

JHOSPITALIST network

腎症合併2型糖尿病での カナグリフロジンと腎転帰

Canagliflozin and Renal Outcomes
in Type 2 Diabetes and Nephropathy

作成：府中病院 研修医 西川 真理子

監修：府中病院 総合診療部 西村 光滋

神戸大学医学部附属病院 総合内科 森寛行

症例 58歳 男性 日本人

アルコール性ケトアシドーシスのため入院

既往歴 2型糖尿病 原発性アルドステロン症
脳梗塞

内服 アムロジピン アスピリン ランソプラゾール
スピロノラクトン リナグリプチン(休薬中)

血液検査

血糖 141 mg/dl

Cre 1.56 mg/dl

eGFR 37 ml/min/1.73m²

2型糖尿病の経過について

X-1年：

グリメピリドを処方されていたが、
処方切れで服用していなかった。

HbA1c 8.8 % 空腹時血糖 344 mg/dl

リナグリプチン開始

2型糖尿病の経過について

X-2ヶ月：尿Alb検査 1614 mg/gCre

HbA1c 6.1 % 血糖 77 mg/dl
血清Cre 1.2 mg/dl eGFR 50 ml/min/1.73m²

X-1ヶ月：
血糖コントロール良好でリナグリプチンは休薬

HbA1c 5.9 % 血糖 136 mg/dl
血清Cre 1.56 mg/dl eGFR 37 ml/min/1.73m²

上級医より

「2型糖尿病治療の経口内服薬で
第一選択はメトホルミン。
グリメピリドやリナグリプチンには合併症
予防に対して質のいいstudyによって有効
性は証明されていない。」



臨床疑問

腎機能が悪化傾向の糖尿病患者に
メトホルミン以外に

糖尿病合併症予防(特に腎機能障害)

について質の良いstudyで有効性が証明
されている薬剤はあるのだろうか？

EBMの実践 5 STEP

- STEP 1 疑問の定式化 (PICO)
- STEP 2 論文の検索
- STEP 3 論文の批判的吟味
- STEP 4 症例への適用
- STEP 5 Step 1-4の見直し

STEP 1 疑問の定式化（PICO）

Patient

2型糖尿病による慢性腎臓病の患者に

Intervention

経口血糖降下薬は

Control

プラセボと比較して

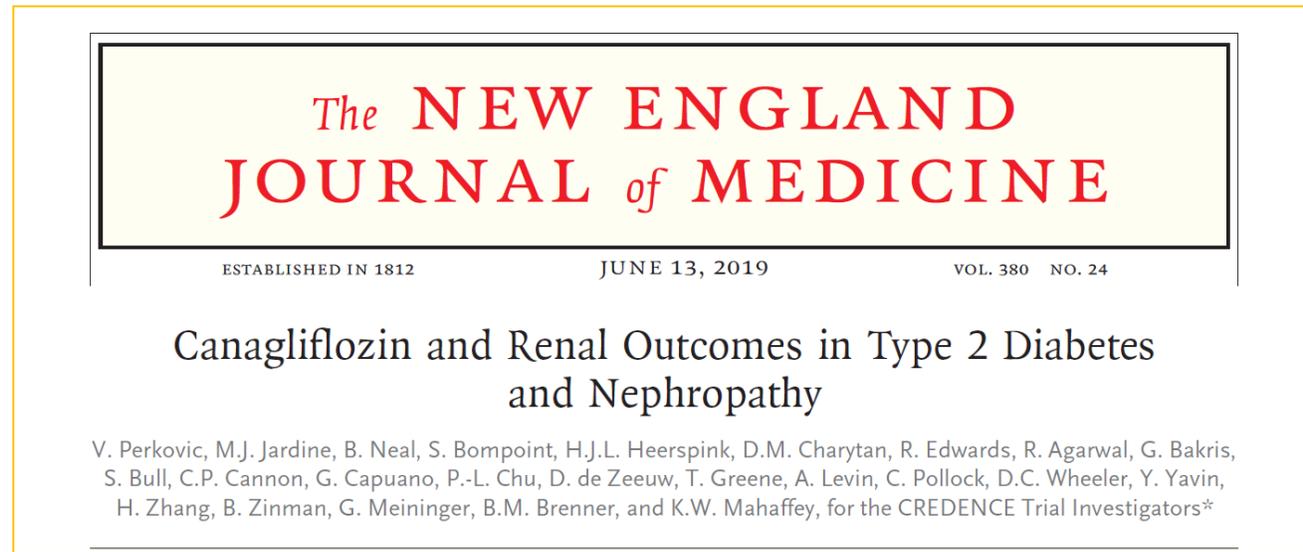
Outcome

腎機能障害の進展を抑制するのか？

EBMの実践 5 STEP

- STEP 1 疑問の定式化 (PICO)
- **STEP 2 論文の検索**
- STEP 3 論文の批判的吟味
- STEP 4 症例への適用
- STEP 5 Step 1-4の見直し

STEP 2 論文の検索



Pub Med [Type 2 diabetes nephropathy]

filtered by 5 years、clinical trial で検索

二重盲検無作為化試験

N Engl J Med 2019; 380:2295-2306

論文の背景

先行研究の2次分析で、

「SGLT2阻害剤が腎転帰を改善する可能性」が
示唆された

本研究ではカナグリフロジン内服による

2型糖尿病およびアルブミン尿のある慢性腎臓病患者
の腎転帰を評価した

論文のPICO

Patient

2型糖尿病・Alb尿のある慢性腎臓病の患者に

Intervention

カナグリフロジンは

Control

プラセボと比較して

Outcome

腎機能障害の進展を抑制するのか？

Method

Study design

- Multicenter ランダム化二重盲検
- 期間：2014.3～2017.5
- 優越性試験

Method

Patients (Inclusion Criteria)

- 30歳以上の2型糖尿病罹患者
- HbA1c 6.5～12.0 %
- eGFR 30～90 ml/min/1.73m²
- 尿Alb/Cre 300～5000 mg/gCr
- 4週間以上のACE-I/ARBの内服継続

Method

Patients (Exclusion Criteria)

- ARBとACE阻害薬の2剤併用
- 非糖尿病性腎疾患・1型糖尿病
- 透析歴・腎移植歴

患者選定

12900人

事前スクリーニング
eGFRと尿Alb/Creをcheck

2週間の単盲検プラセボ導入期間

4401人

80%以上内服できる

eGFRにより層別化
無作為に割り付け

カナグリフロジン群
(1日1回100mg経口投与)

プラセボ群

2202人

2199人

無作為化後 3、13、26週目に試験訪問
その後は13週間間隔で電話と診療所訪問を交互に行った

Patients

- 12900人がスクリーニングを受け、4401人が34カ国690施設で無作為化
- カナグリフロジン群(n=2202)とプラセボ群(n=2199)で患者の特性は類似

Method

Intervention :

カナグリフロジン 100mg 1日1回

Comparison:

プラセボ内服

薬剤の投与期間 :

治験完了 又は透析・腎移植・妊娠・DKA
適応外の治療が開始するまで

Method

Outcomeの設定

Primary Outcome

以下のcomposite outcome

- ① 末期腎臓病（30日間以上の透析、腎移植、30日間持続するeGFR < 15）
- ② 血清Cre値の倍化が30日以上持続
- ③ 腎・心血管疾患による死亡

Method statistical analysis

<サンプルサイズ>

必要人数を計算するために

$$\alpha = 0.045$$

$$1 - \beta = 0.9$$

カナグリフロジン群のイベント
20%低下すると仮定

4200例(イベント844例)以上が必要

STATISTICAL ANALYSIS

The trial was designed to be event-driven, with the enrollment of at least 4200 patients (844 events) required to provide a power of 90% to detect a risk of the primary outcome that was 20% lower in the canagliflozin group than in the placebo group at an alpha level of 0.045 after adjustment for one interim analysis. A single interim analysis was to be conducted by an independent data monitoring committee after the primary outcome had occurred in 405 patients. Prespecified

EBMの実践 5 STEP

- STEP 1 疑問の定式化 (PICO)
- STEP 2 論文の検索
- **STEP 3 論文の批判的吟味**
- STEP 4 症例への適用
- STEP 5 Step 1-4の見直し

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討
2. 結果は何か？
3. 結果は自分の患者に役立つか？

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

ランダム化されているか？

Base lineは同等か？

割付は隠蔽(conceal)されているか？

Blindされているか？

追跡率・脱落率は？

試験以外の治療は等しくされているか？

Intention to treat analysisか？

早期中止されたかどうか？

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

ランダム化されているか？



**eGFRに基づいて層化した
置換ブロック割り付け**

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

Baselineは同等か？

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Canagliflozin (N=2202)	Placebo (N=2199)	All Patients (N=4401)
Age — yr	62.9±9.2	63.2±9.2	63.0±9.2
Female sex — no. (%)	762 (34.6)	732 (33.3)	1494 (33.9)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	1487 (67.5)	1444 (65.7)	2931 (66.6)
Black	112 (5.1)	112 (5.1)	224 (5.1)
Asian	425 (19.3)	452 (20.6)	877 (19.9)
Other	178 (8.1)	191 (8.7)	369 (8.4)
Current smoker — no. (%)	341 (15.5)	298 (13.6)	639 (14.5)
Hypertension — no. (%)	2131 (96.8)	2129 (96.8)	4260 (96.8)
Heart failure — no. (%)	329 (14.9)	323 (14.7)	652 (14.8)
Duration of diabetes — yr	15.5±8.7	16.0±8.6	15.8±8.6
Cardiovascular disease — no. (%)	1113 (50.5)	1107 (50.3)	2220 (50.4)
Amputation — no. (%)	119 (5.4)	115 (5.2)	234 (5.3)
Body-mass index‡	31.4±6.2	31.3±6.2	31.3±6.2
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	139.8±15.6	140.2±15.6	140.0±15.6
Diastolic	78.2±9.4	78.4±9.4	78.3±9.4
Glycated hemoglobin — %	8.3±1.3	8.3±1.3	8.3±1.3
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ² §	56.3±18.2	56.0±18.3	56.2±18.2
Median urinary albumin-to-creatinine ratio (IQR)¶	923 (459–1794)	931 (473–1868)	927 (463–1833)

検定は記載
されていないが
群間に大きな差は無い
similar in the two groups

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

割付は隠蔽(conceal)されているか？



コンピューターによる
中央割付方式によって
Concealmentされている

研究デザインの論文に記載 Am J Nephrol 2017;46:462-472

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

Blindされているか？



Double blindされている

STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

追跡率・脱落率は？



追跡率99.1%

脱落率16人(0.4%)

平均追跡期間：2.62(0.02-4.53 年)

STEP 3 論文の批判的吟味

2.論文の結果は何か？

試験以外の治療は等しくされているか？

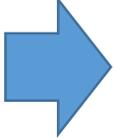


**その他の血糖コントロールは
ガイドラインに従うと記載**

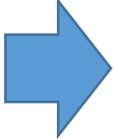
STEP 3 論文の批判的吟味

1. 妥当性の検討

Intention to treat analysisか？

 Intention to treat analysisされている

早期中止されたかどうか？

 中間解析において早期中止基準を満たして中止された

STEP 3 論文の批判的吟味

2.論文の結果は何か？

Primary Composite Outcome

- ①末期腎臓病（透析、腎移植、 $eGFR < 15$ ）
- ②血清Cre値の倍化が30日以上持続
- ③腎・心血管疾患による死亡

相対リスク減少は(RRR)？

絶対リスク減少は(ARR)？

STEP 3 論文の批判的吟味

2.論文の結果は何か？

相対リスク減少(Relative Risk Reduction)

Table 2. Efficacy and Safety.*

Variable	Canagliflozin	Placebo	Canagliflozin	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no.		events/ 1000 patient-yr			
Efficacy						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m ²	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05

RRR(相対リスク減少) = $(61.2-43.2)/61.2 = 29.4$

カナグリフロジンはプラセボと比較し

1年間でイベント発症が29%低下 (p=0.00001)

STEP 3 論文の批判的吟味

2.論文の結果は何か？

絶対リスク減少(Absolute Risk Reduction)

ARR(絶対リスク減少率) = $(61.2 - 43.2)/1000 = 0.018$

NNT(治療必要数) = $1/ARR = 55.5$

カナグリフロジンの内服で
1000人につき年間18人のイベントを抑制

1年間 56人内服すると1人のイベントを抑制

STEP 3 論文の批判的吟味

2.論文の結果は何か？

カナグリフロジン内服

1年間 56人内服すると1人のイベント抑制

結果としての糖化ヘモグロビンの2群間の差

期間平均-0.25% (95%CI -0.31, -0.2)

最終-0.11% (95%CI -0.28, 0.06)

血糖の差は小さい（今回の結果は血糖差とは別の要因による）と
筆者は考察している

STEP 3 論文の批判的吟味

2.論文の結果は何か？

Effect on Safety Outcomes

下肢切断/骨折のリスクに有意差はなし

糖尿病性ケトアシドーシスの発生率は、
プラセボ群よりカナグロフロジン群が高い

1000人・年あたり 2.2 vs 0.2

hazard ratio 10.80 (95%CI 1.39-83.65)

STEP 3 論文の批判的吟味

3. 論文は自分の患者の治療に役立つか？

結果を患者のケアにどのように適用できるか

患者が論文の対象に似通っているか？

患者に重要なアウトカムが考慮されたか？

見込まれる利益がコストや害に見合うか？

STEP 3 論文の批判的吟味

3. 論文は自分の患者の治療に役立つか？

患者が論文の対象と似通っているか？



論文ではアジア人は20%程

論文ではcurrent smokerは15%程度

自分の患者はRAA系阻害薬が未投与

inclusion criteriaに合致しない

STEP 3 論文の批判的吟味

3. 論文は自分の患者の治療に役立つか？

患者にとって重要なアウトカムが
考慮されたか？

➡ 本症例は58歳と若く、このstudyの
primary outcomeの発生抑制は
患者にとって重要

STEP 3 論文の批判的吟味

3. 論文は自分の患者の治療に役立つか？

見込まれる治療の利益は
考えられる害やコストに見合うか

カナグリフロジン1日1回1錠	190.5円
1年間	69,532円

NNT 56 で計算すると

$69532 \times 56 = 3893,792$

年間約392万円でイベント1件減少する

見込まれる治療の利益は 考えられる害やコストに見合うか

コスト：1年間で約7万円

害：糖尿病性ケトアシドーシスの発生する
リスクが高まる
(リスク比 10.8 NNH=500)

DKAのリスクはあるが、その他の有害事象に有意差はなく、カナグリフロジン内服による腎機能悪化の抑制、心血管疾患の抑制による利益が大きいと考える。

EBMの実践 5 STEP

- STEP 1 疑問の定式化 (PICO)
- STEP 2 論文の検索
- STEP 3 論文の批判的吟味
- **STEP 4 症例への適用**
- STEP 5 Step 1-4の見直し

STEP4 症例への適応

<SGLT2内服によるメリット>

- ・腎機能の悪化を抑制
- ・血糖値の改善

<SGLT2内服のデメリット>

- ・ケトアシドーシスが増える

アルコール性とはいえ
ケトアシドーシスの既往あり

STEP 4 症例への適応

Medical indication: **医学的適応**

RCTで統計学的有意差はある

Patient preference: **患者の意向**

説明次第で内服を希望する
可能性はある

QOL : **生活の質**

内服方法は変わらず
生活の質は変わらないと考える

Contextual features: **周囲の状況**

不規則な生活習慣があり、
改善するには家族の協力等が必要
協力は得られそう

本症例では

- 水分摂取
- 食事管理
- 内服アドヒアランス

以上に気を配りながら
カナグリフロジン内服の適応はある
勧める方向で話し合うことにした

Step5 1-4の見直し

Step1

問題の形式化をPICOで適切に表現した

Step2

PubMedを用いて論文を検索できた

Step3

journal clubを参考にして

論文を批判的に読むことができた

Step 4

患者の意思次第では適応があると判断した

結語

- SGLT 2 阻害薬のカナグリフロジンは腎症合併の2型糖尿病患者の腎転帰の悪化を抑制しうる
- 患者への適応を考えた際に、内服によるメリット・デメリットだけでなく、患者背景や考えを理解し投薬の決定を行うことが大事