

氏名・(本籍)	菅沼 由美 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第 609 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	The magnitude of slowing gastric emptying by GLP-1 receptor agonists determines the amelioration of postprandial glucose excursion in Japanese patients with type 2 diabetes (日本人 2 型糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬による胃排出抑制の程度は食後血糖上昇を規定する)
論文審査委員	(主査) 飯島 克則 教授 (副査) 山本 雄造 教授 河谷 正仁 教授

研 究 成 績

学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

(論文題目の和訳)

The magnitude of slowing gastric emptying by GLP-1 receptor agonists determines the amelioration of postprandial glucose excursion in Japanese patients with type 2 diabetes

(日本人 2 型糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬による胃排出抑制の程度は食後血糖上昇を規定する)

申請者氏名 菅沼 由美

研 究 目 的

胃排出能は食後血糖を規定する主要な因子である。インクレチンの一つである Glucagon like peptide-1 (GLP-1)は薬理的濃度により胃排出能を抑制し、食後血糖値を改善させることが知られている。過去の研究では GLP-1 受容体作動薬による胃排出能評価時に液体食を用いて、¹³C octanoic acidを用いた呼気検査法にて施行されることが多かった。今回、日本人 2 型糖尿病患者において、GLP-1 受容体作動薬を投与し、¹³C acetic acidを用いた連続呼気検査法にて胃排出能と血糖変動との関連を検討した。

研 究 方 法

2014 年 4 月～2017 年 1 月の期間に秋田大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科通院中の 2 型糖尿病患者 (T2DM) 17 名、健常人 9 名に対して胃排出能を評価した。シチュー、クラッカー、プディングからなる 460kcal の食事を用いて、シチューに安定同位体である ¹³C acetic acid をラベルした。胃排出能評価は連続呼気採取可能な BreathID®を用いて 150 分間検査施行し、評価指標には Gastric emptying coefficient(GEC), lag time を用いた。① 健常人群と T2DM 群において胃排出能を評価した。②日常診療指標より GEC を予測するため,GEC を目的変数として、年齢、罹病期間、body mass index、インスリン分泌能指標である尿中 C-peptide, C-peptide index(CPI), secretory units of islets in transplantation(SUIT)を説明変数として重回帰分析を施行した。③2 型糖尿病患者 17 名のうち 8 名に GLP-1 受容体作動薬を投与し、投与前、投与 1 週間後、投与 1 か月後において急性期と慢性期における胃排出能と血糖変動との関連を評価した。主要評価項目は GLP-1 受容体作動薬投与による胃排出能の変化とし、統計は one-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures を用いた。

結 論

我々は、固形食を使用し BreathID®を用いた連続呼気試験にて胃排出能を評価し、健常人と 2 型糖尿病患者では胃排出能には差がないことを示した。しかしながら 2 型糖尿病患者において胃排出能は個体差が大きく、自律神経障害の程度との関連も示唆された。GLP-1 受容体作動薬による食後血糖値の改善は、胃排出の抑制とインスリン追加分泌の程度が強く関わっており、その作用の違いが短時間作用型と長時間作用型の違いに繋がっている。胃排出能を評価することにより、GLP-1 受容体作動薬を適切に選択し、食後血糖値の改善が予測可能になることが期待される。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主査：飯島克則

申請者：菅沼由美

論文題名：英文 The magnitude of slowing gastric emptying by GLP-1 receptor agonists determines the amelioration of postprandial glucose excursion

(和訳) 日本人 2 型糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬による胃排出抑制の程度は食後血糖上昇を規定する

要旨

胃排出能は食後血糖を規定する主要な因子である。インクレチンの一つである Glucagon like peptide-1 (GLP-1) は薬理的濃度により胃排出能を抑制し、食後血糖値を改善させることが知られている。著者の研究では、固形食を使用し連続呼気試験にて胃排出能を評価し、健常人と 2 型糖尿病患者では胃排出能を検討した。まず、健常人に比べ、2 型糖尿病患者において胃排出能は個体差が大きく、自律神経障害の程度との関連が示唆された。また、2 型糖尿病患者に GLP-1 受容体作動薬を投与し、食後血糖値の改善は、胃排出の抑制とインスリン追加分泌の程度が強く関わっており、その作用の違いが短時間作用型と長時間作用型の違いに繋がっていることを明らかにした。よって、胃排出能を評価することにより、GLP-1 受容体作動薬を適切に選択し、食後血糖値の改善が予測可能になることが提言された。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

過去の研究では GLP-1 受容体作動薬による胃排出能評価時に液体食を用いて、¹³C octanoic acid を用いた呼気検査法にて施行されることが多かった。本研究では、シチュー、クラッカー、ブレイクからなる 460kcal の食事を用いて、シチューに放射性同位体である ¹³C acetic acid をラベルすることで、固形食の胃排出能を評価しており、これまでのものより、より生理的な条件下での反応が評価されている。また、胃排出能評価は連続呼気採取可能な BreathID®を用いて 150 分間検査施行されており、詳細な検査結果が得られている。

2) 重要性

まず、健常人と比べ、2 型糖尿病群においては Gastric emptying coefficient (GEC) のバラつきが大きいため、GEC を予測する因子を重回帰分析で解析したところ coefficient of variation of R-R intervals (CVR-R)のみが抽出され、胃排出能と自律神経障害との関連が示唆された。

次に、2 型糖尿病患者 8 名に GLP-1 受容体作動薬に投与し、食後血糖上昇と胃排出能との関連を検討したところ、GEC と食後 60 分の血糖値上昇には有意な相関を認めた。さらに、短時間作用型と長時間作用型の 2 種類の GLP-1 受容体作動薬を投与し、短時間作用型群のみ食後 60 分における血糖上昇幅と GEC が相関することが示され、食後血糖改善には胃排出が大きく関わっていることが示唆された。

3) 研究方法の正確性

本研究では、健常人 9 名、2 型糖尿病患者 17 名と症例数は、多くないものの、BreathID®を用いて各症例から詳細な検査結果が得られている。この結果を、多変量解析、主成分分析などの種々の統計解析を駆使し、短時間作用型と長時間作用型の違いを明らかにしている。

4) 表現の明瞭さ

2 型糖尿病患者において、胃排出能が、食後の血糖上昇が密接にかかわっていることを、健常人との比較、および持続効果時間の異なる 2 種類の GLP-1 受容体作動薬を用いた試験結果から、適切な統計を用いて明瞭に証明されている。試験結果は、多くの図を用いて、明瞭に図示されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するのに十分値する研究と判定された。