

演題番号

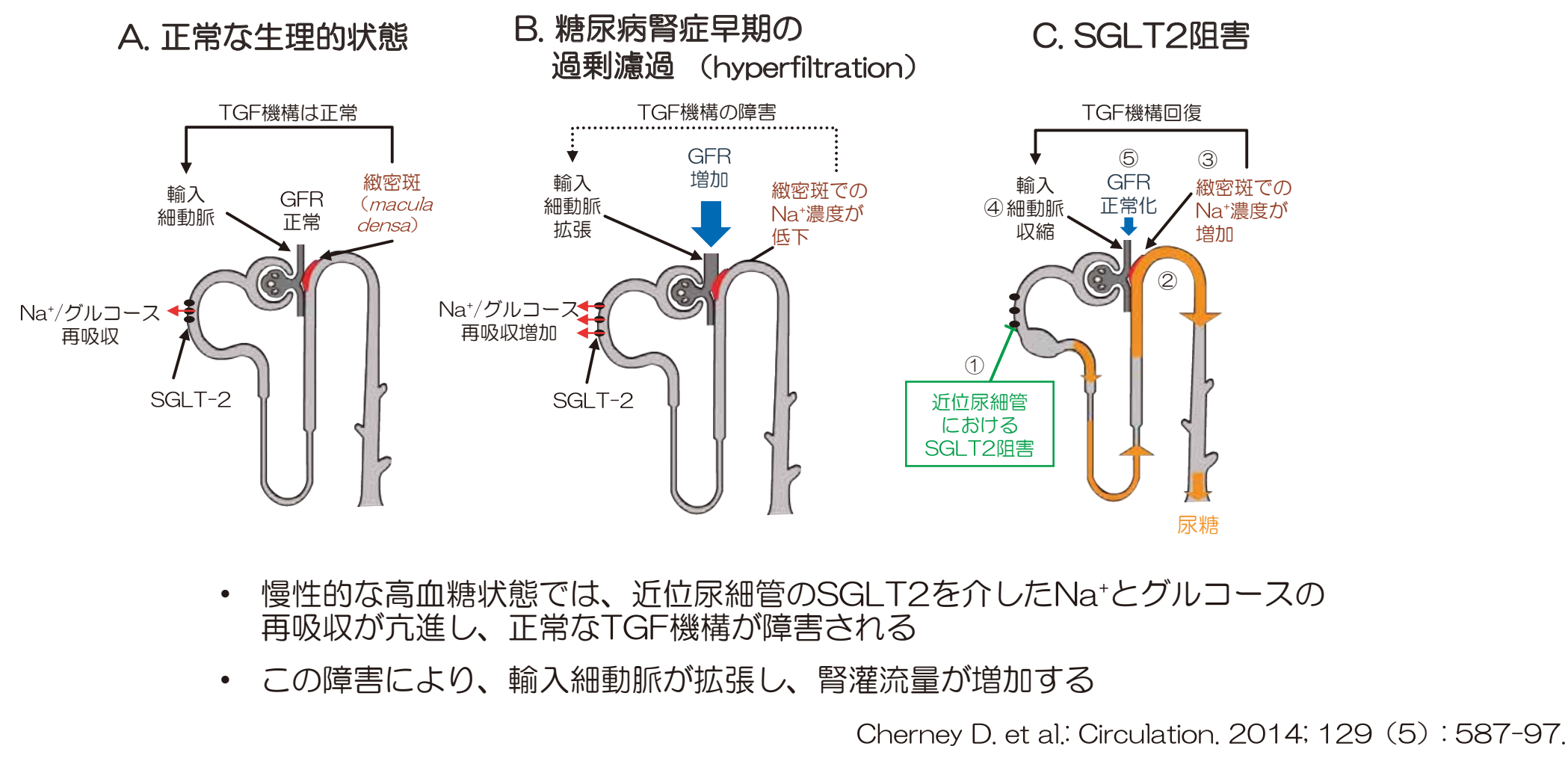
(200mm×200mm)

2型糖尿病における SGLT2阻害薬・ルセオグリフロジンの 腎機能ステージ別腎機能改善効果について

ひがし成人・循環器内科クリニック 東 隆行

1 背景①

SGLT2阻害薬の尿細管系球体フィードバック（TGF）機構に対する効果



4 研究方法 シェーマ

当院外来で2014年5月1日から2020年5月28日までに
ルセオグリフロジン
2.5mg/日を投与した症例 全106例

ルセオグリフロジンを12か月継続
投与した82例を解析

解析①
対象者： 内服開始12ヶ月前、内服開始時、12ヶ月後eGFRデータありの症例 82例
解析の方法 82症例をルセオグリフロジン投与開始時のeGFRによりG1群(≥90) 23例、G2群(6～89) 43例、G3群(30～59) 16例に分けた。
eGFRの変化について、各群で評価を行った。また、開始時・12ヶ月後のeGFR変化量(ΔeGFR)について単回帰及び多重回帰分析を行った。

解析②
ルセオグリフロジン開始時および、12ヶ月後の尿alb/cre (UACR) 定量データがある49例について糖尿病腎症病期別に改善度の解析を行った。

5 結果 腎機能別患者背景 (N=82)

背景因子	全体 82例	G1群 23例	G2群 43例	G3群 16例	群間差
eGFR (mL/min/1.73m ²)	81.7±21.9	111.5±13.5	76.6±8.7	52.5±7.5	*,**
性別 (男/女)	54/28	15/8(34.7%)	28/15(34.8%)	11/5(31.2%)	NS
年齢 (歳)	61.4±6.7	52.4±11.7	62.8±10.8	70.9±9.7	*,**
糖尿病歴 (年)	11.6±6.4	7.6±4.6	12.8±5.9	14.3±8.3	*,**
体重 (kg)	70.4±16.5	70.6±16.1	71.0±18.9	69.1±14.7	NS
腰囲 (cm)	94.2±10.5	94.2±12.4	93.9±13.3	95.3±12.1	NS
HbA1c (%)	8.1±0.74	8.4±1.1	8.2±1.1	7.8±0.8	NS
血糖値 (mg/dl)	189.4±51.0	184.6±49.3	195.8±77.7	179.5±69.0	NS
Ht (%)	41.9±2.7	43.0±3.2	42.3±3.6	39.5±3.7	*,**
尿酸 (mg/dL)	4.9±1.0	4.6±0.9	5.0±1.1	5.2±1.0	NS
LDL (mg/dL)	114.8±30.2	115.0±43.8	119.1±28.4	103.2±23.3	NS
AST (IU/L)	28.4±14.5	34.4±24.1	26.6±13.4	24.8±14.1	NS
ALT (IU/L)	29.1±22.3	39.7±30.5	26.8±18.2	19.8±11.5	*,**
γ-GTP (IU/L)	48.5±36.9	83.4±168.2	34.6±30.5	34.9±39.2	NS
血小板 (万/μL)	23.3±3.5	22.84±6.9	24.4±6.6	21.2±5.7	NS
収縮期血圧 (mmHg)	126.1±1.1	123.3±1.4	126.2±11.6	129.2±12.4	NS
拡張期血圧 (mmHg)	73.7±8.0	75.6±10.5	73.8±8.4	70.7±12.3	NS
心拍数 (bpm)	67.9±6.7	67.5±6.3	67.4±9.9	69.7±11.9	NS
RAS系阻害薬使用	39(47%)	8(34.7%)	18(41.8%)	13(81.2%)	*,**

性別の女性比率・RAS系阻害薬使用率の群間比較はz-testを使用した。その他の群間比較はunpaired t-testを使用した。

2 背景②

糖尿病腎症に対するSGLT2阻害薬の効果はCREDESCENCE試験、DAPA-CKD試験等にて近年多くの報告がある。一方、SGLT2阻害薬の腎機能改善効果は尿細管系球体フィードバック（TGF）機構の正常化とする報告がある。

今回投与時の推算糸球体濾過量（eGFR）別に、SGLT2阻害薬・ルセオグリフロジンの腎機能に対する効果を検討した。

3 研究の方法

① 当院2型糖尿病患者でルセオグリフロジンを12ヶ月投与した82人で、ベースラインの背景因子と12ヶ月後の変化(ΔeGFR)について統計学的に解析した。また、この変化を腎機能別に解析した。

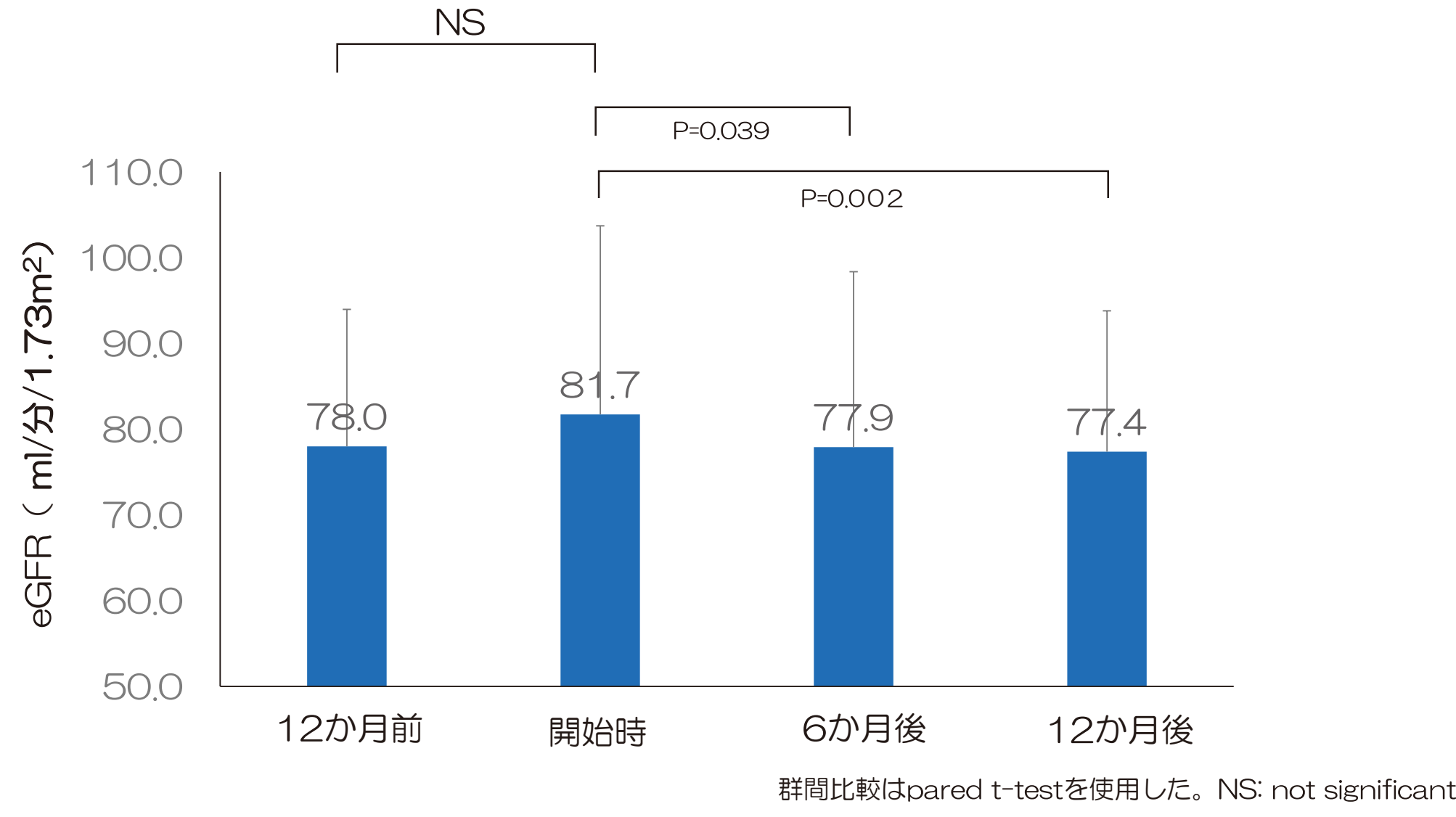
② 更に12ヶ月後の尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）改善についても検討を行なった。

6 全体・群別患者背景の変化 (N=82)

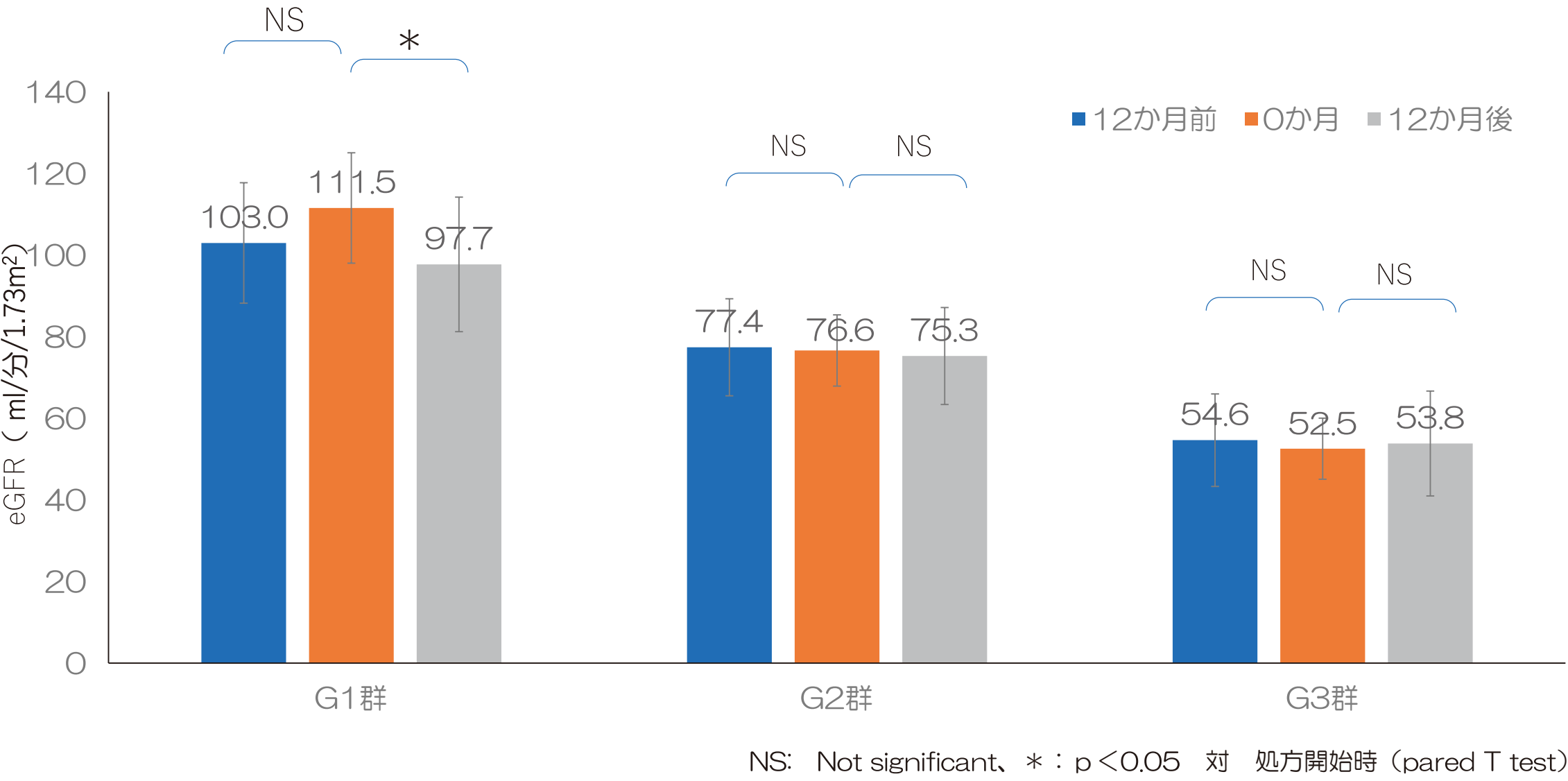
背景因子	全体 82例	G1群 23例	G2群 43例	G3群 16例
eGFR (mL/min/1.73m ²)	81.7±21.9	111.5±13.5	76.6±8.7	52.5±7.5
体重 (kg)	70.4±16.5	68.3±11.9	70.6±16.0	69.0±16.0
HbA1c (%)	8.1±0.74	7.5±0.75	8.4±1.1	7.7±1.0
血尿酸 (mg/dl)	189.4±51.0	164.0±54.4	184.6±49.3	185.1±92.4
Ht (%)	41.9±2.7	43.7±4.0	43.0±3.1	45.4±3.7
尿酸 (mg/dL)	4.9±1.0	4.9±1.1	4.6±0.9	4.7±0.8
LDL (mg/dL)	114.8±30.2	114.7±37.6	115.0±43.8	119.2±39.3
AST (IU/L)	28.4±14.5	25.2±14.4	28.2±11.2	26.6±13.4
ALT (IU/L)	29.1±22.3	23.8±22.0	26.5±30.5	27.3±17.1
γ-GTP (IU/L)	48.5±36.9	37.5±31.3	50.5±34.7	49.3±53.2
血小板 (万/μL)	23.3±3.5	22.6±4.4	22.8±6.9	22.5±6.7
収縮期血圧 (mmHg)	126.1±1.1	125.5±14.8	123.3±17.4	124.1±18.4
拡張期血圧 (mmHg)	73.7±8.0	73.7±12.6	75.6±10.4	76.9±12.0
心拍数 (bpm)	67.9±6.7	75.3±4.2	67.5±6.2	72.0±11.4

群間比較はpaired t-testを使用した（開始時 対 12ヶ月後）。NS：Not significant

7 ルセオグリフロジンの腎機能に対する影響・N=82



8 ルセオグリフロジンのeGFR別腎機能に対する影響・N=82



9 ルセオグリフロジン開始時背景因子とΔeGFRとの回帰分析

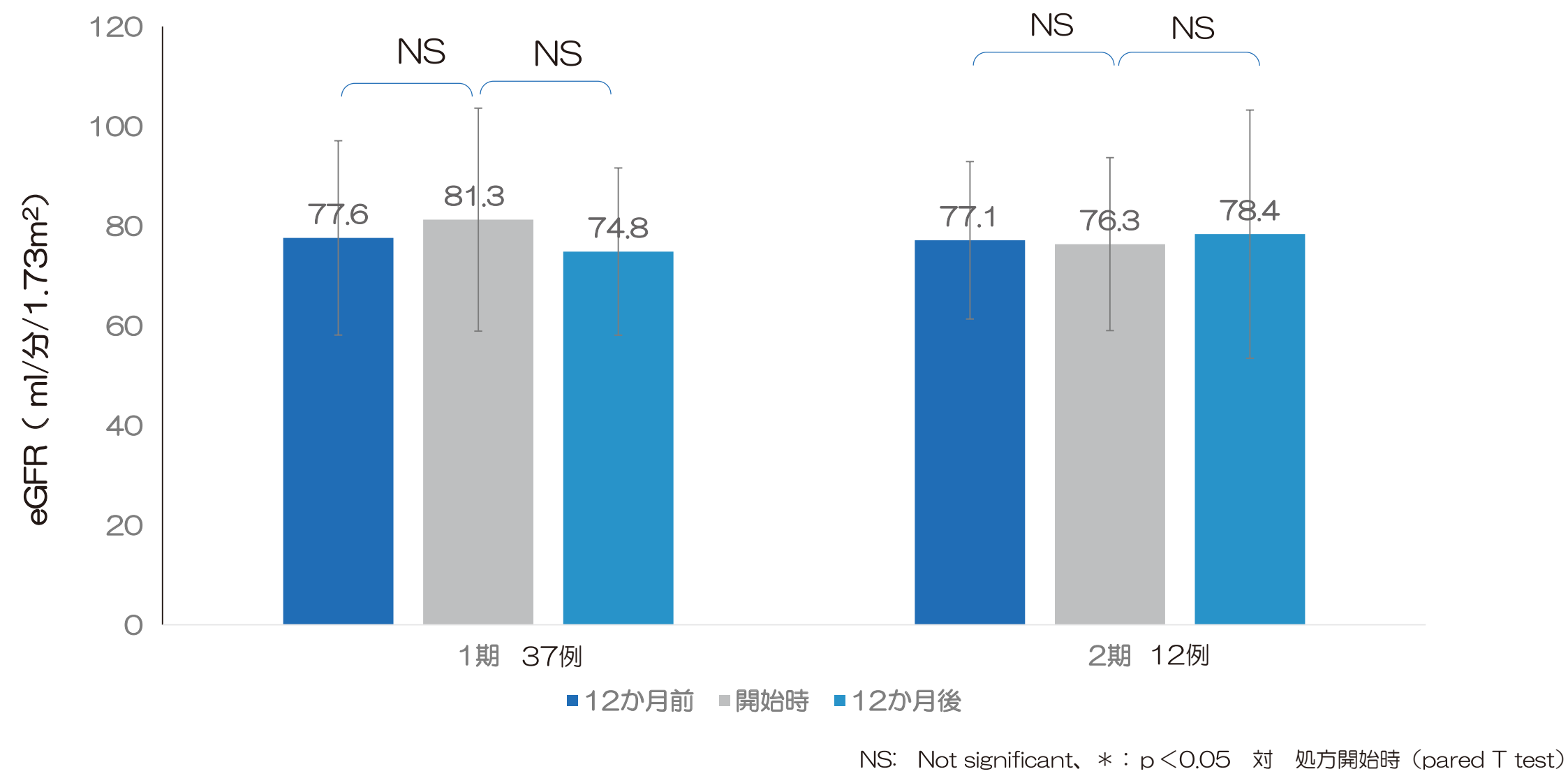
N=82	r	t	p	β	t	p
開始時因子						
年齢 (才)	0.188	1.727	NS	0.041	0.302	NS
DM歴 (年)	0.163	1.483	NS	-0.594	-0.594	NS
性別 (男性=1, 女性=0)	0.350	0.319	NS			
BMI (kg/m ²)	0.072	0.651	NS			
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.468	-4.770	<0.001	-0.356	-4.501	<0.001
HbA1c (%)	-0.027	-0.243	NS			
Hct (%)	0.045	0.460	NS			
UA (mg/dl)	0.250	2.324	0.022	1.394	1.640	NS
LDL-C (mg/dl)	0.111	1.009	NS			
AST (IU/L)	-0.175	-1.650	NS	-0.230	-1.324	NS
ALT (IU/L)	0.004	0.044	NS	0.250	2.406	0.018
γ-GTP (IU/L)	-0.288	-2.707	0.008	0.006	0.276	NS
血小板 (万/μL)	0.054	0.494	NS			
SBP (mmHg)	-0.122	-1.110	NS	-0.033	-0.278	NS
DBP (mmHg)	-0.218	-2.012	0.047	-0.160	-0.884	NS
心拍数 (bpm)	-0.027	-0.243	NS			
前投薬の有無	0.104	0.942	NS			
RAS系阻害薬の有無	-0.035	-0.323	NS	-7.838	-2.618	0.010

10 RAS系阻害有無でのCKD病期別 ルセオグリフロジンの腎機能に対する影響

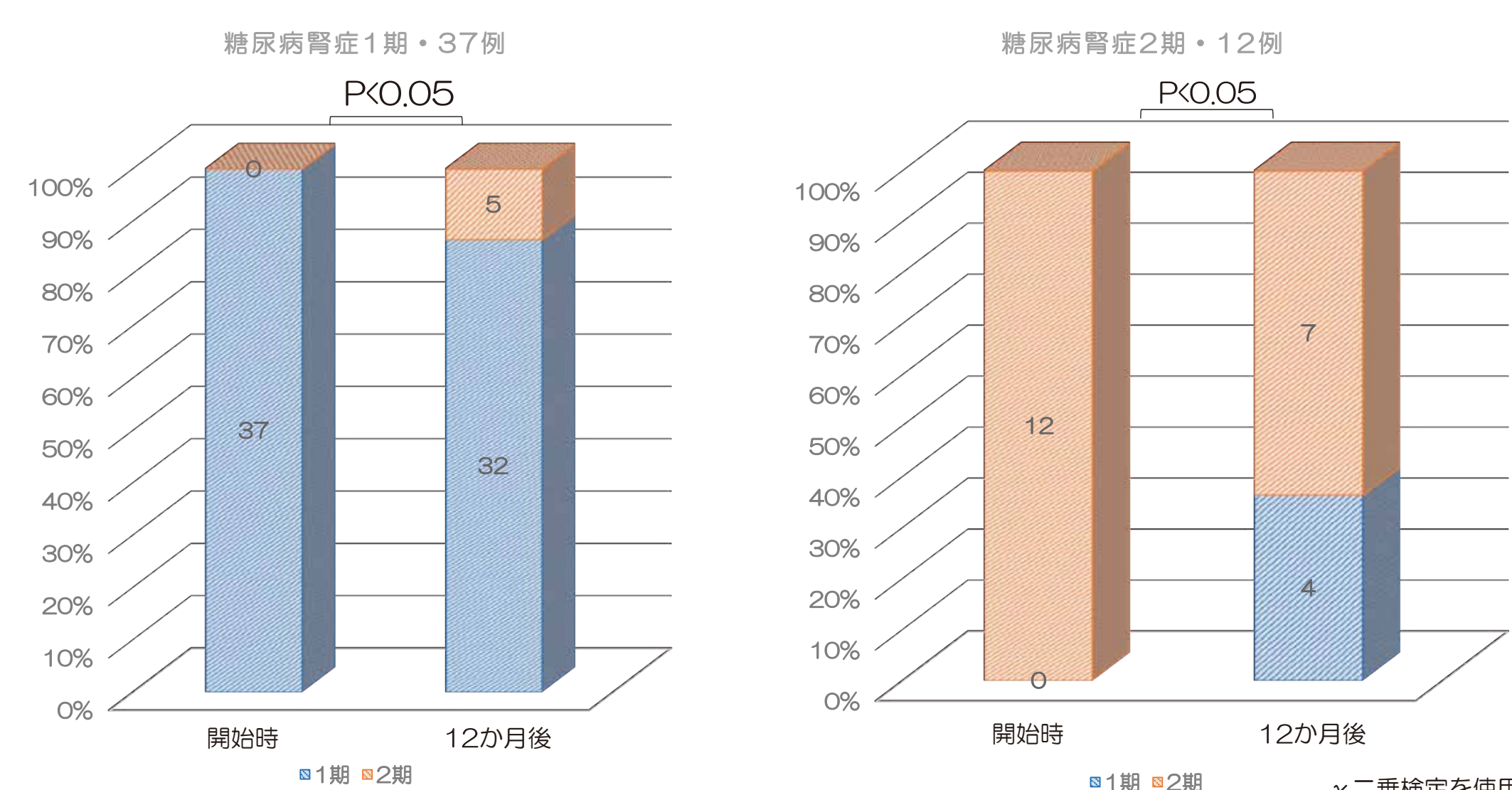
N=82	RAS系阻害薬あり (N=39)	RAS系阻害薬なし (N=43)
G1群	N=8	N=15
開始時	107.1±12.1	113.9±13.9
12ヶ月後	92.9±9.2	100.2±19.3
p	0.015	0.009
G2群	N=18	N=25
開始時	72.5±7.8	79.5±8.3
12ヶ月後	67.7±11.6	80.3±8.9
p	0.024	NS
G3群	N=13	N=3
開始時	51.2±7.7	58.0±1.0
12ヶ月後	51.2±15.1	59.3±8.0
p	NS	NS

群間比較はpaired t-testを使用した（開始時 対 12ヶ月後）。NS：not significant

11 ルセオグリフロジンの糖尿病腎症・病期別腎機能に対する影響・N=49



12 糖尿病腎症1・2期での12か月後UACR推移・N=49



13 結果

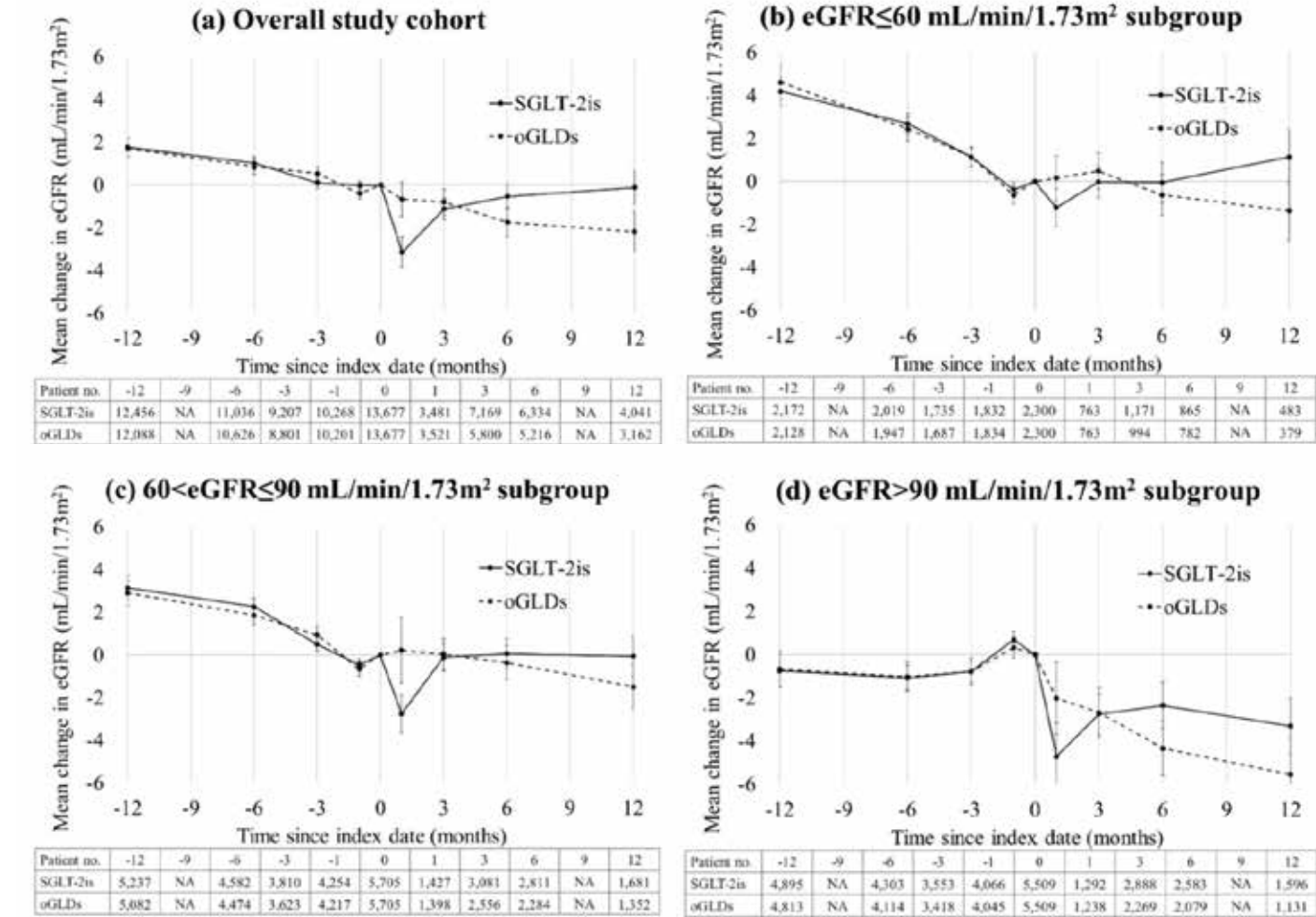
- G2・3群では12ヶ月後eGFRの低下は無かったが、G1群において有意な低下を認めた。
- ΔeGFRに対し開始時の背景因子で有意な相関を認めたとのはeGFR（負の相関）、UA（正の相関）、γGTP（負の相関）、DBP（負の相関）であった。また、重回帰分析でΔeGFRに対しルセオグリフロジン開始時のeGFR（負の規定因子）、ALT（正の規定因子）、RAS系降圧薬の有無（負の規定因子）が独立した規定因子であった。
- RAS系阻害薬の有無でG1-3群でのeGFR変化を検討すると、G1群はRAS系阻害薬の併用に関係なく有意な低下、G2群でRAS系阻害薬併用にて低下を認めた。G3群は変化はなかった。
- 糖尿病腎症病期分類では、各腎症ステージで有意なeGFRの変化はなかった。また、UACRは腎症1期で5人（13.5%）で有意な早期腎症への進展を認めたが、腎症2期では4人（33%）で有意な1期腎症への寛解を認めた。

14 結論

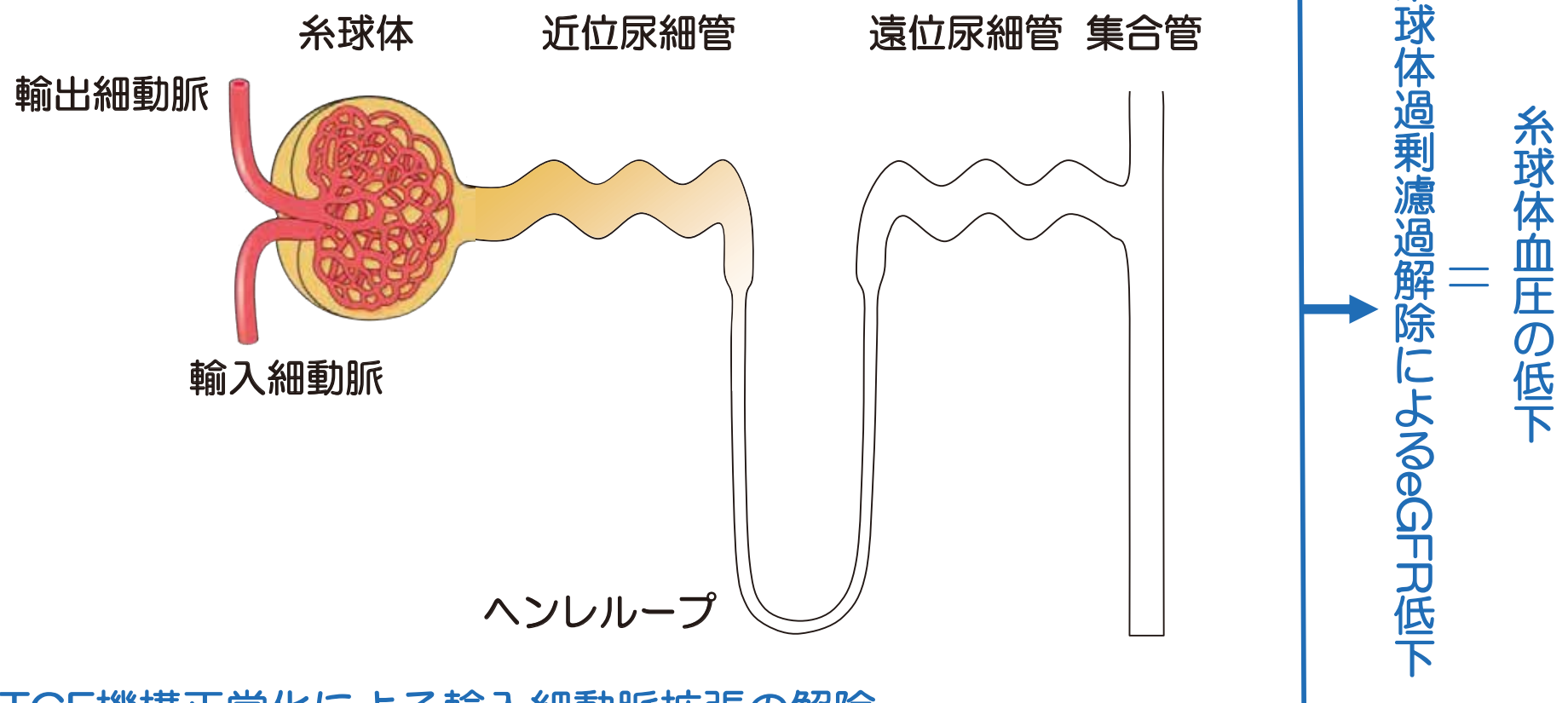
- 心血管死や腎イベントの確立したリスク因子であるeGFRの12ヶ月間の短期的な変化のパターンはCKD腎期により異なることが考えられる。
- RAS系阻害薬の併用がeGFRの変化に影響を与えることより、糸球体血圧の低下が関与していると考えられる。
- ルセオグリフロジンによるeGFRの改善作用は、尿細管系球体フィードバック機構を介する輸入細動脈収縮による糸球体過剰濾過改善作用によると考えられる。これに加えて糸球体輸出細動脈相対的拡張を来すRAS系阻害薬併用は糸球体血圧を更に下げ、糸球体保護につながるものと考えられる。

15 ルセオグリフロジン・RAS阻害薬併用による腎機能改善に対する相乗効果に関する考察

参考資料：3ヶ月以内のinitial dip出現と開始時eGFRによるSGLT2阻害薬の効果の違い



② RAS系阻害薬→AT2を介する相対的輸出細動脈収縮の解除



① SGLT2阻害薬→TGF機構正常化による輸入細動脈拡張の解除



日本糖尿病学会
COI 開示

発表者名： ◎東 隆行 (◎研究代表者)

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

顧問： なし

講演料： なし

治験・受託研究・共同研究費： なし

奨学寄附金： なし