

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	SGLT2 阻害薬ならびに ARNI による慢性腎臓病に対する最適な治療戦略の確立
所 属 機 関	公益財団法人 冲中記念成人病研究所 研究員
氏 名	大沢 樹輝
1. 研究目的 慢性腎臓病（CKD）は世界人口の 10%以上が罹患し、続発する心血管疾患により年間約 200 万人が死亡する重大疾患である。CKD 患者の予後改善には、腎不全と心不全が悪循環を形成する心腎症候群への介入が鍵となる。近年、SGLT2 阻害薬および ARNI が同病態に対する腎保護薬として注目されている。本研究は、両薬剤を用いた CKD 患者の最適な腎保護治療戦略の確立を目的とした。 2. 研究計画 大規模臨床データに AI アルゴリズム（Causal forest）を適用し、SGLT2 阻害薬・ARNI による腎保護効果が高い患者サブグループを同定、投与開始タイミングの最適化を図った。Causal forest は治療効果の異質性を個人レベルで直接推定できる新規性の高い手法である。当初想定した RCT の二次解析に代え、外的妥当性と症例数を重視して UK Biobank および All of Us Research Program の実臨床データを活用した。target trial emulation の枠組みに基づき、2 年腎複合アウトカム（MAKE）を主要評価項目とし、2 年以内 MAKE の推定リスク低下率（%）で治療効果を表現した。 3. 研究成果 SGLT2 阻害薬（処方群 1,347 例、対照群 3,731 例）：平均推定リスク低下率 -0.33% [95%CI -2.41, 1.75]と全体平均では明確な効果を認めず。一方、個別治療効果の 5 分位解析では Q1 -4.03%、Q5 +2.78%と明瞭な異質性を認めた。Partial dependence plot で BNP 約 200 pg/mL 超で腎保護効果が大幅低下、eGFR では効果不変の傾向。SHAP 解析では BNP が治療効果異質性に最大寄与、次いで baseline eGFR、HbA1c が重要であった。 ARNI（処方群 220 例、対照群 326 例）：平均推定リスク低下率 -0.53% [95%CI -4.63, 3.56]と効果を認めず、5 分位解析でも Q1 -0.75%、Q5 -0.52%とほぼ平坦で、治療効果規定因子の同定は困難であった。 4. 結論・展望 SGLT2 阻害薬では BNP・baseline eGFR を軸とした治療効果の異質性が示唆されたが、ARNI では明確な異質性は確認できなかった。本解析は overfitting リスクを有するため、今後は外部データセット・施設・地域・時期を分けた検証により外的妥当性を高めた上で論文化の準備を進めている。	