

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	2型糖尿病患者における心血管リスク因子回避に対するダパグリフロジンとシタグリプチンの比較検討
別タイトル	Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized study (DIVERSITY CVR)
作成者(著者)	嶋山,文華
公開者	東邦大学医学会
発行日	2022.06.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 69(2). p.88 91.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	東邦医学会賞受賞記念講演要旨 令和3年度
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2021_065
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD21716908">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD21716908</a>

## 2型糖尿病患者における心血管リスク因子回避に対する ダパグリフロジンとシタグリプチンの比較検討

鳴山 文華

東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学分野

2型糖尿病は冠動脈疾患や脳血管疾患、末梢動脈疾患の主要リスク因子として考えられており、心血管イベントの抑制は糖尿病治療において極めて重要なテーマである。

2008年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) は全ての新規糖尿病治療薬の心血管疾患発症リスク評価に関する新基準を発表し、新規の糖尿病治療薬に対し、プラセボ群と比較して心血管疾患のリスクを悪化させない非劣勢を証明する必要が義務付けられた。以降発売された新規糖尿病薬であるDPP-4阻害薬ならびにSGLT2阻害薬においては心血管イベント発症に関する大規模臨床試験が展開されてきた。その多くは罹病期間が長く、既に心血管疾患の既往を認める2型糖尿病患者が対象となっていた。しかしながら、本邦におけるDPP-4阻害薬の使用状況を鑑みると、比較的早期のまだ動脈硬化が進行していないような患者に使用されるケースも多く、また、SGLT2阻害薬についても一次予防における効果は未だ不明であり、日本人の比較的軽症な2型糖尿病患者に安全に使用できるかは不明であった。

そんな臨床に則した疑問を解決し日本でのエビデンスを発信するべく、我々の施設では日本人の早期軽症2型糖尿病患者を対象に非侵襲的評価法であるFlow-Mediated Dilation (FMD) を用いて、DPP-4阻害薬の一つであるリナグリプチン、ならびに、SGLT2阻害薬の一つであるダパグリフロジンの血管内皮機能に対する保護効果を心血管イベント抑制効果が示唆され世界で広く汎用されているメトホルミンと比較検討する臨床試験を実施した。

Randomized study of Linagliptin effectiveness on Endothelial function by using FMD (RELIEF) 試験<sup>1)</sup>は、メトホルミン750 mg/日のみ、または、メトホルミン750 mg/日に加え1種類の経口血糖降下薬で加療中の、HbA1c値 (NGSP) が6.0%以上8.0%未満の2型糖尿病患者96名を対象に、コントロール群 (メトホルミン750 mg継続)、メトホルミン追加群 (メトホルミン1500 mgに増

量)、DPP-4阻害薬であるリナグリプチン追加群 (メトホルミン750 mg+リナグリプチン5 mg) の3群に割付けし、ベースラインと16週後のリナグリプチンの血糖コントロールならびに血管内皮機能への効果を比較検討した。この試験の結果、血管内皮機能に関してはリナグリプチン追加群でのみベースラインから16週間後のFMD変化量において有意な改善を認めた ( $p < 0.05$ )。他の2群ではFMD変化量に有意な差はなく、メトホルミン750 mgで加療され、比較的コントロール良好な2型糖尿病患者に対しリナグリプチン5 mgの追加投与は血糖コントロールの改善に加え血管内皮機能の改善にも効果があることが示唆された。

一方、Dapagliflozin Effectiveness on the vascular Endothelial function and glycemic control in T2D with moderately inadequate glyCEmic control (DEFENCE) 試験<sup>2)</sup>では、日本人の早期軽症2型糖尿病患者を対象にSGLT2阻害薬の一つであるダパグリフロジンの血管内皮機能に対する保護効果を明らかとする目的で、上述したRELIEF試験と同様にFMDを用いて検討を行った。対象はRELIEF試験と同様にメトホルミン750 mg/日で加療中のHbA1c値 (NGSP) 6.0%~8.0%未満の2型糖尿病患者80名である。対象者をメトホルミン1500 mg増量群、ダパグリフロジン5 mg追加群の2群に割付けし、ベースラインから16週後の血管内皮機能への効果を比較検討した。その結果、全体集団では2群間に有意差を認めなかったが ( $p = 0.09$ )、HbA1c > 7%の血糖コントロールが不十分の集団では、ダパグリフロジン追加群がメトホルミン増量群より有意にFMDの改善を認め、メトホルミン750 mgで加療されHbA1c 7~8%に血糖コントロールされている早期軽症2型糖尿病患者に対し、ダパグリフロジン5 mgの追加投与は血糖コントロールの改善に加え血管内皮機能の改善にも有効であることが示された。

これらの結果を受け、DPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬どちらがより心血管イベントの抑制に効果があるのだろうか

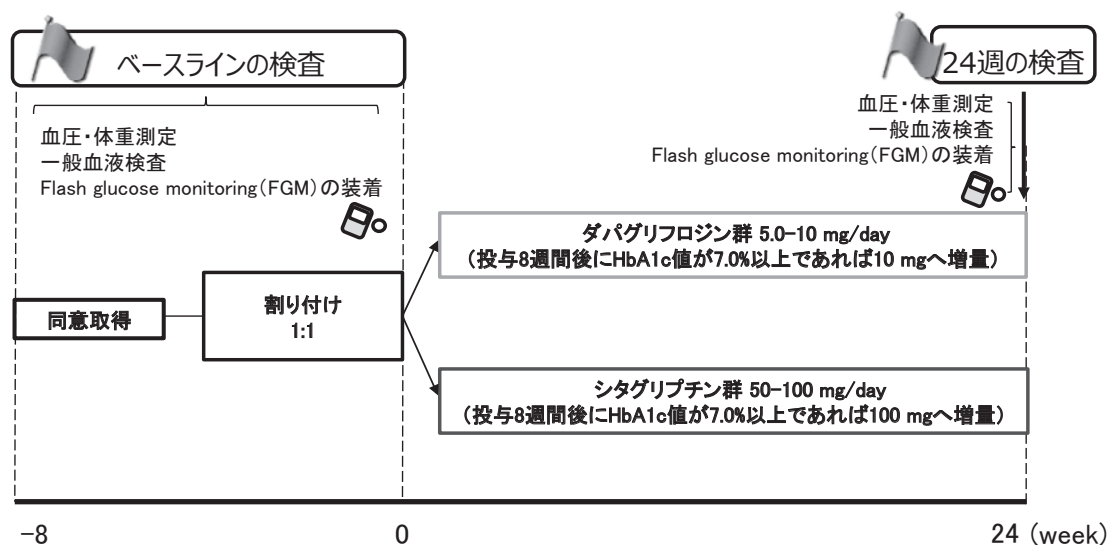


図1 研究デザイン

	ダパグリフロジン群(n=168)	シタグリプチン群(n=163)	P value
性別 (男性/女性) n (%)	104 (61.9) / 64 (38.1)	95 (58.3) / 68 (41.7)	0.57
年齢 (年)	58.3 ± 12.4	57.9 ± 12.1	0.71
体重 (kg)	74.5 ± 13.4	74.9 ± 15.0	0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 4.0	27.9 ± 4.2	0.76
収縮期血圧 (mmHg)	134.6 ± 15.9	132.8 ± 15.7	0.28
拡張期血圧 (mmHg)	80.5 ± 12.1	79.1 ± 11.0	0.25
罹病期間 (年)	6.0 ± 6.4	5.6 ± 5.8	0.47
空腹時血糖値 (mg/dL)	151.7 ± 33.4	152.1 ± 30.7	0.92
HbA1c (NGSP%)	7.8 ± 0.8	7.8 ± 0.8	0.90
喫煙歴	45 (26.8)	47 (28.8)	0.71
糖尿病性網膜症	12 (7.6)	10 (6.7)	0.83
糖尿病性腎症	15 (9.1)	33 (20.5)	0.005
糖尿病性神経障害	12 (7.5)	7 (4.5)	0.35
脳・心血管障害	14 (8.3)	16 (9.8)	0.70
脳血管障害	2 (1.2)	1 (0.6)	1.00
冠動脈疾患	7 (4.2)	4 (2.5)	0.54
末梢動脈疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	1.00
経口血糖降下薬	100 (59.5)	95 (58.3)	0.82
ビグアナイド量 (mg)	561.9 ± 630.0	523.8 ± 577.3	0.57

Mean ± SD

図2 Baseline の患者背景

という疑問が浮かび、それを解明するべく行ったのが、Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized study, DIVERSITY-CVR 研究<sup>3)</sup>である。DIVERSITY-CVR 研究は、① 20歳以上 80歳未満の2型糖尿病患者② HbA1c 7.1%以上 10%以下③糖尿病未治療またはビグアナイド薬のみで加療されている④ BMI 23 kg/m<sup>2</sup>以上⑤文書により研究参加に対する同意が本人から得られている、の①～⑤の全てを満たした 340例を対象にダパグリフロジン 5～10 mg を使用して治療する

群 (以下、ダパグリフロジン群) と DPP4 阻害薬の一つであるシタグリプチン 50～100 mg を使用して治療する群 (シタグリプチン群) に関して心血管リスク因子回避に関して比較検討した前向き無作為化2群比較オープン・他施設共同研究である。研究実施期間は2017年7月14日から2018年6月30日であり、日本全国の51施設からエントリーをいただいた。主要評価項目はベースラインから観察ポイント 24 週までの (1) HbA1c 7.0%未満の達成率、(2) 体重 3.0%の減量の達成率、(3) 低血糖 (54 mg/dl) 回避の達成率、これら3項目の複合エンドポイントの達成率とし、

	ダパグリフロジン群 n=160	シタグリプチン群 n=159	P value
	n (%)	n (%)	
HbA1c値 <7.0%	81 (49.4%)	80 (50.0%)	0.91
低血糖の回避	141 (88.7%)	144 (92.3%)	0.27
3.0%以上の体重減少	87 (54.4%)	31 (19.6%)	<0.001
複合エンドポイントの達成率	39 (24.4%)	22 (13.8%)	0.017

図3 主要評価項目 (達成率)

Dapa:ダパグリフロジン Sita:シタグリプチン

\* P&lt;0.05

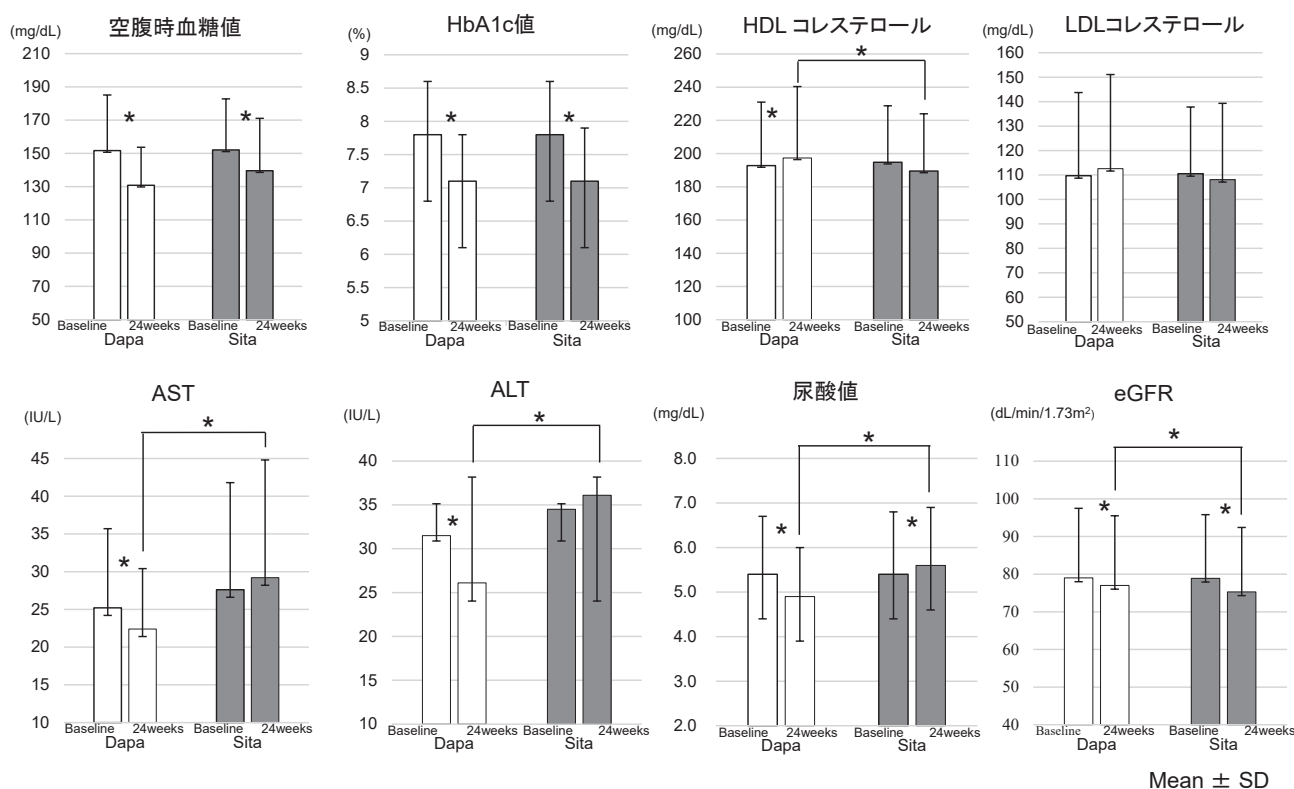


図4 副次評価項目

その他に一般血液検査やFlash glucose monitoring (FGM)を用いた持続血糖測定, 副作用の評価等を実施した. 研究デザインを図1に示す. エントリーした340症例の中で半年間のうちダパグリフロジン群で2例(同意撤回1例, 併用禁止薬の使用1例), シタグリプチン群で7例(研究開始前の脱落2例, 同意撤回2例, 研究対象薬の初回投与量規定違反1例, 併用禁止薬の使用1例)の除外があり, 最終的にダパグリフロジン群168例, シタグリプチン群163例での解析となった. ベースラインの患者背景を図2に示す. ダパグリフロジン群, シタグリプチン群ともに平均の年齢

は約58歳, 罹病期間は約6年でHbA1cは約7.8%前後, BMI 28 kg/m<sup>2</sup>であった. 主要評価項目に関しては, (1) HbA1c 7.0%未満の達成率, と(3)低血糖(54 mg/dl)回避の達成率, に関しては2群間で有意な差は認めなかったが, (2)体重3.0%の減量の達成率, はダパグリフロジン群で有意に達成されており, これら3項目の複合エンドポイントの達成率はダパグリフロジン群で24.4%, シタグリプチン群で13.8%と有意にシタグリプチン群で達成された結果となった(P<0.05)(図3). 副次評価項目(図4)に関しては, HDLコレステロール, AST, ALT, 尿酸値, eGFR

などの心血管イベントリスクと関連のある項目がダパグリフロジン群でベースラインから24週で有意に改善していた。今回、FGMを用い、連続した5日間の持続血糖測定から血糖値の日内変動の評価を実施した。血糖値のコントロールに関しては血糖変動の少ないコントロールが望ましいと考えられているが、今回評価を行った日内変動の指標に関しては全ての項目においてダパグリフロジン群と比較してシタグリプチン群で有意に血糖変動が改善していた。この結果から、体重変化を伴わずに安定した血糖変動を得たい症例にはシタグリプチンをはじめとするDPP-4阻害薬を使用することも考慮する必要がある。

上記より、罹病期間が比較的短く、心血管疾患の既往の少ないBMI 23 kg/m<sup>2</sup>以上の2型糖尿病患者群を対象とした検討において、主要評価項目である心血管リスク因子の回避に関してはSGLT2阻害薬であるダパグリフロジン群がDPP-4阻害薬のシタグリプチン群より有意に達成されていることが明らかとなった。副次評価項目では、HDLコレステロール値、肝機能、尿酸値等がダパグリフロジン群で有意に改善しており、既報でも報告されているSGLT2阻害薬の効果と矛盾しない結果であった。

本研究の限界として、まず、患者背景のBMIが両群ともに約28 kg/m<sup>2</sup>程度となっており、日本人糖尿病患者の平均BMIは23 kg/m<sup>2</sup>程度であることから、本研究で得られたこれら2剤の効果は肥満のある集団での結果であることを念頭におく必要がある。また、シタグリプチンをはじめ、

DPP-4阻害薬は東アジア人に対し血糖低下作用が比較的大きいと報告されている。本検討は東アジア人である日本人の検討であり、他の人種で検討するとDPP-4阻害薬の効果は異なる結果であったかもしれない。さらに、観察期間が24週間と短い研究であり心血管リスク因子回避に関しては判断するには短い観察期間であった可能性は十分考えられ、今後長期による観察を行う必要があるだろう。現在、本研究のサブ解析として血糖変動に関する項目に関して更なる検討を行っている。本研究が今後の糖尿病診療の一助となれば幸甚である。

## 文 献

- 1) Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Iga R, Kobayashi Y, Kanda E, et al. Linagliptin improves endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized study of linagliptin effectiveness on endothelial function. *Journal of diabetes investigation*. 2017; 8: 330-40.
- 2) Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16: 84.
- 3) Fuchigami A, Shigiyama F, Kitazawa T, Okada Y, Ichijo T, Higa M, et al. Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized study (DIVERSITY-CVR). *Cardiovascular diabetology*. 2020; 19: 1.

## 鳴山 文華先生 略歴



2011年3月 藤田保健衛生大学医学部医学科卒業  
 2011年4月 名古屋市立東部医療センターにて研修  
 2013年4月 東邦大学大学院医学研究科入学（糖尿病・代謝・内分泌学分野）  
 2013年7月 米国 Yale University, School of Medicine 留学  
 2017年3月 東邦大学大学院医学研究科卒業（博士課程修了）  
 2017年4月 東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学分野 助教  
 現在に至る

DOI: 10.14994/tohoigaku.2021-065