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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　高　瀬　崇　宏

審査担当者
主査　教授　山　下　啓　子
副査　教授　渡　利　英　道
副査　教授　安　斉　俊　久
副査　准教授　中　村　幸　志

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)

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の治療は、内臓脂肪減少に主眼が置かれ食事・運動療法といった生活習慣の改善が中心となる。申請者らは第 1 章で耐糖能異常や脂質異常症を有する日本人を対象として紅藻類ダルスが脂質・糖代謝へ与える影響をパイロット研究とランダム化比較試験にて検討した。その結果、ダルス摂取により LDL コレステロールや血糖コントロールの改善は認めなかったが、女性において中性脂肪が有意に改善することを示し、ダルスがエイコサペンタエン酸（EPA）と食物繊維を含むためこれらを介した作用であると推論した。第 2 章では、糖尿病治療薬 glucagonlike peptide-1 受容体作動薬連日投与製剤（リラグルチド）を投与中の 2 型糖尿病患者を対象として、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て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。週 1 回投与製剤に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かったが治療満足度が改善することを明らかにした。

審査にあたり副査の安斉教授から、第 1 章において EPA やドコサヘキサエン酸製剤ではなく海藻を使用した意義について質問があった。申請者は、ダルスが食物繊維を含み食事摂取可能であることより有効性・安全性を検証したと回答した。ダルスを加熱した際の影響についての質問には、申請者はω-3 脂肪酸は加熱により変性するとの報告があり本研究では乾燥粉末を使用したと回答した。ダルスを食直前に投与する意義についての質問には、申請者は食物繊維による吸収抑制効果を期待して食前投与としたが既報では必ずしも食直前ではなかったと回答した。第 2 章について、デュラグルチドのアドヒアランス、長期効果、心血管イベントへの効果について質問があり、申請者はアドヒアランスには問題ないが長期でみると HbA1c が上昇しリラグルチドに変更した症例があったこと、リラグルチドには心血管イ

ベント抑制のエビデンスがあるがデュラグルチドでの報告はなく、GLP-1RA のクラスエフェクトかは不明であると回答した。

次に副査の中村准教授より、第 1 章においてパイロット試験と本試験の結果の差異について質問があった。申請者は、研究デザインや性別の違いが影響している可能性があり、今後、対象者を増やして検討する必要があると回答した。第 2 章において実臨床を意識した結果の解釈について質問があった。申請者は血糖コントロールは同等であったが患者の満足度が向上したことは重要な点であるものの、実臨床では患者の嗜好や薬価なども考慮すべきでありデュラグルチドのほうがよいと結論はできず、長期介入の研究が必要であると回答した。

続いて副査の渡利教授から、第 1 章においてダルスを選んだ理由について質問があり、申請者は、紅藻類は産業利用されていないが水産学部で製品化が進められていたため本研究により効果を確認したと回答した。90%未満の摂取の症例を除外したことについては、生活日誌で服薬状況を確認したと回答した。パイロット試験で主要評価項目の血糖値低下を認めないにも関わらず本試験を施行したことについての質問には、申請者は本試験では症例数を増やして脂質代謝を中心に検討したと回答した。渡利教授より、本試験で女性でのみダルス接種により中性脂肪が改善したが、今後、検討を行う場合は、対象を女性のみとして年齢や閉経状況を考慮すべきではないかとのコメントがあった。第 2 章についてリラグルチドとデュラグルチドの実臨床での使い分けについて質問があり、週 1 回投与製剤（デュラグルチド）で開始することが多いと回答した。投与期間を 12 週に設定した理由についての質問には、先行研究に準じたこと、HbA1c や体重を副次評価項目としたためであると回答した。

最後に主査の山下教授から、第 1 章においてダルスの精製方法や成分分析についてより詳細に記載すべきとの指摘があった。ダルスが脂質代謝に影響を及ぼすメカニズムについて EPA や食物繊維の関与を挙げているが、海藻として豊富に含まれるヨウ素の作用について質問があった。申請者は、ヨウ素の血糖や脂質代謝についての作用は明らかではなく長期投与による副作用も考慮しなければならないと回答した。

本研究は、生活習慣病である脂質異常症や糖尿病において、食事療法とインスリン注射薬の治療満足度を臨床試験により検討したものである。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。