

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)
別タイトル	日本人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
作成者(著者)	淵上, 彩子
公開者	東邦大学
発行日	2021.03.17
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 上芝元 / 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) / 著者: Ayako Fuchigami, Fumika Shigiyama, Toru Kitazawa, Yosuke Okada, Takamasa Ichijo, Mariko Higa, Toru Hiyoshi, Ikuo Inoue, Kaoru Iso, Hidenori Yoshii, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro / 掲載誌: Cardiovascular Diabetology / 巻号・発行年等: 19: 1, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第981号
学位記番号	甲第671号
学位授与年月日	2021.03.17
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1186/s12933 019 0977 z
その他資源識別子	<a href="https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933 019 0977 z">https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933 019 0977 z</a>
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD38897136">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD38897136</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

淵上彩子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第671号

学位申請者 : 淵 上 彩 子  
                  ふち           がみ           あや           こ

学位論文 : Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective, randomized study (DIVERSITY-CVR)

(日本人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)

著 者 : Ayako Fuchigami, Fumika Shigiyama, Toru Kitazawa, Yosuke Okada, Takamasa Ichijo, Mariko Higa, Toru Hiyoshi, Ikuo Inoue, Kaoru Iso, Hidenori Yoshii, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro

公表誌 : Cardiovascular Diabetology 19:1, 2020  
DOI:10.1186/s12933-019-0977-z

論文内容の要旨 :

糖尿病治療の目標は、血糖管理により最小血管合併症や動脈硬化性疾患の発症や発展を防ぐことによって、健康な人と変わらない生活の質や寿命を確保することである。つまり、治療戦略のポイントの1つは早期に血管合併症対策を行うことにある。2型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬の治療は、ADA(アメリカ糖尿病学会)/EASD(ヨーロッパ糖尿病学会)のコンセンサスレポートが改訂され、第一選択薬にメトホルミンは変わらないものの、明確なカテゴリー分類がなされた。動脈硬化性心血管疾患の既往がある場合は、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬の投与が推奨された。SGLT2阻害薬は、これまでEMPA-REG OUTCOME試験、CANVAS試験、DECLARE-TIMI 58試験をはじめ、大規模な心血管アウトカム試験が次々発表され、主要評価項目である3POINT-MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中)はプラセボに対して優越性が示された(DECLARE-TIMI 58試験は心不全のみ優越性あり)。DPP-4阻害薬も同様に、TECOS試験、EXAMINE試験、SAVOR-TIMI53試験、CARMELINA試験といった心血管アウトカム試験が発表され、プラセボに対して3POINT-MACE、4POINT-MACE(3POINT-MACE+不安定狭心症による入院)において

非劣性が証明された。しかしこれらの試験は、すでに心血管疾患の既往歴のある糖尿病合併症の進行した2型糖尿病患者を多く含んでおり、初期段階の2型糖尿病患者においても当てはまるのか疑問が残る。さらにこれらの試験はすべてプラセボを対象に行われており、SGLT2阻害薬、DPP-4阻害薬を直接比較検討したわけではない。既報で報告されたSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬の心血管イベントの抑制に関して比較した後ろ向き研究では、SGLT2阻害薬がDPP-4阻害薬と比較して心血管イベント抑制効果があるとされているが、報告数も少なく更なる検討が必要である。本研究では、糖尿病合併症予防の観点から早期治療介入を意識し、心血管リスク因子回避に関してSGLT2阻害薬であるダバグリフロジンとDPP-4阻害薬であるシタグリプチンの効果を直接比較検討することとした。本研究は、前向き無作為化2群比較多施設共同研究であり、51施設が参加した。20歳から80歳までの食事・運動療法のみかメトホルミン単剤で加療中の日本人2型糖尿病患者340人に対して、ダバグリフロジンもしくはシタグリプチンを24週間投与した。12週間以内に心筋梗塞、脳卒中を起こした患者は除外した。主要評価項目として、HbA1c値7.0%未満の達成、体重3.0%の減量、低血糖の回避（54 mg/dL以下）の3項目の複合エンドポイントの達成率を評価した。低血糖の回避に関しては、2016年12月より日本で保険適応となったFlash glucose monitoring (FGM)を使用した。副次評価項目として、脂質、尿酸値、肝機能といった代謝パラメータ、FGMのデータから低血糖の発生時間、回数、Area under the curve (AUC)、血糖変動を評価した。2017年6月から研究は開始され、2018年12月に研究を終了し、340人中331人の患者がFull analysis set (FAS)として解析された。ベースラインの患者背景は、平均年齢58.1±12.1歳、平均糖尿病罹病期間5.8±6.1年、平均BMI27.9±4.1 kg/m<sup>2</sup>で平均HbA1c (NGSP)値7.8±0.8%程度の比較的合併症の進行も軽度な2型糖尿病患者群であった。主要評価項目である複合エンドポイントの達成率は、ダバグリフロジン群がシタグリプチン群に比べ有意に良好な結果であった（24.4% vs 13.8%、ダバグリフロジン vs シタグリプチン）。副次評価項目に関してもダバグリフロジン群で有意なHDLコレステロールの上昇、尿酸値の改善、肝機能の改善が見られ、ダバグリフロジンの投与が心血管リスク因子の改善に寄与していると考えられた。血糖変動においてのみ、日内変動でシタグリプチン群がダバグリフロジン群に対して有意に改善している結果であった。有害事象の発生に関しては、ダバグリフロジン群とシタグリプチン群に差は認められなかった。本研究は、観察期間が短く、心血管リスクを評価するには今後も観察が必要であること、実際にサロゲートマーカーといわれる血管内皮機能や動脈硬化の評価をしていない、さらにDPP-4阻害薬は日本人をはじめ東アジア人では欧米人と比較して血糖低下作用があると報告されており、他の人種で検討すると異なる結果が得られるかもしれないといった課題がある。しかし、糖尿病罹病期間が短く、合併症もほとんど進行していない日本人2型糖尿病患者では、体重減少及び、低血糖の回避を意識した血糖管理においてダバグリフロジンがシタグリプチンと比較して有意に良好な結果をもたらした。しかし、血糖変動では、シタグリプチンがダバグリフロジンと比較して有意に改善を認めた。体重を保持した安定した血糖変動を求める患者ではシタグリプチンの投与も検討する必要があるかもしれない。340人という多くの日本人2型糖尿病患者を対象とした、SGLT2阻害薬、DPP-4阻害薬を直接比較検討し、さらには心血管リスク因子に着目した前向き研究は報告数が少なく、糖尿病治療アルゴリズムが明確に示されていない日本において今後の2型糖尿病治療戦略の1つとして本研究の結果は貴重な報告であると考えられる。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 671 号	氏 名	渕 上 彩 子
学位審査担当者	主 査	上 芝 元
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	内 藤 篤 彦
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>本論文は、糖尿病合併症予防の観点から早期治療介入を意識し、心血管代謝リスク因子回避に関して SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンと DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンの効果を直接比較検討したものである。本研究は、前向き無作為化2群比較多施設共同研究であり、51 施設が参加した。20 歳から 80 歳までの食事・運動療法のみかメトホルミン単剤で加療中の日本人 2 型糖尿病患者 340 人に対して、ダパグリフロジンもしくはシタグリプチンを 24 週間投与した。主要評価項目として、HbA1c 値 7.0%未満の達成、体重 3.0%の減量、低血糖の回避 (54 mg/dL 以下) の 3 項目の複合エンドポイントの達成率を評価した。主要評価項目である複合エンドポイントの達成率は、ダパグリフロジン群がシタグリプチン群に比べ有意に良好な結果であった (24.4% vs 13.8%)。本研究は、観察期間が短く、心血管代謝リスクを評価するには今後も観察が必要であること、実際にサロゲートマーカーといわれる血管内皮機能や動脈硬化の評価をしていない、さらに DPP-4 阻害薬は日本人をはじめ東アジア人では欧米人と比較して血糖低下作用があると報告されており、他の人種で検討すると異なる結果が得られるかもしれないといった課題がある。340 人という多くの日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、SGLT2 阻害薬、DPP-4 阻害薬を直接比較検討した前向き研究は利害関係から数が少なく、日本における 2 型糖尿病治療戦略の 1 つとして本研究の結果は貴重な報告であると考えられる。</p> <p>学位審査会は 2020 年 10 月 27 日 (火) 18 時から医学部 3 号館 2 階のミーティングルームで行われた。審査委員 4 名の出席と 1 名の書類審査のもとで開催された。研究要旨発表の後、審査委員との質疑応答がなされた。基礎医学的及び臨床医学的な多数の質問がなされたが、それらすべての質問に対して申請者は適切かつ明確な回答を行った。さらに本研究の課題点も挙げて、今後のさらなる研究の指針も示した。本論文は日本における 2 型糖尿病治療戦略の 1 つとして、新しい作用機序である SGLT2 阻害薬と DPP-4 阻害薬を直接比較検討した貴重な内容であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。</p>		