

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	矢田 雄介
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第768号
学位授与の日付	平成29年9月20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	Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with glucocorticoid-induced diabetes assessed by continuous glucose monitoring. (持続血糖モニタリングを用いた糖質コルチコイド起因性糖尿病患者へのDipeptidyl peptidase-4阻害薬の効果の検討)
論文審査委員	主査 教授 曾根 博仁 副査 教授 中村 和利 副査 教授 成田 一衛

博士論文の要旨

背景 種々の疾患に対して糖質コルチコイド治療を受けている患者では副作用としてしばしば高血糖が見られ、従来インスリン皮下注や既存の経口血糖降下薬を用いた治療が行われてきた。しかし時として重篤な低血糖を来たすなど問題点もあり、理想的な治療手段とは言い難かった。今回、申請者は糖質コルチコイド起因性糖尿病に対する新たなアプローチとして dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬を使用し、その効果について持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring, CGM) を用いた評価を行った。

方法 2012年4月から2013年3月の期間に新潟大学医歯学総合病院および糸魚川総合病院の2施設において糖質コルチコイド起因性糖尿病と診断された患者15名を対象とし、そのうち11名を最終的に解析対象とした。CGMはMedtronic社のiPro*2を使用し、一回あたりの記録で約72時間グルコース値の記録を行った。糖質コルチコイド起因性糖尿病と診断され、食事のカロリー制限後も高血糖の改善を認めなかった対象者に初回のCGM記録を行い、DPP-4阻害薬導入後に二回目の記録を行ってDPP-4阻害薬の使用前後でのデータを比較した。比較は①グルコース値の24時間平均、②標準偏差、③平均血糖変動幅(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE)、④グルコース値 $>180\text{mg/dl}$ のarea under the curve(AUC)、⑤グルコース値 $<70\text{mg/dl}$ のarea over the curve(AOC)、⑥各食後3時間内でのグルコース平均値及び最高値、⑦各食前1時間内でのグルコース最低値の7項目について行った。

結果 11名の患者について、ベースラインでのHbA1cは $6.0 \pm 0.4\%$ 、空腹時血糖値は $93.3 \pm 9.2\text{mg/dL}$ 、BMIは $20.9 \pm 2.8\text{kg/m}^2$ 、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate, eGFR)は $62.5 \pm 26.3\text{mL/min/1.73 m}^2$ であった。使用されたDPP-4阻害薬の内訳は、ビルダグリプチン・アログリプチンがそれぞれ3例、シタグリプチンとリナグリプチンがそれぞれ2例、テネリグリプチンが1例であった。CGMデータの比較結果は、平均グルコース値が $139.6 \pm 22.9\text{mg/dL}$ から $124.7 \pm 12.4\text{mg/dL}$ ($P = 0.003$)となり、グルコース値の標準偏差は $43.6 \pm 13.1\text{mg/dL}$ から $35.1 \pm 13.9\text{mg/dL}$ ($P = 0.007$)といずれも有意な改善を認めた。MAGEは $127.7 \pm 37.5\text{mg/dL}$ から $99.7 \pm 40.2\text{mg/dL}$ ($P = 0.02$)、AUC ($>180\text{mg/dL}$)は 172.5 ± 216.6

mg·24h/dL から 50.3 ± 62.9 mg·24h/dL ($P = 0.01$) とそれぞれ有意に変化したが、AOC (<70 mg/dL) は 14.4 ± 31.9 mg·24h/dL から 7.7 ± 15.7 mg·24h/dL ($P = 0.4$) と有意な変化を認めなかった。各食後3時間内でのグルコース平均値は朝食後 137.1 ± 37.5 mg/dL から 123.9 ± 19.5 mg/dL ($P = 0.047$)、昼食後 177.5 ± 43.2 mg/dL から 157.5 ± 28.9 mg/dL ($P = 0.046$)、夕食後には 188.5 ± 38.2 mg/dL から 155.7 ± 34.4 mg/dL ($P = 0.005$) といずれのタイミングでも改善を認めた。また、食後3時間の最高値は昼食後で 219.0 ± 43.1 mg/dL から 192.9 ± 34.3 mg/dL ($P = 0.004$)、夕食後で 230.1 ± 53.6 mg/dL から 192.3 ± 41.8 mg/dL ($P = 0.006$) と有意な改善を認めたが、朝食後では 161.7 ± 40.2 mg/dL から 150.7 ± 26.7 mg/dL ($P = 0.2$) と有意な変化は認めなかった。一方、食前の血糖値は朝食時で 87.0 ± 25.0 mg/dL から 81.7 ± 15.5 mg/dL ($P = 0.4$)、昼食時で 111.3 ± 30.3 mg/dL から 110.9 ± 16.4 mg/dL ($P = 0.9$) とほとんど変化を認めず、夕食時には 131.3 ± 24.7 mg/dL から 118.7 ± 16.5 mg/dL ($P = 0.04$) と低下を認めた。

考察 今回、糖質コルチコイド起因性糖尿病に対する DPP-4 阻害薬の効果について後ろ向きに評価を行ったが、DPP-4 阻害薬導入により平均グルコース値、標準偏差、MAGE、AUC (>180 mg/dL)、食後グルコース平均値・最高値といった項目で有意な改善を認めた。中でも注目されたのは、DPP-4 阻害薬開始前の MAGE の値が 127.7 ± 37.5 mg/dL と健常人での値として報告されている 25.2 mg/dL よりも著しく高い値であったことである。糖質コルチコイド起因性糖尿病では早朝空腹時には高血糖をきたしにくく、HbA1c もあまり上昇しない場合があり、実際今回計測したデータでもその傾向が見られた。しかし近年、高レベルの MAGE が血管内皮障害や酸化ストレスに影響を与え心血管イベントや細小血管障害といった糖尿病合併症を進行させることが報告されており、糖質コルチコイド起因性糖尿病では空腹時血糖や HbA1c が高くなくとも血管障害が進行する可能性があると考えられる。今回の CGM データでは、DPP-4 阻害薬導入により平均血糖だけでなく血糖変動の大きさの指標となる標準偏差や MAGE の改善も示されており、一方で低血糖の評価指標とした AOC (<70 mg/dL) はベースラインからほとんど変化していなかったことから、糖質コルチコイド起因性糖尿病患者に対して DPP-4 阻害薬を使用することで低血糖のリスクを高めることなく極端な血糖変動に伴う合併症リスクをも抑えられる可能性が示唆された。また、比較的長期間での変化について評価するため治療開始から約6ヶ月に渡り HbA1c のフォローアップを行ったが、その期間内で有意な HbA1c の上昇・低下は認めなかった。本研究の限界は症例数が少ないことで、更にはフォローアップ期間が短いこと、同一症例での前後比較でコントロール群がないことなどが挙げられる。また、後ろ向き研究であり使用した DPP-4 阻害薬が統一されていなかったことも挙げられるが、各 DPP-4 阻害薬の間で効果には大きな差がないことが報告されていることから、今回は使用薬剤の異なる 11 症例をまとめて解析した。

結論 11名の糖質コルチコイド起因性糖尿病患者に対して DPP-4 阻害薬で治療を行い CGM で評価を行ったところ、低血糖を増加させることなく食後高血糖を改善、また血糖変動を抑制することができ、糖質コルチコイド起因性糖尿病症例に対する DPP-4 阻害薬の有用性が示唆された。

審査結果の要旨

糖質コルチコイド治療中の患者ではしばしば高血糖が見られ、インスリン注や経口血糖降下薬を用いた治療が行われてきたが、重篤な低血糖を来すなどの問題点があった。申請者は糖質コルチコイド起因性糖尿病に対する治療として dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬を使用し、その効果について持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring, CGM) を用いて評価した。

糖質コルチコイド起因性糖尿病と診断された 11 名で、DPP-4 阻害薬投与による平均グルコース値、標準偏差、MAGE、AUC (>180 mg/dL)、食後グルコース平均値・最高値などの項目で有意な改善を認めた。開始

前のMAGE値は 127.7 ± 37.5 mg/dLと健常人(25.2 mg/dL)と比較して著しく高値であったが、DPP-4阻害薬により平均血糖だけでなく血糖変動の大きさの指標となる標準偏差やMAGEの改善をみとめた。また、低血糖の指標AOC(<70 mg/dL)は変化していなかったことから、DPP-4阻害薬は低血糖のリスクを高めることなく血糖変動に伴う合併症リスクをも抑えられる可能性が示唆された。また、治療開始から約6ヶ月に渡り有意なHbA1cの上昇・低下は認めなかった。

低血糖を増加させることなく食後高血糖を改善、また血糖変動を抑制することができ、糖質コルチコイド起因性糖尿病症例に対するDPP-4阻害薬の有用性が示唆された。

以上をもって学位論文としての価値を認める。