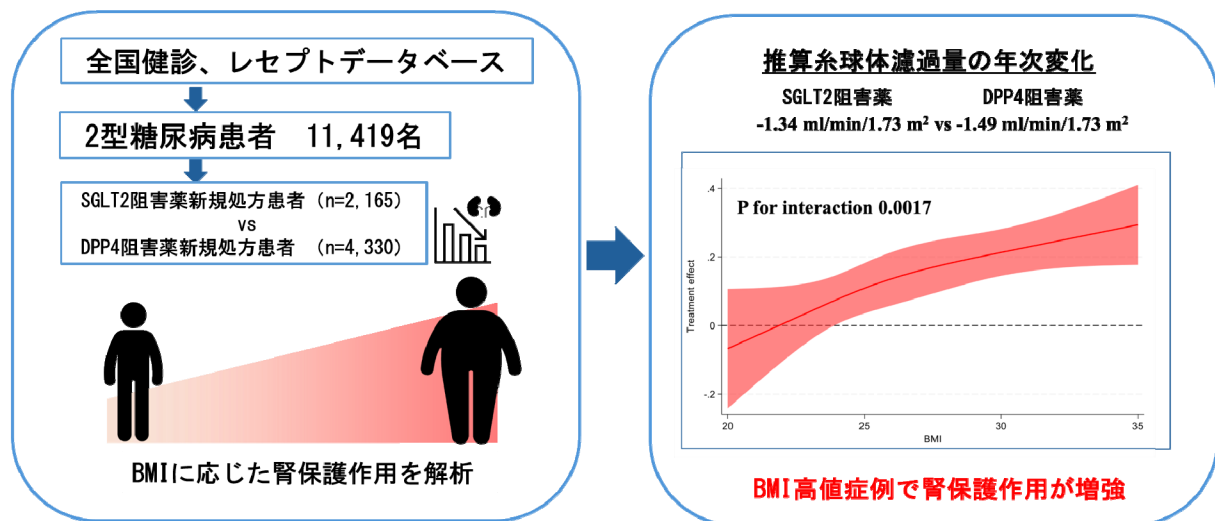


SGLT2 阻害薬の腎保護効果は BMI に影響される？ ——大規模医療データ解析からの最新知見——

発表のポイント

- ◆SGLT2 阻害薬の腎保護作用は幅広い BMI の 2 型糖尿病症例に認められ、特に BMI 高値の症例において増強することを示しました。
- ◆実臨床データを用いて SGLT2 阻害薬の腎保護作用が患者さんの BMI によって異なることを示した初めての研究です。
- ◆SGLT2 阻害薬をより適切な患者さんに使用するための指針となる成果と考えられます。



リアルワールドデータを用いた SGLT2 阻害薬の腎保護作用の解析

概要

東京大学大学院医学系研究科の神馬崇宏（医学博士課程）、同研究科先進循環器病学講座 金子英弘特任准教授、同研究科循環器内科学 武田憲彦教授、同研究科臨床疫学・経済学 康永秀生教授らによる研究グループは、SGLT2 阻害薬（注 1）の腎保護作用に対する基礎体格指数（BMI）の修飾作用を明らかにしました。

本研究では日本の大規模な医療データベースを解析することにより、SGLT2 阻害薬の腎保護作用が幅広い BMI の 2 型糖尿病（注 2）症例で認められること、そして BMI 高値の患者さんにおいてその効果が増強することを世界で初めて示しました。

臨床試験で心腎保護効果が示され広く使用されている SGLT2 阻害薬ですが、実臨床における最適な使用方法に関しては未だ議論が続いています。本研究成果は、日本の実臨床において SGLT2 阻害薬を処方する際に対象となる患者さんの選択の指針になると考えられます。

発表内容

SGLT2 阻害薬は多くの臨床試験の結果に基づき、国内でも糖尿病の患者さんに対して広く使われています。特に本薬剤は腎臓機能の悪化を抑止する保護作用が示されており、これは重要な薬効の一つと考えられています。一方で、臨床試験と異なる実際の臨床現場でもそのような効果は認められるのか、そして、どのような糖尿病患者さんがその恩恵を強く受けられるのか、などの詳細は未だ明らかにされていません。そもそも SGLT2 阻害薬には尿中に糖を排泄するはたらきがあることから体重を減少させる作用が示されており、患者さんの BMI によって効き目が異なる可能性があります。そこで、本研究グループは、SGLT2 阻害薬の腎保護作用と BMI の関係性に着目し、実臨床データによる解析を行いました。

本研究は、新たに SGLT2 阻害薬または DPP4 阻害薬（注 3）を処方された 2 型糖尿病患者さんを対象に行いました。大規模医療データベース（注 4）を用いて、2014 年から 2022 年にかけて、国内の 11,419 名の 2 型糖尿病症例を組み入れました。観察研究の解析手法のひとつである傾向スコアマッチング法を用いて、計 2,165 名の SGLT2 阻害薬新規使用者と 4,330 名の DPP4 阻害薬新規使用者を分析しました。

その結果、全体として年間の推算糸球体濾過量（eGFR、注 5）低下は SGLT2 阻害薬群でより緩やかであることが判明しました（ $-1.34 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs $-1.49 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）。そして、BMI が高い患者さんほど、この eGFR 低下抑制効果が強まること示されました（交互作用の p 値：0.0017）（図 1）。腎臓アウトカムとして、「eGFR が 30% または 40% 減少する」という定義を用いた場合でも SGLT2 阻害薬の有利性は保たれ、さらに、BMI が高い患者さんでその効果が増強される傾向が確認されました。この交互作用効果は、ベースラインの腎機能が保たれている患者さんにおいてより明確に確認されました。

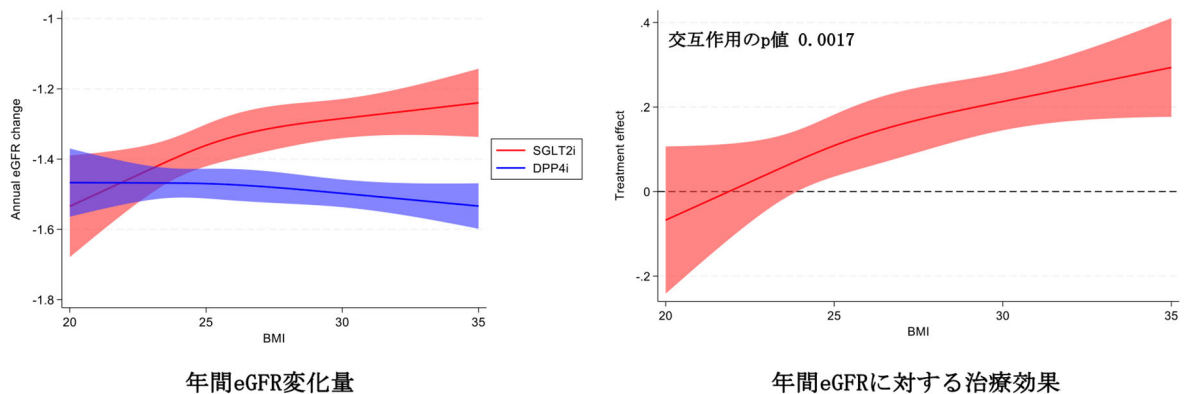


図 1：SGLT2 阻害薬群の治療効果と BMI の関係

BMI が高い患者さんほど、SGLT2 阻害薬による eGFR 低下抑制効果が強まる可能性が示された

本研究成果は、SGLT2 阻害薬が幅広い BMI の 2 型糖尿病患者さんにおいて腎保護効果を有することを裏付けるものであり、特に BMI が高い患者さんでその効果が顕著であることを示しています。これにより、BMI に応じた SGLT2 阻害薬の使用という個別化治療が、腎機能の保護に大いに寄与する可能性が示唆されます。本研究は、糖尿病治療における SGLT2 阻害薬

の有用性を再確認しただけではなく、患者さんの BMI を考慮した処方薬選択の重要性を示しています。

発表者

東京大学

大学院医学系研究科

神馬 崇宏（医学博士課程／日本学術振興会特別研究員）

先進循環器病学講座

金子 英弘 特任准教授

藤生 克仁 特任教授

内科学専攻 器官病態内科学講座 循環器内科学

武田 憲彦 教授

森田 啓行 講師

内科学専攻 器官病態内科学講座 腎臓内科学

南学 正臣 教授

公共健康医学専攻 疫学保健学講座 臨床疫学・経済学

康永 秀生 教授

先端循環器医科学講座

小室 一成 特任教授

兼：国際医療福祉大学 副学長

医学部附属病院 循環器内科

武田 憲文 助教 [特任講師（病院）]

論文情報

雑誌名：European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy

題名：Effect of SGLT2i on Kidney Outcomes of Individuals with Type 2 Diabetes according to Body Mass Index: Nationwide cohort study

著者名：Takahiro Jimba, Hidehiro Kaneko*, Yuta Suzuki, Akira Okada, Tatsuhiko Azegami, Toshiyuki Ko, Katsuhito Fujiu, Hiroyuki Morita, Norifumi Takeda, Kaori Hayashi, Takashi Yokoo, Koichi Node, Issei Komuro, Hideo Yasunaga, Masaomi Nangaku, Norihiko Takeda (*責任著者)

DOI：10.1093/ehjcvp/pvae094

URL：https://academic.oup.com/ehjcvp/article-lookup/doi/10.1093/ehjcvp/pvae094

研究助成

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ました。

用語解説

（注1）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により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、広く使用されています。2型糖尿病の症例を対象としたEMPA-REG OUTCOME試験によって、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンが、プラセボと比較して、心血管イベントや総死亡を有意に低下させるのみならず、腎イベントを抑制する、すなわち、腎保護作用を有している可能性が示唆されました。それ以降、SGLT2阻害薬の心血管イベント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てきました。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その適応が拡大しています。

（注2）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。糖尿病は腎機能の低下を招き、慢性腎臓病を引き起こすことが知られています。現在、国内には約1,000万人の糖尿病患者さんが存在すると考えられています。

（注3）DPP4阻害薬：

DPP4阻害薬は、インクレチンと呼ばれるホルモンの分解を抑制する作用を持ち、インスリンの作用を増強し血糖を下げる作用を持ちます。日本で最も多く処方されている糖尿病治療薬の一つですが腎臓保護効果については臨床研究で明確には示されておらず、本研究ではSGLT2阻害薬の対照群として使用しています。

（注4）大規模医療データベース：

近年、電子カルテ、健診データ、レセプトデータ等から得られる膨大な情報をデータベース化して診療や研究に役立てる試みが広がっており、多くの研究成果に繋がっています。臨床試験と比較して、実際の臨床データを用いることでより幅広い患者さんを対象として、実臨床に即したデータを検討できる特徴があります。本研究では、日本人における大規模健診・レセプトデータベースであるDeSCデータベースを用いました。

（注5）eGFR（推算糸球体濾過量）：

eGFR（推算糸球体濾過量）は、腎臓の機能を評価するための指標の一つで、血液が腎臓でどれだけ効率よく濾過されているかを推定した値です。通常、血清クレアチニン値を基に年齢、性別、体格などの情報を加味して計算され、単位はmL/min/1.73㎡で表されます。この値が高いほど腎臓の機能が良好で、低い場合は腎機能の低下が示唆されます。糖尿病患者さんは合併症の一つとして腎機能障害があり、年々eGFRが低下する方が多く見られます。このような患者

さんの腎臓を守るためにどのような治療が最適であるかを検討することは臨床的にも重要です。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 (医学部附属病院内)
特任准教授 金子 英弘 (かねこ ひでひろ)

〈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 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp