

News Release



各報道機関文教担当記者 殿

2型糖尿病治療薬カナグリフロジンの 貧血抑制効果を発見

金沢大学附属病院検査部の大島恵医員（腎臓内科医師）、和田隆志理事（研究当時：金沢大学医薬保健研究域医学系教授）、オーストラリア・シドニーのジョージ国際保健研究所のHiddo JL Heerspink 教授、Vlado Perkovic 教授らの国際共同研究グループは、**2型糖尿病治療薬のカナグリフロジンが慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者において、貧血の発症および進行の抑制に関与することを明らかにしました。**

糖尿病性腎臓病患者において頻度の高い合併症である貧血は、腎不全および心血管疾患の危険因子として知られています。2型糖尿病治療薬のナトリウム・グルコース共役輸送体（SGLT2）阻害薬は、血糖降下作用ならびに腎臓および心血管の保護作用に加えて、短期的な赤血球産生の促進作用が認められています。しかし、これまで貧血に関する長期的な効果については明らかにされていませんでした。

本研究では、多施設共同ランダム化比較試験である CREDENCE 試験の事後解析により、慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者において、SGLT2 阻害薬のカナグリフロジンが血液中のヘモグロビン値を長期にわたり上昇させ、貧血の発症および貧血に対する治療介入を抑制させることを示しました。これらの結果により、**カナグリフロジンが糖尿病性腎臓病患者において貧血の発症および進行のリスク低下に関与することが示唆されました。**

これらの知見は将来、カナグリフロジンが糖尿病性腎臓病患者の貧血に対する治療戦略に応用されることが期待されます。

本研究成果は、2020年10月13日23時30分（グリニッジ標準時間）に英国科学誌『*The Lancet Diabetes & Endocrinology*』に掲載されました。

【研究の背景】

糖尿病性腎臓病はわが国における透析導入の原疾患の第1位（42%）であり、年間約16000人が糖尿病を背景として透析導入に至っています。糖尿病性腎臓病の患者には心血管疾患の合併も多く、糖尿病性腎臓病の発症および進行の抑制は重要な課題です。

糖尿病性腎臓病患者において頻度の高い合併症である貧血は、腎不全および心血管疾患の危険因子として知られています。本学の和田研究グループでも、わが国の糖尿病性腎臓病患者における貧血管理の重要性を指摘してきました（Shimizu M, et al. *Diabetes Care* 2013, Furuichi K, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020）。一方、オーストラリアのジョージ国際保健研究所には、日本学術振興会「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム」を通じて、本学の大島恵医師らを派遣し、これまでさまざまな国際共同研究を行ってきました。糖尿病性腎臓病における貧血の臨床的重要性の国際比較も課題の1つとして位置付けられていました。

2型糖尿病治療薬のナトリウム・グルコース共役輸送体（SGLT2）阻害薬は、近位尿細管に存在する SGLT2 の働きを阻害することにより尿細管での糖再吸収を抑制し、尿糖排泄量を増加させます。近年の大規模臨床試験の結果から、SGLT2 阻害薬の腎臓病および心血管疾患の進行抑制効果が認められています。また、SGLT2 阻害薬により血液中のヘモグロビン値およびエリスロポエチン（※1）値が上昇し、赤血球産生の促進効果が認められています。しかし、これまで SGLT2 阻害薬の長期的な貧血に関する効果については明らかにされていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究では、糖尿病性腎臓病患者において、SGLT2 阻害薬の長期的な貧血の発症および進行に対する効果を検討するため、慢性腎臓病を合併する2型糖尿病患者4401名を対象とし SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの腎保護効果を検討した多施設共同ランダム化比較試験である CREDESCENCE 試験のデータを用いて、事後解析を行いました。

まず、血液中のヘモグロビン値およびヘマトクリット値に対するカナグリフロジンの効果を評価しました。その結果、観察期間中央値2.6年間で、カナグリフロジン群ではプラセボ群に比べてヘモグロビン値が0.71 g/dL（95%信頼区間0.64～0.78 g/dL）およびヘマトクリット値が2.4%（95%信頼区間2.2～2.6%）上昇したことが明らかとなりました。これらの上昇は SGLT2 阻害薬の尿量増加作用による脱水に伴う血液濃縮の結果と解釈することもできますが、他の血液濃縮の指標である血液中の総蛋白値およびアルブミン値と変化率を比べても、ヘモグロビン値やヘマトクリット値、赤血球数の上昇率は高値でした（図1）。以上より、SGLT2 阻害薬は血液濃縮だけでなく赤血球数を増加させる作用を持つことが示唆されました。

次に、貧血の発症および進行に関するエンドポイントとして、治験医師により有害事象として報告された貧血の発症に加え、鉄剤やエリスロポエチン製剤、もしくは輸血といった貧血への治療介入を含めた複合エンドポイントを設定し、カナグリフロジンの効果を検討しました。観察期間中、573例に貧血関連の複合エンドポイントを認め、その内358例に貧血の発症を認め、343例が鉄剤、141例がエリスロポエチン製剤の投与を

開始し、114 例に輸血が行われました。カナグリフロジン群では、プラセボ群と比べて貧血関連の複合エンドポイントが 35%抑制されました（ハザード比 0.65, 95%信頼区間 0.55~0.77, P 値<0.0001）（図 2）。各エンドポイントにおいても、カナグリフロジンは貧血の発症を 42%（ハザード比 0.58, 95%信頼区間 0.47~0.72, P 値<0.0001）、鉄剤投与の開始を 36%（ハザード比 0.64, 95%信頼区間 0.52~0.80, P 値<0.0001）、エリスロポエチン製剤投与の開始を 35%（ハザード比 0.65, 95%信頼区間 0.46~0.91, P 値=0.012）抑制することが明らかとなりました。この貧血関連の複合エンドポイントに対する効果については、年齢や性別、腎機能などの患者の背景因子で分けた層別解析においても同様の結果が認められました。

これらの結果により、カナグリフロジンが慢性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者において貧血の発症および進行の抑制に参与することが示唆されました。

【今後の展開】

これらの知見は将来、カナグリフロジンが糖尿病性腎臓病患者の貧血に対する治療戦略に応用されることが期待されます。

本研究は、Janssen Research and Development の支援を受けて実施されました。

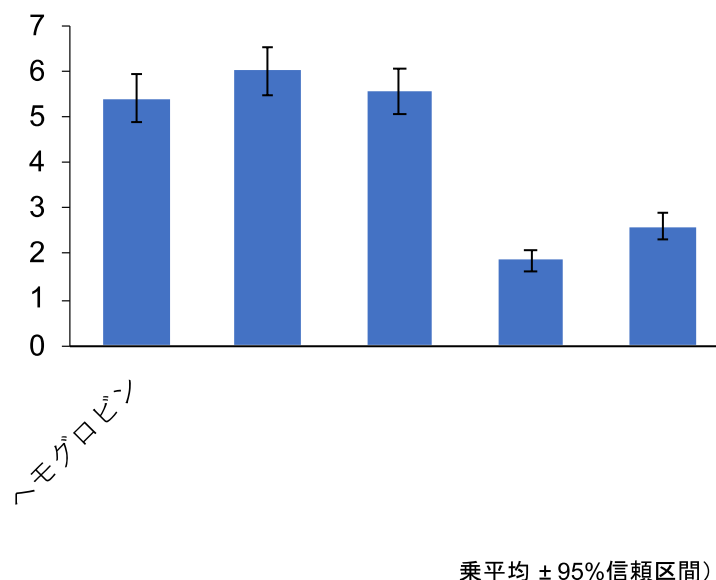


図 1. カナグリフロジンはプラセボと比べて、ヘモグロビン値とヘマトクリット値を上昇させる。

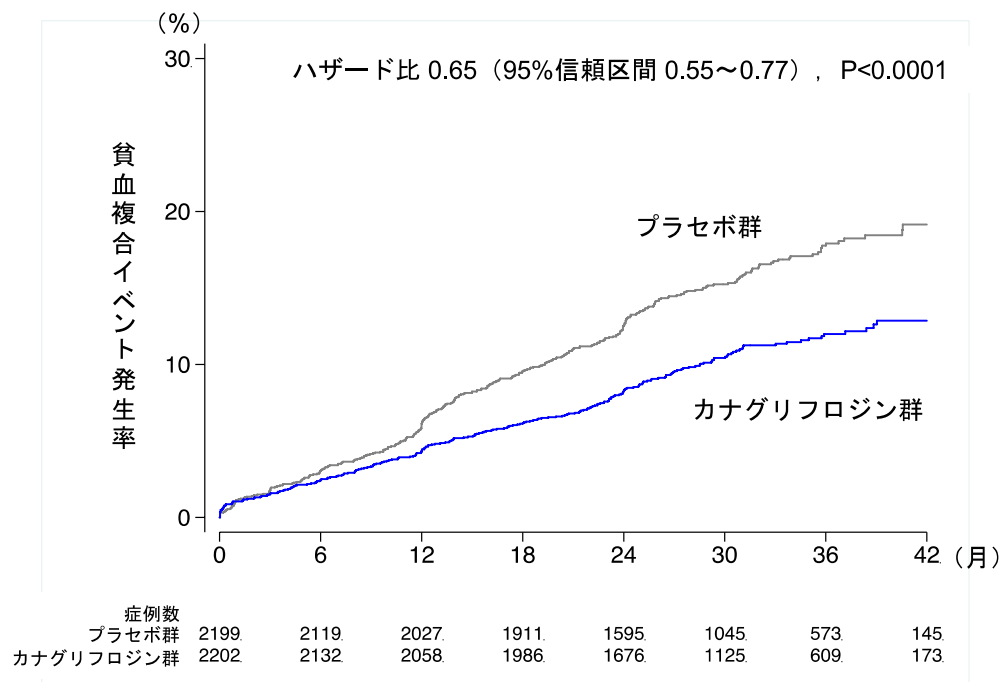


図 2. カナグリフロジンはプラセボに比べて、貧血関連の複合エンドポイントを抑制する。

【掲載論文】

雑誌名：The Lancet Diabetes & Endocrinology

論文名：Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis of the randomised, double-blind, multicentre CREDENCE trial
 (慢性腎臓病を伴う 2 型糖尿病患者においてカナグリフロジンは貧血を抑制する：CREDENCE 試験の事後解析による検討)

著者名：Megumi Oshima, Brendon L. Neuen, Meg J. Jardine, George Bakris, Robert Edwards, Adeera Levin, Kenneth W. Mahaffey, Bruce Neal, Carol Pollock, Norman Rosenthal, Takashi Wada, David C. Wheeler, Vlado Perkovic, Hidde J.L. Heerspink

(大島 恵, Brendon L. Neuen, Meg J. Jardine, George Bakris, Robert Edwards, Adeera Levin, Kenneth W. Mahaffey, Bruce Neal, Carol Pollock, Norman Rosenthal, 和田 隆志, David C. Wheeler, Vlado Perkovic, Hidde J.L. Heerspink)

掲載日時：2020 年 10 月 13 日 23 時 30 分 (グリニッジ標準時間) にオンライン版に掲載

URL：[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30300-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30300-4/fulltext)

【用語解説】

※1 エリスロポエチン

腎性貧血の治療にも使用されている，赤血球の産生を促進する造血因子の1つ。多くが腎臓で産生され，腎機能が低下すると産生が低下し腎性貧血が起こる。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学附属病院検査部 医員

大島 恵 (おおしま めぐみ)

TEL : 076-265-2499

E-mail : moshima@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

本田 彩子 (ほんだ あやこ)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp