HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	生活習慣病の治療介入に関する無作為化比較試験による実証的研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	高瀬, 崇宏
Description	配架番号：2465
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13451号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74697
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Takase_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　高瀬　崇宏

学 位 論 文 題 名

生活習慣病の治療介入に関する無作為化比較試験による実証的研究
(Empirical research of randomized controlled trials for therapeutic intervention of lifestyle-related disease)

【背景と目的】高 LDL コレステロール（LDL-C）血症や高中性脂肪（TG）血症などの脂質異常症、糖尿病、高血圧、喫煙などは、それぞれ動脈硬化のリスク因子としてよく知られているが、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性を基本病態として生じるメタボリック症候群は、高血糖、脂質異常、血圧上昇が同一個体に重積する症候群であり、同様に動脈硬化のリスク因子として重要である。メタボリックシンドロームの治療は、内臓脂肪減少に主眼が置かれており、治療は食事・運動療法といった生活習慣の改善が中心となる。食事療法として、魚、大豆、果物、野菜、海藻などの日本食摂取により心血管死やメタボリックシンドロームのリスクが減少することが示唆されている。紅藻類は糖尿病ラットモデルにおいてインスリン抵抗性、血糖、総コレステロール、中性脂肪を改善させる報告があるが、その中の北方圏で生育されているダルスは、本邦では食用としてあまり利用されておらず、ヒトにおける脂質・糖代謝へ与える影響も明らかでない。生活習慣病の一つである糖尿病はメタボリックシンドロームの治療と同様に食事・運動療法が中心となるが、減量と血糖改善効果が不十分な場合は薬物治療が考慮される。本邦において実臨床で使用可能となった glucagon like peptide-1 受容体作動薬（GLP-1 RA）は、血中グルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強させて血糖を低下させる注射薬であるが、胃内容物の排泄遅延降下や視床下部での食欲制御作用もあり、体重減少にも寄与する。一方で、注射薬は内服薬と比較して心理的負担が大きく、用法をシンプルにするなど注射薬のアドヒアランスを向上させる必要がある。今回我々は生活習慣病として糖尿病、脂質異常症に着目し、第 1 章では耐糖能異常や脂質異常症を有する日本人を対象とし、紅藻類ダルスがヒトにおける脂質・糖代謝へ与える影響について検討した。第 2 章では、糖尿病治療薬に関する quality of life（QOL）や患者満足度に注目した臨床研究がこれまでほとんど報告がないことから、GLP-1 RA 連日投与製剤を投与中の 2 型糖尿病患者を、同治療を継続する群、週 1 回投与製剤デュラグルチドに切り替える群に分け、患者治療満足度を主要評価項目においた介入研究を行った。

第 1 章：ダルス摂取が脂質代謝および血糖コントロールに与える影響

1. パイロット試験（非盲検単群試験）：ダルス摂取が生活習慣病に与える影響

【方法と結果】ダルスは北海道函館市南茅部地域（現）函館市川汲町で採取し、100μm 以下に乾燥粉末にしてカプセル化したものを試験食品として使用した。ダルス由来成分の用量については、我が国のヨウ素の食事摂取基準（3g/日未満）を考慮し、2g/日に設定した（ダルス 2g/日は 12 カプセル/日に相当）。事前検査を実施し、75g 経口ブドウ糖負荷試験：oral glucose tolerance test（OGTT）で空腹時血糖異常（空腹時血糖 110mg/dL 以上 126mg/dL 未満）あるいは耐糖能異常（75gOGTT で 2 時間値 140mg/dL 以上 200mg/dL 未満）と診断された 20 歳以上 60 歳未満の男女 17 人を対象として試験食品を朝・夕食直前に 8 週間摂取させ、摂取前後の糖脂質代謝を評価した。試験食品摂取 8 週で LDL-C、non HDL コレステロールは有意に改善したが、空腹時血糖、75gOGTT 2 時間値、ヘモグロビン A1c（HbA1c）、グ

リコアルブミンは変化を認めなかった。
2. 本試験（無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験）：ダルス摂取が脂質代謝に与える影響
【方法と結果】ダルス由来成分の用量はパイロット試験と同様に 2g/日とした。事前検査を実施し、LDL-C が 120mg/dl 以上の 20 歳以上 60 歳未満の男女を対象として、ダルス 2g/日含有カプセル投与群（ダルス群）とプラセボカプセル投与群（プラセボ群）の 2 群に無作為に割り付け、朝・夕食直前投与を 8 週間行った。主要評価項目は開始前および 8 週後に実施した空腹時採血での LDL-C の変化量とし、LDL-C 以外の脂質、血糖、グリコアルブミンの変化量も副次的に評価した。110 人を登録、109 人（男性 36 人、女性 73 人）を無作為割り付けした。104 名が試験を完遂し、過度な食事制限を行った 1 名を除く 103 人で統計解析を行った（ダルス群 52 人、プラセボ群 51 人）。LDL-C、body mass index、腹囲、空腹時血糖、グリコアルブミンの変化は両群で明らかな差を認めなかったが、TG の変化量の差は女性においてプラセボ群に比しダルス群で有意に改善した。また女性のダルス群において、TG の変化は血清インスリン値およびインスリン抵抗性の指標である homeostasis model assessment of insulin resistance の変化と正の相関を認めた。

第 2 章：GLP-1 受容体作動薬連日投与製剤リラグルチドから週 1 回投与製剤デュラグルチド切り替えによる患者満足度の改善効果
【方法と結果】多施設共同非盲検並行群間無作為化比較研究。GLP-1 RA 連日投与製剤を 3 ヶ月以上投与中の 2 型糖尿病患者を対象とし、サンプルサイズを 32 人と算出した。GLP-1 RA 連日投与製剤継続群（従来群）、デュラグルチド切り替え群（切替群）に割付け、12 週投与後の糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）と糖尿病治療関連 QOL（DTR-QOL）のスコアの変化量をもとに治療満足度を評価した。33 人がエントリーし 31 人が試験を完遂した。DTSQ および DTR-QOL スコアは、ともに切替群が従来群より有意に改善し、特に利便性、融通性に関するスコアの改善が大きかった。副次的評価項目である HbA1c と体重は両群で差はなかった。

【考察と結論】第 1 章ではダルス摂取により LDL-C や血糖コントロールの改善は認めなかったが、女性において TG が有意に改善しインスリン抵抗性の改善との関連が示唆された。紅藻類には食物繊維を豊富に含み、またエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸、α-リノレン酸などω-3 脂肪酸も多く含む。特にダルスでは EPA が総脂肪酸の 45～71%であることが報告されている。EPA には TG を低下させる効果があることが知られており、ダルスの TG 低下作用は食物繊維や EPA などを介した作用であることが示唆された。一方で、日本人と西洋人の間でメタボリックシンドロームの病態生理学的機序の差異が報告されており、ダルスが心血管死やメタボリックシンドロームの予防になる食品であるかどうかについてはさらなる検証が必要であると考える。第 2 章では GLP-1 RA 連日投与製剤リラグルチドを注射している日本人 2 型糖尿病患者が週 1 回投与製剤デュラグルチドへ切り替えることによって、血糖コントロールや体重の変化に影響を与えないにも関わらず、治療満足度が改善することを 2 種類の調査手法によって初めて明らかにした。第一章、第二章で得られたこれらの結果を通じて、将来のメタボリックシンドロームの治療戦略の一助につながることを期待する。