HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵β細胞機能が2型糖尿病の病態と併存疾患に与える影響［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	宮, 愛香
Description	配架番号：2628
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14506号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81567
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Aika_Miya_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　宮　愛香

学位論文題名

膵β細胞機能が2型糖尿病の病態と併存疾患に与える影響
(Contribution of pancreatic beta-cell function to the pathogenesis of type 2 diabetes and its complication)

【背景と目的】わが国の2型糖尿病患者は増加の一途をたどり、2型糖尿病の病態解明および予防・治療法の確立が必須である。糖尿病治療の目標は良好な血糖値を維持し糖尿病の合併症の発症と進展を阻止することであるが、厳格な血糖管理は重症低血糖を招き、合併症の増悪につながる可能性が懸念されている。したがって、日常の外来診療における低血糖および不安定な血糖変動を検証し、2型糖尿病の病態・治療との関連について新たなエビデンスを確立する必要がある。我々は日常の外来診療において、2型糖尿病の低血糖と血糖変動に関連している患者背景因子について検証した(第1章)。次に内因性インスリン分泌が糖尿病治療薬の血糖変動改善効果に及ぼす影響について検証した(第2章)。さらには地域住民実態調査のデータを用いて膵β細胞機能と、糖尿病に併存する頻度が多い脂肪肝との関連を検証した(第3章)。

【方法と結果】第1章: 2型糖尿病外来患者を対象に日常外来診療下で14日間の持続血糖モニター(continuous glucose monitoring: CGM)と空腹時採血を実施する多施設観察研究を行った。解析対象となった284症例のCGMデータをもとに血糖変動係数(coefficient of variation: CV)を算出した。まずインスリン注射薬およびインスリン分泌促進薬を使用していない104症例を抽出し、血糖変動が小さい集団と推測した。この集団のCV上限値は40であった。全284症例における低血糖の管理指標 Time below target glucose range≧4%を予測する Receiver operating characteristic 分析でも CV cut-off 値は40であった(曲線下面積:AUC 0.85)。以上から本集団において低血糖と関連した不安定な血糖変動はCV≧40を用いて検出できると判断した。この結果に基づき全症例をCV≧40群とCV＜40群に群別し患者背景を検討した。内因性インスリン分泌能の指標である空腹時C-peptide index(CPI)、年齢、body mass index(BMI)、糖尿病罹病期間、推定糸球体濾過率(eGFR)、インスリン治療の有無の項目について2群間で有意な差を認めた。これらの項目を独立変数、CV≧40を従属変数としたロジスティック回帰分析でCPIの低下度が大きいことがCV≧40の独立した規定因子となった。CV≧40を予測するCPI cut-off値は0.81であった(AUC 0.80)。CPI 0.81は日常診療において低血糖が潜在する2型糖尿病を抽出でき、空腹時採血から算出可能な血糖変動予測マーカーになりうると考えられた。さらには、対数化したC-peptide(CPR)とCVの関係は直線となり負の相関を示した。層別解析としてすべての対象患者をインスリン治療の有無で2群に分け、インスリン治療中の患者を持効型インスリン注射治療群(持効型群)とインスリン頻回注射治療群(頻回群)の2群に分類した。インスリン治療群、なし群、持効型群、頻回群の各群においても同様の結果であった。これらの結果から、内因性インスリン分泌能と血糖変動の関係はインスリン治療の有無や種類を問わず曲線関係であることが明らかになった。内因性インスリン分泌が低下した2型糖尿病では、保持された2型糖尿病と比較し血糖変動が急激に不安定になるため、インスリン治療例においてもインスリン投与量の緻密な調整が必須となる可能性を示した。

第 2 章: 2 型糖尿病の不安定な血糖変動に内因性インスリン分泌障害が影響するという結果をもとに、糖尿病治療薬による血糖変動改善効果規定因子としての内因性インスリン分泌能の有用性を明らかにするため、我々が以前行った多施設前向き非盲検並行群間無作為化比較研究(Diabetes Obes Metab 22: 458-462, 2020)の層別解析を行った。対象者は 20～80 歳の T2DM で HbA1c 6.5～9.0%、BMI≧23kg/m^2、eGFR≧45mL/min/1.73m^2、ジペプチジルペプチダーゼ-4(dipeptidyl peptidase-4: DPP-4)阻害薬であるテネリグリプチン(Tene) 20mg/日を 12 週間以上服用していた症例である。中央登録方式で年齢、BMI、HbA1c、eGFR を割付因子として対象者を Tene からナトリウム-グルコース共輸送体-2(sodium-glucose co-transporter-2: SGLT2)阻害薬であるカナグリフロジン(Cana)に切替える群(切替群)、または Tene に Cana を追加する群(追加群)に無作為割り付けした。空腹時採血実施後に CGM を装着し割付前後で食事負荷試験を行った。主要評価項目は切替群と割付群における割付前後の Mean amplitude of glycemic excursions 変化量(ΔMAGE)の比較であった。本検討では解析対象となった 95 症例のデータを空腹時 CPR の中央値を用いて低 CPR 切替群、低 CPR 追加群、高 CPR 切替群、高 CPR 追加群の 4 群に分類し ΔMAGE の比較検討を行った。ΔMAGE は低 CPR 追加群、高 CPR 切替群、高 CPR 追加群で有意に改善していたが、低 CPR 切替群で改善しなかった。4 群間のベースラインにおいて BMI、インスリン分泌促進薬の使用率、および空腹時血糖が異なっていたが、各項目の中央値を用いて層別解析を行ったところこれらの項目は ΔMAGE の結果に影響しなかった。

第 3 章: 北海道寿都町の 35 歳から 79 歳までの住民が参加した地域住民実態調査 DOSANCO Health Study において、対象者 489 名の空腹時採血を解析した。膵β細胞機能障害を示す指標として血清プロインスリン値(proinsulin: PI)を、肝脂肪化の指標として fatty liver index(FLI)を算出した。低 FLI 群(FLI＜30)、中 FLI 群(30≦FLI＜60)、高 FLI 群(FLI≧60)に群別し対数変換した PI 値(ln-PI)を比較した。ln-PI は、低 FLI 群に比し中 FLI 群で、中 FLI 群に比し高 FLI 群で有意に高値であった。次に、肥満や高インスリン血症の有無の影響を検討するため、BMI と血清インスリン値それぞれの平均値で層別化し同様の検討を行った。BMI や血清インスリン値に関わらず ln-PI は低 FLI 群と比し高 FLI 群で有意に高値であった。さらに、糖尿病の影響を取り除くため 489 名のうち血糖値と HbA1c から糖尿病の診断に至る 48 名を除外した 441 名で同様の検討を行った。ln-PI は、低 FLI 群に比し中 FLI 群で、中 FLI 群に比し高 FLI 群で有意に高値であった。

【考察】日本人 2 型糖尿病患者の特徴であるインスリン分泌障害は、HbA1c や糖尿病治療の種類を問わず、低血糖と関連した不安定な血糖変動に寄与していた。内因性インスリン分泌低下例では、低血糖に対するカウンターレギュレーションの障害が関与し不安定型血糖変動や低血糖のリスクが高いとされている。すでに内因性インスリン分泌が低下している症例では SGLT2 阻害薬は内因性インスリン分泌を回復させない可能性がある。内因性インスリン分泌低下例の血糖変動をさらに改善させるためには、DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切替よりも、DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の併用療法の方がより望ましいことを示した。

また、肥満や高インスリン血症の有無に関わらず、肝脂肪化の増悪は膵β細胞機能障害と正の関係がある可能性が示された。非糖尿病の対象者においても FLI と PI の間に正の相関関係を認めた。これらの結果から、脂肪肝の治療である食事、運動、薬物療法は、肝脂肪化を改善し、膵β細胞機能を回復させ、2 型糖尿病の発症や進行の予防にも重要な役割を果たす可能性が考えられた。

【結論】リアルワールドの 2 型糖尿病外来患者において、空腹時内因性インスリン分泌は低血糖と関連した不安定な血糖変動を予測し、患者ごとの最適な血糖降下薬の選択においても有用であることが示された。本研究は糖尿病診療における個別化医療の実現に寄与できると考えられた。膵β細胞機能が 2 型糖尿病の病態と併存疾患に与える影響について示した我々の結果は、糖尿病やその合併症の発症と増悪、病態のメカニズムにも関連する可能性があり、臨床医だけでなく今後幅広く研究の分野に応用されることを期待する。