



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	http://hdl.handle.net/2115/85866
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
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_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 亀田 玲奈

主査 教授 安齊 俊久
審査担当者 副査 准教授 工藤 正尊
副査 准教授 平田 匠

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)

申請者は、複数の臨床試験で予後改善効果が示されている SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬の作用機序において、自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) のパラメーターに対する影響が関与していることを明らかにするため、2 型糖尿病治療に対して、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬を継続する群と SGLT2 阻害薬に切り替える群に無作為に割り付け、ABPM における日中、夜間の収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、脈拍数 (PR) の変化を測定した。その結果、切替群では継続群と比較し有意に日中・夜間の SBP、日中 DBP、および夜間 PR の低下を認め、血圧日内変動も改善傾向を示した。SGLT2 阻害薬による体液量の至適化と交感神経系の賦活化の抑制がこれらの改善に影響している可能性が考えられた。

審査における質疑応答では、工藤正尊准教授より、学位論文タイトルに高血圧が含まれていない点、論文と表の切替群における dipper の人数が異なっている点、P47 の文章の齟齬に関して指摘があり、申請者は適切に修正すると返答した。また、切替群において血圧が低下しない頻度について質問があり、概ね血圧は低下していたと回答した。さらに HbA1c が切替群において上昇している原因について質問があり、観察期間が 8 週間と短期のため、治療薬の効果以外の要因も関与している可能性について回答があった。

次に平田匠准教授より、SGLT2 阻害薬の実際の効果を調査するために、DPP-4 阻害薬からの切り替えではなく、SGLT2 阻害薬を追加としなかった理由について質問があった。これに対し、研究実施当時の実臨床に即して研究デザインしたためであると返答があった。ま

た既報の一つである SACRA study と結果が異なる点について質問があり、糖尿病罹病期間、性別、降圧薬内服の有無などの違いが関与している可能性について返答があった。また PR 低下作用が、SGLT2 阻害薬のクラス効果であるかについての質問があり、これに対して、カナグルフロジン、エンパグリフロジンでは PR の低下が報告されておらず、ルセオグリフロジンでは夜間 PR 低下の報告が他にもあることから試験薬独自の作用である可能性が示唆されること、ただし DPP-4 阻害薬からの切り替えによる影響も除外できないと回答した。また試験対象から BMI 22kg/m²未満を除外した理由について質問があり、今回の検討では標準体重の患者がさらに減量することで研究中止に至る危険性が懸念されたためと回答があった。また ABPM の測定期間を 2 日間とした理由について質問があり、患者の苦痛や機器エラー等を回避するため 2 日としたと回答した。また論文中に、複数の不正確、不明確な記載に関して指摘があり、これに対して適切に修正する旨、返答があった。

最後に安斉俊久教授より、血圧 130/80mmHg では高血圧の診断には至らないと指摘があった。これについては糖尿病合併例での降圧目標が 130/80mmHg 未満とされているため、今回の研究では血圧 >130/80mmHg を対象とした旨の返答があった。併用薬についてインスリン使用頻度に有意差はないものの 2 群間で差が大きいことから、インスリン投与に関しての組み入れ基準について質問があり、インスリン投与量については特に規定していないが 2 型糖尿病に対象者を限定したと返答があった。また体液量の評価について質問があり、ヘマトクリット値には 2 群間で有意差はなく、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) については測定していないと回答した。また、介入前の DPP-4 阻害薬の種類、投与量、投与期間に差はなかったか質問があった。種類の群間差は認めなかったものの、投与量、投与期間については未調査であると返答があった。本研究では切替群における HbA1c の上昇があり、介入前の DPP-4 阻害薬の投与量・期間が影響している可能性があるとの指摘があった。また今後、交感神経系の評価を含めた研究の予定について質問があり、ホルター心電図における心電図 RR 間隔変動係数 (CV_{RR}) により交感神経系を評価する研究を検討していると返答があった。

本研究は、2 型糖尿病患者の心血管イベントの発症抑制には夜間血圧の評価が有用であることを示唆するものであり、今後の実臨床における治療法選択の一助となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。