

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early stage type 2 diabetes: The ASSET study
別タイトル	早期2型糖尿病患者における心臓周囲脂肪量及び心機能、心代謝に対するエンパグリフロジンとシタグリプチンの前向き、無作為化比較研究:ASSET研究
作成者(著者)	蛭間, 重典
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
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: A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early stage type 2 diabetes: The ASSET study / 著者: Shigenori Hiruma, Fumika Shigiyama, Shinji Hisatake, Sunao Mizumura, Nobuyuki Shiraga, Masaaki Hori, Takanori Ikeda, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro / 掲載誌: Cardiovascular Diabetology / 巻号・発行年等: 20(1): 32, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1012号
学位記番号	甲第691号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1186/s12933 021 01228 3
その他資源識別子	https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933 021 01228 3
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD91275949

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

蛭間重典より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 691 号

学位申請者 : ひるま しげ のり
蛭 間 重 典

学位論文 : A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: The ASSET study

(早期 2 型糖尿病患者における心臓周囲脂肪量及び心機能、心代謝に対するエンパグリフロジンとシタグリプチンの前向き、無作為化比較研究:ASSET 研究)

著 者 : Shigenori Hiruma, Fumika Shigiyama, Shinji Hisatake, Sunao Mizumura, Nobuyuki Shiraga, Masaaki Hori, Takanori Ikeda, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro

公表誌 : Cardiovascular Diabetology 20(1): 32, 2021

論文内容の要旨 :

経口血糖降下薬である Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 阻害剤は尿中にグルコースを排泄することで血糖値を低下させるが、大規模臨床試験において将来の心血管疾患死亡率や心不全入院率を改善させたことで脚光を浴び、今日では糖尿病の有無によらず心不全治療薬としても処方されている。一方で日本において広く処方されている Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬はインスリン分泌を促進させるホルモンであるインクレチンを増加させることで血糖値を低下させるが、大規模臨床試験で心血管疾患の予防改善効果は確認できなかった。したがって SGLT2 阻害薬には単なる血糖降下作用以外に固有の心血管保護作用があると考えられている。しかしながら SGLT2 阻害薬の心血管保護効果を検討した先行研究は主に二次予防を念頭においており、一次予防の効果についての報告は乏しい。そこで我々は SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンを、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンと比較し、早期 2 型糖尿病患者の心臓脂肪蓄積、心機能、および心臓代謝に対する影響を検討した。

本研究は東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センターに通院中で心血管疾患の既往がない 2 型糖尿病患者

44名を対象とし、無作為にエンパグリフロジン群とシタグリプチン群の2群に割り付け、各対象薬を12週間投与しパラメータの変化を測定した。主要評価項目は心周囲脂肪蓄積量であり、Magnetic Resonance Imaging(MRI)検査を用いて測定した。ほか Proton Magnetic Resonance Spectroscopy 検査、心臓超音波検査、¹²³I-β-methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid 心筋シンチグラフィ検査、In-body®を用いた体組成検査、血液検査を実施し測定した各パラメータを副次評価項目とした。

患者背景には肥満があり(BMI:29.3±4.9 kg/m²)、糖尿病患者としては比較的若く(50.3±10.7歳)、糖尿病罹病期間は短く(3.5±3.2年)、血糖コントロールは良好(HbA1c:7.1±0.8%)であった。心機能は駆出率73.8±5.0%と正常域に保たれていた。12週間の投薬後、主要評価項目である心周囲脂肪量については、エンパグリフロジン群とシタグリプチン群の2群間で有意な変化は認めなかった。同様に副次評価項目の心筋内脂肪量、心機能と心重量、および心臓の脂肪酸代謝パラメータも有意な群間差を認めなかった。しかしながら、High-density lipoprotein (HDL) コレステロール値、β-ヒドロキシ酪酸を含む血中ケトン体はエンパグリフロジン群でシタグリプチン群よりも有意に増加を認め、尿酸値、空腹時血糖値、血漿インスリン値、およびインスリン抵抗性の指標である Homeostasis model assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) 値については、エンパグリフロジン群でシタグリプチン群よりも有意な減少を認めた。

先行研究ではSGLT2阻害薬の投与により心周囲脂肪量が有意に減少した報告もあるが、本研究では先行研究よりも患者背景が比較的若く、糖尿病発症早期であり、血糖コントロールも良好であったために結果が異なった可能性がある。HDL コレステロールは5 mg/dL 低下するごとに将来の心筋梗塞リスクがおよそ25%上昇するとされている。また、ケトン体は心臓においてグルコースや脂肪酸と同様にエネルギー源として利用されており、動物モデルではβヒドロキシ酪酸の投与によって心機能が改善したとの報告がある。したがってエンパグリフロジン群におけるHDL コレステロールとケトン体の上昇は将来の心血管保護に寄与する可能性がある。また、尿酸値とインスリン抵抗性は独立した心血管疾患のリスク因子とされており、エンパグリフロジン群におけるこれらの改善もまた心血管保護に繋がると推察される。

総括すると、本研究において心周囲脂肪と心筋内脂肪、心機能や心臓代謝への直接的な影響はエンパグリフロジン群とシタグリプチン群の2群間で変化はなかったものの、長期の心血管保護に影響するバイオマーカーに対してはエンパグリフロジン群でシタグリプチン群よりも有意な改善を認めていた。したがって心血管疾患の合併症がない発症早期の2型糖尿病患者であっても、SGLT2阻害薬の投与はDPP-4阻害薬よりも心血管疾患の予防戦略上、有益である可能性が示された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 691 号	氏 名	蛭 間 重 典
学位審査担当者	主 査	上 芝 元
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	船 戸 弘 正
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	廣 井 直 樹
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>経口血糖降下薬である SGLT2 阻害薬には単なる血糖降下作用以外に固有の心血管保護作用があると考えられている。しかし SGLT2 阻害薬の心血管保護効果を検討した先行研究は主に二次予防を念頭においており、一次予防の効果についての報告は乏しい。今回 SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンを、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンと比較し、早期 2 型糖尿病患者の心臓脂肪蓄積、心機能、および心臓代謝に対する影響を検討した。本研究は東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センターに通院中で心血管疾患の既往がない 2 型糖尿病患者 44 名を対象とし、無作為にエンパグリフロジン群とシタグリプチン群の 2 群に割り付け、各対象薬を 12 週間投与しパラメータの変化を測定した。主要評価項目は心周囲脂肪蓄積量であり、MRI 検査を用いて測定した。ほか心筋内脂肪量、心機能と心重量、および心臓の脂肪酸代謝パラメータを副次評価項目とした。</p> <p>主要評価項目である心周囲脂肪量については、エンパグリフロジン群とシタグリプチン群の 2 群間で有意な変化は認めなかった。同様に副次評価項目の心筋内脂肪量、心機能と心重量、および心臓の脂肪酸代謝パラメータも有意な群間差を認めなかった。しかしながら、HDL コレステロール値、β-ヒドロキシ酪酸を含む血中ケトン体はエンパグリフロジン群でシタグリプチン群よりも有意に増加を認め、尿酸値、空腹時血糖値、血漿インスリン値、およびインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値については、エンパグリフロジン群でシタグリプチン群よりも有意な減少を認めた。本研究において心周囲脂肪と心筋内脂肪、心機能や心臓代謝への直接的な影響はエンパグリフロジン群とシタグリプチン群の 2 群間で変化はなかったものの、長期の心血管保護に影響するバイオマーカーに対してはエンパグリフロジン群でシタグリプチン群よりも有意な改善を認めていた。したがって心血管疾患の合併症がない発症早期の 2 型糖尿病であっても、SGLT2 阻害薬の投与は DPP-4 阻害薬よりも心血管疾患の予防戦略上、有益である可能性が示された。</p> <p>学位審査会は 2021 年 7 月 27 日（火）17 時医学部 3 号館 2 階の多目的室 4 で行われた。審査委員 4 名出席、書面審査 1 名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。本論文は心血管疾患の合併症がない発症早期の 2 型糖尿病であっても、SGLT2 阻害薬の投与は DPP-4 阻害薬よりも心血管疾患の予防戦略上、有益である可能性が示された貴重な研究であり、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>		