

氏名	かとう ゆうた 加藤 悠太		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1683 号		
学位授与の日付	平成 29 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin on Coronary Atherosclerosis as Assessed by Intravascular Ultrasound in Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease (2 型糖尿病患者における DPP4 阻害薬シタグリプチンの冠動脈硬化に対する効果)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	朔 啓二郎
	(副査) 福岡大学	教授	柳瀬 敏彦
	福岡大学	教授	小林 邦久
	福岡大学	准教授	上原 明

内容の要旨

【目的】

2 型糖尿病は冠動脈疾患の強力な危険因子である。しかし、厳格な血糖コントロールにより心血管イベントが抑制されるかどうか、現時点では不明である。低血糖が心血管イベントを増加させるリスクも報告されている。また、どの糖尿病治療薬が心血管イベントを減らすかについても議論が多い。糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬は低血糖の副作用が少なく、臨床現場での使用頻度が多い薬剤である。血糖降下作用とは別に、内皮機能改善効果、抗炎症作用などの抗動脈硬化作用を持つ。また、動物実験では DPP-4 阻害薬が動脈硬化の進展を抑制することも報告されている。最近、DPP-4 阻害薬が 2 型糖尿病患者の頸動脈プラークの進展を抑制したことが報告された。しかし、2 型糖尿病患者において DPP4 阻害薬が冠動脈プラークを退縮させるかどうかは明らかではない。

本研究では、冠動脈疾患を有する 2 型糖尿病患者において、心血管病予防の標準治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に加え DPP4 阻害薬シタグリプチンを投与することで冠動脈プラークが退縮するか、血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) を用いて検討した。

【対象と方法】

当院で IVUS を使用して冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) を施行され、スタチンを投与された 2 型糖尿病患者 75 人を対象とし、DPP4 阻害薬シタグリプチン投与群と非投与 (コントロール) 群に無作為に割り付けた。PCI

施行時と PCI 施行 8～12 ヶ月後に IVUS を行い、任意に設定した非責任病変部（計測長 10mm）の冠動脈プラーク容積を計測し、その変化を評価した。一次評価項目はプラーク容積率（percent atheroma volume: PAV）の変化値とした。二次評価項目は総プラーク容積の変化率およびプラークの組成（脂質性プラーク、線維性プラークなど）の変化値とした。

【結果】

IVUS の追跡調査ができなかった、または同意を撤回した 23 名の患者が除外され、最終的にシタグリプチン投与群 28 名と非投与群 24 名の患者においてシタグリプチンの冠動脈プラーク退縮効果が検討された。

血中 LDL コレステロール値、HbA1c などの生化学データは両群間での差は認めなかった。一次評価項目である PAV 変化値は両群間で有意差はなく、シタグリプチンのプラーク退縮効果は認めなかった [mean (95% CI): +1.1% (-0.5 to 2.7%) vs. 0.2% (-1.5 to 1.9%)]. 二次評価項目の総プラーク容積の変化率も同様に有意な群間差はなかった。不安定プラークの指標である脂質性プラークおよび安定プラークの指標である線維性プラークの値についても、2 群間の差は認めなかった。

本研究での血中 LDL コレステロール値は両群ともにスタチンを投与された結果、わが国の動脈硬化性疾患予防ガイドラインが推奨する基準値 (100mg/dL) を大幅に下回っており、群間差はなく（シタグリプチン投与群：83±21mg/dL、非投与群 75±25mg/dL）、非常に良好であった。収縮期および拡張期血圧も同様に、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を中心とした薬物療法により、わが国の高血圧治療ガイドラインが推奨する基準値以下にコントロールされていた。このような LDL コレステロール値および血圧が厳格に治療されている患者では、DPP4 阻害薬シタグリプチンの抗動脈硬化作用は発揮されない可能性が示唆された。本研究の結果より、2 型糖尿病に冠動脈疾患を合併するようなハイリスク患者では、やはり心血管イベント抑制のために脂質と血圧の管理が最も重要性であることを再確認することができた。

【結論】

スタチンを中心とした厳格な心臓病二次予防のための薬物治療が行われた PCI 施行された 2 型糖尿病患者において、DPP-4 阻害薬シタグリプチンの冠動脈プラーク退縮効果は認めなかった。

審査の結果の要旨

本論文は、2 型糖尿病を合併した冠動脈疾患患者において、スタチンに加え DPP4 阻害薬を追加投与することで冠動脈プラークにどのような効果をもたらすか、これまでに報告がな

いことに注目し、IVUS を用いてシタグリプチン投与群と非投与群で冠動脈プラークの変化を比較検討した。当院でPCIを行った2型糖尿病合併冠動脈疾患患者52名を対象とし、PCI施行時とPCI施行8～12ヶ月後にIVUS（IB-IVUS）を用いてプラーク容積率、総プラーク容積およびプラーク組成を測定し、その変化率に加え、血中LDLコレステロール値、HbA1cなどの生化学データの関与を検討した。各種生化学データおよび、一次評価項目であるプラーク容積率変化値、二次評価項目の総プラーク容積の変化率、プラーク組成の変化に関しても両群間で差を認めなかった。DPP-4阻害薬が抗動脈硬化作用を有する報告がある一方で、今回の結果となった原因として、糖尿病以外の冠危険因子のコントロールの関与が考えられた。LDLコレステロール値および血圧コントロールに関して、両群共に良好であった。このようなLDLコレステロール値および血圧が厳格に治療されている患者では、DPP-4阻害薬の抗動脈硬化作用は発揮されない可能性が示唆され、冠危険因子に対する集約的治療介入の重症性が伺える結果であった。これまでに、スタチンを投与した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者において、DPP-4阻害薬の冠動脈プラークへの影響を検討した報告はなく、シタグリプチンの冠動脈プラーク退縮効果は認めなかったことを初めて報告した。

1. 斬新さ

2型糖尿病は冠動脈疾患の危険因子であると同時に、冠動脈疾患の予後規定因子でもある。厳格な血糖コントロールが心血管イベント抑制に有用である一方、低血糖によるイベント増加も指摘されている。また、どの血糖降下薬が有用なのかも一定の見解を得ていない。DPP-4阻害薬は低血糖を生じにくく、内皮機能改善効果、抗炎症作用などの抗動脈硬化作用を有し、近年、頸動脈プラーク退縮効果も報告された。またスタチンは動脈硬化疾患患者において標準治療となっている。スタチンを投与した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における、DPP-4阻害薬の冠動脈プラークへの影響を初めて検証したところに、本研究の斬新さがある。

2. 重要性

冠動脈疾患患者において、糖尿病は予後規定因子である。冠動脈インターベンションを行ったとしても、その予後は注意深く観察していく必要がある。冠動脈プラーク退縮や心血管イベント抑制においてスタチンは標準治療薬であり、糖尿病合併冠動脈疾患患者にはどの血糖降下薬を用いれば心血管イベントを抑制しうるのかを検討することは非常に重要である。本研究により、DPP-4阻害薬シタグリプチンが冠動脈プラークを退縮させなかったことを初めて報告したことは、今後の糖尿病治療薬の選択において重要な指標になりうると思われる。

3. 研究方法の正確性

本研究は心血管イベントではなく、IVUS と IB-IVUS を用いて非責任病変の冠動脈プラークの性状を観察することをエンドポイントとした。冠動脈プラークの退縮率と心血管イベントの相関についてはこれまでに報告があり、測定手段や測定方法は標準的なもので十分な正確性がある。統計は、一般的に認められた分析・解析法を用い、検者間誤差も評価した。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会で承認され (FU-H 11-3-03)、UMIN にも登録している (000017861)。また、本論文はすでに IJC Metabolic & Endocrine に掲載されており、正確性がある。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分検討し、本研究の対象患者における、シタグリプチンと冠動脈プラークとの関連を検討し、その評価方法も明記している。

5. 主な質疑応答

Q1: シタグリプチン群は、HbA1c<7%を目標に DPP-4 阻害薬のみでコントロールを図ったのか？

A1: シタグリプチン群は、HbA1c<7%を目標にシタグリプチン 50mg で開始し、達成できなければ 100mg へ増量した。シタグリプチン 100mg においても目標を達成出来なかった場合は、プロトコルに従い、DPP-4 阻害薬以外の血糖降下薬を併用した。スクリーニング時に既に両群共に約 5 割が何らかの DPP-4 阻害薬を服用しており、特にコントロール群においては washout 期間を設けていなかったことは、本研究の limitation の一つだと考える。

Q2: コントロール群においてインスリン使用率が高いのはなぜか？ HbA1c<7%の目標を達成するため、そのような結果になったのか？

A2: 表で提示したのはベースライン時の投薬であり、我々が介入した結果ではない。スクリーニング時、2 群に無作為割付を行った結果、偶然コントロール群にインスリン使用者が多かったことになる。

Q3: IVUS はベースライン時と追跡時で同じ部位を測定出来るものなのか？プラーク組織性状それぞれを評価したのか？

A3: プラークの測定部位は、ステントや分枝血管を指標とすることで、同じ部位を測定し得た。またプラーク性状に関しては IB-IVUS を用いることで、脂質性・線維性・石灰化性プラークに分別、定量化しベースライン時と追跡時で比較検討した。

Q4: IVUS パラメーターを見ると、シタグリプチン群がコントロール群と比較して血管径が小さくなっているように見える。何らかの因子が関与したのか？またそれと併せ

てプラーク成分の変化との関連はないのか？

A4: IVUS パラメータを見ると、vessel volume と lumen volume の変化において、両群間及び群内において有意差はないものの、コントロール群は増大、シタグリプチン群はやや縮小傾向にある。またプラーク組織性状を見ると、control 群において線維性プラークが増加、脂質性プラークが減少しており、ベースライン時と追跡時とで比較すると有意にプラークは安定化している。これに関してはTGの関与を考えている。糖尿病患者においては高中性脂肪(TG)血症・低HDL-C血症パターンを呈することが多く、高TG血症は動脈硬化惹起作用の強い small dense LDL と関与している。群間差は認めていないが、シタグリプチン群においてTG値が高い傾向にある。高TG血症が、シタグリプチン群において血管の狭小化やプラーク不安定化に関与したのか、もしくはコントロール群における何らかの血糖降下薬がプラークに良い影響を及ぼしたのか、今後検討する必要がある。

Q5: コントロール群でインスリン使用者が多いが、プラークへの影響はないのか？

A5: インスリン投与の有無で検討したが、プラークの変化に差はなかった。またLDL-C値やHDL-C値に関しても、同様にプラークとの関連は認めなかった。但し、追跡時の血糖低下薬の内訳までは追い切れていないため、今後の検討課題である。

Q6: 対象血管が右冠動脈、左前下行枝、左回旋枝とばらつきがあることは、結果に影響しないのか？

A6: PCIを行った血管を対象としているため、両群において対象血管にばらつきがあるかもしれない。しかし、IVUSを含め、心臓カテーテル検査は侵襲的治療のため、健全な血管にIVUSを行うことは倫理的に問題がある。また対象血管を限定すると症例数が小さくなるという欠点もある。今回は、過去に報告されているIVUSの臨床研究と同じ手法を用いて検討した。

Q7: コントロール群において α -GIとインスリン使用率が高い。糖尿病の研究であれば、ベースライン時に、血糖降下薬の使用率はある程度合わせるべきである。インスリンに関して、1日の使用回数は検討したのか？

A7: インスリンは使用の有無のみで、使用回数及び使用量は評価していない。

Q8: 体重変動は評価していないのか？

A8: 体重は測定評価項目に含めていなかった。種々の介入研究で体重と心血管イベントの関連は示唆されているため、今後は体重も評価項目に追加し検討していきたい。

Q9: IB-IVUSにおいて線維性プラークが増加し、脂質性プラークが減少するとプラーク安定化と考えていいのか。また、ある部分はプラークが多く、ある部分はプラークが

少ないなど、プラーク分布に差はないのか？

A9: 基本的には線維性プラークの増加、脂質性プラークの減少はプラーク安定化と考える。しかし、プラーク組織性状だけでなく、プラーク量も問題となる。プラークバーデンは心血管イベントの予測因子であり、プラーク量やプラーク性状など、様々なパラメーターがプラーク安定化の指標となりうる。プラーク分布は各血管及び各部位で差があることが説明された。しかし、今回は、非標的病変における同一部位の変化を観察した。

Q10: 両群においてフォローアップ時に LDL-C 値が低下しているのはなぜか？

A10: スクリーニング時において既に両群共に 80%程度がスタチンを服用していたため、ベースライン時から LDL-C 値はコントロール良好であった。残りの 20%の症例においても、全例にスタチンを導入したため、全体の平均値としてフォローアップ時に更に低下した可能性がある。

Q11: 動脈硬化性リポ蛋白に関しては non-HDL-C 値など、評価したか？

A11: 今回は評価出来てないが、TG 値がコントロール群においてプラーク安定化を及ぼした可能性が示唆されたことで、small dense LDL や酸化 LDL など、今後検討したいと考えている。

Q12: コントロール群においてプラーク組織性状は安定化している。観察期間を更に長く設ければ、同一群内だけでなく、両群間で差が生まれるのでは？

A12: コントロール群でプラークが安定化した原因として、群間差はないが、TG 値や LDL-C 値が低値であったことが挙げられる。観察期間を長くし、更に TG 値、LDL-C 値が有意に低下すれば、違う結果となる可能性は否定出来ない。

Q13: 糖尿病コントロールを良好にすれば、冠動脈プラークの退縮は 1 年程度でも起こりうるのか？

A13: ピオグリタゾンのプラーク退縮を IVUS で観察した研究では 18 か月でプラーク退縮を認めている。スタチンの臨床研究においても 6 か月程度でプラーク退縮効果は表れており、比較的早期に起こりうると思う。

Q14: 血糖降下薬の抗動脈硬化作用とは別に、純粋に HbA1c を下げることでプラークは退縮するのか？

A14: 今後、検討していきたい。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。本論文は、スタチンを中心とした厳格

な心臓病二次予防のための薬物治療が行われた2型糖尿病患者において、DPP-4阻害薬シタグリプチンの冠動脈プラーク退縮効果はなかったことを報告した初めての研究であり、学位論文に値すると評価された。