

## 慢性腎臓病 (CKD) に対するダパグリフロジン 10mg 投与の臨床的検討

なが み はる ひこ 1)      た ばら ひで き 1)      せ しも たつ ゆき 1)  
長 見 晴 彦 1)      田 原 英 樹 1)      瀬 下 達 之 1)  
さ とう ひろし 1)      あら がき まさ とし 1)      ひろ せ まさ ひろ 1)  
佐 藤 博 1)      新 垣 昌 利 1)      廣 瀬 昌 博 1)  
お ぐろ ひろ あき 2)  
小 黒 浩 明 2)

キーワード：SGLT2 阻害薬 (ダパグリフロジン：Dap 10mg),  
2 型糖尿病性・非糖尿病性腎臓病,  $\Delta$ e-GFR

### 要 旨

SGLT2 阻害薬は Na-glucose 共輸送体である SGLT2 を阻害することにより尿中に糖排泄する血糖降下薬である。近年 DAPA-CKD 試験<sup>1)</sup>の結果をうけダパグリフロジン10mg (Dap10mg)が糖尿病性・非糖尿病性 CKD 治療薬として脚光を浴びている。さらにエンパグリフロジンを使用した EMPA-KIDNEY 試験<sup>2)</sup>においても同様に非糖尿病 CKD 患者に対する腎保護効果が示された。今回、我々は糖尿病性、非糖尿病性 CKD 患者に対して Dap10mg を投与しその腎機能に対する効果、有害事象について検討した。

対象症例は糖尿病性 CKD17例、非糖尿病性 CKD14例でありいずれも e-GFR  $\geq$  25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> の症例を対象とした。Dap10mg 投与後から投与後24ヶ月までの期間において経時的に血中 Crea 値, e-GFR 値を求め、 $\Delta$ e-GFR (投与前, 投与後24ヶ月までの e-GFR 値の変化量)を測定した。結果は糖尿病性、非糖尿病性の平均  $\Delta$ e-GFR はそれぞれ -3.78, +1.36であった。また投与期間中の有害事象は頻尿, 尿路感染を比較的多く認めたが、体重減少も一定頻度認めた。一方脳・心血管障害などの有害事象は全く認めなかった。糖尿病性・非糖尿病性 CKD に対する Dap10mg 投与は今回の24ヶ月の観察において腎機能の悪化速度を軽減させたのみならず、一方で改善症例も一部存在しており今後の CKD 治療に一石を投じる薬物であると推測された。

Haruhiko NAGAMI et al.

1) 出雲徳洲会病院総合診療科

2) 同 神経内科

連絡先：〒699-0631 島根県出雲市斐川町直江3964-1

出雲徳洲会病院 総合診療科

### はじめに

2 型糖尿病患者に対してエンパグリフロジンを投与した EMPAREG-OUTCOME 試験<sup>3)</sup>では

primary endpoint (PE) に 3-point MACE が設定され副次評価項目の腎アウトカム (クレアチニン倍化, 腎代替療法, 腎死) について発症リスクが46%低下したとの報告されている。その後2型糖尿病患者において心血管イベントを PE に設定した CANVAS Program<sup>4)</sup>, DECLARE-TIMI 58 試験<sup>5)</sup>が行われ副次評価項目である腎アウトカムの改善が報告されている。さらに腎アウトカムを PE に設定した初の研究である CREDENCE 試験<sup>6)</sup>では2型糖尿病性腎臓病患者において持続的な e-GFR 値の40%以上の低下, 末期腎不全, 腎死の腎複合リスクを47%低下させたとし, CREDENCE 試験の使用薬剤であるカナグリフロジンが2型糖尿病合併 CKD に対して有効であることが示された。一方 DECLARE-TIMI 58試験のサブ解析において正常アルブミン尿患者においても SGLT2 阻害薬は腎 PE の発症リスクを軽減したとしている。これらの試験はいずれも糖尿病性腎症患者が対象である。一方で糖尿病性・非糖尿病性 CKD 症例のいずれに対しても行った研究は Dap10mg を使用した DAPA-CKD 試験<sup>1)</sup>のみであり, 本試験には糖尿病性 CKD 患者に加え非糖尿病性 CKD 患者が32.5%含まれ, 平均 e-GFR 値も43ml/min/1.73m<sup>2</sup>とこれまでの大規模臨床研究の中では最も腎機能が低下した CKD 患者がエントリーされている。本試験では複合腎アウトカムとして50%以上持続した e-GFR 値の低下, 末期腎不全, 心血管死, 腎死が設定され Dap10mg によりこれらリスクが39%低下したとする有効な薬剤である事が示された。

今回当院において通院中の糖尿病性・非糖尿病性 CKD に対して Dap10mg を投与し, その効果についての臨床的検討と有害事象について検討したので文献的考察も加えて報告する。

項目	Mean±SD	併存疾患
年齢	78.4±7.4	高血圧症 (N=26)
性別(男/女)	19名:12名	2型糖尿病 (N=17)
体重 (Kg)	67.8±7.2	脂質代謝異常 (N=15)
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	24.5±3.4	高尿酸血症 (N=12)
血圧 (mmHg)	148.3±6.0/82.9±5.4	冠動脈硬化症 (N=6)
HbA1c (%)	7.3±0.8	心房細動 (N=6)

図1: 今回の検討症例31例の詳細を示す

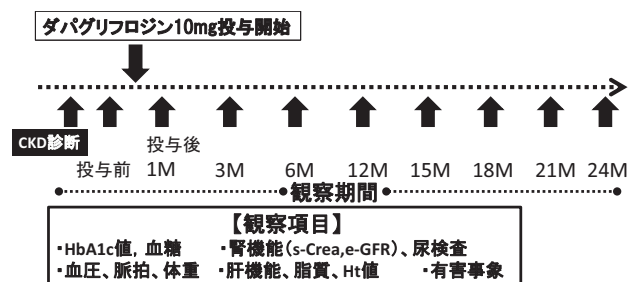


図2: 今回の臨床的検討における観察項目と観察時期を示す

## 対象と方法

当院通院中の慢性腎臓病 (CKD) に対して Dap10mg を投与し経時的に血液検査, 尿検査を行い腎機能の変化について調べた。同時に経過観察中に認められた有害事象も観察した。対象症例の内訳は男性:女性 (19名:12名) で平均年齢は78.4±7.4歳 (41歳~50歳:1例, 51歳~60歳:2例, 61歳~70歳:10例, 71歳~80歳:10例, 81歳~90歳:6例, 91歳~100歳:2例) であった。平均体重は69.8±7.2kg, 平均 BMI は26.5±3.4 (kg/m<sup>2</sup>) 平均血圧は148.3±6.0/82.9±5.4mmHg, 平均 HbA1c は7.3±0.8%であった。今回の31症例の併存疾患は2型糖尿病 (n=17), 高血圧症 (n=26), 脂質代謝異常 (n=15), 冠動脈硬化症 (n=6), 心房細動 (n=5), 閉塞性肺疾患 (n=4), 高尿酸血症 (n=12) であった (図1)。31症例につき Dap10mg 投与後から24ヶ月にわたって定期的に

1) HbA1c 値, 血糖値, 2) 腎機能 (e-GFR 値), 尿検査, 3) 血圧, 脈拍, 体重, 4) 肝機能, 脂質, Ht 値を測定した。また有害事象の発症についても検討した (図2)。なお今回の対象症例31例の慢性腎臓病ステージ分類では G3a : 15例, G3b : 15例, G4 : 1例であった。

### 結 果

図3に糖尿病性腎症における Dap10mg 投与前後の e-GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 値の経時的推移を示す。e-GFR 値の推移は各症例によって異なるが Dap10mg 投与前, 投与24ヶ月後の e-GFR 値の変化量 (Δe-GFR) を求めたところ増加例は7例, 減少例は10例であり, その平均

Δe-GFR は-3.78であった (図4)。一方, 図5に非糖尿病性腎症における Dap10mg 投与前, 投与24ヶ月後の e-GFR 値の推移を示す。Dap10mg 投与前, 投与24ヶ月後の Δe-GFR を求めたところ増加例は4例, 減少例は10例でありその平均 Δe-GFR は+1.36であった (図4)。また蛋白尿については経過観察中において尿蛋白定性検査のみ行ったが24ヶ月の観察期間において改善傾向にあった。一方, Dap10mg 投与に伴う有害事象については糖尿病性腎症例において頻尿, 膀胱炎などの尿路感染, 体重減少などが多く認められたが, 脳梗塞, 心血管イベントなどの致命的合併症は31症例には認めなかった (図6)。

### 考 察

2016年に SGLT2 阻害薬が 2 型糖尿病合併 CKD に対して有効である点が示され, その適応も糖尿病非合併 CKD 患者にまで拡大し治療抵抗性 CKD 患者に対して, 新たな選択肢となり。特に Dap10mg は末期腎不全 (e-GFR15ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) 以外の CKD 患者に投与可能となった。同時に SGLT2 阻害薬は心不全や高血圧, 腎性貧血, 高尿酸血症にも有効であり, 各種合併症を有する CKD 患者にとって必須の治療薬となった。

今回の検討による24ヶ月までの観察において Dap10mg 投与により e-GFR 値の低下速度が抑制された症例が少なからず存在し, むしろ逆に Δe-GFR が増加に転じた症例も一部に見受けられた。勿論, e-GFR 値の測定は外来受診日のみに行ないその再現性に問題もあるが, 少なくとも e-GFR 値の大幅な悪化を認めなかった事はその有効性を示唆するものと考え。今回の検討で糖尿病性・非糖尿病性腎症別の Δe-GFR について

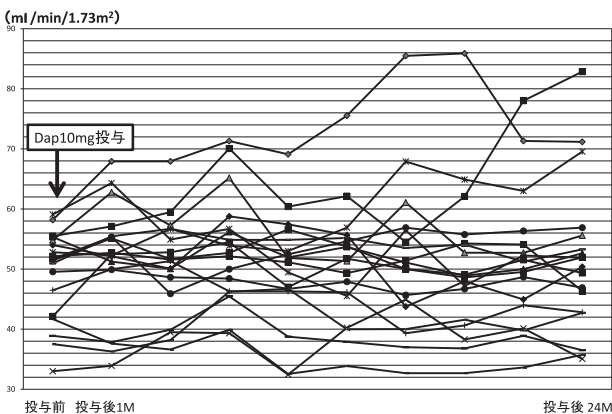


図3 : 糖尿病性腎症への Dap10mg 投与前後の e-GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 値の変化 (N=17)

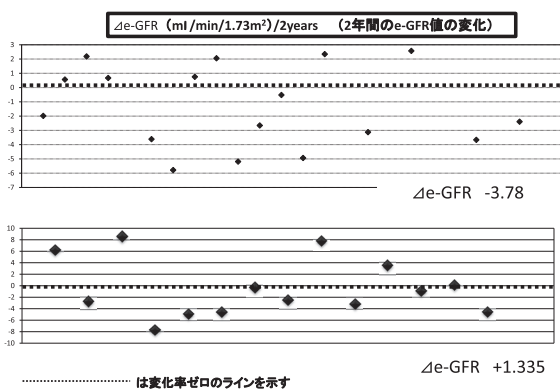


図4 : 糖尿病性腎症 (N=17 : 上段), 非糖尿病性腎症 (N=14 : 下段) の Δe-GFR 値の分布図

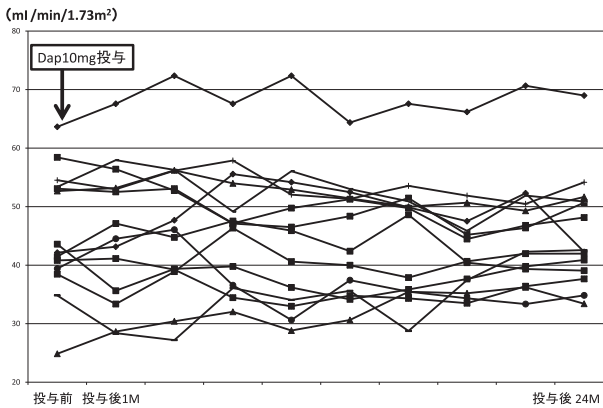


図5：非糖尿病性腎症へのDap10mg投与前後のe-GFR(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)値の変化 (N=14)

は糖尿病性腎症では  $\Delta$ e-GFR は負となり非糖尿病性腎症は  $\Delta$ e-GFR が正となったが、両者の違いがどのような機序により生じたのか不明である。Dap10mg も含めた SGLT2 阻害薬の CKD に対する腎保護効果メカニズムについては糖尿病・非糖尿病性 CKD 症例いずれにおいても SGLT2 阻害薬の hemodynamic effect である糸球体過剰濾過軽減作用や血圧改善, Na 利尿, ヘモグロビン上昇などが考えられ, metabolic effect として糖尿病性 CKD に限れば血糖降下, 尿酸低下, 脂質改善, 体重減少などが相互に関連し腎保護効果を発揮していると推測される。繰り返しになるが Dap10mg による腎保護作用の主体は糸球体過剰濾過軽減作用であるが, この他に 1) サムスカ類似の水利尿作用, 2) 尿細管周囲の線維化抑制作用, 3) RAS 系抑制作用, 4) 腎血管内皮細胞の保護作用なども考えられ SGLT2 阻害薬の総合的効果と考える。また細胞レベルでの検討では Dap10mg 投与によって尿細管細胞での Na/K ATPase 消費が抑制され尿細管細胞保護作用が発揮されることが報告され腎保護の一役を担っていると考える。いずれにしても SGLT2 阻害薬による腎保護機序は複雑であり今後の更なる研究が待たれる。

CKD 治療における他薬と SGLT2 阻害薬との併用療法について RAS 阻害薬は降圧作用, 糸球体内圧軽減作用, 抗酸化ストレス作用, 抗炎症・線維化作用, 抗尿蛋白作用などを有していることから必須な薬剤と考える。アルブミン尿を合併した非糖尿病性 CKD 患者において RAS 阻害薬と Dap10mg との併用は, これら薬剤未使用の CKD 患者と比較して腎複合アウトカムを65%低下させたとの報告もあり, CKD 患者に対する RAS 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用療法は有効な治療法と思われる。ちなみに自験例でも高血圧症例が26例存在したがそのうち24例において RAS 阻害薬を処方していた。

2型糖尿病性 CKD 症例に対し心腎保護効果を有する薬剤は SGLT2 阻害薬のほかにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノン, GLP-1 受容体作動薬などがあるが, 腎複合アウトカム (40%以上 e-GFR 低下, クレアチニン倍化, 腎不全, 腎死) や心不全発症のリスクに関してはフィネレノンや GLP-1 受容体に比べ SGLT2 阻害薬は有意にその発症リスクを軽減している事<sup>7)</sup>から Dap10mg が CKD 治療において優先順位が高いと考える。従って Dap10mg はどの慢性腎臓病症例に投与すべきか考えた場合, CKD

副作用	例数	頻度
脳梗塞	0例	0%
虚血性心疾患	0例	0%
脱水、血圧低下	3例	9.6%
めまい、口渇感	4例	12.9%
低血糖	1例	3.2%
膀胱炎	7例	22.6%
性器感染症	6例	19.4%
頻尿	12例	38.7%
腹痛、嘔吐、下痢	1例	3.2%
右母趾壊死	1例	3.2%
皮疹	0例	0%

図6：今回検討した症例の観察期間中の有害事象 (N=31)

(stage 2-4) 症例で1) 腎症合併肥満型2型糖尿病症例, 2) 認知症がないか軽度な症例, 3) 早期, 中期高齢者(80歳未満)症例が適応となり, 慎重例は1) 超高齢者(90歳以上)症例, 2) サルコペニア症例, 3) 脳血管・心血管の既往症例, 4) 心房細動合併症例, 5) 高度認知症例と考える。またCKD患者に対するDap10mg投与について私見であるが少なくとも $25 \leq e\text{-GFR}$  (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)であればDap10mgは投与可能であると考え, Dap10mg投与経過中に仮にe-GFR値が低下してきた場合でも可能な限り継続すべきと考え, CKD患者へのDap10mg投与によるリスクとベネフィットを勘案して投与継続の

是非につき検討すべきであると考え。今回の31症例の観察において有害事象としては尿路感染, 頻尿, 体重減少が比較的高頻度に認められたが, 特に高齢者CKD症例の場合, Dap10mg投与によるフレイル発生には十分な注意を要する。また生活指導としてDap10mg服用患者への飲水奨励は絶対に欠かせないと考え。最後にCKD治療ではDap10mg投与のみならず減塩や蛋白質制限などの食事療法, 禁煙などの生活習慣改善のほか, RAS系阻害薬を中心とした降圧療法, スタチンを用いた脂質異常症の治療など個々の患者の病態に合わせた多彩な治療も欠かせないと考え。

利益相反: なし

## 文 献

- 1) Heerspink HJL, et al: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446, 2020
- 2) Herrington WG, et al: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388: 117-127, 2023
- 3) Wanner C, et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 323-334, 2016.
- 4) Neal B, et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 644-657, 2017.
- 5) Wiviott SD, et al: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380: 347-357, 2018
- 6) Perkovic V, et al: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295-2306, 2019.
- 7) Zhang Y, et al: Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 21: 232, 2022.