

学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 循環器・腎臓内科学分野	氏 名	もりわき けいし 森脇 啓至
<p>主論文の題名</p> <p>Effect of Sitagliptin on Coronary Flow Reserve Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【背景】 糖尿病の治療薬の一つである DPP4(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors)阻害薬(DPP4i)の心血管効果がいくつか報告されているが、十分なエビデンスがあるわけではない。</p> <p>【目的】 冠動脈疾患を患った 2 型糖尿病患者に対して DPP4i を投与し、冠血流予備能 (coronary flow reserve : CFR) 、左室機能、末梢血管内皮機能を含めた DPP4i の心血管効果を評価すること。</p> <p>【方法】 三重大学医学部附属病院で冠動脈疾患を患った糖尿病患者を対象とし、無作為にsitagliptin (DPP 4i群)と voglibose (α-glucosidase inhibitors [α GI] 群)を投与する2群に振り分けた。主要評価項目をmagnetic resonance imaging (MRI)で測定するCFR、副次評価項目をMRIで測定する左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室容量係数、reactive hyperemia peripheral arterial (RH-PAT)で測定する血管内皮機能(RHI, reactive hyperemia index)として、各薬剤の投与前(baseline)と24週後の変化を、各群14名ずつ合計28人(年齢69\pm9歳、男性 75%、ヘモグロビンA1c [HbA1c] 6.62\pm0.48%)に対して解析し、薬剤の影響を評価した。</p> <p>【結果】 HbA1c は両群で 24 週後にわずかに低下傾向であった。活性型 glucagon-like peptide-1 濃度、炎症や心臓リモデリングのバイオマーカーの指標は両群間でともに 24 週後の変化は認めなかった。CFR はα GI 群(投与前 : 3.01\pm0.98、24 週後 : 3.06\pm0.8、P=NS)と DPP4i 群 (投与前 : 4.29\pm2.04、24 週後 : 3.63\pm1.31、P=NS)ともに変化を認めなかった。左室機能の指標や血管内皮機能も両群ともに変化は認めなかった。</p> <p>【考察】 先行研究では、高血糖誘発性の酸化ストレスや炎症反応の改善を介して、DPP4i が末梢血管機能や CFR を改善させることが示唆されている。また、DPP4i の末梢血管内皮機能、CFR への有効な効果を示した先行研究は、いずれも本研究に比べコントロールの悪い糖尿病患者を対象にしている。本症例では、比較的良好にコントロールされた糖尿病の症例が多く、Baseline の CFR も比較</p>			

的正常に保たれていた。さらに、治療の前後で HbA1c の改善も乏しく、炎症反応のマーカーに変化を認めなかった。これらのことから、本研究で検討した末梢血管内皮機能、CFR への DPP4i の効果は、血糖コントロールの悪い症例には期待できるが、比較的良好にコントロールされた症例においては、期待できないのかもしれないと考えた。左室機能に関しては、高血糖を認めていない症例への、DPP4i の左室機能改善作用の報告もある。しかしながら、多くの研究ではコントロールの悪い高血糖患者への血糖降下が背景にあるため、上記と同様に、本研究のような比較的良好にコントロールされた症例では左室機能改善効果が認められなかったのではないかと考えた。

【結論】

冠動脈疾患を患い、比較的良好にコントロールされた 2 型糖尿病患者においては、DPP4i と α GI を使用した血糖降下療法は、末梢血管内皮機能、CFR、左室機能を改善させなかった。DPP4i の血糖降下作用とは独立した心血管系への多面的作用は、限定的なものであるかもしれない。