

## [課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 原口 美貴子

本研究は基礎研究にてインスリン抵抗性改善作用を有すると考えられているベラプロストナトリウムを肥満2型糖尿病患者に投与し、正常血糖高インスリンクランプ法を用いてヒトにおけるインスリン抵抗性改善作用を評価するものであり、以下の結果を得ている。

1. 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科外来に通院する、肥満（BMI>25）を有する2型糖尿病患者40名をリクルートし、中央登録方式にて2群にランダムに割付を行った。割付因子は、HbA1c、性別、年齢、BMIとし、最小化法で行った。試験デザインは、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験とした。1か月の観察期間ののち、ベラプロストナトリウム60 $\mu$ g徐放錠（ケアロード錠®）またはプラセボを8週間投与（前期投薬期間）し、4週間の休薬期間の後、対薬を8週間投与（後期投薬期間）した。前期投薬期間・後期投薬期間において、ベラプロストナトリウム徐放錠またはプラセボは、ともに最初の2週間は2錠分2（朝食後1錠、夕食後1錠）とし、その後4錠分2（朝食後2錠、夕食後2錠）へ増量して6週間継続した。試験薬の前期投薬期間終了時、および後期投薬期間終了時に、人工膵臓を用いた正常血糖高インスリンクランプ法を行い、インスリン抵抗性を評価した。
2. ベラプロスト内服8週後およびプラセボ内服8週後で、各パラメータを評価した。体重、BMI、血圧などの身体所見に差は認めなかった。主要評価項目である正常血糖高インスリンクランプ試験において、ベラプロストおよびプラセボ内服後のM/I ratioは有意な差を認めず（4.98 $\pm$ 2.58 vs 4.95 $\pm$ 3.06, p=0.913）、GIR・HOMA-IRも有意な差を認めなかった。対して、血糖コントロール指標であるHbA1cは有意に改善し（6.82 $\pm$ 0.59 vs 6.97 $\pm$ 0.69, p=0.036）、インスリン分泌の指標であるHOMA- $\beta$ は改善傾向が示唆された（65.91 $\pm$ 59.33 vs 51.32 $\pm$ 27.38, p=0.101）。血管内皮機能の評価項目であるvWFは改善傾向を認めた（97.94 $\pm$ 47.95 vs 109.38 $\pm$ 47.60, p=0.058）が、FMD試験・ADMAでは有意な差を認めなかった。
3. 重篤な有害事象は脳梗塞の1例であったが、これはプラセボ内服中であり、試験薬との関連は認められなかった。その他、血尿および顔面潮紅、胸痛、腕のだるさなどの症状のため、試験薬の減量を必要としたのは2例であった。ベラプロスト投与期間中に頭痛を25.0%、顔面潮紅を15.0%、消化器症状を17.5%に認めた。既に報告された第I相試験の副

作用報告に比べ、消化器症状がやや多かったが、その他はほぼ同等であった。

以上、本論文は、肥満2型糖尿病患者にベラプロストナトリウム徐放錠を8週間投与した場合、インスリン抵抗性は改善しないが、**HbA1c**を改善することを明らかにした。本研究は信頼性の高い試験デザインを用いて、2型糖尿病患者におけるベラプロストナトリウムの有用性につき新たな知見を与えたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。