

Press Release

文部科学記者会・科学記者会、大学記者クラブ
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ
倉敷市役所内 記者クラブ、岡山市政記者クラブ 同時発表

2024年5月22日
横浜市立大学
川崎医科大学
順天堂大学

SGLT2 阻害薬治療早期の一時的な腎機能低下に 影響を与える因子と腎予後との関連性を明らかに —日本腎臓学会の大規模データベース J-CKD-DB-Ex により 新たなエビデンスを創出—

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学の金岡知彦診療講師、涌井広道准教授、田村功一主任教授、川崎医科大学高齢者医療センター 柏原直樹病院長、同学腎臓・高血圧内科学教室 長洲一准教授、順天堂大学大学院医学研究科総合診療科学 矢野裕一郎教授らの国内の複数の大学病院からなる研究グループは、慢性腎臓病患者包括的縦断データベース（Japan Chronic Kidney Disease Database: J-CKD-DB-Ex）を活用して、SGLT2 阻害薬^{*1}投与開始後の腎機能（GFR、糸球体濾過量）の初期低下（イニシャルドロップ/イニシャルディップ）に影響を与える因子を明らかにし、その腎予後との関連性を調べました。この大規模データベース研究により、腎臓病のリアルワールドデータ（医療現場の臨床情報）における新たなエビデンスが創出されました。

本研究成果は、「Diabetes, Obesity and Metabolism」誌に掲載されました（日本時間 2024年5月9日）

研究成果のポイント

- イニシャルドロップに関係する因子として、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害剤や利尿剤の併用、尿中タンパク高値、および SGLT2 阻害薬投与開始前の GFR が関連していることを明らかにした。
- CKD 患者に対して SGLT2 阻害薬の投与開始時に利尿薬を使用していることが、イニシャルドロップに最も強く関連していることをリアルワールドデータの解析を通じて明らかにした。
- SGLT2 阻害薬投与開始後の GFR イニシャルドロップが最も大きかった四分位に属する CKD 患者では、他の四分位に属する患者よりもその後の複合腎エンドポイント（持続的な GFR50%以上の低下、もしくは末期腎不全への進行）の発生リスクが高い。

研究背景

日本腎臓学会では、CKD 患者を対象とした包括的縦断データベース（Japan Chronic Kidney Disease Database: J-CKD-DB-Ex）を構築しています。全国 20 数大学が参加し、CKD 患者を

Press Release

自動抽出するアルゴリズムを開発、電子カルテシステム SS-MIX2 を用いてデータを直接収集しています。SS-MIX2 は、厚生労働省による医療情報の電子化・標準化をすすめる事業の一環であり、電子カルテ情報から検査値や薬剤情報、患者基本情報などの大量データを自動収集するシステムです。現時点で 14 万人以上の CKD 患者のデータが J-CKD-DB-Ex に含まれています。

本研究グループは以前、J-CKD-DB-Ex を活用し、糖尿病合併 CKD 患者において、糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬（現在では一部の薬剤は心不全、CKD 患者にも適応）は、投与開始時の蛋白尿やレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬の使用の有無、薬剤を投与する前の腎機能の変化とは関係なく、腎保護効果を発揮することを報告しました[1]。SGLT2 阻害薬は、投与初期に GFR の低下を来すことが知られており、この現象はイニシャルドロップあるいはイニシャルディップと呼ばれています。この初期の GFR 低下に関連する要因については様々な報告がありますが、まだ十分には解明されていません。また、SGLT2 阻害薬投与開始後の GFR 初期低下が腎機能に与える影響については、DAPA-CKD 試験、EMPA-REG OUTCOME 試験、CREDESCENCE 試験などの大規模ランダム化比較試験（RCT）による事後解析で、初期低下の程度が腎予後に影響を与えないことが報告されています。しかしながら、これらの RCT では、ほとんどが RAS 阻害薬を服用し、蛋白尿を認める患者に限定されており、ある一時点での GFR 測定（投与 2 週間後など）のみを初期低下と定めており、リアルワールドデータでの検証は十分ではありませんでした。

研究内容

本研究グループは、J-CKD-DB-Ex を用いて、SGLT2 阻害薬の投与開始前に 1 年以上継続的に登録されていた 2 型糖尿病をもつ CKD 患者 2,053 人を解析しました。平均年齢は 62.2 才、男性は 57.4% で、約 7 割が蛋白尿陰性でした。RAS 阻害薬の使用率は約 5 割でした。主要評価項目は GFR の初期低下（イニシャルドロップ）に関係する因子の同定、副次評価項目はイニシャルドロップの大きさと複合腎エンドポイント（持続的な GFR50% 以上の低下または GFR 15mL/min/1.73m² 未満への低下）との関連です。イニシャルドロップは、SGLT2 阻害薬投与開始直前の GFR から投与開始後 2 ヶ月以内の最低 GFR を引いた差と定義しました。重回帰分析の結果、イニシャルドロップに関係する因子として、RAS 阻害剤や利尿剤の併用、尿中タンパク高値、および SGLT2 阻害薬投与開始前の GFR の変化が明らかとなりました（ $\beta = -0.609$, $P = 0.039$; $\beta = -2.298$, $P < 0.001$; $\beta = -0.936$, $P = 0.048$; $\beta = -0.079$, $P < 0.001$ ）（表 1）。また、イニシャルドロップの大きさに患者を四分位に分けると、イニシャルドロップが最も大きかった四分位群（Quartile 4）は、他の群に比べて、その後の複合腎エンドポイントの発生率が高いことがわかりました（ログランク検定、 $P < 0.001$ ）（図 1）。

SGLT2 阻害薬の腎臓保護効果は、多くの大規模臨床試験によって実証されています。SGLT2 阻害薬は投与開始後にイニシャルドロップと呼ばれる GFR の初期低下を来すことが知られていますが、どのような患者にこの現象が起こりやすいか、また、イニシャルドロップが腎

Press Release

予後に与える影響については、十分にわかっていませんでした。今回、研究グループはリアルワールドデータの解析を通じて、SGLT2 阻害薬の投与開始時に利尿薬を使用していることが、イニシャルドロップに最も強く関連していることを明らかにしました。さらに、過度のイニシャルドロップを来す患者は、そうでない患者に比べて、腎イベントの発生リスクが相対的に高いことが分かりました。

	β	95% 信頼区間	P値
年齢, 1 歳あたり	-0.021	-0.048, 0.007	0.137
性別, 女性	0.000	Reference	-
男性	0.041	-0.537, 0.619	0.891
RAS阻害薬使用, 非使用	0.000	Reference	-
使用	-0.609	-1.186, -0.031	0.039
利尿薬使用, 非使用	0.000	Reference	-
使用	-2.298	-3.159, -1.437	<0.001
HbA1c, 1 %あたり	-0.0151	-0.354, 0.051	0.143
カリウム, 1 mmol/Lあたり	0.848	0.132, 1.565	0.020
尿酸, 1 mg/dLあたり	0.172	-0.045, 0.390	0.121
尿蛋白, 陰性	0.000	Reference	-
1+	-0.331	-1.071, 0.409	0.381
$\geq 2+$	-0.936	-1.863, -0.008	0.048
SGLT2阻害薬投与日のGFR, 1 ml/min/1.73m ² あたり	-0.019	-0.041, 0.002	0.070
SGLT2阻害薬投与前のGFR変化, 1 mL/min/1.73 m ² /yearあたり	-0.079	-0.111, -0.048	<0.001

表 1 GFR のイニシャルドロップと関連する因子

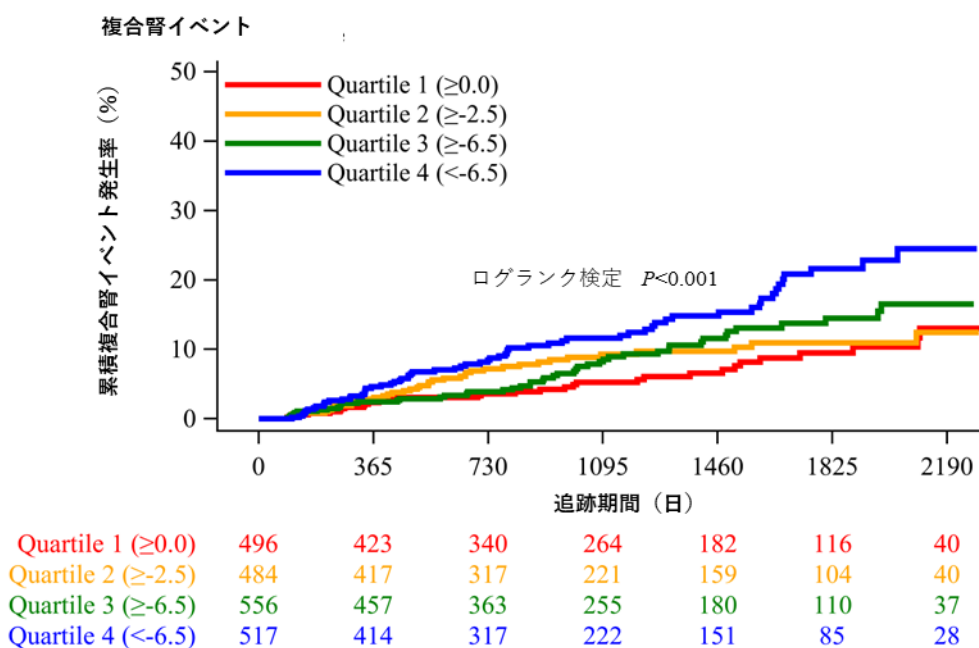


図 1 GFR の初期低下（イニシャルドロップ）が大きいと腎複合エンドポイントの発生リスクが高い

Press Release

今後の展開

日本における CKD 患者のリアルワールドデータベースである J-CKD-DB-Ex は、現在も拡充しており、将来的にはさらに多くのビッグデータを活用して、国内における CKD の診断、治療、予後に関する実態を解明し、新たなエビデンスを創出することを目指しています。これにより、CKD 患者の生命予後および腎予後の改善を目指し、国民の健康維持に貢献することが期待されます。

研究費

本研究は、厚生労働科学研究費補助金：行政政策研究分野 政策科学総合研究「ICT・AI 技術を活用した医療情報・ビッグデータ（腎臓病データベース）解析技術の開発と医療の質向上への貢献」、および日本医療研究開発機構（AMED）循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」の支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル： Factors affecting the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors-related initial decline in glomerular filtration rate and its possible effect on kidney outcome in chronic kidney disease with type 2 diabetes: the Japan Chronic Kidney Disease Database

著者： Tomohiko Kanaoka, Hiromichi Wakui, Yuichiro Yano, Hajime Nagasu, Hiroshi Kanegae, Masaomi Nangaku, Yosuke Hirakawa, Naoki Nakagawa, Jun Wada, Kazuhiko Tsuruya, Toshiaki Nakano, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Masaaki Konishi, Takanori Nagahiro, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Motoko Yanagita, Yoshio Terada, Shinichi Araki, Masanori Emoto, Hirokazu Okada, Yoshitaka Isaka, Yusuke Suzuki, Takashi Yokoo, Hiromi Kataoka, Eiichiro Kanda, Naoki Kashihara, Kouichi Tamura

掲載雑誌： Diabetes, Obesity and Metabolism

DOI： 10.1111/dom.15611

Press Release

お問い合わせ先

<研究成果に関する窓口>

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学教室

主任教授 田村功一 tamukou@yokohama-cu.ac.jp

准教授 涌井広道 hiro1234@yokohama-cu.ac.jp

Tel : 045-787-2635

<取材対応に関する窓口>

横浜市立大学 プロモーション担当課長 中込雄一

Tel : 045-787-2414 koho@yokohama-cu.ac.jp

川崎医科大学 事務部庶務課 課長 浅沼 淳

Tel : 086-462-1111 d_gakujutu@med.kawasaki-m.ac.jp

順天堂大学 総務部 文書・広報課

Tel : 03-5802-1006 pr@juntendo.ac.jp

 **SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS** 横浜市立大学は、様々な取り組みを通じてSDGsの達成を目指します。



用語説明

*1 SGLT2 阻害薬

SGLT2 (Sodium-glucose cotransporter 2) 阻害薬は、腎臓での糖の再吸収を阻害することで、血糖値を下げる薬剤です。日本では 2014 年から糖尿病治療薬として使われるようになりました。その後、一部の SGLT2 阻害薬は、糖尿病だけでなく、慢性腎臓病や慢性心不全に対しても有益であることが示され、保険適応となっています。

参考文献

[1] Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, Sugawara Y, Nakagawa N, Tani Y, Wada J, Sugiyama H, Tsuruya K, Nakano T, Maruyama S, Wada T, Yamagata K, Narita I, Tamura K, Yanagita M, Terada Y, Shigematsu T, Sofue T, Ito T, Okada H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Itano S, Nishiyama A, Kanda E, Ueki K, Kashihara N. Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. *Diabetes Care*. 2021;44:2542-2551.