

氏 名 井上 秀香

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲博士第 833 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 平成 3 1 年 3 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Ipragliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduces Body Weight and Fat Mass, but not Muscle Mass, in Japanese Type 2 Diabetic Patients Treated with Insulin: A Randomized Clinical Trial

(SGLT2 阻害薬であるイプラグリフロジンは、インスリン治療中の 2 型糖尿病患者において体重および脂肪組織を減少させるが筋肉組織は減少させない：ランダム化比較臨床試験)

審 査 委 員 主査 教授 西 英一郎

副査 教授 村上 節

副査 教授 醍醐 弥太郎

論文内容要旨

*整理番号	840	(ふりがな) 氏名	いのうえ ひでか 井上 秀香
学位論文題目	<p>Ipragliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduces Body Weight and Fat Mass, but not Muscle Mass, in Japanese Type 2 Diabetic Patients Treated with Insulin: A Randomized Clinical Trial (SGLT2 阻害薬であるイブラグリフロジンは、インスリン治療中の 2 型糖尿病患者において体重および脂肪組織を減少させるが筋肉組織は減少させない：ランダム化比較臨床試験)</p>		
<p>【目的】糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬は、尿糖排泄促進に伴う負のエネルギー出納により、体重減少を来すことが知られている。これまで海外においては、SGLT2 阻害薬投与により 24 週間で約 3kg の体重減少を認め、脂肪量・徐脂肪量ともに減少する事が報告されている。国内の治験においても、同等の体重減少を来すことが報告されたが、本邦において SGLT2 阻害薬が体重や体組成に及ぼす影響についてランダム化比較試験で検討された報告は皆無であった。SGLT2 阻害薬は、血糖降下作用に加えて体重減少や心血管合併症を減少させるなど利点も多いが、特に高齢 2 型糖尿病患者においては、骨格筋や骨塩量の減少は QOL に大きくかかわってくることから、体組成への影響は重要な臨床課題である。そこで、我々は SGLT2 阻害薬がインスリン治療中の日本人 2 型糖尿病患者の体重および体組成に与える影響について検討することとした。</p> <p>【方法】滋賀医科大学附属病院、糖尿病内分泌内科に通院する、インスリン治療中の 2 型糖尿病患者のうち、同意を得られた対象患者 49 名を、無作為にイブラグリフロジン(Ipra)群(イブラグリフロジン 1 日 50mg を追加投与する群)とコントロール(Con)群(内服薬を追加しない群)に割り付け、24 週間観察を行った。インスリン投与量は、「低血糖を起こすことなく、HbA1c 7.0%未満に近づける事」を目標とし、主治医によるインスリン量調節を可とした。主要評価項目は、0 週～24 週の体重変化量の群間差、副次評価項目は、0 週～24 週の、体組成、糖・脂質代謝、食嗜好調査とし、イブラグリフロジン投与が各評価項目に及ぼす影響をランダム化比較試験によって検討した。有害事象については、0・2・8・16・24 週に臨床研究担当医師および臨床研究センターCRC によって、確認を行った。</p> <p>① 体重および身体各部位の脂肪量/脂肪率・筋肉量/筋肉率の評価：研究開始時(0 週)・2・8・16・24 週に、BIA(bioelectrical impedance analysis)法を用いて測定した。</p> <p>② 全身および身体各部位の脂肪量/脂肪率・徐脂肪量/除脂肪率・骨塩量/割合の評価：0・24 週に、DEXA(dual energy x-ray absorptiometry)法を用いて全身および身体各部位(上肢・下肢・体幹)において測定した。</p> <p>③ 内臓脂肪面積・皮下脂肪面積の評価：0・2・8・16・24 週に BIA 法を用いて、0・24 週に MRI(magnetic resonance imaging)を用いて測定した。</p> <p>④ 糖・脂質代謝、肝機能、食嗜好の評価：0・24 週に糖・脂質代謝、肝機能、食嗜好の評価を行った。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】対象者77名に適格性評価を行い、50名の同意を得て登録、49名をランダムに2群に割り付けた。最終的に、48名(Ipra群:24名、Con群:24名)のITT(intention to treat)集団について解析を行った。ITT集団には、有害事象による介入中断・追跡完了例2名、介入中断・追跡不能例を2名を含む。

- ① 体重および身体各部位の脂肪量/割合・筋肉量/割合の評価:研究開始時(0週)から24週の体重の平均変化量の両群間差は -2.56kg (95%CI: $-3.67, -1.45$)と、Ipra群で有意な体重減少を認めた。脂肪量・割合ともに体幹・下肢において、Ipra群で有意な減少を認めた。筋肉量の変化は脂肪に比して少なく有意差は認めなかったが、筋肉割合では上肢において、Ipra群で優位な減少を認めた。
- ② 全身および身体各部位の脂肪量/割合・徐脂肪量/割合・骨塩量/割合の評価:全身の脂肪量の平均変化量の両群間差は -2.06kg (95%CI: $-2.85, -1.26$)とIpra群で有意に減少したが、徐脂肪量・骨塩量に有意差は認めなかった。脂肪量・割合ともに上肢・体幹においてIpra群で有意な減少を認めた。筋肉量・割合ともに上肢においてIpra群で有意な減少を認めた。
- ③ 内臓脂肪面積/割合・皮下脂肪面積/割合の評価: BIA法を用いた測定の結果、内臓脂肪面積は $8 \cdot 16 \cdot 24$ 週において、内臓脂肪面積割合は $8 \cdot 16$ 週において、Ipra群で有意な減少を認めた。皮下脂肪面積・割合はともに、2週でCon群に減少がみられたが、24週においてはIpra群で有意な減少を認めた。一方、MRIを用いた測定は有意差を認めなかった。
- ④ 糖・脂質代謝、肝機能、身体所見、食嗜好の評価:研究開始時から24週後のHbA1cはIpra群で有意な改善を認めたが、脂質代謝・肝機能の変化は有意差を認めなかった。また、食嗜好の変化についても有意差を認めなかった。主要な有害事象の発生に両群間の差は認めなかった。

【考察】インスリン治療中の日本人2型糖尿病患者において、イブラグリフロジンの投与は有意に体重を減少させた。体重減少の約80%が脂肪量、約20%が除脂肪量であり、全脂肪量の変化は有意差を認めたが、全筋肉量および骨塩量の変化に有意差は認めなかった。しかし、部位別で評価すると上肢の筋肉量はIpra群で有意な減少を認めた。体重減少は、SGLT2阻害薬の尿糖排泄促進作用からグルコース約 80g (320kcal)のエネルギーロスが生じる事により、代償的に脂肪組織や筋肉が栄養分を供給するために起こると考えられる。なぜ上肢の筋肉が減少しやすいかについて明確な機序は不明であるが、筋線維の組成が関与している可能性がある。上肢は下肢や体幹と比較して2型筋線維(速筋)が多いと言われているが、もともと2型筋線維は、1型筋線維(遅筋)よりもインスリン感受性が低いため、糖尿病状態ではインスリンの同化作用が低下しやすい可能性があり、この事が結果に影響したと推測する。

【結論】インスリン治療中の日本人2型糖尿病患者において、イブラグリフロジンの投与は主に脂肪組織減少による体重減少を来すことが示唆された。全身の筋肉量および骨塩量は維持されていたが、上肢の筋肉量はイブラグリフロジンの投与で減少した可能性がある。今後高齢者が長期に内服した際の体組成変化が、サルコペニアなどの問題を起こすかどうか、さらなる検討が必要と考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	840	氏名	井上 秀香
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、インスリン治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象として、SGLT2 阻害薬が体重および体組成に及ぼす影響を検討(同意を得られた 49 名をイプラグリフロジン群と対照群に無作為割り付けし 24 週間観察)し、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) 体重はイプラグリフロジン群で有意に減少し、体重変化量の群間差は-2.6kg であった。</p> <p>2) イプラグリフロジン群で認めた体組成の変化の内訳は、脂肪量：除脂肪量=3：1、皮下脂肪：内臓脂肪=3：2であった。</p> <p>3) 全身の脂肪量はイプラグリフロジン群で有意に減少したが、除脂肪量、筋肉量に有意差は認めなかった。</p> <p>4) 上肢、下肢、体幹に分けて部位別の体組成変化を検討したところ、脂肪量は全ての部位でイプラグリフロジン群に有意な減少(平均 8%)を認めた。</p> <p>5) 上肢、下肢、体幹に分けて部位別の体組成変化を検討したところ、筋肉量は上肢のみでイプラグリフロジン群に有意な減少を認めた。</p> <p>6) 本研究のリミテーションとして、対象患者数が少ないこと、オープンラベル無作為化試験であること、単施設研究であること、が挙げられる。</p> <p>本論文は、SGLT2 阻害薬の投与による体重・体組成の変化について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 571 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 31 年 1 月 28 日)</p>			