

# IV-2

特集 SGLT2阻害薬を極める～なぜ1stチョイスとしてSGLT2阻害薬が考慮されるのか?～

## IV. 積極的にSGLT2阻害薬を使用すべき患者像を考える

# 心不全治療の側面から

城島昂太<sup>1)</sup>, 田中敦史<sup>1)</sup>, 野出孝一<sup>2)</sup>

1) 佐賀大学 循環器内科  
2) 佐賀大学 循環器内科 主任教授

我が国では、心不全患者数は増加の一途をたどっており、医療経済や健康寿命促進の観点から、早期からの介入が求められている。近年、心不全治療は大きな変革を迎えており、多数の新規治療薬が上市されている。その中で、SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬の概念を超えた心不全治療における柱の1つとなっており、心不全治療のガイドラインでは、とくにHFrEFに対して推奨されている。さらに、これまで有効な治療法が存在しなかったHFpEFに対しても有効である可能性が報告されている。心不全発症予防の観点からも、SGLT2阻害薬は併存疾患を考慮しながら積極的に使用すべきと考えられるが、フレイルや脱水のリスクなど患者背景を勘案して適切に処方する必要がある。

### はじめに

我が国では今後「心不全パンデミック」が到来すると予想されており、2030年までに心不全患者は130万人に達すると推定されている。また、高齢化のさらなる進行や生活習慣の欧米化により糖尿病や高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病を有する患者の増加も著しい。糖尿病は心筋梗塞や脳卒中などの大血管障害を惹起することは広く知られているが、心不全とも強い関連があると考えられている。2型糖尿病を有する患者は心不全の発症率が2.5倍となることや、心不全を合併した場合に非合併患者と比較して死亡率が10倍に上昇し、5年生存率はわずか12.5%であるとの報告がある<sup>1)</sup>。さらに、一般人では2型糖尿病の発症頻度が6～8%であるのに対し、心不全患者は耐糖能異常・糖尿病合併率が16～26%と高いことや、全死亡リスクがheart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)とheart failure with reduced

ejection fraction (HFrEF)のいずれも上昇することが知られている<sup>2)</sup>。心不全の表現型や虚血性心疾患の合併に有無によらず、糖尿病は心不全患者の生命予後悪化リスク因子であり、医療経済や生活の質(quality of life; QOL)の観点からも両者への適切な介入が今後求められている。

2008年以降、糖尿病治療は大きく変化しており、新規糖尿病治療薬の承認に際しては心血管リスクを増大させないことが求められるようになった。これまでに、ナトリウム依存性グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬やグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬が心血管イベントを抑制することが報告されているが、心不全の発症や進展予防効果が大規模臨床試験で明確に示された糖尿病治療薬はSGLT2阻害薬のみである。近年、新規心不全治療薬の登場により、心不全の治療戦略には大きな変化が生まれている。SGLT2阻害薬は今や糖尿病治療の観点のみならず心不全治療の面でも中心的な役割を担っているが、本章では心不全治療の観点からSGLT2阻害薬のガイドラインでの位置づけや使用上の注意点などについて概説していく。

表1 ARNIを用いた臨床試験結果

	ARNI			
	PARADIGM-HF <sup>4)</sup>	PIONEER-HF <sup>5)</sup>	PARAGON-HF <sup>6)</sup>	PARALLEL-HF
対象患者	NYHA心機能分類II度以上の症状を有するLVEF 40%以下でBNP $\geq$ 150 pg/mlもしくはNT-proBNP $\geq$ 600 pg/mlの慢性心不全患者	LVEF40%以下でBNP $\geq$ 400 pg/mlもしくはNT-proBNP $\geq$ 1600 pg/mlの急性非代償性心不全で、入院後に血行動態が安定した患者	NYHA心機能分類II度以上の症状を有するLVEF 45%以上の心不全患者	NYHA心機能分類II度以上でLVEF35%以下のNT-proBNP $\geq$ 600 pg/mlもしくは12ヵ月以内の心不全入院歴を有するNT-proBNP $\geq$ 400 pg/mlの慢性心不全患者
比較薬剤	エナラプリル	エナラプリル	バルサルタン	エナラプリル
患者数	8,442	881	4,822	225
主要評価項目	心血管死または心不全入院	NT-proBNP値の変化の群間差	心血管死または心不全入院	心血管死または心不全入院
主要評価項目結果 (ハザード比 [95%信頼区間])	0.80 [0.73-0.87]	ARNI群 46.7%低下 エナラプリル群 25.3%低下 0.71 [0.63-0.81]	0.87 [0.75-1.01]	1.09 [0.65-1.82]
心血管死 (ハザード比 [95%信頼区間])	0.80 [0.71-0.89]	N.A	0.95 [0.79-1.16]	1.17 [0.52-2.61]
心不全入院 (ハザード比 [95%信頼区間])	0.79 [0.71-0.89]	N.A	0.85 [0.72-1.00]	1.27 [0.70-2.28]

### 近年の心不全治療の変化について

これまで、HFrEFに対してはエビデンスが確立されたアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)、 $\beta$ 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) を標準治療薬として治療が行われてきた。一方、HFpEFは心不全全体に占める割合が増加しているものの、確固たる有効性が示された薬剤が存在しない現状であった。近年、新規作用機序を有する心不全治療薬が次々と上市されており、予後改善効果が証明されている。心不全治療戦略にもパラダイムシフトが起こってきており、まずは新規心不全治療薬についてその効果を証明した代表的な大規模臨床試験の内容とともに述べていく。

第一に、心不全の病態促進の主要因であるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系や交感神経系の阻害効果に加えて、心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP および BNP) の分解に関与するネプリライシンの阻害効果を有するアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) が我が国においても2020年から使用可能となった。ネプリライシンは、とくに腎臓に強く発現しているが、血管平滑筋や肺、心筋など多くの組織でも発現が認められており<sup>3)</sup>、前述したANPやBNPに加えて、アドレノメデュリン、ブラディキニンなどの血管拡張作用を有するホルモンの分解にかかわっている。心不全では

ネプリライシンの発現が上昇していることも報告されており、ネプリライシン阻害によるナトリウム利尿ペプチド上昇や、血管拡張作用増強が心血管疾患の新規治療法となりうる可能性が考えられた。心保護的作用を有するARNIが心不全治療薬としての地位を確立した試験がPARADIGM-HF試験である<sup>4)</sup> (表1)。この試験は、左室駆出率 (LVEF)  $\leq$  40% (2010年のプロトコル改訂後は $\leq$  35%) で、NYHA心機能分類II～IV度の心不全患者を対象に、これまでの標準心不全治療薬であるACE阻害薬 (エナラプリル) とARNIを比較したものである。結果として、心血管死と心不全入院からなる複合エンドポイントを有意に改善させ、さらに心血管死と心不全入院のいずれのリスクも低下させることが示された。また、LVEF  $\leq$  40%の急性心不全患者を対象にしたPIONEER-HF試験<sup>5)</sup> では、エナラプリルと比較して有意にNT-proBNP値を低下させることや、心不全再入院を有意に抑制させることが証明された。一方、LVEF  $\geq$  45%のheart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) とHFpEF患者を対象にしたPARAGON-HF試験<sup>6)</sup> ではARB (バルサルタン) と比較して、心不全入院と心血管死からなる複合エンドポイントのリスクを13%、心不全入院を15%それぞれ減少させたものの、統計学的に有意な差は証明されなかった。しかし、サブグループ解析では、LVEFが45～57%の場合や女性患者ではARNIのイベント抑制効果が期待できる結果が示されている。

第二に、洞結節のペースメーカー電流である過分極活性化陽イオン電流 (if) を主に形成しているHCN4チャネル