

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Sustained fasting glucose oxidation and postprandial lipid oxidation associated with reduced insulin dose in type 2 diabetes with SGLT2 inhibitor: A randomized, open label prospective study
別タイトル	2型糖尿病におけるSGLT2 阻害薬はインスリン需要の減少と関連し、空腹時糖質酸化と食後脂質酸化を維持する:無作為化、オープンラベル、前向き比較試験
作成者(著者)	金澤, 憲
公開者	東邦大学
発行日	2019.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 1.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 瓜田純久 / タイトル: Sustained fasting glucose oxidation and postprandial lipid oxidation associated with reduced insulin dose in type 2 diabetes with SGLT2 inhibitor: A randomized, open label prospective study / 著者: Ken Kanazawa, Hiroshi Uchino, Fumika Shigiyama, Hiroyuki Igarashi, Kayoko Ikehara, Fukumi Yoshikawa, Shuki Usui, Masahiko Miyagi, Hiroshi Yoshino, Yasuyo Ando, Naoki Kumashiro, Takahisa Hirose / 掲載誌: Journal of Diabetes Investigation
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第908号
学位記番号	甲第621号
学位授与年月日	2019.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD34706276

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

金澤 憲より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 621 号

学位申請者 : かな ざわ けん
金 澤 憲

学位審査論文: Sustained fasting glucose oxidation and postprandial lipid oxidation associated with reduced insulin dose in type 2 diabetes with SGLT2 inhibitor: A randomized, open-label prospective study

(2 型糖尿病における SGLT2 阻害薬はインスリン需要の減少と関連し、空腹時糖質酸化と食後脂質酸化を維持する: 無作為化、オープンラベル、前向き比較試験)

著 者 : Ken Kanazawa, Hiroshi Uchino, Fumika Shigiyama, Hiroyuki Igarashi, Kayoko Ikehara, Fukumi Yoshikawa, Shuki Usui, Masahiko Miyagi, Hiroshi Yoshino, Yasuyo Ando, Naoki Kumashiro, Takahisa Hirose

公 表 誌 : Journal of Diabetes Investigation

論文内容の要旨 :

糖代謝は、全身と腎臓・肝臓・脂肪組織・筋肉の調和によってエネルギー代謝を保持している。その中で腎臓はグルコース恒常性維持機構において糖新生、尿中からのグルコース再吸収といった重要な役割を担っている。つまり腎臓の近位尿細管に局在する SGLT2 は、糸球体より濾過されたブドウ糖の尿細管での再吸収をし、実際に濾過された 1 日あたり約 180 g のブドウ糖の約 90% が SGLT2 から、残りの 10% はより下流に存在する SGLT1 から再吸収される。よって通常正常健常者では尿糖は検出されないが、糖尿病症例では、慢性的高血糖状態による SGLT2 発現亢進により、腎臓によるグルコース再吸収の亢進がみられ、血糖上昇の結果として腎尿細管の最大再吸収閾値を凌駕するため尿糖が検出され、悪循環を形成する。

重症な高血糖症では、細胞外ブドウ糖濃度のみならず、細胞内のブドウ糖及びエネルギー基質は利用障害により過剰状態とされる。高血糖症に対する標準治療であるインスリン強化療法は細胞外の高インスリン血症を利用しエネルギー基質であるブドウ糖をさらに細胞内に移行させる治療法であるが、高用量のインスリン治療は糖毒性解除にあたり不用意な低血糖や治療期間の延

長につながる可能性がある。一方でSGLT2阻害薬は、新規の血糖降下薬であり、SGLT2を阻害し、尿糖排泄によって血糖を下げ、全身の糖代謝を改善させる。直接インスリン作用を介さない点で既存の血糖降下薬と大きく異なり、血糖維持に必要なインスリン量を低減させ、膵β細胞の保護効果が得られ、併せて体重減少に伴うインスリン抵抗性の改善が得られると考えられる。

本研究では高血糖症に対するインスリンとSGLT2阻害薬併用療法が、利用能の低下した余剰な細胞外ブドウ糖を体外へ排泄し、早期に糖毒性解除を期待できるため、腎を介した新しい糖尿病治療の可能性を入院下で検討とした。本研究デザインは、前向き無作為化2群間比較オープン試験で、研究対象は20歳以上の2型糖尿病例18名、糖尿病の薬物療法の既往のないHbA1c>10%以上かつ、一日の平均食前血糖値200mg/dl以上とした。すべての症例は、専門医における入院監視下で行われ、研究参加者は細小血管、大血管障害を認めない症例とし、INS/DAPA群(インスリン+ダパグリフロジン5mg併用治療群)とINS群(インスリン単独治療群)に無作為に割り付け、入院下において同一インスリンアルゴリズムで2群を7日間比較検討とした。主要評価項目は、血糖応答正常化を達成した総インスリン量とし、同時に間接熱量計を用いて摂食前後の呼吸商・エネルギー消費量(kcal/kg/日)の変化量または変化率をエネルギー代謝動態の指標として評価した。

平均食前血糖値は、INS/DAPA群でINS群に比し、Day2より有意に低下を認め、血糖応答正常化を速やかに達成した(INS/DAPA群 vs INS群:50.0%vs27.8%、 $p<0.05$)。総インスリン量は、INS/DAPA群でINS群に比し、19%低下し、基礎/追加インスリン比も有意に減少した($p=0.02$)。治療後の呼吸商は、INS/DAPA群でINS群に比し、空腹時に高値を認める一方で(0.72 ± 0.05 vs 0.79 ± 0.08 、 $p=0.04$)、食事負荷後は低下傾向にあり($p<0.02$)、空腹時炭水化物酸化と食後脂質酸化維持を特徴とした。消費エネルギー量の推移に関しては、INS/DAPA群でINS群に比し、空腹時・食後ともに有意差を認めず、また治療期間中に正常血糖ケトアシドーシスなどの有害事象も発生せず終了した。

2型糖尿病患者の糖毒性解除を必要とするような高血糖症例に対して、SGLT2阻害薬は腎を介して余剰な糖を排出し早期の血糖応答正常化とし、既存の糖尿病治療の主要標的臓器であった肝・脂肪・膵臓に加えて腎を積極的に使った新規の治療概念であると考えられる。空腹時における炭水化物酸化が優位であることは、基礎インスリン量減少に寄与した可能性が示唆される。一方で食事負荷後に呼吸商が低下傾向にあることは、エネルギー基質の選択性は脂質優位の可能性があり、体重減少につながった可能性が考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 621 号	氏 名	金 澤 憲
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	廣 井 直 樹

学位審査論文の審査結果の要旨 :

本論文は近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制する SGL2 阻害薬をインスリン治療に追加することによって、早期に血糖を低下させることが示されている。その際、尿糖を増加させて細胞外グルコースを減少させ、細胞内に取り込まれるグルコースを軽減し、細胞内で過剰になった基質を取り除き、細胞内代謝を改善していることが推定される。通常は空腹時には脂質代謝が優位となり、食後は利用しやすい糖代謝が優位となる。しかし、グルコース利用効率が低下している細胞にとってエネルギー基質のグルコースが恒常的に多量に供給されている重症糖尿病患者において、細胞外グルコースを強制的に尿糖として除去した場合、エネルギー代謝がどのように変化するのとは明らかではない。グルコース利用障害がある糖尿病においては、エネルギー代謝は脂質に傾くことが知られているが、SGL2 阻害薬治療による変化は明らかではない。そこで、糖尿病の薬物療法の既往のない HbA1c > 10% 以上かつ、一日の平均食前血糖値 200 mg/dl 以上の 18 症例 (Table 1) を対象に、インスリン治療に SGL2 阻害薬を追加した場合の治療効果とエネルギー代謝の変化を検討している。治療前と治療 1 週間後に、エネルギー代謝の評価は試験食負荷前、30 分後、90 分後に呼吸商で評価している。呼吸商は酸化された炭素と消費した酸素の比であり、炭水化物が燃焼した場合 1.0、脂肪が燃焼した場合は 0.7 と化学式から算出されている。治療効果は Fig 2, 3, Table 2 にまとめている。空腹時血糖は SGL2 阻害薬群で早期に低下し、コントロールに要したインスリン量も減少し、基礎/追加インスリン比も有意に減少した。Fig 4A, B に示すように、消費エネルギー量の推移に関しては、両群で空腹時・食後ともに有意差を認めなかったが、呼吸商は Fig 4C のように、SGL2 阻害薬群では治療後には空腹時で上昇していた。すなわち、グルコース利用が亢進していた。グルコース代謝の改善が示唆されたが、食後 30 分では逆に呼吸商は低下し、グルコース利用が低下し、90 分まで持続していた。本来、グルコース代謝が改善した場合、食後さらに呼吸商が上昇することが予想されるが、逆に食後のグルコース利用は低下していた。インパクトの大きな結果に学位審査の議論は白熱した。グルカゴンの関与、呼吸商の CO₂ が本当に食事に由来するのか？ 治療継続した時のエネルギー代謝のさらなる変化は？ 過剰なグルコースに曝されている細胞が突然の細胞外グルコースの低下に際して、グルコース利用は一定のまま、脂質利用が進むのか？ など、活発な議論が行われた。申請者は全ての質問に文献的裏付けを持って、丁寧に答え、同時に新たな疑問点が明らかとなり、今後のさらなる研究の発展が期待された。審査委員全員一致して、学位授与に相応しい研究であると結論し、審査は終了した。