

糖尿病における SGLT2 阻害薬の効果が BMI によって異なることが明らかに -臨床試験の知見を、ビッグデータで幅広い患者層へ拡張-

概要

京都大学大学院医学系研究科の森雄一郎 博士課程学生、井上浩輔 准教授、近藤尚己 教授、福間真悟 教授、柳田素子 教授、ボストン大学の古村俊昌氏、ハーバード大学の八木隆一郎氏、安富元彦氏、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の O. Kenrik Duru 教授、ワシントン大学の Katherine R. Tuttle 教授らの研究グループは、全国健康保険協会 (協会けんぽ) の生活習慣病予防健診および医療レセプトのデータ (約 560 万人分) を用いて、糖尿病薬である SGLT2 阻害薬の心血管病リスクに対する有効性が、非肥満糖尿病患者において減弱する可能性を明らかにしました。

SGLT2 阻害薬は 2010 年代に承認された、糖分を尿から排泄することを促す比較的新しい糖尿病薬です。既存の各種の糖尿病薬と比べて心血管病予防効果を示す知見が蓄積しており、近年は第一選択薬のひとつとして広く使用されています。しかし、SGLT2 阻害薬の有効性を示した過去の大規模臨床研究の参加者の大多数は、平均 BMI が 30 を超えるような肥満糖尿病患者さんでした。実際の臨床現場、とくに日本では BMI が 25 を下回る糖尿病患者さんが多くおり、こういった肥満のない患者さんでも、糖分を尿から排泄する SGLT2 阻害薬が本当に効果的なのかは、検証が不十分でした。

そこで本研究では日本の勤労世代を広くカバーする協会けんぽのデータベースを活用し、データベース上で可能な限り臨床試験を再現する「標的試験エミュレーション」という最新の観察研究の枠組みのもと、日本の SGLT2 阻害薬の効果検証を行いました。まず既に効果が十分実証されている肥満傾向～肥満

(BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上) の患者さんで効果が再現されることを確認し、そのうえで BMI 25 未満の患者さんで効果検証を行いました。結果、肥満傾向～肥満の患者さんでは確かに SGLT2 阻害薬は有効でしたが、BMI 25 未満の患者さんでは効果は明らかではありませんでした。

本研究は、臨床試験には十分に含まれていなかった患者さんに対して、ビッグデータと最新の観察研究の枠組みを用い、既に広く使用されている薬剤が必ずしも有効ではない可能性を明らかにしました。本研究が示したのは非肥満糖尿病患者さん全体における平均的な効果であり、非肥満糖尿病患者さんのなかでも、SGLT2 阻害薬が効果的な人とそうでない人がいるのか (異質性があるのか) は、更なる検証が必要です。今後、本研究を更に発展させ、心血管病予防の最適化に資するエビデンスの提供を目指します。

本研究成果は、国際学術誌「*Cardiovascular Diabetology*」に 10 月 22 日に公開されました。

※図は最終頁を参照ください。

1. 背景

SGLT2 阻害薬は 2010 年代に承認された比較的新しい糖尿病薬です。既存の各種の糖尿病薬と比べて心血管病予防効果を示すエビデンスが蓄積しており、近年第一選択薬のひとつとして広く使用されるようになっていきます。複数の臨床試験で心血管予後を改善することが示されています。しかし、これまでの研究は平均 BMI30 前後の患者さんを対象としており、BMI の低い糖尿病患者さんへの効果については十分な知見がありませんでした。そこで、全国健康保険協会のデータベースを用いて、BMI の違いによって SGLT2 阻害薬の心血管予後改善効果に差があるかを調べることにしました。

2. 研究手法・成果

全国健康保険協会のデータベースを使用し、実際の臨床試験を可能な限りデータベース上で再現する形で研究を行いました。SGLT2 阻害薬を使用する群と、比較対照として DPP4 阻害薬を使用する群に分けて検討しました。対象となった患者さんは約 28 万人のうち 8 万 5 千人が非肥満糖尿病（BMI < 25kg/m²）の方でした。平均 27.5 ヶ月の追跡期間中に 8 千人（約 3%）に心血管疾患（心筋梗塞、脳梗塞、心不全、死亡）が発生し、SGLT2 阻害薬の心血管予後改善効果は、BMI によって異なることがわかりました。具体的には、BMI が 25 以上の患者さんでは心血管イベントが 8%程度減少する効果が認められましたが、BMI が低い患者さんでは、その効果が示されませんでした。この結果から、BMI の低い糖尿病患者さんでは、BMI の高い患者さんと比べて、SGLT2 阻害薬による心血管予後の改善効果が弱まる可能性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

既に糖尿病の第一選択薬のひとつとして広く使用されている SGLT2 阻害薬が、実は肥満の有無によって効果が異なる可能性が明らかになりました。多くの臨床試験が SGLT2 阻害薬の有効性を示してきたにもかかわらず、非肥満糖尿病の患者さんへの効果は、これらの臨床試験であまり検証されていませんでした。しかし SGLT2 阻害薬が、これまでの糖尿病薬と比較し心血管病予防作用がとても期待できる薬剤であることは事実です。非肥満糖尿病患者さんのなかでも、具体的にどのような人には注意が必要で、どのような人にはやはり効果が期待できるのか、更なる検証が必要です。また勤労世代を対象とした本研究は、まだ心血管病を発症していない、リスクステージの早い患者さんが主な対象です。既に心血管病を発症した非肥満糖尿病患者さんへの効果についても、更なる研究が必要です。これらの課題に対し、今後、より詳細かつ発展的な検証を計画しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は全国健康保険協会の「外部有識者を活用した委託研究事業」、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業（ヘルスケア社会実装基盤整備事業）」、国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）による戦略的創造研究推進事業「さきがけ」の協力を得て行われました。

<用語解説>

SGLT2 阻害薬：腎臓での糖の再吸収を抑制し、尿中に糖を排出することで血糖値を改善する比較的新しいタイプの糖尿病治療薬です。

DPP4 阻害薬：インクレチンというホルモンの分解を抑制することで血糖値を下げる糖尿病治療薬。心血管病

予防効果は乏しいとされる一方、比較的副作用が少ない薬剤として知られており、今回の研究では比較対象として用いられました。

標的試験エミュレーション：実際の臨床試験をデータベース上で可能な限り忠実に再現しようとする観察研究の手法。既存のデータベースを用いた観察研究から信頼性の高い結果を得るために近年国際的に整備の進んでいる研究方法の枠組みです。

医療レセプト：医療機関が保険者（健康保険組合など）に医療費を請求するための診療報酬明細書。診療内容、投薬内容、診断名などの詳細な情報が含まれています。

心血管イベント：心臓や血管に関連して起こる重大な健康上の出来事を指し、本研究では「死亡、あるいは入院を伴う心筋梗塞、脳梗塞、心不全」を指しています。

<研究者のコメント>

本研究は、森（共同筆頭著者）が日々臨床現場で循環器病の予防に取り組むなかで抱いた疑問から生まれました。2010年代後半に、SGLT2阻害薬の心血管病予防効果を示した国際臨床試験が次々と発表され、この薬剤の処方が多くのお患者さんに対して推奨されるようになりました。しかし、論文を読めば読むほど、ときに外来で接する非肥満糖尿病患者さんについては、これらの臨床試験で有効性が十分には検討され尽くされていないことが気にかかりました。余分な糖分を尿から体外に排泄するSGLT2阻害薬が、あまり肥満ではない人にも本当に効果的なのか、検証が必要だという思いを強くしていたところ、医療レセプトと健診という日本ならではの貴重なビッグデータを用いて研究の形にできたことを嬉しく思います。引き続き、幅広い方々の心血管病予防をより適正化するためのエビデンス創出に取り組めます。

<論文タイトルと著者>

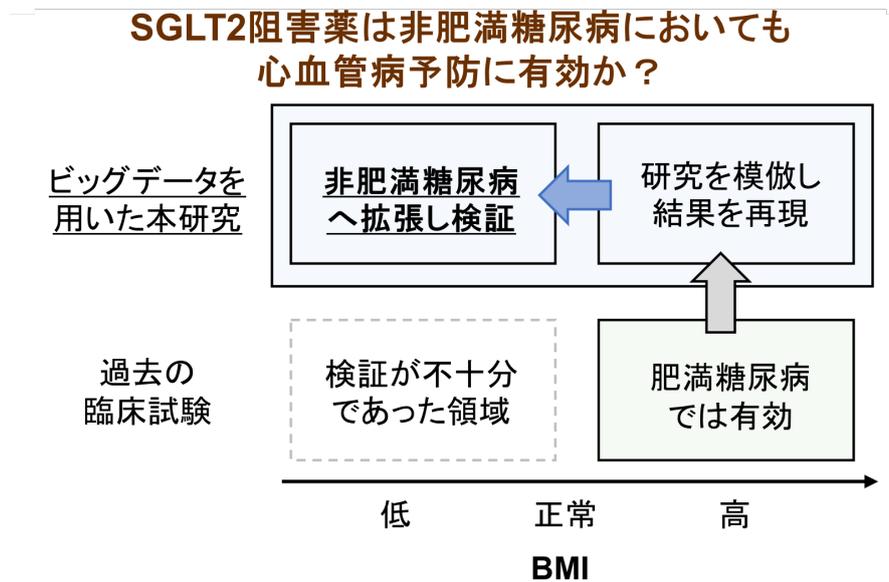
タイトル：低~正常BMIの糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬と心血管イベント：全国コホート研究
英文タイトル：Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular events among patients with type 2 diabetes and low-to-normal body mass index: a nationwide cohort study

著者： Yuichiro Mori, MD, MPH¹; Toshiaki Komura, BA²; Motohiko Adomi, MD, MS³; Ryuichiro Yagi, MD, MPH^{4,5}; Shingo Fukuma, MD, PhD¹; Naoki Kondo, MD, PhD⁶; Motoko Yanagita, MD, PhD^{7,8}; O. Kenrik Duru, MD, MS⁹; Katherine R. Tuttle, MD¹⁰⁻¹²; Kosuke Inoue, MD, PhD^{6,13}

所属：

1. Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
 2. Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA
 3. Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA
 4. Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA
 5. Harvard Medical School, Boston, MA, USA
 6. Department of Social Epidemiology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
 7. Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.
 8. Institute for the Advanced Study of Human Biology (WPI-ASHBi), Kyoto University, Kyoto, Japan.
 9. Division of General Internal Medicine and Health Services Research, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA
 10. Kidney Research Institute, University of Washington, Seattle, Washington, USA
 11. Division of Nephrology, University of Washington, Seattle, Washington, USA
 12. Providence Medical Research Center, Providence Inland Northwest Health, Spokane, Washington, USA
 13. Hakubi Center for Advanced Research, Kyoto University, Japan
- YM and TK contributed equally to this study.

<参考図表>



非肥満糖尿病では、SGLT2阻害薬の効果は減弱した

