

厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ
文部科学記者会、科学記者会 同時発表

2022年10月12日
横浜市立大学

SGLT2 阻害薬は GLP1 受容体アゴニストと比較すると 2 型糖尿病患者の血圧管理に有利である

横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学 大学院生の小林一雄医師（神奈川県内科医学会高血圧・腎疾患対策委員会 委員/内科クリニックこばやし院長）および田村功一教授らの研究グループは、神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会と共同して行ったかかりつけ患者を対象とした後ろ向き調査研究において、SGLT2 阻害薬*1 の血圧低下作用が GLP1 受容体アゴニスト*2 よりも優れていることを明らかにしました。さらに、その血圧低下が糸球体濾過量の低下抑制と関連があったことを報告しました。

本研究において、より優れた SGLT2 阻害薬の血圧低下効果が腎保護と関連していることが実臨床データにて明らかにされたことで、今後さらなる SGLT2 阻害薬の優先的使用さらには、高血圧を合併している糖尿病患者の症例における積極的使用が期待されます。

本研究成果は、SPRINGER NATURE 誌「Scientific Reports」に掲載されました。（2022年9月27日オンライン）

研究成果のポイント

- GLP1 受容体アゴニストより強い血圧低下効果が SGLT2 阻害薬にて認められた
- SGLT2 阻害薬の血圧低下効果と糸球体濾過量の低下抑制作用の関係が示唆された
- 実臨床データ解析として傾向スコア*3の重み付け*4解析を系統的に報告した

研究背景

血糖降下薬である両薬剤は近年の大規模臨床試験において心血管合併症のみならず腎不全発症抑制にも効果を示すことが報告されています。さらに両薬剤は血糖低下作用以外にも体重減少・血圧低下・脂質代謝改善など他の血糖降下薬にはない多面的作用を持ち、臓器保護作用のメカニズムの一つと考えられています。しかし、臓器保護効果に対しての両薬剤の直接的比較を行った臨床研究はこれまで行われていませんでした。

今回の研究は、傾向スコアの重み付け解析（IPW）を用いた実臨床データ解析方法にて実施しました。

研究内容

神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会が中心となり、神奈川県内およそ 30 の医療機関に通院中の 2 型糖尿病患者を対象に SGLT2 阻害薬もしくは GLP1 受容体アゴニスト使用症例の後ろ向き調査を行いました。

本研究では、血圧管理と腎保護効果の関連を明確にするためお互いに併用をしていない、投与前血圧 130/80mmHg 以上の症例とし、SGLT2 阻害薬群 384 例、GLP1 受容体アゴニスト群 160 名が解析に組み込まれました (図 1)。

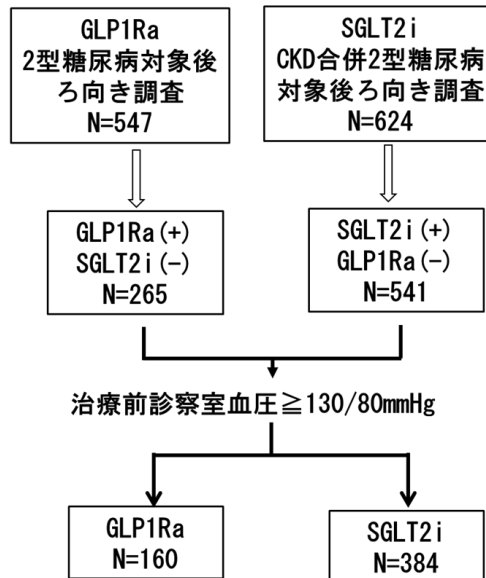


図 1：対象患者の選定アルゴリズム

本研究では 2 群間の背景を調整するため、傾向スコアを用いた 6 パターンの重み付け (IPW) 方法を実施しました。その結果、主要アウトカムである血圧管理 < 130/80mmHg > 目標達成に関しては SGLT2 阻害薬にて有意に高く、統合されたオッズ比は 2.09 【95%信頼区間 1.80, 2.43】でした。さらに最も 2 群間の標準差違^{*5}の少なかった ATE モデル (傾向スコア 0.05 から 0.95 症例のみを抽出) において一般化線形モデルにて解析を行ったところ、SGLT2 阻害薬治療群では、GLP1 受容体アゴニスト治療群と比べ、拡張期血圧・平均血圧・体重はより低下し、年間の推算糸球体濾過量 (eGFR) の変化量は有意に高値を示しました (図 2)。

目標血圧達成に対するオッズ比		
IPWモデル (統合後)	2.09[1.80, 2.43]	
ATE (傾向スコア0.05から0.95)モデル	変化量	P値
Δ収縮期血圧(mmHg)	-4.5 [-10.6, 1.5]	0.14
Δ拡張期血圧(mmHg)	-3.8 [-6.6, -1.1]	0.006
Δ平均血圧(mmHg)	-4.1 [-7.2, -1.0]	0.01
Δ体重(kg)	-1.5 [-2.7, -0.4]	0.008
ΔヘモグロビンA1c(%)	-0.14 [-0.53, 0.26]	0.49
年間eGFR変化量	1.5 [0.05, 2.9]	0.04
Δ対数化アルブミン尿	-0.13 [-0.27, 0.02]	0.08

図 2：対象患者における主な解析結果

今後の展開

併用療法が必要となることが多い糖尿病の実臨床において SGLT2 阻害薬が優先される一つのエビデンスになると考えられます。厳格な血圧管理が求められる糖尿病において血圧管理に有効かつそれが腎保護にもつながることが明らかとなったことから、今後は高血圧を合併している糖尿病患者に対して積極的に SGLT2 阻害薬を投与することが期待されます。

本研究は後ろ向き調査研究であり、傾向スコアを用いた解析とはいえ、すべての交絡因子の調整はできておらず、本研究の結果を踏まえ今後世界では前向き研究にて結果の確認が行われることが期待されます。

研究費

本研究に関わる費用は神奈川県内科医学会にて支出しています。

論文情報

タイトル： Comparison of the blood pressure management between sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists

著者： Kazuo Kobayashia, Masao Toyoda, Nobuo Hatori, Hiroyuki Sakai, Takayuki Furuki, Kazuyoshi Sato, Yasuo Terauchi, Kouichi Tamura, Akira Kanamori

掲載雑誌： Scientific Reports

DOI： <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20313-5>



参考

用語説明

*1 SGLT2 阻害薬：グルコース・ナトリウムトランスポーター2 阻害薬。腎臓の近位尿細管に位置する SGLT2 をブロックすることにより尿糖排泄を促し血糖低下作用を示す。尿糖排泄がカロリーロスをきたすことから体重減少、さらには血圧低下、脂質改善効果も認められ、近年では心臓や腎臓の保護効果も認められることから、一部の SGLT2 阻害薬は糖尿病だけではなく慢性心不全や慢性腎臓病の適応病名も認可されている。

*2 GLP1 受容体アゴニスト：グルカゴン様ペプチド 1 受容体アゴニスト。消化管ホルモンである GLP1 様の作用を示し、インスリン分泌を促進し血糖降下作用を示す。胃内容物排泄遅延作用などから食欲低下作用なども示し、体重減少・血圧低下作用なども報告されている。

*3 傾向スコア：統計における用語。ある事象について、それにかかわる複数の交絡因子を共変量としてロジスティック回帰モデルに当てはめて計算される確率値。ある事象に関わる交絡因子をまとめて一つの確立として表す統計的手法で、ランダム化されていない観察研究などにおいて 2 群間の背景（交絡因子）を調整するとき用いられる。

*4 重み付け：Inverse probability weighting (IPW)。傾向スコア解析において用いられる統計手法の一例。傾向スコアに合わせて「重み」をつけることにより 2 群間の背景のばらつきを調整する。本研究で解析に用いた方法として、weighting としては ATE、ATT、stabilized ATE があり、さらに調整として trimming や truncation などがある。

*5 標準差違：standardized difference。2 群間のばらつきを評価する値。通常値が大きいほど 2 群間のばらつきが大きく、0.1 未満であればばらつきはほぼないと考えられている。

参考文献など(1-5)

1.Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, et al. Retrospective analysis of effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(1):103-7.

2.Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Umezono T, et al. Blood pressure after treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors influences renal composite outcome: Analysis using propensity score-matched models. J Diabetes Investig. 2021;12(1):74-81.

3.Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Sato K, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced reduction in the mean arterial pressure improved renal composite outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease: A propensity score-matched model analysis in Japan. J Diabetes Investig. 2021;12(8):1408-16.



4.Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Saito N, Kanaoka T, Sakai H, et al. Retrospective Analysis of the Renoprotective Effects of Long-Term Use of Six Types of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(2):110-9.

5.Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sakai H, Furuki T, Chin K, et al. Comparison of renal outcomes between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109231.