

## 学位論文の要旨

Comparison of the effects of empagliflozin and glimepiride  
on endothelial function in patients with type 2 diabetes  
: A randomized controlled 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)

September, 2022

(2022年9月)

Haruka Tamura

田村 遥

Endocrinology and Metabolism  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻  
分子内分泌・糖尿病内科学

( Doctoral Supervisor : Yasuo Terauchi, Professor )  
( 指導教員 : 寺内 康夫 教授 )

## 学位論文の要旨

Comparison of the effects of empagliflozin and glimepiride on endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled 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ランダム化比較試験)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262831>

### 序論

糖尿病患者においては非糖尿病患者と比較して冠動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、無症候性心筋虚血を起こす可能性が非常に高い。更に、冠動脈疾患の既往がない糖尿病患者と、冠動脈疾患の既往がある非糖尿病患者では心筋梗塞を発症するリスクは同等である。糖尿病は主要な冠動脈疾患リスクである高齢、高血圧、喫煙、脂質異常症、左室肥大とは独立したリスク因子であり、糖尿病患者の診療においては冠動脈疾患のリスクを早期に評価する必要がある。現在、新規の抗糖尿病薬の安全性を評価するため、心血管死、心筋梗塞、脳梗塞に関する効果を報告することが求められており、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(Zinman et al., 2015)。一方で、古典的薬剤であるスルホニル尿素薬は血糖コントロールを改善することで細小血管合併症を減少させるが、動脈硬化疾患を減少させる効果は認められないとされている(UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group, 1998)。動脈硬化疾患の管理において、血管内皮機能の評価は診断や予後予測をする上で重要となる。Flow-mediated dilation (FMD) は非侵襲的に血管内皮機能の評価し、動脈硬化や心血管イベントを予測することができる。各薬剤の冠動脈疾患に関する結果の違いから血管内皮機能改善効果の違いもあると予測され、我々は SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンとスルホニル尿素薬であるグリメピリドが2型糖尿病患者の血管内皮機能へ与える効果について FMD を用いて評価、比較検討した。

### 方法

2型糖尿病患者 63 人を対象に、十分なインフォームドコンセントの上、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。主要評価項目は追加投与時と追加投与 12 週間後の FMD の変化 ( $\Delta$ FMD) とした。副次評価項目は代謝マーカー、体組成とした。解析方法は Intention to treat 分析をベースに主要解析は full analysis set (FAS) とし、感度解析として per protocol set (PPS) を行った。本研究は大学病院医療情報ネットワークセンター (University Hospital Medical Information Network (UMIN) Center) の臨床試験登録システムに登録されている (UMIN000024001)。茅ヶ崎市立病院の倫理委員会で No.2016-04 として承認されている。

## 結果

エンパグリフロジン群は 33 人、グリメピリド群は 30 人について解析を行った。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  $5.4 \pm 2.1\%$  であった。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 はエンパグリフロジン群は介入時  $7.0 \pm 1.2\%$ 、グリメピリド群は介入時  $6.6 \pm 0.7\%$ 、介入時と 12 週後の比較では両群共に有意に低下 (エンパグリフロジン群;  $P = 0.005$ , グリメピリド群;  $P = 0.003$ )、エンパグリフロジン群は  $-0.23[95\%CI: -0.39, -0.07]\%$ 、グリメピリド群は  $-0.26[95\%CI: -0.42, -0.09]\%$  と両群間で有意差は認めなかった ( $P = 0.82$ )。体重の変化量はエンパグリフロジン群は  $-0.58[95\%CI: -1.60, 0.43]\%$ 、グリメピリド群は  $1.20[95\%CI: 0.15, 2.26]\%$  と、両群間で有意差を認めた ( $P = 0.02$ )。体組成については、体水分量はエンパグリフロジン群は  $-0.32[95\%CI: -0.85, 0.22]\%$ 、グリメピリド群は  $-0.36[95\%CI: -0.89, 0.18]\%$  と有意な差は認めなかった ( $P = 0.92$ )。一方で PPS においては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 ( $P = 0.03$ )。グリメピリド群では有意な変化は認められなかった。

## 考察

動脈硬化のリスク因子と FMD 変化量の関連をみたところ、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 の変化は認めなかった。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。

また、介入時 FMD と FMD 変化量は関連があり、介入時 FMD が低い方が FMD の改善度が大きいいため、介入時 FMD が中央値以下の群のみでサブグループ解析を行ったが、両群間で有意な差は認めなかった。SGLT2 阻害薬は冠動脈疾患二次予防効果は認めるものの、一次予防効果に関するエビデンスは示されていないが、DECLARE-TIMI 58 において一次予防効果も示された(Wiviott et al., 2019)。本研究では冠動脈疾患既往のある患者がおらず、今後は二次予防効果の評価もするため、既往のある患者についての検討も必要である。

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たが、エンパグリフロジンは心不全による入院を減少させる効果が報告されている(Fitchett et al., 2016)。体水分量の減少によって、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。

## 結論

2 型糖尿病患者において、エンパグリフロジンはグリメピリドと比較して、少なくとも 12 週間の観察期間では血管内皮機能の有意な改善効果は認められなかった。しかし、体水分量は有意に減少させた。この結果より、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。

## 引用文献

Fitchett, D., B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin, S. Hantel, A. Salsali, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl, S. E. Inzucchi and E.-R. O. t. investigators (2016), Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial, *Eur Heart J*, 37, 19, 1526-1534.

UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group (1998), Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet*, 352, 9131, 837-853.

Wiviott, S. D., I. Raz, M. P. Bonaca, O. Mosenzon, E. T. Kato, A. Cahn, M. G. Silverman, T. A. Zelniker, J. F. Kuder, S. A. Murphy, D. L. Bhatt, L. A. Leiter, D. K. McGuire, J. P. H. Wilding, C. T. Ruff, I. A. M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P. A. Johansson, A. M. Langkilde and M. S. Sabatine (2019). "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 380, 4, 347-357.

Zinman, B., C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl and S. E. Inzucchi (2015), Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 373, 22, 2117-2128.

## 論文目録

### I 主論文

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

Tamura, H. Kondo, Y. Ito, K. Hasebe, M. Satoh, S. Terauchi, Y.

雑誌名 : Plos One, 17, 2, e0262831, 2022