

平成28年1月

## 塩地英希 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生

副主査 谷 口 晋 一

同 山 本 一 博

### 主論文

Bezafibrate improves insulin resistance evaluated using the glucose clamp technique in patients with type 2 diabetes mellitus: a small-scale clinical study

(ベザフィブラートは、2型糖尿病患者におけるグルコースクランプ法を用いて評価した、インスリン抵抗性を改善する：小規模臨床研究)

(著者：塩地英希、大倉毅、藤岡洋平、角啓佑、山本直哉、中西理沙、松澤和彦、伊澤正一郎、大倉裕子、井上和興、上田悦子、加藤雅彦、谷口晋一、山本一博)

平成26年 Diabetology & Metabolic Syndrome DOI:10.1186/1758-5996-6-113 8pages

### 参考論文

1.  $20 / (\text{fasting C-peptide} \times \text{fasting plasma glucose})$  is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report

( $20 / (\text{空腹時Cペプチド} \times \text{空腹時血糖})$ は2型糖尿病患者のインスリン抵抗性における単純で効果的な指標である：一次報告)

(著者：大倉毅、塩地英希、藤岡洋平、角啓佑、山本直哉、松澤和彦、伊澤正一郎、木下博司、大倉裕子、加藤雅彦、谷口晋一、山本一博)

平成25年 Cardiovascular Diabetology DOI:10.1186/1475-2840-12-21 8pages

# 学 位 論 文 要 旨

Bezafibrate improves insulin resistance evaluated using the glucose clamp technique in patients with type 2 diabetes mellitus: a small-scale clinical study

(ベザフィブラートは、2型糖尿病患者におけるグルコースクランプ法を用いて評価した、インスリン抵抗性を改善する：小規模臨床研究)

2型糖尿病は、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全の混合した疾患である。現在、インスリン抵抗性改善薬としてチアゾリジン、ピグアナイドの2種類があるが、これらは心不全や乳酸アシドーシスなどの副作用があり、副作用の少ない新たなインスリン抵抗性改善薬が期待される。ベザフィブラートは高中性脂肪血症を改善する薬剤で、過去の大規模スタディで2型糖尿病に効果的であることが示されているが、その機序は明確ではない。正常血糖高インスリングルコースクランプ法（グルコースクランプ）では、末梢組織、主に骨格筋におけるインスリン抵抗性を評価できる。本研究では、ベザフィブラートによるインスリン抵抗性改善をグルコースクランプで検証するとともに、食事負荷試験を用いてベザフィブラートの糖代謝、脂質代謝への効果を検証した。

## 方 法

脂質異常症を合併する2型糖尿病患者12人（平均年齢59.5歳、HbA1c 7.30%、空腹時血糖143.1 mg/dl）にベザフィブラート400 mg/日を12週間内服し、内服前後で以下に示すグルコースクランプと食事負荷試験を実施した。

グルコースクランプ：人工膵臓(STG 22:日機装社製)を用いた。グルコースとインスリンの持続注入と血糖値の持続計測で血清インスリン濃度(200  $\mu$ U/mL)と血糖値95 mg/dLを保った。検査開始後90~120分で定常状態が得られ、定常状態でのグルコース注入率(glucose infusion rate: GIR)を末梢でのインスリン感受性指標として用いた。GIRが低値の場合インスリン抵抗性が強く、GIRの上昇はインスリン抵抗性の改善を意味する。

食事負荷試験：日本糖尿病学会による試験食(450 kcal; 蛋白質15%、脂質35%、炭水化物50%、食塩1.6 g)を摂取し、血糖値と血清インスリン値を食前、30、60、120、180分後に測定した。さらに糖・脂質・肝機能指標を測定した。

## 結 果

ベザフィブラート投与前と投与12週後のグルコースクランプによる定常状態でのGIRは投与前の5.78 mg/kg/minから投与12週後には6.78 mg/kg/minへと有意に改善した。HbA1cは投与前後で7.30%から7.02%に低下し、空腹時血糖値も143.1 mg/dLから125.6 mg/dLに有意に低下、HOMA-IRは2.66から2.20へと改善傾向を示した。脂質指標として、中性脂肪、RLPコレステロール、総コレステロール、LDLコレステロールが有意に低下し、HDLコレステロールは有意に上昇した。肝機能としては、ALTと $\gamma$ -GTPが有意に低下した。食事負荷試験では、空腹時だけでなく食後180分の血糖値も167.4 mg/dlから144.9 mg/dlに有意に低下した。血清インスリン値については差を認めなかった。

## 考 察

ベザフィブラート内服によりグルコースクランプ試験でのGIRが17%上昇し、骨格筋でのインスリン抵抗性改善が確認された。さらにHbA1cおよび空腹時血糖値も低下し糖尿病改善効果も確認された。HOMA-IRは主に肝臓でのインスリン抵抗性の指標で、過去にもベザフィブラートによるHOMA-IRの改善が示されている。本研究でもHOMA-IRは2.66から2.20に改善傾向を示し、肝臓でのインスリン抵抗性改善が示唆された。PPARは核内受容体の一つであり、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ の三種類がある。PPAR $\alpha$ は主に肝臓に発現し、PPAR $\delta$ は骨格筋に、PPAR $\gamma$ は脂肪組織に主に発現し、三種類のPPARの活性化がインスリン抵抗性を改善することが過去に示されている。ベザフィブラートはPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ の全てに対するパンアゴニストであり、ベザフィブラートによるPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ の活性化と骨格筋内の中性脂肪の減少、脂肪肝の改善などが、骨格筋および肝臓でのインスリン抵抗性改善の要因だと考えられる。現在インスリン抵抗性改善薬にはチアゾリジンとビグアナイドがあり、グルコースクランプを用いた過去の研究でもこれらの薬剤によるGIR上昇が報告されている（チアゾリジン：GIR8.2→9.2 mg/kg/min、ビグアナイド：GIR6.24→7.82 mg/kg/min）。本研究でもベザフィブラート投与前後でチアゾリジン、ビグアナイドに近いGIRの上昇が得られた。

## 結 論

ベザフィブラートは2型糖尿病と脂質異常症を伴う患者において、耐糖能を改善し、末梢、特に骨格筋でのインスリン抵抗性を改善させることが、グルコースクランプで示された。ベザフィブラートがインスリン抵抗性改善薬となり得ることが示唆された。