

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

中村 祐太

専攻分野：生活習慣病プロフェッショナル養成コース

コース：

指導教授：田中 逸

主論文の題目：

**Better Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin
in Young Adults with Type 2 Diabetes**

(SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンの若年 2 型糖尿病患者に
おける有用性)

共著者：

Yoshio Nagai, Yuko Terashima, Ami Nishine, Satoshi
Ishii, Hiroyuki Kato, Akio Ohta, Yasushi Tanaka

緒言

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、近位曲尿細管に存在する SGLT2 を選択的に阻害する新規の経口血糖降下薬である。本剤は尿中への糖排出を促進する、すなわち尿糖排泄閾値 (renal threshold for glucose : RTg) を低下させることで、インスリン非依存的に血糖を低下させる。過去の研究から RTg は年齢とともに上昇することが報告されている。そのため、SGLT2 阻害薬の効果は若年者ほど高いとの仮説を立て、年齢によって分けた 2 群間で SGLT2 阻害薬内服前後の RTg の変化を持続グルコースモニタリング装置 (continuous glucose monitoring : CGM) を用いて比較した。

方法・対象

対象は血糖コントロール目的に聖マリアンナ医科大学病院に入院した2型糖尿病患者20名(男性16名、女性4名)で、若年群(≤ 40 歳)と非若年群(>40 歳)の2群に分けた。インスリン依存状態、腎機能障害、感染症に罹患している症例など、SGLT2阻害薬の内服が不適切な症例は除外した。また、神経因性膀胱や前立腺肥大などで残尿が想定される症例も除外した。試験前日よりCGMを装着し、翌朝7時から15時までの間、尿検体を1時間毎に2日間採取した。1日目を非投与対照とし、2日目にダパグリフロジン5mgを6時に服用させた。1時間毎の尿糖排泄量(urinary glucose excretion : UGE)とCGMより得られた同時間帯の平均糖濃度(mean glucose concentrations : MGC)から散布図(x軸:MGC、y軸:UGE)と回帰直線を作成した。そして、尿糖量が0となるx軸上の切片を推定RTgとした。

対象は全例、書面により十分なインフォームドコンセントを得た。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認2696号)の承認を得たものである。統計は対応のあるt検定、またはMann-WhitneyのU検定を用いた。また、尿糖排泄量を評価するためにMGCを共変数とした共分散分析(Analysis of covariance : ANCOVA)を用いた。

結果

2群の患者背景では年齢(36[35-38] vs. 56[53-61]歳、 $p < 0.01$ 、若年群 vs. 非若年群)、罹病期間(1.0[0.0-4.0] vs. 6.0[3.0-10.5]年、 $p < 0.01$)、estimated glomerular filtration rate : eGFR(107[97-109] vs. 82[76-85] ml/min/1.73m²、 $p < 0.01$)に有意差を認めしたが、creatinine clearance : Ccr(127[110-140] vs. 110[92-119] ml/min、 $p = 0.08$ 、median[IQR])は有意差を認めなかった。

内服前のRTgは若年群と非若年群でそれぞれ121.5(95% CI

95.0:148.0)、151.0 (95% CI 137.7:164.3)mg/dl、内服後の RTg はそれぞれ 6.1 (95% CI -28.1:40.3)、-15.8 (95% CI -68.4:36.7)mg/dl であった。また、散布図から得られた 2 群の回帰直線は非並行 ($p < 0.01$) であり、若年群で回帰係数が高値であった。

CGM で評価した若年群と非若年群の 24 時間の平均糖濃度はダパグリフロジン内服前でそれぞれ 145.8 ± 28.1 mg/dl、 141.7 ± 32.0 mg/dl。内服後で 122.5 ± 17.9 mg/dl ($p < 0.01$ vs. 内服前)、 133.6 ± 25.1 mg/dl ($p = 0.32$ vs. 内服前、mean \pm SD) であった。

考察

ダパグリフロジン内服により RTg は年齢に関わらず、ほぼ 0mg/dl に収束した。一方で、若年群は非若年群と比較して、同一の血糖値の時に UGE が高値となることが示された。それに伴い、若年群における血糖改善効果もより高いことが示唆された。

過去の報告では UGE は糸球体ろ過量の低下に伴って減少するとされている。しかし、本研究では Ccr で評価した糸球体ろ過量に有意差は認めず、UGE を規定している他の要因の存在が想定された。また、糖尿病患者では尿細管の SGLT2 の mRNA とタンパク量が増加したとする報告がある。この報告では高血糖への曝露が長期となると SGLT2 の発現が増加する可能性が考察されている。SGLT2 の発現が増加すると、SGLT2 阻害薬で阻害されない SGLT2 が残存し、原尿中のブドウ糖を再吸収する方向へ向かうと考えられる。本研究では非若年群は若年群に比して、罹病期間が長く、これが SGLT2 阻害薬への反応の違いに影響している可能性が示唆された。

結論

2 型糖尿病症例において、ダパグリフロジン単回投与は年齢にかかわらず、推定尿糖排泄閾値を約 0mg/dl に低下させたが、同一血糖値での

尿糖排泄量は若年群の方が多く、本剤の効果が高い可能性が示された。