

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 野島 俊秋  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 971 号  
学位授与の日付 令和2年9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 Influence of an SGLT2 inhibitor, tofogliflozin, on the resting heart rate in relation to adipose tissue insulin resistance  
(SGLT2 阻害剤、トホグリフロジンの安静時心拍数に対する影響及び脂肪組織インスリン抵抗性との関連)

論文審査委員 主査 教授 平島 正則  
副査 特任准教授 細島 康宏  
副査 特任准教授 柏村 健

### 博士論文の要旨

#### 背景

安静時心拍数(Resting Heart Rate: RHR)は洞房結節の活動性により規定され、RHR 上昇は交感神経過活動もしくは副交感神経活動の低下を示唆する。疫学的検討では RHR 高値は古典的なリスク因子とは独立した心血管疾患リスク因子として報告され、さらに2型糖尿病患者を対象とした ADVANCE 試験においても RHR が高値になるほど心血管疾患のみならず細小血管合併症発症ハザード比の上昇が報告されている。また、糖尿病の病態としてはインスリン抵抗性と交感神経過活動との関連が報告されている。

Sodium-glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬は近位尿細管の SGLT2 を阻害することで尿糖排泄を促進、血糖のみならず体重低下作用を示す薬剤である。インスリン分泌を促進することなく血糖低下を示すことから、空腹時及び食後インスリン値を低下、インスリン抵抗性を改善させることが報告されている。近年、SGLT2 阻害薬の心血管イベント発症抑制効果が報告、特に心不全による入院及び心血管死を含めた複合エンドポイントを早期から抑制することが報告されている。しかしながら、そのメカニズムは十分解明されておらず、特に2型糖尿病の心血管リスク因子の1つである RHR への影響を評価した報告はほとんどない。

#### 目的

糖尿病治療薬で未治療の2型糖尿病患者を対象に SGLT2 阻害薬、トホグリフロジン(TOFO)の RHR への影響を検討し、さらに RHR 変化に独立して影響を与えるベースライン因子を探索することで、TOFO による RHR 変化のメカニズムを考察することを目的とした。

#### 方法

TOFO 国内第 2/3 相試験 003JP(プラセボ対照二重盲検比較試験)、004JP(単独療法長期投与試験)参加者 419 例のデータを併合解析した。24 週時におけるベースラインからの RHR 変化量は、群(TOFO/プラセボ)を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。TOFO 群における投与後

RHR 変化量四分位点から Quartiles 1( $\Delta RHR < -5$ ), Quartiles2( $-5 \leq \Delta RHR < -1$ ), Quartiles3( $-1 \leq \Delta RHR < 4$ ), Quartiles4( $4 \leq \Delta RHR$ )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。患者背景の比較はANOVA 及びFisher's exact test を用いて解析を行った。パラメータ変化に関する解析は群(Quartiles1-4)を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。さらに 24 週時の RHR の変化に対するベースライン因子の影響を検討するために、多変量解析を行い、ステップワイズ法による変数選択を行った。脂肪組織インスリン抵抗性の指標は、空腹時インスリンと遊離脂肪酸の積として算出した (Adipo-IR)。

#### 結果

解析対象 419 例の患者背景は男性 58 %、平均年齢: 57.6 歳、HbA1c: 8.1 %、BMI: 25.5 kg/m<sup>2</sup>、eGFR: 84.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>、RHR: 66 bpm であった。24 週時の RHR 変化量の推定値は TOFO 群で最小二乗平均-1.1 bpm、プラセボ群で 1.2 bpm でありプラセボ群に比べて有意な低下を認め、TOFO 群においては初期値と変化量との間に負の相関を認めた ( $r = -0.37$ )。Quartiles 別の背景情報では Quartile1 では HOMA-IR と Adipo-IR が高く、iHOMA2S は最も低かった。Quartile1 の RHR 変化量の推定値は-11.2 bpm であった。各種パラメータの変化量に関して Quartiles 間では SBP、DBP、HbA1c、body weight の低下量に違いは認められなかったが、FPG、C-peptide、食後血糖 AUC0-120min、Adipo-IR 及びインスリンは Quartile1 が最も低下していた。RHR 低下と Adipo-IR 低下は有意な正の相関が認められた。多変量解析の結果から、24 週時の RHR 変化量を低下させる予測因子としては RHR 初期値の他に Adipo-IR が認められた。

#### 考察

今回の検討からは以下の知見が得られた。

①TOFO はプラセボに比べて RHR を有意に低下させる。

2 型糖尿病患者を対象において RHR は高値になるほど心血管疾患や細小血管疾患のリスクであることが報告されている (Diabetologia. 2012;55(5):1283-1290., J Am Heart Assoc. 2012;1(5):1-11.)。TOFO は 24 週時にプラセボに比べ RHR を有意に低下させ、初期値と変化量の相関関係から RHR 高値の被験者で低下を認め、Quartile1 では 73.1 bpm から 11.2 bpm 低下し RHR 高値を適正化したことが推測される。なお RHR 変化量に関わらず血圧、HbA1c、体重の低下は同程度であったことから TOFO はこれらのパラメータの低下とは独立に RHR に影響を与えていることが示唆される。

②RHR 低下は脂肪組織インスリン抵抗性改善効果と関連することが示唆される。

RHR 低下と脂肪組織インスリン抵抗性改善との間で有意な正相関を認め、多変量解析においても脂肪組織インスリン抵抗性が強い被験者ほど RHR を下げることが示唆された。インスリン抵抗性と交感神経過活動との関連の報告より、TOFO が脂肪組織インスリン抵抗性改善を介して交感神経活性を抑制している可能性も考えられる (Eur J Endocrinol. 2012 Apr;166(4):717-25.)。

最後に本研究の限界について述べる。本研究は前向き研究ではない併合解析である。さらに併用されている降圧剤の影響を評価するための例数が十分ではなく、交感神経及び副交感神経活動に影響を与える液性因子は評価されていない。ホルター心電図による 24 時間の振動幅のモニタリングも実施していない。また脂肪組織インスリン抵抗性の評価は間接的に推算しており、グルコースクランプ法による実測も必要である。また本研究の被験者は心血管疾患既往がなかったため、ハイリスク被験者での検討も必要である。

#### 結論

SGLT2 阻害薬である TOFO は、RHR レベルをベースラインに応じて適正化した。高 RHR 値の補正は、高インスリン血症の補正につながる脂肪組織のインスリン抵抗性の改善と関連することが示唆された。

## 審査結果の要旨

2 型糖尿病患者では非糖尿病患者より、心血管疾患のリスクが数倍高いことが知られている。インスリン抵抗性（高インスリン血症）が交感神経の過活動および安静時心拍数（Resting Heart Rate: RHR）の上昇と関連することが報告され、RHR の高値は心血管疾患発症およびそれによる死亡リスクを高めることが示されている。SGLT2 阻害薬は尿糖排泄を促進させ血糖及び体重低下作用を示し、心血管イベント発症を抑制することが報告されているが、それらの作用機序は完全には理解されておらず、SGLT2 阻害薬が心拍数に与える影響は不明である。そこで申請者らは SGLT2 阻害薬トログリフロジン投与中 2 型糖尿病患者を対象に、投与 24 週後の RHR への影響及び 24 週後 RHR 変化の予測因子及び関連因子の探索を検討した。

対象 419 例は男性割合 67%、平均年齢： 57.6 歳、HbA1c： 8.1 %、BMI： 25.5 kg/m<sup>2</sup>、eGFR： 84.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>、RHR： 66 bpm であった。RHR は 24 週後にプラセボに比較し有意な低下を示した。24 週後の RHR 変化量四分位点に基づいた部分集団解析では RHR 低下量によらず、同程度の HbA1c、体重、血圧低下、インスリン感受性及びインスリン分泌能の改善を認め、RHR 低下量が大きくなるに従い、空腹時インスリン及び脂肪組織インスリン抵抗性低下の程度が大きくなった。24 週後 RHR 低下を増大させる予測因子の検討では、RHR 高値、脂肪組織インスリン抵抗性高値である程、RHR 低下程度が大きいことが示された。

本検討の新規性として、SGLT2 阻害薬投与により血糖、体重、血圧の改善によらず、RHR レベルはベースラインに応じた適正化を示し、高 RHR 値の補正は高インスリン血症の補正につながる脂肪組織のインスリン抵抗性の改善と関連することが示唆された。本結果は日常臨床における療養指導、追加の糖尿病治療介入の選択等の臨床応用への意義は高く、博士論文としての価値を認める。