

氏 名	おおはら けん 大原 健
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 827 号
学位授与年月日	令和 4 年 6 月 22 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	SGLT2 阻害薬が体液量に及ぼす効果：ループ利尿薬、バソプレシン V2 受容体拮抗薬との比較検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 森 下 義 幸 (委 員) 教授 石 橋 俊 教授 大 河 原 晋

論文内容の要旨

1 研究目的

ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (Sodium-glucose cotransporter 2 : SGLT2) 阻害薬は、近位尿細管起始部に存在する SGLT2 の働きを抑制することで尿中への Na、グルコース排泄を促進し、血糖降下と利尿作用を持つ糖尿病治療薬である。近年の大規模臨床研究で、SGLT2 阻害薬による著明な心・腎保護効果が報告されているが、その主要機序として利尿作用を介した体液貯留改善効果が考えられている。

しかし、これまで体液貯留に頻用されてきたループ利尿薬は、尿中 Na 排泄を介した即効かつ強力な利尿作用を有する一方で、長期使用では過度の体液減少などによる心・腎機能悪化に繋がる懸念がある。また、水利尿薬であるバソプレシン V2 受容体拮抗薬は、ループ利尿薬と比較して循環血液量の減少が緩徐であり腎機能保持作用が報告されているが、長期の心不全抑制効果は示されていない。これらの結果から、SGLT2 阻害薬には心・腎保護作用に結び付く可能性のある、従来の利尿薬とは異なった体液量調整作用があるのではないかと考えた。そこで本研究では、ループ利尿薬フロセミド(FR)、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン(DAPA)、バソプレシン V2 受容体拮抗薬トルバプタン(TLV)の投与後、体液貯留状態がどのように変化するか体液分布状況の観点から比較検討するとともに、薬剤投与前の体液量が各薬剤の効果発現に及ぼす影響について評価した。

2 研究方法

本研究への参加に同意した CKD 患者を FR 群、DAPA 群、TLV 群の 3 群に振り分け、各薬剤を 1 週間投与した。薬剤投与前 (day 0) および投与後 7 日目 (day 7) に、血液・尿検査及び体重測定を行った他、体成分分析装置を用いた生体電気インピーダンス分析法により、細胞内液 (intracellular water : ICW)、細胞外液 (extracellular water : ECW)、全身水分量 (total body water : TBW=ICW+ECW) を定量した。また、TBW に対する ECW の割合 (ECW/TBW) を浮腫値として算出し、細胞外液貯留の指標として用いた。統計解析には、統計ソフトウェアプログラム JMP 14.0 を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

3 研究成果

3 群とも、day 7 における体重は day 0 と比較して有意に低下していた。3 群間で ICW と TBW は同程度の減少であったが、ECW の減少率(%)には 3 群間で有意差を認めた(FR 群: -12.5 ± 1.3 、DAPA 群: -8.4 ± 1.7 、TLV 群: -7.4 ± 1.5 、 $p=0.048$)。浮腫値の優位な低下は FR 群と DAPA 群に認められ、FR 群の減少率(%)率が最も高値であった(FR 群: -3.6 ± 0.5 、DAPA 群: -1.5 ± 0.5 、TLV 群: -0.5 ± 0.4 、 $p < 0.001$)。対象患者を血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(plasma brain natriuretic peptide :BNP) 値の中央値未満の低 BNP 症例とそれ以上の高 BNP 症例とに分けて解析すると、浮腫値の有意な低下は FR 群ではいずれのグループでも認められたが、DAPA 群では高 BNP 症例においてのみ確認された。DAPA 群に振り分けられた患者を、DAPA 投与前の浮腫値の中央値 0.413 を基に、0.413 未満の群と 0.413 以上の群とに分けて、DAPA 投与前後における浮腫値の変化を比較したところ、後者における減少率(%)は前者のそれと比較して有意に大きかった(0.413 未満群: -0.5 ± 0.4 、0.413 以上群: -2.1 ± 0.4 、 $p = 0.006$)。

薬剤投与前の浮腫値と薬剤投与後の浮腫値の変化量との相関関係を調べると、FR 群と TLV 群においては、両者との間に相関関係は認められなかったが、DAPA 群においては、両者の間に有意な負の相関関係が示された($r = -0.590$ 、 $p < 0.001$)。同様の傾向は、薬剤投与前の浮腫値と薬剤投与後の ECW の変化率との間にも認められ、DAPA 群においてのみ、両者間に負の相関関係が確認された($r = -0.374$ 、 $p = 0.025$)。

4 考察

本研究では、CKD 症例において FR や TLV と同様に DAPA が ICW、ECW および TBW を低下させることを明らかにした。更に、DAPA により ECW 及び浮腫値が、薬剤投与前の浮腫値が高値である体液貯留患者において浮腫値が低値である患者よりも有意に低下すること、そして体液貯留状態によらず利尿効果を発揮した FR や TVL とは対照的に、DAPA 群において、薬剤投与前の浮腫値と投与後の浮腫値変化量あるいは ECW 変化率との間に有意な相関が認められたことが示された。これまで CKD 症例において、体液分布状況が FR や TLV、DAPA 投与によりどのように変化するのかについて、薬剤投与前の体液貯留状況にも焦点をあてて比較検討した研究はなく、我々の知る限り本研究が初めての報告である。本研究の観察結果は、SGLT2 阻害薬である DAPA が体液貯留状態を改善し得ること、そしてその改善作用は、特に細胞外液を主とした体液貯留状態下において発揮され、体液恒常性の維持に繋がっている可能性を示しており、非常に興味深い。

最近の研究では、体液貯留が腎疾患の進行のみならず、心血管疾患による死亡と独立して関連していることが示されており、浮腫値が高いと、末期腎不全症例における死亡率が高くなることも報告されている。近年の大規模臨床研究において示されている SGLT2 阻害薬による著明な心保護効果は、細胞外液貯留状況の利尿効果による改善が、その主要機序として想定されている。今回の我々の検討では、体液貯留状態により DAPA の効果が影響される点を示しただけではなく、DAPA 投与前の BNP 値が高い患者において、DAPA が浮腫値を BNP 低値患者と比較して有意に減少させたことも明らかにした。このことは、SGLT2 阻害薬が心不全患者において、効果的に細胞外液貯留状況を改善させる可能性を示唆しており、決して無視できない観察結果である。

SGLT2 阻害下では Na 利尿やグルコースによる浸透圧利尿を介して、体液分布や体液貯留状況

が変化し得ることは驚きではなく、体液恒常性の維持には外部から生体内への水分・塩分の補充や、遠位側の尿細管や集合管で十分かつ合理的な代償機構の作動が求められることは容易に想像できる。実際我々も、SGLT2 阻害薬投与が飲水や食餌摂取量の代償的増加を誘導したり、バゾプレッシンにて誘導される集合管での自由水再吸収を促進させたりすることを、動物モデルを用いた検討で確認している。しかし、何故 SGLT2 阻害薬が浮腫値や BNP 値が高い患者群において体液貯留状態を是正する方向に作用するのかについて明快に説明することは困難で、本研究で得られた DAPA に関する知見が、普遍的に観察される現象であるのか否かも含めて、より詳細な検討を継続していく必要がある。

5 結果

SGLT2 阻害薬である DAPA は、薬剤投与前の浮腫値が高値である患者において浮腫値が低値である患者よりも有意に ECW 及び浮腫値を減少させた。この現象は FR や TLV には認められないものであり、DAPA を含めた SGLT2 阻害薬による体液量調節作用と心・腎保護効果発現との関連について解析する必要がある。

論文審査の結果の要旨

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) では、腎機能低下から体液貯留傾向に陥りやすい。CKD 患者の体液貯留改善にはループ利尿薬が頻用されてきたが、体液減少作用には優れているものの、長期使用における過度の体液減少や、中止時の尿細管障害など、必ずしも腎保護作用は示されていない。また、ループ利尿薬を含む first line に抵抗性の CKD 患者の体液貯留に、水利尿薬であるバゾプレッシン V2 受容体拮抗薬が使用されることもあり、腎機能保持作用の可能性も示唆されているが、長期的な臓器保護効果は未だ不明である。近年、血糖降下薬として開発上市された、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (Sodium-glucose cotransporter2: SGLT2) 阻害薬が、心・腎保護作用を示すことが明らかになった。SGLT2 の心・腎保護作用の機序の 1 つとして体液貯留および体液バランス改善効果が示唆されているが、その詳細は明らかでなかった。

申請者は、SGLT2 阻害薬の、体液貯留および体液バランス改善効果が、従来使用されてきた、ループ利尿薬やバゾプレッシン V2 受容体拮抗薬と異なるのではないかという仮説をたて、CKD 患者に SGLT2 阻害薬 (ダパグリフロジン) を投与し、体液量および体液分布の変化を、ループ利尿薬 (フロセミド)、バゾプレッシン V2 受容体拮抗薬 (トルバプタン) 投与群と、生体電気インピーダンス (bioelectric impedance analysis: BIA) 法により比較検討した。

その結果、

- 1) 各薬剤投与 1 週間後の解析で、ダパグリフロジンはフロセミド、トルバプタンと同様に総体液量を投与前と比較して減少させた。またフロセミドは細胞内液に比較して細胞外液を有意に多く減少させたが、ダパグリフロジンとトルバプタンは細胞外液、細胞内液の減少の程度に有意差は認められなかった。
- 2) ダパグリフロジンは血漿脳性 Na 利尿ペプチド (Brain Natriuretic Peptide: BNP) 値の

高いCKD患者でのみ浮腫値(細胞外液量/総体液量)を減少させたのに対して、フロセミドはBNP値に関わらず浮腫値を減少させた。トルバプタンは低BNP、高BNP症例とも浮腫値を減少させなかった。

3) 追加解析として症例数を増やした解析によっても、ダパグリフロジンの浮腫値改善効果は、高BNP値症例および、高浮腫値症例でより大きいことが明らかになった。

以上の結果から、ダパグリフロジンの体液減少効果の生体内での機序の一部が明らかになった。本研究の研究目的は明確で、研究方法も妥当であり、新規性や独自性もある。また、臓器障害のあるCKD患者の治療法選択にも繋がることが期待されることから、審査員全員一致で博士論文に相応しいと評価した。

試問の結果の要旨

申請者は、研究背景や目的、方法、結果、考察について、決められた時間内で要領よく説明した。その内容の骨子は「論文審査の結果」に記載したとおりである。なお、審査委員からなされた主な質問やコメントは以下の通りである。

1)BIA法(InBody)によるICWやECWの計測原理は？他の器機とも比較した再現性は？

>> BIA法としてInBody S10は臨床の現場では以前より汎用されている体組成分析装置であり、その測定値に関してはかなりの精度と安定度を有している。他の機器との相同性に関しても、大きな差異を認めることはないと考えられている。

2) 薬剤の用量の違いが結果に影響する可能性は？トルバプタンの平均投与量6.9mgは市販されている剤型(7.5,15, 30mg)の最小剤型より少ないが間違いはないか？一方でフロセミド52.5mgは市販されている剤形(10,20,40mg)の3剤型の最大剤型より多い。また、トルバプタンは5,10mg剤型の2種類の中で少ない用量である。このような、3剤の薬効比較の議論に関しては用量の差を反映した可能性についてlimitationのところに記載しておくべきと思います。>>記載します。

3) 腎疾患以外の浮腫性疾患(心不全・肝硬変)や健常人で同様の解析をした場合、同様の結果が期待できるか？>> 詳細はわかりませんので今後の検討課題といたします。

4) ダパグリフロジン投与前ECW/TBWの中央値で分けた二群間で、DAPA投与後ECW/TBW変化量を比較した図(図4)が示されているが、その2群間で連続変数での解析(図5)で負の相関を認めていることより、DAPA投与前ECW/TBWの中央値で分けた二群間で分けた比較は必要なのか？

>>確かに重複する部分はあると思うが、DAPA投与後の体液量変化の理解を深めるためには示すほうが良いと考えました。

5) 各群n数が少ないが必要とされるサンプルサイズは事前に計算したのか？

>>していないので今後の研究での課題とします。

全体を通じて：貯留体液修飾効果→貯留体液改善効果あるいは貯留体液調節効果

特に考察部分に日本語として不自然な文章が多い。→ 考察を中心に上記。誤字脱字とともに注意して見直して下さい。

申請者は、ほとんどの質問に対して的確に返答した。一部の質問に関しては、検討されていない、あるいはこれから検討予定とのことで、申請者自身の仮説を交えることで適切に答えることができた。また、提出された学位論文では、一部の指摘事項について、適切に修正かつ加筆された。

以上の発表および質疑応答から、申請者が十分な資質と能力を有していることが明らかになり、審査委員全員一致で合格と判断された。