

SGLT2 阻害薬が高齢心不全入院患者の 1 年以内再入院に及ぼす影響
DPC レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究

研究実施計画書
(侵襲なし・介入なし)

1.研究名称

SGLT2 阻害薬が高齢心不全入院患者の1年以内再入院に及ぼす影響:DPC レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究

2.研究の実施体制

(1)研究者等

本研究は、次のメンバーからなる研究組織により計画、実施する。

	所属・職	氏名
研究責任者	北海道科学大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 准教授	樋浦 一哉
研究実施責任者	市立三笠総合病院診療技術部薬剤科	作並 雅幸
研究分担者	北海道科学大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 教授	山下 美妃

(2)研究実施施設

北海道科学大学

3.研究の目的及び意義

本研究の目的は、高齢者糖尿病合併心不全患者において、退院時の SGLT2 阻害薬(SGLT2i)の使用が心不全再入院リスクに与える影響を明らかにすることである。さらに、SGLT2i 各薬剤間で再入院抑制効果に差異が存在するかを検討する。

心不全は高齢者に多く、入院後1年以内の再入院率は25%を超えるとされる^{1,4}。糖尿病を合併する高齢心不全患者ではさらに再入院・死亡率が高く、治療最適化は喫緊の課題である^{5,6}。SGLT2iは大規模臨床試験で心不全による入院抑制効果が示されているものの、国内の実臨床、とくに日本の超高齢患者における効果と薬剤間比較データは不足している。

本研究は、全国規模の匿名化診療情報データベース(DPC レセプト)を用いることで、実臨床における高齢心不全患者への SGLT2i の有効性と薬剤間差を明らかにし、治療選択に資する重要なエビデンスを提供する意義を有する。

4.研究の方法及び期間

(1)研究の方法

本研究では、メディカル・データ・ビジョン社(MDV)が提供する匿名化済み診療情報データベースを用い、退院時における SGLT2i の使用の有無および SGLT2i 各薬剤間における効果の違いが、心不全による再入院に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

MDV 匿名化診療情報データベースから、以下の条件をすべて満たす高齢者糖尿病合併心不全患者を研究対象者として抽出する。本研究における高齢者は75歳以上と定義する。

- 2020年1月1日～2024年3月31日の期間に記録された緊急入院症例であること
- 起点とする緊急入院時の年齢が75歳以上であること
- 当該入院の主病名が心不全(ICD-10:I50)であること
- 2型糖尿病(ICD-10:E11-E13)の既往を有すること
- 退院後の診療情報が1年以上追跡可能である症例であること
- 過去1年間に心不全による入院歴がないこと
- 入院中に死亡した症例は除外する

SGLT2i「使用群」「非使用群」

以下のすべての条件を満たす症例を「使用群」と定義する。またこれに該当しない症例を「非使用群」と定義する。

1. 退院日の3日前から退院日当日までの間に、SGLT2 阻害薬の処方記録が存在すること
2. 処方日数より、退院後も継続内服が判断できること
3. 対象薬剤は以下の6成分：
イブラグリフロジン[IGZ]、エンパグリフロジン[EGZ]、カナグリフロジン[CGZ]
ダパグリフロジン[DGZ]、トフォグリフロジン[TGZ]、ルセオグリフロジン[LGZ]

(2)比較方法

SGLT2i 使用の有無による比較(PSM)

退院時の SGLT2i 使用の有無で生じる背景因子の偏りを調整するため、傾向スコアマッチング(Propensity Score Matching:PSM)を実施する。

PS に含める共変量とマッチング方法

患者背景を反映する以下の因子を含め、ロジスティック回帰により PS を算出する。PSM では、1 対 1 の最近傍法を用いてマッチングを行う。群間のバランス評価には標準化差(standardized difference:SMD)を用い、SMD が 0.1 未満である場合を、背景因子が良好に均質化された状態と判断する⁷。

- | | | |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| ・年齢 | ・性別 | 認知症日常生活自立度 ⁸ |
| ・介護度 | ・意識レベル(JCS) ⁹ | ・心不全治療薬 ^{※1} |
| ・糖尿病治療薬 ^{※1} | ・併存疾患 ^{※2} | |

※1:本邦で治療薬として適応を有する薬剤(添付ファイル参照)

※2:虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、脳卒中、糖尿病性腎症、脂質異常症、肥満、COPD、慢性気管支炎、認知症、悪性腫瘍

SGLT2i 薬剤間の比較(IPTW)

薬剤ごとに処方される患者背景が異なることを考慮し、逆確率重み付け法(Inverse Probability of Treatment Weighting:IPTW)を用いる¹⁰。IPTW では、各症例の傾向スコアに基づき重み付けを行うことで、薬剤間の背景因子のばらつきを補正し、均質化された「仮想的な比較集団」を構築する。PSMと同様の項目を共変量に用いる。

(3)統計解析方法

本研究の主要アウトカムは、退院後1年以内の心不全による再入院とする。以下の手順で解析を行う。なお解析にはR(version 4.5.1)およびJMP® Student Editionを用いる。統計学的有意水準は両側 $P < 0.05$ とする。

主要解析

退院時の SGLT2i 使用の有無に基づき両群を比較する。

- ・累積再入院率:Kaplan-Meier 法
- ・群間比較:log-rank 検定、Gehan-Breslow-Wilcoxon 検定
- ・リスク推定:Cox 比例ハザードモデル
- ・打ち切り:死亡、追跡不能

感度解析

主要解析の妥当性確認のため、以下を追加の打ち切り条件として再解析を行う。

- ・SGLT2i 使用群:退院後の SGLT2i 中止
- ・非使用群:退院後の SGLT2i 新規開始

(4)評価項目

A) 主要評価項目

退院後1年以内の心不全による再入院リスクの比較

B) 副次評価項目

SGLT2i 薬剤間による再入院リスクの比較

(5)研究の期間

研究期間：倫理委員会承認後より2027年3月末まで

調査データ対象期間：2020年1月から2024年3月末までとする

5.研究対象の選定方針

選定基準

以下の条件を満たす患者を研究対象とする。

- ・ 2020年1月1日～2024年3月31日の期間に、MDV 匿名化診療情報データベースに記録された症例
- ・ 起点とする緊急入院時に年齢が75歳以上
- ・ 緊急入院の主病名が心不全(ICD-10:I50)であること
- ・ 2型糖尿病(ICD-10:E11-E13)の既往を有すること
- ・ MDV 匿名化診療情報データベースにおいて、退院後の診療情報が1年以上追跡可能である症例

除外基準

以下のいずれかに該当する症例は除外する。

- ・ 過去1年間に心不全で入院歴がある 症例
- ・ 入院中に死亡した症例

6.科学的合理性の根拠

SGLT2iは大規模臨床試験(DAPA-HF、EMPEROR-Preserved など)で心不全入院を抑制する効果が示されているが、75歳以上の超高齢・糖尿病合併心不全患者に特化した国内データは乏しい。MDV データベースは全国のDPC 対象病院から収集された大規模匿名化データであり、高齢者を多数含むため、本研究目的に適したデータソースである。観察研究では治療選択バイアスが不可避であるため、本研究ではPSM およびIPTWにより背景因子を統計学的に補正し、より実質的な因果推定を可能にする。以上より、本研究デザイン(大規模レセプトデータ+PSM/IPTW)は、高齢心不全患者におけるSGLT2iの有効性を検証する上で科学的に妥当であり、有用な実臨床エビデンスを提供できる。

7.インフォームド・コンセントを受ける手続き等

本研究で使用するデータは、MDV 匿名化診療情報データベースのデータであり、研究者が個人を特定することはできない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、個々の研究対象者からのインフォームド・コンセントは不要と判断される。

なお、同指針に定められた説明(情報公開)による同意手続き(オプトアウト)に従い、研究概要を大学ホームページに公開し、研究に関する問い合わせには適切に対応する。

8.個人情報等の取扱い

本研究で使用するデータは、MDV 匿名化診療情報データベースのデータであり、研究者は対象者を識別することができず、個人情報に研究者に提供されることはない。研究に携わる者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「個人情報の保護に関する法律」を遵守し、データは倫理審査委員会の承認を得た研究計画に従って適切に管理する。データは外部への持ち出しを行わず、研究目的以外では使用せず、解析終了後は適切に廃棄または消去する。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 予想される利益

本研究は MDV 匿名化診療情報データベースを用いた後ろ向き観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。しかし、本研究により高齢心不全患者に対する SGLT2i の有効性や薬剤選択の妥当性に関するエビデンスが得られることで、将来的な医療の質向上や治療方針の最適化に寄与する可能性がある。

(2) 予想される不利益

本研究は完全匿名化データのみを使用し研究対象者への介入を伴わないため、身体的・心理的・社会的な不利益は発生しない。

(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当しない

10. 試料・情報の保管方法

本研究で使用するデータは、MDV 匿名化診療情報データベースであり、氏名・住所・生年月日等の個人情報を含まない。研究者は対象者を識別することができず、対応表は存在しない。研究により得られたデータは、研究目的以外には使用せず、研究責任者が管理する大学内のネットワークから遮断された専用端末に保存する。データは外付けハードディスクに保存し、施錠可能な保管庫内にて管理する。したがって、個人を特定できる情報を持ち出すことや、研究成果に個人を特定される情報が含まれる可能性は原理的に起こり得ない。研究で得られた情報は、研究成果の公表日から原則 10 年間保管し、その後は適切に廃棄する。廃棄方法は、紙媒体はシュレッダー処理・焼却・溶解のいずれかとし、電子データは専用データ消去ソフトウェアまたは物理破壊により完全に削除する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究の適正・信頼性・継続性に影響を与える事実を把握した場合、研究機関の長へ文書にて報告する。また、研究の進捗状況、有害事象の発生状況、終了（あるいは中止）について、その都度報告する。

12. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究責任者及び分担研究者に開示すべき利益相反はない。

13. 研究に関する情報公開

本研究は学会等での発表、学術論文として公表する予定である。本研究で使用するデータは完全匿名化

されており、研究者が研究対象者を特定することは不可能である。そのため、研究成果の公表に際しても、研究対象者を特定し得る情報が公開されることはあり得ない。

14. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

本研究は MDV 匿名化診療情報データベースのデータを用いる研究であり、研究対象者を特定することができないため、研究対象者個人に関する照会・変更・中止の申し出への対応は生じない。

15. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

本研究は個別の研究対象者を特定できない完全匿名化診療情報データを使用しているため、研究対象者からの個別相談は想定されない。研究に関する一般的な問い合わせには、研究責任者が対応する。

問い合わせ窓口

北海道科学大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 准教授 樋浦 一哉

e-mail: hiura-k@hus.ac.jp

TEL: 011-676-8574

参考資料

1. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391-403. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.038
2. Alnomasy N, Still CH. Nonpharmacological Interventions for Preventing Rehospitalization Among Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SAGE Open Nurs*. 2023;9:23779608231209220. doi:10.1177/23779608231209220
3. Uchmanowicz I, Kuśnierz M, Wleklík M, Jankowska-Polańska B, Jaroch J, Łoboz-Grudzień K. Frailty syndrome and rehospitalizations in elderly heart failure patients. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(6):617-623. doi:10.1007/s40520-017-0824-6
4. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18):e008687. doi:10.1161/jaha.118.008687
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2
6. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342-1356. doi:https://doi.org/10.1002/ejhf.1858
7. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786
8. Ministry of Health LaW. Guidelines for the Utilization of the Independence Degree of Daily Living for Elderly with Dementia. Notification No. 0403003.

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hi4o-att/2r9852000001hi8n.pdf>. Accessed 10/15, 2025.

9. Shigematsu K, Nakano H, Watanabe Y. The eye response test alone is sufficient to predict stroke outcome--reintroduction of Japan Coma Scale: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4). doi:10.1136/bmjopen-2013-002736
10. Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C, Smith D. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value Health*. 2010;13(2):273-277. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00671.x