

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Empagliflozin confers reno-protection in acute myocardial infarction and type-2 diabetes mellitus

2型糖尿病合併急性心筋梗塞患者に対するエンパグリフロジンの腎保護効果

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野

大学院生 茂澤 幸右

ESC Heart Failure (2021.7.7)

DOI.org/10.1002/ehf2.13509

2型糖尿病は末期腎不全や心血管疾患を引き起こす疾患として認識されており、社会的にも問題となっている。ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は尿糖排泄増加機序の新規血糖降下薬として 2010 年代に登場した薬剤である。SGLT2 阻害薬は血糖を抑える作用に加えて血圧や体重を低下させることも知られており、さらに複数の大規模ランダム化試験では心血管イベントや腎アウトカムに肯定的な効果を示すことも明らかになっている。心不全合併 2 型糖尿病患者に対しては SGLT2 阻害薬の腎保護効果は報告されているものの、急性心筋梗塞 (AMI) 合併 2 型糖尿病患者に対しての腎保護効果は検証されていない。本研究は本邦の AMI 合併 2 型糖尿病患者に対して SGLT2 阻害薬の交感神経抑制効果を調査した EMBODY 試験の sub-group 解析である。本研究は AMI 合併 2 型糖尿病患者に対して SGLT2 阻害薬が腎保護効果を有するかどうかに関心を当てた。

EMBODY 試験は AMI 合併 2 型糖尿病患者を対象とした前向き多施設ランダム化 2 重盲検プラセボ比較試験である。2018 年 2 月から 2019 年 3 月の期間に登録された 105 人の患者をプラセボ群とエンパグリフロジン群に 1 対 1 のランダム化割付を行った。対象は急性心筋梗塞発症から 2 週間以降の患者とし、研究参加の同意を得た上で、プラセボまたはエンパグリフロジン 10mg/日を投与した。

主要評価項目はベースラインから投薬後 24 週までの腎機能マーカーの変化量を設定し、腎機能のマーカーとしては血清 creatinine (Cr)、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、Cystatin C と尿中アルブミン量を用いた。副次的評価項目には腎機能マーカーと収縮期血圧、血清尿酸値、ヘマトクリット、血中ケトン体との相関関係を設定した。またベースラインの eGFR を 60 mL/min/1.73m² 以上と 45 以上 59 mL/min/1.73m² 以下の 2 群に分け層別解析も追加で行った。本研究は日本医科大学薬物治験審査委員会並びに臨床研究審査委員会の承認を受け実施し、UMIN000030158 に登録を行った臨床研究である。

研究で解析対象となった患者は96人でエンパグリフロジン群は46人、プラセボ群は50人

であった。ベースライン時における平均年齢はそれぞれ63.9±10.4、64.6±11.6歳、男性は38人(82.6%)、39人(78.0%)であり有意差は認めなかった。プラセボ群ではeGFRはベースライン時から24週時にかけて66.14 から62.77 mL/min/1.73m²に有意に低下(P = 0.023)したのに対し、エンパグリフロジン群では64.60から64.36 mL/min/1.73m² と維持された(P = 0.843)。血清Crに関してもプラセボ群では0.887から0.935 mg/dLまで有意に上昇した(P = 0.008)のに対し、エンパグリフロジン群では0.922から0.937 mg/dLと変化を認めなかった(P = 0.456)。eGFRならびに血清Crともに群間比較では有意差は認めなかった(P = 0.120, 0.236)。ベースラインのeGFRにおける層別解析では、 eGFR 45-59のグループ内ではベースラインから24週時までのeGFRならびに血清Crの変化量は2群間で有意差は認めなかった(P = 0.521, 0.792)のに対し、eGFR 60以上のグループ内ではエンパグリフロジン群の方がプラセボ群と比較して有意に腎機能マーカーが維持された(P = 0.008, 0.030)。

ベースラインから24週時までのGFRの変化と尿酸値の変化はプラセボ群においては有意に相関を認めた (r = -0.438, P = 0.02) のに対し、エンパグリフロジン群では相関関係は認めなかった(r = -0.079, P = 0.603)。

SGLT2阻害薬の腎保護効果に関しては大規模な先行研究において示されてきたものの、いずれも急性冠症候群を併発している患者は除外されている。 SGLT2阻害薬が腎保護効果をもたらす機序としては以下を考えた。

SGLT2阻害薬が近位尿細管に作用することで尿細管糸球体フィードバックを介し、過拡張した輸入細動脈の収縮と輸出細動脈の拡張をもたらす、糸球体過剰ろ過の抑制ならびに糸球体高血圧が是正されたことが挙げられる。腎症早期は糸球体過剰濾過状態であるもののeGFRが保たれている病態であり、eGFR 60以上の患者層でよりSGLT2阻害薬の腎保護効果を示した本研究とも一貫した結果であった。SGLT2阻害薬の尿糖排泄作用により管腔内のグルコース濃度勾配が変化し、GLUT9受容体の尿酸再吸収を阻害することで間接的に血清尿酸値を低下させることが知られている。本研究においてもプラセボ群では経時的なeGFRの変化と血清尿酸値の変化には有意な相関関係が示されており、血液中の尿酸値上昇が腎上皮細胞への傷害や炎症、酸化ストレス、内皮機能障害などにより腎血管抵抗の上昇をもたらしたものと考えられた。その他、EMBODY試験でも示されたSGLT2阻害薬による交感神経系の抑制や体血圧や体重の低下などの複合的な関与も示唆された。eGFR 60以上の比較的腎機能が保たれているAMI合併2型糖尿病患者に対して、早期のエンパグリフロジンの導入は腎機能低下を抑制することが示唆された。

第二次審査ではSGLT2阻害薬投与後初期に一時的にeGFRが低下する機序、SGLT2阻害薬が糸球体高血圧にもたらす効果を輸入/輸出細動脈の側面からの考察、投与前後で組織的に評価をしている先行研究はあるか、尿酸低下と腎保護の機序について質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察から適切な回答を得られた。本研究はAMI合併2型糖尿病患者に対して早期のSGLT2阻害薬導入が腎機能への影響を長期間追跡し、腎保護効果を示した初めての報告であり学位論文として価値のあるものと認定した。