

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Comparison of the effects of sitagliptin and dapagliflozin on time in range in Japanese patients with type 2 diabetes stratified by body mass index: A sub analysis of the DIVERSITY CVR study
別タイトル	日本人2型糖尿病患者におけるシタグリプチンとダパグリフロジンのBMIごとのTime In Range の比較
作成者（著者）	詫摩, 晃大
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
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：Comparison of the effects of sitagliptin and dapagliflozin on time in range in Japanese patients with type 2 diabetes stratified by body mass index: A sub analysis of the DIVERSITY CVR study / 著者：Kota Takuma, Ayako Fuchigami, Fumika Shigiyama, Naoki Kumashiro, Takahisa Hirose / 掲載誌：Diabetes, Obesity and Metabolism / 巻号・発行年等：25(8): 2131-2141, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1096号
学位記番号	甲第757号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD92222871

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

詫摩晃大より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 757 号

学位申請者 : たく 　　ま 　　こう 　　た
詫 　　摩 　　晃 　　大

学位論文 : Comparison of the effects of sitagliptin and dapagliflozin on time in range in Japanese patients with type 2 diabetes stratified by body mass index: A sub-analysis of the DIVERSITY-CVR study

(日本人 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチンとダパグリフロジンの BMI ごとの Time In Range の比較)

著 者 : Kota Takuma, Ayako Fuchigami, Fumika Shigiyama, Naoki Kumashiro, Takahisa Hirose

公表誌 : Diabetes, Obesity and Metabolism 25(8): 2131-2141, 2023
DOI: 10.1111/dom.15089

論文内容の要旨 :

背景・目的 : 以前東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学分野で行った DIVERSITY-CVR 試験では、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心代謝リスク因子に対する効果を報告した。主要評価項目 (HbA1c<7.0%、体重減少 \geq 3.0%、低血糖の回避)の達成率はダパグリフロジン群で有意に高かった (P<0.05)。しかし血糖変動の改善効果はシタグリプチンがダパグリフロジンより優れていた。そこで本研究では、ダパグリフロジンとシタグリプチンによる治療を受けたこれらの患者において、ベースラインの背景因子の影響を比較し、血糖コントロールの指標である TIR (time in range) を解析した。

対象・方法 : DIVERSITY-CVR 試験は罹病期間が短く、合併症の進行がない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした前向き無作為化非盲検並行群間比較試験で、国内 51 の参加病院で治療中の 2 型糖尿病患者 340 例が登録された。適格基準は同意前 8 週間以内に経口血糖降下薬を使用していない患者、メトホルミンのみの治療を受けている患者、20-80 歳、ベースラインの HbA1c が 7.1% 以上 10%未満、BMI (Body Mass Index) が 23kg/m² 以上であった。今回はベースラインの年齢 (65 歳未満または 65 歳以上)、性別 (男

性または女性)、HbA1c(<8.0%または \geq 8.0%)、BMI(23-25未満、25-30未満、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上)、メトホルミン使用の有無、ALT(30IU/L未満、30IU/L以上)、eGFR(45-60未満、 $60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上)によって解析した。ダパグリフロジンとシタグリプチンの効果を詳細に比較するために、ベースラインの背景因子で層別化した患者における主要エンドポイント達成率を再度検討した。

結果：複合エンドポイントに関して有意差はみられなかったが、BMIが増加するにつれてダパグリフロジン群が有意となる傾向にあった。複合エンドポイントに含まれる3項目に関して、低血糖に関しては両群で有意差はなく、体重減少 \geq 3.0%に関しては本試験と同様にダパグリフロジン群が有意に達成していた。一方HbA1c<7.0%の達成率はBMIが低い群でシタグリプチンが有意に優れ(71.1% vs 43.6%、 $P<0.05$)、他のサブグループでは有意差はなかった。

BMI $23-25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の群ではシタグリプチン群がダパグリフロジン群と比較して有意にTIRの割合が増加していた。一方BMI $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の群ではダパグリフロジン群が、シタグリプチン群と比較して有意にTIRの割合が増加していた。BMI25以上30未満の群ではTIRの改善度に有意差はなかった。

またBMIが低い群では、24週間投与後のTIR>70%達成率はシタグリプチン群がダパグリフロジン群より有意に高かった(91.9% vs 69.4%、 $P<0.05$)。一方、BMIが高い群におけるTIR>70%達成率はダパグリフロジンの方が優れていた(85.7% vs 52.9%、 $P<0.01$)。考察：過去に行われたDPP-4阻害薬の効果に関する報告では、BMIが低い患者は高い患者よりも血糖コントロールが良好である傾向が示唆されており、DPP-4阻害薬はアジア人において他の民族よりも良好な血糖降下作用を示すことが示唆されている。一方、SGLT2阻害薬に関するベースラインのBMIに関わらず有効であることを示す報告がいくつかある。これはBMIの高い患者における高いインスリン抵抗性が、SGLT2阻害薬によって軽減されたという事実によって説明されるかもしれない。

この研究は合併症の進行の軽度な2型糖尿病患者を対象としており、観察期間が24週間と短いため、本研究の結果の再現性を確認するためには、サンプル数がより多く、長期にわたる観察が必要である。また、この試験の参加者はすべて日本人であり、この結果を他の人種へ当てはめる際には注意する必要がある。そして、本試験の参加者は大血管合併症の有病率が低いいため、本試験の結果は進行した腎症や心血管疾患後の患者には当てはめられない。

結論：投与24週後のTIRはシタグリプチン群とダパグリフロジン群で有意差はなかった。しかしBMIが低い群では、シタグリプチンはダパグリフロジンよりも優れた血糖変動改善効果を示した。さらにシタグリプチンはBMIが低い群でTIR>70%の達成率を優位に上昇させたが、ダパグリフロジンはBMIが高い群で体重減少とTIR>70%の達成率を改善した。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 757 号	氏 名	詫 摩 晃 大
学位審査担当者	主 査	上 芝 元
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	船 戸 弘 正
	副 査	齋 木 厚 人

学位論文の審査結果の要旨：

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心代謝リスク因子に対する効果を調べた DIVERSITY-CVR 試験では、主要評価項目 (HbA1c<7.0%、体重減少 \geq 3.0%、低血糖の回避)の達成率はダパグリフロジン群で有意に高かった、しかし血糖変動の改善効果はシタグリプチンがダパグリフロジンより優れていた、という結果が得られた。そこで本研究では、ダパグリフロジンとシタグリプチンによる治療を受けたこれらの患者において、ベースラインの背景因子の影響を比較し、血糖コントロールの指標である TIR(time in range)を解析した。DIVERSITY-CVR 試験は罹病期間が短く、合併症の進行がない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした前向き無作為化非盲検並行群間比較試験で、国内 51 の参加病院で治療中の 2 型糖尿病患者 340 例が登録された。適格基準は同意前 8 週間以内に経口血糖降下薬を使用していない患者、メトホルミンのみの治療を受けている患者、20-80 歳、ベースラインの HbA1c が 7.1%以上 10%未満、BMI (Body Mass Index) が 23kg/m² 以上であった。今回はベースラインの年齢(65 歳未満または 65 歳以上)、性別(男性または女性)、HbA1c (<8.0%または \geq 8.0%)、BMI (23-25 未満、25-30 未満、30kg/m²以上)、メトホルミン使用の有無、ALT (30IU/L 未満、30IU/L 以上)、eGFR (45-60 未満、60ml/分/1.73m²以上)によって解析した。ダパグリフロジンとシタグリプチンの効果を詳細に比較するために、ベースラインの背景因子で層別化した患者における主要エンドポイント達成率を再度検討した。複合エンドポイントに関して有意差はみられなかったが、BMI が増加するにつれてダパグリフロジン群が有意となる傾向にあった。複合エンドポイントに含まれる 3 項目に関して、低血糖に関しては両群で有意差はなく、体重減少 \geq 3.0%に関しては本試験と同様にダパグリフロジン群が有意に達成していた。一方 HbA1c<7.0%の達成率は BMI が低い群でシタグリプチンが有意に優れ、他のサブグループでは有意差はなかった。投与 24 週後の TIR はシタグリプチン群とダパグリフロジン群で有意差はなかった。しかし BMI が低い群では、シタグリプチンはダパグリフロジンよりも優れた血糖変動改善効果を示した。さらにシタグリプチンは BMI が低い群で TIR>70%の達成率を優位に上昇させたが、ダパグリフロジンは BMI が高い群で体重減少と TIR>70%の達成率を改善した。本研究は合併症の進行の軽度な 2 型糖尿病患者を対象としており、観察期間が 24 週間と短いため、本研究の結果の再現性を確認するためには、サンプル数がより多く、長期にわたる観察が必要である。また、この試験の参加者はすべて日本人であり、この結果を他の人種へ当てはめる際には注意する必要がある。そして、本試験の参加者は大血管合併症の有病率が低いため、本試験の結果は進行した腎症や心血管疾患後の患者には当てはめられない。

学位審査会は 2023 年 11 月 28 日 (火)、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。両薬剤の平均投与量はどうか、BMI 各群での n 数に差があり過ぎるのではないかと、糖尿病治療の最終目標は何か、食事療法はどのようにしていたか、DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の位置づけは、など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、今後のさらなる展望も示した。本論文は、SGLT2 阻害薬と DPP-4 阻害薬を直接比較した貴重な研究である。また現在注目されている血糖コントロールの質を表す指標である TIR を用いた研究であることを踏まえて、DPP-4 阻害薬は BMI が低い群で有用、SGLT2 阻害薬は BMI が高い群で有用であることを示し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。