

氏 名 えんかく あさこ
圓角 麻子

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 438 号

学位授与年月日 令和 6 年 3 月 22 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目

Short-term recovery of meal-responded insulin secretion is associated with future glycemic control in type 2 diabetes
(2型糖尿病患者における食事反応性インスリン分泌の短期的な回復は将来の血糖コントロールと関連する)

論文審査委員

(主査)	教授	絹川 弘一郎
(副査)	教授	関根 道和
(副査)	教授	袴田 優子
(副査)	教授	森田 由香
(指導教員)	教授	戸邊 一之

論文要旨

学位論文題目

(和文)

2型糖尿病患者における食事反応性インスリン分泌の短期的な回復は
将来の血糖コントロールと関連する

(英文)

Short-term recovery of meal-responded insulin secretion is associated
with future glyceemic control in type 2 diabetes

氏名 圓角 麻子

〔目的〕

2 型糖尿病は遺伝的素因に加え、高脂肪食、運動不足等の環境要因が加わり発症する。血糖コントロール不良な状態が長期に続くと、網膜症、腎症、神経障害、心筋梗塞や脳卒中などの合併症を伴い、健康寿命や QOL の低下につながる。糖尿病治療は食事療法、運動療法が基本であるが、十分なコントロールが得られない場合は、経口血糖降下薬やインスリン治療を用いる。実臨床において、治療方法の選択は内因性インスリン分泌低下やインスリン抵抗性の程度により決定しているが、その選択指標の一つに、内因性インスリン分泌能を反映する空腹時 CPI（血中 C-ペプチド（CPR: ng/ml） / 血糖値（mg/dl） × 100）という指標がある。しかし高血糖自体による可逆的な膵β細胞からのインスリン分泌低下や肝臓および骨格筋でのインスリン抵抗性も少なからず存在し（糖毒性）、入院中の強化インスリン療法による内因性インスリン分泌回復やインスリン感受性回復効果（糖毒性解除）が報告されている。このような症例ではインスリン治療後に再び経口血糖降下薬による治療へ移行し良好な血糖コントロールが得られる可能性があり、血糖不良時の内因性インスリン分泌能の評価のみでは最適な治療の選択が困難である場合がある。本研究は、入院治療による内因性インスリン分泌の回復能が退院後の血糖管理状態の予測に有用であるかどうかを検討することを目的とし、内因性インスリン分泌の入院中の短期的な回復能に影響を与える因子、および回復の程度と退院後の糖代謝状態との関連を調査した。

〔方法並びに成績〕

対象は 2017 年 3 月～2021 年 12 月に富山大学附属病院第一内科に糖尿病治療目的に入院し、入院時および退院時に空腹時および食後（2 時間）血糖値および血清 CPR 値が測定された 2 型糖尿病患者 127 名。血清 CPR 測定値に影響を与える身体的状況を考慮し、腎機能障害のある患者（推定糸球体濾過量 [eGFR] < 60mL/min/1.73m²）、抗癌化学療法またはステロイドの全身投与を受けている患者、膵炎の患者または膵切除を受けた患者、肝硬変の患者、胃切除を受けた患者は除外した。患者基本属性（年齢、性別）、入院中の臨床データ（BMI、インスリン分泌指標（CPI）、合併症、治療内容など）や外来での糖尿病のコントロール状況（HbA1c）の診療情報はカルテより後ろ向きに採取した。また、2021 年 4 月～2021 年 12 月に入院した患者においては、退院後の皮下連続グルコース測定値（isCGM）を前向きに退院後 12 ヶ月時点まで採取した。

内因性インスリン分泌の短期的な回復能の評価に用いる指標を Index-A:（退院時空腹時 CPI-入院時空腹時 CPI）、Index-B:（退院時食後 2 時間 CPI-入院時食後 2 時間 CPI）、Index-C: [退院時 ΔCPR-入院時 ΔCPR（ΔCPR=食後 2 時間 CPR-空腹時 CPR）] と定義した。各指標の中央値で低回復群と高回復群に二群化し、各種臨床背景や退院後の糖代謝指標（HbA1c）について比較検討した。また、各指標と退院後の isCGM で評価したグルコース値および変動に関連する因子との相関を解析した。

【結果 1】 各種臨床背景を各指標の低回復群・高回復群で比較をした検討では、Index-A の高回復群で年齢が若く [60 vs. 69 歳, P = 0.021]、女性が多く (55 vs. 27%, P = 0.002)、入院時 BMI [26.6 vs. 24.7 kg/m², P = 0.008]・内臓脂肪面積 [160.2 vs. 136.6 cm², P = 0.047]・皮下脂肪

面積 [210.2 vs. 146.7 cm², P < 0.001]が有意に高値であった。多変量解析では、Index-Aの高回復群で女性[オッズ比 0.264, P = 0.024]、内臓脂肪面積高値[オッズ比 1.008, P = 0.020]、入院時のSU薬非内服[オッズ比 0.106, P = 0.006]、GLP-1受容体作動薬の新規導入症例 [オッズ比 5.279, P = 0.012]が有意な説明因子として挙げられた。Index-Bの高回復群においては、Index-Aと同様の項目に加え、TG [135 vs. 105 mg/dL, P = 0.001]やγGTP [40 vs. 22 U/L, P = 0.001]が有意に高値であった。多変量解析では、Index-Bの高回復群で内臓脂肪面積高値[オッズ比 1.006, P = 0.035]、入院時のSU薬非内服[オッズ比 0.260, P = 0.020]、入院時のグリニド薬非内服[オッズ比 0.081, P=0.022]が有意な説明因子として挙げられた。Index-Cの高回復群においては、単変量解析では入院時HbA1cが高値[10.6 vs. 9.6 %, P = 0.004]で、ビッグアナイド薬[33 vs. 17 %, P = 0.036]、SGLT2阻害薬[35 vs. 17 %, P=0.023]の新規導入症例が有意に多かったが、多変量解析では入院時HbA1c[オッズ比 1.330, P = 0.009]のみ有意な説明因子として挙げられた。

【結果 2】退院後の血糖コントロールを各指標の低回復群・高回復群で比較をした検討では、退院後6ヶ月・12ヶ月後のHbA1cにおいては、二群間で有意差のある指標はなかった。一方で、入院時からのHbA1cの変化量においては、Index-Cの高回復群で退院6ヶ月後[-3.6 vs. -2.1 %, P = 0.009]・退院12ヶ月後[-4.1 vs. -2.2 %, P = 0.034]で有意に高値であった。

【結果 3】退院6ヶ月後のHbA1 ≤ 7.0%を予測し得る指標を検討した解析では、退院時食後2時間CPI[3.79 (AUC 0.646, P = 0.030)]・Index-B[1.49 (AUC 0.629, P = 0.026)]・Index-C[0.90 (AUC 0.621, P = 0.027)]が指標として挙げられた。

【結果 4】isCGM指標との相関に関する解析では、Index-Cが退院12ヶ月後のTIR[time in targeted glucose range: r = 0.85, P = 0.016]と正の相関、標準偏差[r = -0.86, P = 0.014]・TAR[time above targeted glucose range: r = -0.85, P = 0.016]と負の相関を示した。

〔総括〕

本研究は127名の2型糖尿病患者の入院中の診療情報をカルテより後ろ向きに採取し、そのうちの10名の患者においては退院12ヶ月後までの糖尿病管理状況(HbA1c, isCGMで評価したグルコース値および変動に関連する因子)の情報を前向きに採取し、内因性インスリン分泌の短期的な回復能の指標(Index A, Index-B, Index-C)との関連性を検討した。その結果、入院治療による食事反応性インスリン追加分泌の回復(Index-B, Index-C)が、退院後の糖代謝状態と関連するという前例のない知見を見出し、入院時のみならず退院時にも食事負荷試験を施行して短期的な回復能を把握することの意義が示唆された。内因性インスリン分泌の短期的な回復能を把握することで、退院後の糖尿病のコントロール状況を予測でき、長期的な視野に立った最適治療の選択を事前に検討ができ得る。それにより、外来診療におけるClinical Inertia (臨床的惰性)の打開に繋がり、糖尿病診療の進歩への貢献が期待される。

学位論文審査の要旨

【学位申請者氏名】 圓角 麻子

【学位論文題目】

(和文) 2型糖尿病患者における食事反応性インスリン分泌の短期的な回復は将来の血糖コントロールと関連する

(英文) Short-term recovery of meal-responded insulin secretion is associated with future glycemic control in type 2 diabetes

【学位論文審査委員】

	職名	氏名
(主査)	教授	絹川 弘一郎
(副査)	教授	関根 道和
(副査)	教授	袴田 優子
(副査)	教授	森田 由香



【指導・紹介教員】 教授 戸邊 一之

【判定】 合格

【審査の要旨 (2 ページ以内)】

[目的] 糖尿病治療は食事療法、運動療法が基本であるが、十分な血糖コントロールが得られない場合は、経口血糖降下薬やインスリン治療を用いる。実臨床において、治療方法の選択は内因性インスリン分泌低下やインスリン抵抗性の程度により決定しているが、その選択指標の一つに内因性インスリン分泌能を反映する空腹時C peptide index (CPI) (血中C peptide濃度 [CPR:ng/ml] / 血糖値 [mg/dl]x100) という指標がある。しかし高血糖自体による糖毒性 (膵β細胞からのインスリン分泌低下や肝臓および骨格筋でのインスリン抵抗性) も少なからず存在し、入院中の強化インスリン療法による糖毒性解除 (内因性インスリン分泌回復やインスリン感受性回復効果) が報告されている。このような症例ではインスリン治療後に再び経口血糖降下薬による治療へ移行し良好な血糖コントロールが得られる可能性があり、血糖コントロール不良時の内因性インスリン分泌能の評価のみでは最適な治療の選択が困難である場合がある。そこで本研究において圓角氏は、入院治療による内因性インスリン分泌の回復能が退院後の血糖管理状態の予測に有用であるかどうかを検討することを目的とし、内因性インスリン分泌の入院中の短期的な回復能に影響を与える因子、および回復の程度と退院後の糖代謝状態との関連を調査した。

[方法並びに成績] 圓角氏は、2017年3月～2021年12月に富山大学附属病院第一内科に糖尿病治療目的に入院し、入院時および退院時に空腹時および食後 (2時間) 血糖値および血清CPR値が測定された2型糖尿病患者127名を対象に本研究を行った。血清CPR測定値に影響を与える身体的状況を考慮し、腎機能障害のある患者 (推定糸球体濾過量 < 60 mL/min/1.73m²)、癌化学療法またはステロイドの全身投与を受けている患者、膵炎の患者または膵切除を受けた患者、肝硬変の患者、胃切除を受けた患者を除外した。患者基本属性 (年齢、性別)、入院中の臨床データ (body mass index、CPI、合併症、治療内容など) や外来での糖尿病のコントロール状況 (HbA1c) の診療情報はカルテより後ろ向きに

採取した。また、2021年4月～2021年12月に入院した患者においては、退院後の皮下連続グルコース測定値を前向きに退院後12ヶ月時点まで採取した。圓角氏は、内因性インスリン分泌の短期的な回復能の評価に用いる指標をIndex-A: (退院時空腹時CPI-入院時空腹時CPI)、Index-B: (退院時食後2時間CPI-入院時食後2時間CPI)、Index-C: (退院時 Δ CPR-入院時 Δ CPR、 Δ CPR=食後2時間CPR-空腹時CPR)と定義した。各指標の中央値で低回復群と高回復群に二群化し、各種臨床背景や退院後の糖代謝指標(HbA1c)について比較検討した。また、各指標と退院後の皮下連続グルコース測定値で評価したグルコース値および変動に関連する因子との相関を解析した。

【結果1】各種臨床背景を各指標の低回復群・高回復群で比較をした検討では、Index-Aの高回復群で年齢が若く、女性が多く、入院時body mass index・内臓脂肪面積・皮下脂肪面積が有意に高値であった。多変量解析では、Index-Aの高回復群で女性、内臓脂肪面積高値、入院時のSU薬非内服、GLP-1受容体作動薬の新規導入症例が有意な説明因子として挙げられた。Index-Bの高回復群においては、Index-Aと同様の項目に加え、中性脂肪や γ GTPが有意に高値であった。多変量解析では、Index-Bの高回復群で内臓脂肪面積高値、入院時のSU薬またはグリニド薬非内服が有意な説明因子として挙げられた。Index-Cの高回復群においては、入院時HbA1cが高値で、ビッグアナイド薬またはSGLT2阻害薬の新規導入症例が有意に多かったが、多変量解析では入院時HbA1cのみ有意な説明因子として挙げられた。

【結果2】退院後6ヶ月・12ヶ月後のHbA1cは、いずれの指標も低回復群・高回復群の二群間で有意差はなかった。一方、Index-Cの高回復群において、低回復群と比較して入院時から退院6ヶ月後・退院12ヶ月後までのHbA1cの変化量が有意に大きかった。

【結果3】退院時食後2時間CPI (カットオフ値3.79、AUC 0.646、 $P = 0.030$)・Index-B (カットオフ値1.49、AUC 0.629、 $P = 0.026$)・Index-C (カットオフ値0.90、AUC 0.621、 $P = 0.027$)が退院6ヶ月後のHbA1c 7.0%未満を予測し得る指標として挙げられた。

【結果4】Index-Cが退院12ヶ月後の皮下連続グルコース測定値指標 (time in targeted glucose range : $r = 0.85$ 、標準偏差 : $r = -0.86$ 、time above targeted glucose range : $r = -0.85$)と有意な相関を示した。

〔総括〕 本研究において圓角氏は、127名の2型糖尿病患者の入院中の診療情報をカルテより後ろ向きに採取し、そのうち10名の患者において退院12ヶ月後までの糖尿病管理状況(HbA1cまたは皮下連続グルコース測定値で評価したグルコース値および変動に関連する因子)の情報を前向きに採取し、内因性インスリン分泌の短期的な回復能の指標 (Index A、Index-B、Index-C)との関連性を検討した。その結果、入院治療による食事反応性インスリン追加分泌の回復(Index-B、Index-C)が、退院後の糖代謝状態と関連するという前例のない知見を見出したことは新規性があり、入院時のみならず退院時にも食事負荷試験を施行して短期的な回復能を把握することの意義が示唆されたことは医学における学術的重要性も高い。入院中の食事負荷試験において内因性インスリン分泌の短期的な回復能を把握することで、退院後の糖尿病のコントロール状況を予測でき、長期的な視野に立った最適治療の選択を事前に検討ができ得る。それにより、外来診療におけるClinical Inertia (臨床的惰性)の打開に繋がり、糖尿病診療の進歩への貢献が期待されると考えられ、臨床的発展性が期待できる。

以上のことから、本審査会は本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。