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_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　　宮　　愛香

主査　　教授　　久住　一郎
審査担当者　副査　　准教授　永井　利幸
副査　　准教授　平田　　匠

## 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)

2 型糖尿病において持続血糖モニター（Continuous glucose monitoring: CGM）を用いて日常診療下の血糖変動を抽出し、病態と治療に関する新たなエビデンスを確立することが重要であることから、血糖変動の不安定性を予測する患者背景を明らかにすること、糖尿病治療薬の血糖変動改善効果を予測する因子を見つけ出すこと、糖尿病に合併する頻度が多い脂肪肝と膵β細胞機能との関連について検討した。外来診療下で 284 名の 2 型糖尿病患者に CGM を用いた観察研究を行い（研究 1)、低血糖と関連した不安定な血糖変動は変動係数 CV を用いて検出し得た。内因性インスリン分泌能の指標である空腹時 C-peptide(CPR)と CV はインスリン治療の有無を問わず曲線関係を認め、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の独立した予測因子であった。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目的で、多施設前向き非盲検並行群間無作為化比較研究を行った（研究 2)。DPP4 阻害薬投与例を SGLT2 阻害薬に切替える群(切替群)と、追加する群(追加群)で CGM が実施された。95 症例の血糖変動指標 MAGE 変化量は低 CPR 追加群、高 CPR 切替群、高 CPR 追加群で有意に改善したが、低 CPR 切替群で改善しなかった。内因性インスリン分泌能は糖尿病治療薬の血糖変動改善効果に影響し、治療薬の選択においても有用であった。地域住民横断調査において、肝脂肪化と膵β細胞障害の指標である血清プロインスリン値（PI）の関連を明らかにすることを目的に、一般住民 489 名を対象に肝脂肪化の指標として fatty liver index（FLI）を算出し、低 FLI 群、中 FLI 群、高 FLI 群の 3 群間で PI を比較した（研究 3)。PI 値は、肥満や高インスリン血症、糖尿病の有無を問わず低 FLI 群に比し高 FLI 群で有意に高値であり、肝脂肪化の程度と膵β細胞機能障害の間に正の関連を認めた。以上の検討から、リアルワールドにおいて膵β細胞機能が 2 型糖尿病の病態と併存疾患に影響を与えると結論された。

審査にあたり、まず副査の永井利幸准教授から国際的コンセンサスにおける CV cut-off 値と今回の研究結果との差異について質問があり、申請者から、本研究は欧米人を対象に行われた既報と同様の方法を用いて日本人を対象に検討を行っており、対象患者の背景因子の違いが結果に影

響した可能性が考えられると回答があった。次に副査の平田匠准教授より、研究 1 における目標症例数の設定に関して質問があり、研究を計画した時点では CGM の指標に関する国際的な見解が統一されていなかったため、CV を評価に用いることが想定されておらず、結果的に、比較検討したサブグループの人数に偏りが出たとの回答があった。次に未測定因子が結果に影響する可能性について質問があり、未測定の交絡因子の影響は否定できないため検証にはランダム化試験が必要であり、今後の検討課題となるとの回答があった。膵β細胞機能障害で PI が変動する機序について質問があり、諸説あるが高血糖下で持続的なインスリン分泌刺激が続く状態では PI の合成が促進され、未熟な PI が増えると考えられていると回答があった。次に ROC 分析における CV と MAGE の結果の差異について質問があり、MAGE は血糖値を直接代入するため高血糖の影響を受けやすいが、CV は血糖値の比を用いるため低血糖の評価に適していたとの回答があった。最後に主査の久住一郎教授より、未測定因子について服薬アドヒアランスなどどのような因子が考えられるかと質問があり、他には食事時間、睡眠時間帯、インスリン抵抗性が可能性として挙がるが、これらの検証は行なっていないとの回答があった。次に低血糖における CGM の精度について質問があり、低血糖における精度の信頼性に関して限界がある可能性があるが、CGM を装着した最初と最後の 24 時間分のデータを除外することでこれらの不正確さを最小限に抑えることを目指したと回答があった。

この論文は、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の予測に役立つだけでなく、患者ごとの最適な糖尿病治療薬の選択においても有用であり、糖尿病診療における個別化医療の実現に寄与することが期待される。

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。