

## SGLT2 阻害薬の循環器疾患への作用が“クラスエフェクト”であることを示唆 — 国内疫学ビッグデータからの知見 —

### 1. 発表者：

小室 一成	(東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学／東京大学医学部附属病院 循環器内科 教授)
金子 英弘	(東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任講師)
康永 秀生	(東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学 教授)
野出 孝一	(佐賀大学医学部 循環器内科 教授)
森田 啓行	(東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学／東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師)
武田 憲文	(東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学／東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教 [特任講師 (病院)])
藤生 克仁	(東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任准教授)
岡田 啓	(東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・生活習慣病予防講座 特任助教)
鈴木 裕太	(東京大学医学部附属病院 循環器内科 研究員)

### 2. 発表のポイント：

- ◆糖尿病（注1）の治療薬として開発された SGLT2 阻害薬（注2）は、循環器疾患や慢性腎臓病の治療にも適応が拡大しています。国内では SGLT2 の選択性や作用時間が異なる 6 種類の薬剤が保険適用されていますが、薬剤間でその効果に差があるのかについては明らかではありませんでした。
- ◆日本人の疫学ビッグデータをもとに、循環器疾患や慢性腎臓病の治療薬としても注目される SGLT2 阻害薬の薬剤間で、心不全などの循環器疾患の発症率が同等であることを報告しました。
- ◆本研究から SGLT2 阻害薬間で循環器疾患の発症率は同等であり、SGLT2 阻害薬の効果は「クラスエフェクト（注3）」であることが示唆されました。

### 3. 発表概要：

SGLT2 阻害薬は、腎臓にある近位尿細管での糖の再吸収を阻害することで血糖値を下げる糖尿病治療薬として開発されました。そして、近年の大規模臨床試験において、SGLT2 阻害薬は、糖尿病の有無に関わらず、心不全や慢性腎臓病に対して保護的に作用することが示されたことから、糖尿病のみならず心不全などの循環器疾患や慢性腎臓病などの多くの生活習慣病治療に用いられるようになってきました。その一方で、現在、国内では 6 種類の SGLT2 阻害薬が保険適用されていますが、SGLT2 阻害薬の効果に薬剤間で差があるのか、あるいはその効果は SGLT2 阻害薬として共通（クラスエフェクト）なのかについては臨床におけるエビデンスが乏しい状況でした。

この度、東京大学の小室一成教授、金子英弘特任講師、康永秀生教授、岡田啓特任助教、鈴木裕太研究員、佐賀大学の野出孝一教授らの研究グループは、国内の大規模なレセプトデータベースを用いて、約 25,000 症例の新規に SGLT2 阻害薬が処方された糖尿病症例を解析し、SGLT2 阻害薬の 6 種類の薬剤間で、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの循環器疾患の発症率が

同等であることを示しました。これは、SGLT2 阻害薬の循環器疾患への作用がクラスエフェクトであることを示唆するものです。本研究成果は、今後の生活習慣病や循環器疾患の診療における SGLT2 阻害薬の使用にあたり、重要なリアルワールドエビデンス（注 4）になることが期待されます。

なお本研究は、厚生労働省科学研究費補助金（厚生労働行政推進調査事業費補助金・政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）「診療現場の実態に即した医療ビッグデータを利活用できる人材育成促進に資するための研究」課題番号：21AA2007、研究代表者：康永秀生）の支援により行われ、日本時間 5 月 18 日に医学雑誌「*Cardiovascular Diabetology*」に掲載されました。

#### 4. 発表内容：

##### (1) 研究の背景

SGLT2 阻害薬は糖尿病治療薬として開発され、大規模臨床試験において循環器疾患（とりわけ心不全）の発症率を低下させることが示されました。これにともない臨床現場におけるニーズは高まり、SGLT2 阻害薬の処方数は急増しています。一方で、個々の SGLT2 阻害薬の循環器疾患に対する保護効果の大きさは、これまでの大規模臨床試験において必ずしも一貫していません。また、いくつかの研究では、主に SGLT2 の選択性の違いにより、個々の SGLT2 阻害薬間で薬理効果や転帰（治療後の症状の経過）に差が生じる可能性があることが報告されています。しかし、大規模な疫学データを用いて、SGLT2 阻害薬の薬剤間で循環器疾患の発症リスクを比較した研究は少なく、SGLT2 阻害薬の循環器疾患に対する保護効果が、クラスエフェクトと考えて良いのかについては議論が分かれるところでした。SGLT2 阻害薬は、日本においては、2014 年に初めて保険適用され、現在では 6 種類の SGLT2 阻害薬が市販されています。今回、新たに SGLT2 阻害薬を処方された約 25,000 人の糖尿病症例を大規模なリアルワールドデータを用いて検討し、個々の SGLT2 阻害薬の薬剤間で心不全、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心房細動の発症リスクを比較しました。

##### (2) 研究の内容

本研究においては、2005 年 1 月から 2020 年 4 月までに JMDC Claims Database（注 5）に登録され、登録 4 か月以上が経過してから糖尿病に対して SGLT2 阻害薬が処方され、循環器疾患や透析治療歴のない 25,315 症例（年齢中央値 52 歳、83%が男性、HbA1c 中央値 7.5%）を解析対象としました。6 種類の SGLT2 阻害薬について、それぞれ、エンパグリフロジン（empagliflozin）は 5,302 症例、ダパグリフロジン（dapagliflozin）は 4,681 症例、カナグリフロジン（canagliflozin）は 4,411 症例、それ以外の SGLT2 阻害薬は 10,921 症例（イプラグリフロジン（ipragliflozin）5,275 症例、トホグリフロジン（tofogliflozin）3,074 症例、ルセオグリフロジン（luseogliflozin）2,572 症例）に対して処方されていました。

まず、平均観察期間  $814 \pm 591$  日の間に、855 例の心不全、143 例の心筋梗塞、815 例の狭心症、340 例の脳卒中、そして 139 例の心房細動が記録されました。年齢や性別、併存疾患やその他の糖尿病治療薬で補正した解析で、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、その他の SGLT2 阻害薬の間で、心不全、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心房細動の発症リスクはいずれも同等でした（図 1）。この結果は、循環器疾患における SGLT2 阻害薬の効果が薬剤間で共通している「クラスエフェクト」であることを示唆しています。

### (3) 社会的意義

本研究では、JMDC Claims Database の登録症例が主に中規模以上の企業に勤務するビジネスマンとその家族であることによる選択バイアスの可能性など、今後考慮が必要な項目もあります。一方で、糖尿病や循環器疾患に対する主要な薬剤として SGLT2 阻害薬の注目が高まる中で、SGLT2 阻害薬の各薬剤間における循環器疾患の発症リスクが同等である可能性を、大規模なリアルワールドデータで示したことは、これまでエビデンスの乏しかった臨床の現場に貴重なエビデンスを提供するに至る結果となりました。本研究結果が、糖尿病や循環器疾患の予防・治療に役立ち、生活習慣病をもつ患者さんの QOL 改善や健康寿命の延伸につながることを期待されます。

### 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Cardiovascular Diabetology* (オンライン版：5月18日)

論文タイトル：Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus

著者：Yuta Suzuki, PhD; Hidehiro Kaneko, MD; Akira Okada, MD; Hidetaka Itoh, MD; Satoshi Matsuoka, MD; Katsuhito Fujiu, MD; Nobuaki Michihata, MD; Taisuke Jo, MD; Norifumi Takeda, MD; Hiroyuki Morita, MD; Kentaro Kamiya, PhD, Atsuhiko Matsunaga, PhD, Junya Ako, MD, Koichi Node, MD; Hideo Yasunaga, MD; and Issei Komuro MD

DOI 番号：10.1186/s12933-022-01508-6

### 6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 循環器内科  
特任講師 金子 英弘 (かねこ ひでひろ)

佐賀大学医学部 循環器内科  
教授 野出 孝一 (ので こういち)

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
担当：渡部、小岩井  
TEL：03-5800-9188 (直通) E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

佐賀大学広報室  
担当：永溪、松永、川島  
TEL：0952-28-8153 (直通) E-mail：sagakoho@mail.admin.saga-u.ac.jp

## 7. 用語解説：

### (注 1) 糖尿病：

インスリンという血糖を下げるホルモンの膵臓からの分泌が低下したり、筋肉や肝臓でのインスリンの効きが悪くなったりする（インスリン抵抗性）ことにより、高血糖状態が持続する病気です。糖尿病は網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こすほか、心不全や心筋梗塞、脳卒中など、多くの循環器疾患の発症にも寄与しています。現在、国内では約 1,000 万人の糖尿病患者が存在すると考えられています。

### (注 2) SGLT2 阻害薬：

SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を担う SGLT2 という輸送体の作用を抑制し、尿への糖の排出を促進することで血糖を下げる作用を発揮します。日本では 2014 年から保険適用され、現在（2022 年 5 月）では 6 種類が使用可能です。SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンが 2 型糖尿病の症例において、プラセボ群と比較して、心不全入院や心血管死、総死亡を有意に低下させることを示した EMPA-REG OUTCOME 試験が発表されて以降、SGLT2 阻害薬の心血管イベント（特に心不全）や腎イベントの抑制効果が多くの大規模臨床試験で報告されました。現在では、糖尿病治療のみならず心不全や慢性腎臓病など幅広い生活習慣病治療に適応が拡大しています。

### (注 3) クラスエフェクト：

個別の薬剤で薬効が異なることなく、薬剤全般に共通する効果。本研究の場合、SGLT2 阻害薬の各薬剤間では効果に差がないことが考察され、その効果は SGLT2 阻害薬全般に共通するクラスエフェクトと考えられます。

### (注 4) リアルワールドエビデンス：

レセプトデータ、健診データ、電子カルテデータ、患者レジストリーデータなど実際の臨床現場（リアルワールド）から得られるエビデンス。レセプトデータや健診データから得られる情報は膨大であり、それらの解析は多くの場合、医療ビッグデータ解析につながります。

### (注 5) JMDC Claims Database：

株式会社 JMDC が提供する国内で最大規模の健診・レセプトデータベースで、主に中規模以上の企業に勤務するビジネスマンとその家族の健康診断や保険レセプトの情報が統合されています。

8. 添付資料：

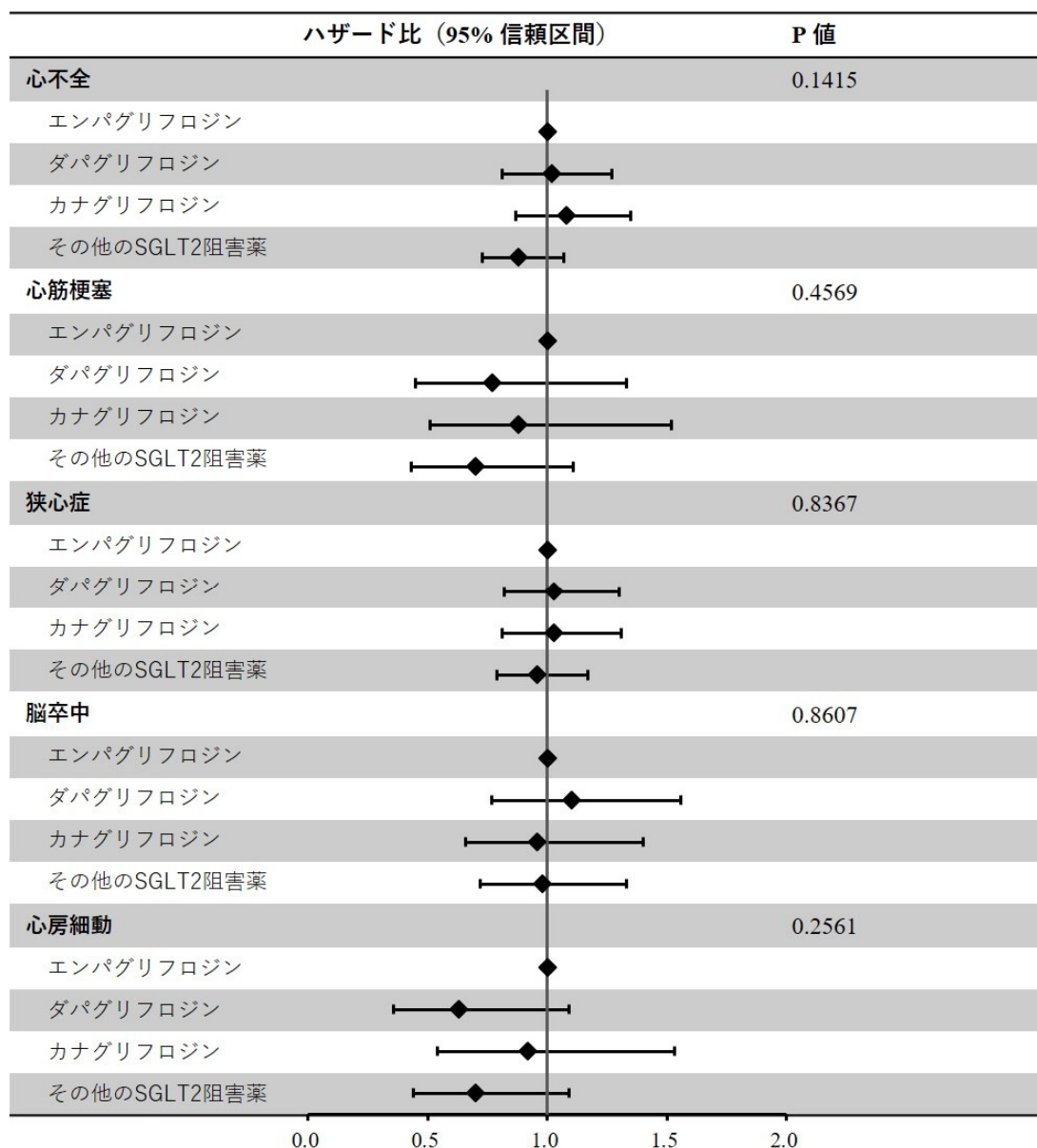


図1 SGLT2 阻害薬の薬剤間における循環器疾患の発症リスク