

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 角 田 哲 治

横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻
分子内分泌・糖尿病内科学

審 査 員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	田中 章景
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	平安 良雄
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科准教授	横山 詩子

博士の学位論文審査結果の要旨

The Effects of Ramelteon on Glucose Metabolism and Sleep Quality in Type 2 Diabetic Patients With Insomnia: A Pilot Prospective Randomized Controlled Trial

不眠症合併 2 型糖尿病患者におけるラメルテオン投与
による糖代謝ならびに睡眠の質への影響

【背景・目的】

近年本邦を含め、多くの国で不眠症が増加しており、特に糖尿病患者では不眠症合併率が高いことが報告されている。不眠症の原因の一つであるメラトニン分泌低下は直接糖尿病発症リスクとなる。2 型糖尿病モデルや患者ではメラトニン血中濃度が低下しているが、メラトニンを投与により糖代謝の改善が報告されている。

メラトニンアゴニストであるラメルテオン投与による糖代謝への影響の報告はない。

今回我々は不眠症を有するも未治療の 2 型糖尿病患者に対するラメルテオンの影響について検討した。

【対象・方法】

本試験は試験的、多施設、前向き、無作為化、観察研究として 2014 年 4 月から 2015 年 4 月までに行われた。

対象は横浜市立大学附属病院、横浜栄共済病院、茅ヶ崎市民病院通院中で未治療の不眠症合併 2 型糖尿病患者である。前半 3 か月間、全例にラメルテオン 8mg を毎就寝前投与した。続いて置換ブロック法による無作為化を行い、3 か月経過した時点でラメルテオンをさらに 3 か月継続する群と、ラメルテオンを中止する群の 2 群に分けた。主要評価項目はラメルテオン投与後 3、6 月間での HbA1c の変化とした。副次評価項目は睡眠の質 (PSQI) とした。

【結果】

本研究の同意を取得した 42 例中 32 例が前半 3 ヶ月間のプロトコールを完了した。主な中止理由はラメルテオン内服後ふらつきや日中の眠気であった (4 例:10%)。最初の 3 か月間で HbA1c は変化せず。睡眠の質については、PSQI 総得点が 8.1 点から 7.2 点に改善した ($P = 0.030$)。PSQI 下位尺度では自覚的睡眠の質項目が 1.6 → 1.2 点と、また入眠必要時間項目が 1.7 → 1.1 点と有意に改善していた (各々 $P = 0.010$)。入眠必要時間は実際に 23.6 → 18.8 分と短縮していた。

前半 3 ヶ月経過時点で、両群の背景に差を認めなかった。後半 3 か月の経過で、ラメルテオン投与継続群では HbA1c は変化しなかったが、ラメルテオン中止群は HbA1c が 6.7 から 6.9 % ($P = 0.003$) に悪化していた。

【考察】

ラメルテオンはメラトニン受容体作動薬である。メラトニンは骨格筋において IRS-1 もしくは PI-3 キナーゼ経路を介して、さらに GLUT-4 の発現を誘発し、ブドウ糖輸送を更新させる。また膵β細胞に存在する MT1, MT2 受容体に結合することで、各々 cAMP, cGMP を低下させ、結果インスリン分泌を抑制する。2 型糖尿病患者に対し、メラトニンを投与し、糖代謝の改善を認めた先行研究との違いは対象患者の HbA1c, 薬剤の作用機序, 容量, 薬剤の作用時間の違いなどが原因として考えられた。

【結論】

不眠症合併 2 型糖尿病患者へのラメルテオン 8mg 投与は、HbA1c 値を変化させなかったが、睡眠の質を改善させた。ラメルテオンの投与中止では、わずかに HbA1c 値が悪化した。睡眠の質は変化しなかった。

審査にあたり、以上の論文内容の説明がなされた後、以下の質疑応答が行われた。

まず、平安副査より、以下の意見・質問がなされた。

- 1)メラトニン投与による糖代謝の改善はメラトニンの直接的な影響と、睡眠の改善による間接的な影響とどちらが考えられるか
- 2)ラメルテオンの糖代謝への影響は直接、間接どちらかを調べるにはどのようにすべきか
- 3)血糖コントロール不良の方が睡眠障害の患者が多い印象があるが、そのような報告はあるか。
- 4)ラメルテオンを中止すると、睡眠の質は変わらないものの、HbA1c は悪化した。ラメルテオンは中止してはいけないか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1)睡眠障害で糖代謝は悪化し、ゾルピデム投与で糖代謝が改善した報告があることから、睡眠の改善により、間接的に糖代謝が改善することも考えられるが、メラトニンが直接糖代謝に関与することが基礎研究、臨床研究で証明されており、直接的な影響が強いと考える。
- 2)ラメルテオンはメラトニンと比べ、半減期が短いため、投与翌日早朝の採血ではメラトニンの効果が大部分消失していると考えられる。ラメルテオン投与後1, 2時間、もしくは入眠後まもなくの採血であれば、糖代謝への影響を正確に判断することができるのではないかと。
- 3)本研究の前に外来通院中の 2 型糖尿病患者に行った PSQI のアンケートを解析したところ、HbA1c 高値例のほかに、HbA1c 低値例でも睡眠の質の低下を認めた。

HbA1c 高値例では、口渇や多尿による中途覚醒が原因の一つと考えられる。HbA1c 低値例では、夜間の低血糖による悪夢や発汗が原因の一つと考えられる。

4) 今回の研究ではラメルテオン中止後 3 か月で HbA1c が悪化していた。観察機関が 3 か月と短いため、ラメルテオン投与の是非についてはさらなる検証が必要である。

続いて、横山副査より、以下の意見・質問がなされた。

- 1) 2 群に分けた際に、有意差はないものの、わずかながら中止群の方が HbA1c が高かった。それが 3 か月後の違いになってしまった可能性もあるとおもう。また中止群の HbA1c が 6.7% から 6.9% に悪化したことは臨床上問題となるか。
- 2) 中止群の HbA1c が悪化したことをどう解釈しているか。
- 3) メラトニンの糖代謝への影響は短期的なものか、長期的なものか。
- 4) メラトニン受容体のダウンレギュレーションは起こりうるか。
- 5) メラトニン分泌量は測定していないのか。メラトニン分泌量で分けることで相関関係が得られる可能性がある。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1) 中止群において統計学的に中止前後で HbA1c に差を認めため、悪化したとしたが、差はわずかに 0.2 ポイントだけのため、臨床上大きな問題とはならないと考える。
- 2) 今回の研究では証明できなかったが、ラメルテオンには糖尿病の進行を抑制する可能性や糖代謝の季節性の変化を抑制する可能性も考えられる。
- 3) 基礎研究はいずれも短時間での変化を報告しており、少なくとも短期的な影響はあると思われる。長期的な影響についてはさらなる検証が必要である。
- 4) メラトニン受容体のダウンレギュレーションについて、詳細に検討した文献はない。
- 5) メラトニン血中濃度を測定することはできるが、検査特異性は低く、今回は評価していないが、今後唾液中のメラトニン濃度や尿中メラトニン代謝産物濃度の測定など検証していきたい。

最後に、田中主査より、以下の意見・質問がなされた。

- 1) 糖尿病患者は睡眠障害の有病率が高い一方、睡眠障害があると糖尿病発症や悪化を招くが、睡眠障害と糖代謝の関係はどこまで解明されているか。糖尿病患者では経年的にメラトニン分泌が低下するのか。
- 2) 糖尿病治療について、内服のない例もあると思うが、治療内容での糖代謝や睡眠の変化の違いはあったか。
- 3) 観察期間中糖尿病治療に両群で違いはあったか。
- 4) MT1 受容体と MT2 受容体の違いは、睡眠と糖代謝ともに違いがあるのか。
- 5) 他の睡眠薬で HbA1c が改善したとの報告から、睡眠そのものの改善で糖代謝

が改善するのか、メラトニンそのものが糖代謝を改善させることができるか。

6) 今回の研究のデザインや進行は自身で行ったのか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

1) 不眠症患者の糖尿病発症リスクについての観察研究はあるが、糖尿病患者の睡眠障害の観察研究はない。そのため、糖尿病患者において、メラトニン分泌が経年的に低下するかについては不明である。睡眠障害は糖尿病発症リスクにはなる。

2) 症例数が非常に少なかったため、一部分でしか解析はできていないが、わかる範囲では治療内容で睡眠・糖代謝の変化に違いはなかった。

3) 今回のスタディデザインでは最初の3か月間は糖尿病治療の変更は禁止としたが、後半3か月はやむを得ない場合は治療変更可としたが全例糖尿病治療は全く変わっていなかった。

4) MT1 受容体は主に、入眠作用を持ち、MT2 受容体は主に体内時計の調整の役割を持つ。糖代謝についてはともにインスリン分泌を抑制するが、MT1 受容体はcAMPを、MT2 受容体はcGMPを抑制することでインスリン分泌を抑制する。

5) 2型糖尿病患者にゾルピデムを投与し、HbA1cが改善したとの報告があるが、詳細な検討ではないため、薬剤そのものの効果であったかについては不明である。また基礎研究でベルソムラについて、糖代謝の改善に直接作用するという研究結果が出始めている。

6) 自分でスタディデザインを考え、協力可能な施設に説明に伺い、自分で結果をまとめた。

以上のような質疑応答がされたが、いずれにおいても的確な返答が得られた。

本研究は、不眠症合併2型糖尿病患者に対するラメルテオン投与と中止の影響について言及した有意義な研究であり、臨床的価値は高い。質問に対する申請者の回答は適確であり、本研究についての背景に関する理解も深い。よって医学博士の学位に値するものと判定した。