

氏名（本籍） ^{きのした}木下 ^{ともえ}智絵 （徳島県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 675 号

学位授与日付 平成 31 年 3 月 14 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 There is a Close Association Between the Recovery of Liver Injury and Glycemic Control after SGLT2 Inhibitor Treatment in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes: A Retrospective Clinical Study

審査委員 教授 日野 啓輔 教授 松田 純子 教授 眞部 紀明

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

本研究では日本人 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害剤治療後の肝機能改善と血糖コントロールの関連について後方視的に解析を行った。対象は 2014 年 9 月から 2016 年 7 月の間に川崎医科大学附属病院糖尿病外来を受診し、SGLT2 阻害薬を投与された 2 型糖尿病患者 156 例である。対象者の主な背景（中央値）は、年齢 54 歳、男女比 49 : 51、BMI 29.6 kg/m² 等であった。SGLT2 阻害薬投与後 12 週目で肝機能値（ALT）は 34 から 28IU/L に有意に改善した。12 週間の ALT 変化量（ Δ ALT）と SGLT2 阻害薬投与前の背景因子との関係では HbA1c と ALT が高値であるほど ALT は改善し、 Δ ALT と SGLT2 阻害薬投与後パラメーターとの関係では若年で HbA1c が改善するほど ALT が低下することが明らかとなった。一方、HbA1c の変化量（ Δ HbA1c）と SGLT2 阻害薬投与前の背景因子との関係では HbA1c が高値であるほど HbA1c は低下し、 Δ HbA1c と SGLT2 阻害薬投与後パラメーターとの関係では ALT が低下するほど HbA1c が改善することが明らかとなった。SGLT2 阻害薬は尿糖排泄を促進しインスリン作用とは独立して血糖を改善する薬剤であり、血糖以外にも体重、脂質、血圧を改善するなど多面的な効果が期待されている。また 2 型糖尿病患者は肝疾患として非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併することが多い。こうした背景をもとに本研究では SGLT2 阻害薬による血糖降下作用と肝機能改善効果の関係を臨床的に検証しており、これまでの報告とやや異なり NAFLD のない比較的軽度のトランスアミナーゼの上昇にとどまる患者においても有意な肝機能の改善を認めることを明らかにしている。実臨床での臨床データならびに適切な統計解析手法を用いて証明しており、学位論文に値する内容を含んだ研究論文と考えられる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では申請者より上記学位論文の内容に関して 15 分間の発表が行われ、その後 2 名の審査委員ならびに審査委員長より発表内容に関する質問がなされた。発表内容については論文内容について簡潔にかつ的確にまとめて発表され、学術的、医学的重要性についても説明が行われた。審査委員からは①有意ではないものの SGLT2 阻害薬による腎機能（クレアチニン値、eGFR）への負の影響と思われるデータの解釈、②若年者に対する有効性が示されたとする結論に関連して、小児の 2 型糖尿病患者への適応拡大の可能性・注意点、③4 種類の SGLT2 阻害薬が使われていたが薬剤間での効果の違い、④SGLT2 阻害薬は若年者により有効性が高いと言う内容であったが、高齢者に対する有効性の可能性についての質問がなされたが、いずれに対しても適切な回答が行われた。審査委員長からは①SGLT2 阻害薬投与期間を 12 週に設定した根拠、②肝機能改善→インスリン抵抗性改善→血糖コントロール改善の論理において重回帰分析では Δ ALT、 Δ HbA1c とともに HOMA-IR との有意な関連を認めなかった点、③SGLT2 阻害薬は有意に骨格筋量を低下させていたが、この点について高齢者あるいは BMI 低値の患者によるサブ解析は行ったのか否か、④SGLT2 阻害薬の腎保護作用についての文献的考察について質問がなされたが、これらの点についても的確かつ適切に回答がなされた。今回の主論文の内容に関する疑問点について、新たに多施設前方視的共同研究も行っており研究に対する積極的な姿勢もうかがえた。研究内容を論理的に説明することができ、質問に対しても科学的根拠に基づいて適切に対応ができ、学問に対する真摯な態度ならびに今後の研究遂行能力が感じられた。