

心不全と高血圧・糖尿病

慶應義塾大学循環器内科准教授

佐野 元 昭

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 心不全関連ということで、主に糖尿病との関連をうかがいます。

これは最近非常に話題になってきていますけれども、どういった経緯でしょうか。

佐野 もともと糖尿病の患者さんにおける心血管系の合併症という、やはり心筋梗塞というイメージが強かったです。これまで心筋梗塞の発症をいかに予防するかということで、高血圧の方は血圧を下げる。LDLコレステロール（悪玉コレステロール）が高い方はLDLコレステロールを下げる。それから血糖値が高い方はしっかり血糖値を下げる。たばこを吸っている方にはたばこをやめていただくという診療を続けてきました。実は心筋梗塞の発症に関しては、そういったことがしっかりと守られている糖尿病の患者さんであれば、糖尿病ではない健康な方のレベルまで抑制できることが疫学研究でわかっています。

ところが、治療によってこれらの危険因子がすべてコントロールされてい

ても、糖尿病の患者さんが心不全を発症するリスクが依然として高いままであるのが大きな問題です。現在、リアルワールドでは心筋梗塞で緊急入院する患者さんよりも、心不全で入院する患者さんのほうが2～3倍多いことがわかっています。

齊藤 これは高齢化も関係するのでしょうかね。

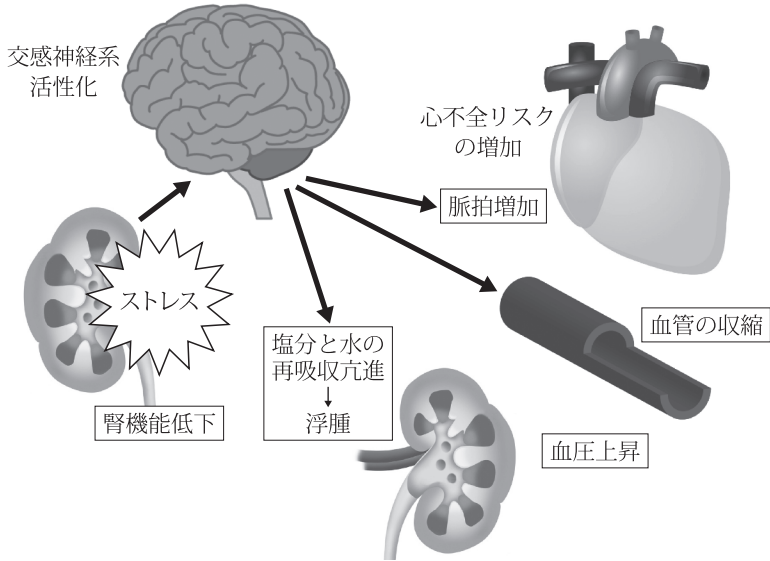
佐野 はい。

齊藤 糖尿病もいろいろな薬がありますが、それぞれにこういったことが調べられているのでしょうか。

佐野 糖尿病薬に関しては、一昔前に、ある糖尿病薬を投与すると、患者さんの血糖値コントロールに関しては非常にいい効果を発揮したのですが、市販後調査をしてみると、実はその薬を使っていると、かえって心筋梗塞による死亡が増えていたという非常にショッキングなデータが海外の一流誌に発表されました。そういったことを重く受け止めた、アメリカの厚生労働省に相当するFDAが、それ以降の糖尿病

図1 糖尿病

原因は腎臓にあった



の新薬に関しては、血糖値を下げるだけではだめですよ。その薬を糖尿病の患者さんに投与した結果、少なくとも心筋梗塞や脳梗塞の発症、およびそれに関連した死亡を増やさないと、安全であることを証明しないとアメリカで薬を売ってはいけませんということになりました。それを受けて、DPP-4阻害薬以降の新しい糖尿病薬に関しては、安全性評価試験が課せられたということになります。

齊藤 ここ約10年、そういう時代になってきたのですね。

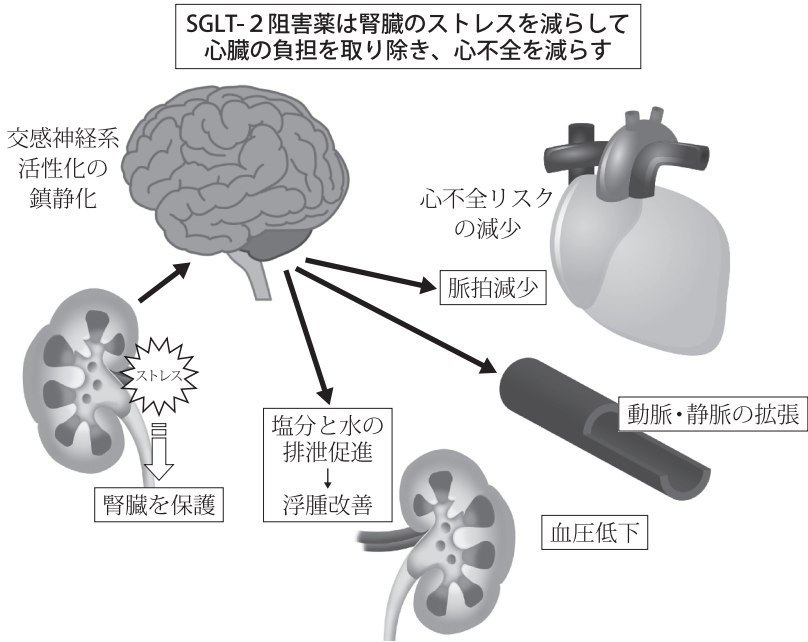
佐野 はい。

齊藤 最初に出たDPP-4阻害薬はどうでしょうか。

佐野 その当時は糖尿病における心血管系の合併症といいますと、何といっても心筋梗塞、脳梗塞、それに関連した死亡だったのです。それに対する安全性に関しては、検証されたDPP-4阻害薬すべてにおいて安全であるという結果が発表されました。

齊藤 安全ではあると。ただ、それは心血管系イベントを減らしはしないということですか。

図2 糖尿病+SGLT-2阻害薬



佐野 そうですね。減らしたくないということだったのです。それに加えて、これはサブ解析にはなるのですが、心不全による入院はDPP-4阻害薬の場合、薬によってはむしろ統計学的にも有意に増やしてしまっていることもその当時からわかっていました。ただ、DPP-4阻害薬が最先端であったその時代においては、おそらくそれ以外の薬に関しても、薬理作用から考えて、心不全に対してはあまりよさそうな薬がなかったものですから、あまりそのことが大きくクローズアップされるこ

とはなかったのだと思います。

齊藤 その後、SGLT-2阻害薬が出てきて、これがたいへん面白い結果だったのですね。

佐野 おっしゃるとおりです。この薬は当初、非常に前評判が悪かったのです。糖尿病の患者さんの血糖値が高いから、尿の中によけいな糖をたくさん捨てて血糖値を下げれば良いという発想自体に、糖尿病専門医の方々はあまり快く思われなかったというところもあります。加えて、尿の中の糖の量が増えると、尿量が増えて脱水になる

のではないかと、様々な憶測がなされたのです。

ただ、この薬も心血管系疾患に対する安全性評価試験が行われた結果、予想外に心筋梗塞や脳梗塞、それに関連する死亡も、この薬を投与すると有意に抑制したうえに、心不全入院に関しては、劇的に30%近く抑制するという結果が示されて、この薬に対する評価が180度変わりました。

齊藤 それが今から約5年前ですね。

佐野 そうです。

齊藤 それをほかのSGLT-2阻害薬でも再現できるかということで研究がされたのですね。

佐野 はい。最初に出たのがエンパグリフロジンという薬で、続いてカナグリフロジン、ダパグリフロジン、3つの異なるSGLT-2阻害薬に関して同じような検証試験が行われ、すべてにおいて3割近く心不全入院を抑制することがわかり、この薬の心不全予防に対する有効性が確立しました。

齊藤 これは心不全に対して非常に効果があるということですが、メカニズムについてはどういったことがいわれているのですか。

佐野 メカニズムに関しては、幾つかの機序が想定されています。心不全の病態というのは体の中に体液が貯留する、うっ血が主体ですので、この薬の持っている利尿効果がいいのではないかと、という考えが一つあると思います。

あとは、この薬は腎臓の尿管に効いているのですが、投与することによって腎臓のストレスが緩和する。結果として、糖尿病に関連する慢性腎臓病の予後を改善することがわかっています。腎臓のストレスがおそらく引き金となって、全身の交感神経系をはじめとする神経内分泌因子の活性化が起こりますが、SGLT-2阻害薬は腎臓のストレスを減らして、これらの過剰な活性化を抑えてくれます。その結果、心不全入院を減らしているというメカニズムも効いているのではないかと思います。心不全は神経内分泌因子の活性化とその結果生じるうっ血が病気の成り立ちの根幹をなしており、この両方を抑えるSGLT-2阻害薬が心不全に大いに予防効果を発揮するのは、必然だったのかもしれない。

齊藤 今は糖尿病のSGLT-2の試験についてでしたが、それから発展して心不全自体への効果も検証されているのでしょうか。

佐野 この薬がなぜ効いているのかという疑問の解析の中で、もともとは糖尿病の治療薬なのに、どうやら血糖値が下がった結果として心不全がよくなっているわけではないことが明らかになってきました。すると、次に出てきた疑問としては、この薬は糖尿病がなくても、すなわち血糖値が正常であっても心不全の治療薬として有効ではないかという考えが出てきて、それを

検証する試験の結果がすでに発表されています。それによりますと、このSGLT-2阻害薬は糖尿病の有無にかかわらず心不全の患者さんに対しては入院、再入院を抑制しますし、死亡を減らすことが証明されていますので、心不全の新しい治療薬として期待されています。

齊藤 これは欧米あるいは日本でも心不全患者さんに適応になってくるということでしょうか。

佐野 そうです。

齊藤 もう一つ、GLP-1受容体作動薬はいかがでしょうか。

佐野 SGLT-2阻害薬が上市されたのとはほぼ一致して、注射薬であるGLP-1受容体作動薬も安全性評価試験をしたところ、こちらはどちらかという動脈硬化を基盤とした心筋梗塞、脳梗塞といったいわゆる大血管症と呼ばれる病態に対して、SGLT-2阻害薬よりもイベント数を減らすという効果が報告されています。ただ、心不全に関してはSGLT-2阻害薬ほどの抑制効果が示されていない。ある種のDPP-4阻害薬のように心不全入院を増やすこともなかったということですので、主に動脈硬化性の合併症が問題となるような糖尿病の患者さんにはGLP-1受容体作動薬が非常に役立つのではないかと思います。

齊藤 高血圧に関して触れていただきますと、新しい薬が出てくるのです

ね。

佐野 レニン・アンジオテンシン系の遮断薬に関しては、これまでACE阻害薬とアンジオテンシンタイプ1受容体の拮抗薬、この2つが現在も使われていますが、レニン・アンジオテンシン系に拮抗する心房性利尿ペプチド、この血中濃度を上昇させる作用があるネプリライシン阻害薬とARBが一つの化合物になった薬が使えるようになります。

齊藤 これはACE阻害薬の治療と比べてさらによいことがわかったのですか。

佐野 はい。心不全患者さんに関しては、左室駆出率（EF）が低下した、HFrEF（Heart failure with reduced EF）といっているのですが、心不全の患者さんに対しては、ACE阻害薬の代表格であるエナラプリルという薬と比較した試験が行われていて、それよりも有用であるということが証明されています。よって心不全の領域においてはこの薬も活発に使えるようになりますし、何よりもこの薬は非常に強い降圧効果を持っていますので、今後の治験の結果によっては、わが国でも高血圧に対する新しい薬としても使われるようになってくると思います。

齊藤 ほかに新しい薬がありますか。

佐野 はい。心不全の領域に関してはもう一つ、イバブラジン、こちらも

欧米では10年以上前に心不全に関して有益であることが証明されていたのですが、約1年ほど前から、わが国の心不全診療でも使えるようになってきました。この薬は、βブロッカーと違って、心拍数だけを落とす薬ということで、βブロッカーの場合、例えば喘息の患者さんには使えないとか、あるいは血圧を下げるので低血圧の方には使いつ

らいという点があったのです。しかし、この薬は喘息の患者さんにも使えますし、血圧に対しては下げる効果がないので、安全に心拍数を下げられる薬ということで、洞調律で心拍数の高い心不全患者さんの治療に有用であると考えています。

齊藤 どうもありがとうございました。