

# 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

吉川芙久美より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第612号

学位申請者 : 吉 川 芙 久 美

学位審査論文 : Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self-management and glycaemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes : A 24-week randomized controlled trial

(血糖コントロール不十分な2型糖尿病におけるエンパグリフロジンの間欠投与の血糖コントロールおよび食事療法への自己管理能力に対する効果の検討:24週ランダム化比較試験)

著 者 : Fukumi Yoshikawa, Naoki Kumashiro, Fumika Shigiyama, Hiroshi Uchino, Yasuyo Ando, Hiroshi Yoshino, Masahiko Miyagi, Kayoko Ikehara, Takahisa Hirose

公 表 誌 : Diabetes Obesity and Metabolism DOI: 10.1111/dom.13524

論文内容の要旨 :

食事療法は生涯にわたる2型糖尿病治療において安定した血糖管理と生活の質(QOL)の向上に極めて重要であるが、その実施は患者の自己管理能力に依存している。SGLT-2阻害薬は近位尿細管からの尿糖の再吸収を阻害する事で血糖低下作用のみならず、体重減少作用も有するため患者自身のQOL向上に寄与することが知られている。しかし、その作用機序ゆえに空腹感が増大し食事摂取量が増大する事でその効果を存分に発揮できない症例が散見されるため、本薬剤の効果的な使用にあたっては食事療法の継続が必須となる。そこで、既存の内服治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に、SGLT-2阻害薬を食事療法の遵守が不十分であったと患者自身が判断した翌日に内服する間欠療法により、非内服日の自己管理能力が向上し血糖コントロールの改善とQOLの上昇に寄与すると期待し、連日内服とその効果を24週間前向きに検討した。

経口血糖降下薬3剤以内で加療され、HbA1c 7.0%以上の2型糖尿病患者50人を、連日群:エンパグリフロジン10mgを通常内

服する群、間欠群:エンパグリフロジン 10 mgを患者の判断で最大 14 日/月内服する群に 1:1 で無作為に割り付け、介入前・12 週・24 週での体重・血糖コントロールとアンケートによる糖尿病治療関連 QOL (DTR-QOL)・食事摂取量(BDHQ)を評価した。

試験開始時の患者背景は連日群：間欠群で、平均年齢 54.0±13.5 : 54.7±14.0 歳、罹病期間 9.6±6.2 : 8.7±5.9 年、体重 75.8±15.6 : 77.0±13.5 kg、BMI27.9±2.8 : 27.9±4.2 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c8.0±0.7 : 8.1±0.7%・空腹時血糖 177.1±38.2 : 177.3 ±34.5 mg/dL、DTR-QOL 総スコア 56.1±19.8 : 66.5±15.7、総エネルギー摂取量 1623.2±713.9 : 1763.6±575.5kcal/日でいずれも有意な群間差を認めなかった。内服率は介入期間に対して、連日群 97 %、間欠群 46 %と間欠群が連日群の約半分の内服であった。介入開始後、HbA1c は両群で同様に低下し、24 週時には両群ともに開始前より有意に低下(-0.64±0.19, p<0.01 ; -0.65 ±0.17%;p<0.001)した。体重の減少度は連日群で大きく 12 週時には有意な群間差を認めていたが、最終的に両群で開始前より有意に減少(-2.72±0.52, p<0.001;-1.50±0.4 kg, p<0.01)し、群間の有意差は消失していた。総エネルギー摂取量は連日群では介入前後で有意な変化を認めなかったのに対して、間欠群では経時的に低下し、24 週時には開始前に比して有意に低下(-221.0 ±108.3kcal/日, p<0.05)していた。DTR-QOL の上昇は 24 週時には連日群で大きく (10.9±2.3, p<0.001) 有意な群間差を認めていたものの、総エネルギー摂取量が低下していた間欠群でも開始前と比較して有意に上昇(4.1±2.0, p<0.05)していた。

SGLT-2 阻害薬の間欠療法では連日群に比して半分の内服であったにも関わらず、連日群と同等に HbA1c が改善し、有意な体重減少と QOL の上昇が得られた。間欠群でのみ食事摂取量が経時的に低下しており、食事療法に対する継続的なモチベーションの維持・向上が示唆され、結果として連日群と同等に血糖が改善したと考えられた。通常、食事療法は実生活への影響や患者の負担感が大きいにも関わらず、その効果が即座に実感できないためにモチベーションや QOL の低下につながっていく。数々の臨床研究において食事療法を含む生活習慣への介入の有効性が実証されてきたが、患者・医療者双方の負担が大きく、長期間の継続が困難なために介入終了後の体重や HbA1c の再悪化が課題であった。このため、長期継続可能で QOL の向上にも寄与する生活習慣への介入方法の開発が期待されてきた。この点本研究では、SGLT-2 阻害薬の間欠療法により食事療法への意欲を高めながら QOL を上昇することができた。「SGLT-2 阻害薬を患者判断で間欠的に内服する」というユニークな治療法によって、食事療法にメリハリが生まれるとともに、これまで医療者任せになりがちであった治療への患者の主体的な参加と治療薬の効果・必要性に対する理解が促されたと考えられる。加えて、SGLT-2 阻害薬の薬効も手伝って血糖改善や体重減少効果が即座に実感されることで患者の QOL が増大し、結果として食事療法に対する自己管理能力の向上・維持に寄与した可能性が示唆された。

終わりに、SGLT-2 阻害薬の間欠療法により既存の内服治療で血糖コントロール不十分の 2 型糖尿病患者の食事摂取量が減少し、連日内服と同等の HbA1c の改善がもたらされた。SGLT-2 阻害薬の間欠療法が QOL の上昇を伴いながら、食事療法に対する自己管理能力の向上に寄与した可能性が示唆された。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 612 号	氏 名	吉 川 芙 久 美
学位審査担当者	主 査	龍 野 一 郎
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	酒 井 謙
	副 査	長 谷 弘 記

### 学位審査論文の審査結果の要旨 :

SGLT-2 阻害薬は尿細管での尿糖の再吸収を阻害し、尿から糖を排出させることにより、血糖低下のみでなく、体重の低下も期待できる新たな血糖降下薬である。近年、EMPA-REG OUTCOME 試験、CANVAS 試験といった大規模介入試験により、心血管イベント・糖尿病腎症進行の抑制が証明され、大いに注目されている。糖尿病治療には食事療法が必須であるが、実臨床では困難なことも多い。そこで、本研究は既存の治療で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に、SGLT-2 阻害薬を食事療法の遵守が不十分であったと患者自身が判断した翌日に内服する間欠療法により、非内服日の自己管理能力が向上し血糖コントロールの改善と QOL の上昇に寄与すると期待し、その効果を 24 週間前向きに検討したものである。経口血糖降下薬 3 剤以内で加療され、HbA1c 7.0 %以上の 2 型糖尿病患者 50 人を連日群:エンパグリフロジン 10 mg を通常内服する群、間欠群:エンパグリフロジン 10 mg を患者の判断で最大 14 日/月内服する群に 1:1 で無作為に割り付け検討した。その結果、内服率は介入期間に対して連日群 97 %、間欠群 46 %と間欠群が連日群の約半分の内服であったが、HbA1c は両群で同様に低下し、24 週時には両群ともに開始前より有意に低下、体重の減少度も両群で開始前より有意に減少し、群間の有意差は無かった。総エネルギー摂取量は連日群では介入前後で有意な変化を認めなかったのに対して、間欠群では経時的に低下し、24 週時には開始前に比して有意に低下した。SGLT-2 阻害薬の間欠療法では連日群の半分の内服であったにも関わらず、連日群と同等に HbA1c が改善し、有意な体重減少と QOL の上昇が得られた。間欠群でのみ食事摂取量が低下しており、食事療法に対する継続的なモチベーションの維持・向上が示唆された。即ち、SGLT-2 阻害薬を患者判断による間欠的内服というユニークな治療法により、食事療法にメリハリが生まれるとともに、これまで医療者任せになりがちであった治療への患者の主体的な参加と治療薬の効果・必要性に対する理解が促されたと考えられ、結果として食事療法に対する自己管理能力の向上・維持に寄与した可能性が示唆された。

学位審査会では、この研究の思い至った理由、間欠群での薬の作用動態から見た薬理効果、連日投与群での脱宅率の高さとその理由及び結果に及ぼす影響、血中インスリンや代謝パラメーターに及ぼす影響、糖尿病治療関連 QOL・食事摂取量(BDHQ)による生活習慣の評価とその限界、運動療法との併用の意義などへの質問に的確に答えた。本研究は尿糖を排泄させて血糖を降下させる新規 SGLT2 阻害剤を患者自身が食べ過ぎた時に間欠投与する事によって、治療への主体的な参加と食事療法に対する自己管理能力の向上をもたらす新たな糖尿病治療の可能性を明らかにした学位に値する研究である。

審査委員一同は吉川芙久美氏に十分な学識があることを確認し、学位に値する研究内容であると評価した。