



Dose-dependent accumulation of glucose in the intestinal wall and lumen induced by metformin as revealed by ¹⁸F-labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography-MRI

伊藤, 潤

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8504号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482252>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Dose-dependent accumulation of glucose in the intestinal wall
and lumen induced by metformin as revealed by ^{18}F -labelled
fluorodeoxyglucose positron emission tomography-MRI

^{18}F 標識フルオロデオキシグルコース PET-MRI によるメトホルミンによる
腸管壁および内腔へのグルコースの用量依存的集積の解析

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
糖尿病・内分泌内科学
(指導教員：小川 渉 教授)

伊藤 潤

1. 導入

メトホルミンの血糖降下作用は、主に肝臓での糖新生の抑制によって得られると考えられているが、近年では腸管に対しても複数の薬理作用を有することがヒトや実験動物を対象とした研究で明らかにされてきた。それらの中には小腸からのグルコース吸収の阻害作用、嫌気性代謝を介した腸管でのグルコース利用亢進作用、腸内細菌叢の変化などが含まれる。

一方、非代謝性グルコース誘導体である ^{18}F 標識フルオロデオキシグルコース (^{18}F FDG) を用いた PET-CT において、メトホルミン服用者では ^{18}F FDG の腸管への集積が促進することが明らかになっており、本剤がヒト腸管のグルコース処理に影響を与えることが示唆されている。

PET-MRI は、PET-CT と異なり、PET と MRI の画像を同時に取得できる、最近開発された画像診断法である。PET-MRI は、PET-CT と比較して、特に腸管のような運動性のある臓器の場合、合成画像をより正確に解釈することができる。また、軟組織の分解能を有する。PET-MRI のこれらの特徴を利用して、最近我々は、ヒトの腸管におけるメトホルミンによる ^{18}F FDG の集積部位を、腸管壁と内腔を区別して検討し、腸管内腔に集積が生じていることを発見した。このことから、メトホルミンは血液から腸管細胞へのグルコースの移行を促進するだけでなく、グルコースの腸管内腔への排泄も促進することが示唆された。

本研究では、我々が見出したメトホルミンの新規作用の臨床的意義を明らかにするために、 ^{18}F FDG PET-MRI を実施したメトホルミン投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、様々な臨床的変数とメトホルミンによる腸管への ^{18}F FDG 集積の関係を、腸管壁と内腔を区別して検討した。

2. 方法

本研究はヘルシンキ宣言およびその修正条項に従って実施され、神戸大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た（承認番号：B190023）。2016 年 4 月から 2018 年 8 月に神戸大学医学部附属病院で腫瘍の検出を目的として ^{18}F FDG PET-MRI を受けた 1246 人のうち、244 人が 2 型糖尿病であり、この 244 人のうち 50 人が、メトホルミンによる治療を受けていた。この 50 人中、PET-MRI の反復で 5 人、医療情報の不備で 1 人、メトホルミン投与量に関する情報の欠損で 1 人が本研究から除外された。さらに、PET-MRI の 48 時間以上前にメトホルミンを中止すると、腸管の ^{18}F FDG 集積に対するメトホルミンの効果が著しく低下することから、17 人が除外された。したがって、26 人が対象となった。

6 時間以上絶食した被験者に 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (3.5 MBq/kg) を静脈内投与した 60 分後に全身 PET-MRI (Signa PET/MR; GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) を撮像した。PET 画像は定法により取得した。画像解析は、消化管における ^{18}F FDG の取り込みの範囲と位置を評価するために、Advantage Workstation 4.7 (GE Healthcare) を用いた。縦隔と肝臓の生理的な ^{18}F FDG の取り込みに基づく Deauville 5 点スケールを参考に、5 点の視覚的スコアリングシステムを用いた。すなわち、(a)背景水準、(b)生理的な縦隔の取り込み(血

液プール)より少ない、(c)縦隔の取り込みより高いが肝臓の取り込みより低い、(d)肝臓の取り込みより若干から中程度高い、(e)肝臓の取り込みよりかなり高い、である。 ^{18}F FDGの取り込みの半定量的解析は、 $\text{SUV (g/mL)} = \text{組織活性(Bq/mL)} / [\text{注入量(Bq)} / \text{体重(g)}]$ として、MRIで生成された関心領域のセグメント化した最大標準化取り込み値 (SUV_{max})の測定により実施した。得られたデータは、領域1を低T1強調画像(T1WI)と低T2強調画像(T2WI)、領域2を低T1WIと高T2WIまたは高T1WIと低T2WIに分類し、 SUV_{max} は腸管の各部位において、腸管壁と内腔の両方を評価した。小腸と大腸の ^{18}F FDG集積は、回腸と空腸、右半結腸と左半結腸でそれぞれ解析した。

データは平均値±標準偏差(SD)で示した。2つの連続変数の相関は、ピアソンの相関解析で評価した。大腸の壁または内腔の SUV_{max} とメトホルミン服用量の関係を調べるために、潜在的交絡因子を補正して多変量線形回帰モデルを構築し、偏回帰係数と95%信頼区間を示した。統計解析にはすべてSPSS(バージョン26、IBM Statistics)を用いた。P値0.05未満を統計的に有意とした。

3. 結果

被験者は、腫瘍の検出を目的として ^{18}F FDG PET-MRIを受けた。年齢 69.4 ± 9.8 歳、肥満度(BMI) $24.2 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c値 $7.5\% \pm 1.3\%$ 、推定糸球体濾過量(eGFR) $64.6 \pm 16.7 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、検査当日の血糖値(BG) $148.9 \pm 33.7 \text{ mg/dL}$ 、メトホルミン1日服用量 $759.6 \pm 335.3 \text{ mg}$ であった。

まず、臨床的変数と、特定部位における ^{18}F FDG集積の指標として頻りに採用されている SUV_{max} で評価した腸管の ^{18}F FDG集積の関係を分析した。年齢、BMIおよびHbA1c値は、大腸の ^{18}F FDG集積と相関しなかった。静脈内投与された ^{18}F FDGは大部分が尿中に排泄され、eGFRは大腸の ^{18}F FDG集積と負の相関の傾向があった($r = -0.363$, $P = 0.069$)。検査時BGは、大腸の ^{18}F FDG集積と有意な負の相関を示し、BGが高いと一部の組織で ^{18}F FDGの集積が抑制されるという知見と一致した。メトホルミン服用量は、大腸での ^{18}F FDG集積と有意な正の相関を示した($r = 0.552$, $P = 0.003$)。一方、小腸における ^{18}F FDGの集積は、検討したどの変数とも有意な相関がなく、メトホルミンによる ^{18}F FDGの集積は主に大腸で起こるといふこれまでの知見と一致した。

また、臨床的変数と経験豊富な2名の放射線科医が判定した目視スコアによる ^{18}F FDG集積の関係も検討した。両評価者による ^{18}F FDGの大腸への集積スコアは、検査時BGおよびメトホルミン投与量とそれぞれ負の相関(Ex1: $r = -0.507$, $P = 0.008$; Ex2: $r = -0.425$, $P = 0.030$)および正の相関(Ex1: $r = 0.419$, $P = 0.033$; Ex2: $r = 0.460$, $P = 0.018$)があった。年齢とeGFRは、それぞれ一方の放射線科医だけが判定したスコアと負の相関があった。小腸のスコアは検討したどの変数とも相関がなかった。

腸管壁と内腔を区別して解析すると、大腸の壁と内腔の両方の SUV_{max} とメトホルミン投与量およびeGFRはそれぞれ正の相関($r = 0.419$, $P = 0.033$; $r = 0.432$, $P = 0.027$)および負の

相関 ($r = -0.407, P = 0.039$; $r = -0.448, P = 0.022$) があつた。検査時 BG は、壁の ^{18}F FDG 集積量とのみ負の相関があつた。

最後に、多変数で補正した多変量解析を行った。モデル 0 ではメトホルミン投与量を唯一の変数とし、モデル 1~5 ではそれぞれ年齢、BMI、HbA1c 値、eGFR、検査当日の BG も変数に含めた。すべてのモデルにおいて、メトホルミン投与量は、大腸の壁および内腔の両方で ^{18}F FDG (SUV_{max}) 集積の有意な説明因子であつた。BMI、eGFR、検査時 BG も、それぞれ壁と内腔の ^{18}F FDG 集積に対して有意な説明因子であつた。

4. 討論

本研究では、大腸の壁および内腔における ^{18}F FDG の集積が、メトホルミン投与量と相関することを明らかにした。また、多変量解析により、メトホルミン投与量は、潜在的な交絡因子で調整後も、 ^{18}F FDG 集積の説明因子であることが明らかになった。一方、検査時の BMI、eGFR および BG は、壁の ^{18}F FDG 集積、eGFR と BG は内腔の集積に影響を与えると考えられた。PET-CT 画像によりメトホルミン服用者の ^{18}F FDG の腸管への集積が亢進していることが明らかになってから 10 年以上が経過しているが、この現象とメトホルミン投与量の関係についてはこれまで言及されていない。このような ^{18}F FDG 集積の用量依存的な性質は、主にメトホルミンの薬理作用に起因するという考え方を支持する。

メトホルミンによる ^{18}F FDG の大腸内腔への用量依存的な集積を明らかにしたが、このことは、内腔に排泄されたグルコースがすべて便として体外に出ることを必ずしも意味しない。以前の研究で、放射性標識されたグルコースを大腸に投与しても、血液から分離したグルコース中の放射活性は増加しないが、呼気中の二酸化炭素中の放射活性は増加し、この効果は抗生物質の同時投与により阻止された。この結果は、大腸のグルコースが腸内細菌叢により代謝され、その結果生じた代謝物がある程度体内に吸収されることを示唆している。メトホルミンによって大腸内腔に排泄されたグルコースが、どの程度、どのような形で再吸収されるかはまだ分かっていない。

結論として、我々はメトホルミンによる ^{18}F FDG の大腸の壁および内腔への集積の用量依存的な性質を明らかにした。メトホルミンに反応して内腔へ排泄されるグルコースの絶対量、および排泄されたグルコースの腸内細菌叢による代謝の解析は、メトホルミンの新規作用についてのさらなる洞察をもたらすものと思われる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3248 号	氏 名	伊藤 潤
論文題目 Title of Dissertation	<p>^{18}F 標識フルオロデオキシグルコース PET-MRI によるメトホルミンによる腸管壁および内腔へのグルコースの用量依存的集積の解析</p> <p>Dose-dependent accumulation of glucose in the intestinal wall and lumen induced by metformin as revealed by ^{18}F-labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography-MRI</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 児玉 裕三 Chief Examiner</p> <p>副 査 平田 健一 Vice-examiner</p> <p>副 査 矢野 育子 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 000字~2, 000字程度)

1. 導入

メトホルミンの血糖降下作用は、主に肝臓での糖新生抑制により得られると考えられるが、腸管に対しても薬理作用を有することが明らかにされてきた。PET-MRI は、腸管のような運動性のある臓器の場合、合成画像をより正確に解釈することができる。本研究では、メトホルミンの新規作用の臨床的意義を明らかにするために、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET-MRI を実施したメトホルミン投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、様々な臨床的変数とメトホルミンによる腸管への $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 集積の関係を、腸管壁と内腔を区別して検討した。

2. 方法

2016 年 4 月から 2018 年 8 月に神戸大学医学部附属病院で腫瘍の検出を目的として $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET-MRI を受けた 244 人の 2 型糖尿病患者のうち、50 人がメトホルミンによる治療を受けていた。PET-MRI の反復、医療情報の不備、メトホルミン投与量に関する情報の欠損、PET-MRI の 48 時間以上前のメトホルミンを中止を除外した 26 人が対象となった。画像解析は、縦隔と肝臓の生理的な $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の取り込みに基づく Deauville 5 点スケールを参考に、5 点の視覚的スコアリングシステムを用いた。 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の取り込みの半定量的解析は、MRI で生成された関心領域のセグメント化した最大標準化取り込み値 (SUVmax) の測定により実施し、データは平均値±標準偏差 (SD) で示した。2 つの連続変数の相関は、ピアソンの相関解析で評価した。大腸の壁または内腔の SUVmax とメトホルミン服用量の関係を調べるために、潜在的交絡因子を補正して多変量線形回帰モデルを構築し、偏回帰係数と 95%信頼区間を示した。統計解析にはすべて SPSS (バージョン 26、IBM Statistics) を用いた。P 値 0.05 未満を統計的に有意とした。

3. 結果

被験者は、年齢 69.4 ± 9.8 歳、肥満度 (BMI) $24.2 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c 値 $7.5\% \pm 1.3\%$ 、推定糸球体濾過量 (eGFR) $64.6 \pm 16.7 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、検査当日の血糖値 (BG) $148.9 \pm 33.7 \text{ mg/dL}$ 、メトホルミン 1 日服用量 $759.6 \pm 335.3 \text{ mg}$ であった。

まず、SUVmax で評価した腸管の $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 集積の関係を分析した。年齢、BMI および HbA1c 値は、大腸の $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 集積と相関しなかった。eGFR は負の相関の傾向が ($r = -0.363$, $P = 0.069$)、検査時 BG は有意な負の相関を示した。メトホルミン服用量は、大腸での $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 集積と有意な正の相関を示した ($r = 0.552$, $P = 0.003$)。一方、小腸における集積とは有意な相関がなかった。

また、目視スコアによる $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 集積の関係も検討した。両評価者による大腸への集積スコアは、検査時 BG およびメトホルミン投与量とそれぞれ負の相関 (Ex1: $r = -0.507$, $P = 0.008$; Ex2: $r = -0.425$, $P = 0.030$) および正の相関 (Ex1: $r = 0.419$, $P = 0.033$; Ex2: $r = 0.460$, $P = 0.018$) があった。年齢と eGFR は、それぞれ一方の放射線科医だけが判定したスコアと負の相関があった。小腸のスコアは検討したどの変数とも相関がなかった。

腸管壁と内腔を区別して解析すると、大腸の壁と内腔の両方の SUVmax とメトホルミン投与量および eGFR はそれぞれ正の相関 ($r = 0.419, P = 0.033$; $r = 0.432, P = 0.027$) および負の相関 ($r = -0.407, P = 0.039$; $r = -0.448, P = 0.022$) があった。検査時 BG は、壁の[18F]FDG 集積量とのみ負の相関があった。

最後に、多変数で補正した多変量解析を行った。モデル 0 ではメトホルミン投与量を唯一の変数とし、モデル 1~5 ではそれぞれ年齢、BMI、HbA1c 値、eGFR、検査当日の BG も変数に含めた。すべてのモデルにおいて、メトホルミン投与量は、大腸の壁および内腔の両方で[18F]FDG (SUVmax) 集積の有意な説明因子であった。BMI、eGFR、検査時 BG も、それぞれ壁と内腔の[18F]FDG 集積に対して有意な説明因子であった。

4. 考察および結論

本研究では、大腸の壁および内腔における[18F]FDG の集積が、メトホルミン投与量と相関することを明らかにした。また、多変量解析により、メトホルミン投与量は、潜在的な交絡因子で調整後も、[18F]FDG 集積の説明因子であることが明らかになった。一方、検査時の BMI、eGFR および BG は、壁の[18F]FDG 集積、eGFR と BG は内腔の集積に影響を与えると考えられた。このような[18F]FDG 集積の用量依存的な性質は、主にメトホルミンの薬理作用に起因するという考え方を支持する。これらの観察は、内腔に排泄されたグルコースがすべて便として体外に出ることを必ずしも意味しない。以前の研究で、放射性標識されたグルコースを大腸に投与すると呼気中の二酸化炭素中の放射活性は増加し、この効果は抗生物質の同時投与により阻止された。この結果は、大腸のグルコースが腸内細菌叢により代謝され、その結果生じた代謝物がある程度体内に吸収されることを示唆している。メトホルミンによって大腸内腔に排泄されたグルコースが、どの程度、どのような形で再吸収されるかはまだ分かっていない。

本研究はメトホルミンによる[18F]FDG の大腸の壁および内腔への集積の用量依存的な性質を明らかにした。メトホルミンに反応して内腔へ排泄されるグルコースの絶対量、および排泄されたグルコースの腸内細菌叢による代謝の解析は、メトホルミンの新規作用についてのさらなる洞察をもたらすものと思われる。

本研究は、メトホルミンが用量依存的に大腸内腔への[18F]FDG 集積を誘導することを明らかにし、メトホルミンの新しい薬理作用としての腸管内腔へのグルコース排泄作用、さらには新規のグルコース代謝経路の可能性を示した価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。