

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 阿部 孝洋
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1026 号
学位授与の日付 令和3年9月21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 The DPP-4 inhibitor, anagliptin, alters hepatic insulin clearance in relation to the glycemic status in Japanese individuals with type 2 diabetes (DPP-4 阻害薬アナグリプチンは日本人2型糖尿病において血糖低下作用に関連し肝インスリンクリアランスを変化させる)
論文審査委員 主査 教授 成田 一衛
副査 教授 外山 聡
副査 講師 土屋 淳紀

博士論文の要旨

背景と目的

日本人を含むアジア人2型糖尿病の病態は欧米人と比較して、インスリン抵抗性亢進よりもインスリン分泌低下が主体であると考えられている。DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は、インクレチンホルモンを増加させ血糖依存的にインスリン分泌を促進することで低血糖リスクを増大させずに血糖低下させるため、日本で広く使用されている糖尿病薬である。DPP-4 阻害薬の血糖降下作用は、痩せ型のアジア人で強いことが報告されているが、そのメカニズムやDPP-4 阻害薬の血糖改善の予測因子はまだ十分に検討されていない。

β 細胞から分泌されたインスリンは門脈を介して肝臓に運ばれ、一部が肝臓でクリアランスを受け、残りのインスリンが末梢に供給される。つまり、末梢血インスリン濃度は肝インスリンクリアランス (HIC) に影響されている。インクレチンホルモン (GLP-1 [glucagon-like peptide-1] やGIP [gastric inhibitory polypeptide]) のHICへの影響については、過去に相反する報告がなされており議論の余地がある。さらに、DPP-4 阻害薬のHICに対する影響については過去にほとんど報告されていない。

申請者らは、DPP-4 阻害薬による血糖改善の機序に、HICが関与している可能性を推測した。つまりDPP-4 阻害薬がHICを低下させることにより末梢インスリン供給を増加させ、血糖改善を大きくするとの仮説を立てた。そこで、日本人2型糖尿病患者を対象としたアナグリプチン第2/3相試験を併合解析し、アナグリプチンのHICに対する影響を調査し、さらに血糖指標の改善との関連について検討した。

方法

アナグリプチン国内第2/3相試験参加者765例のデータを併合解析した。食事負荷試験 (MTT [Meal tolerance test]) をベースラインと12週目に全試験で実施した。HICはMTTにおけるC-peptide AUC 0-120min/インスリンAUC 0-120minで算出した。

まず、アナグリプチンがプラセボと比較し12週後のHICへ及ぼす影響を評価した。

次に、12週後のHIC変化に影響するベースライン予測因子を検討するために多変量解析を行った。

次に、アナグリプチン投与群のベースラインHIC四分位点から Quartile1 ($HIC < 5.97 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}/\text{pmol} \cdot \text{h/L}$), Quartile2 ($5.97 \leq HIC < 7.32$), Quartile3 ($7.32 \leq HIC < 8.88$), Quartile4 ($HIC \geq 8.88$)の部分集団を作製し、患者背景及びパラメータ変化に対する影響を比較した。

最後に、12週後の血糖指標 (HbA1c, GA, 1, 5 - AG) の変化に影響するベースライン予測因子を同定するため、ベースラインHIC低値群 (Quartile1+2), ベースラインHIC高値群 (Quartile3+4) を因子を含めて多変量解析を行った。

結果

計 765 例の 2 型糖尿病患者の背景は、男性 73%、平均年齢 57.8 歳、糖尿病罹病期間 8.4 年、BMI 25.1 kg/m²、HbA1c 8.1%、HIC 7.70 pmol · h/mL / pmol · h/mL であった。12 週後のインスリン AUC 0-120min は実薬群 (+12.3%) でプラセボ群 (+4.6%) と比較して有意に上昇。C-peptide AUC 0-120min は、実薬群 (+6.2%) でプラセボ群 (+3.2%) と比較して有意な変化なし。HIC は実薬群 (-1.4%) でプラセボ群 (+2.9%) と比較して有意に低下。

多変量解析より、ベースラインHIC高値が12週後のHIC変化と負に相関した。

四分位部分集団の患者背景比較では、Quartile1 から 4 に従って (ベースラインHICが高くなるに従って)、糖尿病罹病期間が長く、HbA1c およびFPGが高く、BMI、インスリン分泌能および推定脂肪肝の存在割合は低かった。

四分位部分集団の12週後変化の比較では、Quartile1 から 4 に従って、インスリン AUC 0-120 min は増加したが ($p < 0.001$)、C-peptide AUC 0-120 min は変化なし。HIC は Quartile1 で有意に増加したが、Quartile2 は不変で、Quartile3 と Quartile4 では有意に減少し、HIC の変化は四分位間で有意に異なった ($p < 0.001$)。

多変量解析から、ベースラインHIC高値群 (Quartile3+4) で血糖指標 (HbA1c, GA, 1, 5 - AG) のより大きな改善が観察された。

考察

今回の検討からは以下の知見が得られた。

①アナグリプチンがHICに与える影響はベースラインHICに依存していた。ベースラインHICが高いとHICが低下し、ベースラインHICが低いとHICは変化しない又は上昇した。

②ベースラインHIC高値群の特徴は、痩せ型で、罹病期間が長く、血糖コントロール不良、インスリン分泌能が低く、脂肪肝が少ない傾向があった。

③ベースラインHIC高値群ではHICを有意に低下させ、末梢インスリン供給を増やすことで、より大きな血糖改善が得られることが示唆された。

以上より、アナグリプチンはHICを変化させて血糖改善程度に影響することが示された。事前にベースラインHICを評価することでアナグリプチンの血糖低下効果を予測できる可能性もある。また、痩せ型のアジア人でDPP-4阻害薬が効きやすいという機序にHIC低下が関与している可能性がある。

最後に本研究の限界について述べる。本研究は4試験の併合解析である。また、各併用糖尿病薬の影響について正確な評価ができていない。さらに、GLP-1, GIP, グルカゴンおよびアナグリプチン濃度が測定されていない。本研究で用いたHIC評価は間接的であることや全身インスリンクリアランスを含んでいる可能性を否定できないため、正確なHIC評価にはグルコースクランプ法が必要である。

審査結果の要旨

インクレチンのhepatic insulin clearance(HIC)への影響については過去に相反する報告がなされてお

り、DPP - 4 阻害薬の HIC に対する影響については過去にほとんど報告されていない。

申請者らは、日本人 2 型糖尿病患者を対象としたアナグリプチン第 2/3 相試験を併合解析し、アナグリプチンの HIC に対する影響を調査し、さらに血糖指標の改善との関連について検討し、以下の所見を得た。

①アナグリプチンが HIC に与える影響はベースライン HIC に依存していた。ベースライン HIC が高いと HIC が低下し、ベースライン HIC が低いと HIC は変化しない又は上昇した。

②ベースライン HIC 高値群の特徴は、痩せ型で、罹病期間が長く、血糖コントロール不良、インスリン分泌能が低く、脂肪肝が少ない傾向があった。

③ベースライン HIC 高値群では HIC を有意に低下させ、末梢インスリン供給を増やすことで、より大きな血糖改善が得られることが示唆された。

本研究では、アナグリプチンが HIC へ与える影響はベースライン HIC の低値群と高値群で異なることを見出した点や、ベースライン HIC 高値を DPP - 4 阻害薬の効果予測因子として見出した点は新規性があり、博士論文として十分価値を認めるものである。