

氏名	平井太郎
学位論文題目	SGLT2 inhibitors in type 2 diabetic patients with renal function impairment slows the annual renal function decline, in a real clinical practice (実臨床下において、腎機能低下を有する 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の追加投与は eGFR の年次低下速度を緩和する)

学位論文内容の要旨

研究目的

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は近位尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制し、血糖値を改善させる経口血糖降下薬である。近年、2型糖尿病 (T2DM) に対するSGLT2阻害薬の追加投与が血糖値の改善のみならず、心血管イベントの発症・進展阻止ならびに腎保護効果を発揮することが複数の大規模ランダム化比較試験 (RCT) によって示されてきた。また、実臨床下におけるT2DM患者に対するSGLT2薬開始前後180日の推算糸球体濾過量 (eGFR) の変化を評価した後ろ向きコホート研究 (CVD-REAL3試験) の結果、他の糖尿病薬使用T2DM患者と比較して、SGLT2阻害薬使用患者ではeGFRの低下速度が有意に抑制されたことが報告された。しかし、同試験対象者の90%以上はeGFR \geq 60ml/min/1.73m²であったため、eGFR 60ml/min/1.73m²未満の腎機能障害を有するT2DM患者における実臨床下でのSGLT2阻害薬の腎保護効果は明らかではない。そこで本研究ではeGFR_{Cr} 60ml/min/1.73m²未満のT2DM患者におけるSGLT2阻害薬の追加投与が腎機能に及ぼす影響を実臨床のデータを用いて検討した。

実験方法

金沢医科大学病院内分泌・代謝科に通院中の糖尿病患者 1,244 人中、2 年以上 SGLT2 阻害薬を服用、かつ同薬剤開始時の血清クレアチニン値による推算糸球体濾過量 (eGFR_{Cr}) が 60ml/min/1.73m² 未満であった T2DM 症例で、SGLT2 阻害薬開始 6 ヶ月以上前の eGFR 値を少なくとも 1 回測定しており、3 ヶ月以上の SGLT2 阻害薬中断歴を有さない 85 例を対象とした。主要評価項目は、eGFR_{Cr} の傾き (eGFR slope [ml/min/1.73m²/year]) とし、SGLT2 阻害薬投与前後の eGFR slope を、ベースラインにおける CKD stage 区分別 (eGFR_{Cr} <60, 45-60, 30-45, <30 ml/min/1.73m²)、アルブミン尿区分別 (正常, 微量, 顕性)、投与前の eGFR_{Cr} 年次低下速度区分別 (>3, 1-3, <1 ml/min/1.73m²/year) に、Paired t-test を用いて比較検討した。なお eGFR slope は、SGLT2 阻害薬投与時及び投与前後 6 ヶ月毎に 2 年間に測定した eGFR_{Cr} を用いて、最小二乗法で算出した。また、線形混合モデルを用いて年齢、性別、HbA1c 変化量、BMI 変化量で SGLT2 阻害薬投与前後の eGFR slope を調整し、比較検討した。

実験成績

1. 患者の臨床的特徴：SGLT2 阻害薬投与開始時の平均年齢は 72.0 ± 9.4 (\pm SD) 歳，平均糖尿病罹患歴は 18.4 ± 9.4 年，平均 BMI は 27.7 ± 5.3 kg/m^2 。全体の 69.4% がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の投与を受けていた。また，SGLT2 阻害薬投与開始時と開始 2 年後における対象薬以外の糖尿病薬の使用状況は，GLP-1 受容体作動薬使用者が有意に増加していた（開始時：3 人，2 年後：14 人， $p < 0.0001$ ）。
2. SGLT2 阻害薬投与開始時と投与 2 年後の臨床的指標の変化は，体重 (71.3 ± 1.67 (\pm SE) $\rightarrow 68.3 \pm 1.62$)，BMI ($27.7 \pm 0.58 \rightarrow 26.6 \pm 1.62$)，HbA1c ($8.0 \pm 0.14 \rightarrow 7.7 \pm 0.10$)，随時血糖値 ($189.6 \pm 7.29 \rightarrow 169.1 \pm 6.03$) と，投与開始時と比較して投与 2 年後に有意に減少していた（それぞれ $p < 0.001$ ， $p < 0.001$ ， $p = 0.04$ ， $p = 0.005$ ）。また log UACR（尿中アルブミン/Cr 比）は全体 ($n=81$) では対象薬投与開始時と投与 2 年後で有意な変化はなかったが ($2.02 \pm 0.09 \rightarrow 1.93 \pm 0.10$)，UACR $\geq 30\text{mg}/\text{gCr}$ の群 ($n=53$) では投与前後で有意に log UACR が減少した ($2.55 \pm 0.77 \rightarrow 2.38 \pm 0.10$) ($p=0.04$)。
3. SGLT2 阻害薬投与前 2 年間に認めた負の eGFR slope (-2.93 ± 0.59 (\pm SE)) は，投与後 2 年間に -0.11 ± 0.20 (\pm SE) $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$ と，有意に緩やかとなった（投与前 vs 投与後， $p < 0.0001$ ）。
4. SGLT2 阻害薬投与開始時の CKD stage 区分別の解析では，eGFR slope は eGFR_{Cr} 45-60 ($n=55$)： -2.95 ± 0.85 (前) $\rightarrow -0.17 \pm 0.26$ (後) ($p < 0.01$)，30-45 ($n=23$)： $-2.84 \pm 0.75 \rightarrow 0.08 \pm 0.33$ ($p < 0.01$)， < 30 $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($n=7$)： $-3.01 \pm 1.09 \rightarrow -0.25 \pm 0.60$ ($p < 0.01$) と，いずれの群においても投与前に認めた負の傾きが，投与後に有意に緩やかとなった。この結果から eGFR_{Cr} が $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の T2DM 患者において，SGLT2 阻害薬は，開始時の腎機能レベルに関わらず腎機能の低下を抑制する可能性が示唆された。
5. SGLT2 阻害薬投与開始時のアルブミン尿区分別の解析では，eGFR slope は正常アルブミン尿 ($n=28$)： -2.69 ± 1.41 (前) $\rightarrow 0.42 \pm 0.37$ (後) ($p=0.055$)，微量アルブミン尿 ($n=25$)： $-1.37 \pm 0.56 \rightarrow 0.29 \pm 0.30$ ($p < 0.05$)，顕性アルブミン尿 ($n=29$)： $-4.41 \pm 0.88 \rightarrow -0.98 \pm 0.31$ ($p < 0.01$) と，微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿群で投与前に認められた負の傾きは，投与後に有意に緩やかとなった。一方，SGLT2 阻害薬投与前後の eGFR slope 変化量とアルブミン尿変化量に相関関係は認めなかった。
6. SGLT2 阻害薬投与前の eGFR 年次低下速度区分別の解析では，eGFR 年次低下速度 > 3 ($n=29$)： -7.55 ± 1.28 (前) $\rightarrow 0.16 \pm 0.41$ (後) ($p < 0.0001$)，1-3 ($n=26$)： $-1.94 \pm 0.12 \rightarrow -0.26 \pm 0.36$ ($p < 0.001$)， < 1 $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$ ($n=30$)： $0.69 \pm 0.33 \rightarrow -0.24 \pm 0.24$ ($p < 0.05$) と，eGFR 年次低下速度 > 3 および 1-3 群において投与前に認められた負の傾きが，投与後に有意に緩やかとなった。また，SGLT2 阻害薬の負の eGFR slope に対する緩和効果は投与前の eGFR 年次低下速度が速い群で顕著であった。
7. 性別・年齢，HbA1c 変化量，BMI 変化量でそれぞれ調整を行なった多変量解析の結果においても SGLT2 阻害薬の投与後の eGFR slope は，投与前に認められた負の傾きと

比較して有意に緩やかであった ($p=0.017$)。SGLT2 阻害薬は、性別・年齢・血糖コントロールおよび BMI と独立した腎機能の低下抑制効果を発揮すると考えられる。

総括および結論

本研究では eGFR 60ml/min/1.73m² 未満の T2DM 患者における SGLT2 阻害薬の投与が、CKD stage 区分、アルブミン尿区分に関わらず、負の eGFR slope を緩やかにさせること、さらにその効果は eGFR 年次低下速度 >3 ml/min/1.73m²/year を呈する腎機能低下速度の速い群で顕著に認めることが明らかとなった。

本研究の限界点として 1) 症例数が少数 ($n=85$) である、2) 実臨床下におけるデータを解析しているため欠損値が存在する、3) eGFR の推算にはクレアチニンのみを用いており骨格筋量の影響を受けている可能性がある。

実臨床下における SGLT2 阻害薬の追加投与は、腎機能低下を有する T2DM 患者において負の eGFR slope を緩やかにし、腎保護効果をもたらし得る。