



腎機能障害を合併したRA系阻害薬 投与中の2型糖尿病患者における SGLT2阻害薬の有効性の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター
腎臓内科 平井 啓之





ORIGINAL RESEARCH

The Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Advanced-Stage Diabetic Kidney Disease Taking Renin-Angiotensin System Blockers

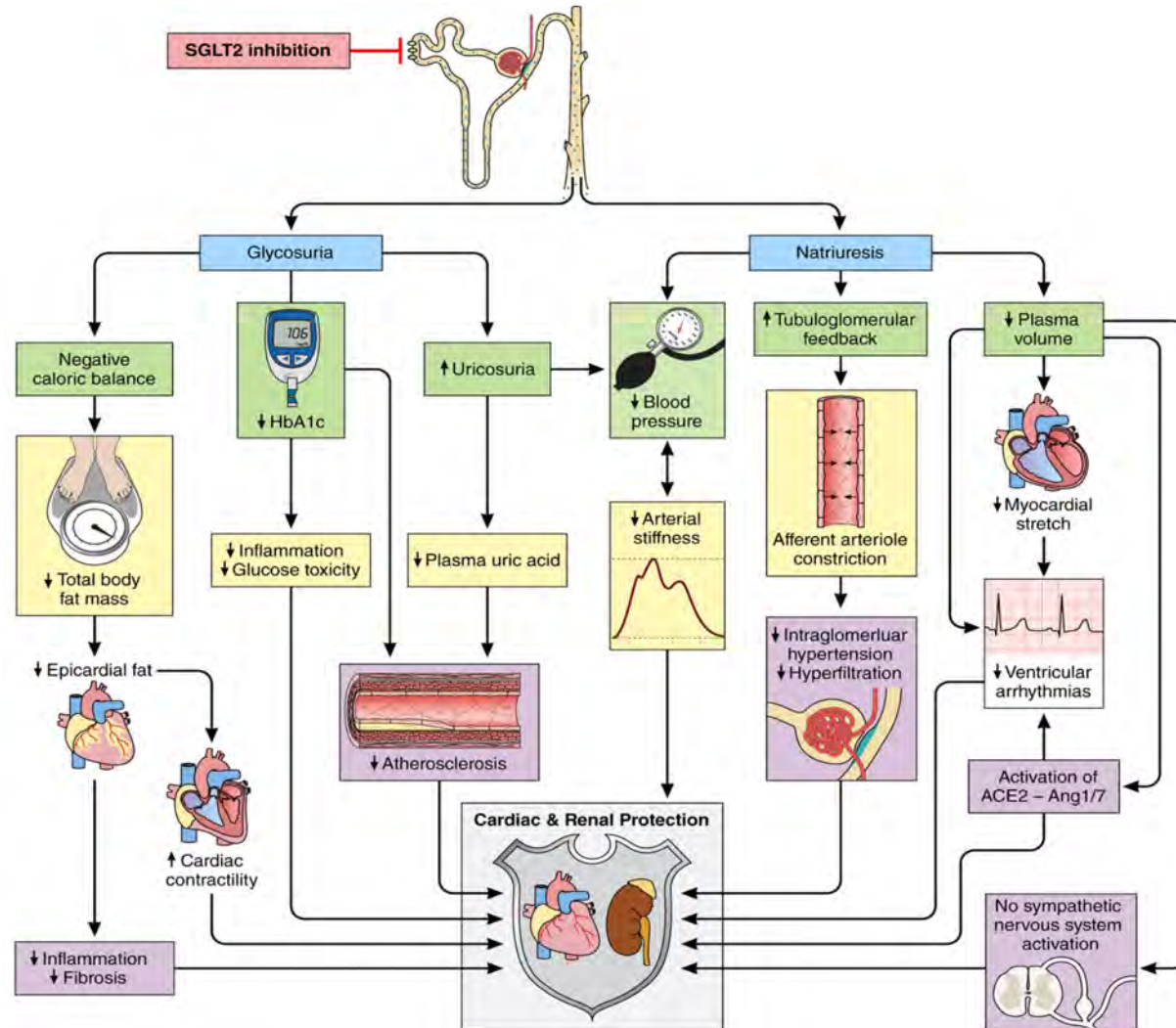
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity:
Targets and Therapy 2020:13 215-225

Journal Impact Factor: 3.3

Keiji Hirai 
Junki Morino
Saori Minato
Shohei Kaneko
Katsunori Yanai
Yuko Mutsuyoshi
Hiroki Ishii 
Momoko Matsuyama
Taisuke Kitano
Mitsutoshi Shindo 
Akinori Aomatsu
Haruhisa Miyazawa
Kiyonori Ito
Yuichiro Ueda
Susumu Ookawara
Yoshiyuki Morishita



SGLT2阻害薬による心血管および腎保護作用の機序



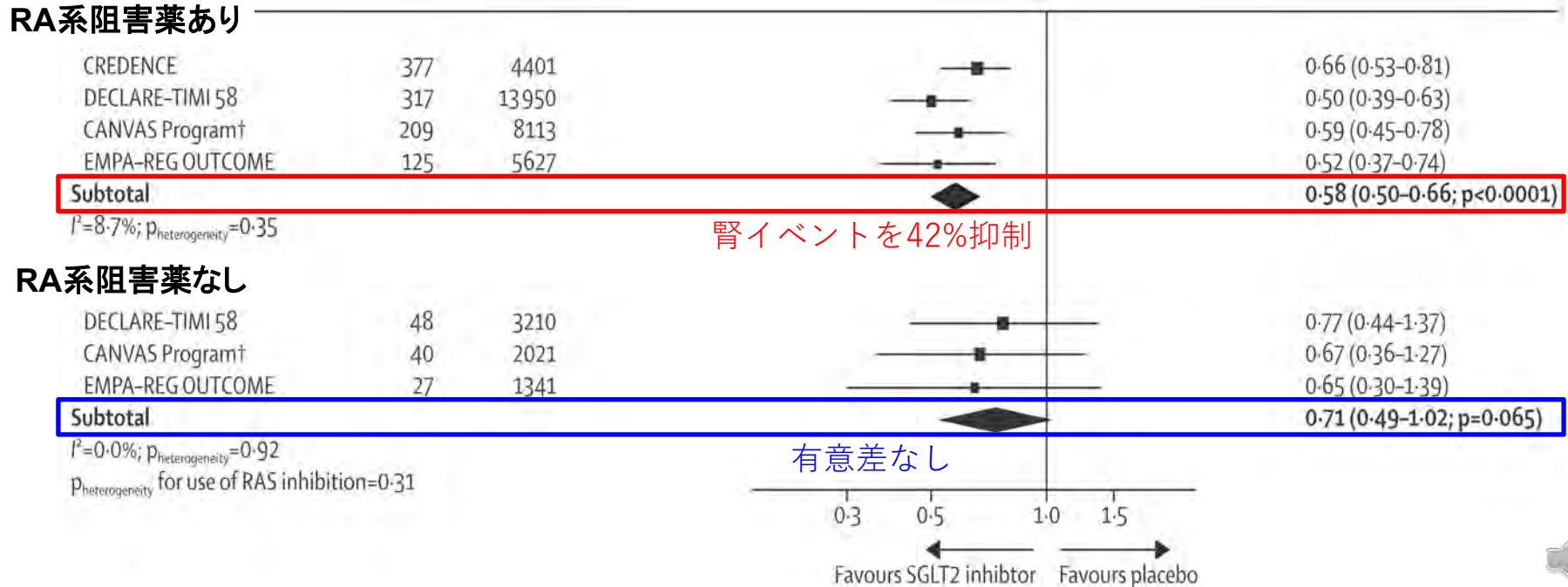
SGLT2阻害薬の有効性を評価した 大規模臨床試験の比較

臨床試験名	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI	CREDESCENCE	
薬剤名	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	
患者数(人)	7020	10142	17160	4401	
年齢(歳)	63.1	63.3	63.9	63.0	
男性(%)	71.5	64.2	62.6	66.1	
心血管疾患の既往(%)	99.0	65.8	40.6	50.4	
RA系阻害薬(%)	80.7	80.0	81.3	99.9	
観察期間(年)	3.1	2.4	4.2	2.6	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	74.1	76.5	85.3	56.2	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	≥90 (%)	21.9	24.4	47.6	0.0
	60-90 (%)	52.2	55.5	45.1	41.1
	45-60 (%)	17.8	14.6	7.4	29.1
	<45 (%)	8.1	5.5	0.0	29.8
尿中アルブミン (mg/gCr)	<30 (%)	59.4	69.1	67.9	0.0
	30-300 (%)	28.7	22.3	23.5	0.0
	>300 (%)	11.0	7.5	6.8	100.0
3-point MACE (心血管死+ 心筋梗塞+脳卒中)	14%減少	14%減少	有意差なし	20%減少	
心不全入院	35%減少	33%減少	27%減少	39%減少	
複合腎イベント (血清Cr倍化+ 透析導入+腎不全による死亡)	46%減少	40%減少	47%減少	34%減少	

SGLT2阻害薬はRA系阻害薬と併用した場合のみ腎イベントを減らす

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-854

Ⅱ型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の有効性を検証した無作為比較試験4本(EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE) SGLT2阻害薬の腎イベント抑制効果をメタ解析にて評価した



緒言

- SGLT2阻害薬は軽度から中等度の腎機能障害を合併した2型糖尿病患者において尿蛋白を減らし腎機能低下を抑制することが大規模臨床試験で示されている。
- SGLT2阻害薬の腎保護作用はRA系阻害薬を併用した場合にみられることが大規模臨床試験で示唆されている。
- しかし高度腎機能障害を合併した2型糖尿病患者において、SGLT2阻害薬の効果を検討した報告はほとんどない。
- そこで今回我々は高度腎機能障害を合併したRA系阻害薬投与中の2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬の効果と安全性に関する後ろ向きを検討を行った。



対象患者

【選択基準】

- ・ eGFR45mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害および0.5g/gCr以上の蛋白尿を有するⅡ型糖尿病患者
- ・ SGLT2阻害薬を12ヶ月以上投与されている患者
- ・ RA系阻害薬をSGLT2阻害薬投与開始12ヵ月以上前から内服している患者

【除外基準】

- ・ 1型糖尿病患者、二次性糖尿病患者
- ・ 腎代替療法を施行されている患者（血液透析患者、腹膜透析患者、腎移植患者）
- ・ 副腎皮質ステロイド薬を内服中の患者

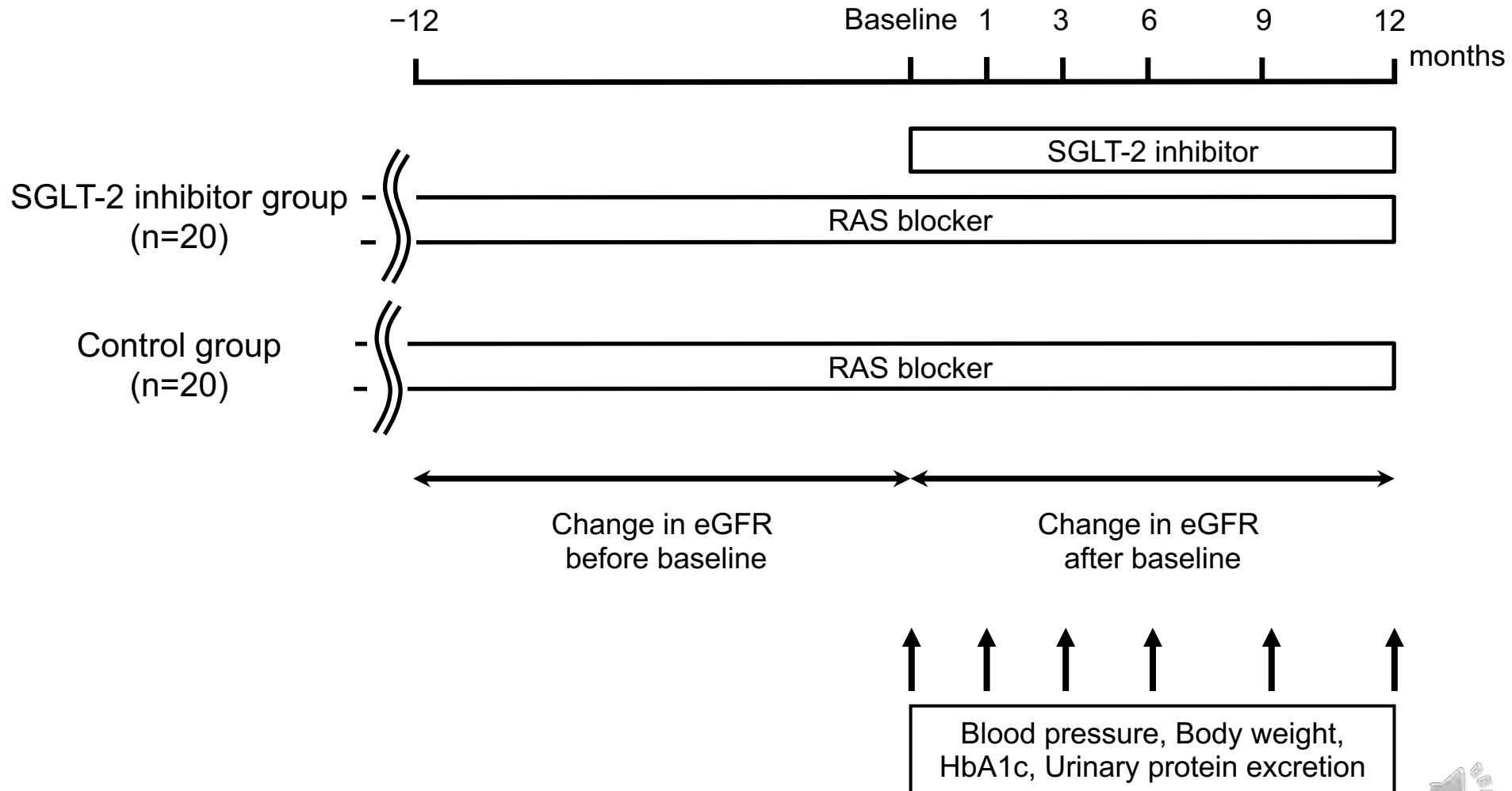


試験デザイン

- 単一施設後ろ向き比較研究
- 観察期間は24ヶ月間
- 選択基準および除外基準を満たした患者をSGLT2阻害薬投与群とした(N=20)。
- 選択基準および除外基準を満たし、SGLT2阻害薬の投与歴がない患者を対照群として抽出し、投与群と1:1の傾向スコアマッチングを行った。
- 腎機能、蛋白尿、HbA1c、血圧、体重の変化を2群間およびそれぞれの群内で比較検討した。



試験デザイン



観察・検査項目

◆ 以下の臨床情報を対象患者の診療記録から取得した

【背景因子】

- ・ 年齢、性別、合併症、併用薬

【身体所見】

- ・ 身長、体重、血圧、脈拍

【検査所見】

- ・ 腎機能(eGFR)、腎機能悪化速度(Δ eGFR/year)、尿蛋白(尿蛋白/尿中クレアチニン比)、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TG、尿酸、電解質(Na, K, Cl)



統計解析

- 統計処理にはJMP[®]11を用いた。
- 対照群の選定には患者背景因子を共変量とした傾向スコア解析を用い、SGLT2投与群と1:1のマッチングを行った。
- 連続変数は平均値±標準偏差、カテゴリー変数は症例数と割合(%)で表記した。
- 2群間の比率の比較にはFisherの正確検定を用いた。
- 2群間の連続変数の比較にはWilcoxonの順位和検定を用いた。
- 各群の経時的データの比較にはFriedman検定を用い、有意差を認めた場合はSteel-Dwass法による多重比較検定を行った。
- $\Delta eGFR$ はeGFRプロットの線形回帰分析により算出した。
- ベースライン前後の $\Delta eGFR$ の比較にはpaired-t検定を用いた。
- 全ての分析において $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。



Type 2 diabetic patients with
eGFR \leq 45 mL/min/1.73 m² and
UACR \geq 0.5 g/g Cr
(n=175)

Taking SGLT-2 inhibitors
(n=24)

Not taking SGLT-2 inhibitors
(n=151)

Not meeting the inclusion criteria
▪ insufficient duration of SGLT-2
inhibitors (n=2)
▪ not taking a RAS blocker (n=2)

Not meeting the inclusion criteria
▪ not taking a RAS blocker (n=32)

Exclusion criteria
▪ malignancy (n=3)
▪ steroid therapy (n=5)
▪ initiation of renal replacement
therapy (n=10)

1:1 propensity score matching

SGLT-2 inhibitor group
(n=20)

Control group
(n=20)



患者背景

	SGLT2 inhibitor group (n=20)	Control group (n=20)	P value
Age (years)	65.6±11.7	67.1±16.0	0.50
Gender (male/female)	15/5	17/3	0.70
Body weight (kg)	71.8±16.3	75.9±22.5	0.60
Body mass index (kg/m ²)	26.6±5.1	28.6±8.5	0.74
Systolic blood pressure (mmHg)	138.2±14.2	131.7±13.7	0.21
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.3±11.0	69.2±13.5	0.24
Serum creatinine (mg/dL)	2.5±0.8	2.5±1.1	0.88
eGFR (ml/min/1.73m ²)	22.8±9.7	24.4±10.0	0.49
CKD stage (number, %)	G3b	5 (25.0%)	1.00
	G4	11 (55.0%)	
	G5	4 (20.0%)	
Urinary protein excretion (g/gCr)	3.2±3.1	2.0±2.4	0.06
HbA1c (%)	6.9±0.7	7.0±0.9	0.97
LDL-cholesterol (mg/dL)	94.5±53.5	79.8±19.8	0.51
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.6±14.1	43.7±8.8	0.60
Triglyceride (mg/dL)	210.0±171.4	174.5±136.9	0.88
Uric acid (mg/dL)	6.1±1.4	6.7±1.1	0.05
Albumin (g/dL)	3.7±0.6	4.0±0.5	0.10
DPP-4 inhibitor (number, %)	9 (45.0%)	13 (65.0%)	0.34
GLP-1 receptor agonists (number, %)	6 (30.0%)	4 (20.0%)	0.72
Sulfonylurea (number, %)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1.00
Glinide (number, %)	3 (15.0%)	4 (20.0%)	1.00
α-glucosidase inhibitor (number, %)	2 (10.0%)	4 (20.0%)	0.66
Insulin (number, %)	9 (45.0%)	6 (30.0%)	0.51
RAS blocker (number, %)	20 (100%)	20 (100%)	---

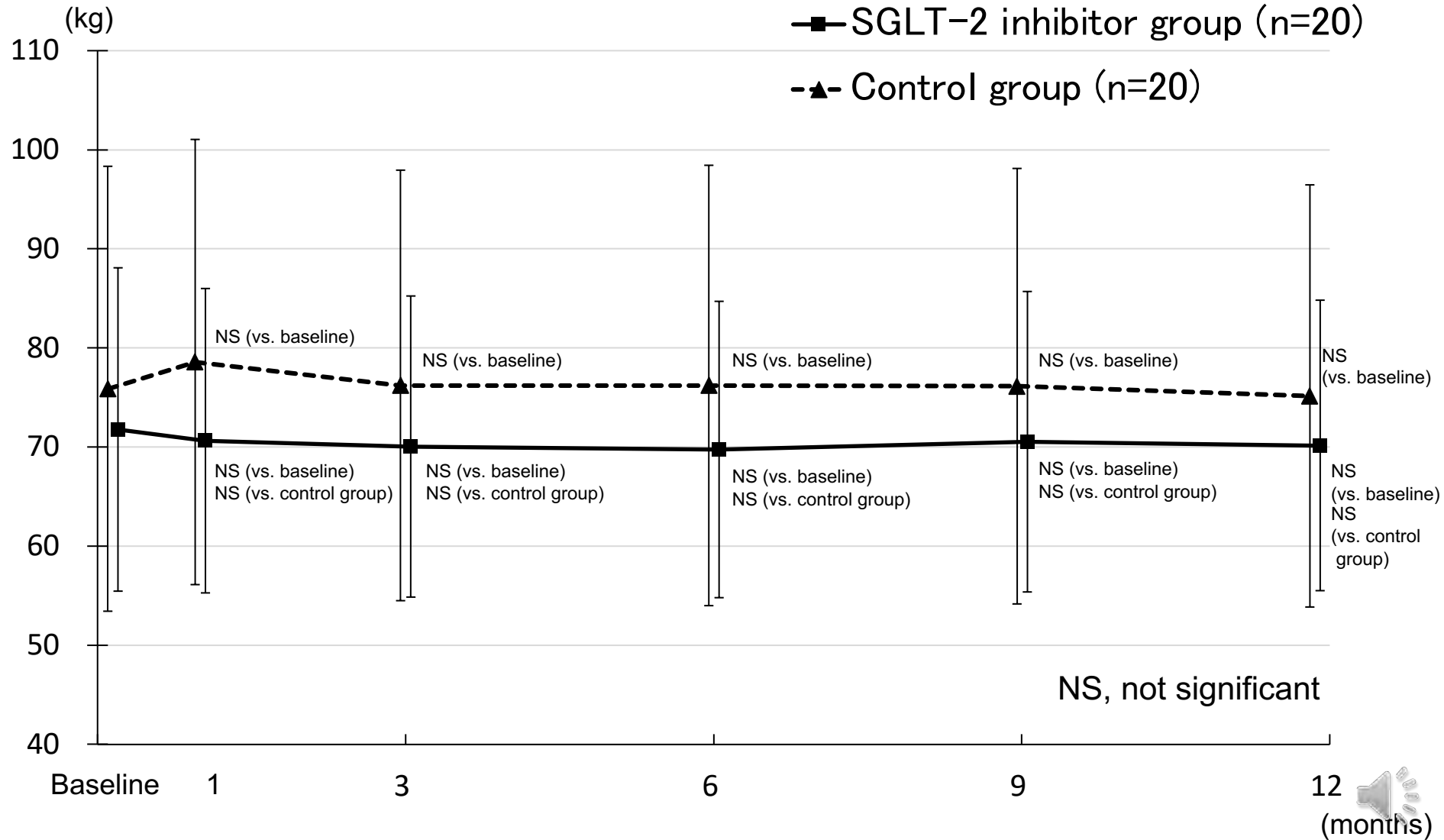


SGLT2阻害薬の内訳と投与量

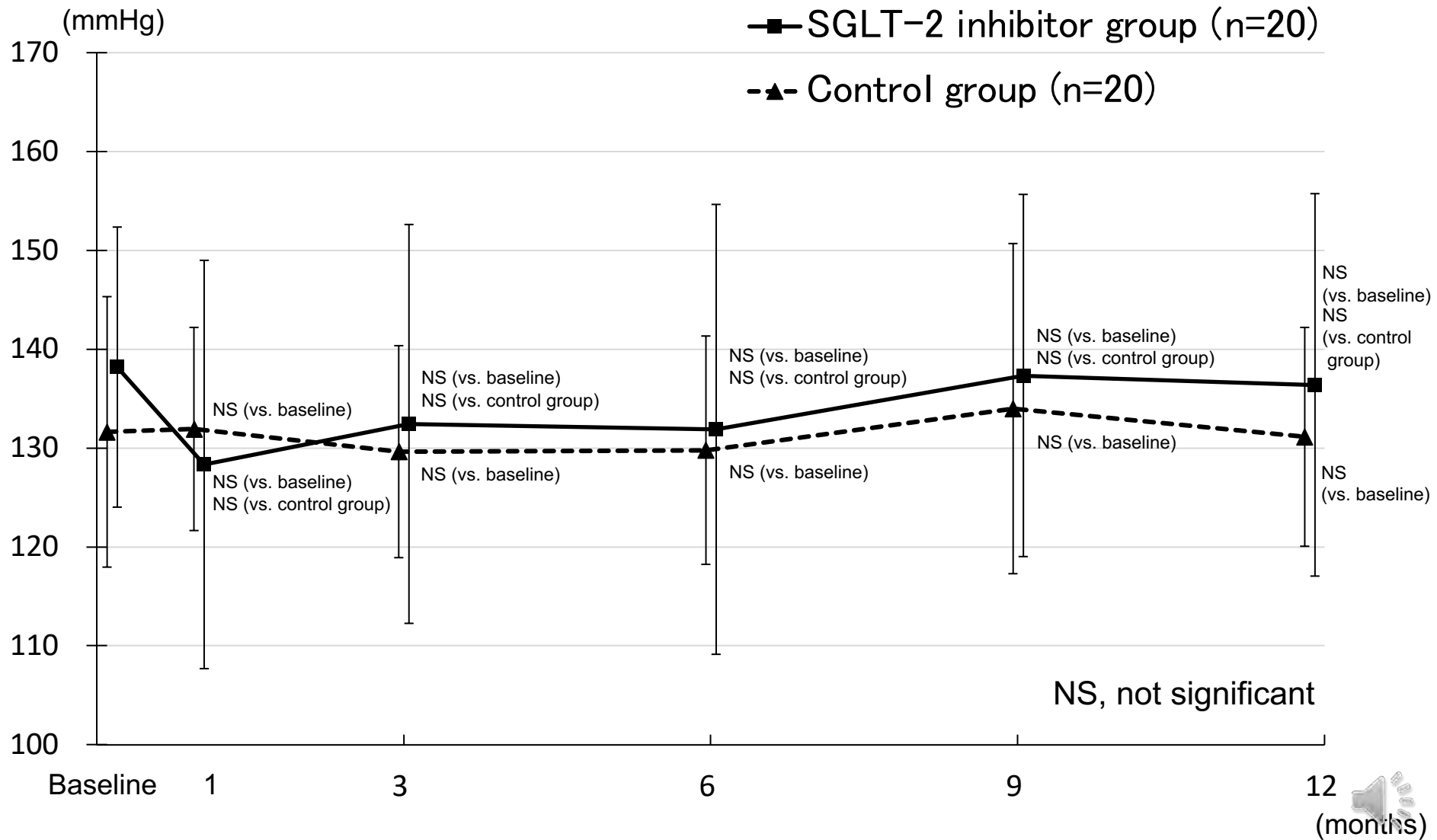
SGLT2 inhibitor	Dose (mg/day)	Number of patients (%)
Empagliflozin (ジャディアンス®)	10mg/day	1 (5%)
Canagliflozin (カナグル®)	50mg/day	4 (20%)
	100mg/day	4 (20%)
Tofogliflozin (デベルザ®)	10mg/day	9 (45%)
	20mg/day	2 (10%)



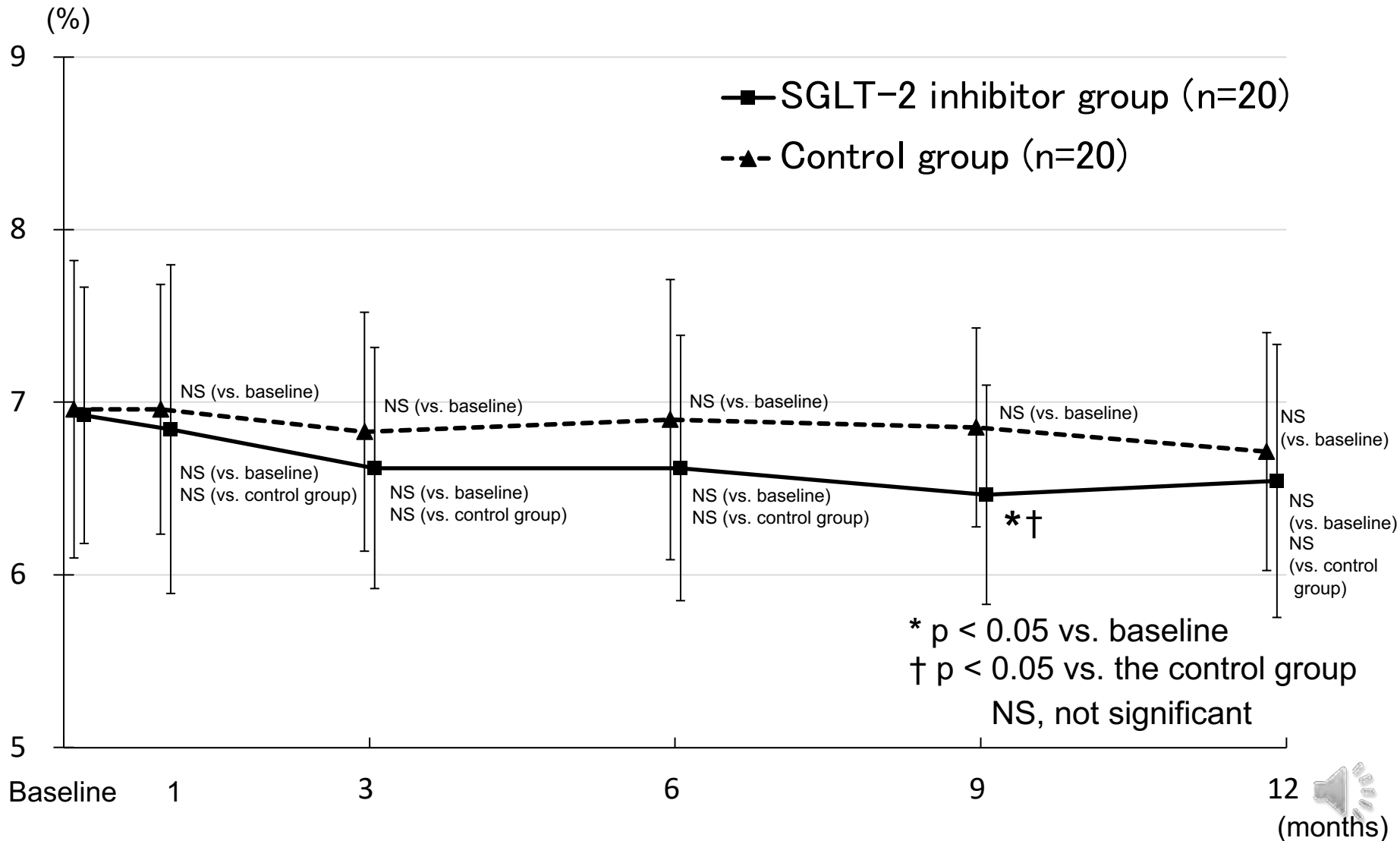
体重の推移



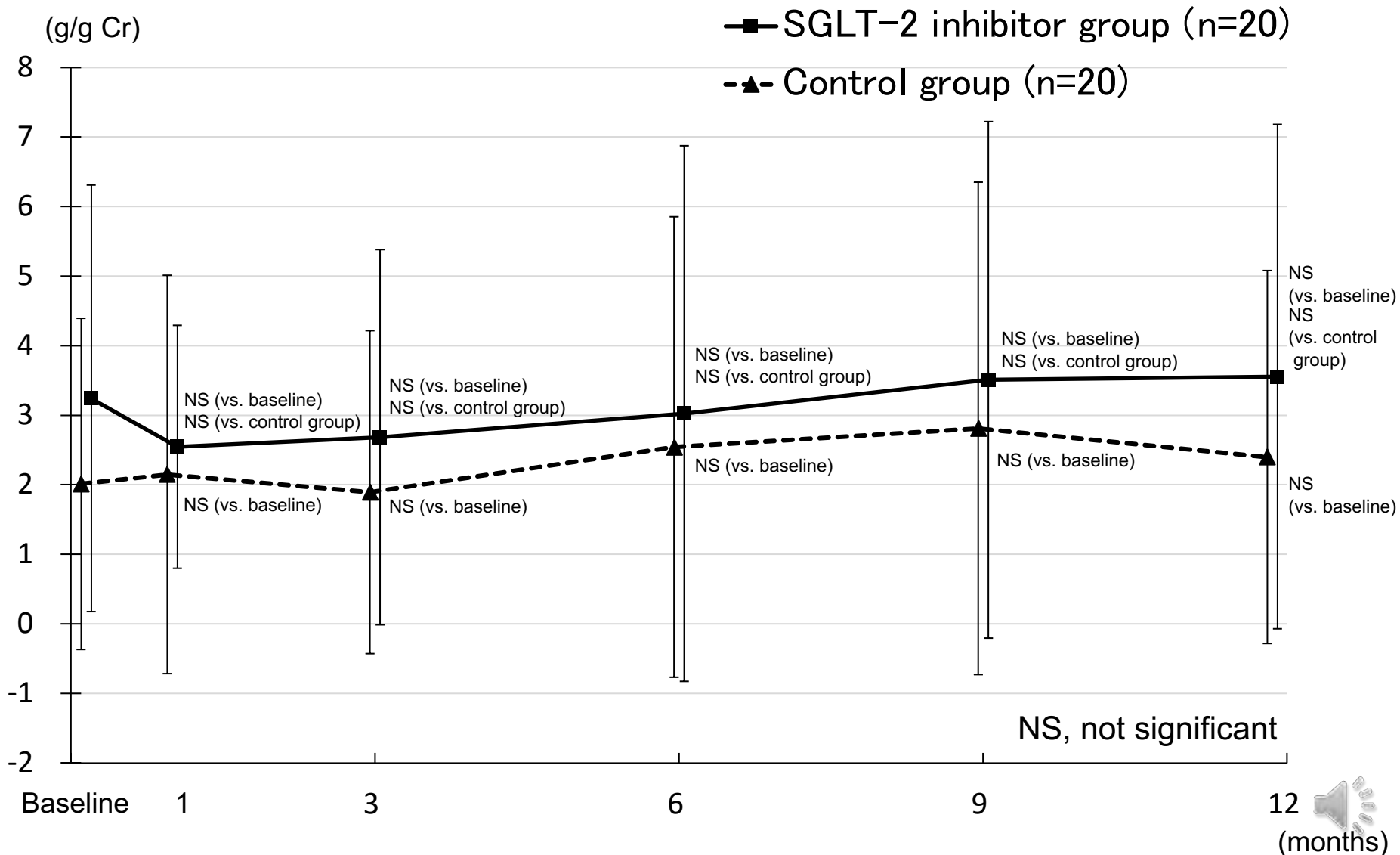
収縮期血圧の推移



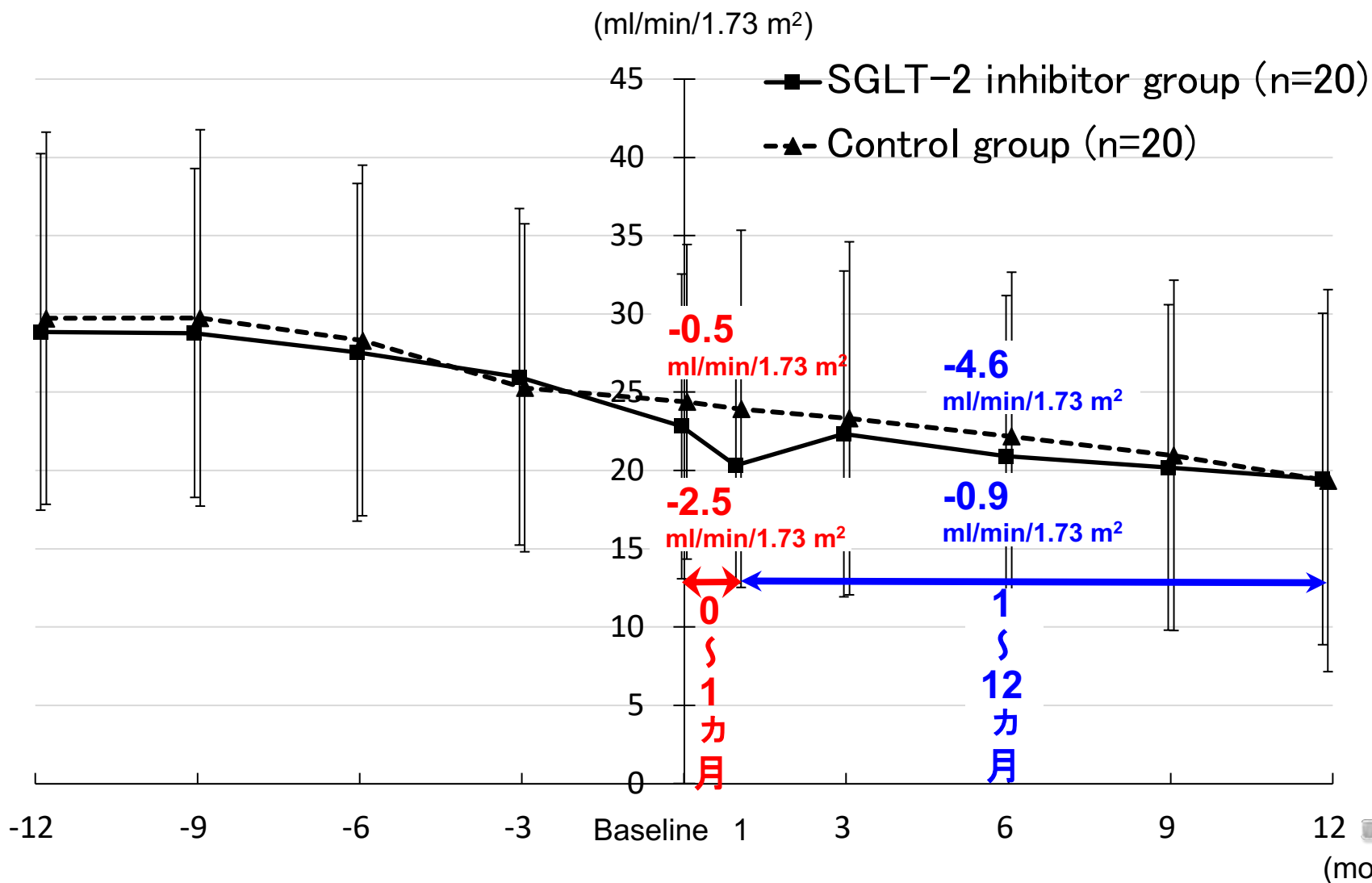
HbA1cの推移



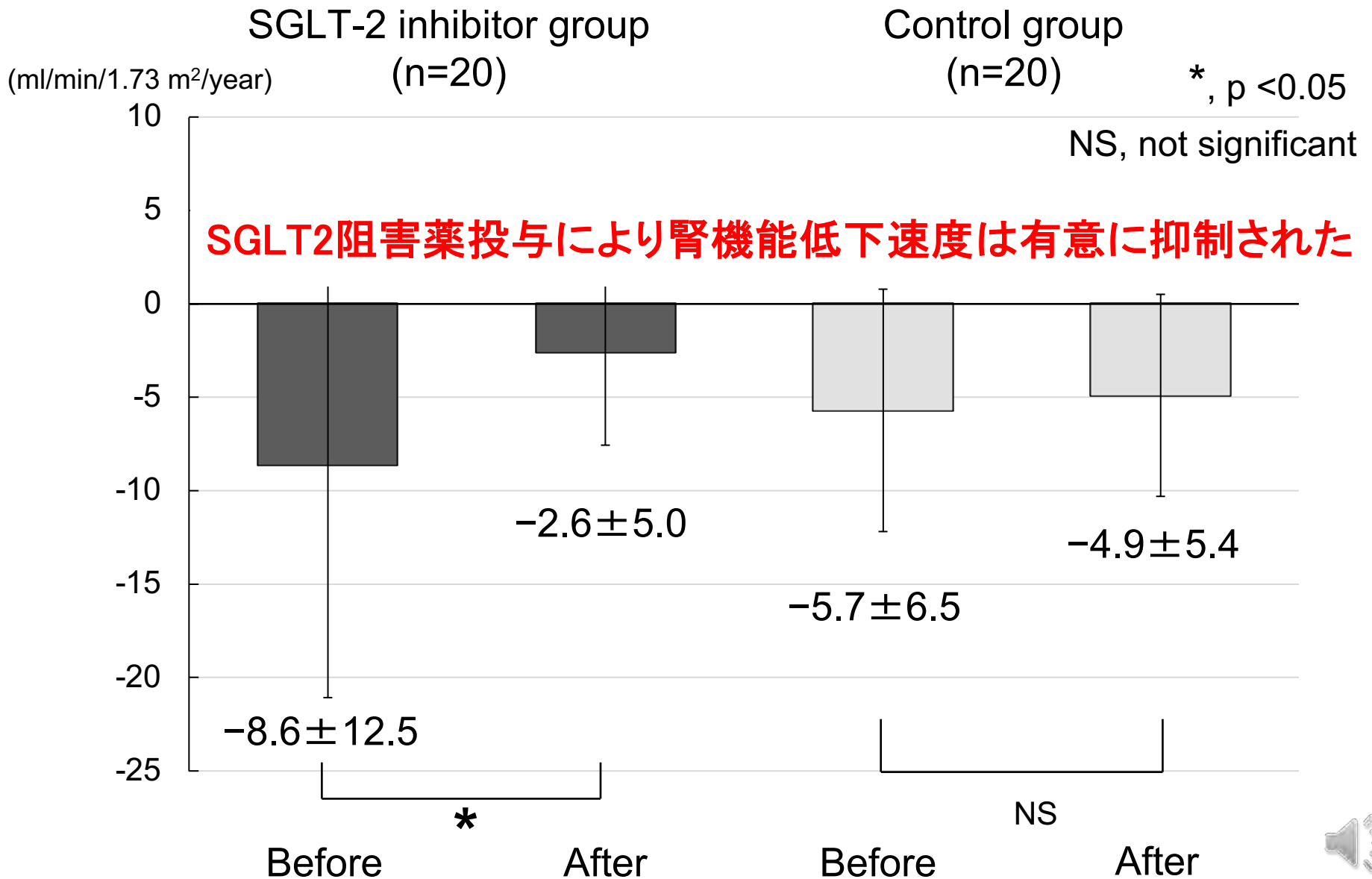
尿蛋白の推移



腎機能の推移



ΔeGFRの変化



有害事象

- 有害事象(低血糖、尿路感染症、急性腎障害、電解質異常など)は見られなかった。



結果のまとめ

- SGLT2阻害薬投与により腎機能低下速度は -8.6 ± 12.5 mL/min/1.73 m²/year から -2.6 ± 5.0 mL/min/1.73 m²/yearへ有意な改善を認めた (p<0.05)。
- 体重、収縮期血圧、HbA1c、尿蛋白は有意な変化を認めなかった。
- 有害事象はみられなかった。

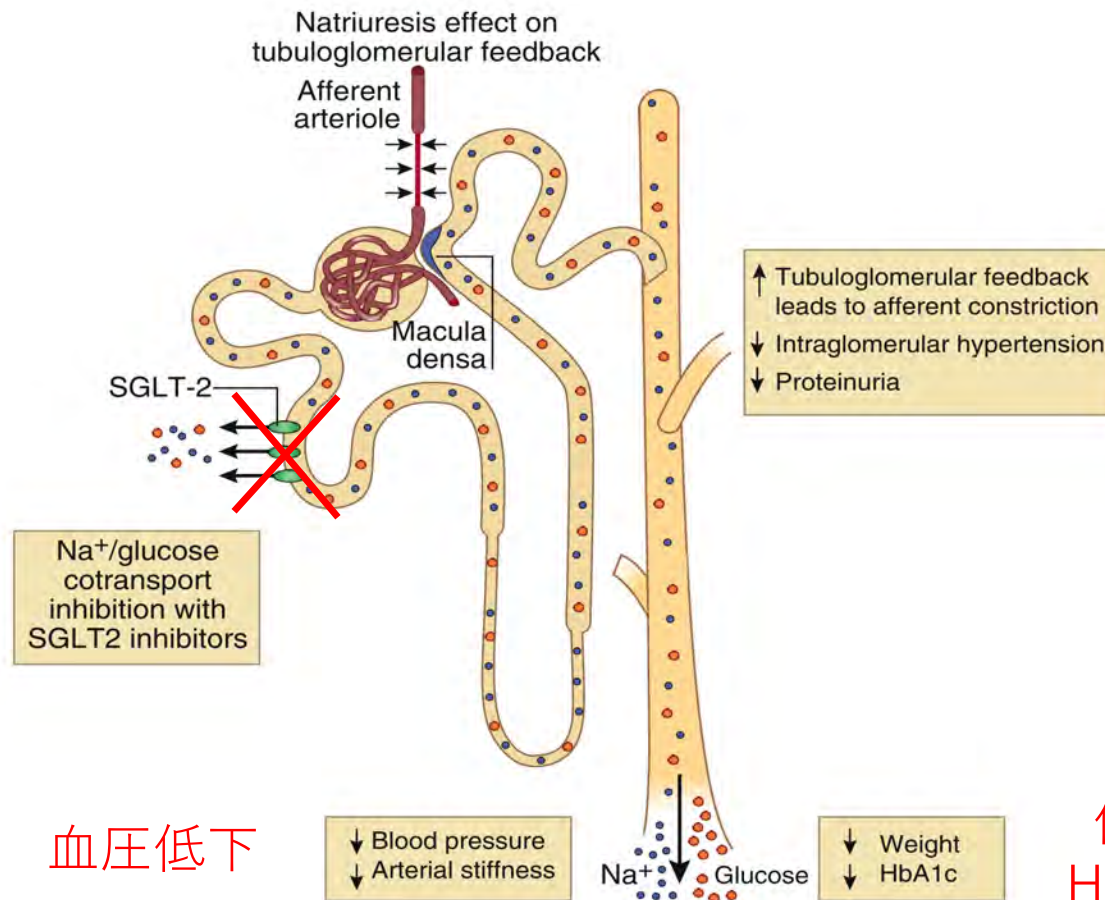


考察



SGLT2阻害薬の作用機序

■ Kidney Int 2018;94:26-39



血圧低下

体重減少
HbA1c低下



SGLT2阻害薬の効果は腎機能の低下と共に弱まる

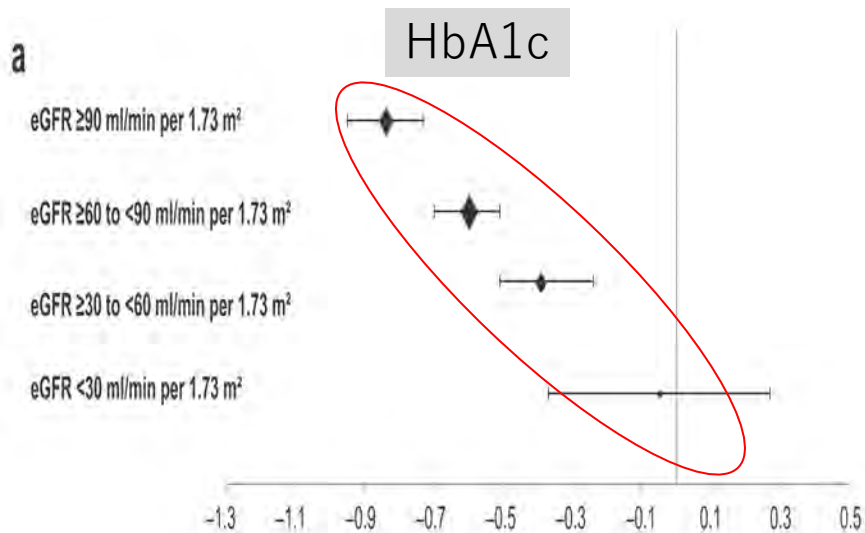
■ Kidney International 2018;93:231-244

第Ⅲ相試験5試験のメタ解析

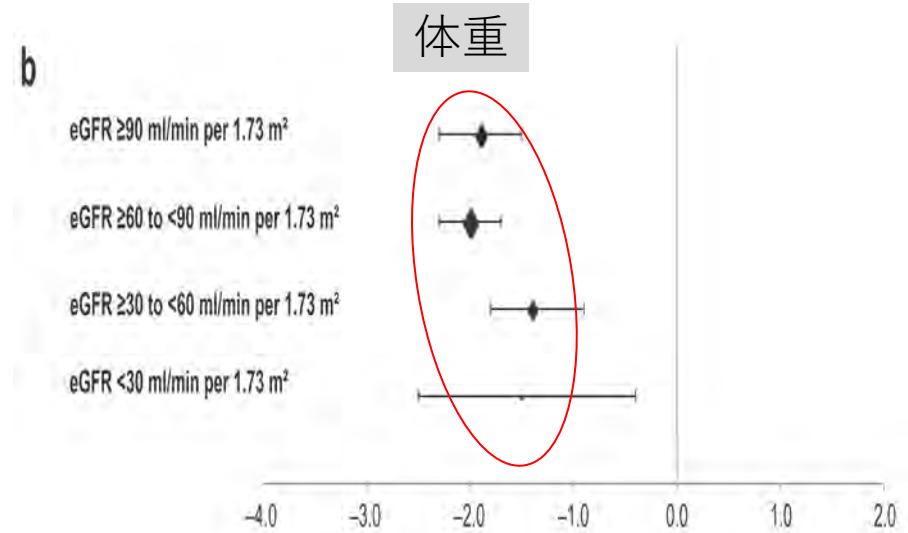
Ⅱ型糖尿病患者2286名

エンパグリフロジン 25mg群 vs プラセボ群 24週間

腎機能ごとにHbA1c・体重・血圧に対する効果を評価



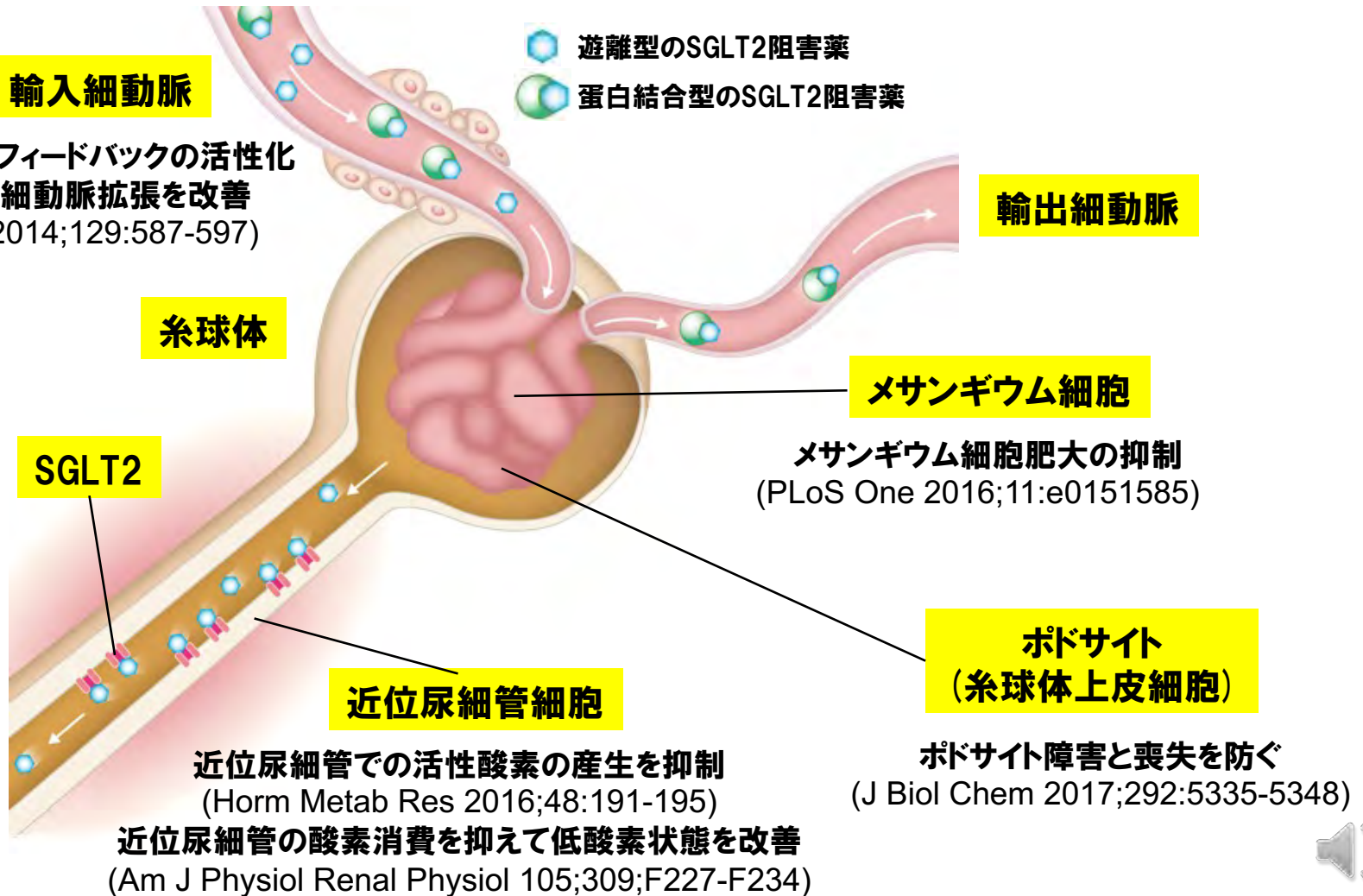
腎機能が低下するにつれて
血糖降下作用は小さくなる (95% CI), %



腎機能が低下するにつれて
体重減少効果は小さくなる (95% CI), %



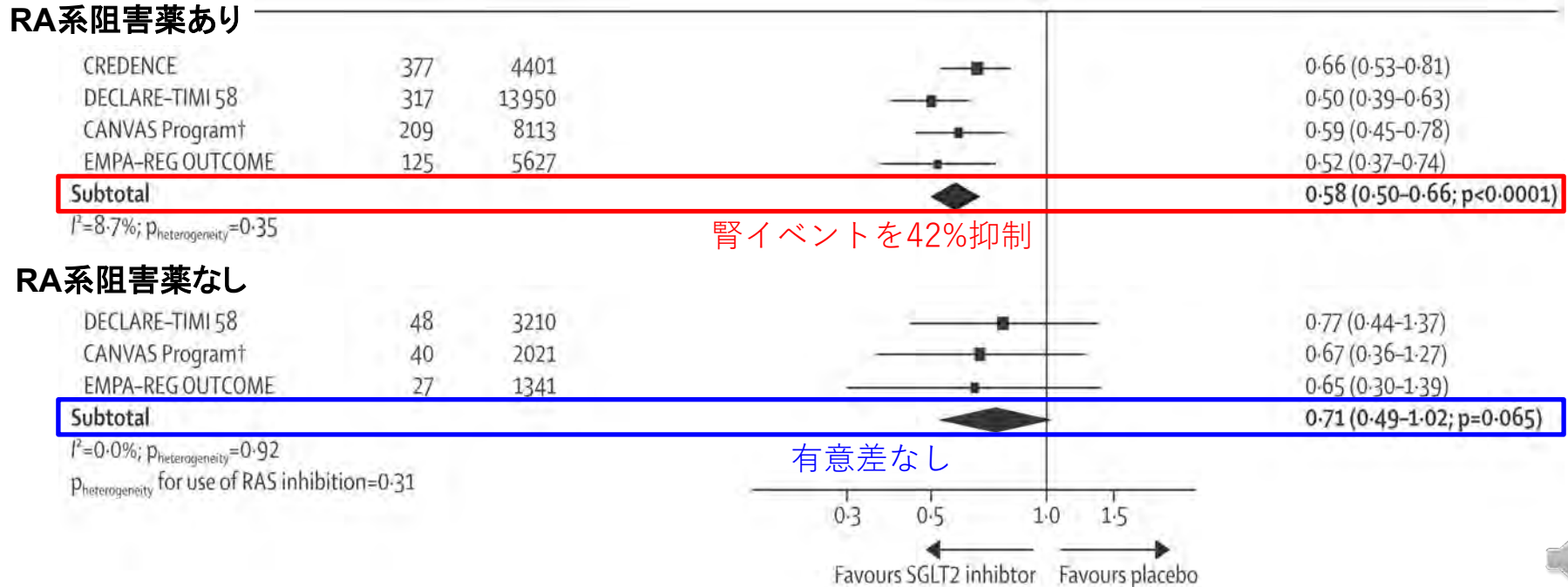
SGLT2阻害薬による腎保護作用の機序



SGLT2阻害薬はRA系阻害薬と併用した場合のみ腎イベントを減らす

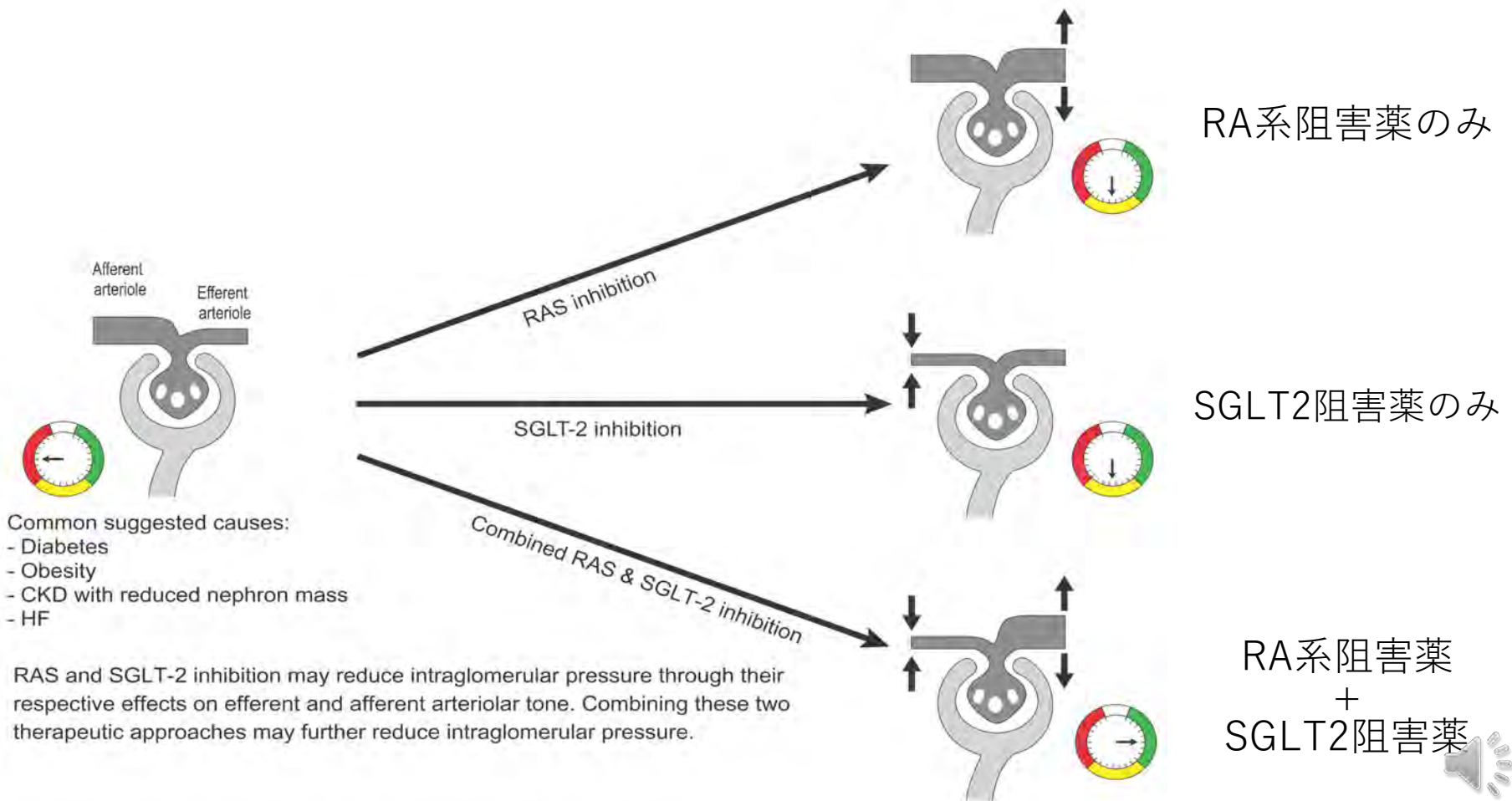
■ Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-854

Ⅱ型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の有効性を検証した無作為比較試験4本(EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE) SGLT2阻害薬の腎イベント抑制効果をメタ解析にて評価した



SGLT2阻害薬とRA系阻害薬を併用すると糸球体内圧が正常化する

■ Clin Kidney J 2018;11:749-761



SGLT2阻害薬の有効性を評価した 大規模臨床試験の比較

臨床試験名	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI	CREDESCENCE	
薬剤名	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	
患者数(人)	7020	10142	17160	4401	
年齢(歳)	63.1	63.3	63.9	63.0	
男性(%)	71.5	64.2	62.6	66.1	
心血管疾患の既往(%)	99.0	65.8	40.6	50.4	
RA系阻害薬(%)	80.7	80.0	81.3	99.9	
観察期間(年)	3.1	2.4	4.2	2.6	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	74.1	76.5	85.3	56.2	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	≥90 (%)	21.9	24.4	47.6	0.0
	60-90 (%)	52.2	55.5	45.1	41.1
	45-60 (%)	17.8	14.6	7.4	29.1
	<45 (%)	8.1	5.5	0.0	29.8
尿中アルブミン (mg/gCr)	<30 (%)	59.4	69.1	67.9	0.0
	30-300 (%)	28.7	22.3	23.5	0.0
	>300 (%)	11.0	7.5	6.8	100.0
3-point MACE (心血管死+ 心筋梗塞+脳卒中)	14%減少	14%減少	有意差なし	20%減少	
心不全入院	35%減少	33%減少	27%減少	39%減少	
複合腎イベント (血清Cr倍化+ 透析導入+腎不全による死亡)	46%減少	40%減少	47%減少	34%減少	

CREDESCENCE試験と本研究との比較

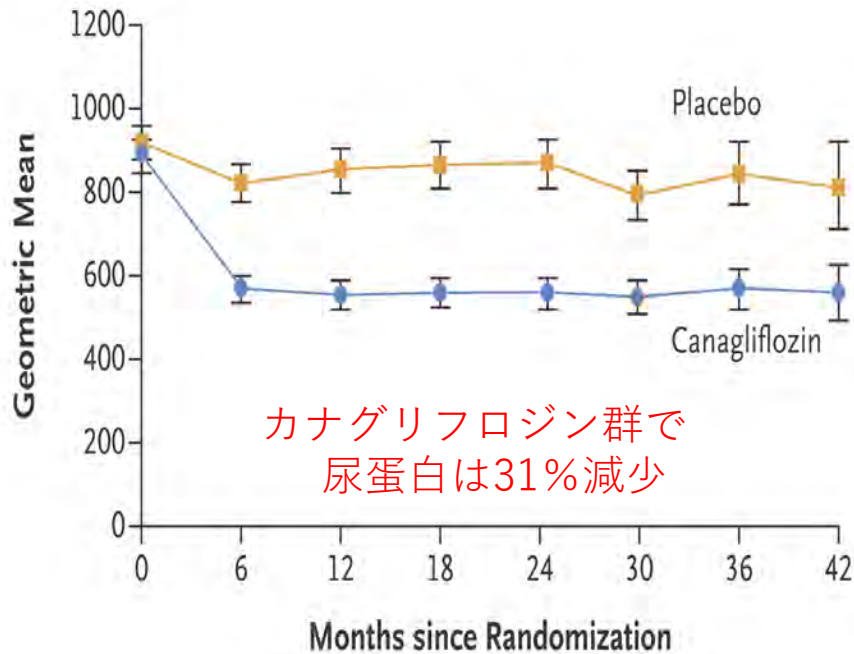
臨床試験名		CREDESCENCE	本研究
薬剤名		Canagliflozin	SGLT2 inhibitors
患者数 (人)		4401	40
年齢 (歳)		63.0	66.3
男性 (%)		66.1	80.0
RA系阻害薬 (%)		99.9	100.0
観察期間 (年)		2.6	1.0
eGFR (ml/min/1.73 m ²)		56.2	23.5
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	≥ 90 (%)	0.0	0.0
	60–90 (%)	41.1	0.0
	45–60 (%)	29.1	0.0
	< 45 (%)	29.8	100.0
尿中アルブミン (mg/gCr)	< 30 (%)	0.0	0.0
	30–300 (%)	0.0	0.0
	> 300 (%)	100.0	100.0



蛋白尿の推移

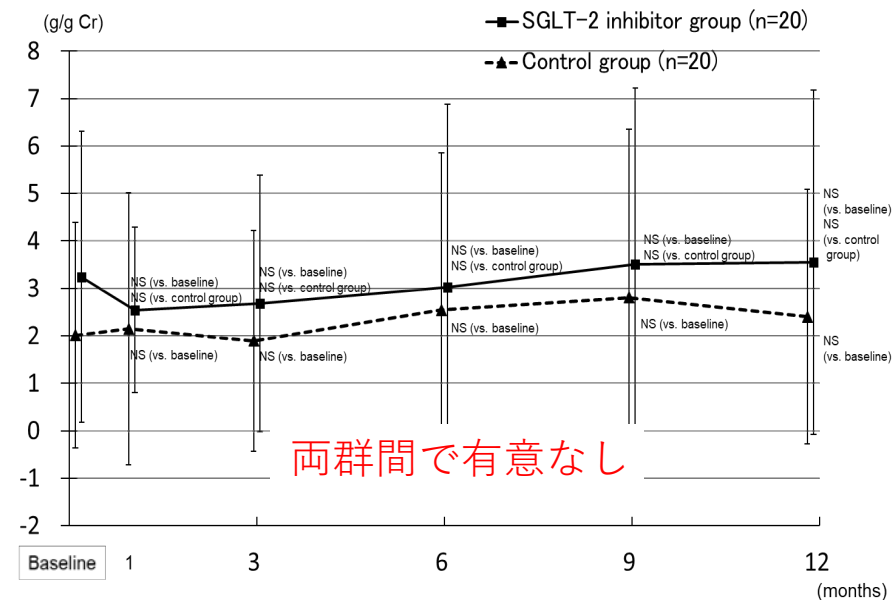
CREDESCENCE試験

尿蛋白0.9g/gCr



本研究

尿蛋白2.6g/gCr

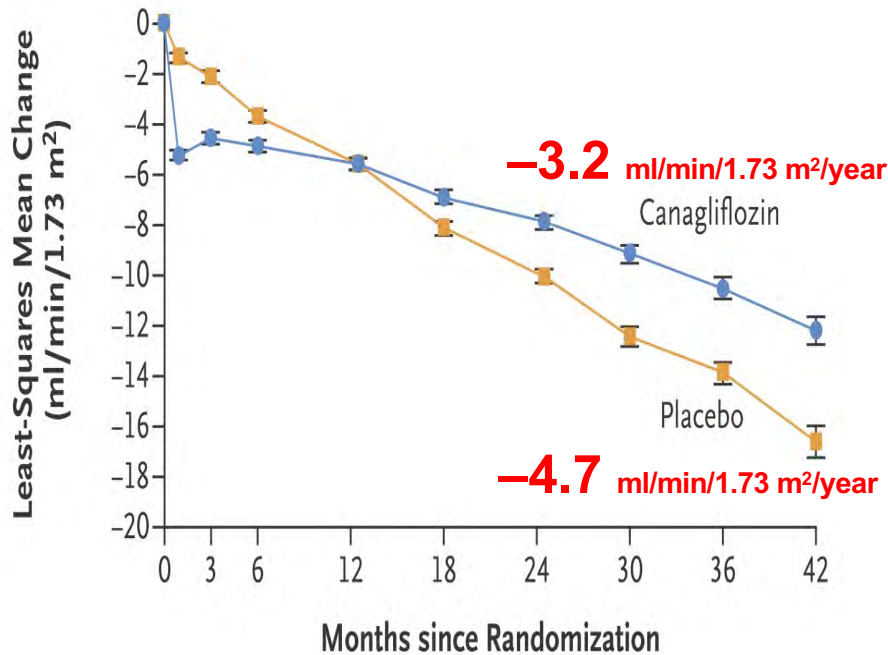


➤ 本研究では尿蛋白が多かったため、SGLT2阻害薬の効果がみられなかった可能性がある

腎機能の推移

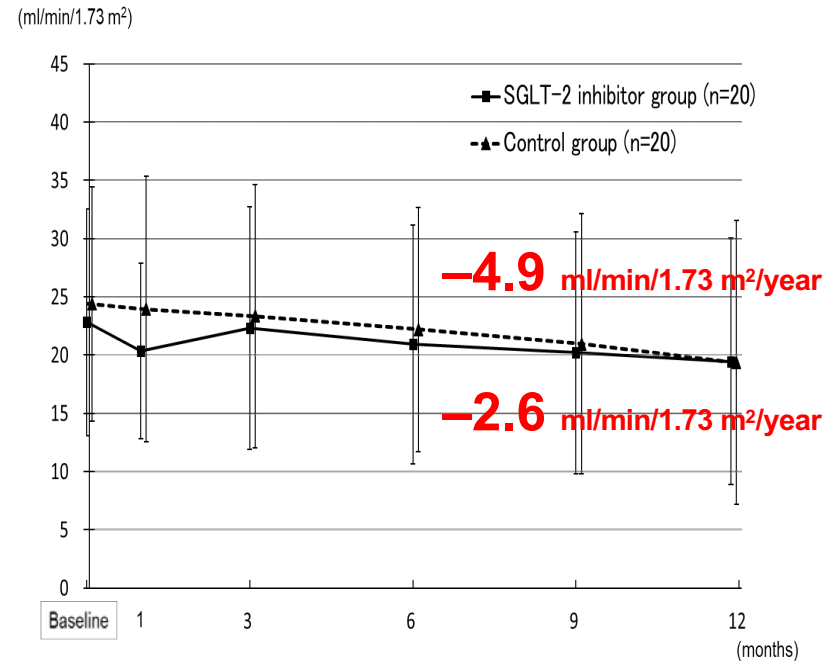
CREDESCENCE試験

eGFR 56.2 ml/min/1.73 m²



本研究

eGFR 23.5 ml/min/1.73 m²

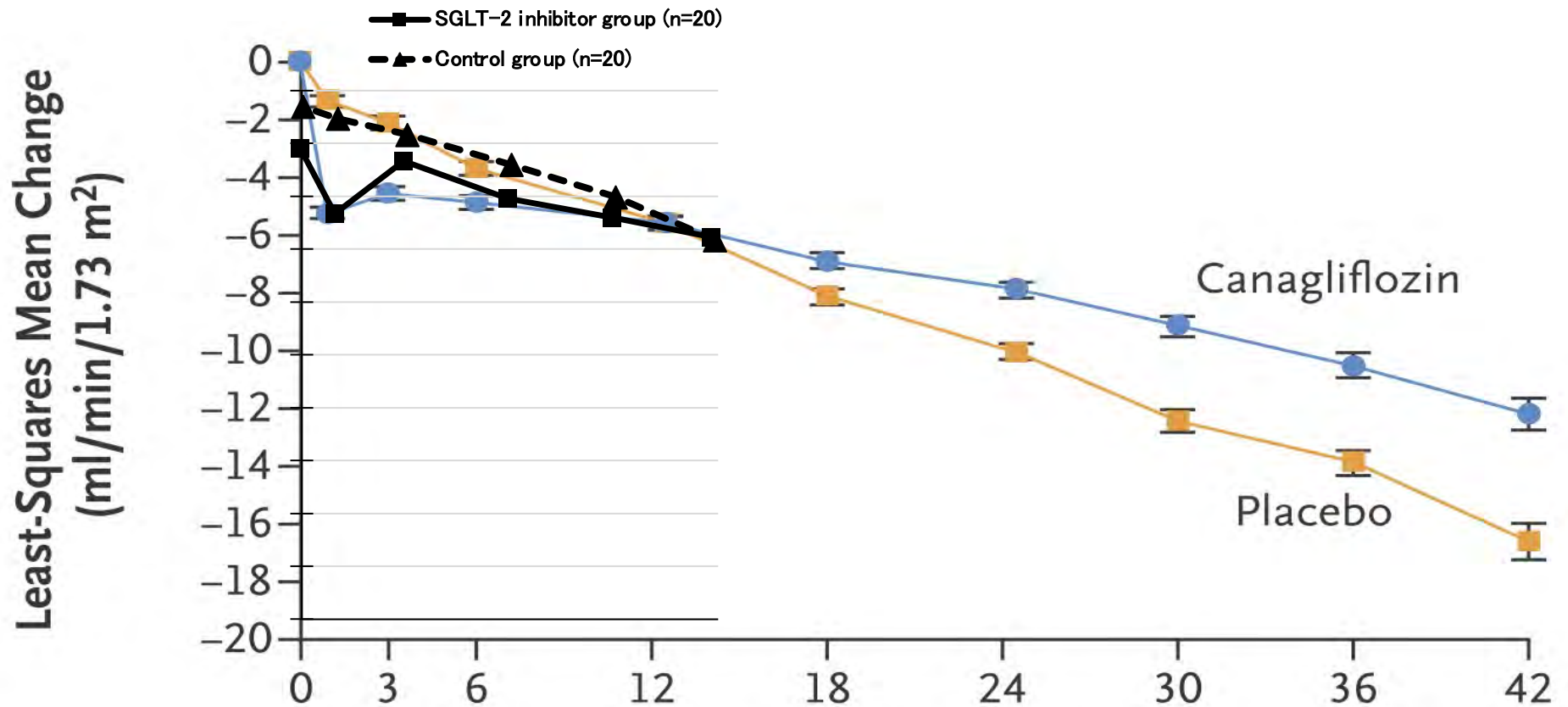


➤ 本研究は過去の研究と同様に腎機能の低下を抑制した



腎機能の推移

CREDESCENCE試験 vs 本研究



➤ 本研究におけるSGLT2阻害薬投与後の腎機能の推移は過去の研究と合致した

SGLT2阻害薬による急性腎障害

Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms

Kai Hahn¹, A. Ahsan Ejaz², Mehmet Kanbay³, Miguel A. Lanasa⁴ and Richard J. Johnson⁴






SGLT2 inhibitors have shown great promise in the management of diabetes mellitus and the prevention of cardiovascular complications, but increasing evidence suggests that their use can be associated with an increased risk of acute kidney injury. Insights into the mechanisms involved might help to identify individuals who are at risk of renal injury.

Nat Rev Nephrol 2016;12:711-712

We also suggest withholding use of SGLT2 inhibitors in patients who **are at risk of AKI**, such as those who are **dehydrated** or are receiving **NSAIDs** or **radiocontrast agents**.



糸球体の血行動態に関する因子

-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



糸球体の血流を低下させる要因が加わると糸球体濾過量は容易に低下する

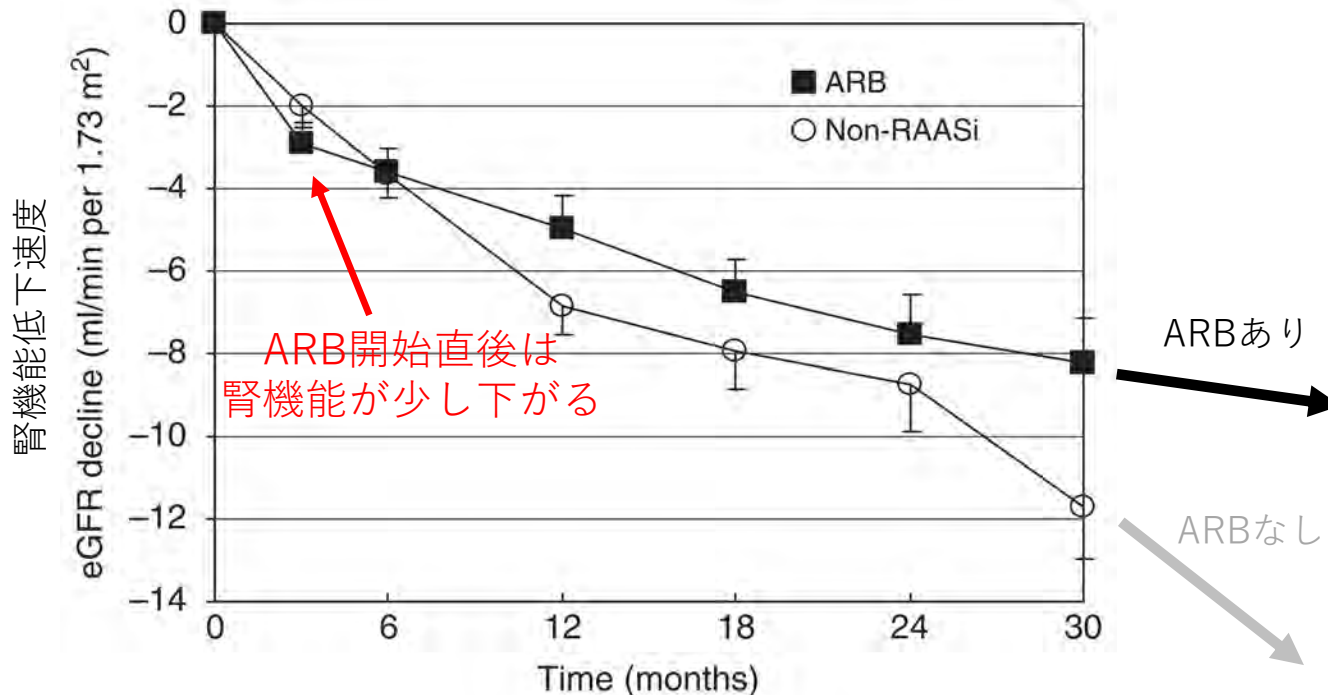
ARBの導入後の腎機能の推移

■ Kidney Int 2012;82:330-337

RENAAL試験とIDNT試験の事後解析

Ⅱ型糖尿病性腎症1177名 ARB投与群 vs non-ARB群

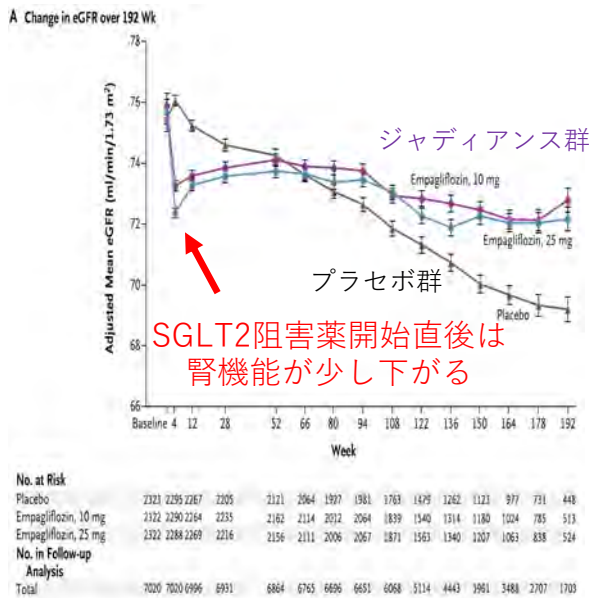
24時間蓄尿による尿中Na排泄と心血管&腎イベントについて検討



SGLT2阻害薬導入後の腎機能の推移

エンパグリフロジン
(ジャディアンス®)

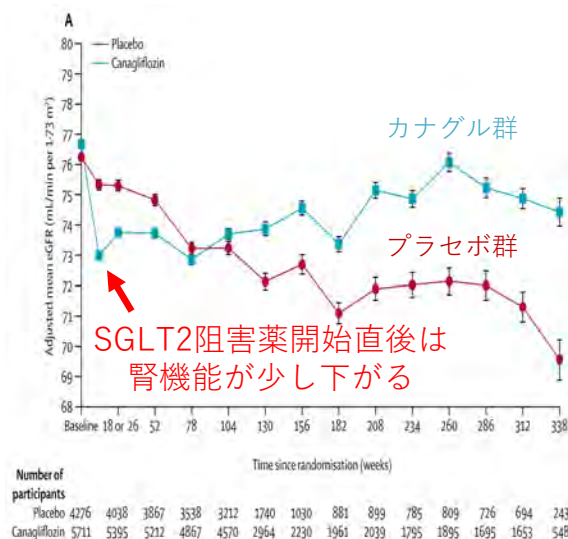
EMPA-REG試験



N Engl J Med 2015;373:2117-2128

カナグリフロジン
(カナグル®)

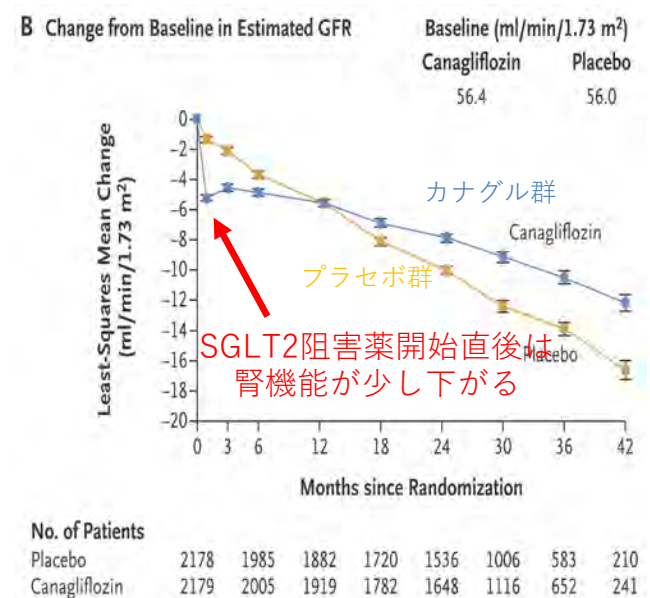
CANVAS試験



Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:691-704

カナグリフロジン
(カナグル®)






CREDESCENCE試験



N Engl J Med 2019;380:2295-2306



糸球体の血行動態に関する因子

-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  $\beta 1$ 受容体
-  AT II 受容体
-  レニン分泌細胞



ARBにSGLT2阻害薬を併用する場合、少量(通常量の半量)から導入するのが安全

結語

- SGLT2阻害薬は、高度腎機能障害を合併したRA系阻害薬投与中の2型糖尿病患者においても、腎保護作用を有する可能性が示された。
- SGLT2阻害薬による有害事象はみられなかった。

