかった。既報との違いは対象患者の HbA1c の違い, メラトニンとラメルテオンの作用機序の違い, 容量, 薬剤の作用時間の違いなどが原因として考えられた。

#### 【結論】

不眠症合併 2 型糖尿病患者へのラメルテオン 8mg 投与は, HbA1c 値を変化させなかったが, 睡眠の質を改善させた。ラメルテオンの投与中止では, わずかに HbA1c 値が悪化した。睡眠の質は変化しなかった。

## 引用文献

Uchikawa O, Fukatsu K, Tokunoh R, Kawada M, Matsumoto K, Imai Y, Hinuma S, et al. (2002), Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4222–4239.

She M, Laudon M, Yin W. (2014), Melatonin receptors in diabetes: a potential new therapeutical target? *European Journal of Pharmacology*, 744, 220–223.

## 論文目録

### I 主論文

The effects of ramelteon on glucose metabolism and sleep quality in type 2 diabetic patients with insomnia – a pilot prospective randomized controlled trial –

Tetsuji Tsunoda, Masayo Yamada, Tomoaki Akiyama, Taichi Minami, Taishi Yoshii, Yoshinobu Kondo, Shinobu Satoh, Yasuo Terauchi. (2016), *Journal of Clinical Medicine Research*, 8, 878–887.

### II 副論文

なし

### III 参考文献

なし