

論文内容要旨 (乙)

論文題名 Pleiotropic effects of linagliptin monotherapy on levels of nitric oxide, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase in hemodialysis patients with diabetes

(糖尿病血液透析患者の一酸化窒素(NO)、一酸化窒素合成酵素(NOS)および 活性酸素消去酵素(SOD)に対する linagliptin 単独療法の多面的効果)

掲載雑誌名 The Showa University Journal of Medical Sciences

Vol.28 No.1 2016 年 掲載予定

病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻 木村謙吾

内容要旨

【背景・目的】 Linagliptin は胆汁排泄型の dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬で、糖尿病合併血液透析患者 (DMHD) でも、用量調節なしに投薬可能な糖尿病治療薬である。しかし DMHD 患者で Linagliptine を投与して酸化ストレスや血管収縮および血小板凝集を検討した研究はほとんどない。よって本研究では、DMHD における Linagliptin 服用での血中の酸化ストレス、血管拡張関連因子を測定し、抗酸化作用や血管拡張への効果を検討した。

【方法】 対象は食事および運動療法 (インスリン治療や経口糖尿病薬の内服者は除外) で glycated albumin (GA) $\geq 20\%$ の DMHD 患者 20 例とした。患者の平均年齢は 65.5 ± 2.8 歳、男女比は男性 16 例、女性 4 例だった。また糖尿病歴治療は平均 10.4 ± 2.1 年で、透析治療歴は平均 6.0 ± 1.9 年だった。Linagliptin は 1 日 1 回 5 mg 投薬 (透析日は透析後) した。酸化ストレスマーカーとして superoxide dismutase (SOD) と 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を、血管拡張因子として nitric oxide (NO)、nitric oxide synthase (NOS)、asymmetric dimethylarginine (ADMA) を、Linagliptin 投薬前と投薬後 1、3、6 ヶ月で測定した。この研究の計画は埼玉草加病院倫理委員会の承認を受け、インフォームドコンセントに基づく同意は各々の患者から得られた。

【結果】 SOD 活性は、投薬前と比較して投薬後 6 ヶ月で、 8.8 ± 0.5 U/mL から 7.0 ± 0.5 U/mL に有意に減少した。NOS 値は、投薬前 ($31.6 \pm 5.5 \mu\text{g/mL}$) と比較して投薬後 3 ヶ月で有意に増加し、投薬後 6 ヶ月には $94.2 \pm 13.2 \mu\text{g/mL}$ までさらに増加した。NO 値は、投薬前と比較して投薬後 3 ヶ月で $64.5 \pm 6.6 \mu\text{M}$ から $104 \pm 15.4 \mu\text{M}$ に有意に増加し、投薬後 6 ヶ月も有意な増加が持続した。ADMA 値と 8-OHdG 値は投薬前後で変化しなかった。本研究中に Linagliptin による低血糖などの副作用は対象患者で認めなかった。

【考察】 Linagliptin 服用により、血中 SOD 活性が有意に低下し、NO 値と NOS 値が有意に上昇した。以上より、DMHD への Linagliptin 投与は、酸化ストレスを抑制し、NO を介した血管拡張作用も有する可能性が示唆される。