



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	糖尿病治療課題に対する多面的アプローチ [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大江, 悠希
Description	配架番号 : 2889
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16397号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95386
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OE_Yuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 大江 悠希

学 位 論 文 題 名

糖尿病治療課題に対する多面的アプローチ

(Investigation of multifaceted approach for diabetes treatments)

【背景と目的】

糖尿病の治療目標は、血糖の良好なコントロール状態と適正体重を維持することで種々の細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症・進展を阻止することだが、近年糖尿病治療を取り巻く環境は大きく変容しつつある。実臨床では、持続血糖測定(continuous glucose monitoring: CGM)デバイスの出現や高齢糖尿病患者の増加により、糖尿病治療薬は血糖変動に対する効果や高齢者への有用性および安全性についても検証が求められるようになった。一方、若年者糖尿病では肥満が増加しており、肥満に関連する合併症も考慮した、多面的な治療効果を保つ治療法の検討が望まれている。

我々は第1章で、血糖変動に対する糖尿病治療薬の切替え効果を検証した。さらに、第2章では高齢糖尿病患者における経口グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1)受容体作動薬の有効性および安全性を調査した。第3章では、高度肥満患者を対象とした、減量・代謝改善手術(metabolic and bariatric surgery: MBS)の減量および糖代謝、脂肪性肝疾患への効果について検証し、さらに、MBS が膵β細胞機能へ及ぼす影響についても検証した。

【対象と方法】

第1章では、CGMを用いた探索的前方視的単群観察研究により、インスリンデグルデクとジペプチジルペプチダーゼ IV (dipeptidyl peptidase-4: DPP-4)阻害薬の併用療法からインスリンデグルデク/リラグルト配合注への切替えが血糖変動に及ぼす影響を検討した。CGM センサーを装着し、DPP-4 阻害薬およびインスリンデグルデクを併用した治療の後に、インスリンデグルデクの用量と同数のドーズ(1 ドーズ=インスリンデグルデク 1 単位/リラグルト 0.36 mg)でインスリンデグルデク/リラグルト配合注に切替え、それぞれの治療での血糖推移を評価した。

第2章では、後方視的単群観察研究により高齢糖尿病患者における経口セマグルチドの有効性と安全性について検証した。経口セマグルチド製剤の投与が開始された被験者を追跡し、投与開始から内服6ヵ月後のHbA1cの変化を観察した。目標血糖値の達成度は、日本糖尿病学会および日本老年医学会合同委員会の診療ガイドラインを用いて評価し、被験者を前期高齢者(65～74歳)と後期高齢者(75歳以上)に分けた際の、HbA1cの変化も検討した。

第3章では、非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)合併肥満2型糖尿病患者を対象とし、MBSを受けるMBS群と、減量を目的にした内科的治療を継続される内科治療群とを、前方視的に1年間観察した。磁気共鳴画像診断(magnetic resonance imaging: MRI)を用いて研究開始時と終了時にNAFLDが評価され、同意が得られた被験者では研究開始時と終了時に肝生検が実施された。また、MBS群のみを対象に、術前および術後52週に実施した75g経口ブドウ糖負荷試験(75g oral glucose tolerance test: 75g OGTT)を用いて、MBSが膵β細胞機能に及ぼす効果と関連する背景因子について追加検討した。

【結果】

第1章では、12例が解析され、治療の切替えにより血糖変動指標である平均血糖変動幅 (Mean amplitude of glycemic excursions :MAGE)が減少し($P<0.05$)、その他の血糖日内変動指標・日間変動指標も改善した($P<0.05$)。

第2章では、30例で安全性が、24例で有効性が解析された。経口セマグルチド製剤の投与により、

HbA1c と体重は投与 6 ヶ月間で有意に減少した($P<0.01$)。血糖管理目標の達成率は、6 ヶ月間の投与により 70.8%と上昇したが($P<0.01$)、重症低血糖が危惧される薬剤を使用していた後期高齢者群の 20.8%では、投与後の HbA1c が管理目標を下回る傾向が見られた。

第 3 章では、MBS 群 20 例および内科治療群 20 例が研究を完遂した。MBS 群において MRI 検査における肝脂肪化が有意に減少し($P<0.01$)、内科治療群との間に有意差を認めた($P<0.01$)。また、組織学的評価で肝繊維化を認めた被験者においては、線維化も改善を認め、内科治療群との間に有意差を認めた($P<0.01$)。MBS 群において、肝脂肪化の変化は HbA1c の変化と関連を認め、線維化の変化は糖尿病罹病期間と有意な関連を認めた($P<0.05$)。追加解析においては、MBS 群で 75g OGTT 時にインスリン治療中の 2 例を除外し 18 例を解析した。術後 1 年時点で、体重と HbA1c は有意に減少し($P<0.01$)、MRI 検査における肝脂肪化および線維化も有意に減少した(それぞれ $P<0.01$ 、 $P<0.05$)。75gOGTT では、インスリン分泌能の指標であるインスリン分泌感受性指数-2 (insulin secretion-sensitivity index-2: ISSI-2)が有意に増加し($P<0.01$)、糖処理指数(disposition index: DI)も増加傾向を認めた($P=0.08$)。ISSI-2 の変化量は肝線維化の関連項目と負の相関を示し($r=-0.49$ 、 $P<0.05$)、高度の肝線維化例を除外した解析では、DI の変化量が肝脂肪化の関連項目と負の相関傾向を示した($r=-0.52$ 、 $P<0.05$)。

【考察】

第 1 章では、インスリンデグルデク/リラグルチド配合注はインスリンデグルデクと DPP-4 阻害薬の併用療法よりも血糖変動指標を改善させ、DPP-4 阻害薬からの治療変更を検討する際に、血糖変動を改善する治療戦略の 1 つとして有用な可能性が示された。

第 2 章では、経口セマグルチド製剤の投与により多くの患者で高齢者糖尿病の血糖管理目標を達成した一方で、管理目標を下回る HbA1c を呈した被験者も存在し、後期高齢患者では潜在的な低血糖のリスクを考慮して、適切な併用薬を選択することが重要と考えられた。

第 3 章では、内科治療で有効な効果を得られていない NAFLD 合併肥満 2 型糖尿病患者に対して、MBS の有用性を示し、HbA1c の変化と NAFLD の改善や、2 型糖尿病の長期罹病と肝線維化の進行の関連が示唆され、NAFLD を合併する肥満 2 型糖尿病患者には、早期に MBS を提案すべきであると考えられた。また、術前の肝脂肪化および線維化が、術後の膵 β 細胞機能の回復の程度と関連しており、NAFLD の術前評価が膵 β 細胞機能回復の予測因子として有用である可能性が示された。

【結論】

糖尿病治療を取り巻く環境は急速な変化を続け、治療指標には血糖変動性への効果も求められるほか、糖尿病患者像自体も多様に変容している。高齢化と同時に若年かつ肥満を有する集団にも対応が求められ、本研究では、変化し続ける糖尿病治療の需要に有効な治療供給を、多面的な手法により示すことが出来た。本研究で得られた知見が、今後の実臨床へ還元されることを期待する。