

Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials

GLP-1 受容体作動薬の併用有無における SGLT2 阻害薬の有効性と安全性

Ellen Apperloo, Brendon L Neuen, Robert A Fletcher, Niels Jongs., Stefan D Anker, Deepak L Bhatt, Javed Butler, David ZI Cherney,

William G Herrington, Silvio E Inzucchi, Meg J Jardine, Chih-Chin Liu, Kenneth W Mahaffey, Darren K McGuire, John JV McMurray,

Bruce Neal, Milton Packer, Vlado Perkovic, Marc S Sabatine, Scott D Solomon, Natalie Staplin, Michael Szarek, Muthiah Vaduganathan,

Christoph Wanner, David C Wheeler, Stephen D Wiviott, Faiez Zannad, Hiddo J.L. Heerspink.

The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2024 Aug;12(8):545-557. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00155-4

背景： SGLT2(Sodium glucose cotransporter 2)阻害薬と GLP-1(glucagon-like peptide-1)受容体作動薬は、いずれも 2 型糖尿病患者における心血管予後及び腎予後を改善させることが報告されており、これら 2 種類の薬剤の作用機序の違いから、SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬を併用することで心血管系リスクをさらに低下させることができるか大きな関心が寄せられている。本研究では、GLP-1 受容体作動薬の使用の有無で SGLT2 阻害薬の有効性と安全性が一貫しているかどうかを検証した。

方法： 糖尿病患者に限定して、SGLT2 Inhibitor Meta- Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (SMART-C) に含まれる臨床試験の共同メタ解析を施行した。各臨床試験における治療有効性は Cox 回帰モデルから抽出し、逆分散重み付けメタ解析を行った。アウトカムは、有効性として MACE(主要心血管イベント)、心不全入院または心血管死、CKD 進行(40%以上の eGFR 低下、腎不全、または腎不全による死亡)を評価し、同様に安全性も評価した。

結果： 12 のランダム化二重盲検プラセボ対照試験において 72,970 人中 3,065 人(4%)の糖尿病患者がベースラインで GLP-1 受容体作動薬を使用していた。GLP-1 受容体作動薬の使用有無において、SGLT2 阻害薬の MACE リスク低下効果は、それぞれハザード比 0.81 (95% CI, 0.63 – 1.03)と 0.90 (95% CI, 0.86 – 0.94) (P-heterogeneity 0.31)であった。心不全入院または心血管死に対する低下効果は、それぞれハザード比 0.76 (95% CI, 0.57 – 1.01)と 0.78 (95% CI, 0.74 – 0.82) (P-heterogeneity 0.90)、腎不全進行に対する低下効果は、それぞれハザード比 0.65 (95% CI, 0.46 – 0.94)と 0.67 (95% CI, 0.62 – 0.72) (P-heterogeneity 0.81)であり、GLP-1 受容体作動薬の使用有無によらず効果が一貫していた。また GLP-1 受容体作動薬の使用有無とは

関係なく、プラセボ群に対して SGLT2 阻害薬使用群では少数の重篤な有害事象が観察された(GLP-1 受容体作動薬使用群：相対リスク 0.87, 95% CI, 0.79–0.96, GLP-1 受容体作動薬非使用群：相対リスク 0.91, 95% CI, 0.89–0.93) (P-heterogeneity 0.41)。主に、SGLT2 阻害薬は低血糖リスクを増大させなかったものの、脱水リスクを有意に上昇させた。

結論： SGLT2 阻害薬の心血管及び腎臓アウトカムに対する効果は、GLP-1 受容体作動薬の使用有無に関わらず同様であった。本研究結果は両薬の治療の独立した効果を示唆しており、心血管及び腎代謝アウトカムを改善するために、両者の併用を推奨する臨床実践ガイドラインを支持するものであった。

コメント：

SGLT-2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は薬理的機序が異なるが、実際に併用した際の有効性と安全性の検証は十分にされていないことから、本研究は実臨床との gap を埋めるためにメタ解析を施行したものである。研究デザインの関係上、糖尿病患者で既に GLP-1 受容体作動薬を使用している群に SGLT2 阻害薬を使用した際の有効性と安全性を検証しており、結果として心血管及び腎臓アウトカムに対する有効性は GLP-1 受容体作動薬の併用の有無で変わらず一貫して効果があり、安全性も同様の結果であった。

本研究の解釈に関してはいくつかの limitation がある。まず GLP-1 受容体作動薬を使用している群は非使用群に対して少ないため、結果として信頼区間が広がる傾向がある。また、GLP-1 阻害薬を使用していた群は男性、BMI が高い(肥満)、インスリン使用の傾向が高かった。さらに、組み入れ基準がベースラインで GLP-1 受容体作動薬の使用有無で区別しているため、試験期間中の GLP-1 受容体作動薬の使用変化や、その種類による効果の違いまでは評価できていない。最後に、本研究は観察研究であり、加えて GLP-1 受容体作動薬使用有無をベースラインとして SGLT-2 阻害薬の追加治療を検証しているため、SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の併用が、相加的または相乗的な効果を持つかどうかを直接的に検証するものではないという点にも留意が必要であり、筆者としては期待外れの部分もあった。

今後は、SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の相加・相乗効果の前向き検証や、各薬剤クラスの種別で組み合わせた際の効果の違いを明らかにすることが期待される。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

小野 亮平