

実地医家に聞いて欲しい 循環器診療のトピックス

SGLT2阻害薬って 糖尿病の薬じゃないの？

王子総合病院 副院長
循環器内科・糖尿病内科

三木隆幸

はじめに

グルコースは生命機能維持に必須な栄養素であり、腎臓で濾過されたグルコースは近位尿細管で再吸収される。SGLT2阻害薬はグルコース再吸収を担う近位尿細管のNa⁺/グルコーストランスポーター2 (SGLT2) を選択的に阻害し、尿糖の排泄を増加させる。簡単にいえば、「尿に糖を出すことで血糖を下げる」薬であり、インスリン非依存的に血糖改善効果を発揮する。我が国では2014年（平成26年）に最初の薬剤が発売されて以来、現在6成分7製剤が使用可能である。

かつての糖尿病診療はHbA1cを低下させることに主眼が置かれていたが、厳格な血糖コントロールがむしろ心血管死を増やす危険性が示唆されたことにより、血糖は“どのように”低下させるかが問われる時代となった。そして新たな糖尿病薬は心血管系に対する安全性を検証する必要性が求められ、種々の大規模臨床試験が行われた。その結果、SGLT2阻害薬は血糖降下作用に加え、心・腎保護作用があることが明らかとなり、現在では糖尿病の有無にかかわらず、慢性心不全ならびに慢性腎臓病 (CKD) の治療薬として適応が承認されるに至った。本稿では、大規模臨床試験の結果ならびに処方のポイントについて概説したい。

糖尿病治療薬としてのSGLT2阻害薬

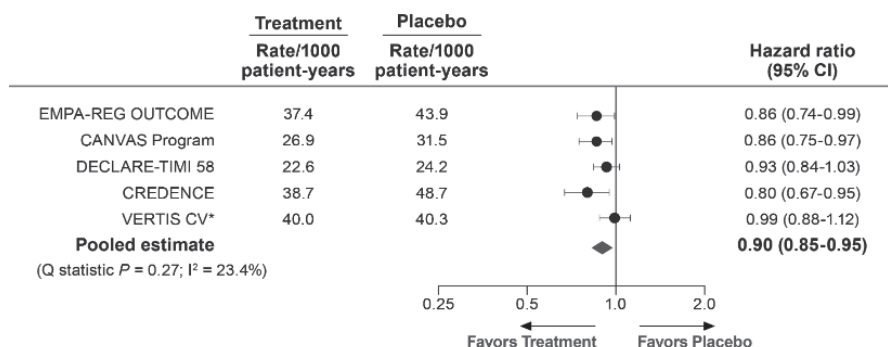
国内の臨床試験や市販後調査では、0.5~1.5%のHbA1cの改善が得られることが報告され、尿へのグルコース排泄に加え、糖毒性解除による膵β細胞機能改善やインスリン抵抗性改善効果が血糖値低下に寄与すると考えられている。体重は開始から6ヵ月間で平均2~3kgの減少を認め、血圧低下、脂質改善効果、尿酸値低下効果も報告されている。

しかし、何といってもこの薬剤が注目されたのは、大規模臨床試験によって心血管・腎イベント抑制効果が明らかになったことである。最初の報告であるEMPA-REG OUTCOME試験では、主要評価項目である3ポイントMACE（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中）のリスクが、エンパグリフロジンの投与により14%減少することが報告された¹⁾。副次評価項目である心血管死を38%、全死亡を32%、心不全入院を35%有意に減少させるという驚きの結果であった。これまでに2型糖尿病患者を対象として、心血管アウトカム試験が4つ、腎アウトカム試験が1つ発表されており、メタ解析ではSGLT2阻害薬投与により心不全入院が32%、腎イベントが38%抑制されることが報告されている²⁾（図1）。

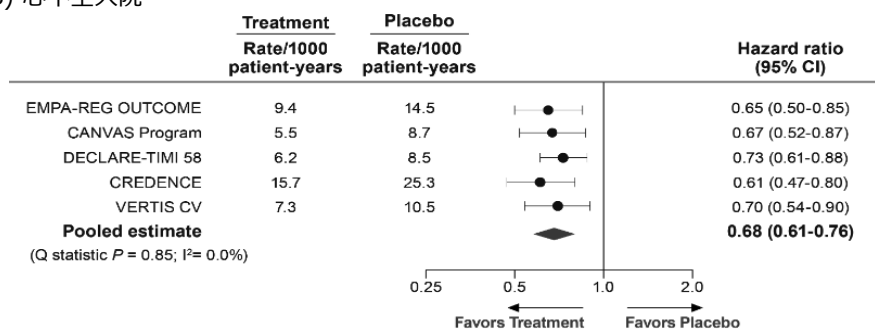
糖尿病治療薬の選択にあたっては、リスク・ベネフィットを念頭に置く必要があるが、SGLT2阻害薬は糖尿病患者に多い心不全と腎合併症の発症抑制に特に有効であり、ベネフィットは他の糖尿病治療薬と比べて相当に大きい。投与が不適当なケースはリスクがベネフィットを上回る場合であり、食事や服薬についての自己管理が難しい認知機能障害、極端な痩せ、腎不全、過度な低糖質ダイエットなどが挙げられる。これら一部の不適例を除けば、糖尿病患者の合併症予防、健康寿命延伸を考慮して早期からSGLT2阻害薬を使用するのが望ましいと言えるが、使用にあたっては日本糖尿病学会から発表されている「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」をご一読されたい。

図1. 2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験。SGLT2阻害薬が(A) 主要心血管イベント、(B) 心不全入院、(C) 腎イベント、に及ぼす効果。(文献2を改変引用)

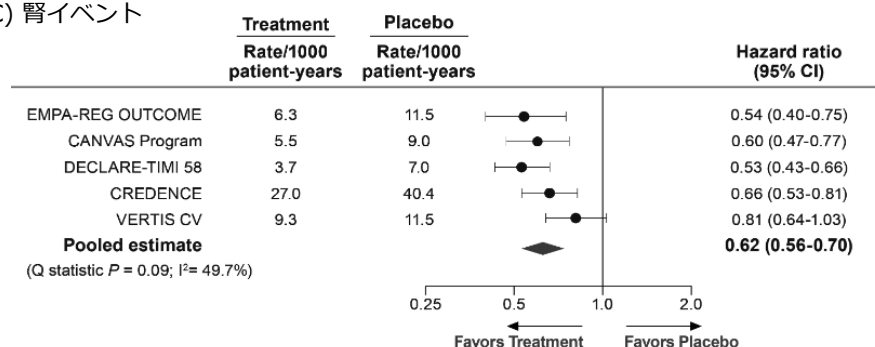
(A) 主要心血管イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）



(B) 心不全入院



(C) 腎イベント



心不全治療薬としてのSGLT2阻害薬

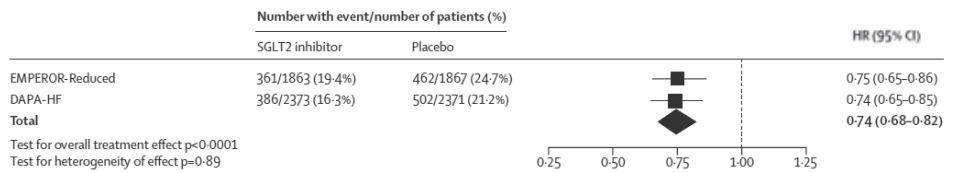
2型糖尿病患者を対象とした臨床試験結果を受けて、慢性心不全患者に対する試験が施行された。心不全は左室駆出率（LVEF）により分類され、心機能の低下した心不全（LVEF<40%：HF_rEF）と心機能の保たれた心不全（LVEF≥50%：HF_pEF）、その中間のLVEFが40～50%と軽度低下した心不全（HF_{mr}EF）に分けられる。HF_rEFに対する治療薬としては、β遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）の有効性が確立しているが、SGLT2阻害薬が新規心不全治療薬として加わることになった。それを明らかにした試験が、DAPA-HF試験とEMPEROR-Reduced試験である。両試験とも糖尿病の有無に関係なくLVEFが40%以下のHF_rEF患者を対象としている。DAPA-HF試験の主要評価項目は心血管死+心不全の悪化（心不全による初回の入院/静注治療を要する緊急診療）であり、ダパグリフロジンにより26%減少した³⁾。EMPEROR-Reduced試験の主要評価項目は心血管死+心不全による入院で、エンパグリフロジン群において25%少なかった⁴⁾。

両試験をあわせて解析した結果を図2に示すが、

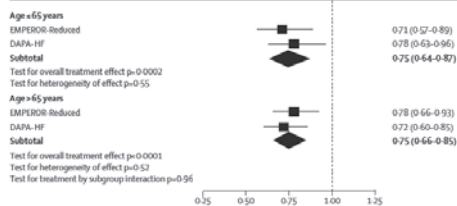
心血管死と心不全入院に及ぼすSGLT2阻害薬の効果は、年齢、性別、腎機能、肥満度に関係なく認められた⁵⁾。また、糖尿病の有無に関係なく効果があったことから、この薬剤が慢性心不全治療薬として承認されるに至った。一方で、NYHA心機能分類3-4度の重症例においては効果が減弱する可能性があり、心不全早期からの導入が望ましいことを示している。これらの試験結果から明らかになったHF_rEF治療におけるSGLT2阻害薬の利点は、血圧への影響が少ない点である。血圧が低い心不全患者に導入した場合、血圧の低下はごくわずか（収縮期血圧で2 mmHg以下）であったことに加え、心・腎保護効果は元々の血圧値に関係なく認められることが示された。さらに、心不全の予後増悪因子である心房細動やCKDが合併していても効果が変わらなかった点も特徴といえる。このようにSGLT2阻害薬は幅広いHF_rEF患者に対して使用しやすいが、現時点では既存の心不全治療薬を使用したうえで導入することが重要である。効果はクラスエフェクトである可能性が高いが、心不全の適応があるのはダパグリフロジン10mgとエンパグリフロジン10mgのみである。

図2. SGLT2阻害薬がHF_rEF患者の心血管死または心不全入院に及ぼす効果とそのサブグループ解析。
(文献5を改変引用)

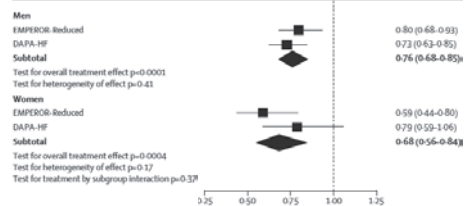
心血管死 or 心不全入院



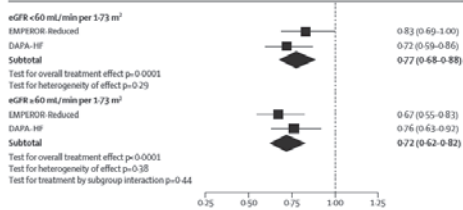
年齢



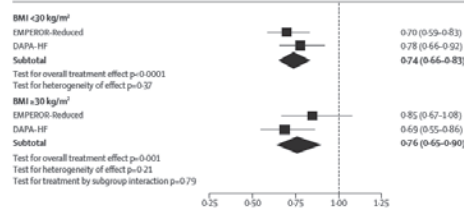
性別



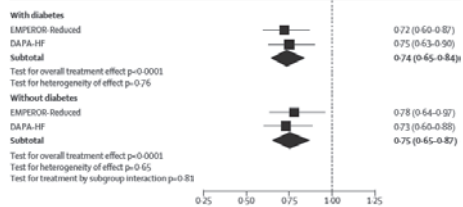
腎機能



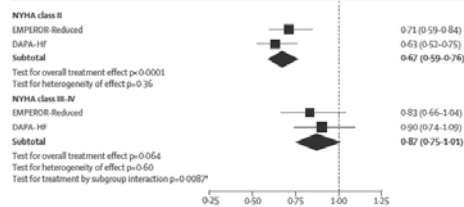
肥満度



糖尿病



重症度



HF_rEFに対する治療とは対照的に、LVEFの保たれた心不全に対してはβ遮断薬、ACE阻害薬、ARB、MRA、サクビトリルバルサルタンのいずれも有効性を証明できず、HF_pEFに対する薬物治療は確立されていなかった。EMPEROR-Preserved試験はLVEF>40%の患者を対象に行われ、主要評価項目である心血管死または心不全入院がエンパグリフロジン群において21%有意に減少した⁶⁾(図3A)。すなわち、HF_pEFに対しての薬物治療として、初めて有効性が証明されたことになる。このエンパグリフロジンの有効性は、年齢、性別、腎機能、肥満度、心房細動の有無、そして糖尿病の有無に関係なく認められた。治療開始時のLVEFが高くなるほ

どエンパグリフロジンによるリスク減少率が小さくなる傾向を認めたが、その差は有意ではなかった。EMPEROR-Reduced試験とEMPEROR-Preserved試験のプール解析においては、LVEFが65%までは一貫して有意な効果があると報告されており⁷⁾(図3B)、これまで有効な治療がなかったHF_pEF患者にとっては福音である。この試験結果を踏まえて、エンパグリフロジンはLVEFに関係なく慢性心不全治療薬として使用できるようになった。LVEF>40%の心不全患者を対象としてダパグリフロジンを用いたDELIVER試験も行われており、その結果が待ち望まれる。

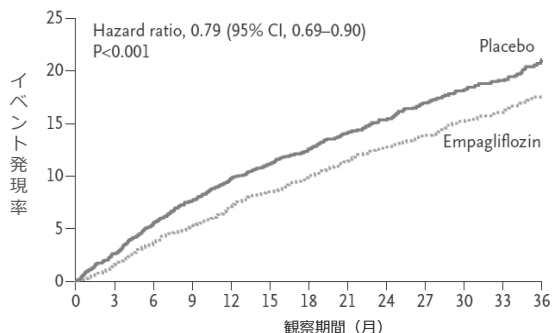
急性心不全を対象とした臨床試験も、エンパグリ

フロジン（EMPULSE試験）やSGLT1とSGLT2の阻害薬であるソタグリフロジン（SOLOIST-WHF試験）を用いて行われ、良好な結果が報告されている。今後の適応拡大などを含め注目したい。

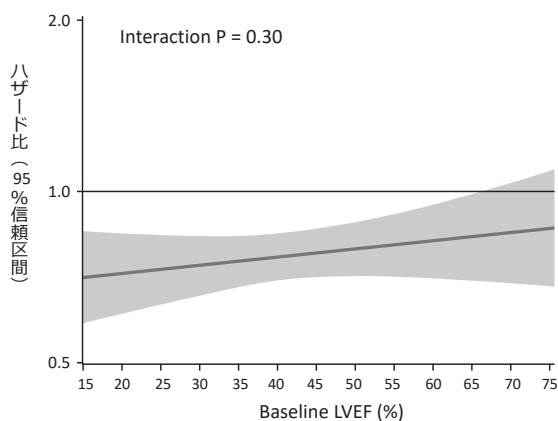
心不全の予後に骨格筋の量と質が関連することは良く知られ、心臓リハビリテーションの重要性が認識されている。SGLT2阻害薬は主に体脂肪をターゲットとした減量効果を有するが、非肥満患者においては脂肪組織のみならず、筋タンパク質の分解が促進されてサルコペニアが助長されることも懸念されている。一方、SGLT2阻害薬はむしろ筋力増強をもたらすと報告や、認知機能が低下したフレイルの心不全患者に投与しても有用だったとの報告もある。特に高齢で痩せた心不全患者に使用する際は、サルコペニア・フレイルを念頭に置き、適切な栄養とリハビリテーションに留意しながら使用する必要がある。

図3. (A) エンパグリフロジンがHFpEF患者の心血管死または心不全入院に及ぼす影響、(B) エンパグリフロジンの心血管死または心不全入院抑制効果とベースラインLVEFの関連。(文献6、7から引用)

(A) 心血管死 or 心不全入院



(B) 心血管死 or 心不全入院



CKD治療薬としてのSGLT2阻害薬

非糖尿病患者も含めた腎機能低下症例を対象に、ダパグリフロジンの腎機能と心血管疾患への影響を検討したのがDAPA-CKD試験である⁸⁾。対象は推算糸球体濾過率（eGFR）が25～75 mL/min/1.73 m²かつ尿中アルブミン/クレアチニン比が200～5,000 mg/gCrで、RAS阻害薬を服用していた症例である（図4A）。主要評価項目は、eGFRの50%以上の低下、末期腎不全への移行、腎疾患死ならびに心血管死の複合エンドポイントであるが、ダパグリフロジンの投与により39%減少した（図4B）。この効果は年齢、性別、糖尿病の有無、腎機能（eGFR 45 mL/min/1.73m²未満とそれ以上）に関係なく認められた。ダパグリフロジン導入後のeGFRの低下速度は緩やかであり（図4C）、全死亡も有意に抑制された（図4D）。CKDに対する有効な治療薬としてはRAS阻害薬以来の報告であり、新規治療薬として承認されるに至った。

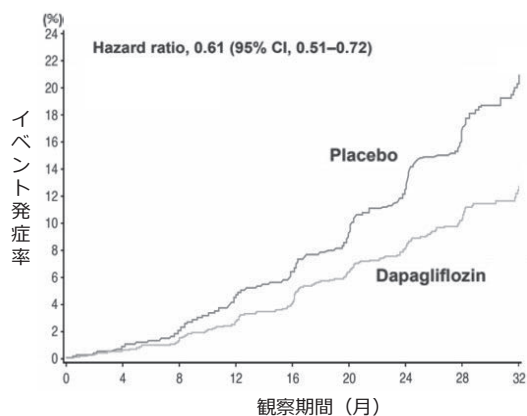
一方で、CKDには尿蛋白陰性でeGFRが低下した患者も多いが、DAPA-CKD試験の対象には含まれていず、これらの患者にSGLT2阻害薬が有効かは明らかではない。エンパグリフロジンを用いたEMPA-KIDNEY試験は、尿蛋白陰性のCKD患者も含めて行われたが、2022年（令和4年）3月に有効性を示す結果を受けて早期に終了しており、その結果発表が望まれる。

図4. (A) ■■■ DAPA-CKD試験、□□ EMPA-KIDNEY試験の患者選択基準。CKD患者に対してダパグリフロジンが (B) eGFRの50%以上の低下、末期腎不全への移行、腎疾患死ならびに心血管死、(C) eGFRの推移、(D) 全死亡、に及ぼす効果。(文献8から引用ならびに著者作成)

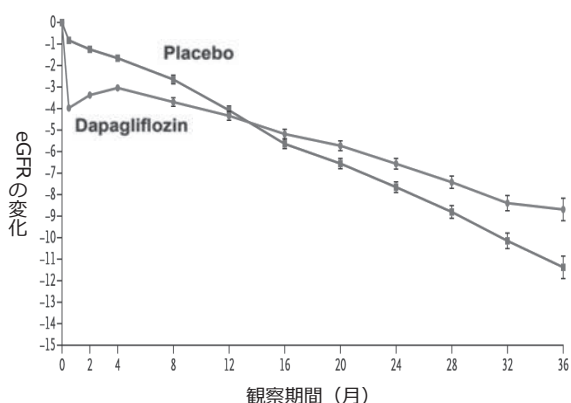
(A) 患者選択基準

		蛋白尿区分	A1	A2	A3
		アルブミン尿 (mg/日 or mg/gCr)	30未満	30～299	300以上
		蛋白尿 (g/日 or g/gCr)	0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/min/1.73m ²)	G1	≥90			
	G2	60～89			
	G3a	45～59			
	G3b	30～44	■	□	■
	G4	15～29	■	□	■
	G5	<15			

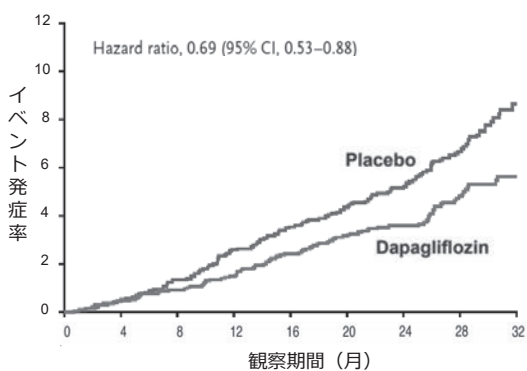
(B) eGFR 50%以上低下、末期腎不全、腎死、心血管死



(C) eGFRの推移



(D) 全死亡



おわりに

SGLT2阻害薬が心・腎保護をもたらす機序として多くの可能性が報告されている。利尿作用によるうっ血の解除と血行動態の改善に加え、本薬剤の作用点である近位尿細管でのグルコース再吸収の抑制は、尿細管細胞での酸素消費量を軽減して腎虚血を改善し、交感神経活性の抑制やエリスロポエチン産生増加と貧血の改善をもたらす。酸化ストレスの軽減や抗炎症・抗線維化作用、尿細管糸球体フィードバック機構の改善も報告されている。さらにSGLT2阻害薬によるケトン体濃度の上昇も心・腎保護に関連しているとされる。心腎連関を介した相

互の保護効果も重要な役割を果たしていると考えられるが、いまだ不明な点も多い。保護効果の機序の詳細については他稿を参照されたい。

SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬を超越し、慢性心不全治療薬、CKD治療薬としての立ち位置も占めるようになった。SGLT2阻害薬が糖尿病患者のみならず、多くの心・腎疾患患者の予後を改善できる薬剤として使用されることを期待したい。処方にあたっては、SGLT2阻害薬の有効性や副作用を含む薬剤特性を理解する必要があるが、本稿がその一助となれば幸いである。

参考文献

1. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
2. McGuire DK, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-158.
3. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
4. Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
5. Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.
6. Anker SD, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
7. Butler J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 416-26.
8. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.