



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_review.pdf, 審査の要旨



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 大 江 悠 希

	主査	教 授	伊 藤 陽 一
審査担当者	副査	准教授	七 戸 俊 明
	副査	准教授	工 藤 正 尊

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)

申請者は、近年の糖尿病治療が、平均的な血糖値よりも血糖変動が重視されていること、また、糖尿病患者の背景の変化により、高齢者、肥満患者が増加している点に着目して検討を行った。まず、持続血糖測定(Continuous Glucose Monitoring: CGM)を用いて、インスリンデグルデクと DPP-4 阻害薬の併用療法からインスリンデグルデク/リラグルチド配合注への切替えが血糖変動に及ぼす影響を検討するために、前向き観察研究が行われた。対象者数は 12 例であり、治療の切替えにより平均血糖変動幅(Mean Amplitude of Glycemic Excursions: MAGE)が減少することが観察された。次に、高齢糖尿病患者を対象として、経口セマグルチドの有効性と安全性を検討するために、後向き観察研究が行われた。安全性対象集団として 30 例、有効性対象集団として 24 例に関して解析が行われた。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。しかし、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、投与後の HbA1c が管理目標を下回る傾向が見られた。最後に、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、減量・代謝改善手術(Metabolic and Bariatric Surgery: MBS)を受ける MBS 群と減量を目的とした内科的治療を継続される内科治療群を前向き観察し、MRI によって 1 年後の NAFLD の変化が検討された。また、MBS 群においては、75g 経口ブドウ糖負荷試験(75g Oral Glucose Tolerance Test: 75g OGTT)が行われ、MBS が膵β細胞機能に及ぼす効果が検討された。各群 20 例について解析が行われ、MBS 群では肝脂肪化が有意に減少し、組織学的評価によって、肝繊維化の改善も認められた。75g OGTT では、インスリン分泌感受性指数-2 が有意に増加し、糖処理指数も増加傾向であった。考察として、インスリンデグルデク/リラグルチド配合注への切替えにより血糖変動が改善したため、治療変更が有用な治療戦略の 1 つとなることが示された。また、高齢者においては、投与方法が煩雑な経口セマグルチドであっても、血糖値が改善することが示されたが、管理目標を下回る患者も見られたため、特に後期高齢者では潜在的な低血糖リスクを考慮して、適切な併用薬を選択することが重要であると示唆された。内科治療が奏効しない NAFLD 合併肥満 2 型糖尿病患者に対して MBS を行うことによって、HbA1c と NAFLD が改善し、また、膵β細胞機能も回復したことにより、早期に MBS を提案するべきであることが示唆された。

審査にあたり副査の七戸准教授より、従来治療から新規薬剤への変更治療に伴い、コスト増加や慣れ親しんだ治療からの変更による患者不満などの実臨床におけるデメリットはあったかとの質問があった。申請者からは、7 単位という比較的低用量での切替えで有効性を発揮できたため、この単位数での切替えであれば、寧ろコストは抑えられるというメリットがある。また、注射手技については、そもそも切替え前の治療時点で既に注射製剤を使用しているため、特に不満や不便さに関する表出は認めず、かえって内服薬が 1 剤減るため、メリットの方が大きいと思うとの回答があった。また、高齢患者において体重減少が示され、消化器症状、サルコペニアの危険性は、本剤の影響と考えてよいかとの質問があった。申請者からは、GLP-1 受容体作動薬では、有名な有害事象として消化器症状が知られており、この消化器症状は本剤の有害事象である可能性が高いと考えている。一方で、サルコペニアについては、一部の基礎実験において GLP-1 受容体作動薬が筋肉の質を改善するというデータも報告されており、筋力の低下についてはコンセンサスが得られていないとの回答があった。また、MBS 群では肝生検まで実施されているが、本研究の新規性ならびに希少性についてはどうかとの質問があった。申請者からは、既報では後方視的に肝病理組織を評価した単群での検討は報告されているが、本研究は、前方視的かつ 2 群間で検討を実施し得たという点が強みとして考えている。また治験では肝生検を含む近年 RCT が報告されているが、こちらは欧州での検討であり、脂肪性肝疾患に脆弱なアジア人を対象として検討し得たという点に新規性があると考えているとの回答があった。

次に、副査の工藤准教授より、配合薬に焦点を当てられているが、今後このような合剤が標準的治療となっていくのかとの質問があった。申請者からは、既に SGLT2 阻害薬と DPP4 阻害薬の合剤も上市されており、今後は治療薬の統合が進んでいくと考えている。そのほか、現在治験段階では週 1 回のインスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の合剤も研究されており、より患者負担を減らしつつ有効性を呈する薬剤の開発が主流になると思うとの回答があった。また、65 歳以上での検討は、初めての報告ということで良いかとの質問があった。申請者からは、当時の治験の基準では 65 歳を基準とした検討はされていたが、この高齢集団内での詳細な検討は実施されていなかった。一方で、近年は Real-Sema study と言った大規模な追加検討が成されており、サブ解析結果として年齢層別の効果が検証されつつある。しかし、初めから被験者を 65 歳以上の高齢者として設計した検討というのは、我々が初めての報告と言えると思うとの回答があった。また、MBS 群における肝線維化の改善の機序としては、何が考えられるかとの質問があった。申請者からは、肝線維化の改善の機序については、複数の機序が想定され基礎研究でも検討段階かと思うが、機序の 1 つに炎症が挙げられるかと思う。現在治験段階の薬剤や、GLP-1 受容体作動薬でも一部の炎症性メディエーターを改善する作用が報告されており、これにより肝線維化が改善する可能性が示唆されている。実際、肥満症患者では高度の脂肪蓄積により慢性炎症に曝されており、MBS により脂肪の減量を介した炎症の低減が効果の 1 つとして考えられる。詳細な機序については、引き続き基礎研究を含めた追加報告に期待したいと思うとの回答があった。

最後に主査の伊藤教授より、MBS 群における検討において、肝臓への有用性が全面に出ているが、むしろ投与されている糖尿病治療薬の数が減少した効果の方が、糖尿病治療においては重要ではないかとの質問があった。申請者からは、構成を再検討したいとの回答があった。また、75g ブドウ糖負荷試験の結果が MBS 群単群での解析になっているのは何故かとの質問があった。申請者からは、内科治療群では同検査を実施していなかったとの回答があった。

審査員一同は、この論文が糖尿病治療に関して、ユニークな視点で検討を行っており、またそ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十分な資格を有するものと判定した。