

氏名	くどう ただちか 工藤 忠睦		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1892号		
学位授与の日付	令和3年3月16日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Investigation of metabolic and circulatory parameters that predict effects of dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on blood glucose and body weight in a retrospective, multicenter study （SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンの血糖や体重に対する効果を予測し得る代謝および循環パラメーターを探索したレトロスペクティブな多施設研究の報告）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	松永 彰
	（副査） 福岡大学	教授	岩本 隆宏
	福岡大学	准教授	坂田 直昭

内容の要旨

【目的】

糖尿病治療の目標は、糖尿病による合併症の発症、増悪を防ぎ、健常人と変わらぬ QOL と寿命を全うすることにある。しかし現実には男女とも健常人より 10 歳前後短いと言われている。それは脳梗塞や虚血性心疾患などの大血管症や、下肢切断、失明、透析導入などの細小血管症など、糖尿病からくる合併症に致死的なものが多いからと考えられている。2014 年から国内で使われるようになってきた SGLT2 阻害薬（Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor）は、腎近位尿細管によるグルコースの再吸収を阻害することで、排泄時により多くの糖を排出させ、血糖低下や体重減少を来たす薬である。また、機序が他の血糖降下薬と被らないので併用効果も期待できることも利点の一つである。更に特筆すべきは、これまでのスルホニル尿素薬（SU 薬）や DPP4 阻害薬などの各血糖降下薬では様々な臨床試験が実施されてるのにも関わらず、有意差を示すことができなかった心・腎機能保護効果をもつことが大規模臨床研究（EMPA-REG OUTCOME:2015）などで明らかとなりつつあるということである。しかし、どのような症例でより高い血糖低下作用や体重減少効果を示すかについての実臨床における知見はいまだ乏しい。今回我々は、福岡県筑紫地区における糖尿病専門医のいる 6 施設と協力してダパグリフロジン投与例を集積し、各種臨床検査値の変化の相関を retrospective に検討した。更にダ

パグリフロジンの血糖低下や体重減少の程度を投与前に予測し得る検査値が存在するかについても検討することとした。

【対象と方法】

対象は福岡県筑紫地区の6施設（原病院・いとう内科クリニック・こでら内科医院・済生会二日市病院・福岡徳洲会病院・福岡大学筑紫病院）の外来で2014年5月から2016年9月までに、ダパグリフロジンを12ヶ月間投与（1日1回5mgで開始し、効果が不十分な場合10mgに増量）され、その間に他の抗糖尿病薬の変更がなかった2型糖尿病患者112名である。すべての患者からはインフォームド・コンセントを得た。外来における各種臨床パラメータの投与前・投与12ヶ月後における変化、それぞれの変化量の相関、さらにはHbA1c・体重の変化率に影響を及ぼす因子の抽出について対応のあるt検定・ANOVA・Spearman順位相関係数・多変量解析を用いて検討した。

【結果】

平均年齢は56.7±9.9歳と比較的若い年齢層であった。ダパグリフロジン発売当初は、別のSGLT2阻害薬による高齢者の死亡例（脱水症からの脳梗塞）があったため、高齢者への導入は慎重になされた結果だと考えている。男女比は男性56.3%、女性43.8%と大きな偏りはみられなかった。平均BMIが29.2±4.6と国内の研究としてはやや高めであった。これはSU薬やインスリンなど副作用で体重増加を来す薬が多い中で、体重減少を期待できる薬だったためと考えた。併用薬は、最も多いのがビグアナイドで66.1%、次いでDPP4阻害薬で54.5%、SU薬は34.8%と続き、インスリンを併用している症例も24.1%あった。処方前の合併症では脂質異常症が67.9%と最も多く、次いで高血圧（60.7%）肥満（46.4%）と続いた。副作用は軽微なものがほとんどで、薬の投与中止になるような重篤な症例は認めなかった。

投与前と12ヶ月後の比較では、HbA1cが8.14%から7.47%、体重も77.3kgから74.3kgと有意に低下していた。また血圧・肝機能も有意に改善していた。さらに尿酸やHDLコレステロールも改善していたが、クレアチニンに関しては逆に増悪を認めた。HbA1c変化量とはALT・γ-GTP・中性脂肪が有意な正相関を、HDLとは有意な負の相関を示していた。体重の変化量はALT・γ-GTPと有意な正相関を示しており、ALTおよびγ-GTPの変化量はともにLDLと有意な正相関を示していた。多変量解析では、HbA1cは投与前HbA1cが高いほど大きく下がっており、BMIは男性より女性が、また糖尿病罹患歴が長い症例ほど低下することがわかった。

【結論】

今後の糖尿病治療に対しては、ただ血糖を下げればよいという治療ではなく、いかに合併症を起こさない・増悪させないという、質の高い適切な治療というものが大事となって

くる。その中心となる治療薬は、現時点で唯一心・腎保護効果を有意にもつ SGLT2 阻害薬であると考えられる。今回、その SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジン投与によって血糖・体重・血圧・脂質・尿酸の改善効果を認めた。ダパグリフロジンの血糖や体重に対する効果は、臨床の現場で既に感じていたこともあって想定内であり、血圧や肝機能、尿酸などへの改善効果も同様に納得のできる範囲であった。クレアチニンは有意に上昇したが、eGFR は有意差を認めなかった。HbA1c 低下に関与する因子は投与前の HbA1c であり、体重低下に関与する因子は女性であること、および罹病期間の長さであった。実臨床においてもダパグリフロジン投与は各種検査値に良好な効果を示すことが明らかとなり、また投与前において HbA1c 低下および体重減少への効果を示しやすい群を一部明らかにすることができた。ダパグリフロジンの体重減少効果に性別や罹病期間が影響する理由についてはさらに検討が必要と考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、sodium glucose transporter 2 阻害薬（以下 SGLT2 阻害薬）であるダパグリフロジンが日本人 2 型糖尿病患者に対して、実臨床においても安全性や有効性が十分に認められるかについて後ろ向き検討をおこなった研究である。

更に、各種パラメータ同士の相関を調べることで SGLT2 阻害薬の特徴である血糖・BMI の低下効果に対してどういった症例においてより効果が認められるかを、投与前に予測しうるパラメータは存在するかを検討した。

1. 斬新さ

新規経口糖尿病薬である SGLT2 阻害薬は、欧米の大規模臨床スタディにおいて血糖コントロールのみならず、体重・脂質・血圧・心機能・腎機能に良好な影響を来すことが報告されていたが、日本人糖尿病患者に対しても同様なことが言えるかを実臨床で確認した研究はほとんどない。さらに SGLT2 阻害薬の特徴である血糖・BMI の低下効果に対して、どういった症例においてより効果が認められるかを投与前に予測しうるパラメータを示したスタディは当報告が初めてである。

2. 重要性

糖尿病治療の目標は、糖尿病による合併症の発症・増悪を防ぎ、健常人と変わらぬ QOL と寿命を全うすることにある。新規糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬が実臨床においても大規模臨床試験と同様の糖尿病患者の心血管・腎イベント抑制効果が得られ、安全に使用できることを確認していくことは激増し高齢化するわが国の糖尿病患者の治療においてきわめ

て重要である。申請者らは、その目的のため福岡県の筑紫医療圏におけるダパグリフロジン投与例を集積し、各種検討をおこなった。

3. 研究方法の正確性

筑紫地区医療機関（原病院・いとう内科クリニック・こでら内科医院・済生会二日市病院・福岡徳洲会病院・福岡大学筑紫病院）において2014年5月から2016年9月までに、外来においてダパグリフロジンを12ヶ月間投与された2型糖尿病患者を対象とした後ろ向き研究である。各医療機関で匿名化して集積したデータは112症例であった。臨床データの使用許可はオプトアウトや書面によった。各種臨床パラメータを申請者らの施設とは独立した研究所において対応のあるStudent *t* 検定・ANOVA-Bonferroni 検定・Spearman 順位相関係数などを用いて相関の検討をおこなった。

4. 表現の明確さ

本論文の目的、方法、結果、および考察については明確かつ詳細に記載されている。プレゼンテーションも簡潔・簡明であると考えられた。本論文はJournal of Diabetes and Metabolism 2018, Volume9, Issue11, DOI:10.4172/2155-6156.1000810に掲載されている。

5. 質疑応答

Q：ダパグリフロジンが発売されてすぐに本研究が開始されている。市販後調査で高齢者に慎重投与と言われていた時期と重なるため、若い症例が多くなったのか？

A：ご指摘のように、高齢患者へ投与したための脱水症から脳梗塞の死亡例が報告された時期であり、本研究では若い症例が多かったと考えます。

Q：糖尿病ケトアシドーシスや、ビグアナイドも使っていたので乳酸アシドーシスなどの副作用はなかったですか？

A：今回の症例の中にはそのような重症例はありませんでした。

Q：SGLT2阻害薬を継続的に使用することで効果が変わらないのか？

A：SGLT2を阻害することで、SGLT1によるグルコース再吸収力が上がる可能性があるという報告はあります。

Q：肝機能が良く改善しているのですが、これを大きく取り上げた論文はあまり見かけなかったもので、そこに注目した報告にしてもよかったのではないかと？

A：体重減少による糖尿病改善と、それに伴う脂肪肝の改善だと考えていたので、特別肝機能を重視していなかったのですが、それについてももう少し言及したら良かったかもしれません。

Q：HbA1c が初めから高い人の方が、HbA1c の低下が起こりやすいのは自明ではないか？

A：その通りだと考えます。ただし、本研究では罹患歴 10 年近く経過している症例が多いので、他の薬は一通り使用している症例が多く、そういう意味では開始時の HbA1c が高くても未治療糖尿病の症例は少なかったのではないかと考えています。

Q：同意を取ってから、試験を始めたのであれば前向き研究ではないか？

A：同意を取ったのは、使用后 12 ヶ月たった患者さんに事後承諾で取っていたので後ろ向き研究となります。

Q：複数ある SGLT2 阻害薬の中でダパグリフロジンを選んだのは何故か？

A：研究開始時はイブラグリフロジンとの 2 択だったが、ダパグリフロジンの方が海外のデータがあったので、ダパグリフロジンを選択した。

Q：SGLT2 阻害薬は 1 割くらい効果が乏しい人がいるが、この中にはいましたか？そしてその原因として考えられることが何かありますか？

A：今回の集積したデータでも数人はいたと考えます。原因としては尿糖が過剰に排泄されるので、空腹感が強くなる症例が存在するからではないかと考えています。

本論文は、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および質疑応答の対応を踏まえ、主査および副査による審査の結果、学位論文に値すると評価された。