

### 参考資料

- ・ノボ ノルディスク ファーマ株式会社：リベルサス®錠 3mg, 同錠 7mg, 同錠 14mg インタビューフォーム (2020年6月作成 第1版)
- ・西田友哉, 綿田裕孝：経口セマグルチド. 糖尿病・内分泌代謝科. 50 (5), 2020, 379-382.  
(日本赤十字社医療センター薬剤部 田尻優吏亜)

## SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬として本邦では2014年より販売が開始され, これまでの知見から血糖降下作用以外の様々な作用が示唆されており, その一つが心血管予後の改善である。当時, アメリカ食品医薬品局 (FDA) により新規の糖尿病治療薬の承認に当たっては大規模な心血管イベントのリスク評価が義務づけられていたが, その中で SGLT2 阻害薬が心血管イベントの抑制に影響していることが見出され, SGLT2阻害薬と心血管イベントの関係を検証する複数の大規模臨床試験が実施された。代表的なものにエンパグリフロジンをを用いた EMPA-REG OUTCOME, カナグリフロジンをを用いた CANVAS Program, ダパグリフロジンをを用いた DECLARE-TIMI 58がある。

その後行われた DAPA-HF 試験は心不全の標準治療にダパグリフロジン10mg/日またはプラセボを上乗せし18.2ヵ月 (中央値) 追跡したもので, 糖尿病の有無とは関係なく主要評価項目の心血管イベント (心血管死亡+心不全悪化による入院または予定外の受診) の発生リスクを26%減少させた。一方でダパグリフロジンの追加の有無によらず, 副作用による脱落に差はなかった。この結果を受けて2020年5月にFDAはダパグリフロジンの心不全の適応を承認した。対象はNYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の成人の左室駆出率 (EF) が低下した心不全 (HFrEF) 患者である。

SGLT2阻害薬が心不全を改善する機序について, そのすべてが解明されているわけではない。SGLT

には SGLT1～6と SMIT1の7つのアイソフォームが知られており, そのうち SGLT1は基本的に心臓や腎臓に発現しているが, SGLT2は心臓にはほとんど発現していないため, SGLT2阻害薬が直接作用しているとは考えにくい。

また SGLT2阻害薬には近位尿細管における糖及びナトリウムの再吸収抑制による浸透圧利尿とナトリウム利尿作用があり, その強さはループ系利尿薬とバソプレシン2受容体拮抗薬のおよそ中間であるとされるが, その利尿効果は長期にわたり持続しないとされ, SGLT2阻害薬の利尿作用のみで心不全の改善を説明づけることは困難である。現在推定されている機序として, ナトリウム利尿による前負荷・後負荷の減少, 心不全時に活性が上昇し心臓の組織障害に関与するとされる  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体 (NHE3) の抑制による心筋内の電解質バランス補正, 交感神経活性化の抑制などが考えられているが, 特定には至っていない。むしろこれら多彩な作用が複合的に合わさった結果, 心不全をはじめとした心血管系の保護に結びついている可能性がある。

ダパグリフロジンはアメリカで先行して心不全の適応を取得したが, 日本でも2020年1月に慢性心不全の適応追加が申請されている。現在, 急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいて糖尿病を合併した心不全に対する SGLT2阻害薬の使用は高いエビデンスレベルで推奨されているが, 近い将来日本においても糖尿病を合併していない心不全に SGLT2阻害薬が使用されるようになるかもしれない。心不全治療における SGLT2阻害薬の位置づけなど今後の動向に注目したい。

### 参考資料

- ・McMurray JJV, et. Al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381, 1995-2008 (2019)
- ・田中敦史, 他. SGLT2阻害薬と心不全予防. *心臓*, 52, 19-25 (2020)

(東京大学保健・健康推進本部 本郷地区

梅澤 俊介)