

1

心血管保護作用について

【はじめに】

糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬を取り上げた本書の巻頭が、同薬の心血管保護作用についての項目であることは、糖尿病専門医のみならず、循環器専門医を含めた非糖尿病専門医などから近年注目を集める同薬の特徴を最も端的に表しているものと思われる。近年の SGLT2 阻害薬を用いた大規模臨床試験により、同薬にはその他の糖尿病治療薬とは「ひと味違う」心血管保護作用が検証された結果、糖尿病における循環器病予防戦略は国際的にも変革期を迎えている。その背景には、従来の糖尿病治療薬では達成し得なかった心血管アウトカムの改善、さらには SGLT2 阻害薬をきっかけとして糖尿病の合併症として新たに注目されることとなった心不全に対する予防効果が大規模臨床研究により次々と明らかとなったことに起因している。本稿では、これまでの SGLT2 阻害薬を用いた大規模臨床試験が示してきた結果を概説し、そこから見えてくる同薬の心血管保護作用について考えてみたい。

1 SGLT2 阻害薬の基本的な薬理学的作用とその波及効果

SGLT2 阻害薬は、腎近位尿細管における主要な糖再吸収機構である SGLT2 を選択的に阻害し、尿糖排泄を増加させることにより血糖を低下させる経口糖尿病治療薬として2014年に上市された。従来の糖尿病治療薬と比べて SGLT2 阻害薬に最も特徴的な作用は、インスリン非依存的に糖を尿中へ排泄するといったユニークかつ明快な薬理学作用を有する点である。しかし、この単純な薬理学的作用を基本とする薬剤であるが、この糖排泄作用に加えて、ナトリウム排泄増加作用も有している。そもそも、高血糖もしくは糖尿病などの病態下においては、腎尿細管における尿糖排泄閾値が上昇していることが知られている。それと同時に、同部位における SGLT2 の発現が増加し、糖およびナトリウムの再吸収亢進による糖代謝の悪化や血圧の上昇などといった病態の悪循環が形成されている。つまり、そのような病態下において SGLT2 阻害薬は、糖とナトリウムの両軸に対してリーズナブルに作用すると同時に、インスリン非依存的であることから、より安全な血糖降下作用も期待される。これらの糖尿・ナトリウム利尿から派生した効果により、体重や血圧の低下作用に加え、血清尿酸値や脂肪量の減少およびインスリン抵抗性の改善など多彩な代謝経路への作用が期待されている（表1）。つまり、SGLT2 阻害薬一剤によりそういった多因子に対する介入が結果的に

【表 1】 SGLT2 阻害に推定される心血管アウトカム（心不全・死亡）改善の機序

1. 浸透圧・Na 利尿による前負荷軽減
→クリニカルシナリオ 2・5 の Cardiac failure による急性心不全抑制
2. 減量・降圧・血管伸展性改善による後負荷軽減
→クリニカルシナリオ 1 の Vascular failure（血管不全）による急性心不全抑制
3. 降圧・インスリン抵抗性改善、脂質改善、尿酸低下による冠動脈・末梢血管内皮機能改善
→心内膜下虚血軽減・骨格筋血流増加→運動耐用能上昇→心不全入院抑制
4. インスリン抵抗性改善
→カテコラミン分泌低下、交感神経不活化
5. 糸球体血圧低下
→蛋白尿抑制→GFR 保持・利尿→前負荷軽減→心腎連関の改善
6. インスリン抵抗性改善
→心筋細胞での糖取り込み亢進（GLUT4 活性上昇）、ミトコンドリア機能改善（?）
7. 利尿薬使用減による低 K 血症・低 Mg 血症回避による致死性不整脈（VF・VT）抑制

可能となり、こうした包括的な介入が糖尿病治療において重要であることは、Steno-2 試験においてすでに証明されていることから、これほどまでに心血管保護作用に注目が集まるのは自明なことだったのかもしれない。さらに、高血圧や脂質異常症といった複数の危険因子を同時に有することが多い糖尿病患者においては、近年すでに RAAS 阻害薬やスタチンなどのエビデンスが確立した薬剤が高頻度に投与され、それらの薬剤の優れた効果により病態がある程度安定するため、その段階からさらに上乘せでの心血管保護作用を糖尿病治療薬から得ようとするのであれば、血糖低下作用単独ではやはり不十分であり、心血管保護血糖低下作用を超えた多面的な効果をより効果的に発揮する薬剤に理があることも納得できよう。いずれにせよ、そうした SGLT2 阻害薬の多面的な薬理学的作用の波及が土台となり、次項で述べる大規模臨床試験の結果に結びついていったものと考えられる。

2 大規模臨床試験における SGLT2 阻害薬の心血管イベント抑制

1) EMPA-REG OUTCOME¹⁾

計 7,020 名の心血管疾患の既往を有するハイリスク 2 型糖尿病患者（全例が二次予防症例）に対して、実薬（エンパグリフロジン 10 mg or 25 mg）群とプラセボ群の 3 群に無作為化し、3.1 年（中央値）のフォローアップが実施された。その結果、主要評価項目である 3P-MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）のリスクはエンパグリフロジンの投与により 14%の有意な減少が認められた。また、副次評価項目である心血管死のリスクを 38%、総死亡を 32%減少させ、さらに心不全入院のリスクまでも 35%有意に減少することが初めて示されたランダム化論文である。当初、SGLT2 阻害薬はその薬理学的特徴などから、比較的若年の欧米の超肥満体形の症例に最も効果的と想定されていたが、本試験でのサブグループ解析により、65 歳以上、アジア人、BMI 30 kg/m²未満の集団においてもエンパグリフロジンの MACE に対する有効性が明らかとなり、さらにアジア人のみを対象とした

サブ解析においても²⁾、試験全体と同様の心不全を含む心血管イベント抑制に対する有効性が証明されたこともあり、本邦における SGLT2 阻害薬に対する注目が拡大する大きなきっかけとなった。

2) CANVAS Program³⁾

計 10,142 名の参加者のうち、およそ 7 割が EMPA-REG OUTCOME と同様に心血管疾患の既往を有する二次予防患者であり、残り 3 割が二つ以上の心血管リスク因子を有する一次予防患者であった。全体での観察期間の中央値は 2.4 年であった。EMPA-REG OUTCOME と同様に、カナグリフロジンにより主要評価項目である 3P-MACE に 14% の有意な減少が認められ、心不全入院 (33% のリスク低下) や腎複合エンドポイント (40% のリスク低下) にも有意な抑制効果が認められた。心血管疾患の既往の有無による層別解析では⁴⁾、MACE や心不全入院などいずれのアウトカムに対してもその影響には一次予防群と二次予防群で統計学的な異質性 (heterogeneity) は認められなかった。興味深いサブ解析として、本試験の参加者が発症した心不全イベントに関して、その心不全発症時の表現型 (HFpEF or HFrEF) について解析した結果、いずれの表現型の心不全に対してもカナグリフロジンはプラセボと比較してその発症リスクを低下させており、HFpEF より HFrEF に対する発症抑制作用がやや大きい可能性も一部示唆された⁵⁾。

3) DECLARE-TIMI 58⁶⁾

前述の 2 試験と比べ、本試験は症例数計 17,160 名と前述の試験と比べ大きな規模で実施されており、さらに心血管疾患の既往を有する症例が全体の約 4 割と、より多くの一次予防症例が組み込まれていたのが特徴であり、同時に観察期間も中央値で 4.2 年と他研究と比べて長期にわたるものであった。また本試験では、EMPA-REG OUTCOME 試験および CANVAS Program における心不全関連アウトカムに対する結果を受けた形で、通常の MACE と同時に心血管死もしくは心不全入院をもう一つの主要評価項目として実施された。その結果、MACE に関してはダパグリフロジンのプラセボと比較した非劣性が証明されたものの、優越性は認められず、一次予防症例の登録が多かったことが一部起因していると考えられた。一方で、もう一つの主要評価項目である心血管死もしくは心不全入院に関しては、ダパグリフロジンにより 17% の有意なリスク低下が認められ、心不全入院についても 27% の有意なリスク低下が認められた。さらに、心筋梗塞の既往の有無による層別解析では⁷⁾、MACE に対しては心筋梗塞の既往を有する集団においてダパグリフロジンは 16% のリスク低下が認められたが、心筋梗塞の既往を有さない集団においてはエンバグリフロジンによるリスク低下作用は認められなかった。一方で、心血管死もしくは心不全入院に対するリスク低下については、心筋梗塞の既往を有する症例でリスク低下作用が大きい傾向がみられたが、心筋梗塞の既往がない症例においても一定のリスク低下が認められ、心不全関連アウトカムの改善作用は心筋梗塞の既往によらない可能性も示唆された。また、登録時の左室駆出率に基づいた層別解析において (左室駆出率 45% 未満の HFrEF 症例が全体の 3.9%、左室駆出率が不

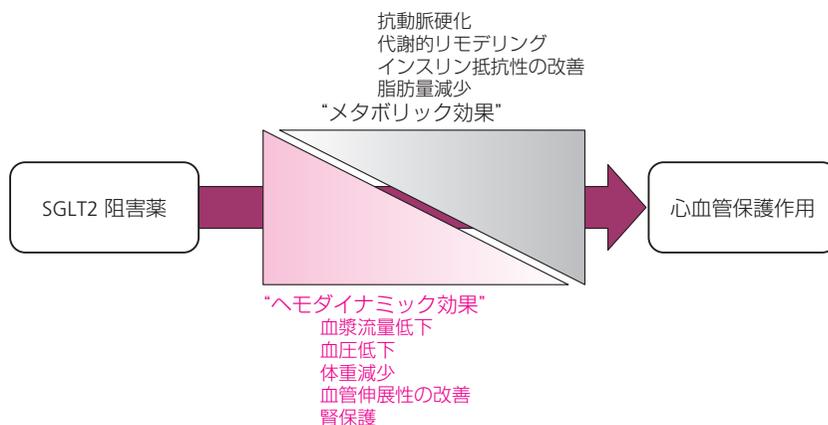
明の心不全症例が7.7%)⁸⁾、ダパグリフロジンによる心不全入院のリスク低下作用は左室駆出率によらず認められたものの、心血管死および総死亡に対するダパグリフロジンのリスク低下はHFrEF症例において顕著であったことから、SGLT2阻害薬の一部心血管予後へ及ぼす影響は左室駆出率により異なる可能性が示唆された。

4) メタ解析では？

ZelnikerらがEMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI58の試験結果をもとに実施した心血管イベントに対するメタ解析によると⁹⁾、3P-MACEに対しては11%の有意な抑制が認められ、心血管死(16%)および心筋梗塞(11%)に対しても有意な抑制が認められたが、脳卒中に対しては抑制が認められなかった。このことは、SGLT2阻害薬の作用がプラークや動脈硬化そのものに対する効果よりも、前負荷・後負荷の減少を介した心筋酸素需要の軽減など主に血行動態に対する作用、さらには致死性不整脈の抑制などの心保護効果が前面に現れた結果であったと推定される。さらに、動脈硬化性疾患の既往の有無による層別解析では、3P-MACEおよび心血管死、心筋梗塞のいずれも動脈硬化性疾患の既往を有する症例において有効であることが判明した。つまり、ハイリスク2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬は、二次予防症例において3P-MACEの抑制に有用であるが、脳卒中の予防効果に関しては明らかとなっていないのが現状である。一方で、心不全入院に対しては、3試験併せて31%の抑制効果が示されており、動脈硬化性疾患および心不全の既往の有無いずれにおいても一貫した抑制効果が認められていることから、心不全予防に関してはSGLT2阻害薬のクラスエフェクトとして幅広い症例に対して有効と考えられる。

3 | 心血管保護作用のメカニズム

上記のように、SGLT2阻害薬は従来の糖尿病治療薬では達成し得なかった心血管イベントの顕著な抑制効果を示したことから、そのメカニズムをめぐって多くの仮説や議論が行われている。前述の通り、SGLT2阻害薬はその基本的な薬理学的作用から派生した多彩な作用を有するため、心血管アウトカムを改善したメカニズムを一つに絞ることは困難であり、また、血糖低下による影響は大きくないと考えられている。私見では、投与早期から有効性が顕性化した心不全予防に関しては、前述の前負荷・後負荷の軽減による血行動態に対する効果が有効であった機序として考える¹⁰⁾。このヘモダイナミック効果により血圧の低下や腎機能保持/改善効果、交感神経活性の抑制などがもたらされ、ヘマトクリットの上昇や血管伸展性の改善なども介した幅広い心腎連関に対する中長期的な保護的作用を示したと推測される。また、広義的な代謝面への作用として糖毒性の解除、インスリン抵抗性や脂質・尿酸などの代謝因子の改善、ケトン体の増加による心筋エネルギー効率の改善などの多面的な心血管保護作用が包括的・相乗的に作用した結果、心不全予防を含む心血管アウトカムの改善に大きく寄与したと推察される(図1)。その一方で、臨床レベルでの抗動脈硬化作用は現時点では十分明らかになっていないものの、血管機能の改善効果など複数の研究報告もあり、長



【図 1】 SGLT2 阻害薬の心血管保護作用として推定される経時的なメカニズム
(Tanaka A, et al. J Cardiol. 2017; 69: 501-7¹⁰)より改変)

期的な抗動脈硬化作用の検証に今後期待が寄せられている。

4 循環器病予防へ向けた SGLT2 阻害薬の立ち位置と今後の展望

大規模臨床試験の結果を受け、2018年に欧米の関連学会から報告されたコンセンサスレポートでは¹¹⁾、動脈硬化性疾患もしくは心不全・CKDなどを有する2型糖尿病患者においては、メトホルミンに次ぐ糖尿病治療薬としてSGLT2阻害薬が推奨され、一次予防症例においても心血管危険因子の重積症例ではSGLT2阻害薬は推奨(Class IIb)されている¹²⁾。さらに、2019年に公表された欧州の最新のガイドラインでは(<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890>)、心血管疾患の既往もしくは高リスク群においては、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬が第一選択薬として記載され、近年の大規模臨床試験から得られたエビデンスの影響がより鮮明となってきている¹³⁾。

本邦では、個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択することが推奨されており、現時点では個別の薬剤が一般に推奨されていないものの、2018年に改訂された日本循環器学会/日本心不全学会編 急性・慢性心不全診療ガイドライン2017において、SGLT2阻害薬は心血管病既往のある2型糖尿病患者に対する心不全予防、および糖尿病患者における心不全治療のオプションの一つとして糖尿病治療薬の中で唯一記載されている¹⁴⁾。現状のエビデンスでは、対象をハイリスク2型糖尿病患者に限るとSGLT2阻害薬の心血管保護作用は従来の心不全治療薬と同等かそれ以上の有用性が期待される薬剤である¹⁵⁾。しかし、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬の心不全そのものに対する有効性に関しては、未だ十分明らかになっておらず、国内外において心不全患者を対象としたSGLT2阻害薬の臨床試験が広く実施されている。その中で、糖尿病の有無にかかわらず心不全患者(HFrEF)を対象としたSGLT2阻害薬の効果を検証する試験として、2019年9月にDAPA-HFの結果が発表され(McMurray J, et al. Presented at ESC Congress 2019 in Paris)、ダパグリフロジンが心不全増悪および心血