



2022年2月3日放送

慢性心不全の効能・効果取得の根拠となった DAPA-HF 試験について SGLT2 阻害薬を心不全にどう使う

信州大学 循環器内科学
教授 桑原 宏一郎

心不全について

高齢化社会の到来により、あらゆる心血管病の終末像であり、高齢者に多い心不全が増加しており、今後もさらに増加することが予想されています。こうしたことから心不全の適切な予防や治療が求められるようになってきています。心不全とは心臓に何らかの異常があり、心臓のポンプ機能が低下して、全身の臓器が必要とする血液を十分に送り出せなくなった状態をいいます。心不全の治療を考えるときに現在では、心エコーなどによってわかる心臓の収縮力をまずは考慮することが必要とされています。

心収縮能のマーカーである左室駆出率（以後 EF と呼びます）が正常値である 50%以上ある心不全を収縮能の保たれた心不全（Heart Failure with Preserved Ejection Fraction : HFpEF）、EF が 40%以下に低下した古典的な心臓の収縮力の低下した心不全は収縮力の低下した心不全（Heart Failure with Reduced Ejection Fraction : HFrEF）、その間で EF 40-50%の心不全を（Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction : HFmrEF）と呼びます。

心不全に対する薬物治療としては、収縮力の低下した心不全に対して現時点ではいくつかの治療薬の有効性が明らかとなっています。比較的最近までは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいは認容性がなければアンジオテンシン type1 受容体阻害薬(ARB)、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) の 3 クラスの薬剤が予後改善効果を有することから、日本を含む各国のガイドラインにおいて使用が推奨されてきました。一方でこれら薬剤により心不全患者の予後は改善してきたものの、その生命予後はいまだ悪性腫瘍のそれと同等であり、不良であると言わざるを得ず、新たな心不全治療薬の開発が強く

望まれていました。そうした中で、近年新規作用機序を有する心不全治療薬がいくつか開発され、慢性心不全患者に対する予後改善効果が示され、臨床応用されるに至っています。もとは 2 型糖尿病に対する血糖降下薬として開発された sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) 阻害薬もその一つで、現在日本ではダパグリフロジンとエンパグリフロジンが慢性心不全に対して、左室駆出率の低下した慢性心不全に投与すること、として適応が承認されています。本日は SGLT2 阻害薬が心不全治療薬として使用されるに至った経路とその心不全治療における意義についてお話しさせていただきます。

SGLT2 阻害薬

SGLT2 は腎臓の近位尿細管に特異的に発現し、ナトリウムとグルコースの再吸収に重要な役割を果たすトランスポーターで、2 型糖尿病患者ではその発現亢進が occurs。SGLT2 阻害薬は SGLT2 の機能を阻害することにより、尿におけるグルコースの排泄を促し、血糖を下げる作用を有し、糖尿病患者に対する血糖降下薬として当初は臨床応用されました。一方で SGLT2 はグルコースと同時にナトリウム再吸収を担うことから、SGLT2 阻害薬は少なくとも一時的にはナトリウム排泄を増加させナトリウム利尿効果を有します。加えて尿へのグルコース排泄増加により浸透圧利尿作用が発揮され、こうした比較的軽度な利尿作用などにより体液量の減少効果と軽度の血圧低下作用を有することがわかっていました。

2008 年より米国の the US Food and Drug Administration (FDA) は血糖降下薬に心血管イベントを少なくとも増やすことはないことを大規模臨床試験で検証することを義務付けており、それに従い、SGLT2 阻害薬もプラセボと比較して心血管イベント発症に対する非劣性を検証する臨床試験がいくつか行われました。こうして行われた SGLT2 阻害薬の心血管病リスクを有する 2 型糖尿病患者に対する安全性と効果を検討する 3 つの大規模臨床試験、EMPA-REG OUTCOME、CANVAS Program、DECLARE-TIMI58 において 2 型糖尿病患者に対して SGLT2 阻害薬が血糖降下作用のみならず、心不全による入院を抑制する作用があることが明らかとなりました。

このように、心血管病高リスク 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬の心不全予防効果が明らかとなったことから、次に、これら薬剤が糖尿病の有無にかかわらず心不全の治療薬としてその臨床転機を改善しうるかどうかに興味を持たれることとなりました。

現在までに、収縮力の低下した心不全に対する SGLT2 阻害薬の有効性と安全性を検証する 2 つの大規模臨床試験、DAPA-HF および EMPEROR-reduced 研究が行われ、収縮力の低下した心不全に対する SGLT2 阻害薬の心血管死および心不全悪化イベント抑制の効果が示されました。加えて、収縮力の保たれた心不全に対する大規模臨床試験である EMPEROR-preserved の結果が最近発表され、収縮力の保たれた心不全に対する SGLT2

阻害薬の臨床的有効性も示唆されています。

本日はこの中でダパグリフロジンの慢性心不全に対する適応が承認されるきっかけとなった DAPA-HF 研究について説明させていただきます。

DAPA-HF 研究

DAPA-HF 研究は収縮率の低下した心不全患者においてダパグリフロジンの効果を検討した大規模ランダム化二重盲検試験です。4744 名の NYHAI 度以上の有症状で LVEF40% 以下、eGFR 30ml/min/1.73m² 以上でかつ NT-proBNP が 600pg/mL 以上、ただし 12 か月以内に入院歴がある場合は 400pg/mL 以上、心房細動か粗動があれば 900pg/mL 以上と高値の慢性心不全患者で、ACEI/ARB、β遮断薬、MRA などの心不全の標準的治療を十分受けている患者を対象として、ダパグリフロジン 10mg とプラセボを投与し、心血管死、心不全悪化による入院、および心不全悪化のため静注による治療を必要とした緊急受診を主要複合転帰として、ダパグリフロジンの収縮力の低下した心不全に対する効果と安全性を検証しました。

中央値で 18.2 か月のフォローアップがなされ、主要複合転帰の発生はダパグリフロジン群では 16.3%であったのに比し、プラセボ群では 21.1%であり、ダパグリフロジンは有意に主要転帰発生を減少させました。主要転帰を構成する各エンドポイントでも、発生はいずれもダパグリフロジン群で低く、また全死亡もダパグリフロジン群で減少していました。また安全面においても、治療中断に至るような有害イベントもわずかでプラセボと比較しても大きな増加は認めませんでした。

これら結果より、収縮率の低下した心不全に対する治療薬としてのダパグリフロジンの有効性と安全性が明確に示されました。本試験では非糖尿病合併患者は全体の 58.2%であり、主要転帰は糖尿病合併の有無を問わずダパグリフロジン群で同程度に減少しており、ダパグリフロジンが糖尿病の有無にかかわらず、一貫して収縮力の低下した心不全の予後を改善することが示されました。

また、DAPA-HF に加えて、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンの効果と安全性を検証した EMPEROR-reduced 研究でも、エンパグリフロジンが収縮力の低下した心不全に対して、心血管死亡と心不全入院からなる主要転帰を有意に改善することが示されました。

このように、収縮力の低下した心不全に対する SGLT2 阻害薬の心血管死及び心不全悪化リスク減少効果が DAPA-HF および EMPEROR-reduced により一貫して示されたことにより、本邦においてもダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンが収縮力の低下した心不全の治療薬として適応承認を得るに至りました。

また本邦の 2021JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいても、ACEI/ARB や β 遮断薬、MRA などの標準的薬物治療が導入さ

れているにも関わらず症状を有し、収縮能の低下した慢性心不全患者に対し、心不全悪化および心血管死のリスク低減を考慮してダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンを投与することが、クラスI、エビデンスレベルAで推奨されています。

さらにいくつかの海外の心不全診療ガイドラインにおいては、収縮力の低下した心不全に対する標準的または基本的治療薬として、より早期からの使用も推奨されるようになってきています。

今後本邦においても **SGLT2** 阻害薬の適切な使用による心不全の発症予防および心不全の予後改善を期待したいと思います。