

学位授与番号：乙 3221 号

氏 名：瀬尾 千顕

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 4 月 25 日

学位論文名：

Comparison of glycemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: a continuous glucose monitoring (CGM)-based pilot study.

(持続血糖モニター(CGM)を用いたシタグリプチンおよびボグリボースの血糖抑制効果の比較検討)

学位論文審査委員長：教授 松島雅人

学位論文審査委員：教授 佐々木敬 教授 吉田博

論文要旨

氏名	瀬尾 千頭	指導教授名	宇都宮 一典
主論文			
Comparison of glycemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: a continuous glucose monitoring (CGM)-based pilot study (持続血糖モニター(CGM)を用いたシタグリプチンおよびボグリボースの血糖抑制効果の比較検討)			
Chiaki Seo, Masaya Sakamoto, Rimei Nishimura, Daisuke Tsujino, Kiyotaka Ando, Aya Morimoto, Kazunori Ustunomiya			
Diabetes Technology & Therapeutics. 2013;15(5):378-385.			
要旨			
【背景・目的】			
本研究は、持続血糖モニター(CGM)を用いて、2型糖尿病患者におけるシタグリプチン及びボグリボース投与下の血糖変動を比較することを目的とした。			
【方法】			
対象は、20歳以上80歳未満の2型糖尿病患者15名(男性12名、女性3名)で、年齢57(±13.2)歳 [以下、平均値(±標準偏差)]、HbA1c7.6(±1.4)%、BMI 27.3(±4.4)kg/m ² であった。シタグリプチン 50mg/日かボグリボース 0.9mg/日のどちらかを単独又はスルフォニルウレア薬、ビグアナイド薬に加えて投与する群に無作為に割り付け、2ヶ月間投与した後に4日間入院としCGMを施行した。退院時に両薬剤をクロスオーバーさせて、2か月以上経過した後に再度4日間入院としCGMを行った。2回の入院共に2、3日目の食事内容は同一とし、試験期間中、他の糖尿病薬の追加投与は不可とした。両薬剤投与下の入院2日目(センサーエラーがあった者は3日目)のCGMデータを対応のあるサンプルのt検定を用いて比較した。			
【結果】			
24時間の平均血糖値と朝食前血糖値はシタグリプチン投与下で有意に低値であった。平均血糖値[以下、シタグリプチン/ボグリボースとしてそれぞれの平均値を記載]: 138.6/152.6 mg/dl (p=0.014)、食前血糖値: 朝 125.3/139.7 (p=0.015)、昼 112.7/131.4(p=0.049)、夕 108.8/119.9 mg/dl]であった。食前から食後血糖のピーク値に至るまでの時間に関しては、夕食後のみボグリボース投与下で有意に長く[朝 76.0/92.7、昼 110.7/141.7、夕 91.5/122.3 (p=0.012) 分]、各食後の血糖上昇の勾配に関しても、各食後すべてにおいてボグリボース投与下で有意に低値であった[朝 1.16/0.86(p=0.031)、昼 0.70/0.45(p=0.048)、夕 1.06/0.73(p=0.028) mg/dl/min]。			
【結論】			
シタグリプチンはボグリボースと比べて、24時間平均血糖値と朝食前血糖値を低下させた。夕食後の血糖のピーク値に至るまでの時間はボグリボース投与下で有意に長く、食後の血糖上昇の勾配はすべての食後においてボグリボース投与下で有意に緩やかであった。本報告は、患者の血糖変動の特徴を見極めて治療を行う上で、両薬剤の血糖変動への効果を考慮し、より適切な治療を選択する際の参考となりうると考えられた。			

学位論文審査結果の要旨

瀬尾千頭氏の学位請求論文は主論文 1 編よりなり、主論文のタイトルは「Comparison of Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes Given Sitagliptin or Voglibose: A Continuous Glucose Monitoring-Based Pilot Study」で2013年に Diabetes Technology & Therapeutics 誌に発表されている。Thesis のタイトルは「持続血糖モニター(CGM)を用いたシタグリプチンおよびボグリボースの血糖抑制効果の比較検討」である。DPP-4 阻害薬として日本で初めて認可・市販された薬剤であるシタグリプチンと、 α グルコシダーゼ阻害薬のボグリボースを、持続的に血糖値を測定することが可能な Continuous Glucose Monitor(CGM)を用い、2 型糖尿病患者における空腹時血糖値や平均血糖値、血糖上昇の勾配や食後血糖のピーク値などの血糖プロフィールをアウトカムとして、非盲検クロスオーバー試験によって比較した研究である。シタグリプチンはボグリボースと比べて 24 時間平均血糖値と朝食前血糖値を低下させ、一方、ボグリボース投与下では、夕食後の血糖のピーク値に至るまでの時間は有意に長く、食後の血糖上昇の勾配はすべての食後において有意に緩やかであったと結論している。

平成 30 年 3 月 26 日に佐々木敬教授、吉田博教授の両審査委員、また、宇都宮一典教授ご臨席のもと、公開学位審査を開催し瀬尾氏による研究概要の発表に続いて口頭審査を実施した。

質疑応答での主な質問項目は以下の通りである。

両薬剤間でインスリン分泌には差があったのか。

脱落者の中で薬剤性肝障害を起こした参加者がいるが、原因薬剤は何か。

シタグリプチンでは平均血糖値が低下しているが、HbA1c で差がなかったのはなぜか。

ビグアナイド剤の併用、非併用で結果に差があるか。

クロスオーバー試験でのキャリーオーバー効果は検討したのか。

瀬尾氏はこれら質問に対し、明解に回答いたしました。

口頭審査後に、佐々木、吉田両教授と慎重に審議し、2 型糖尿病患者での両薬剤の血糖プロフィールを CGM にて詳細に比較検討した研究によって今後の診療の一助となる情報が得られ、学位を授与するに十分な価値があると認めた次第である。ただ、thesis の表現上、やや新奇性や目的が不明瞭な点があったこと、また誤植があった点について審査後に修正を指示したが、それについて適切に修正された。