

# Renoprotective effect of additional sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor therapy in type 2 diabetes patients with rapid decline and preserved renal function

Kentaro Sada<sup>1,2†</sup>, Shuji Hidaka<sup>1†</sup>, Jin Kashima<sup>3</sup>, Machiko Morita<sup>1,2</sup>, Kokoro Sada<sup>1,2</sup>, Hiroataka Shibata<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Diabetes and Metabolism, Koseiren Tsurumi Hospital, Oita, Japan, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan, and <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Bungoono City Hospital, Oita, Japan

## 【論文の内容】

近年、糖尿病患者において末期腎不全（ESRD）に至るリスクを予測する指標として推定糸球体濾過量（eGFR）の低下速度を示す eGFR slope が着目されています。また、糖尿病患者の中には、Rapid decliner と呼ばれる eGFR の低下が急速に進行する患者が一定数存在します。eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満まで腎機能が低下した Rapid decliner において、SGLT2 阻害薬により eGFR slope が改善することが報告されていますが、eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の Rapid decliner を対象とした報告はこれまでにありませんでした。私達は、より早期からの Rapid decliner に対する介入が重要と考え、eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の Rapid decliner を対象とし、SGLT2 阻害薬の有効性を検討しました。

本研究では、SGLT2 阻害薬開始時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上で、SGLT2 阻害薬を 3 年以上内服している 2 型糖尿病患者を対象とし、SGLT2 阻害薬開始前の eGFR 低下が 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/年以上の患者を Rapid decliner、5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/年未満の患者を Moderate decliner と定義し、それぞれにコントロール群において SGLT2 阻害薬開始前後の eGFR slope を比較しました。その結果、Rapid decliner、Moderate decliner のいずれもコントロール群と比較して有意な eGFR slope の改善を認めました（図 1、図 2）。

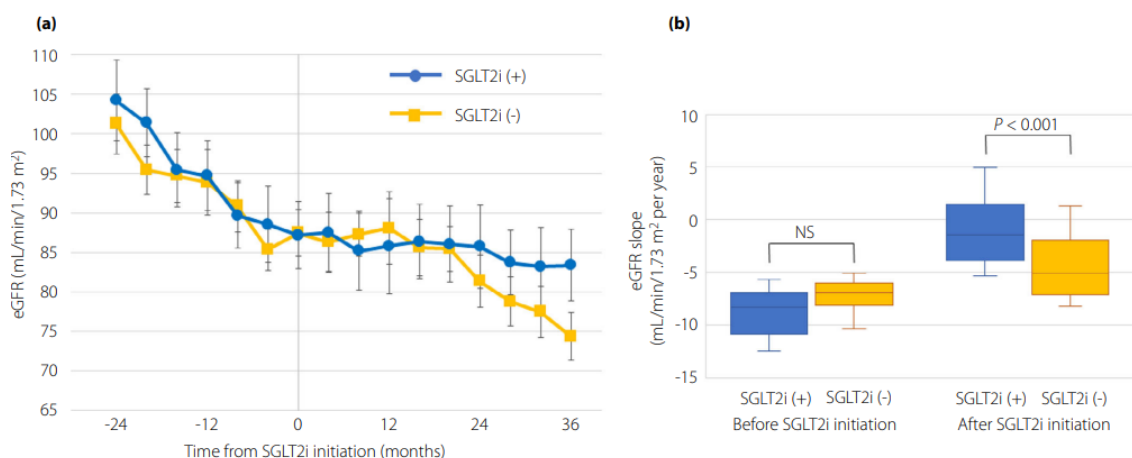


図 1. Rapid decliner における SGLT2 阻害薬開始前後の eGFR slope の変化

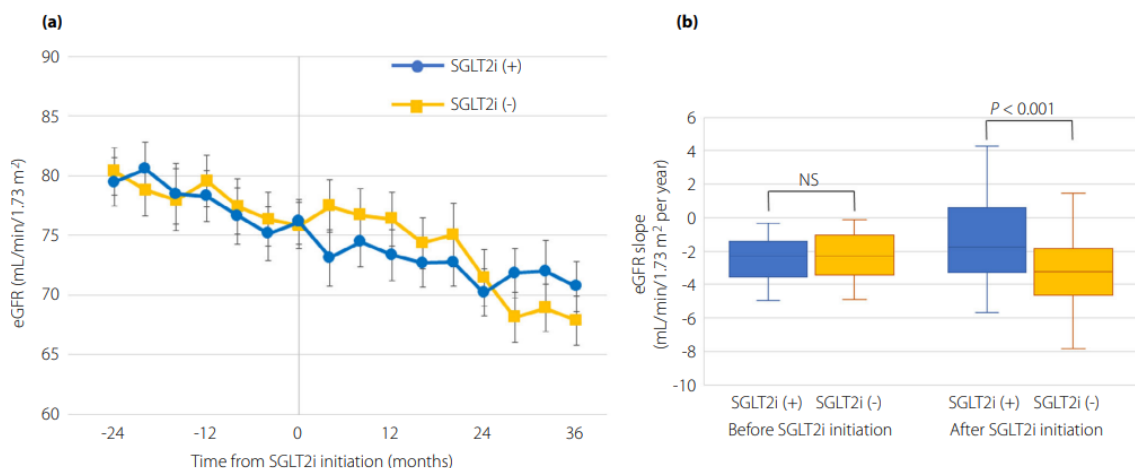


図 2. Moderate decliner における SGLT2 阻害薬開始前後の eGFR slope の変化

また、SGLT2 阻害薬使用者において多変量解析を行ったところ、SGLT2 阻害薬開始前の eGFR slope が急であるほど、SGLT2 阻害薬開始前から開始後への eGFR slope の改善度が大きいことがわかりました (図 3、図 4)。

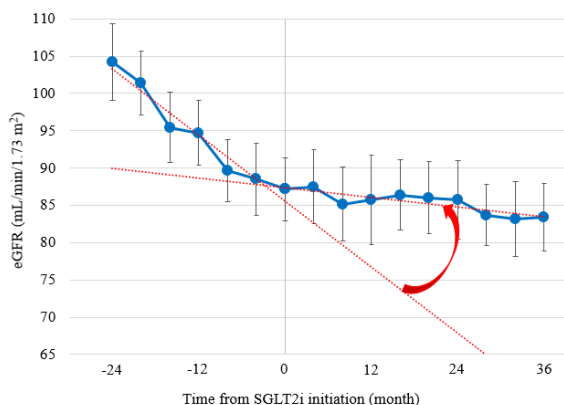


図 3. Rapid decliner の eGFR slope 改善度

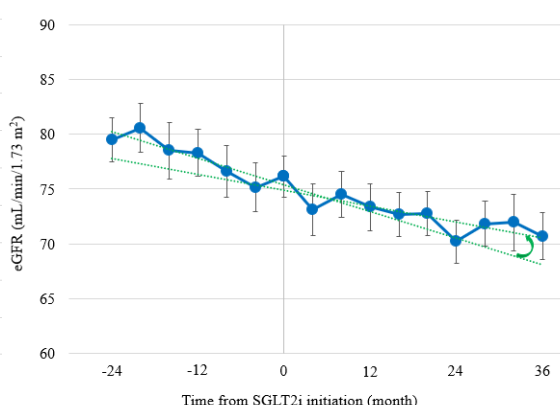


図 4. Moderate decliner の eGFR slope 改善度

さらに、本研究では正常～微量アルブミン尿の患者がほとんどを占めており、Rapid decliner、Moderate decliner とも SGLT2 阻害薬開始前後で尿中アルブミンの有意な変化を認めませんでした。一方、双方でヘマトクリットの有意な上昇を認めました。このことから、SGLT2 阻害薬は尿中アルブミンが少ない患者においては、尿中アルブミン減少に伴う血行動態の改善作用より、ヘマトクリット上昇に反映される近位尿細管におけるエネルギー消費の減少作用が主体となって腎保護効果を示す可能性が示唆されました。

### 【論文のまとめ】

- ① SGLT2 阻害薬は Rapid decliner に対して eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の段階から投与しても eGFR slope を改善する。
- ② SGLT2 阻害薬の投与開始前の eGFR slope が急なほど、eGFR slope の改善度が大きい (Rapid decliner に対する有効性が高い)。
- ③ 正常～微量アルブミン尿の患者においては、SGLT2 阻害薬は尿中アルブミン減少とは別の機序が主体となって腎保護効果を示している可能性がある。本研究ではヘマトクリットの有意な上昇を認め、近位尿細管におけるエネルギー消費の減少効果が主体となっている可能性が示唆された。

### 【佐田感想】

今回、Rapid decliner と呼ばれる、腎機能が急速に低下する 2 型糖尿病患者において、eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上でまだ維持された段階 (Preserved range) から SGLT2 阻害薬を投与することで、腎機能の低下速度 (eGFR slope) が改善することを確認し、報告させて頂きました。これまで、eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満に低下した段階 (CKD range) に至った Rapid decliner に対する SGLT2 阻害薬の eGFR slope 改善効果は複数報告されていましたが、Preserved range における効果はまだ明らかにされていませんでした。一度低下した eGFR を正常に戻すことは困難であり、Preserved range で保持された期間を長くすることができれば、末期腎不全への移行やその他合併症リスクのさらなる減少につながります。このため、Rapid decliner に対して早期から SGLT2 阻害薬を開始することの有益性は大きいと思われます。

本論文は、私にとって初めての臨床研究での報告であり、大変貴重な経験となりました。大分県厚生連鶴見病院糖尿病・代謝内科部長の日高先生の御指導のもと、私が鶴見病院に勤務させて頂いたときに研究を開始してから約 3 年をかけて Journal of diabetes investigation に掲載して頂くこととなり、大きな達成感を感じております。日高先生には症例報告 (J Diabetes Investig 2020; 11: 573-577.) でも論文作成を御指導頂いており、継続的な御指導を頂き大変感謝しております。論文執筆に際して、柴田教授に多くのアドバイスを頂き、大変手厚い御指導を頂きました。誠にありがとうございました。また、本研究に御協力頂きました鶴見病院の森田先生 (現・新別府病院)、佐田こころ先生 (現・大分大学医学部内分泌糖尿病内科)、鶴見病院看護師長の朝倉さんにこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

## HIRO'S EYE

内分泌糖尿病内科・大学院生 佐田健太郎先生

大分県厚生連鶴見病院・糖尿病・代謝内科 部長 日高周次先生



佐田健太郎先生、論文アクセプトおめでとう！

この論文は、大分県厚生連鶴見病院の佐田健太郎先生、日高周次先生が中心となって2型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果を検討した臨床研究です。SGLT2 阻害薬は最近では非常に多く使用される経口糖尿病薬で、EMPA-REG、CANVAS、CREDESCENCE、DAPA-CKD 試験など様々な腎機能の症例に投与されて心血管疾患や腎機能低下に対する抑制効果のエビデンスが蓄積されています。糖尿病性腎症では、一般にアルブミン尿が徐々に増加して顕性アルブミン尿に至った後に eGFR が低下する経過が典型例ですが、アルブミン尿が増加する前に eGFR が急速に低下する非典型例もあり、これらを合わせて「糖尿病性腎臓病」という病態が提唱されました。本研究は eGFR がまだ低下していない (preserved renal function) 2型糖尿病の症例に対して、SGLT2 阻害薬の投与を行い、3年間経過を観察した後ろ向き研究です。その結果、SGLT2 阻害薬は腎機能が保持されている症例でも早期から投与することにより eGFR の低下の傾きを緩やかにすること、また eGFR が急峻に低下している症例ほど、eGFR 低下の傾きを大きく改善させることを見いだした貴重な臨床研究です。また、本研究の対象がアルブミン尿の程度が少なく、有意な減少を認めていないことから、SGLT2 阻害薬は近位尿細管に作用してエリスロポエチン産生増加を介した機序を推測しています。

この論文は佐田先生が鶴見病院で研修中から日高周次先生の指導で開始して、3年間をかけてデータ抽出や統計解析して論文化につなげたことは素晴らしいです。佐田先生はこれが2本目の英文論文になりますが、論文執筆の際には私ともかなり時間をかけてディスカッションをして論文化につながり私も特に嬉しく思います。日高先生はこれまでも鶴見病院に派遣した医局員の先生方に複数の英文論文を指導しており、その指導力は講座内でも目を見張るものがあり、今後も是非お願いします。

(柴田洋孝)