



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
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
DOI	10.14943/doctoral.k14989
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/86030
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 2662
File Information	KAMEDA_Reina.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

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)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

亀 田 玲 奈

学 位 論 文

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)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

亀 田 玲 奈

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
1. 要旨	3
2. 略語表	6
3. 緒言	7
4. 方法	10
4.1. 試験薬.....	10
4.2. 自動行動下血圧測定/Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)	11
4.2.1. ABPM の精度と安全性	11
4.2.2. ABPM の解析方法	12
4.3. 対象	14
4.4. 研究プロトコール	14
4.5. 目標症例数の設定	18
4.6. 評価項目	18
4.7. 血液生化学分析	18
4.8. 統計学的解析.....	19
5. 結果	20

5.1. 患者背景	20
5.2. 夜間区間の SBP 平均値の変化	24
5.3. 夜間区間の DBP 平均値の変化	26
5.4. 日中区間の SBP・DBP 平均値の変化	28
5.5. 日中区間に対する夜間区間の血圧変動の有無	30
5.6. PR の変化	32
5.7. PP の変化	34
5.8. 診察時検査所見および臨床検査値の変化	36
5.9. 体重減少と血圧変動パターンの関連	38
5.10. 睡眠時無呼吸症候群の症例を除いた血圧日内変動	41
5.11. 有害事象	43
6. 考察	44
7. 結論	47
9. 利益相反	49
10. 引用文献	50

発表論文目録および学会発表目録

本研究は下記の論文として投稿した。

1. Kameda R, Nomoto H, Cho KY, Kawata S, Omori K, Takeuchi J, Nagai S, Kurihara Y, Aoki S, Nakamura A, Atsumi T, Miyoshi H. (2020)
Effects of switching from a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to luseogliflozin on nocturnal blood pressure in patients with type 2 diabetes: protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint parallel-group comparison study. *BMJ Open*, 2020; 10 (2) : e034883.
2. Hashimoto-Kameda R, Cho KY, Nomoto H, Nakamura A, Omori K, Nagai S, Edagawa S, Kawata S, Takeuchi J, Kameda H, Kurihara Y, Aoki s, Atsumi T, Miyoshi H, LUNA Study Investigators. (2021)
Lowering of blood pressure and pulse rate by switching from DPP-4 inhibitor to luseogliflozin in patients with type 2 diabetes complicated with hypertension: A multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison trial (LUNA study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 180: 109069.

本研究は下記の学会で発表した。

1. 亀田玲奈、曹圭龍、川田晋一郎、大森一乃、野本博司、亀田啓、竹内淳、永井聡、中村昭伸、栗原義夫、青木伸、渥美達也、三好秀明「DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切替は、高血圧症を合併する 2 型糖尿病患者の夜間血圧・脈拍を低下させる」第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会、オンライン開催、2021 年 5 月 20-22 日

2. Hashimoto-Kameda R, Cho KY, Nomoto H, Nakamura A, Omori K, Nagai S, Edagawa S, Kawata S, Takeuchi J, Kameda H, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. Lowering of blood pressure and pulse rate by switching from DPP-4 inhibitor to luseogliflozin in patients with type 2 diabetes complicated with hypertension: a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison trial (LUNA study) . The 81st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, online, Jun 25 - 29, 2021

3. Hashimoto-Kameda R, Cho KY, Nomoto H, Nakamura A, Omori K, Nagai S, Edagawa S, Kawata S, Takeuchi J, Kameda H, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. Lowering of blood pressure and pulse rate by switching from DPP-4 inhibitor to luseogliflozin in patients with type 2 diabetes complicated with hypertension: a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison trial (LUNA study) . 57th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes, online, Sep 27-Oct 10, 2021

1. 要旨

【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）ことが明らかになっているが、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についても、そのようなプラセボ対照の介入研究の副次的評価項目としてよく検討されており、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。

SGLT2阻害薬もDPP-4阻害薬も、経口血糖降下薬の中では比較的高薬価であり、薬剤の上乗せ追加は患者にとって金銭面の負担や服薬アドヒアランス悪化の原因となり得る。このような事から、脂質や血圧、尿酸など血糖降下作用以外のSGLT2阻害薬のメリットを期待して、DPP-4阻害薬からSGLT2阻害薬への切り替えが、SGLT2阻害薬発売以降はよく行われていた。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 週間後に行った。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 ± 22.4 mmHg、継続群 3.6 ± 10.7 mmHg、 $p=0.01$ ；日中血圧変化量；切替群 -4.4 ± 10.9 mmHg、継続群 3.7 ± 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 ± 5.5 mmHg、継続群 1.0 ± 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 ± 4.8 bpm、継続群 0.9 ± 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り替え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、近位尿細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 に改善する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 阻害薬により賦活化した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 阻害薬に切り替えたことで、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 阻害薬に切り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た。

2. 略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
ACE	angiotensin-converting enzyme
ALT	alanine aminotransferase
ARB	angiotensin-receptor blocker
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
Cr	Creatinine
CV _{RR}	coefficient of variation of R-R interval
DBP	diastolic blood pressure
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate
GLP-1	glucagon like peptide-1
HbA1c	glycated hemoglobin
HDL	high-density lipoprotein
LDL	low-density lipoprotein
LF/HF-RR	low frequency/high frequency ratio of R-R interval
NGSP	national glycohemoglobin standardization program
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PP	pulse pressure
PR	pulse rate
QOL	quality of life
SAS	sleep apnea syndrome
SBP	systolic blood pressure
SD	standard deviation
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2
SU	Sulfonylurea
α -GI	alpha-glucosidase inhibitor
γ GTP	γ -Glutamyl Trans Peptidase

3. 緒言

2 型糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性によるインスリン作用不足により糖、脂質、蛋白質を含むほぼすべての代謝系に異常を来す、全身性の疾患である。糖尿病合併症である細小血管・大血管の発症および進展は心血管イベントの発症リスクであり (Sarwar et al. 2010)、糖尿病患者の死因の大きな部分を占め、死に至らずとも QOL (quality of life) を大きく下げる可能性がある。なかでも高血圧症は 2 型糖尿病患者の 2 分の 1 以上に合併し、その有病率は非 2 型糖尿病患者の約 2 倍であり、2 型糖尿病患者における心血管死のリスク因子の一つである (Colosia et al. 2013; Lewington et al. 2002)。また、診察室血圧が至適範囲内であっても、血圧・脈拍の日内変動に異常を認めることがあることが自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)) 計により明らかとなった (Astrup et al. 2007; Bouhanick et al. 2008)。健常人において就寝中の夜間血圧は日中覚醒活動時に比較して 10%~20%低下する。この低下が 10%未満である non-dipper や、逆に夜間に血圧上昇を示す riser は、脳、心臓、腎臓等の臓器障害ならびに心血管死のリスクが高い (Hansen et al. 2011)。加えて夜間脈拍数の低下が日中に比べて少ない脈拍 non-dipper も、血圧 non-dipper とは独立して心血管イベントのリスクとなる (Palatini et al. 2011)。血圧・脈拍日内変動異常は、心不全や腎不全などの循環血液量の増加に加え、糖尿病による自律神経障害も一因とされている。

厳格な血糖コントロールがかえって心血管イベントや死亡率を増加させたという ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験の報告 (Miller et al. 2008) を契機に、糖尿病治療薬は低血糖や体重増加を来さない安全性がより求められるようになり、心血管イベントの抑制には血糖のみならず、血圧、脂質などの集約的治療がより重要であることが明らかになってきた (Gaede et al. 2003; Ueki et al. 2017)。

本邦でも 2014 年に使用開始となった SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を阻害することによって、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖依存的な血糖降下作用と体重減少作用を有する。また、インスリン非依存的な血糖降下作用のため低血糖リスクも極めて低い。更に、プラセボを対照においた、SGLT2 阻害薬の数々の心血管イベントアウトカム試験においては、プラセボ

に対して複合心血管イベントや心不全入院、心血管死を有意に抑制するという一貫した結果を示し、最もエビデンスを有する糖尿病治療薬として認識されている (Zinman et al. 2015; Neal et al. 2017)。また、通常治療に追加することで腎疾患の悪化が抑制され、臨床関連の腎イベント発生率も低下した (Wanner et al. 2016)。さらに顕性アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者における末期腎不全への移行の抑制作用、また非糖尿病の慢性腎臓病患者への腎保護効果も明らかとなった (Perkovic et al. 2019; Heerspink et al. 2020)。現時点で明らかとなっている機序として、ナトリウム利尿による血漿量の減少や、尿細管糸球体フィードバック機構を介した糸球体過剰濾過や糸球体高血圧の改善 (Cherney et al. 2014)、尿細管における栄養や虚血状態の改善 (Heerspink et al. 2020)、酸化ストレス軽減、抗炎症、抗線維化作用のほか、ケトン体増加、代謝状態の改善など、様々な要因が関与していると考えられている。

SGLT2 阻害薬による 24 時間血圧変化について、ABPM を用いて検討した報告はいくつかあるが、ほとんどが副次的評価項目においたものであり、またいずれもプラセボと比較した研究であり、(Tikkanen et al. 2015; Chilton et al. 2017)、他の糖尿病治療薬を対照においた介入研究の報告はない。また、(本研究開始時点において) 夜間収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) の変化を主要評価項目においた研究もない。

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は、血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制による血糖降下作用を示す経口血糖降下薬である。2009 年の本邦での使用当初から、体重増加や低血糖リスクが極めて低く、血糖依存的にしっかりとした血糖降下作用を有する初めての経口血糖降下薬として急速に広がっていき、糖尿病治療薬の処方を受けている日本人 2 型糖尿病患者の 7 割以上に使用されていると報告されている。しかし、プラセボを対照においた、DPP-4 阻害薬の数々の心血管イベントアウトカム試験においては、プラセボに対する非劣性は示せたものの優越性を示すことはできなかった (White et al. 2013; Scirica et al. 2013; Green et al. 2015; Rosenstock et al. 2019)。また DPP-4 阻害薬による血圧低下作用は認められていない (Mita et al. 2016; Zhang et al. 2016)。

このように両剤とも低血糖リスクが小さい、血糖降下作用を有する経口血糖降下薬であり、その使い分けや使用順などがよく議論されている。また、日本人糖尿病患者が最も使用している DPP-4 阻害薬を SGLT2 阻害薬に切り替えた際の影響についても興味をもたれているところであるが、切り替えによる血圧・脈拍及び血糖変動パターンを、24 時間測定可能な ABPM を用いて

検討した報告はこれまでにない。心腎血管イベントの発症・進展抑制を目指した糖尿病治療を考えるうえで重要であると考え、本研究を計画・実行した。

4. 方法

4.1. 試験薬

本研究の試験薬はルセフィ 2.5 mg 錠（一般名 ルセオグリフロジン水和物）である。本薬剤は 2014 年 5 月に処方箋医薬品として薬価収載された。製造および販売元は大正製薬株式会社である。報告されている有害事象については、国内臨床試験において、1262 例中 236 例（18.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿 38 例（3.0%）、低血糖症 40 例（3.2%）であった。臨床使用成績は以下が報告されている。食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者（299 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した [投与開始時 HbA1c $7.67 \pm 0.66\%$]。ルセオグリフロジンは投与開始初期より HbA1c を低下させ、52 週時における投与開始時からの HbA1c 変化量（平均値（両側 95%信頼区間））は - 0.5（- 0.6, - 0.4）%であった。

4.2. 自動行動下血圧測定/Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

4.2.1. ABPM の精度と安全性

ABPM は 1966 年に初めて実臨床で使用が開始された。従来の聴診法による血圧測定と比較し、測定者が不要で夜間睡眠中も血圧測定することが可能である。測定方法にはコトコフ音を自動的に判定して血圧を測定するマイクロホン法と、カフ圧の脈圧による圧振動を分析して血圧を測定するオシロメトリック法がある (Muntner et al. 2019)。

ABPM による血圧測定は直接法と比較して、1) 収縮期血圧を低めに拡張期血圧を高めに測定する、2) 測定時には上腕を安静に固定する必要がある、3) 得られるサンプル数が限られている、4) 昼間覚醒時血圧を低めに、夜間睡眠血圧を高めに測定する傾向があると報告されている。現在 ABPM 装置の精度検定は AAMI (The Association for the Advancement of Medical Instrumentation) と ANS (I The American National Standard Institute) との合同勧告である AAMI SP-10 standard、または BHS (The British Hypertension Society) の勧告、または ESH (The European Society of Hypertension) の勧告に準拠して行われている。ANSI/AAMI では聴診法との差とその標準偏差が 5 ± 8 mmHg 以内、BHS では 5 mmHg 以内が 80% ないし 60% 以上が適切とされており、本邦で発売承認されている携帯型自動血圧計はこれらの基準を満たす (24 時間血圧計の使用 (ABPM) 基準に関するガイドライン (2010 年改訂版))。

本研究で使用された携帯型自動血圧計 TM-2433 (株式会社エー・アンド・デイ) については、測定方法はオシロメトリック法、測定範囲は最高血圧: 60~280 mmHg、最低血圧: 40~160 mmHg、脈拍: 30~200 bpm、一日に得られるサンプル数は約 200 回、総重量は約 220 g である。測定精度に関しては ANSI/AAMI 基準を満たし、BHS 基準では評価 A/A grade である。

安全性に関しては、TM-243 は添付文書上で次の注意点が挙げられているが頻度は不明である。1) カフブラッドに使用している天然ゴムの接触によるアレルギー症状を起こすことがある。2) 乗り物を運転する場合には運転操作の障害となる、3) 携帯電話の使用によって誤作動を引き起こすおそれがある。

あるなどが挙げられた。安全対策として、カフと上腕の間に一枚布を挟み、カフと皮膚が直接触れないようにした。また ABPM 測定中は車の運転と長時間の携帯電話の使用は控えることとした。

4.2.2. ABPM の解析方法

TM-2433 には解析ソフト (Dr. Pro 3.0 TM-9503) が付属しており、これを用いてデータの収集を行った。回収されたデータはエクセル化されており、データマネジメント機関である株式会社 DOT ワールドに匿名化された状態で郵送され、同社にて行動記録表を元に夜間睡眠中と日中覚醒中に分類された。このデータを元に各種解析を行った。

安定した測定データを得るために装着直後 1 時間のデータは用いず、以後のデータを解析した。このため、対象患者には 1 回 25 時間の測定 (2 日間連続で行う場合は 49 時間) を依頼した。測定エラーの評価は日本循環器学会合同研究班による ABPM 基準に関するガイドラインに準じ、1) $70 \text{ mmHg} \leq$ 収縮期血圧 (systolic blood pressure、以下 SBP) $\leq 250 \text{ mmHg}$ 、2) $30 \text{ mmHg} \leq$ 拡張期血圧 (diastolic blood pressure、以下 DBP) $\leq 130 \text{ mmHg}$ 、3) $20 \text{ mmHg} \leq$ 脈圧 (pulse pressure、以下 PP) $\leq 160 \text{ mmHg}$ 、の 3 点を 1 つでも満たさない測定値は除外した (24 時間血圧計の使用 (ABPM) 基準に関するガイドライン (2010 年改訂版))。また、連続した測定において前後の値よりも SBP または DBP が 20 mmHg 以上一度に変化し、その後直ちに変化前の値近くに戻った場合には、計測の外れ値として除外した。

血圧変動に関しては、夜間区間の血圧変化量を $100 \times [1 - (\text{夜間 SBP}) / (\text{日中 SBP})]$ にて算出し、正常型である **dipper** (夜間区間の血圧が日中区間に比較して、10%以上低下する) と、異常値である **non-dipper** (夜間区間の血圧低下が 10%未満)、**riser** (夜間区間に血圧上昇を示す) に分類した。

また、得られたデータの SBP と DBP の差より PP を算出した。

(A)



(B)



図 1.

本研究で使した TM-2433 (A) と著者による装着イメージ (B)

4.3. 対象

5 つの医療機関（北海道大学病院、青木内科クリニック、NTT 東日本札幌病院、糖友会栗原内科、さっぽろ糖尿病・甲状腺クリニック）に通院中の 2 型糖尿病患者を対象とした。選択基準は同意取得時において年齢が 20 歳以上 85 歳未満かつ HbA1c 6.0%以上 9.0%未満、DPP-4 阻害薬（週 1 回製剤を除く）を 4 週以上内服し、同意取得時またはそれ以前に高血圧症と診断されている者とした。除外基準は、1) SGLT2 阻害薬を既に内服中である、2) ルセオグリフロジンの成分に対し過敏症の既往歴がある、3) 糖尿病網膜症の状態が安定していない、4) 重篤な肝疾患、腎疾患を合併している、5) 妊婦又は妊娠している可能性のある、6) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、7) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷がある、8) インスリン分泌が著しく低下している、9) BMI 22 kg/m² 未満、10) eGFR 30 ml/min/1.73m² 未満、11) 食事療法を遵守できない、12) 深夜勤務や時間変動制勤務など、生活リズムが不規則である、13) 研究担当医師が不相当と判断した者とした。

4.4. 研究プロトコール

本研究は多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較研究である。開始日（0 週）、終了日（8 週）と設定し、終了日については開始日から 12 週までを許容範囲とした。各受診日については観察開始前を Visit1、開始日を Visit2、終了日を Visit3 と定義した。研究に同意した症例から ABPM データ、空腹時血液尿検査、基本情報（年齢、性別、身長、体重、糖尿病の罹病期間、治療法、併存疾患、内服薬、病歴）を収集した。

観察開始前に同意取得および患者登録を行い、次回外来（0 週）までに、もしくは 0 週外来時に医師主導臨床試験向け web システム（CAC クロア社製）にて割り付けを行った。動的割付（最小化法）を用い、割り付け因子は年齢（中央値 65 歳）、BMI（同 25 kg/m²）、HbA1c（同 7.5%）とした。ABPM 機器と行動記録表を対象患者に配布し、対象患者は 0 週までに第 1 回目の 24 時間血圧測定を計 2 日（連続でなくてもよい）行い、行動記録表を記載した。行動記録表には起床時間、就寝時間、食事・内服時間、夜間の排尿回数が記録された。観察開始日（0 週）に空腹時採血・採尿を行い、ABPM を回収し、医療スタッフが第 1 回目のデータをインターネットに接続されていないパーソナル

コンピューターに保存した。再度 ABPM を対象患者に渡し、割り付けに従って DPP-4 阻害薬を継続する群（以下、継続群）と SGLT2 阻害薬に切り替えられる群（以下、切替群）に分け観察を開始した。切替群においてはルセオグリフロジン、継続群においては DPP-4 阻害薬が処方された。継続群においてはこれまでの DPP-4 阻害薬が残余している場合があり、その場合の処方は必須ではない。以降は通常通りの通院加療を継続し、割り付けにより 4 週～8(+4) 週後に第 2 回目の携帯型自動血圧計 2 日（連続した日でなくて良い）が施行され、行動記録表が記載された。観察終了日（8(+4) 週後）の外來受診時に ABPM を回収し、空腹時採血尿検査を行い、試験終了とした。

また、試験薬、併用薬についての中止や減量については以下のように規定した。期間中の DPP-4 阻害薬および試験薬であるルセオグリフロジン 2.5mg/day は用量の変更は原則行わず、いずれの群でも食事療法・運動療法の励行によって、HbA1c 6.0%未満（併用薬剤による低血糖のリスクがある場合には 7.0%未満）を目標とし、研究期間中に低血糖の頻度が増加する可能性がある場合には研究担当医師の判断で試験薬の減量・中止を行うなど適切に対応することとした。試験薬以外の評価項目に影響を及ぼす可能性のある血圧、糖尿病、脂質異常症に対する治療薬については原則、用法・用量も含めて変更しないこととしたが、SU 薬については日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会の推奨する「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」（日本糖尿病学会、SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会）に基づき、SGLT2 阻害薬投与開始時に担当医師判断により減量もしくは中止を可とした。インスリンについても同 Recommendation に基づき適宜減量は可能とした。研究期間中に低血糖または低血糖を疑う症状の頻度、過降圧または過降圧を疑う症状の頻度が増加する可能性がある場合には、研究担当医師の判断で糖尿病治療薬や降圧薬などの治療薬の減量・中止を行うなど適切に対応することとした。降圧薬変更例については主要評価項目の評価に大きく影響を与えるため逸脱と判断し、研究対象者から削除することとした。

当初本研究は自主臨床研究として北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認（研究課題番号：017-0227。2018年3月5日承認）を受け、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）臨床試験登録システム（UMIN Clinical Trials Registry（UMIN-CTR））に登録（登録番号：UMIN000031451）、開始された。その後臨床研究法の経過措置終了に伴い、製薬企業等からの資金提供を受けた医薬品等の臨床研究に該当するため、特定臨床研究へ移行した（Japan Registry of Clinical Trials（jRCT）、登録番号：jRCTs011180019）。国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会の承認（研究課題番号：認 018-032。2019

年 2 月 7 日承認)のもと、「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月修正)」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (2015 年 4 月 1 日施行)」「臨床研究法 (2017 年法律第 16 号)」、「臨床研究法施行規則 (2018 年厚生労働省令第 17 号)」ならびに関連通知を遵守して実施された。

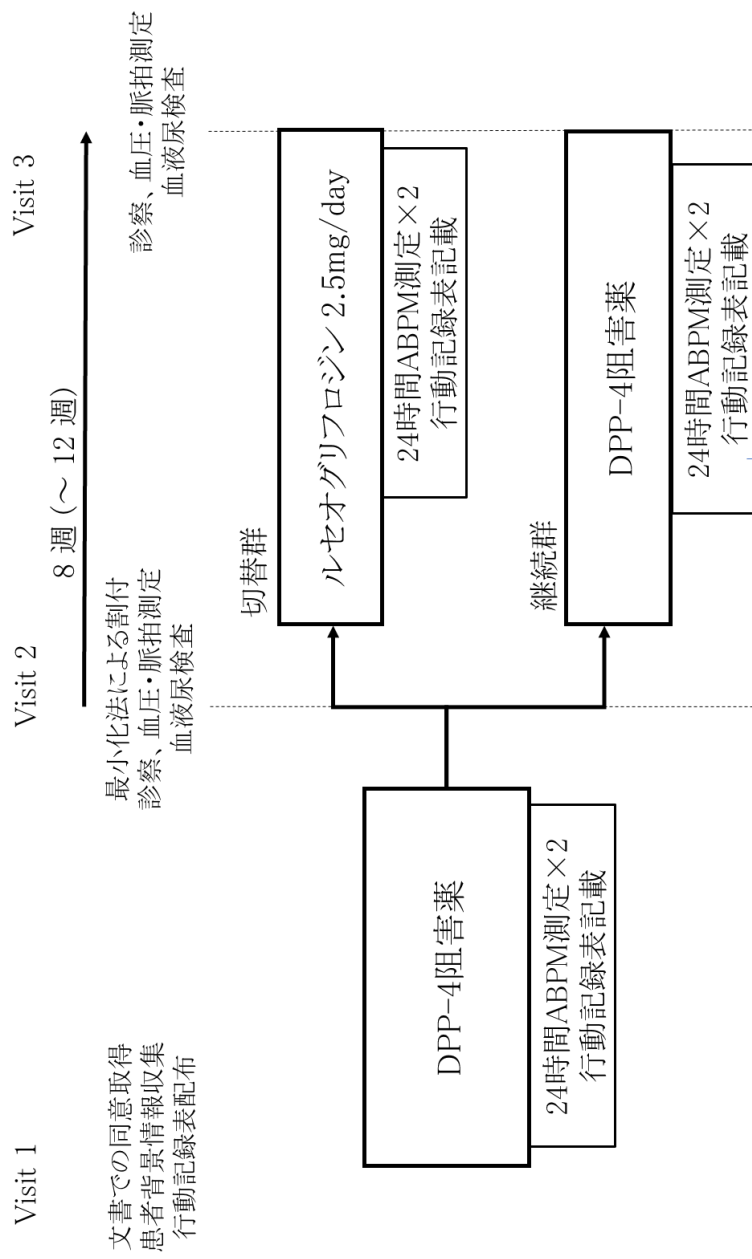


図 2.
研究プロトコール

4.5. 目標症例数の設定

目標症例数は各群 30 例、合計 60 例とした。設定根拠として、少数の先行発表 (Shirabe et al. 2017) から、DPP-4 阻害薬に対するルセオグリフロジン 2.5 mg/日の夜間区間血圧低下の差を 10.7 mmHg、標準偏差を 11.3 mmHg と仮定し、対応のない t 検定による群間比較を行った。検出力 90%、両側有意水準 5% の下では 1 群 25 例が必要であり、脱落例を 5 人と考慮すると 1 群 30 例、両群合計で 60 例を目標症例数とした。

4.6. 評価項目

本研究の主要評価項目は夜間区間の SBP 平均値の変化である。なお「夜間区間」と「日中区間」については、行動記録表から得られた起床時刻と就寝時刻から規定した。具体的には行動記録表から得られた起床時刻から就寝時刻までを日中区間、就寝時刻から翌日の起床時刻までを夜間区間と定義した。副次的評価項目は、1) 夜間区間の DBP 平均値の変化、2) 日中区間の SBP・DBP 平均値の変化、3) 日中区間に対する夜間区間の血圧変動の有無、血圧変動に関しては正常型である *dipper* と、異常値である *non-dipper*、*riser* に分類した。その他 4) PR の変化、5) 検査値の変化について検討した。

4.7. 血液生化学分析

本研究では、尿検査 (蛋白 (定性)、糖、ケトン体、尿中アルブミン/クレアチニン)、および空腹時採血にて血糖、HbA1c、C ペプチド、BUN、Cr、eGFR、尿酸、AST、ALT、 γ GTP、Na、Cl、K、Ca、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロールを測定するため、一晩絶食後の朝安静時に中間尿より尿サンプルを、および座位静脈穿刺により血液サンプルを採取した。保険請求上、脂質を同時に 4 項目採取できない場合には、LDL コレステロールは Friedewald の計算式を用いて算出してもよいこととした。また、これらの採尿、採血項目は標準的な技術を用いて測定した。
Friedewald 計算式：LDL コレステロール = 総コレステロール - HDL コレステロール - 中性脂肪/5 (Friedewald et al. 1972)。

4.8. 統計学的解析

結果は平均±標準偏差 (standard deviation[SD]) あるいは中央値 (25-75% 点) として示した。背景因子は開始前のデータを対象とした。群内における観察開始前 (0 週) と終了時 (8 (+4) 週) の比較は対応のある t 検定または Wilcoxon signed-rank 検定を用いて評価した。介入前後の群間比較については観察開始時から終了時の平均変化量を Welch's T 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。服薬の有無などのカテゴリ変数については χ^2 検定または Fisher's exact 検定を用いて評価した。主要評価項目および副次評価項目に関するデータの解析は、full analysis set (FAS) に基づいて行った。観察開始前と終了前の 2 回の 24 時間 ABPM 測定が行われなかった者および観察途中で降圧薬が追加されたものは解析から除外した。携帯型自動血圧測定によって得られた血圧・脈拍の評価については、0 週 (Visit 2) 以前 (①②) と 4 週以降 8 (~12) 週 (③④) で施行したそれぞれ 2 回の平均値を用いた。連続変数の適切な統計的検定としては、正規性に関する Kolmogorov-Smirnov 検定を用いた。各群内の結果は、対応のある t 検定を用いて比較した。各群間の比較については①②から③④の平均変化量を Welch's T 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。検定は両側検定を行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意であるとした。データは、JMP Pro version 14.1.1 ソフトウェア (SAS Institute、Cary、NC、USA) を用いて解析した。

5. 結果

5.1. 患者背景

研究開始後 68 例が組み入れられた。第 1 症例の組み入れは 2018 年 8 月 7 日、最終症例の観察終了は 2020 年 7 月 6 日であった。56 例が解析対象者であった。1 例が観察開始前に同意撤回した。継続群では脱落は 7 例、この中で 1 例は研究実施期間中の有症状（ABPM 装着前から認めていた肩の痛み）、2 例が開始後の同意撤回、1 例が観察期間中に高血圧治療薬の追加、3 例が ABPM 機器のエラーのため脱落した。切替群では脱落は 4 例で、このうち 1 例が研究実施期間中の有症状（ABPM による血圧測定時の疼痛とそれによる不眠）、2 例が同意撤回、1 例が ABPM のエラーのため脱落した（図 3）。

年齢、BMI、男女比、糖尿病罹病期間などの患者背景に群間差はなく（表 1）、また研究開始前の DPP-4 阻害薬の種類や降圧薬の使用率と種類は両群で差はなかった（表 2）。

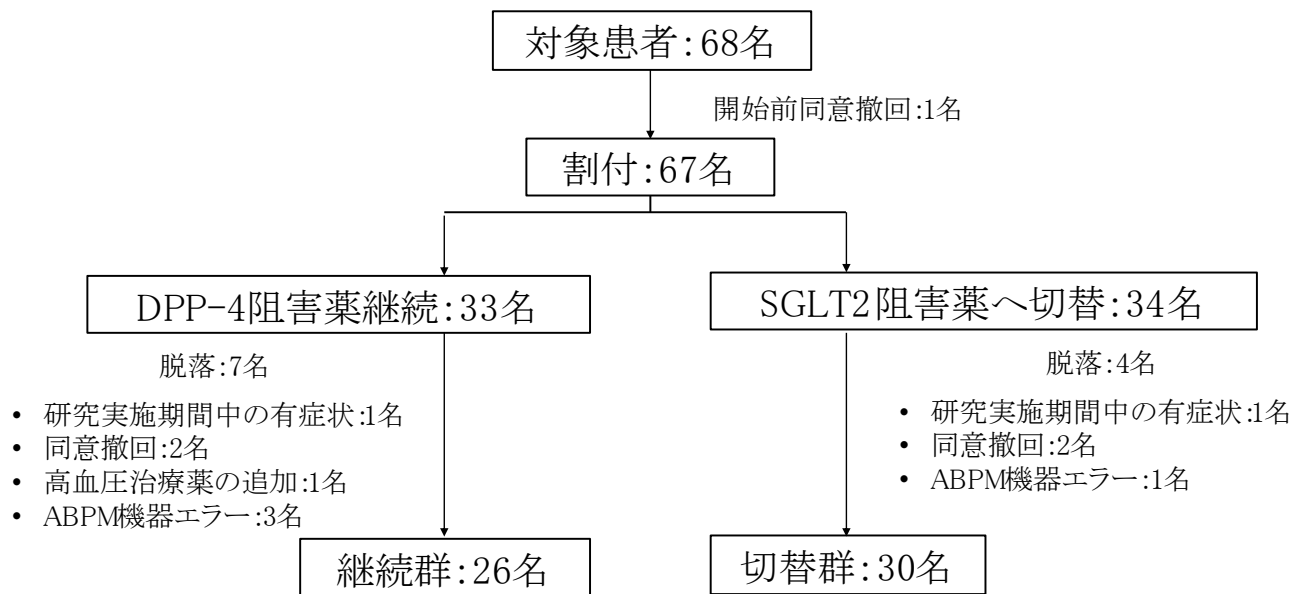


図 3.

研究フローチャート

継続群と切替群に無作為割り付けが実施され、8 (+4) 週後の各治療継続後に解析を実施した。

表 1. 患者背景

	継続群 (n=26)	切替群 (n=30)	P 値
年齢 (歳)	68.3 ± 8.1	69.6 ± 9.0	0.59
男性	20 (76.9)	19 (63.3)	0.27
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 2.9	26.3 ± 3.9	0.29
糖尿病罹病期間			0.36
5 年未満	5 (19.2)	6 (20.0)	
5 年以上 10 年未満	4 (15.4)	5 (16.7)	
10 年以上 15 年未満	6 (23.1)	5 (16.7)	
15 年以上	11 (42.3)	14 (46.7)	
喫煙歴			0.05
現喫煙者	10 (38.5)	4 (13.3)	
元喫煙者	11 (42.3)	13 (43.3)	
飲酒歴	12 (46.2)	8 (26.7)	0.13
糖尿病網膜症	6 (23.1)	11 (36.7)	0.27
糖尿病性腎症	13 (50.0)	12 (40.0)	0.45
微量アルブミン尿	9 (34.6)	9 (30.0)	
顕性アルブミン尿	4 (15.4)	3 (10.0)	
動脈硬化性血管病変	4 (15.4)	5 (17.2)	1.00
脂質異常症	21 (80.8)	22 (73.3)	0.51
脂肪肝	4 (15.4)	5 (16.1)	1.00
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	2 (6.7)	0.49

データの結果値は平均±SD または人数 (%) で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数 (%) である。2 群の患者背景因子を対応のない t 検定、 χ^2 乗検定、または Fisher's exact 検定を用いて評価した。

表 2. 対象患者の内服薬

	継続群 (n=26)	切替群 (n=30)	P 値
糖尿病治療薬			
DPP-4 阻害薬			0.92
ビルダグリプチン	9 (34.2)	6 (20.0)	
テネグリプチン	6 (23.1)	7 (23.3)	
シタグリプチン	4 (15.4)	7 (23.3)	
リナグリプチン	3 (11.5)	4 (13.3)	
アログリプチン	2 (7.7)	3 (10.0)	
アナグリプチン	2 (7.7)	2 (6.7)	
サキサグリプチン	0 (0.0)	1 (3.3)	
そのほかの糖尿病治療薬			
ビグアナイド	21 (80.8)	18 (60.0)	0.09
SU 薬	4 (15.4)	5 (16.7)	0.90
グリニド	3 (11.5)	7 (23.3)	0.31
α -GI	2 (7.7)	8 (26.7)	0.09
ピオグリタゾン	1 (3.9)	2 (6.7)	1.00
インスリン	1 (3.9)	5 (16.7)	0.20
高血圧治療薬			
ACE 阻害薬/ARB	17 (65.4)	21 (70.0)	0.71
Ca ブロッカー	16 (61.5)	16 (53.3)	0.54
β ブロッカー	1 (3.9)	4 (13.3)	0.36
利尿薬	3 (11.5)	4 (13.3)	1.00
そのほかの併用薬			
スタチン	16 (61.5)	19 (63.3)	0.89
フィブラート	4 (15.4)	1 (3.3)	0.17
エゼチミブ	3 (11.5)	3 (10.0)	1.00
高尿酸血症治療薬	1 (3.9)	4 (13.3)	0.36

データの結果値は人数 (%) で示し、 χ^2 乗検定、または Fisher's exact 検定を用いて評価した。

5.2. 夜間区間の SBP 平均値の変化

介入前の夜間 SBP 平均値は継続群 128.1 ± 10.5 mmHg、切替群 132.2 ± 19.6 mmHg と両群間に有意な差は認めなかったが、主要評価項目である変化量については継続群 3.6 ± 10.7 mmHg、切替群 -4.0 ± 11.4 mmHg と切替群は継続群と比較し有意な低下を認めた ($p < 0.01$ 、図 4、表 4)。

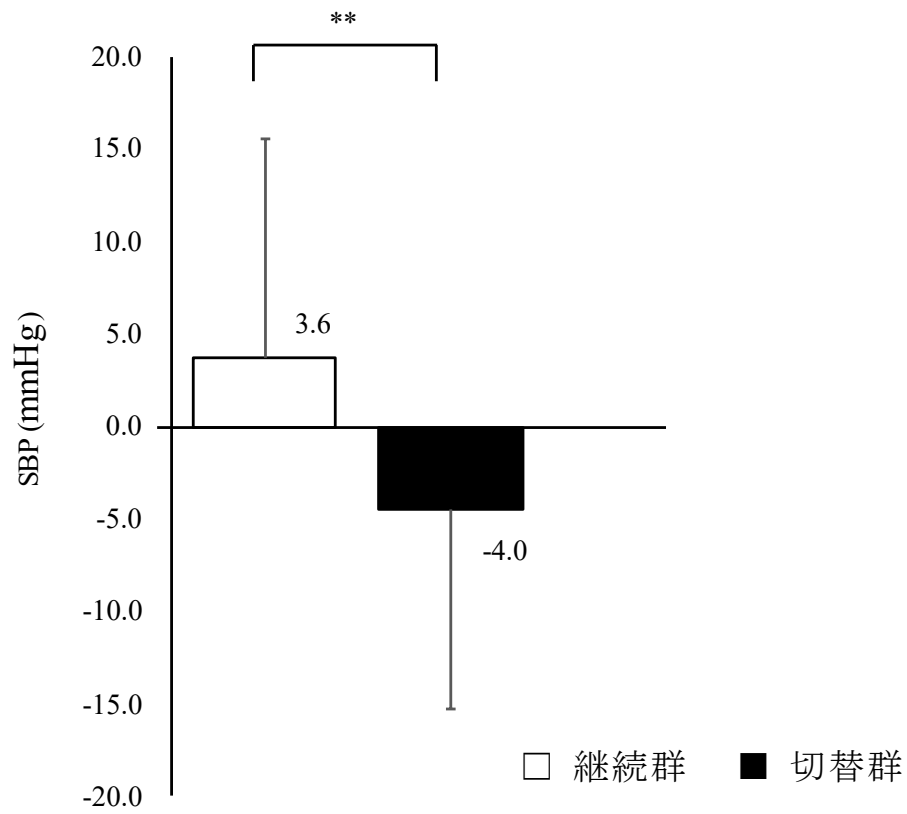


図 4.

2 群における夜間 SBP の変化量の比較

**P<0.01、研究開始時から終了時までの血圧変化量（対応のない t 検定）

5.3. 夜間区間の DBP 平均値の変化

継続群では夜間区間の平均 DBP は介入前 71.0 ± 6.7 mmHg、変化量 0.8 ± 5.7 mmHg、切替群では介入前 71.6 ± 9.3 mmHg、変化量 -2.2 ± 6.1 mmHg であった。介入前に有意差は認めず、変化量は切替群が低下傾向を示したものの、2 群間で有意差は認めなかった ($p=0.06$ 、図 5、表 4)。

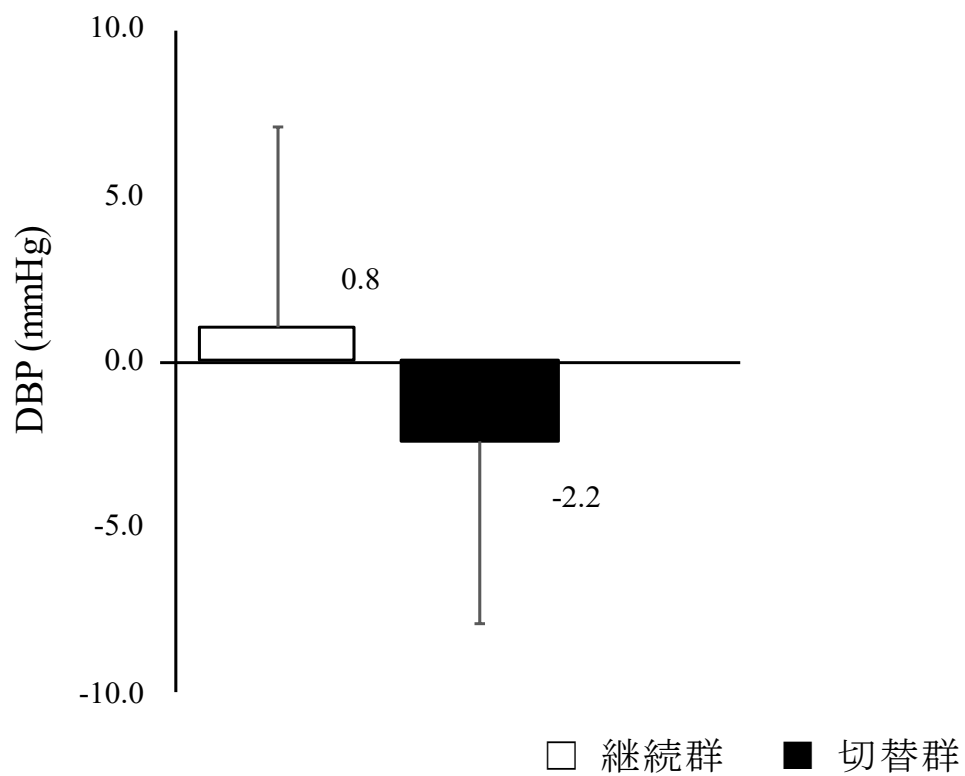


図 5.
2 群における夜間 DBP の変化量の比較

5.4. 日中区間の SBP・DBP 平均値の変化

日中区間の平均 SBP は継続群で介入前 144.9 ± 11.1 mmHg、変化量 3.7 ± 11.9 mmHg で、切替群では介入前 146.5 ± 17.5 mmHg、変化量 -4.4 ± 10.9 mmHg であり、切替群は継続群と比較し有意に日中区域の SBP の低下を認めた ($p < 0.01$ 、図 6、表 4)。

また、平均 DBP は継続群で介入前 80.6 ± 9.8 mmHg、変化量 1.0 ± 6.1 mmHg で、切替群では介入前 80.6 ± 10.8 mmHg、変化量 -2.4 ± 5.5 mmHg であり、切替群は継続群と比較し有意に日中区域の DBP の低下を認めた ($p = 0.03$ 、図 6、表 4)。

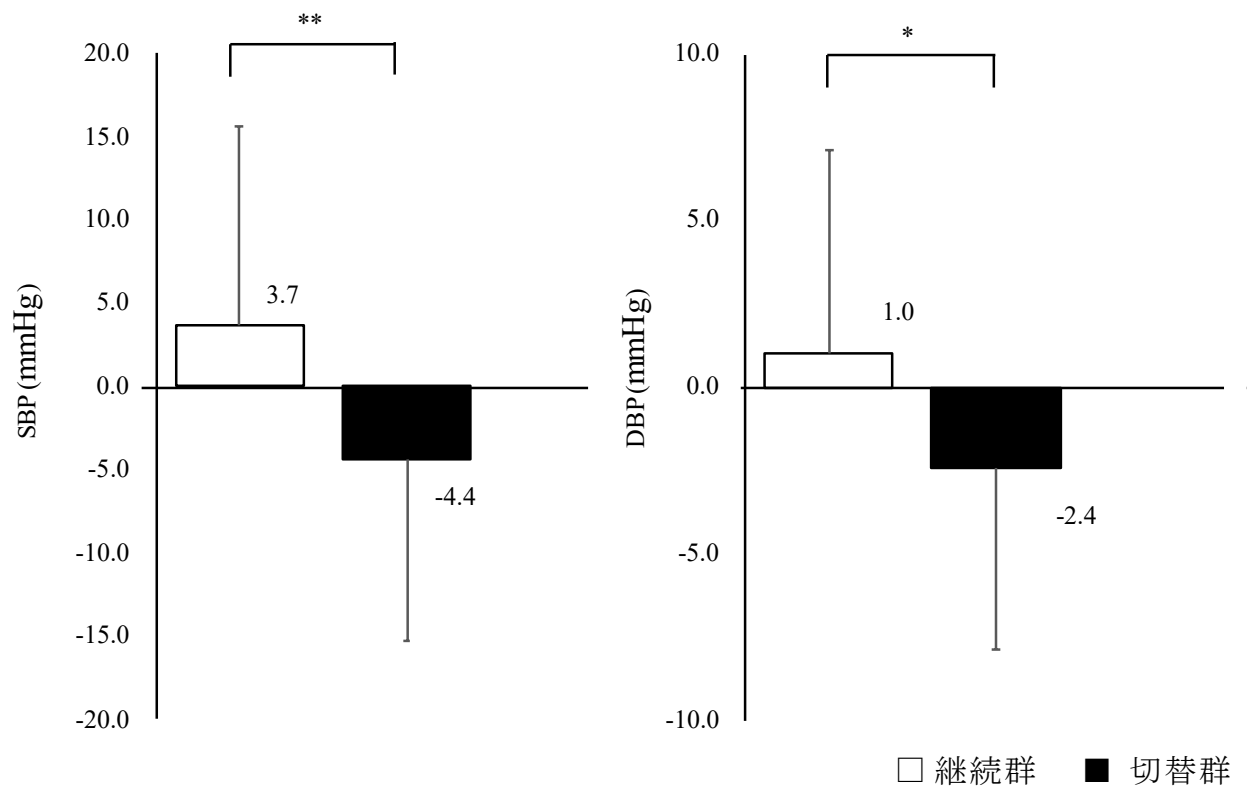


図 6.

2群における日中 SBP, DBP の変化量の比較

**P<0.01、研究開始時から終了時までの血圧変化量、*P<0.05、研究開始時から終了時までの血圧変化量（対応のない t 検定）

5.5. 日中区間に対する夜間区間の血圧変動の有無

継続群では介入前 dipper 20 名、non-dipper 3 名、riser 3 名、介入後 dipper 17 名、non-dipper 6 名、riser 3 名と有意な変化はなかった。切替群では介入前 dipper 13 名、non-dipper 25 名、riser 2 名から、介入後 dipper 19 名、non-dipper 7 名、riser 4 名と、non-dipper の減少を認め ($p<0.05$)、血圧変動の有意な改善を認めた (表 3)。

表 3. 血圧変動パターンとその変化

	継続群(n=26)			切替群(n=30)		
	介入前	介入後	変化量	介入前	介入後	変化量
dipper	20(76.9)	17(65.4)	-3(-11.5)	13 (43.3)	19 (63.3)	6 (20.0)
non-dipper	3(11.5)	6(23.1)	3(11.5)	15 (50.0)	7 (23.3)	-8 (-26.6)
riser	3(11.5)	3(11.5)	0	2 (6.7)	4 (13.3)	2 (6.6)

データは人数 (%) で示した。

5.6. PR の変化

PR の変化については切替群で夜間区間の平均 PR が介入前 63.7 ± 7.3 bpm、介入後 61.7 ± 7.8 bpm と有意な低下を認め ($p < 0.05$)、また継続群と比較し有意な低下を認めた ($p = 0.03$)。継続群では介入前後で有意な変化は認めなかった (図 7、表 4)。また、日中区間の PR は継続群、切替群ともに有意な変化はなく、群間差もなかった。

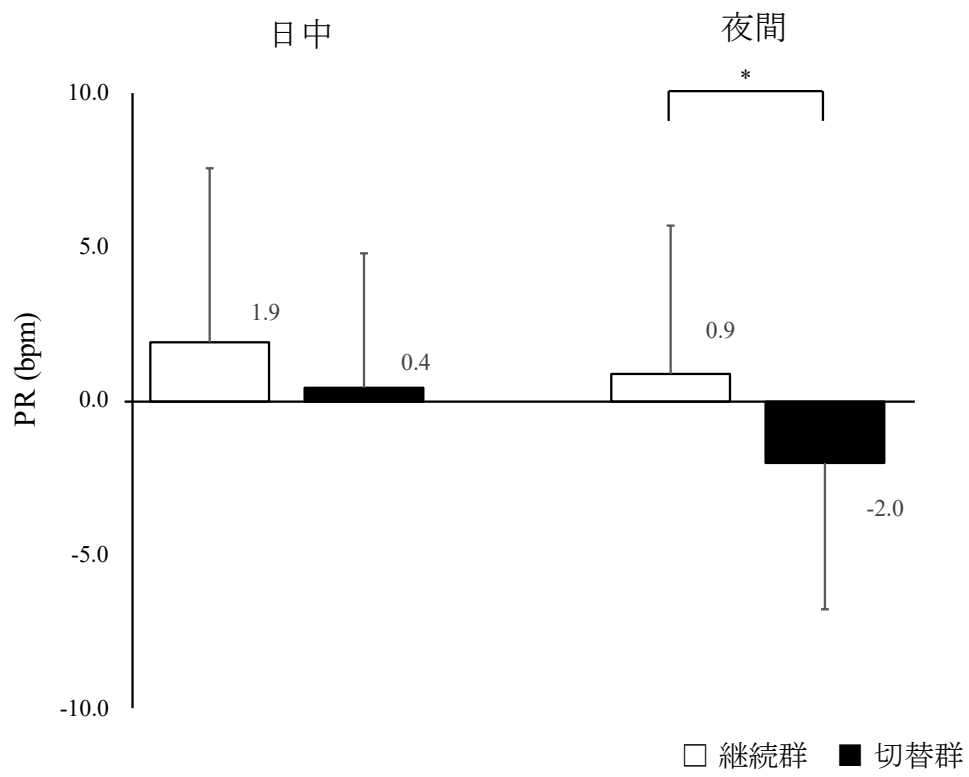


図 7.
 2 群における日中と夜間の脈拍数の変化量の比較
 *P<0.05、研究開始時から終了時までの血圧変化量（対応のない t 検定）

5.7. PP の変化

日中の平均 PP は切替群で介入前 65.8 ± 12.0 mmHg、変化量は -2.0 ± 6.7 mmHg、継続群では介入前 64.3 ± 10.2 mmHg、変化量は 2.7 ± 6.9 mmHg と切替群は継続群と比較し有意に日中区間の PP の低下を認めた ($p=0.01$)。

夜間の平均 PP は切替群で介入前 60.6 ± 13.9 mmHg、変化量は -2.8 ± 7.3 mmHg、継続群では介入前 57.2 ± 10.8 mmHg、変化量は 2.7 ± 6.9 mmHg と切替群は継続群と比較し有意に夜間区域の PP の低下を認めた ($p=0.02$ 、表 4)。

	継続群			交替群			P 値
	開始時	終了時	変化	開始時	終了時	変化	
SBP (mmHg)							
日中	144.9 ± 11.1	148.6 ± 14.3	3.7 ± 11.9	146.5 ± 17.5	142.0 ± 13.3	-4.4 ± 10.9	<0.01
夜間	128.1 ± 10.5	131.7 ± 13.5	3.6 ± 10.7	132.2 ± 19.6	128.2 ± 18.3	-4.0 ± 11.4	<0.01
DBP (mmHg)							
日中	80.6 ± 9.8	81.6 ± 9.1	1.0 ± 6.1	80.6 ± 10.8	78.2 ± 8.3	-2.4 ± 5.5	0.03
夜間	71.0 ± 6.7	71.8 ± 6.9	0.8 ± 5.7	71.6 ± 9.3	69.4 ± 7.6	-2.2 ± 6.1	0.06
PP (mmHg)							
日中	64.3 ± 10.2	67.0 ± 11.3	2.7 ± 6.9	65.8 ± 12.0	63.8 ± 11.0	-2.0 ± 6.7	0.01
夜間	57.2 ± 10.8	60.0 ± 11.9	2.8 ± 6.8	60.6 ± 13.9	58.7 ± 13.6	-2.8 ± 7.3	0.02
PR (bpm)							
日中	74.8 ± 8.2	76.8 ± 9.7	1.9 ± 5.7	72.1 ± 7.7	72.4 ± 7.4	0.4 ± 4.4	0.30
夜間	67.1 ± 8.1	68.0 ± 9.7	0.9 ± 4.8	63.7 ± 7.3	61.7 ± 7.8 *	-2.0 ± 4.8	0.03

表 4. 2 群間での日中および夜間の ABPM 計測値

P 値:2 群間における研究開始時から終了時までの平均変化量についての群間比較

(Welch's *t*-test または Mann-Whitney U-test)

**P*<0.05, それぞれの群での研究開始時と終了時の群内比較 (対応のある *t* 検定)

5.8. 診察時検査所見および臨床検査値の変化

試験開始前後で切替群では体重、腹囲、診察室での SBP、DBP、PR が有意に低下していたが、継続群との群間差は認めなかった。臨床検査値では、 γ GTP および尿酸が有意に低下し、HbA1c、Na が有意に増加していたが、継続群との群間差は認めなかった。その他の検査値については、試験期間中、両群ともに変化は認められなかった（表 5）。

表 5. 研究開始前後の診察時検査所見および臨床検査値

	切替群		継続群		P値
	介入前	介入後	介入前	介入後	
体重 (kg)	68.7 ± 13.3	67.5 ± 13.2 **	68.3 ± 11.5	68.3 ± 11.8	0.58
腹囲 (cm)	93.1 ± 8.9	91.5 ± 8.6 **	92.0 ± 8.4	92.2 ± 8.7	0.6
収縮期血圧 (mmHg)	137.9 ± 2.8	132.7 ± 11.4 *	138.5 ± 15.3	138.1 ± 14.9	0.96
拡張期血圧 (mmHg)	79.4 ± 10.6	74.8 ± 10.9 **	79.1 ± 9.8	77.7 ± 9.9	1
脈拍数 (bpm)	79.8 ± 12.1	75.5 ± 11.2 *	79.9 ± 11.1	79.6 ± 14.0	0.71
空腹時血糖 (mg/dL)	137.1 ± 28.5	136.9 ± 28.0	131.5 ± 21.8	132.9 ± 20.0	0.37
HbA1c (%)	6.8 ± 0.4	7.2 ± 0.5 *	6.7 ± 0.5	6.7 ± 0.5	0.09
C-ペプチド (ng/mL)	2.0 ± 1.1	2.0 ± 1.4	2.1 ± 0.8	1.9 ± 0.4	0.19
総コレステロール (mg/dL)	172.4 ± 28.7	171.6 ± 27.8	163.0 ± 29.1	160.9 ± 30.4	0.17
LDL-コレステロール(mg/dL)	93.0 ± 21.6	80.4 ± 20.6	86.2 ± 24.8	83.8 ± 25.8	0.26
HDL-コレステロール(mg/dL)	59.6 ± 14.1	62.6 ± 15.2	55.5 ± 2.9	55.6 ± 12.9	0.09
中性脂肪 (mg/dl)	104.7 ± 52.1	98.7 ± 59.5	110.7 ± 50.5	106.1 ± 41.0	0.51
Cr (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.12
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	66.3 ± 15.1	66.1 ± 18.6	69.7 ± 17.2	71.7 ± 19.2	0.71
尿酸 (mg/dL)	5.5 ± 1.2	4.8 ± 1.1 **	5.6 ± 1.2	5.4 ± 1.0	0.19
AST (IU/L)	24.0 ± 10.0	21.7 ± 7.1	25.7 ± 8.6	25.4 ± 6.8	0.76
ALT (IU/L)	25.8 ± 16.7	21.0 ± 9.6	26.4 ± 12.5	25.9 ± 12.9	0.48
γ-GTP (IU/L)	25.5 (18.5-50.5)	24.0 (13.5-36.5) *	32.5 (20.5-58.3)	34.0 (18.5-45.5)	0.37
Na (mEq/L)	139.7 ± 2.9	140.6 ± 2.3 *	141.0 ± 1.7	141.2 ± 2.0	0.93
K (mEq/L)	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.52
Cl (mEq/L)	3.2 ± 0.6	104.6 ± 2.3	105.3 ± 2.3	105.6 ± 1.8	0.28
Ca (mg/dL)	9.4 ± 0.4	9.4 ± 0.5	9.3 ± 0.3	9.4 ± 0.5	0.51
尿中アルブミン/Cr(mg/gCr)	16.9 (7.0-116.0)	27.8 (10.2-91.0)	31.3 (6.3-198.6)	20.6 (7.3-90.0)	0.18

検査結果値は平均±SD または中央値（四分位）で示した。

C ペプチドの検討人数は 41 名（継続群 19 名、切替群 22 名）である。

P 値: 開始時から終了時の平均変化量についての群間比較（Welch's T 検定または Mann-Whitney U 検定）

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 開始時と終了時の群内比較（対応のある t 検定または Wilcoxon signed-rank 検定）

5.9. 体重減少と血圧変動パターンの関連

論文投稿の際に本研究における血圧変動パターンの改善は、切替群における体重減少効果が影響しているのではないと指摘を受けた。このため、切替群における血圧変動改善群（non-dipper または riser から dipper へ変化）とそれ以外の非改善群の体重変化を比較したところ、両群間に有意な差はなかった（Wilcoxon 順位和検定で $p=0.23$ ）。同様に、体重の変化と夜間の SBP、DBP、PR の変化との間にも有意な関連は認めなかった。（図 8、表 6）

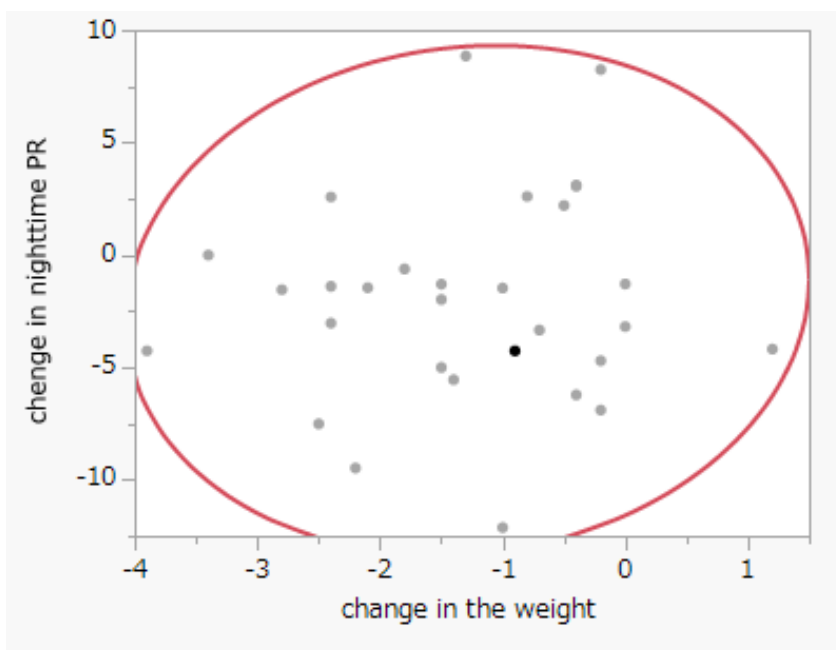
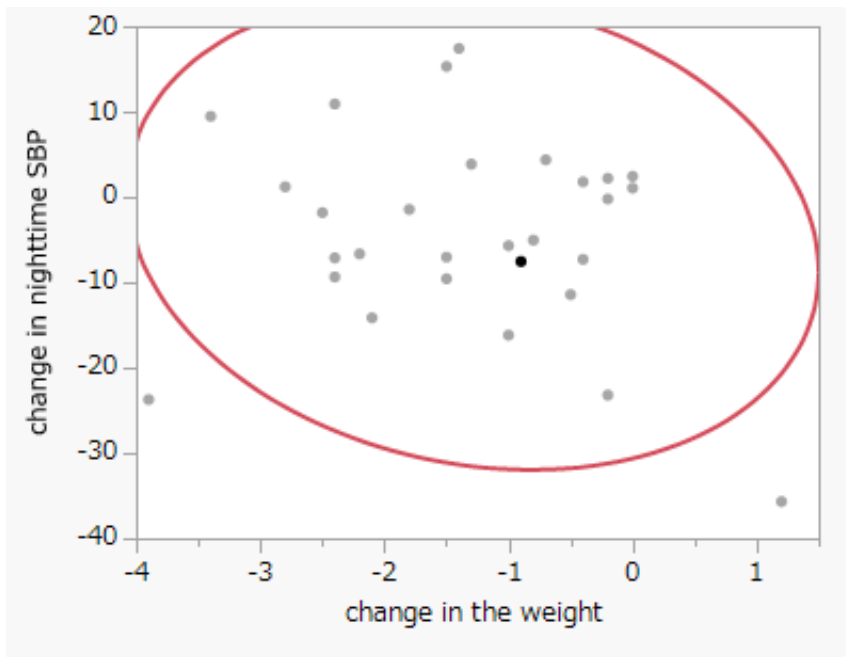


図 8. 体重変化と夜間 SBP、PR との相関

表 6. 体重変化と夜間 SBP、DBP、PR との相関

	相関係数	P 値
夜間 SBP	-0.17	0.37
夜間 DBP	-0.09	0.62
夜間 PR	0.08	0.66

5.10. 睡眠時無呼吸症候群の症例を除いた血圧日内変動

論文投稿の際に本研究は睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome、以下 SAS）の影響を受けているのではないかとの指摘を受けた。聞き取りを行ったところ、2 例（いずれも切替群）が以前に SAS と診断されており、いずれも Continuous Positive Airway Pressure（CPAP）にて 5 年以上治療を行っていた。1 例は介入により血圧変動は変化しなかったが、もう一例は non dipper から dipper への改善を認めた。

この 2 例を除いて、血圧変動改善群（non-dipper または riser から dipper へ変化）とそれ以外の非改善群における患者背景と ABPM のそれぞれのパラメータ（SBP、DBP、PP、PR）の変化量を比較した（表 7）。SAS 例を除いた血圧変動改善群の夜間睡眠中の SBP の平均変化量は -17.0 ± 13.4 mmHg、非改善群では -0.8 ± 8.3 mmHg であり、血圧変動改善群は非改善群と比較し有意な夜間血圧の低下を認めた。

表 7. SAS 症例を除いた切替群における患者背景と ABPM 変化量

	改善群 (n= 6)	非改善群 (n=24)	<i>P</i>
年齢 (歳)	60.3± 8.5	71.9 ± 7.6	0.01
男性 (n)	4	15	1.00
BMI (kg/m ²)	30.0 ± 5.6	25.7 ± 3.1	0.09
動脈硬化疾患(n)	1	4	1.00
脂質異常症(n)	5	17	1.00
脂肪肝(n)	1	1	1.00
睡眠時無呼吸症候群(n)	1	1	0.49
ABPM 変化量			
SBP (mmHg)			
日中活動時	-3.6 ± 18.9	-4.7 ± 8.5	0.50
夜間睡眠時	-17.0 ± 13.4	-0.8 ± 8.3	0.01
DBP (mmHg)			
日中活動時	-2.9 ± 9.0	-2.3 ± 4.6	0.44
夜間睡眠時	-7.2 ± 6.2	-0.9 ± 5.6	0.04
PP (mmHg)			
日中活動時	-0.7 ± 10.8	-2.4 ± 5.5	0.88
夜間睡眠時	-9.7 ± 9.7	0.1 ± 5.1	0.03
PR (bpm)			
日中活動時	1.2 ± 3.4	0.2 ± 4.6	0.39
夜間睡眠時	-2.5 ± 5.6	-1.9 ± 4.5	0.42

データの結果値は平均±SD または数 (n) で示した。

カテゴリ変数については χ^2 乗検定、または Fisher's exact 検定を用いて評価した。ABPM 各パラメータの変化量については Welch's *t*-test または Mann-Whitney U-test で検定した。

5.11. 有害事象

研究中に重症低血糖、感染症、脱水症、ケトアシドーシス、または心血管イベントなどの重篤な有害事象は認めなかった。報告のあった有害事象は継続群で 1 例（ABPM 装着前から認めていた肩の痛み）および切替群で 1 例（ABPM による血圧測定時の疼痛とそれによる不眠）であったが、いずれも重篤なものではなく適切な対処により消失した。

6. 考察

本研究は高血圧の合併した 2 型糖尿病患者に対し、DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切り替えによる夜間血圧の変化を研究した世界初のランダム化比較研究である。

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 PP 低下を認めた。特に主要評価項目である、介入前後での SBP 変化量は、日中で -4.5 ± 19.9 mmHg、夜間で -4.0 ± 11.4 mmHg であった。また血圧日内変動についても、切替による異常パターンの正常化を多く認めた。

今まで SGLT2 阻害薬による 24 時間血圧変化を、ABPM を用いて検討した報告はいくつかあったが、ほとんどが副次的評価項目においたものであり、いずれもプラセボと比較した研究であった (Tikkanen et al. 2015; Chilton et al. 2017)。これらの結果をまとめたメタ解析では SGLT2 阻害薬により、夜間 SBP は -2.61 mmHg (95% CI, $-3.08 \sim -2.14$)、夜間 DBP は -1.49 mmHg (95% CI, $-2.20 \sim -0.78$) 低下を認めた (Baker et al. 2017)。また、夜間 SBP の変化を主要評価項目においた研究は存在していなかったが、本研究実施の途中で、プラセボ対照に SGLT2 阻害薬エンパグリフロジン 10mg の夜間 SBP を検討した介入研究 SACRA study が発表になった (Kario et al. 2018)。しかし、その検討では夜間 SBP の低下傾向 (-4.3 mmHg) を認めたが、その低下は有意ではなかった ($p=0.15$)。そのため、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。

SACRA study で有意差がつかず本研究では有意な差を認めた違いについては、対照薬がプラセボか DPP-4 阻害薬かなど試験デザインの違いによるものと考えられる。本研究では糖尿病罹病期間が比較的長く、男性の割合が多く、高血圧治療薬を服用していない症例が含まれていた、といった患者背景の違いが影響した可能性も考えたが、夜間 SBP の変化量とそれら背景には相関を認めなかった。ただ、長期の糖尿病罹病期間を有する患者においては糖尿病性神経障害により交感神経系が賦活化すること (Vinik et al. 2003)、また、腎近位尿細管における SGLT2 の発現に性差があることがラットにおいて報告

され (Sabolic et al. 2012)、また降圧薬の効果は男性でより効果的であることが示されており (Hu et al. 2021)、今後詳細に検討したいと考えている。

夜間 SBP が 5 mmHg 低下すると心血管疾患の発症リスクは 20%低下すると報告されている (Hermida et al. 2017)。本研究では切替群の夜間 SBP 変化量は継続群と比較し、 -8.6 ± 31.5 mmHg 低下を認めており ($p=0.01$)、心血管疾患の抑制にルセオグリフロジンが有効である可能性が示された。

また、SGLT2 阻害薬開始前の BMI が 35 kg/m^2 以上であると、夜間血圧の低下作用が大きい可能性が報告されているが (Kario et al. 2020)、本研究では開始前 BMI もしくは体重変化と夜間血圧の変化に有意な相関は認めなかった。本研究の開始前 BMI の中央値は $24.8 (23.5-26.5) \text{ kg/m}^2$ 、体重減少の程度が切替群では $-1.3 \pm 1.1 \text{ kg}$ であり、既報 (Ferdinand et al. 2019) と比較すると開始前 BMI も体重減少の程度も低値であった。より開始前体重が大きく、体重減少の程度も強ければ、体重減少が夜間血圧の改善に影響する可能性も否定はできない。

SGLT2 阻害薬の血圧低下作用、特に夜間高血圧に対する作用のメカニズムは完全には解明されていないが、SGLT2 阻害薬は高塩分食負荷糖尿病ラットにおいて血圧上昇を抑制し (Osorio et al. 2010)、近位尿細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が血圧低下に大きく寄与していると考えられている (DeFronzo et al. 2017)。SGLT2 阻害薬により N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) を有意に低下させる報告もあり (Cho et al. 2019)、体液量の最適化がされることが考えられている。また、塩分感受性の高い高血圧患者では、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ている (Fujii et al. 1999)。

また、本研究ではルセオグリフロジンによる、血圧日内変動パターンの改善のほかに夜間脈拍数の低下が示された。既報でも 24 週の SGLT2 阻害薬投与により夜間脈拍数が低下した報告があり (Chilton et al. 2015)、夜間脈拍数の高値も高血圧患者の心血管死の独立したリスク因子とされている (Paul et al. 2010)。ナトリウム利尿により血圧降圧があると脈拍は増加することはあっても低下することは考えにくく、ナトリウム利尿以外の機序の存在が示唆される。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や、血管合併症との関連も示されていることから (Nakano et al. 1991)、これらの関与も示唆される。実際、SGLT2 阻害薬により産生されるケトン体が、遊離脂肪酸受容体との結合を介して、交感神経の賦活化を抑制す

る作用があることが報告されており (Newman et al. 2014)、糖尿病ウサギに 1 週間エンパグリフロジン投与し、腎の交感神経系と圧受容体に影響を与えたとの報告もある (Guegn et al. 2020)。以上より、SGLT2 阻害薬による血圧低下や脈拍低下、血圧日内変動の正常化の原因機序として、ナトリウム利尿による体液量の適正化のほかに、交感神経系の抑制作用の関与が示唆される。

本研究では介入後の切替群における昼夜の脈圧の低下も認めた。脈圧の増加は動脈にストレスを与え弾性繊維の疲労や破壊が増大し、血管内膜が脆弱化する原因となる (Zheng et al. 2019)。脈圧は正常血圧者における脳卒中発症の独立した予測因子であり (Zheng et al. 2019; Okada et al. 2011)、2 型糖尿病患者においては SBP および DBP 値よりも脳卒中との関連が高いことが示されている (Buda et al. 2018)。SGLT2 阻害薬と脈圧について、既報ではダパグリフロジンの投与により脈圧が有意に低下したとする報告がある (Kinguchi et al. 2019)。

また、GLP-1 受容体作動薬による洞房結節の刺激作用および自律神経賦活化作用により夜間脈拍数の増加が報告されている (Kumarathurai et al. 2017; Pyke et al. 2014)。本研究は DPP-4 阻害薬からの切り替えであるが、同じような作用が同効薬である DPP-4 阻害薬でも認める可能性があり、相加的効果により切替群での夜間脈拍数が減少した可能性もある。本研究の限界としては、以下の 4 点が挙げられる。第一に、ABPM データは盲検化されていたものの、投薬は臨床現場では非盲検であったこと。第二に本研究では DPP-4 阻害薬継続群で不可解な軽度の血圧上昇が認められた。この結果の理由の一つとして、両群とも半数以上の被験者が秋から冬にかけて試験を終えたことが考えられる。気温が下がると血圧が上昇することはよく知られており (Ooing et al. 2016)、季節に合わせた研究をさらに進めることで、この疑問に対する答が得られるかもしれない。第三に本研究は可能な限り日常臨床に近づけ、また研究参加者の負担・苦痛を減らせるよう、介入前後の ABPM 測定日数をそれぞれ 2 日間としたが、連続 5 日間の観察を行った既報もあり、測定日数が結果に影響した可能性は除外できない。第四に介入前の DPP-4 阻害薬の種類については検討を行ったが、投与期間・量については論じきれず、その差がルセオグリフロジン切替群における介入後の HbA1c 上昇に切替前の DPP-4 阻害薬が影響した可能性は除外できない。

7. 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、従来の DPP-4 阻害薬を継続する群と SGLT2 阻害薬に 2 群に無作為割付け後、短期間における 24 時間血圧および脈拍、脈圧、血圧日内変動パターンへの影響を検討した研究である。本研究で明らかとなった知見は以下のとおりである。

1. DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切り替えにより、夜間・昼間の収縮期血圧、昼間の拡張期血圧、夜間の脈拍、夜間・昼間の脈圧は低下した。
2. DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切り替えにより、血圧日内変動の異常パターンは減少した。
3. DPP-4 阻害薬から SGLT2 阻害薬への切り替えにより、体重、腹囲、診察室血圧・脈拍数、尿酸値は改善した。

本研究で我々は、SGLT2 阻害薬が DPP-4 阻害薬と比較して、心血管イベントの独立したリスク因子である夜間血圧と夜間脈拍数を低下させ、血圧日内変動を改善させ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。

今後の研究の展望としては、併用降圧薬の種類によって SGLT2 阻害薬による日内変動パターンへの影響が異なるのかどうか、日内変動パターンの異常を認める SAS 症例においても SGLT2 阻害薬による同様の好影響があるのかどうか、症例を増やして検討していきたい。また、今回明らかにした結果に関して、SGLT2 阻害薬によるナトリウム利尿や交感神経の賦活化抑制作用がどの程度実際に関与しているのか機序的な解明にむけた検討を行いたいと考えている。具体的には、塩分摂取の測定とナトリウム利尿や NT-proBNP の変化、coefficient of variation of R-R interval (CV_{RR}) や low frequency/high frequency ratio of R-R interval (LF/HF-RRI) などによる自律神経障害や交感神経活性状況の変化を同時に調査し、夜間血圧や血圧日内変動パターンの変化との関連性を明らかにしたい。

8. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同教室、渥美達也授には指導教官として本研究の機会を与えていただきご指導いただきました。ここに深謝の意を表します。また、北海道大学大学院医学研究院 糖尿病・肥満病態治療分野 三好秀明特任教授と北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 曹 圭龍特任助教には、研究の立ち上げから論文作成に至るまで終始、丁寧かつ熱心に御指導、適切な助言をいただきました。ここに心より深く感謝の意を表します。北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 西本尚樹特任准教授には、統計解析について終始適切なご指導、ご助言を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

また、北海道大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室の中村昭伸講師、野本博司助教には、カンファレンス等で有益な御検討、御助言を頂きました。ここに深く感謝いたします。この他にも、この論文作成にあたり、多くの諸先輩方よりご協力、ご助言、ご支援をいただきましたことに、心より御礼を申し上げます。

最後に、本研究にご参加いただきました患者の皆様、参加施設の医療スタッフの皆様、本研究を陰になり支えていただきました、免疫・代謝内科学教室の全ての皆様、いつも振り回してしまった家族に心より感謝いたします。

9. 利益相反

著者には開示すべき利益相反はない。

本研究に共同研究者の開示すべき利益相反状態は以下の通りである。

渥美達也教授は田辺三菱製薬、中外製薬株式会社、アステラス製薬、武田薬品工業、ファイザー株式会社、アッヴィ、エーザイ株式会社、第一三共、ブリistolマイヤーズスクイブ、ユーシービージャパン株式会社、日本イーライリリー株式会社から講演料を、アステラス製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬株式会社、第一三共、大塚製薬株式会社、ファイザー、アレクシオンファーマから研究支援金を受けた。三好秀明特任教授はアステラス製薬、大日本住友製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、田辺三菱製薬、MSD株式会社、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ、興和創薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム、小野薬品工業株式会社、サノフィから講演料を、アステラス製薬、第一三共、大日本住友製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、田辺三菱製薬、ノボノルディスクファーマ、興和創薬株式会社、アボットジャパン合同会社、日本ベーリンガーインゲルハイム、小野薬品工業株式会社、大正製薬株式会社から研究支援金を受け、小野薬品工業株式会社、田辺三菱製薬、アボットジャパン合同会社、興和創薬株式会社から所属する講座への寄附を受けた。中村昭伸講師は田辺三菱製薬、第一三共、MSD株式会社、ノボノルディスクファーマ、ノバルティスファーマ、アストラゼネカ、LifeScan Japan 株式会社、大正製薬株式会社から研究支援金を受けた。栗原義夫糖友会栗原内科院長はアステラス製薬、アストラゼネカ、田辺三菱製薬、MSD株式会社、小野薬品工業株式会社、サノフィ、塩野義製薬株式会社、大正製薬株式会社、武田薬品工業から講演料を受けた。その他に開示すべき利益相反状態はない。

上記利益相反を有する者のうち、三好秀明特任教授には本研究の構想とデザイン設計、研究参加者の募集とデータ収集および論文執筆についてのご助言をいただいた。同様に中村昭伸講師と栗原義夫院長にも研究参加者の募集とデータ収集にご協力いただいた。上記三名はデータ分析および解釈には関与していない。

本研究は大正製薬株式会社から資金提供を受けたものである。

10. 引用文献

Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, Parving HH. (2007) Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens.* 25, 2479–2485.

Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, Carbone S, Abbate A, Dixon DL. (2017) Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 6, e005686.

Bouhanick B, Bongard V, Amar J, Bousquel S, Chamontin B. (2008) Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab.* 34, 560–567.

Buda VA, Ciobanu DM, Roman G. (2018) Pulse pressure is more relevant than systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clujul Medical.* 91, 408-413.

Cherney D, Perkins BA, Soleymanolou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, Woerle HJ, Eynatten M, Broedl UC. (2014) The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 13, 28

Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. (2015) Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 17, 1180-1193.

Chilton R, Tikkanen I, Hehnke U, Woerle HJ, Johansen OE. (2017) Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with

type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes, Obesity and Metabolism* *19*, 1620-1624.

Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Manda N, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. (2019) Effect of switching from pioglitazone to the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on body weight and metabolism-related factors in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* *21*, 710-714.

Colosia AD, Palencia R, Khan S. (2013) Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* *6*, 327 - 338.

DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. (2017) Renal, metabolic, and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nephrology* *13*, 11-26.

Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, Seman L. (2019) Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation* *139*, 2098-2109

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. (1972) Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* *18*, 499–502.

Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga S, Kimura G. (1999) Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in non dipper type of essential hypertension. *American Journal of Kidney Disease* *33*, 29-35.

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, et al, TECOS Study Group. (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* *373*, 232-42.

Gueguen C, Burke SL, Barzel B, Eikelis N, Watson AMD, Jha JC, Jackson KL, Sata Y, Lim K, Lambert GW, et al. (2020) Empagliflozin modulates renal sympathetic and heart rate baroreflexes in a rabbit model of diabetes. *Diabetologia* 63, 1424-1434.

Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. (2011) Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension* 57, 3-10.

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: (2020) . Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 383, 1436-1446.

Hermida RC, E Ayala, H Smolensky, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. (2017) Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Medicine Reviews* 33, 17-27

Hu R, McDonough AA, Layton AT. (2021) Sex differences in solute and water handling in the human kidney: Modeling and functional implications. *iScience* 24, 102667

Kario K, Ferdinand KC, O'Keefe JH. (2020) Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Progress of Cardiovascular Diseases* 63, 249-262.

Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, Uchiyama K, Niijima Y, Katsuya T, Urata H, et al. (2018) 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation* 139, 2089-2097.

Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, Kondo Y, Azushima K, Osada U, Yamakawa T, Iwamoto T, Yutoh J, Misumi T, et al. (2019) Improved home BP profile with

dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study) . *Cardiovascular Diabetology* *18*, 110.

Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, Olsen RH, Madsbad S, Kristiansen O, Nielsen OW, Haugaard SB, Sajadieh A. (2017) Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Diabetes Care* *40*, 117-124.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* *360*, 1903-1913.

Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JF, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* *358*, 2545-2559.

Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, Yoshii H, Onuma T, Kuribayashi N, Osonoi T, Kaneto H, Kosugi K, Umayahara Y, Yamamoto T, et al. Collaborators on the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE) Trial. (2016) Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE) : A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* *39*: 455-64

Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, Myers MG, Ogedegbe G, Schwartz JE, Townsend RR, et al. (2019) Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* *73*, e35-e66

N Sarwar, P Gao, S R Kondapally Seshasai, R Gobin, S Kaptoge, E Di Angelantonio, E Ingelsson, D A Lawlor, E Selvin, M Stampfer, C D A Stehouwer, et al. (2010) Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375, 2215-22.

Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Morimoto S. (1991) Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. *Diabetes Care* 14, 707-711

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. (2017) . Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 377, 644-57

Newman JC, Verdin E. (2014) Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab.* 25, 42-52.

Okada K, Iso H, Cui R, Inoue M, Tsugane S. (2011) Pulse pressure is an independent risk factor for stroke among middle-aged Japanese with normal systolic blood pressure: the JPHC study. *Journal of Hypertension* 29, 319-324.

Osorio H, Bautista R, Rios A, Franco M, Arellano A, Vargas-Robles H, Romo E, Escalante B. (2010) Effect of phlorizin on SGLT2 expression in the kidney of diabetic rats. *J Nephrol.* 23, 541-546.

Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi E, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Schwartz JE, Wing L, Verdecchia P. (2017) Masked tachycardia. A predictor of adverse outcome in hypertension. *Journal of Hypertension* 35, 487-492.

Paul L, Hastie CE, Li WS, Harrow C, Muir S, Connell JMC, Dominiczak AF, McInnes GT, Padmanabhan S. (2010) Resting heart rate pattern during

follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* *55*, 567-574.

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, et al.; CREDENCE Trial Investigators: (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* *380*, 2295-306.

Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. (2014) GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* *155*, 1280-90.

Qiong W, Changchang L, Yanfang G, Barnett AG, Tong S, Phung D, Chu C, Dear K, Wang X, Huang C. (2016) Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* *575*, 276-286.

Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, et al. CARMELINA Investigators. (2019) Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* *321*, 69-79.

Sabolic I, Vrhovac I, Eror DV, Gerasimova M, Rose M, Breljak D, Ljubojevic M, Brzica H, Sebastiani A, Thal SC, et al. (2012) Expression of Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT2 in rodents is kidney-specific and exhibits sex and species differences. *Am J Physiol Cell Physiol.* *302*, C1174-88

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* *369*, 1317-1326.

Shirabe S, Maeda H, Koike Y, et al. (2017) Analysis of the effect of luseogliflozin on patients with type 2 diabetes and hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the Japan Diabetes Society* 60, S354.

Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ, EMPA-REG BP Investigators. (2015) Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension. *Diabetes Care* 38, 420-428

Vinik A, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003) Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes care* 26, 1553-79

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators (2016) Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 375, 323-334.

White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, et al. (2013) the EXAMINE Investigators: Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 369, 1327-1335

Zhang X, Zhao Q. (2016) Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension* 34:167-175

Zheng J, Sun Z, Guo X, Xie Y, Sun Y, Zheng L. (2019) Blood pressure predictors of stroke in rural Chinese dwellers with hypertension: a large-scale prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorder* 19, 206.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes,

and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26, 2117-28

日本循環器学会，日本高血圧学会，日本心臓病学会合同班．（2010）．24 時間
血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン（2010 年改訂版）
Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure
monitoring（ABPM）（JCS 2010）

日本糖尿病学会、SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会．（2014）SGLT2
阻害薬の適正使用に関する Recommendation