

学位論文の要旨

背景

心不全の予防は、急性心筋梗塞（AMI）後の最も重要な課題の1つである。心不全の発症は、体液バランスと密に関係しており、体水分量（Total Body Water; TBW）、細胞外水分量（Extracellular Water; ECW）、細胞内水分量（Intracellular Water; ICW）などの体組成の測定によって評価できる。過去の研究では、ループ利尿薬はICWと比較しECWを有意に減少させ、バソプレシン V2 受容体拮抗薬は双方を減少させると報告されており、ナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬はその中間に位置する利尿剤と報告されている。一方で急性心筋梗塞後の心不全患者の体組成に対する SGLT2 阻害薬の長期的な影響は明らかになっていない。そこで本研究は本邦の 2 型糖尿病（T2DM）合併 AMI 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 試験のサブグループ解析として、SGLT2 阻害薬による体組成への影響を検証した。

対象と方法

EMBODY 試験は日本人の 2 型糖尿病合併急性心筋梗塞患者を対象とした前向き多施設無作為化二重盲検試験である。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それぞれ 1 対 1 のランダム化割付を行った。対象は AMI 発症 2 週間以降の患者とし、本研究参加の同意を得た上で、プラセボもしくはエンパグリフロジン 10mg/日を投与した。選択基準としては 20 歳以上で日本糖尿病学会のガイドラインに従い T2DM と診断され、糖尿病治療薬を投与されていない患者あるいは糖尿病治療薬を単剤投与されている患者、急性心筋梗塞で入院し退院後も外来通院可能である患者が含まれた。除外基準に関しては 1 型糖尿病患者、持続性心房細動患者、インスリン及び GLP-1 アナログおよび SGLT2 阻害薬を使用している患者、高用量の SU 剤を使用している患者、HbA1c が 10%以上の患者、腎機能障害のある患者（ $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、添付文書に従いエンパグリフロジンの使用が禁忌である患者などを設定した。

本研究ではベースラインから 4 週、12 週、24 週後までの体組成の各パラメータの推移に焦点を当て、部位別直接多周波数測定を行う Inbody®を実施し体組成を計測した。主要評価項目はベースラインから投与後 24 週までの体組成の変化値、副次的評価項目には血圧、体重、NT-proBNP の変化値を設定した。またベースラインの body mass index (BMI)を 25 以上と 25 未満の 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事委員会での承認を受け実施し、UMIN000030158 に登録を行った臨床研究である。

結果

研究で解析対象となった患者は Inbody®を実施した 55 人でエンパグリフロジン群は 25 人、プラセボ群は 30 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 67.5 ± 8.8 , 67.0 ± 10.9 歳、男性は 19 人（76.0%）、24 人（80.0%）であり有意差は認めなかった。エンパグリフロジン群は ECW（ -0.21 vs. $+0.40 \text{ L}$, $P=0.001$ ）、ICW（ -0.23 vs. $+0.74 \text{ L}$, $P<0.001$ ）共にプラセボ群と比較し、24 週にわたり体

学位論文の要旨

液貯留を抑制した。副次評価項目であるNT-proBNPの変化値については2群間に有意差はみられなかった。収縮期血圧、体重は24週においてエンパグリフロジン群はプラセボ群と比べて有意に低下した。BMI 25以上の層別分析では、エンパグリフロジン群はプラセボ群と比してECW及びICWだけでなく、骨格筋量の上昇を抑え、体重が有意に減少した。一方、BMI 25未満では、いずれも変化を認めなかった。

考察

SGLT2阻害薬は、大規模な臨床試験で心不全の予後を改善すると報告されている。特に、EMPEROR-Reduced Clinical TrialsとDAPA-HF試験では、SGLT2阻害薬が糖尿病の合併によらず、心不全の悪化や心血管死のリスクを低減することが示された。しかし心不全増悪を予防する機序として明確な原因究明には至っていない。私たちの知る限り、AMI後のT2DM患者において、BIAを用いた体組成に対するSGLT2阻害剤の効果を検討したのは本研究が初めてである。本研究では、AMI後のT2DM患者において、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、ICWおよびECW双方の上昇を有意に抑制した。ICW、ECW双方に効果をもたらす機序としては以下を考えた。

SGLT2阻害薬は近位尿細管でのNa⁺とグルコースの再吸収を減らし、それによりNa⁺の排泄を促進する。また再吸収されなかったNa⁺とブドウ糖により浸透圧利尿が生じる。したがって、SGLT2阻害薬はナトリウム利尿作用と浸透圧利尿作用の組み合わせにより、ICWおよびECWが同程度に低下させるといわれている。

以前の報告ではSGLT2阻害薬が骨格筋量を減少させ、サルコペニアの進行を引き起こす可能性があると考えられた。本研究でも、エンパグリフロジンは、24週間後にプラセボと比較して骨格筋量の変化を抑制した。一方、BMI別層別解析にて、BMI \geq 25に限りエンパグリフロジンは、24週間後にプラセボと比較して、ECW、ICW、および骨格筋量の増加を抑制した。これらの結果から、SGLT2阻害薬が特に肥満患者の体組成へより影響を与える可能性が示唆された。

結語

2型糖尿病合併急性心筋梗塞患者において早期のSGLT2阻害薬導入は、総体液量減少に有効な可能性がある。その効果は特にBMI 25以上においてより影響を与える可能性がある。