



腎機能障害合併 2 型糖尿病患者における 日常診療下での SGLT2 阻害薬の 腎機能改善効果

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

SGLT2 Inhibitors Improve a Decline in Renal Function in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Renal Dysfunction: A Retrospective Observational Study

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Satako DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景: SGLT2 阻害薬は大規模臨床試験において、腎保護効果が報告されている。しかしながら、実臨床下での腎機能障害患者に対する長期投与での成績はほとんど報告されていない。本研究では腎機能障害合併 2 型糖尿病患者を対象に、推算糸球体濾過量 (eGFR) の年次変化の指標である eGFR slope を用いて、日常診療下における SGLT2 阻害薬の腎機能に及ぼす効果を後方視的に検討した。

方法: 2014 年 4 月～2019 年 5 月までに当院を受診し、SGLT2 阻害薬を 1 年以上継続投与され、eGFR を測定した GFR 区分 G 3 a, G 3 b の患者計 69 名を対象とした。主要評価項目の eGFR slope は投与前最大 2 年、投与後最大 3 年間の各時点における eGFR の測定値をプロットして 1 次近似式を算出し、その直線の傾き slope を 1 年あたりの変化量とし、投与前後で比較検討した。また、SGLT2 阻害薬投与前 1 年間と投与後 1 年間の種々パラメータの変化についても比較検討し、薬剤使用状況 (糖尿病治療薬および降圧薬) も調査した。

結果: 対象患者の SGLT2 阻害薬の投与期間 (平均 ± 標準偏差) は 2.4 ± 1.2 年であった。ベースラインの eGFR slope ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$) は -3.3 ± 4.4 であり、投与後では 0.4 ± 4.7 と有意な改善が認められ、G3a および G3b のどちらも有意に改善した。また投与前後 1 年間の平均値の比較において、BMI、収縮期および拡張期血圧および尿酸はそれぞれ有意に減少し、ヘマトクリットおよびヘモグロビンはどちらも有意な増加が認められた。尿中アルブミン/クレアチニン比、HbA1c および心拍数はいずれも有意な変化を示さなかった。これらパラメータと eGFR slope の変化量の相関性を検討したところ、重回帰分析により eGFR slope と尿酸の変化量のみにも有意な負の相関がみられた。また、腎機能障害患者において、GLP-1 受容体作動薬との併用率またはアンジオテンシン II 受容体遮断薬の処方率はベースライン時で約 10% および 75% であった。

結論: 腎機能障害合併 2 型糖尿病患者において、SGLT2 阻害薬は血糖降下作用が减弱していたが、腎機能改善作用を保持し、その効果は尿酸改善と関連している可能性が考えられた。

Key words: SGLT2 阻害薬, 腎機能障害, eGFR slope, 尿酸, 2 型糖尿病

緒 言

糖尿病性腎症は新規透析導入の原因疾患の1位であり、糖尿病合併症の中でも心血管疾患と密接に関連している深刻な合併症である。慢性腎臓病(CKD)においては、アルブミン尿増加と同様に推算糸球体濾過率(eGFR)の低下が腎障害進展や心血管疾患の予後規定因子とされている。糖尿病性腎症の典型的な進展は従来、アルブミン尿/蛋白尿を経て腎機能が低下するとされていたが、近年、正常アルブミン尿にもかかわらず、腎機能低下を呈する患者の割合が増加している¹⁾²⁾。このことから、腎障害患者の早期発見にはアルブミン尿だけでなく、eGFRの低下も観察することがより重要となってきた。eGFRの低下は腎機能の動的かつ時間依存的な変化を反映する年次変化の傾きであるeGFR slopeが有用なマーカーとして知られている³⁾。

2型糖尿病患者の心腎疾患治療は、2016年まではアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)またはアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)の投与によるレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害に限定されていた。最近、新しいクラスの糖尿病治療薬であるナトリウム-グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬(カナグリフロジン⁴⁾⁵⁾、ダパグリフロジン⁶⁾およびエンパグリフロジン⁷⁾は、糖尿病性腎疾患の進行を遅らせ、心血管の転帰を改善することを複数の大規模臨床試験において実証した。EMPA-REG OUTCOME⁷⁾、CANVAS Program⁴⁾、およびDECLARE-TIMI 58⁶⁾の3つの試験を含むメタ解析では、SGLT2阻害薬は腎疾患の進行リスクを45%減少することが明らかとなっている⁸⁾。SGLT2阻害薬は腎臓の近位尿細管でのグルコース再吸収を阻害することで血糖降下作用を示す。一方でSGLT2阻害薬の腎保護効果の機序は、尿細管・糸球体フィードバック機構の回復をはじめ、複数の因子が関与していると提唱されている⁹⁾が、どの因子の寄与が重要であるかは不明である。

SGLT2阻害薬のエビデンスは日々蓄積されているが、腎機能障害患者では血糖降下作用が減弱するため、日常診療ではその使用数は減少する。実際、日常診療下で腎機能障害合併2型糖尿病患者に限定した報告はほとんどない。そこで、本研究では腎機能障害合併2型糖尿病患者において、SGLT2阻害

表1 患者背景

項目	全患者
例数(男/女)	69(51/18)
年齢, 歳	63.1 ± 8.7
HbA1c, %	7.3 ± 0.9
BMI, kg/m ²	28.0 ± 4.3
収縮期血圧, mmHg	131.8 ± 16.1
拡張期血圧, mmHg	81.9 ± 11.2
心拍数, beats/min	84.4 ± 13.4
eGFR, mL/min/1.73 m ²	49.2 ± 7.9
アルブミン尿, mg/gCr	24.6* (5.1-118.0)

数値は平均値 ± SD or 平均値(95%信頼区間), *63例

薬のeGFR slopeに対する効果、および同時に測定した各パラメータに対する作用を後方視的に検討するとともに、eGFR slopeとの関連性についても解析した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2014年4月～2019年5月までに当クリニックを受診し、2型糖尿病と診断され、SGLT2阻害薬を1年以上継続投与しSGLT2阻害薬開始前1年以上および開始後1年以上でeGFRを測定したGFR区分G3a, G3bの患者を後ろ向きに解析した。対象患者数は69例であった。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、body mass index(BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、eGFR、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)、尿酸、ヘマトクリット、ヘモグロビン、処方薬(糖尿病治療薬、降圧薬)。

3. 評価項目

主要評価項目のeGFR slopeは投与前最大2年、投与後最大3年間の各時点におけるeGFRの測定値をプロットして1次近似式を算出し、その直線の傾きslopeを1年あたりの変化量として表示し、投与前後で比較検討した。副次評価項目として、SGLT2阻害薬投与前後1年間の各パラメータ(HbA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, eGFR, UACR, 尿酸, ヘマトクリット, ヘモグロビン)の平均値を比較検討し、GFR区分別の層別解析も行った。

また、糖尿病性腎臓病(DKD)の有病率はCKD

表2 腎機能障害合併2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬投与前後での各パラメータの変化

パラメータ	全患者				G3a (eGFR 45- < 60 mL/min/1.73 m ²)				G3b (eGFR 30- < 45 mL/min/1.73 m ²)			
	例数	投与前 1年間	投与後 1年間	P	例数	投与前 1年間	投与後 1年間	P	例数	投与前 1年間	投与後 1年間	P
HbA1c, %	69	7.1 ± 0.9	7.1 ± 0.8	0.58	52	7.1 ± 0.9	7.0 ± 0.7	0.17	17	7.2 ± 0.6	7.4 ± 1.0	0.39
BMI, kg/m ²	69	27.9 ± 4.1	27.3 ± 4.2	< 0.01	52	28.3 ± 4.2	27.7 ± 4.3	< 0.01	17	26.7 ± 3.8	26.1 ± 3.8	0.04
収縮期血圧, mmHg	69	134.4 ± 12.0	130.6 ± 12.2	< 0.01	52	133.9 ± 10.7	130.9 ± 11.0	< 0.01	17	136.1 ± 15.5	129.6 ± 15.6	< 0.01
拡張期血圧, mmHg	69	82.1 ± 9.7	80.9 ± 9.3	0.02	52	83.4 ± 8.7	82.4 ± 7.8	0.11	17	78.4 ± 11.9	76.3 ± 11.9	0.07
心拍数, beats/min	69	84.8 ± 13.2	84.1 ± 12.3	0.39	52	83.8 ± 12.5	83.4 ± 11.8	0.61	17	87.7 ± 14.9	86.5 ± 14.0	0.42
eGFR, mL/min/1.73 m ²	69	51.5 ± 8.1	49.5 ± 10.1	< 0.01	52	54.6 ± 6.3	53.1 ± 7.5	0.02	17	41.9 ± 5.2	38.3 ± 8.8	0.04
UACR, mg/gCr	63	27.7 (5.9-130.9)	25.2 (5.9-107.3)	0.26	47	21.8 (5.0-94.8)	23.1 (5.5-96.0)	0.48	16	55.4 (10.8-284.7)	32.9 (7.2-151.0)	0.02
ヘマトクリット, %	69	40.6 ± 3.7	42.8 ± 3.8	< 0.01	52	41.3 ± 3.5	43.4 ± 3.6	< 0.01	17	38.7 ± 3.9	40.9 ± 4.1	< 0.01
ヘモグロビン, g/dL	69	13.9 ± 1.4	14.5 ± 1.5	< 0.01	52	14.1 ± 1.3	14.7 ± 1.4	< 0.01	17	13.2 ± 1.4	13.7 ± 1.5	0.02
尿酸, mg/dL	69	7.6 ± 3.5	6.6 ± 2.2	0.04	52	7.1 ± 2.5	6.6 ± 2.1	0.24	17	9.2 ± 5.4	6.7 ± 2.4	0.08

数値は平均値 ± SD or 平均値 (95%信頼区間)

重症度分類を基に、腎機能障害患者を eGFR 30 ~ < 45, 45 ~ < 60 mL/min/1.73 m², 正常アルブミン尿症患者を UACR < 30 mg/gCr として患者数を集計し、全患者に対する割合 (有病率) を算出した。また、SGLT2 阻害薬投与前後の有病率の年次推移を検討した。さらに、eGFR slope の変化量と各パラメータのベースライン値または変化量との相関関係についても検討した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) または平均値および 95% 信頼区間で示し、有効性評価は投与前値に対する paired Student' s t-test を用い、有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。また、eGFR slope の変化量と各パラメータのベースライン値または変化量との 2 因子間の関係の強度と方向はピアソンの相関係数 r を算出して評価した。さらに、eGFR slope の変化量を従属変数に、2 因子間の相関性で有意水準 0.1 未満であったパラメータの変化量を独立変数として重回帰分析を行った。

結 果

1. 患者背景

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者 69 例の患者背景の内訳を表 1 に示した。平均年齢は 63.1 歳、HbA1c は 7.3%, BMI は 28% であり、当院の 2018 年の 2 型糖尿病患者の平均値²⁾¹⁰⁾ から比べると年齢がやや若く、肥満で、血糖コントロールが若干不十分な患者であった。

SGLT2 阻害薬投与前において、患者一人当たり

の糖尿病治療薬の平均処方数は 1.6 ± 0.7 剤であった。糖尿病治療薬の内訳は、α-グルコシダーゼ阻害薬: 65.2%, ビグアナイド: 58.0%, DPP-4 阻害薬: 21.7%, GLP-1 受容体作動薬: 10.1%, インスリン: 4.3%, 処方無: 7.2% であった。降圧薬の内訳は、ARB: 75.4%, Ca 拮抗薬: 47.8%, 利尿薬: 33.3%, β 遮断薬: 4.3%, α 遮断薬: 1.4%, 処方無: 21.7% であった。また、処方された SGLT2 阻害薬の投与期間 (平均 ± 標準偏差) は 2.4 ± 1.2 年であり、その内訳は、カナグリフロジン: 26 例、ダパグリフロジン: 18 例、イプラグリフロジン: 10 例、ルセオグリフロジン: 6 例、トホグリフロジン: 5 例、エンパグリフロジン: 4 例であった。

2. SGLT2 阻害薬投与前後 1 年間での各パラメータの変化および投与後 3 年間の推移

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬投与前後 1 年間の平均値での各パラメータの変化を表 2 に示した。SGLT2 阻害薬の投与前後と比較すると、全体では BMI, 収縮期および拡張期血圧, eGFR, 尿酸の有意な低下が、ヘマトクリットおよびヘモグロビンの有意な増加が認められた。一方、HbA1c, UACR および心拍数はいずれも有意な変化を示さなかった。これらパラメータの SGLT2 阻害薬投与後 3 年間までの推移を図 1 に示した。ヘマトクリットの増加と尿酸の減少は投与期間中、作用が持続していた (それぞれ図 1E および図 1G)。

GFR 区分 G3a および G3b に層別した SGLT2 阻害薬投与前後 1 年間の平均値での各パラメータの変

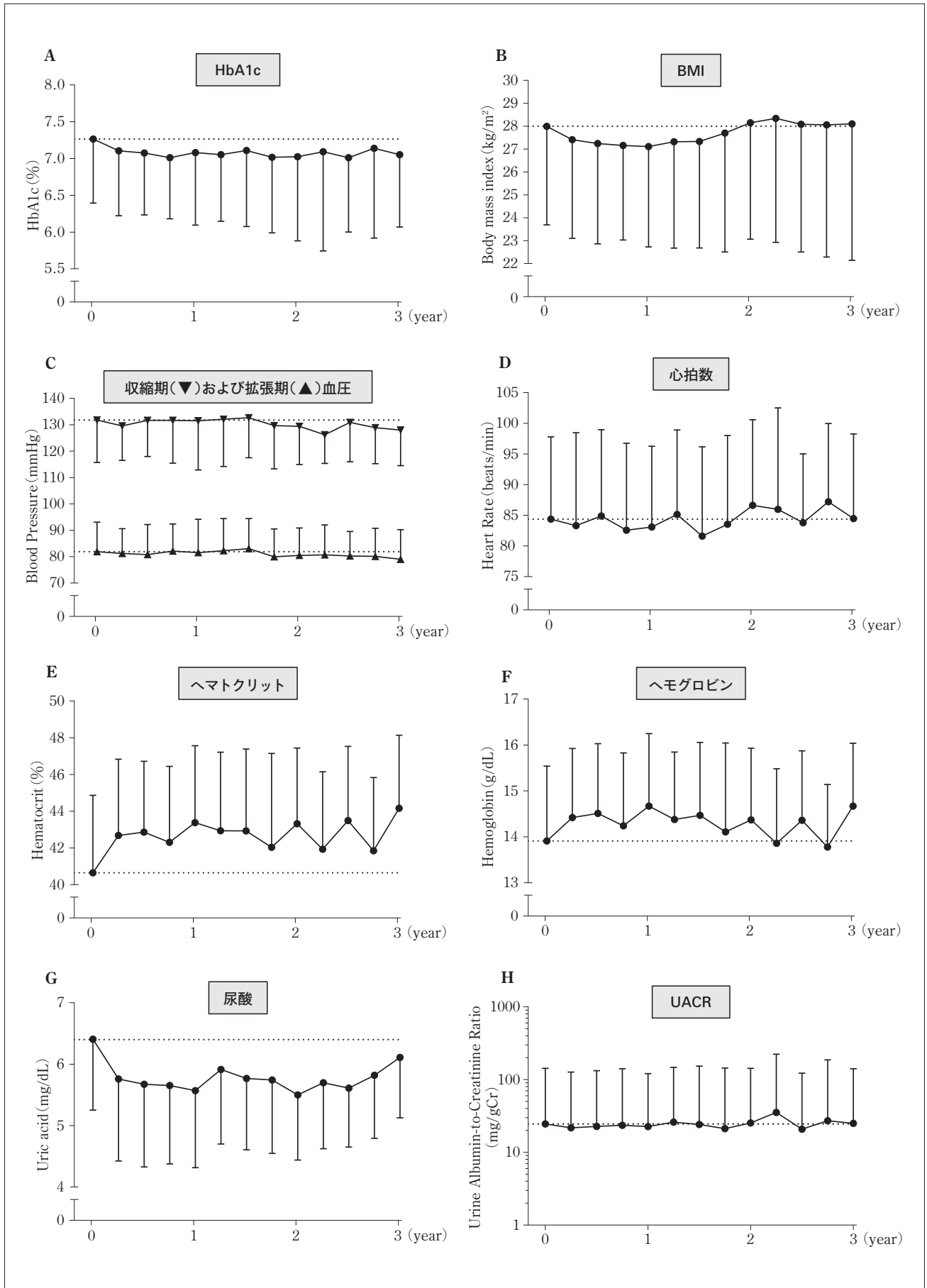


図1 SGLT2阻害薬投与後の各パラメータの推移

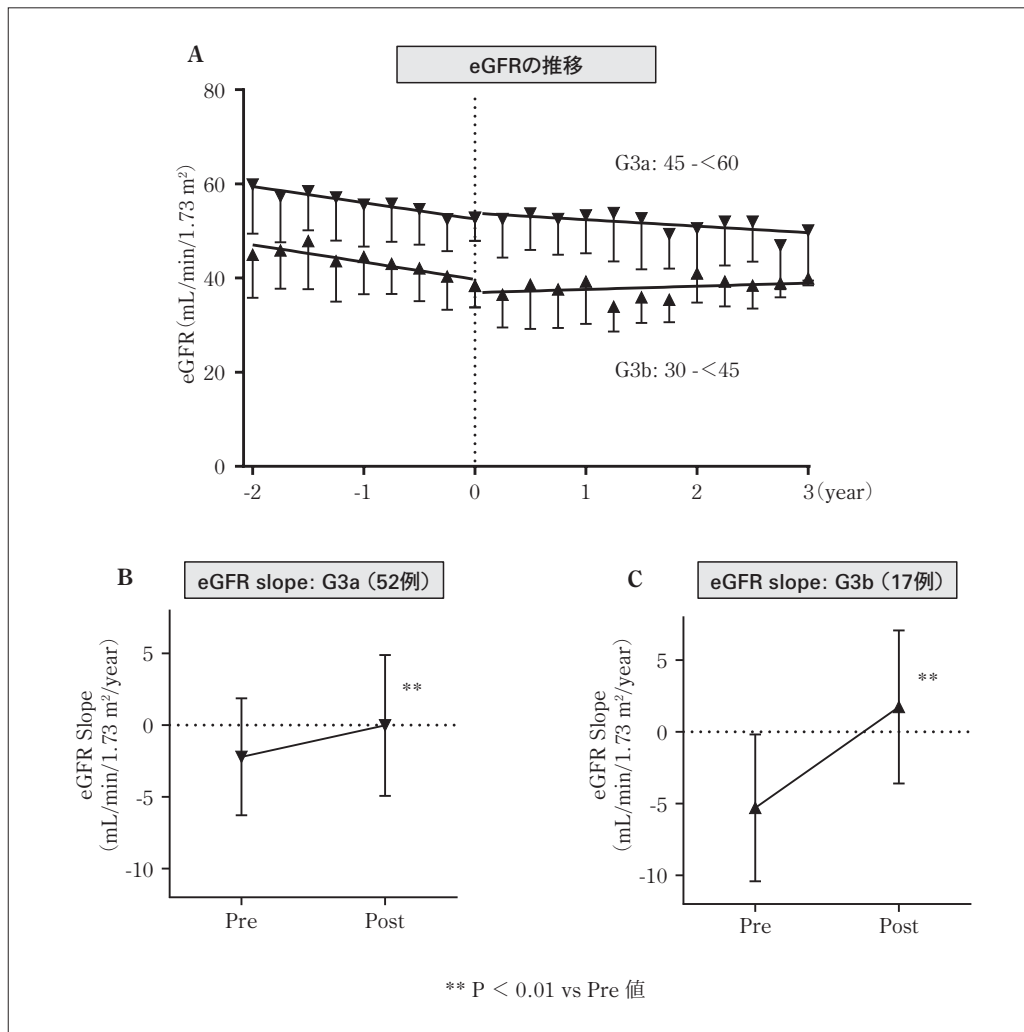


図2 SGLT2阻害薬投与前後でのeGFRの推移およびeGFR slopeの変化

化を表2に示した。SGLT2阻害薬の投与前後で比較すると、G3aおよびG3b患者ともBMI、収縮期血圧、eGFRでは有意な低下が、ヘマトクリットおよびヘモグロビンでは有意な増加が認められた。尿酸、UACRおよび拡張期血圧はG3b患者のみに有意な低下が認められた。HbA1cおよび心拍数はいずれの患者でも有意な変化を示さなかった。

3. SGLT2阻害薬投与前後でのeGFRの推移およびeGFR slopeの変化

腎機能障害合併2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬投与前後でのeGFRの推移を図2Aに示した。G3aおよびG3bのどちらもSGLT2阻害薬投与前の減少推移は投与後に緩やかになっていることが観察された。各個人のeGFRをプロットして1次近似式を算出し、その直線の傾きを1年あたりの変化量としてeGFR slopeを算出し、G3aおよびG3b

別に投与前後で比較した結果をそれぞれ図2Bおよび図2Cに示した。SGLT2阻害薬投与前のG3aおよびG3bのeGFR slope(平均±標準偏差)はそれぞれ -2.62 ± 4.01 および -5.30 ± 5.12 mL/min/1.73 m²/年であり、SGLT2阻害薬投与によりどちらも有意に改善した(それぞれ 0.01 ± 4.41 および 1.74 ± 5.33 mL/min/1.73 m²/年)。

4. SGLT2阻害薬投与前後でのGFR区分別有病率の推移

腎機能障害合併2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬投与前後でのGFR区分別有病率の推移を図3Aおよび図3Bに示した。各患者の各時点のeGFRからそれぞれGFR区分別の患者数を集計し、全患者に対する割合(有病率)を算出した。SGLT2阻害薬投与前において、腎機能障害(eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)の有病率は年々増加し、SGLT2阻害

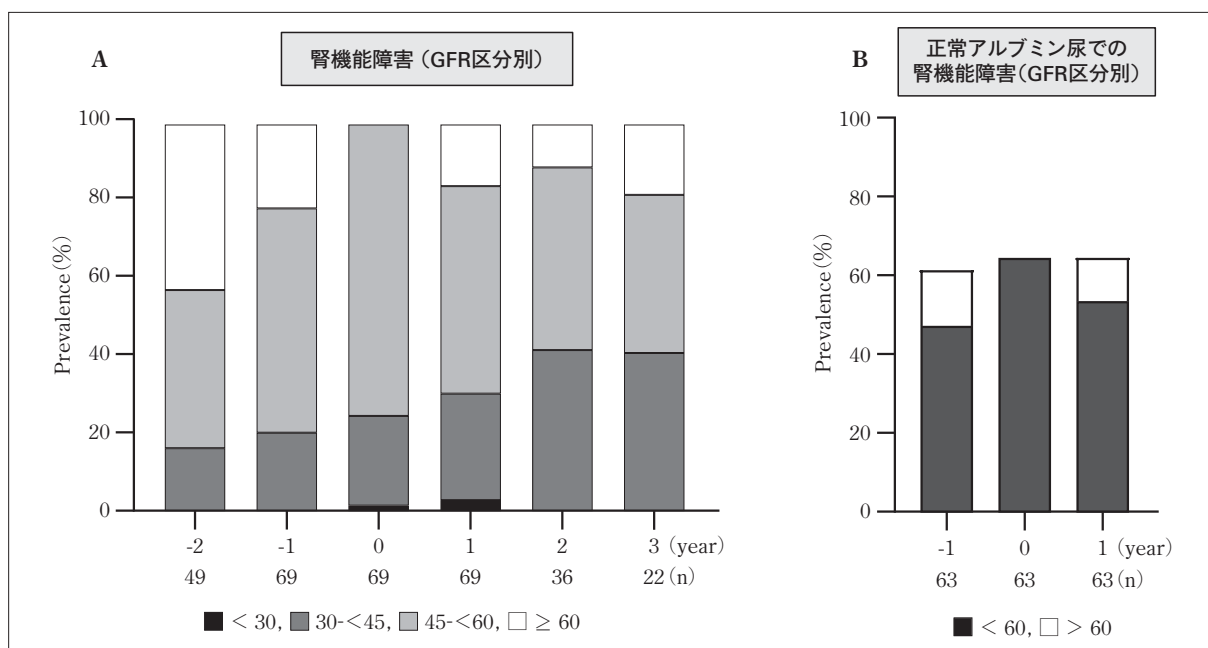


図3 SGLT2阻害薬投与前後でのGFR区分別有病率の推移

表3 腎機能障害合併2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬投与前後のeGFR slope変化量と各パラメータのベースライン値および変化量との相関性(単回帰分析)

項目	例数	ベースライン値		投与前後の変化量	
		r	P値	r	P値
尿酸	69	0.315	< 0.01	-0.325	< 0.01
BMI	69	-0.186	0.13	-0.239	0.048
log UACR	63	-0.233	0.06	-0.223	0.08
ヘモグロビン	69	-0.104	0.39	-0.191	0.12
心拍数	69	0.229	0.06	0.159	0.19
ヘマトクリット	69	-0.039	0.75	-0.146	0.23
収縮期血圧	69	-0.078	0.52	-0.120	0.33
eGFR	69	-0.213	0.08	0.062	0.61
拡張期血圧	69	-0.143	0.24	-0.044	0.72
HbA1c	69	0.072	0.56	0.022	0.88
年齢	69	0.218	0.07	—	—

rは相関係数

薬投与により正常腎機能 (eGFR > 60 mL/min/1.73 m²) へ改善する患者が11~18%観察された。また投与1年目ではG4 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) の患者2例が観察されたが、2年目以降G4の患者は観察されなかった。

腎機能障害患者の中で正常アルブミン尿を有する患者はSGLT2阻害薬投与直前に65.1%存在した。そのうち、SGLT2阻害薬投与により11.1%が正常アルブミン尿で正常腎機能へ改善した(図3B)。

5. SGLT2阻害薬投与前後のeGFR slope変化量と各パラメータのベースライン値および変化量との相関性

腎機能障害合併2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬投与前後のeGFR slope変化量と各パラメータのベースライン値および変化量との相関性をピアソンの相関係数rを算出して評価し、表3に示した。その結果、eGFR slope変化量はベースライン値の尿酸と有意な正の相関が認められたが、それ以

表4 SGLT2阻害薬投与前後のeGFR slope変化量と各パラメータの変化量との相関性(重回帰分析)

項目	coefficient	P値
Intercept	2.159	0.027
Δ尿酸	-0.442	0.025
ΔBMI	-1.101	0.255
ΔlogUACR	-2.615	0.387

外のパラメータのベースライン値とは有意な相関を示さなかった。また、eGFR slope変化量は尿酸およびBMIの変化量とそれぞれ有意な負の相関が認められたが、他のパラメータの変化量とは相関しなかった。変化量の相関性で有意水準0.1未満であった尿酸、BMIおよびUACR(対数値)について、重回帰分析を実施し、表4に示した。その結果、eGFR slope変化量は尿酸変化量のみと有意な負の相関が認められた(表4, 図4)。

考 察

本研究において、腎機能障害合併2型糖尿病患者へのSGLT2阻害薬投与は血糖低下作用を示さずに、eGFR slopeを改善したこと、その効果は尿酸改善と関連していることを見出した。これらの結果はSGLT2阻害薬が日常診療下でも腎保護効果を期待できると示唆された。

SGLT2阻害薬は近位尿細管での糖再吸収を阻害する機序であり、血糖低下作用は腎機能に依存している。そのため、日常診療下では中等度以上の腎機能障害患者にはSGLT2阻害薬が血糖低下作用を目的に投与されることは少ないと考えられる。実際、本研究と同時期の当院のSGLT2阻害薬処方患者は全632人であり、大半が正常腎機能の患者であった。最近、腎機能障害(G3bおよびG4)を伴った2型糖尿病患者において、SGLT2阻害薬投与によりeGFRの年次低下が改善すると報告があった¹¹⁾。この結果は本研究のeGFR slopeの改善結果と一致した。また、海外を中心に大規模臨床試験を実施したカナグリフロジン⁴⁾、ダパグリフロジン⁶⁾、エンパグリフロジン⁷⁾では心血管イベントの抑制とともに腎イベント抑制が認められた。特にカナグリフロジンでは、顕性腎症合併2型糖尿病患者を対象としたCRENDENCE試験により、腎保護効果が明らかと

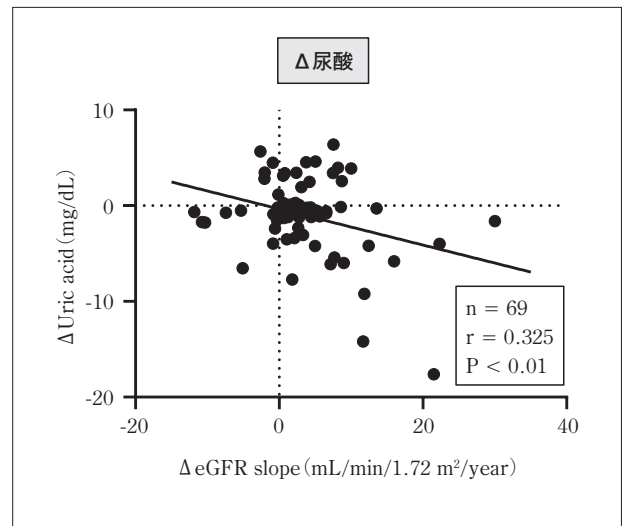


図4 SGLT2阻害薬投与前後のeGFR slopeと尿酸の変化量との相関性

なっている⁵⁾。このようにSGLT2阻害薬の腎機能保護効果のエビデンスは多数集積されており、本成績は日常診療下でも期待できることを示したものである。

今回観察された腎保護効果は、RAS阻害薬が75%存在下でも確認された。CKD患者へのRAS阻害薬の腎保護作用は多くの臨床試験が示すところであり、SGLT2阻害薬追加はさらに腎保護効果が上乗せされていると考えられた。このことはカナグリフロジンのRAS阻害薬存在下で実施したCRENDENCE試験でも実証されている⁵⁾。一方で、大規模臨床試験において、腎保護効果が認められている糖尿病治療薬のGLP-1受容体作動薬との併用は10.1%と少なかったため、その影響は不明である。

従来の典型的な腎障害進行経路として、微量アルブミンから顕性アルブミンを経て腎機能が低下する糖尿病性腎症とともに、近年、アルブミン尿を伴わずに腎機能が低下する患者が増加し¹²⁾、その両者を含めた疾患概念としてDKDが「CKD療養ガイド2018」に掲載された。本研究では腎機能障害患者の65.1%が正常アルブミン尿の患者であった。CRENDENCE試験では顕性アルブミン尿を併存した患者が対象であったが、本研究結果からDKD患者においてもSGLT2阻害薬の腎機能改善効果は有効である可能性が示唆された。

本研究において、SGLT2阻害薬のBMI減少作

用, 降圧作用は確認されたが, UACR の減少効果は G3b の患者のみであった。SGLT2 阻害薬のアルブミン尿減少効果はベースライン時の UACR レベルが高いほど大きくなると報告されており¹²⁾, 今回ベースライン時の UACR は全患者平均で 24.6 mg/gCr と正常アルブミン尿の範疇であり, G3b に層別すると平均で 43.5 mg/gCr と微量アルブミン尿の範疇になった。このように, SGLT2 阻害薬のアルブミン尿抑制効果はベースライン時の UACR レベルに影響されると考えられた。

SGLT2 阻害薬の腎保護機序には様々な因子の関与が考えられている⁹⁾。高血圧は一般的に腎機能低下のリスク因子として知られている。今回, SGLT2 阻害薬により有意な降圧効果が認められたが, eGFR slope との関連が示されなかった。糖尿病患者では収縮期血圧 > 140 mmHg が eGFR を速く低下させる因子として報告があり¹³⁾, 本研究の収縮期血圧のベースライン値は 131.8 mmHg と血圧管理されていたことが eGFR slope と関連を示さなかった理由の 1 つと考えられた。

SGLT2 阻害薬のヘマトクリットおよびヘモグロビンの増加効果は腎機能低下患者でも認められ, むしろその効果は eGFR の低いほど大きい傾向がみられ, HbA1c 低下効果とは一致しないことが報告されている¹⁴⁾。また, EMPA-REG OUTCOME 試験の事後解析では, 心血管死亡のハザード比に関して, ヘマトクリットとヘモグロビンの寄与が大きいと報告されている¹⁵⁾。本研究では SGLT2 阻害薬によりヘマトクリットおよびヘモグロビンの有意な増加が認められたが, eGFR slope との関連性を示さなかった。このことは SGLT2 阻害薬の心血管保護と腎保護の機序もしくは寄与率に違いのある可能性が示唆された。

本研究において, SGLT2 阻害薬の eGFR slope 改善と尿酸減少に有意な関連性が認められた。SGLT2 阻害薬では血清尿酸値の減少が知られ, その機序は尿細管でのグルコース濃度上昇による尿細管上皮細胞の apical 膜に発現する尿酸トランスポーター GLUT9 isoform 2 を介した尿酸排泄促進であるとの報告¹⁶⁾ や最近では尿酸トランスポーター URAT1 阻害を介した尿酸排泄促進との報告がある¹⁷⁾。また, 血清尿酸値の増加は CKD 進行のリスク因子であるとの報告が増えている¹⁸⁾。ARB のロ

サルタンは腎尿細管の尿酸トランスポーター URAT1 阻害による尿酸排泄促進を介した血清尿酸値の減少が知られ, この機序が薬剤の腎保護効果の約 5 分の 1 を占めると示唆されている¹⁹⁾。このように, SGLT2 阻害薬の血清尿酸値の減少は eGFR slope 改善に関与している可能性が示唆された。

ま と め

腎機能障害合併 2 型糖尿病患者において, 日常診療下でも SGLT2 阻害薬の eGFR slope に対する改善効果を確認できた。SGLT2 阻害薬の腎保護機序については, 今回取り上げた機序以外にも多くの報告があり, 今回, 尿酸減少との関連性を見出したがそれが本当に関与しているかは今後の課題である。CKD はアンメットメディカルニーズの 1 つであり, RAS 阻害薬に続く, CKD 治療薬としての SGLT2 阻害薬が今後期待される。

利 益 相 反

本研究に関して, 開示すべき利益相反関係にある企業として, アステラス製薬より講演料提供を, 田辺三菱製薬, アストラゼネカ, 日本イーライリリー, 第一三共, サノフィ, 興和より研究費提供を受けた。

謝 辞

本研究を進めるにあたり, データ抽出に協力いただいた伊藤正樹氏, 稲葉信照氏, 川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Kume S, Araki S, Ugi S, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig.* 2019; **10**: 1032-1040.
- 2) 遅野井健, 斎藤三代子, 川又 幸, 他. 当院における 2008 年から 2018 年までの糖尿病患者プロファイルおよび糖尿病性腎臓病の有病率の経年変化に関する検討. *診療と新薬.* 2019; **56**: 809-820.
- 3) Nojima J, Meguro S, Ohkawa N, et al. One-year eGFR decline rate is a good predictor of prognosis of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; **93**: 746-754.
- 4) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; **377**: 644-657.
- 5) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.

- N Engl J Med. 2019; **380**: 2295-2306.
- 6) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019; **380**: 347-357.
 - 7) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; **373**: 2117-2128.
 - 8) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; **393**: 31-39.
 - 9) Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. Am J Med. 2017; **130**: S63-S72.
 - 10) 遅野井健, 斎藤三代子, 道佐佐多子, 他. 当院における2008年から2018年までのインスリン療法2型糖尿病患者プロファイルの年次変化に関する検討. 診療と新薬. 2019; **56**: 881-891.
 - 11) Sugiyama S, Jinnouchi H, Yoshida A, et al. Renoprotective Effects of Additional SGLT2 inhibitor Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Stages 3b-4: A Real World Report From A Japanese Specialized Diabetes Care Center. J Clin Med Res. 2019; **11**: 267-274.
 - 12) Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Sci Rep. 2019; **9**: 13009.
 - 13) Warren B, Rebholz CM, Sang Y, et al. Diabetes and Trajectories of Estimated Glomerular Filtration Rate: A Prospective Cohort Analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care. 2018; **41**: 1646-1653.
 - 14) 遅野井健, 斎藤三代子, 遅野井雄介, 他. 当院における2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬のヘモグロビン変動に関する検討. 診療と新薬. 2019; **56**: 505-513.
 - 15) Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care. 2018; **41**: 356-363.
 - 16) Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. Biopharm Drug Dispos. 2014; **35**: 391-404.
 - 17) Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. Am J Physiol Renal Physiol. 2019; **316**: F173-F185.
 - 18) Mende C. Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy. Adv Ther. 2015; **32**: 1177-1191.
 - 19) Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. Hypertension. 2011; **58**: 2-7.
-