



# 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 [全文の要約]                                            |
| Author(s)           | 高瀬, 崇宏                                                                            |
| Description         | この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。<br>配架番号 : 2465 他                               |
| 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             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/74698">https://hdl.handle.net/2115/74698</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                   |
| File Information    | Takahiro_Takase_summary.pdf                                                       |



# 学 位 論 文 (要 約)

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)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

高 瀬 崇 宏



# 学 位 論 文 (要 約)

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)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

高 瀬 崇 宏

## 学位論文の要約

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状態を指し、同様に動脈硬化のリスク因子として重要である。内臓脂肪蓄積を原因とした生活習慣病の成因と発症の順序を包括的に把握する概念としてメタボリックドミノという考え方も示されている。

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・運動療法を実施してもなおコントロールができない各リスクファクターに対しては薬物療法が行われる。食事・運動療法による生活習慣の介入により体重（内臓脂肪量）が減少すると、インスリン抵抗性は改善し、脂質異常、高血圧、高血糖も改善していく。フィンランドの糖尿病予防研究では、軽度の体重減少を伴う生活習慣の介入によりメタボリックシンドロームの有病率が対照群と比較して低下した。本邦では、積極的支援が行われた特定保健指導対象者を対象とする研究において、1～3%の体重減少で TG、HDL コレステロール (HDL-C)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、肝機能、3～5%の体重減少で収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖、尿酸の有意な改善が認められた。また、魚、大豆、果物、野菜、海藻などの日本食摂取により心血管死のリスクが減少することも報告されている。

日本糖尿病学会の「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会」の報告によると、糖尿病とは「インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群」と定義されている。本邦では 1 型、2 型、その他の特定の機序・疾患によるもの、妊娠糖尿病と大別され、その中で 2 型糖尿病が大部分を占める。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、注射薬は注射タイミングや心理的負担などがアドヒアランスに影響するため、注射の回数を減らしたり、用法をシンプルにしたりするなどして患者負担を軽

減し、アドヒアランスを向上させる必要がある。

我々は第 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、100  $\mu$  m 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-C は有意に改善したが、空腹時血糖、75gOGTT 2 時間値、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）を無作為に割り付けた。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、HbA1c、空腹時血糖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、関連する報告をもとに必要なサンプルサイズを 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）に割り付け、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。主要評価項目の 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】

第 1 章で、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について、パイロット試験、本試験を実施した。本試験において明らかとなった知見は以下の通りである。

- 1) ダルス 2g/日 8 週摂取により LDL-C および non HDL-C の変化はなかった。
- 2) 体重や臍周囲径、耐糖能には影響を及ぼさなかった。
- 3) 女性において、TG は有意に低下した。

本研究はパイロット試験、本試験ともに日本人を対象とした。日本人と西洋人の間では、肥満やインスリン抵抗性の程度など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、本研究の結果が全世界の対象者に一般化できるかどうかについては分かっていない。そのため、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える。

第 2 章では、2 型糖尿病患者での GLP-1 RA 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へ切り替えることによる患者満足度の改善効果について検討した。本研究において明らかとなった知見は以下の通りである。

- 1) デュラグルチドがリラグルチドと比較し、患者治療満足度として DTSQ 治療満足度スコアおよび DTR-QOL スコアを向上させた。
- 2) 体重、HbA1c はデュラグルチドに変更しても変化は認めなかった。
- 3) 体重、HbA1c は患者治療満足度の変化との相関を認めなかった。

これらの結果から、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おいて、血糖コントロールや体重の変化に影響を与えず、治療満足度、特に利便性、融通性を向上させることが示唆された。

メタボリックシンドロームは生活習慣病が同一の個体に重積する状態であり、その治療戦略は多岐にわたる。この度の研究を、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。