



Title	高血圧症合併2型糖尿病患者におけるDPP4-阻害薬からSGLT2阻害薬ルセオグリフロジンへの切り替えによる夜間血圧・脈拍への影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	亀田, 玲奈
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14989号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/85866">http://hdl.handle.net/2115/85866</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2662
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	KAMEDA_Reina_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 亀田 玲奈

### 学 位 論 文 題 名

高血圧症合併 2 型糖尿病患者における DPP4-阻害薬から  
SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンへの切り替えによる夜間血圧・脈拍への影響  
(Effect of Switching from DPP-4 Inhibitor to SGLT2 Inhibitor Luseogliflozin  
on Nighttime Blood Pressure and Pulse Rate  
in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension)

【背景と目的】 動脈硬化性疾患をはじめとした血管合併症の発症・進展を防ぐため、2 型糖尿病の治療には血糖のみならず血圧、脂質、体重などの集約的管理が必要である。高血圧症は 2 型糖尿病患者の半数以上に合併し、心血管死のリスクを上昇させ、診察室血圧が至適範囲内でも、血圧・脈拍の日内変動に異常を認めることがある。自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring : ABPM) 計により、健常人では夜間就寝中は 10%~20%血圧が低下する (dipper) が、この低下が 10%以下 (non-dipper)、反対に夜間血圧が上昇する (riser) 場合は心血管死のリスク因子とされる。同様に夜間脈拍数の増加も心血管死のリスクとなる。このため 2 型糖尿病など心血管疾患のリスクの高い患者には ABPM を積極的に行うべきとされている。

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は数々の大規模心血管疾患アウトカム試験にて、プラセボと比較して有意に心血管イベントや腎イベントを抑制することが明らかになった。診察室血圧の低下作用は使用開始当初から知られていたが、夜間の血圧降下作用を主要評価においた介入研究は当時まだ報告されておらず、血圧日内変動の異常への影響も不明であった。DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は、安全性の高さから日本人 2 型糖尿病患者の 7 割以上に使用されている。しかしプラセボ対照に行われた全ての大規模心血管疾患アウトカム試験では DPP-4 阻害薬による心血管イベント抑制作用は非劣性のみ証明された。また DPP-4 阻害薬には血圧降下作用はない事が分かっている。

本研究は血圧への影響がなく、本邦の標準的糖尿病治療薬となっている DPP-4 阻害薬を対照におき、DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切り替えによる夜間血圧、脈拍への影響、血圧日内変動への影響を明らかにすることを目的に、立案・実行された。

【対象と方法】 対象は高血圧を合併した 2 型糖尿病患者のうち、20 歳以上 85 歳未満で 4 週間以上 DPP-4 阻害薬を服用している患者である。糖尿病ケトアシドーシス、未治療の糖尿病網膜症を有する患者、夜間勤務がある患者は除外した。研究デザインは多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較試験である。対象者を DPP-4 阻害薬を内服継続する群 (以下、継続群) と SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン 2.5mg/day へ切り替える群 (以下、切替群) の 2 群に無作為に割り付けた。次に DPP-4 阻害薬からの切り替え、または継続の前後でそれぞれ 2 回、24 時間血圧測定を行い、収縮期・拡張期血圧 (systolic blood pressure : SBP; diastolic blood pressure : DBP)、脈拍数 (pulse rate: PR)、血圧日内変動パターンの変化を観察した。2 回目の測定は切り替えから 8 週間に行った。同時期に空腹採血と尿検査を行い、臨床検査値の変化についても検討した。主要評価項目は夜間 SBP の変化とした。

【結果】 継続群 26 名、切替群 30 名で検討した。研究開始前の患者背景として年齢、診察室血圧、BMI などの臨床検査値および糖尿病罹病期間や合併症の有無について両群で差はなかった。

24 時間血圧測定の結果では切替群は継続群と比較し、有意に夜間および日中の SBP の低下を認めた（夜間血圧変化量；切替群  $-4.0 \pm 22.4$  mmHg、継続群  $3.6 \pm 10.7$  mmHg、 $p=0.01$ ；日中血圧変化量；切替群  $-4.4 \pm 10.9$  mmHg、継続群  $3.7 \pm 11.9$  mmHg、 $p=0.01$ ）。DBP は切替群で日中のみ有意に減少した（切替群  $-2.4 \pm 5.5$  mmHg、継続群  $1.0 \pm 6.1$  mmHg、 $p=0.03$ ）。夜間 PR も切替群で有意に減少した（切替群  $-2.0 \pm 4.8$  bpm、継続群  $0.9 \pm 4.8$  bpm、 $p=0.03$ ）。

血圧日内変動の異常パターン（non-dipper と riser）も切替群で減少した（切替群 36.6%、継続群 56.7%、 $P<0.05$ ）。

臨床検査値については切替群で体重、BMI、HbA1c、腹囲、診察室血圧の有意な低下を認めたが、変化量については 2 群間で有意差はなかった。

【考察】 DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切替群は DPP-4 阻害薬継続群と比較し、有意な夜間および日中の SBP 低下、日中の DBP 低下、夜間の PR 低下および日中夜間の脈圧低下を認めた。血圧日内変動についても切替により異常パターンの正常化が多くなった。

SGLT2 阻害薬による 24 時間血圧変化を ABPM にて検討した既報は、ほとんどが副次的評価項目においたものであり、プラセボと比較した研究であった。これらの結果のメタ解析より、SGLT2 阻害薬による夜間血圧低下作用が報告されている。夜間 SBP の変化を主要評価項目においた研究については、本研究実施中に、プラセボ対照に SGLT2 阻害薬の夜間 SBP を検討した介入研究が発表された。その検討では夜間 SBP の低下傾向を認めたが有意ではなかった（ $p=0.159$ ）。本研究は DPP-4 阻害薬を対照におき、夜間 SBP を主要評価としてその有意な低下効果を示した世界初めての研究である。また、副次的評価項目であるが、血圧日内変動パターンの改善を初めて示した研究である。

SGLT2 阻害薬の血圧低下作用のメカニズムは完全には解明されていないが、近位尿管でのナトリウム再吸収抑制によるナトリウム排泄増加とその後の体液量の最適化が血圧低下に大きく寄与していると考えられている。また、塩分感受性の高い患者では塩分制限と利尿剤の使用により、夜間の高血圧パターンが non-dipper から dipper に改善したことが報告されており、ナトリウム過剰が夜間の血圧変動の異常に寄与していることが示唆される。

糖尿病患者の夜間高血圧は、糖尿病性神経障害に伴う睡眠中の迷走神経活動の亢進との関連も示されており、SGLT2 阻害薬により交感神経活性が抑制されることが報告されている。本研究で認められた夜間血圧、PR の改善の結果については、ナトリウム利尿による体液量の適正化のほかに交感神経系の抑制が関与しているかもしれない。一方、(glucagon like peptide-1: GLP-1) は反対に心房に発現する GLP-1 受容体に作用し PR を上昇させることが知られており、DPP-4 阻害薬も同じ作用を示す可能性はある。DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬に切替えたことで、PR 低下が増強された可能性がある。

本研究の限界としては、非盲検試験であったことと対照群で軽度の血圧上昇が認められたことが挙げられる。

【結論】 本研究は高血圧症を合併した 2 型糖尿病患者に対し、DPP-4 阻害薬を SGLT2 阻害薬に切替えることによって、夜間血圧・PR および血圧日内変動の異常が改善することを明らかにした。SGLT2 阻害薬によって示されている心血管イベント抑制作用への関与が示唆される。