

# 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 田村 遥

横浜市立大学大学院医学研究科 内分泌・糖尿病内科学

## 審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	分子生物学教授	高橋 秀尚
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	臨床統計学准教授	山本 紘司
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	総合診療医学准教授	日下部 明彦

## 博士の学位論文審査結果の要旨

### Comparison of the effect of empagliflozin and glimepiride on the endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized study

(2 型糖尿病におけるエンパグリフロジンとグリメピリドの血管内皮機能への効果についてのランダム化比較試験)

学位論文の審査にあたり、冒頭で申請者より、以下のように学位研究の要旨が説明された。

血管内皮機能は長期的な動脈硬化や冠動脈疾患のリスクを予測することができ、Flow-mediated dilation (FMD) は非侵襲的に血管内皮機能を評価できる。2015 年、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンについての EMPA-REG OUTCOME (The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) が発表された。冠動脈疾患のリスクがある 2 型糖尿病患者はエンパグリフロジンによって心血管複合エンドポイント (心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中), 全死亡のリスクを減らすと報告されたが, 抗動脈硬化作用は明らかではなかった。本研究は 2 型糖尿病におけるエンパグリフロジンとグリメピリドの血管内皮機能への効果を比較検討したものである。2 型糖尿病患者 63 人を対象に, 前向き, 非盲検化, ランダム化, 平行二群間比較試験を行った。メトホルミン内服, インスリン グラルギン U100 眠前投与を 12 週間継続し。エンパグリフロジン 10 mg, グリメピリド 0.5 mg をランダムに割り付け, 追加投与した。エンパグリフロジン群は介入時 FMD  $5.4 \pm 2.0\%$ , グリメピリド群は介入時 FMD  $5.4 \pm 2.1\%$  であり, 介入時と 12 週後の比較では両群共に有意な変化はなく (エンパグリフロジン群;  $P = 0.81$ , グリメピリド群;  $P = 0.47$ ), 主要評価項目である FMD の変化量はエンパグリフロジン群は  $-0.11[95\%CI: -1.02, 0.80]\%$ , グリメピリド群は  $-0.34[95\%CI: -1.28, 0.60]\%$  と両群間で有意差は認めなかった ( $P = 0.73$ )。HbA1c は介入時と 12 週後の比較では両群共に有意に低下, 変化量は両群間で有意差は認めなかった。体組成については PPS においてエンパグリフロジン群は介入時  $35.8 \pm 6.8$  L, 12 週間後  $35.4 \pm 6.9$  L と有意な改善が認められた ( $P = 0.03$ ) が, グリメピリド群では有意な変化は認められなかった。

HbA1c 変化量は FMD 変化量と関連がみられたが、エンパグリフロジン、グリメピリド両群とも HbA1c は同等に有意に改善させるも、FMD の変化は認めず、エンパグリフロジンは血糖コントロールを改善させても血管内皮機能を改善させる効果はない可能性が考えられた。

体組成の評価においてはエンパグリフロジン群のみで体水分量減少がみられ、全身のうっ血を改善させ、過剰濾過を減量させることによって腎機能が改善し、冠動脈疾患予防をもたらしているのではないかと予測された。

以上より、エンパグリフロジンの抗動脈硬化作用は血管内皮機能を改善させる効果ではなく、心不全を軽減させる効果から由来していることが示唆された。

論文要旨の説明に続いて、以下のような質疑応答があった。

#### 山本副査のコメント及び質疑応答

1. エンパグリフロジンを 12 週間投与すると、FMD は  $1.5 \pm 2.0\%$  上昇すると仮定しているが、具体的にどの経口血糖降下薬を参考に設定したのか。予測した効果が得られなかった一番の原因は何か。

申請者回答：チアゾリジン薬であるピオグリタゾン、DPP4 阻害薬での報告を参考にした。ピオグリタゾンよりは効果が弱いと予想し、両者の間の数値で設定した。追加投与開始時の血糖コントロールが良好であるため、コントロールの改善度が少なかったことが、結果に影響した可能性は残る。

2. 今後更にどのような研究にしていってよいかと考えているか。

申請者回答：血糖コントロール不良例を集積した際にも同様の結果が得られるのかは検討の余地がある。

3. FMD に関してネガティブな結果が集積した際に、最終的にどのようなことをガイドラインに反映されることを期待するか。

申請者回答：SGLT2 阻害薬が心機能へ与える効果として、虚血性心疾患への効果というより、心不全に効果があるということが示せればよいと考える。

#### 日下部副査のコメント及び質疑応答

1. 実臨床において、この研究を行うことになったきっかけはあるか。

申請者回答：非侵襲的に動脈硬化のリスクを評価できる FMD が施設で導入となり、他の経口血糖降下薬が FMD に与える効果については既に報告されていたが、研究開始時 SGLT2 阻害薬に関して報告はまだなく、検討する方針となった。

2. FMD は具体的に誰が行ったのか、何人で行ったのか。

申請者回答：数人の臨床検査技師が行った。より精密な評価を行うためには特定の者が行った方がよいが、試験開始前に試験的に数人の技師が施行したところ、大きな個人差は認めなかったため、研究に差し支えないと判断した。

3. FMD を改善させる因子，悪化させる因子で明らかになっているものはあるか。  
申請者応答：年齢，糖尿病，喫煙，性別，腎機能等が報告されている。
4. 心血管イベントの減少と FMD はどのような関連があるとわかっているのか。  
申請者応答：FMD が 1%上昇すると心血管イベント発症リスクは 1-2 割程度改善するとされている。
5. ネガティブな結果となったが，当初から予想されたであったか。  
申請者応答：期待していた結果ではなかったが，SGLT2 阻害薬が心不全に効果があることが報告されるようになり，FMD に関するネガティブな結果は，SGLT2 阻害薬の抗動脈硬化作用は心不全に由来すことの裏付けになると考えた。
6. 長期的な評価をした場合，追加薬剤を増量した場合，どのような結果が得られると予想するか。  
申請者応答：実際は一年後に再評価を行ったが，有意な結果は得られなかった。FMD の標準偏差も大きく，現在の個体数では有意差を得るのは困難と考えられた。薬剤を増量した場合には血糖値が更に改善し，FMD も改善した可能性はあると考える。
7. 実臨床においてどのように役立つと考えるか。  
申請者応答：実臨床において SGLT2 阻害薬は心不全の治療薬としても使用されるようになっている。動脈硬化リスクの有無に関わらず，将来的な心不全リスクを減らす可能性があり，早期からの投与も期待される。

#### 高橋主査のコメント及び質疑応答

1. インスリン分泌促進させるという作用機序が同じ薬剤間で FMD の結果が異なることについてどのように評価するか  
申請者応答：ピオグリタゾンの報告では FMD の改善にはインスリン抵抗性の改善が寄与したとされている。今回の検討ではインスリン分泌能に関しては投与前後で変化は見られなかったが，高血糖状態から糖毒性が解除されるとインスリン抵抗性は改善するため，コントロール不良例では結果が異なる可能性はある。
2. RHI を使った場合に結果が異なる可能性はあるか  
申請者応答：RHI と FMD は測定部位が異なるため，結果が異なる可能性はあるが，NO 依存性の血管拡張率をみていることは両者共通している。
3. 血管内皮周辺の平滑筋への効果を評価したということになるのか  
申請者応答：試験管レベルでは SGLT2 阻害薬が血管内皮機能に関するマーカーは改善するとは報告されているが，臨床においては文献によって評価が分かれている。
4. 今回の学位論文において，どれくらい貢献しているといえるか。  
申請者応答：研究デザインは上司の協力を得た。患者のリクルート，解析，本文の執筆に関してはまずは主体的に行った。統計解析についてはネガティブな結果であり，評価に苦慮したため，外部のアドバイスも得た。

以上により博士（医学）の学位授与に値すると判断された。