

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 田中 友美
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 985 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Effects of DPP-4 Inhibitors on Blood Glucose Variability in Japanese Patients with Type 2 Diabetes on Maintenance Hemodialysis: A Prospective Observational Exploratory Study.
(日本人2型糖尿病維持透析患者におけるDPP-4阻害薬の血糖変動に与える影響:前向き観察研究)

論文審査委員 主査 教授 曾根 博仁
副査 教授 寺井 崇二
副査 准教授 後藤 眞

博士論文の要旨

【背景と目的】

近年、糖尿病患者においては、血糖変動がその生命予後に影響する可能性が示唆されているが、2型糖尿病合併維持血液透析患者におけるその詳細は未だ不明な点が多い。また、持続血糖モニター (CGM) は糖尿病患者の血糖変動を把握するために有用であるが、血液透析中の血糖変動に関する報告は未だ数が少ない。

ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害薬は、糖尿病患者における血糖変動を抑制する効果があると考えられ、腎機能に合わせて適切に用量を調整することで維持血液透析患者を含む慢性腎不全患者においても安全に使用できる薬剤であるが、血液透析中および夜間の血糖変動に対する効果は不明である。

そこで、申請者らは特に血液透析中、およびその後の夜間における血糖変動について、CGMを用いて解析し、2型糖尿病合併維持血液透析患者の血糖変動を評価すると共に、DPP-4阻害薬の有効性を評価することを目的として本研究を行った。

【方法】

本研究は多施設前向き観察研究で、2012年11月から2014年3月までの期間に、新潟大学医歯学総合病院、糸魚川総合病院、長岡中央総合病院の3施設に入院中の、選択基準を満たした成人2型糖尿病合併維持血液透析患者のうち、重度の心臓病や肝不全、あるいはインスリン治療を受けているなどの除外基準に当たらない患者を対象とした。

血糖値はCGMを用いて測定し、午前7時からの24時間を1日として透析日および非透析日の24時間の平均血糖値、標準偏差 (SD)、平均血糖変動幅 (MAGE) を評価した。また、透析中と透析日の夜間 (午前0時から翌朝午前6時55分まで) のDPP-4阻害薬の使用の有無による血糖変動の違いについて線形混合効果モデルを用いて評価した。

サンプルサイズは線形混合モデルを使用した分析において、有意水準5%で70%の検出力で血液透析中に

毎分 0.1mg/dl の傾きの違いを検出するように計算され、各グループで 14 人ずつであった。

【結果】

DPP-4 阻害薬を使用している患者 15 人および使用していない患者 16 人の計 31 人を対象に解析を行った。患者背景において 2 群間の有意差はなかった。全 31 人の解析で、平均血糖値、および SD 値は透析日、非透析日で有意差はなかったが、MAGE は透析日で有意に大きかった。

DPP-4 阻害薬の使用の有無によって、平均血糖値に有意差はなかったが、SD および MAGE は透析日、非透析日共に DPP-4 阻害薬を使用している群で有意に小さかった。また、本研究参加中に症候性低血糖を来した患者はいなかったが、DPP-4 阻害薬を使用していない群で透析後の夜間に無症候性低血糖を 4 人に認めた。

血液透析中および透析後の夜間においては血糖値が漸減する傾向を認めていたが、線形混合モデルを用いた解析において、DPP-4 阻害薬を使用している群では使用していない群に比べてその血糖値の傾きが有意に小さかった。

【考察】

維持血液透析患者の血糖変動に関する情報は未だ少なく、今回申請者らが行った研究では 2 型糖尿病合併維持血液透析患者では血糖変動が大きく、透析中に急速な血糖値の低下を来すと共に、透析後の夜間に低血糖の傾向を認めた。

維持血液透析患者における DPP-4 阻害薬の有効性を示した報告はこれまでもあるが、血糖変動の明らかな抑制を示したものはなく、本研究において DPP-4 阻害薬が 24 時間の血糖変動を改善させる可能性を示した。さらに、DPP-4 阻害薬が 2 型糖尿病合併維持血液透析患者の、特に透析中および透析後の夜間の血糖変動を抑制し、夜間においては低血糖の傾向を改善させる可能性も示した。しかしながらその効果が DPP-4 阻害薬の一般的な効果であるのか、透析患者に特有のものであるのかはさらなる検討が必要である。

本研究における重要な結果の 1 つは血液透析中および夜間の mg/dL/min で示される血糖値の傾きである。通常、CGM の測定値は上昇や下降を繰り返すものの、区切られた時間における変化は線形混合モデルの傾きを使用して評価することが可能であると考えられる。申請者らは線形混合モデルを用いて透析中や夜間といった区切られた時間における傾きを評価し、2 群間で差を比較することで DPP-4 阻害薬が血液透析中、およびその後の夜間の血糖変動を抑制できることを示した。線形混合モデルは CGM データの経時的な変化を解析するのに役立つと考えられる。

線形混合モデルはこれまでも医学、生物学、物理学全体の様々な分野で使用されているが、CGM データもこれまで線形混合モデルを用いて解析されていたデータ同様、反復して測定されたデータであり、線形混合モデルを用いて解析することは有用であると考えられる。

【結論】

本研究では線形混合モデルを用いて DPP-4 阻害薬が血液透析中や、その後の夜間の血糖変動を抑制できる可能性を示した。DPP-4 阻害薬は血糖変動の改善や低血糖の予防などによって 2 型糖尿病合併維持血液透析患者の生命予後を改善できる可能性があるが、今後さらなる詳細な検討を行う必要がある。

審査結果の要旨

2 型糖尿病維持血液透析患者の血糖変動の詳細は不明な点が多い。

ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害薬は、糖尿病患者の血糖変動を抑制するとされているが、透析患者における透析中や夜間の血糖変動に対する効果は不明である。

申請者は血液透析中、および夜間の血糖変動について CGM を用いて平均血糖、標準偏差 (SD)、平均血糖変動幅 (MAGE)、および透析中と透析後の夜間における血糖低下の傾きを解析し、DPP-4 阻害薬の有効性を

評価した。

DPP-4 阻害薬を使用している患者では同薬を使用していない患者に比べ、平均血糖は同等であったが、SD、MAGE は有意に小さく、線形混合モデルを用いた評価では透析中、透析後の夜間の血糖低下の傾きも有意に小さかった。また、DPP-4 阻害薬を使用していない群においてのみ、透析後の夜間に低血糖を認めた患者がいた。

本研究は維持血液透析患者で透析中に急速な血糖値の低下を来すと共に、透析後の夜間に低血糖を来しやすい可能性があることを示し、DPP-4 阻害薬がその血糖値の低下を抑制しうることを示唆したものであり、臨床的に有益な情報をもたらす。これらの点に博士論文としての価値を認める。