

学 位 論 文 要 旨

氏 名 坂東 慧



論 文 題 目

「SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンが 2 型糖尿病患者の
膵島ホルモンおよびインクレチン分泌に及ぼす影響」

指 導 教 授 承 認 印

宮 塚

健



SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンが 2 型糖尿病患者の 膵島ホルモンおよびインクレチン分泌に及ぼす影響

氏名 坂東 慧

(以下要旨本文)

【背景】

2 型糖尿病患者における糖代謝異常の背景には、膵 β 細胞からのインスリン分泌不全と膵 α 細胞からのグルカゴン分泌異常が存在するとされてきた。Sodium Glucose Transporter-2(SGLT2)阻害薬は尿中グルコース排泄を増加させ、血糖値の低下や、体脂肪量低下、筋肉量の減少をもたらす一方で、2 型糖尿病患者のグルカゴン分泌動態にも影響を与える可能性が指摘されてきた。しかし、SGLT2 阻害薬がグルカゴン分泌に及ぼす影響に関しては、一定の見解が得られているわけではない。その原因の 1 つが血漿グルカゴンに対する特異度が低いとされる radioimmunoassay (RIA)法が用いられてきたことによる。

今回、血漿グルカゴン測定に対する感度・特異度ともに良好な sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)キットを用いて、SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンが、食事療法と運動療法のみで管理されている 2 型糖尿病患者の糖代謝プロファイルに及ぼす影響について検討した。

【方法】

北里大学病院の糖尿病外来および関連クリニックの外来において、食事療法と運動療法のみで治療されている 2 型糖尿病患者 19 人を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した。全ての患者はルセオグリフロジン投与開始前と 12 週間後に体組成を測定し、食事負荷試験(MTT)を実施、MTT 中のグルカゴン、血漿グルコース、インスリン、活性型 GLP-1、GIP を測定した。

【結果】

2 型糖尿病患者 19 人(男性 14 人、女性 5 人、平均年齢 53 ± 14 歳、平均糖尿病罹病期間 5 ± 5 年)がこの研究に登録された。12 週間のルセオグリフロジン投与により、BMI は $28.6 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$ から $27.7 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.0001$) へ有意に減少し、体脂肪量、筋肉量も有意に減少した。HbA1c 投与開始前 $8.2 \pm 0.8\%$ から $7.3 \pm 0.7\%$ へ有意に低下した($p < 0.0001$)。また、インスリン感受性の指標である Matsuda Index、HOMA-IR、インスリン分泌能の指標である HOMA- β 、Disposition Index(MTT base)ともに有意に改善した。一方、MTT 中のグルカゴン、GIP は有意な変化を示さなかった。GLP-1 分泌は、食後の 90 分および 120 分で有意に上昇し、MTT 中の GLP-1 の曲線下面積は有意に増加した。

【考察】

SGLT2 阻害薬は、膵 β 細胞機能およびインスリン感受性の改善や、心血管イベントの発生

率を低下させることが示されている一方で、グルカゴンに対する影響に関しては不明な点が多い。本研究では、2型糖尿病患者に SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンを 12 週間投与したところ、治療前後のグルカゴン分泌は有意な変化を認めなかった。これまでの臨床研究では、SGLT2 阻害薬の投与後にグルカゴン分泌が増加したとの報告がある一方で、グルカゴン分泌に変化がないことを示す報告もあり、結果は一様でない。これらの研究では血漿グルカゴン値の測定法に関する記述がなかったり、その特異度に問題のある RIA 法で測定されていた。本研究で用いたサンドイッチ ELISA キットは、液体クロマトグラフィー・高感度質量分析計による定量解析により RIA 法よりも特異度が高いことが確認されている。本 ELISA キットを用いた別の報告では、イブラグリフロジンがグルカゴンを低下させることを示しており、ルセオグリフロジンがグルカゴン分泌に有意な影響を与えないことを示す今回の研究結果と対照的である。前者の研究では、対象者の半数以上がイブラグリフロジン投与開始前に他の糖尿病治療薬を処方されていた。メトホルミンや DPP-4 阻害薬はグルカゴン分泌を抑制することが報告されており、イブラグリフロジンとの併用によりグルカゴン分泌に影響を与えた可能性がある。我々の研究では、事前に糖尿病治療薬を処方されていない患者を対象としており、SGLT2 阻害薬がグルカゴン分泌に与える直接的な影響を解明する上でより適していると考えられる。また、本研究では 12 週間のルセオグリフロジン治療により、インクレチンの 1 つである GLP-1 分泌が有意に増加することが明らかとなった。このような GLP-1 の増加は、SGLT-2 阻害薬の糖代謝改善効果の一部を説明できる可能性がある。

【結論】

ルセオグリフロジン治療は、インスリン分泌能とインスリン感受性を改善し、体重、体脂肪量、筋肉量を有意に低下させた。2型糖尿病患者の GLP-1 分泌は、ルセオグリフロジン治療後に有意に増加した一方で、グルカゴン分泌に有意な変化は観察されなかった。SGLT2 阻害薬が多様な糖代謝改善効果の全容を解明するには、さらなる検討が必要である。