

## 第二次審査（論文公開審査）の結果の要旨

### Effect of empagliflozin versus placebo on body fluid balance in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

2型糖尿病合併急性心筋梗塞症例に対するエンパグリフロジンの  
体組成への影響

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野  
大学院生 星加 優

Journal of cardiac failure (2021) Aug 20;S1071-9164(21)00342-0.  
doi: 10.1016/j.cardfail.2021.07.022.

心不全の予防は、急性心筋梗塞後の最も重要な課題の1つである。心不全の発症は、体液バランスと密に関係しており、体水分量、細胞外水分量、細胞内水分量などの体組成の測定によって評価できる。急性心筋梗塞後の心不全患者の体組成に対するナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬の長期的な影響は明らかになっていない。そこで本研究は本邦の2型糖尿病合併急性心筋梗塞患者に対して SGLT2 阻害薬の交感神経抑制効果を調査した EMBODY 試験のサブグループ解析として、SGLT2 阻害薬による体組成への影響を検証した。

EMBODY 試験は日本人の2型糖尿病合併急性心筋梗塞患者を対象とした前向き多施設無作為化二重盲検試験である。2018年2月から2019年3月の期間に登録された105人の患者をプラセボ群とエンパグリフロジン群にそれぞれ1対1のランダム化割付を行った。対象は急性心筋梗塞発症2週間以降の患者とし、本研究参加の同意を得た上でプラセボもしくはエンパグリフロジン 10mg/日を投与した。本研究ではベースラインから4週、12週、24週後までの体組成の各パラメータの推移に焦点を当て、部位別直接多周波数測定を行う InBody®を実施し体組成を計測した。主要評価項目はベースラインから投与後24週までの体組成の変化値、副次的評価項目には血圧、体重、NT-proBNP の変化値を設定した。またサルコペニアを進行させるという報告が過去にみられることから、ベースラインの body mass index (BMI) を 25 以上と 25 未満の 2 群に分け層別解析も追加で行った。

本研究は日本医科大学薬物治験審査委員会並びに臨床研究審査委員会の承認を受け実施し、UMIN000030158 に登録を行った臨床研究である。

研究で解析対象となった患者は InBody®を実施した 55 人でエンパグリフロジン群は 25 人、プラセボ群は 30 人であった。ベースライン時における平均年齢はそれぞれ 67.5±8.8、67.0±10.9 歳、男性は 19 人 (76.0%)、24 人 (80.0%) であり有意差は認めなかった。エンパグ

リフロジン群は細胞外液(-0.21 vs. +0.40 L, P=0.001)、細胞内液(-0.23 vs. +0.74 L, P<0.001)共にプラセボ群と比較し、24週にわたり体液貯留を抑制した。副次評価項目である NT-proBNP の変化値については2群間に有意差はみられなかった。収縮期血圧、体重は24週においてエンパグリフロジン群はプラセボ群と比べて有意に低下した。BMI 25以上の層別分析では、エンパグリフロジン群はプラセボ群と比して細胞外液及び細胞内液だけでなく、骨格筋量の上昇を抑え、体重が有意に減少した。一方、BMI 25未満では、いずれも変化を認めなかった。

SGLT2 阻害薬は、大規模な臨床試験で心不全の予後を改善すると報告されている。特に、EMPEROR-Reduced Clinical Trials と DAPA-HF 試験では、SGLT2 阻害薬が糖尿病の合併によらず、心不全の悪化や心血管死のリスクを低減することが示された。しかし心不全増悪を予防する機序として明確な原因究明には至っていない。私たちの知る限り、急性心筋梗塞後の2型糖尿病患者において、体組成に対する SGLT2 阻害剤の効果を検討したのは本研究が初めてである。SGLT2 阻害薬はナトリウム利尿作用と浸透圧利尿作用の組み合わせにより、細胞外液及び細胞内液、双方に効果をもたらしたと考えた。以前の報告では SGLT2 阻害薬が骨格筋量を減少させ、サルコペニアの進行を引き起こす可能性があると言われた。本研究でも、全体の解析で、エンパグリフロジン群は、24週間後にプラセボ群と比較して骨格筋量の変化を抑制した。一方、BMI 別層別解析にて、BMI 25以上に限りエンパグリフロジン群は、24週間後にプラセボ群と比較して、細胞外液、細胞内液および骨格筋量の増加を抑制した。これらの結果から、SGLT2 阻害薬が特に肥満患者の体組成へより影響を与える可能性が示唆された。

本研究の限界としては、第1にサンプルサイズが小さかった点、第2に血糖コントロール不良の患者は本研究に含まれていない点、第3に体液バランスの変化は、エンパグリフロジン群で小さかった点が挙げられる。

2型糖尿病合併急性心筋梗塞患者において早期の SGLT2 阻害薬導入は、総体液量減少に有効な可能性がある。その効果は特に BMI 25 以上においてより影響を与える可能性がある。

第二次審査では BMI 25 未満で効果が無かった考察について、SGLT2 阻害薬が筋肉量を減少させるメカニズムについて、ベースラインにおいて2群間で左室収縮率や血圧に差異がみられたが、24週後で差異がみられなくなったのは SGLT2 阻害薬の影響なのかその他の理由が起因しているのか などの質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察からの確かな回答を得た。本研究は、2型糖尿病合併急性心筋梗塞患者に対する SGLT2 阻害薬の体組成への影響を長期間(24週間)検討し、細胞外水分量、細胞内水分量双方の増加の抑制を示した初めての報告であり学位論文として価値のあるものと認定した。