

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

嶋山文華より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 560 号

学位申請者 : しぎ 嶋 やま 山 ふみ 文 か 華

学位審査論文 : Linagliptin improves endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized study of linagliptin effectiveness on endothelial function (RELIEF)

(2 型糖尿病における FMD を使用したリナグリプチンの血管内皮機能への影響に関する無作為比較研究)

著 者 : Fumika Shigiyama, Naoki Kumashiro, Masahiko Miyagi, Ryo Iga, Yuka Kobayashi, Eiichiro Kanda, Hiroshi Uchino, Takahisa Hirose

公 表 誌 : Journal of Diabetes Investigation DOI:10.1111/jdi.12587

論文内容の要旨 :

【背景】糖尿病は心血管疾患等の主要リスク要因であり、心血管合併症の進展抑制は極めて重要である。これまでの研究で 2 型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性が早期の血管内皮機能障害やアテローム動脈硬化症の発症と進展に密接に関連していることが示唆されている。近年では、潜在的な段階での疾病の早期発見を目的として、非侵襲性デバイスによりアテローム性動脈硬化症の経時的変化の評価が行われている。中でも Flow-Mediated Dilation (FMD、血流依存性血管拡張反応検査) は血管内皮機能を測定し、心血管イベントの予後を予測するものとされている。現在、多くの 2 型糖尿病治療薬が使用されており、その一つである Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬においては心血管イベント抑制効果を調査した 3 つの大規模臨床試験が既に行われ、いずれもプラセボ群と比較して非劣勢であった。

【目的】本研究では Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の一つであるリナグリプチンの有効性および血管内皮機能への効果を明らかとする目的で FMD および Cardio Ankle Vascular Index (CAVI、心臓足首血管指数) を用いて世界で広く汎用されているメトホルミン追加投与群またはコントロール群 (現行治療維持群) と比較検討した。

【方法】本研究は医師主導の多施設共同前向き無作為化 3 群間比較オープン研究である。対象は食事・運動療法に加え、メトホルミン 750 mg/day、またはメトホルミン 750 mg/day に加え 1 種類の経口血糖降下薬を用いて 12 週間以上加療を継続し、HbA1c

値 (NGSP) が 6.0%以上 8.0%未満、20 歳以上 80 歳未満の 2 型糖尿病患者 96 名。対象者をコントロール群、メトホルミン追加群、リナグリプチン追加群の 3 群に割付けし、ベースラインと 16 週後の FMD、CAVI ならびに採血・尿検査結果を用いてリナグリプチンの血管内皮機能への効果を比較検討した。

【結果】 リナグリプチン追加群でベースラインから 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、また群間の有意差も認めなかった。CAVI はベースライン、16 週、変化量において各群内および 3 群間で有意な差は認めなかった。HbA1c は 16 週の値がメトホルミン追加群、リナグリプチン群で有意に低下し、空腹時血糖値はリナグリプチン群でのみ有意に低下した。インスリン抵抗性の指標となる HOMA-IR はメトホルミン追加群でのみ改善していた。単回帰分析ならびに重回帰分析の結果 FMD の変化量と有意に相関のある項目としてアポリポ蛋白 B の変化量、ベースラインでの FMD、性別の 3 項目が検出された。上記 3 項目の中でアポリポ蛋白 B 変化量はリナグリプチン群のみで有意に減少していた。

【考察】 上記結果より、メトホルミン 750 mg で加療され HbA1c 6~8% 台に血糖コントロールされている 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。HbA1c はメトホルミン追加群、リナグリプチン群の両方で改善しており、HOMA-IR はメトホルミン追加群でのみ改善していたが FMD 変化量の改善を認めたのはリナグリプチン群のみであった。これまで、インスリン抵抗性が動脈硬化の発症・進展に強く影響していると考えられてきたが、本研究ではインスリン抵抗性が改善したメトホルミン群では FMD・CAVI の値に有意な差は認めず、リナグリプチンの血管内皮機能改善作用には血糖降下やインスリン抵抗性とは異なる機序が関係していると推察された。アポリポ蛋白 B が FMD の変化量と有意に相関していることが明らかとなったが、アポリポ蛋白 B は心血管疾患の予測因子としても知られており、既報でも DPP-4 阻害薬のシタグリプチンやビルダグリプチンはアポリポ蛋白 B48 を低下させることが明らかとなっている。本研究ではアポリポ蛋白 B 総量として測定されていることから、アポリポ蛋白 B48 と B100 を分けての考察はできないが、リナグリプチン群でのみ有意なアポリポ蛋白 B の減少を認めており、FMD 変化量に影響した可能性が考慮される。本研究は日本人を対象にした少人数の前向きオープン研究であることから、今後さらに大規模の様々な人種を対象にし、リナグリプチンの抗動脈硬化作用を検討していく必要があると考えられる。

【結語】 メトホルミン 750 mg/day で加療中の HbA1c 6~8% の日本人 2 型糖尿病に対するリナグリプチン 5 mg/day の追加投与は、血糖コントロール改善のみならず血管内皮機能改善効果を有し、動脈硬化の抑制効果が期待される。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 560 号	氏 名	鳴 山 文 華
学位審査担当者	主 査	龍 野 一 郎
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	盛 田 俊 介

学位審査論文の審査結果の要旨 :

糖尿病は心血管疾患等の主要危険因子で、心血管障害の進展抑制は極めて重要な課題である。2 型糖尿病患者においては早期から血管機能障害が認められ、最終的に起こるアテローム動脈硬化症の発症と進展に密接に関係していることが示唆されている。その意味から早期の段階より非侵襲的かつ再現性のある血管機能評価が心血管イベント予測の指標として重要視され、中でも Flow-Mediated Dilation (FMD: 血流依存性血管拡張反応検査) は血管内皮機能を測定し、心血管イベントの予後を予測するものとされている。

現在、多数の 2 型糖尿病治療薬が開発されているが、その一つである Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は低血糖を起こし難い特徴を持ち、本邦での使用頻度は極めて高く、心血管イベント抑制効果を調査した 3 つの大規模臨床試験ではいずれもプラセボ群と比較して非劣勢が証明されているが、血管機能 FMD への影響は明らかでなかった。

そこで、本研究では欧米の標準治療薬であるメトホルミン使用の 2 型糖尿病患者に DPP-4 阻害薬リナグリプチンを上乗せした際の血管機能に及ぼす効果を明らかにする目的で FMD および Cardio Ankle Vascular Index (CAVI、心臓足首血管指数) を用いて検討した。本研究は医師主導の多施設協同前向き無作為化 3 群間比較オープン研究である。対象者をコントロール群、メトホルミン追加群、リナグリプチン追加群の 3 群に割付けし、ベースラインと 16 週後の FMD、CAVI ならびに採血・尿検査結果を用いてリナグリプチンの血管機能への効果を比較検討した。その結果、HbA1c は 16 週の値がメトホルミン追加群、リナグリプチン群で有意に低下し、空腹時血糖値はリナグリプチン群でのみ有意に低下した。インスリン抵抗性の指標となる HOMA-IR はメトホルミン追加群でのみ改善していた。FMD についてはリナグリプチン追加群でベースラインから 16 週間後の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、また群間の有意差も認めなかった。単回帰分析ならびに重回帰分析の結果 FMD の変化量と有意に相関のある項目としてアポリポ蛋白 B の変化量、ベースラインでの FMD 値、性別の 3 項目が検出された。上記 3 項目の中でアポリポ蛋白 B 変化量はリナグリプチン群でのみ有意に減少していた。上記結果より、リナグリプチン 5mg 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。HbA1c はメトホルミン追加群、リナグリプチン群の両方で改善しており、HOMA-IR はメトホルミン追加群でのみ改善していたが FMD 変化量の改善を認めたのはリナグリプチン群のみであった。これまで、インスリン抵抗性が動脈硬化の発症・進展に強く影響していると考えられてきたが、本研究ではインスリン抵抗性が改善したメトホルミン群では FMD の値に有意な改善はなく、インスリン抵抗性とは異なる機序が関係していると推察された。本研究ではリナグリプチン群でのみ有意なアポリポ蛋白 B の減少を認めており、FMD 変化量に影響した可能性が考慮されるが病態機構は不明であった。

平成 29 年 1 月 23 日に行われた学位審査会において本研究の臨床医学的意義、多施設協同臨床試験での倫理審査の在り方と本研究での実際、各個人の同意取得法、データのモニタリング、監査などの臨床研究の実施についての注意点についての質問にも的確に答えた。また、本研究での選ばれた 2 型糖尿病集団の意図と臨床的意義、そして早期動脈硬化症診断法としての FMD の意義、血糖降下薬の中で唯一 FMD の改善を認めた DPP-4 阻害剤の作用機序、特にアポリポ蛋白との関連、更に、本研究の限界などへの質問にも的確に答えた。

本研究は欧米の標準治療薬であるメトホルミン使用の 2 型糖尿病患者に DPP-4 阻害剤リナグリプチンを上乗せして、血管機能 FMD の改善効果およびその作用機構にアポリポ蛋白 B の関与の可能性を初めて明らかにした重要な研究である。

審査員一同は鳴山氏に十分な学識があることを確認し、学位に値する研究内容であると評価した。