

心血管疾患治療での SGLT2 (Gliflozins)、総説 NEJM, May 26, 2022

付けたり: AI による創薬、山辺赤人、Braunwald 伝記、勝海舟、吉田松陰

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2022 年 6 月 仲田和正

Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease (Review Article)

著者 Eugene Braunwald, M.D.

Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

今、心不全と腎不全に非常に大きなパラダイムシフト(物の見方の劇的変化)が起こっています。この数年で SGLT2 阻害薬が心臓、腎臓に対し圧倒的保護作用のあることが明らかになりました。2022 年 2 月、empagliflozin(ジャディアンス)は心不全患者で心血管死亡、心不全入院を減らすため FDA は駆出率(EF)に関わらず使用を推奨しました！

また 2022 年、the American Diabetic Association は 2 型糖尿病で動脈硬化性心血管疾患、多数リスク因子、糖尿病性腎障害がある場合、SGLT2 阻害薬か GLP1 受容体作動薬、あるいはその両者による治療を推奨しました。

NEJM 総説、「心血管疾患治療での SGLT2 阻害薬 (Gliflozins)」要点は下記 11 点です。

- ① Phlorizin はリンゴ樹皮抽出物、尿細管で SGLT2 阻害→ブドウ糖再吸収阻害→尿糖排出。
- ② 経口 SGLT2 阻害薬は田辺が開発、RCT で心血管リスク確認→心・腎保護作用判明。
- ③ ジャディアンス(EMPA-REG, 2015)で心血管疾患 14%減, 2-3 週で効果！心不全入院 35%減。
- ④ SGLT2 阻害(カナグル, フォシーガ)で心血管イベント低下, 心不全入院は全ての trial で減少。
- ⑤ SGLT2 阻害の心・腎保護作用は血糖と無関係。HFPEF にも有効 (EF25-65%)!!
- ⑥ SGLT2 阻害は腎機能無関係に透析, 腎移植, 腎死減少 (RR0.67)。初期 eGFR dip あり。
- ⑦ SGLT2 阻害→尿細管 Na ↑ →緻密斑が輸入細動脈縮小→過剰濾過 ↓ →腎改善。
- ⑧ 心臓への作用機序は不明。AS 生存期間; 狭心症後 5 年, 失神後 3 年, 心不全後 2 年。
- ⑨ 副作用: 陰部真菌, UTI, 腎盂腎炎, 血糖正常ケトアシトシス, カナグルで足趾切断?
- ⑩ SGLT2 阻害で Af, AF, 心室性不整脈, 心臓死いずれも減少。
- ⑪ SGLT2 阻害と GLP1 作動薬併用は相乗効果あるが価格が高すぎる。

過去 10 年で起こった大きなブレイクスルー (breakthrough) というと、小生の独断では次のようなものを挙げたいと思います。

今回はこれらと同じくらいの大きなパラダイムシフトだと思います。

・HFREF (駆出率の低い心不全) に対する神薬 ACEi, ARB, β 拮抗薬、アルドステロンの使用

http://www.nishizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_04.pdf

(心不全の薬物治療 The Lancet March9, 2019)

- ARDS に対する低換気療法 (permissive hypercapnia、TV4-6ml/kg で死亡率 40→31%)
http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h19/conference-19_15.pdf
(ARDS の低換気療法 NEJM Sep.13, 2007)
- ピーナッツアレルギーに生後 4-6 ヶ月での早期ピーナッツ投与による免疫寛容発達
http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h29/conference-29_09.pdf
(食物アレルギー NEJM Sep.21, 2017)
- 出血性ショックに対する大量輸液の禁止、トランサミン投与 (もはや戦場の常識)
http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2019/conference_2019_04.pdf
(重症外傷患者の初期治療 NEJM Feb.21, 2019)
- 敗血症での qSOFA の開発 (プライマリケア、戦場で使える)
http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h30/conference-30_16.pdf
(敗血症と敗血症性ショック The Lancet, July 7, 2018)
- GGTG1 遺伝子ノックアウトによる超急性期反応抑制と臓器異種移植の実現
https://nishiizu.gr.jp/intro/conference/2021/conference_2021_19.pdf
(免疫・遺伝子エンジニアリングによる臓器移植の未来 NEJM, Dec.23, 2021)

小生、孫は 2 人いますが生後 4 か月から卵やピーナッツなどアレルギーになりそうなものをガンガン与えるように子供達に厳命しております。免疫寛容の発達には window period (限られた期間)があり生後 4-6 ヶ月なのです。

SGLT2 阻害薬は当初小生、「糖の尿排泄で血糖を下げるんなら糖質制限食とたいして変わらなくて？」くらいにしか思っていませんでした。

ところが 2015 年 NEJM の EMPA-REG で確認された仰天の「ジャディアンス (empagliflozin) の心臓と腎臓の保護作用」をきっかけとして矢継ぎ早に SGLT2 阻害薬の RCT が生まれ、いずれも 2 型糖尿病の心不全、腎不全に対する SGLT2 阻害薬の劇的効果が示されました。
いままで糖尿病で A1c < 7.0 として 15-20 年後の微小血管障害は防げてもアテローム性心血管障害や腎障害はたいして予防できなかったのです。

そして今年、腎不全に対し EMPA-KIDNEY trial が empagliflozin (ジャディアンス) で 6000 人の成人で始まったにも関わらず、その腎保護効果がもはや余りに明白なことから 2022 年 3 月 16 日なんと中止されるに至りました。

また HFREF (駆出率の減少した心不全) には神薬、ACEi、ARB、β 拮抗薬、アルダクトン等が必須ですが、HFPEF (駆出率の保たれた心不全) には有効でなくせいぜい利尿薬くらいしかありませんでした。

ところが 2021 年、NEJM の EMPEROR-Preserved で HFPEF に対するジャディアンス (empagliflozin) の有用性が「糖尿病の有無に関わらず」証明され、ついに私達は HFPEF に対しても対戦車兵器ジャベリン(槍)のような SGLT2 阻害薬を手にしたのです。今や心不全、腎不全なら血糖とは関係なしに SGLT2 阻害薬投与が推奨されるに至りました。

しかし一体なぜ SGLT2 阻害薬に心臓、腎臓の保護作用があるのかわかりませんでした。今回、NEJM は「心血管疾患治療での SGLT2 阻害薬 (Gliflozins)」の総説を組んでくれました。臨床医が一番知りたいことを NEJM は良くわかっているよなあと感動します。痒い所に手が届く NEJM に感謝、感謝です。それでは大興奮の NEJM 総説です！

1. Phlorizin はリンゴ樹皮抽出物、尿細管で SGLT2 阻害→ブドウ糖再吸収阻害→尿糖排出。

Phlorizin は 1835 年にリンゴの樹皮から抽出されたのだそうです。セイヨウナシやサクランボなどの樹皮にも含まれます。カーネーションの花びらの色にも関係するとか。Phlorizin はブドウ糖と二つの芳香環 (フロレン) からなります。

そう言えば我が家では朝食時、パンにオリーブ油とメープルシロップを付けて食べています。メープルシロップはカナダでサトウカエデの樹に穴を開けて採取します。アメリカインディアンは普通に甘味料として利用していたようです。メープルシロップは蔗糖、果糖、ブドウ糖などからなります。以前、西伊豆にカナダのケベック州からの ALT (assistant language teacher) がいて彼女に頂き、こんなものが存在することを知りました。

小さい頃、ガキ大将に連れられて山へ行くと、ニッケイ(肉桂、くすのき科)の樹皮を肥後守(折り畳みナイフ)で切って皆でしゃぶっていました。これは駄菓子屋でも売っていました。京菓子の八つ橋はこの味ですし葛根湯にも入っています。

そう言えばベトナムに家族旅行した時、ゴム林を通過したのでタクシーを止めてゴムの樹を見学しました。樹皮に斜めに傷を付けブリキの桶のようなものを刺しこんでゴムの樹液をバケツに集めていました。樹皮もいろいろ役立つようです。

2. 経口 SGLT2 は田辺が開発、RCT で心血管リスク確認→心・腎保護作用判明。

1990 年に田辺製薬(現田辺三菱製薬)の辻原健二氏がそれまで静脈投与だった Phlorizin を研究、経口 SGLT2 阻害薬が開発され糖尿病ラットで高血糖が改善しました。経口 SGLT2 阻害薬を最初に製品化したのが日本の田辺だったと言うのには驚きました。

1999 年に奥らは phlorizin が安全な薬であり A1c が 0.5-1.1% 低下、2 型 DM の新たなアプローチになりうることを示唆しました。インスリン依存性でなく他の血糖降下薬と併用しない限り低血糖は起こしません。

そして 2012 年から 2017 年にかけて FDA と European Medicines Agency は 2 型糖尿病に対し canagliflozin (カナグル)、dapagliflozin (フォシーガ)、empagliflozin (ジャディアンス) 、 ertugliflozin (国内未承認) を認可しました。

2008 年にチアゾリジン誘導体の rosiglitazone (アバンディア) が心血管疾患を起し発売中止となったため FDA は「新規糖尿病薬に心血管リスクのないことの証明を義務付け」ました。これに従い SGLT2 の大規模トライアルがいくつも行われ、思いがけず心臓、腎臓に重要な保護効果があることがわかったのです。

Newton の 2022 年 7 月号に「創薬の最新科学 AI でつくる新薬」の特集があり大変興味深く読みました。COVID-19 の mRNA ワクチン開発には AI (artificial intelligence) が活用され開発時間が大幅に短縮されました。またリウマチやアトピーで使われる JAK 阻害剤の baricitinib (オルミエント) は 2021 年 4 月より COVID-19 肺炎に転用 (drug repositioning) されましたがこれは炎症阻害酵素を AI で探索し突き止めたものです。

2012 年にメルク社がコンテストを行い「創薬に関連する 15 種の活性値を予測せよ」という課題を出しました。これで優勝したのが深層学習 (deep learning) による機械学習を用いたチームだったのです。これが創薬に AI が使われるようになったきっかけです。

膨大な種類の化合物 (ライブラリー) から目的の作用がありそうなものを AI で探索し仮想空間内で新たな化合物を生成し絞り込むのです。これは 化学式を 1 列の文字列で表わす SMILES 記法により化学式の電算機処理がはじめて可能となりました。例えばベンゼン環は c1ccccc1 (水素は省略、芳香環は小文字、環構造では原子の後ろに数字をつける)、酢酸は CC(=O)O (芳香環でなければ大文字、二重結合は=)、窒素は N#N (三重結合は#) という具合です。

大量の化合物を SMILES 記法で表わし recurrent neural network を使い規則性を学ばせます。すると AI は文字列 CCC が来ると次に何が来る確率が高いかを学びます。その上で、乱数で規則性をごくわずか崩す処理を行うと新しい文字列が発生し、それを新規化合物とみなすのです。また化合物の合成経路探索も AI で容易に探索できます。なお機械学習は結局のところ数学です。機械学習で使う数学は確率、統計、行列、微積分、指数関数、ベクトルの 6 つです。

創薬がこんなに進歩したのでは中小の製薬会社はとてども大手に太刀打ちできずジェネリックを創るしかありません。ますます製薬は大手会社の寡占となっていくのでしょうか。各製薬会社は複数の AI、IT 企業と協業しているようです。

3. ジャディアンス(EMPA-REG,2015)で心血管疾患 14%減, 2-3 週で効果! 心不全入院 35%減。

SGLT2 阻害薬、最初のトライアルは EMPA-REG OUTCOME trial(NEJM2015)で、empagliflozin(ジャディアンス)とプラセボが心血管疾患のある 7020 例で投与されました。
一次エンドポイントは心血管疾患(死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)です。
ジャディアンスは安全だけでなく心保護作用のあることがわかりました。
Hazard Ratio 0.86, 95%CI 0.74-0.99 で HR0.86、つまり実に 14%もこれらが減少したのです。

二次エンドポイントも心血管死 38%減、心不全による入院 35%減、全死亡率 32%減で、これらの減少はなんと使用開始してはやくも 2-3 週で見られたのです。
心不全による入院の減少は繰り返し観察されました。
これは内分泌科医にも循環器科医にも大きな驚きだったのです。

4. SGLT2 阻害(カナグル,フォシーガ)で心血管イベント低下, 心不全入院は全ての trial で減少。

2017 年以降、矢継ぎ早に SGLT2 阻害薬の RCT が行われました。しかしそれにしても
トライアルのほとんどが NEJM の掲載であることには驚きます。
2021 年度の医学雑誌のインパクトファクター上位 3 位は NEJM 74.7、The Lancet 60.4、
JAMA 45.5 で、NEJM はまるで西伊豆から駿河湾越しに見る富士山のような高嶺です。
雪をいただく富士の見える日に運転しながら雄大な山辺赤人の歌を口ずさむと誠に
感極まります。山辺赤人の感動がダイレクトに伝わるのです。

【山辺宿禰(すくね)赤人 富士山を望む歌一首 短歌を并(あわ)せたり】

天地(あめつち)の 分れし時ゆ 神さびて 高く貴き 駿河なる 富士の高嶺を
天の原 振りさけ見れば 渡る日の 影も隠らひ 照る月の 光も見えず 白雲も い行き
はばかり 時じくぞ 雪は降りける 語りつぎ 言ひ継ぎ往かむ 富士の高嶺は
反歌 田子の浦ゆ うち出てみれば ま白にぞ 富士の高嶺に 雪は降りける

なおインパクトファクターはその雑誌の論文が 1 年でどれだけ引用されたかです。

NEJM は 1 論文が 74.7 回/年引用されるのです。

SGLT2 阻害薬の各 RCT いずれも心血管イベントは有意に低下し、特に心不全による入院の減少は全ての SGLT2 阻害薬で見られました。

5 つの RCT のメタ解析を McGuire が行い 2 型糖尿病 46,969 例、うち 31,116 例が動脈硬化性
心血管疾患。心イベント、心血管死亡、心不全による入院が有意に減少しました。

【各トライアルの詳細】詳しく知りたい方はご覧ください。

- CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) と CANVAS-R (CANVAS-Renal, NEJM 2017) は canagliflozin(カナグル) を 10,142 人、そのうち 2/3 は心血管疾患のリスクがある。
一次エンドポイントの 心血管イベント有意に低下。HR 0.86; 95%CI, 0.75-0.97
二次エンドポイントで最大の減少は心不全による入院で HR 0.67; 95%CI, 0.52-0.87 だった。これはすべての SGLT2 阻害薬で見られた。
- CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation, NEJM 2019) は 2 型糖尿病とアルブミン尿のある腎疾患を持つ動脈硬化性心血管疾患患者 4401 人での canagliflozin(カナグル) の RCT。
基本的に腎のトライアルであるが心血管疾患アウトカムを含む。
心血管疾患のエンドポイントは全て有意に減少した。
全体の大イベント(MACE, major adverse clinical events) HR0.80;95%CI, 0.67-0.95
心不全による入院 HR0.61;95%CI, 0.47-0.80
心不全による入院か心血管疾患による死亡 HR0.69; 95%CI, 0.57-0.83
- DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58, NEJM 2019) は動脈硬化性疾患を持つ 17,160 人の dapagliflozin(フォシーガ) のトライアル。Dapagliflozin(フォシーガ) は心血管疾患を減らさなかったが 心血管死亡や心不全による入院は減少した。HR0.83;95%CI, 0.73-0.95。
- VERTISCV (The Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial, NEJM 2020) では Ertugliflozin (国内未) は 2 型糖尿病で動脈硬化性心血管疾患の 8246 例をランダムに分けた。心血管疾患死亡で有意差はなかった。しかし 心不全による入院では有意な差があった (HR 0.70;95%CI, 0.54-0.90)。
- SOLOIST-WHF (The Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure trial, NEJM 2021) では 1222 例の非代償性心不全患者。
Sotagliflozin (国内未) は SGLT1 と 2 の両者を阻害する。SGLT1 はブドウ糖の腸管吸収抑制。
1 次エンドポイントは心血管死、心不全による入院、心不全による緊急入院で sotagliflozin 群で減少、HR0.67;95% CI, 0.52-0.85。
- SCORED (The Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk, NEJM 2021)
これも sotagliflozin(SGLT1 と 2 両者阻害、日本未) の RCT。
動脈硬化性心血管疾患のリスクのある 2 型 DM で CKD の 10,584 人。
一次エンドポイントは心血管死、心不全による入院、心不全による緊急入院で、有意に低下した。HR0.74; 95%CI, 0.63-0.88)。

5. SGLT2 の心・腎保護作用は血糖と無関係。HFPEF にも有効 (EF25-65%)!!

この総説の著者、Eugene Braunwald を調べたところ「Eugene Braunwald and the Rise of Modern Medicine、Thomas H. Lee, Harvard University Press, 2013」という本が Kindle 版 (3,972 円) にあるのを見つけ評価が 4.5 だったので早速購入、読み始めました。この著者 Thomas H. Lee はハーバードの教授で Braunwald に長時間のインタビューを行いこの本を書きました。著者 Thomas によると彼や同僚の医師達はハリソン内科の新版が出版されるたびに 2000 頁を通読しているのだそうです。米国の医師は努力しているのですねえ。

Braunwald はなんと心カテの創始者でした。1929 年生まれですから現在なんと 93 歳です。この総説の彼の肩書を見るとハーバードの Brigham and Women's Hospital の Division of Cardiovascular Medicine になっており現役のようです。米国では有能なら定年がないのでしょうか。勝海舟が米国から帰り、老中に「勝、わが日の本とかの国とは、いかなるあたりがちがう？」と聞かれて「左様、我が国とちがい、かの国は重い職にある人は、そのぶんだけ賢こうございます」と答えたとのことでした。

勝海舟によると外交の極意は「正心誠意」です。

「外交の極意は正心誠意にある。ごまかしなどをやりかけると、かえって向こうから、こちらの弱点を見抜かれるものだよ。川路聖謨(としあきら)らは、米国公使ハリスとの外交交渉にあたって正心誠意あつたので、ハリスもそれを感じてかれらを欺く気にならなかった」とのことです(氷川清話)。以前、小生、赤坂氷川神社近くの勝海舟屋敷跡を見てきました。説明板があるだけで何も残っていませんが、深く感動しました。

勝は江戸本所の生まれですが赤坂溜池の永井青崖の家に通い蘭学を学びました。

勝海舟といえばその父親、不良旗本、勝小吉の「夢酔独言(講談社学術文庫)」という自伝があります。これが滅法面白いのです。江戸で喧嘩や剣術修行をし、14 歳のとき出奔し伊勢まで乞食旅行をします。その時代、抜け参りと言って一生に一回、仕事を抜け出して伊勢参りに無賃旅行をすることが許され大流行しました。その一部始終が描かれ飽きません。

Braunwald はオーストリア、ウィーン生まれのユダヤ人でナチスのオーストリア併合で SS (ナチス親衛隊) が自宅に来て父親が一時逮捕され、危険を感じ家族で米国へ亡命しました。ニューヨーク大学医学部、Johns Hopkins のレジデント、その後 NIH (National Institute of Health) で循環器の研究、医師としてのキャリアを積みました。

1950 年代からの米国での医師生活が詳細に判り予想外に面白く夢中で読んでおります。

Braunwald が Johns Hopkins 大学病院で一番感動したのは全ての患者に敬意が払われていることでした。全ての患者に対して Sir、Mr. Jones、Miss または Mrs. などとかと呼び、アル中患者、黒人、ホームレスに対しても決してファーストネームで呼ぶことは、なかった(思春期の患者以外)と言うのです。

この本によるとハリソン内科の初版は 1950 年でこれは革命的な内科書だったとのこと。そう言えば西伊豆町でペリーが来航した年に開業、現在 6 代目の先生の家にはハリソンの第 1 版があるとのことでした。

ハリソンは最初に症状や病態生理、生化学が詳述されそのあとで疾患各論が始まります。小生ハリソンは学生の時、通読しましたが内科の教科書はそういうものだと思っていました。ところがハリソンが出版される前は、内科書はひたすら医師の経験に基づく記載で全く科学的でなかったというのです。

しかしハリソンの第 1 版では、症状は詳述されていても治療やその効果の記載はまだお粗末でした。RCT (Randomized Control Trial) など存在しない時代で治療を行っても何パーセントに有効なのか数字が一切ないのです。また発作性上室性頻拍を診ても今なら ATP やワソランで対応しますがこの時代、バルサルバや眼球圧迫、嘔吐させるくらいしかありませんでした。

とくに面白かったのは心エコーのなかった時代の心房中隔欠損 (ASD) の存在の証明です。Braunwald は新米外科医 Ross と働いていました。かれらはアパートに住んでいましたが Ross は料理ができたので頻回に Braunwald を夕食に呼んでそこでいろいろな討論をしました。

ASD の証明には鼠経静脈からカテを右心房から心房中隔欠損部を經由して左心房にいれそこでバルーンを膨らませて造影剤をバルーンにいれるとダンベル状に見えることで証明しました。これは世界で話題になりひっきりなしに見学者が訪れました。

ブエノスアイレスから Del Campo という医師が来た時、どの位の確率でそれが可能か Ross に尋ねました。Ross には初めての心カテだったのに、はったりで「Always」と答えます。すると Campo はなぜ ASD のない患者でもこれをやらないのか尋ねます。ただ Campo は英語がたどたどしく Ross は中隔に針を刺して左房に入れることだと聞き違えます。そしてこれが大きなヒントになり実際に犬の心房中隔に針を刺して安全性を確認、正常人でも左房圧を測るようになったと言うのです。これについての論文を書いた時、Del Campo への謝辞を載せたとのことでした。

そう言えば白内障の手術は、昔は水晶体を摘出するだけで、あとは恐ろしく分厚い眼鏡をかけました。10 年位前まで、そういう高齢者がいました。米国で眼科教授に学生が「なぜ人工レンズのようなものを入れないのか？」と素朴な質問をして、これが切っ掛けで人工レンズが開発されたと、昔眼科の授業で聞きました。

そういうわけでその教授は学生の質問を非常に大事にしていました。

素人の素朴な質問はあなどれません。

2015 年の EMPA-REG を皮切りとして SGLT2 阻害薬に心血管、腎臓の保護作用があることが続々とわかりました。しかし更に新たなフェーズに入ったのが 2019 年です。

これらの作用が糖尿病の有無と無関係であることが判ったのです。つまり DM がなくても投与できるのです。

そして 2021 年の EMPEROR-Preserved では何と HFPEF (駆出率の保たれた心不全) にも有効であることが判明しました。EMPEROR-Reduced と EMPEROR-Preserved trial で、HFREF と HFPEF の両方でジヤディアンスが使用され、なんと EF (駆出率) 25%-65% の間で利益があったのです。

HFREF (駆出率の減少した心不全) には神薬 ACEi、ARB、 β 拮抗薬、アルドステロンで対抗できますが、HFPEF (駆出率の保たれた心不全) にはせいぜい利尿薬位しかありませんでした。しかしついに私達は対戦車兵器ジャベリン (槍) のような HFPEF にも有効な武器 (ジヤディアンス) を手にしたのです。

ただ少し気になるのは EMPEROR-Reduced (HFREF への投与) ではジヤディアンスは重篤な腎転帰が HR 0.51, 95%CI 0.33-0.79 で有効なのに、EMPEROR-Preserved (HFPEF への投与) では HR 0.95, 95%CI, 0.73-1.24 で信頼区間が 1 を跨ぎ効果がなかったことです。つまり「ジヤディアンスは HFREF なら腎にも効果があるのに HFPEF だと腎に効果がない」というのです。

現在 dapagliflozin (フォシーガ) でも HFPEF に対しても RCT (DELIVER: The Dapagliflozin Evaluation to Improve the Patients with Preserved ejection Fraction Heart Failure) が行われておりまもなく結果が出ます。

2022 年 2 月、FDA は empagliflozin (ジヤディアンス) を心不全患者で心血管死亡、心不全入院を減らすため「駆出率 (EF) に関わらず」使用を推奨しました。
また 2022 年 Eur J Heart Fail では新規の EF の低下した心不全で SGLT2 を第 1 選択に推奨しました。

HFPEF、HFREF に対象を絞った RCT の詳細は以下の通りです。興味のある方はご覧ください。なお EMPEROR-Reduced (HFREF) だけ the Lancet 掲載で他はやはり NEJM 掲載 です。

【HFPEF、HFREF に対象を絞った RCT の詳細】興味のある方はご覧ください。

- DAPA-HF trial (The Dapagliflozin and Prevention Adverse Outcomes in Heart Failure, NEJM 2019)
Dapagliflozin (フォシーガ) 投与、EF 40-55% 以下の心不全患者 4744 人。糖尿病はない。
一次エンドポイントは心血管死、心不全による入院が有意に減少。HR 0.74; 95%CI, 0.65-0.85)。心不全による入院は 31% 減少。全死亡率、外来での心不全悪化も減少した。
SGLT2 による心血管死は血糖降下とは関係がない。
- EMPEROR-Reduced (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction, Lancet 2020)
Empagliflozin (ジヤディアンス) による重症収縮期心不全患者でのトライアル。2 型糖尿病の有無に関わらず利益があった。心不全リスク、NT-proBNP、腎機能、血糖値も利益があった。

DAPA-HF と EMPEROR-Reduced trials の 8474 例で一次エンドポイントの心不全入院、心血管死は糖尿病の有無に関わらず減少する。

- EMPEROR-Preserved (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction、NEJM2021)
Empagliflozin (ジャディアンス) は 5988 例の EF > 40% (HFPEF) の患者に投与。
患者は β 拮抗薬、ACE/ARB、スタチンを投与されていた。Empagliflozin 追加の一次エンドポイントで心血管死と心不全による入院が減少した (HR 0.79; 95%CI, 0.59-0.90)。
二次エンドポイントの心不全入院も減少 (HR 0.73; 95%CI, 0.51-0.88) した。
その利益は糖尿病の有無と関係がない。

結局、EMPEROR-Reduced と EMPEROR-Preserved trial で EF25%-65%の間で利益があった。
ただ注意すべきは EMPEROR-Preserved trial は心不全患者で empagliflozin (ジャディアンス) が試されたが HFPEF での効果は確認されたが腎機能については効果はなかった。

- DELIVER (The Dapagliflozin Evaluation to Improve the Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) 現在 HFPEF に対し dapagliflozin (フォシーガ) による
トライアルが行われておりまもなく結果がでる。

6. SGLT2 阻害は腎機能と無関係に透析、腎移植、腎死減少 (RR0.67)。初期 eGFR dip あり。

2 型 DM 患者の 4 割で慢性腎疾患 (CKD) が起こります。

4 つの RCT (EMPA-REG OUTCOME、CANVAS Program、CREDENCE、DECLARE-TIMI 58) の 38,723 人 2 型糖尿病の meta-analysis でプラセボと比して SGLT2 は透析開始、腎移植、腎疾患死が優位に減少しました。(RR 0.67; 95%CI, 0.52-0.86)。
これはベースラインの eGFR、尿 alb/Cr 比の値に関わらず利点が観察され血糖と無関係でした。

なお尿 alb/Cr 比とは、1 日尿アルブミン排泄量は 30 mg ですが、外来患者で 1 日蓄尿検査は困難です。そこで単位時間当たり排泄量が安定している尿クレアチン濃度を用いることで 1 日量に比例した尿蛋白量を推定できます。尿 alb/Cr (mg/gCr) < 30 が正常です。

なお empagliflozin (ジャディアンス) 投与は初期になぜか eGFR が減少 (dip) しますがその後
下降は減速します。この dip は他の SGLT2 阻害薬でもみられますが安全性に問題ないそうです。

「今日の治療薬 2022 (南江堂)」ではフォシーガ (dapagliflozin) の適応に新たに慢性腎臓病
が記載されました。ただし末期腎不全と透析施行中の患者を除きます。

各 RCT の詳細は以下の通りです。興味のある方はお読みください。

【腎機能を対象とした RCT の詳細】

- EMPA-REG OUTCOME trial (NEJM 2015) は empagliflozin(ジャディアンス)が腎機能悪化(血清 Cr の倍加、アルブミン尿増加、透析開始、腎疾患死亡)を有意に減少させた最初の trial。HR 0.61; 95%CI, 0.53-0.70 と実に 39%も減少させる圧倒的結果。
- CREDESCENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation, NEJM 2019) は canagliflozin (カナグル)の一次エンドポイントを腎機能とした最初の大規模トライアルである。
2 型 DM で eGFR56.2、albumin/Cre 比 ↑ の患者を含めた。
アルブミン尿症のような一次複合アウトカムは減少した (HR 0.70; 95%CI, 0.59-0.82)。
- DECLARE-TIMI58 trial (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, NEJM 2019) は dapagliflozin(フォシーガ)の 2 型糖尿病で初期腎障害を調べた。
その結果はより重症腎障害で empagliflozin(ジャディアンス)と canagliflozin(カナグル)と似たような結果だった。
- DAPA-CKD (the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, NEJM 2020) では dapagliflozin(フォシーガ)で平均 eGFR43、尿 alb/Cr 比の中央値 949。1/3 の患者は 2 型糖尿病でない。全死亡率 HR0.56; 95%CI, 0.45-0.68。
その効果は 2 型 DM の有無に関わらず有効、心血管疾患、血糖値とも関係がなかった。
- EMPA-KIDNEY trial は empagliflozin(ジャディアンス)で 6000 人の成人で行われたが、その効果が明白なことから 2022 年 3 月 16 日に中止された。

7. SGLT2 阻害→尿細管 Na ↑ →緻密斑が輸入細動脈縮小→過剰濾過 ↓ →腎改善。

以前、山口県萩市の江戸時代の屋敷、湯川家を見学しました。感心したのは綺麗な川の水をループさせて庭に導き、更に家の中に入れて洗い場としそしてまた川に戻しているのです。家の中にいても夏は涼しいだろうなあと感心しました。

2 型糖尿病では近位尿細管で SGLT2 (sodium- glucose cotransporter 2) によりブドウ糖と Na の再吸収を行います。

すると細胞外液が増え、輸入細動脈が開き糸球体の過剰濾過 (hyperfiltration) が起こると糸球体の炎症、線維化、そしてついには糖尿病性腎症を発症します。

SGLT2 阻害薬は近位尿細管の SGLT2 の作用を阻害します。

SGLT2 阻害薬は腎の sodium hydrogen exchanger 3 を阻害して Na とブドウ糖の再吸収を減らし尿排泄を促します。尿細管内の Na 濃度が高まると遠位尿細管周囲の macula densa (緻密斑:遠位尿細管を流れる Na 濃度を感知して糸球体傍複合体からのレニン分泌を促進)により輸入細動脈が縮小、過剰濾過が減少して水圧が減り腎障害を防ぐのだそうです。

簡単に言うと「SGLT2 阻害薬で尿細管の Na が増加、輸入細動脈が縮小して過剰濾過が減り腎障害が予防される」ということです。

また SGLT2 阻害薬は尿細管の仕事量と酸素必要量を減らし低酸素による尿細管障害を減らし腎 erythropoietin 産生を増やすそうです。

萩では松下村塾を見てきました。驚いたのはその質素さです。吉田松陰がここで講義したのはわずか 2 年程です。この間に久坂玄瑞、高杉晋作、吉田稔麿、入江九一、伊藤博文、山形有朋、前原一眞、山田顕義、品川弥次郎らの the best and the brightest を輩出しました。小さな玄関がありここから彼らは出入りしたのだなあと感動しました。低い屋根裏がありここで松陰は寝たり、教材の印刷を行ないました。

俊英を輩出するにはハードなんて関係ない、ソフトなんだなあとつくづく思いました。松陰の基本姿勢は「飛耳長目、ひじちようもく」です。正しい判断を下すには常に情報の収集と分析が大切でそこから自分のすべきことが見えてくると説いたのです。松陰は下田で渡米をペリーに断られ萩の野山獄に 1 年 2 ヶ月収容されました。その間に実に 600 冊以上の書物を読み、獄中でも孟子の講義を行い、これは現在、講孟割記(こうもうさつき、講談社学術文庫)として残っています。

最後、安政 6 年 10 月 27 日(1859 年 11 月 21 日)江戸伝馬町の刑場で死刑の呼び出しがあった時の絶筆が次の文です。小生、伝馬町のこの刑場跡も家内と訪れました。

「十月二十七日呼び出しの声をききて
此の程に思い定めし出立はきょうきくこそ嬉しかりける」

8. 心臓への作用機序は不明。AS 生存期間; 狭心症後 5 年,失神後 3 年,心不全後 2 年。

Braunwald の伝記で興味深かったのは肥大型閉塞性心筋症 (HOCM) の発見です。収縮期心雑音と心カテによる圧格差から大動脈弁狭窄 (AS) 疑いの患者が開心手術になったのですが、手術室の上司 Morrow から Braunwald に怒りの呼び出しがありました。心筋は厚いが大動脈弁は正常、その下にも何もないと言うのです。Braunwald は言葉を失い途方に暮れます。しかし心臓を閉じた後、どうか圧格差を再度計測して欲しいと懇願します。Morrow が驚いたことに針を差し込んだところ確かに AS のような圧格差があったのです。HOCM の発見の瞬間でした。

やがて似たような症例が続々と出現します。ある時、外来で「ジギタリスで症状が悪化する」という女性患者に息子さんが同伴していたので息子さんを聴診させてもらって驚いたのは同じ収縮期雑音があったのです。HOCM に遺伝性の関与が疑われたのです。更にある時、上司 Morrow が息切れを訴え Braunwald に聴診を依頼します。驚いたことになんと Morrow 自身が HOCM だったのです。Morrow はやがて心房細動を発症、脳卒中を繰り返し 1982 年に死亡しました。

Braunwald の伝記で、「へー」と思ったのは大動脈弁狭窄(AS)の自然歴でした。次男が生後、初めて言った言葉は「あっ、そう、へー」で家内にとっては衝撃的でした。次男の喃語(言葉にならない発語)に対して家内がいつも「あっ、そう、へー」と言っていたからです。AS の自然歴は下記の論文に書かれています。

Ross, Jr., and E. Braunwald, Aortic Stenosis, Circulation 38(1968):61-67

AS は狭心症、失神、心不全を起こすまでは潜伏期が長くそれまでは症状がありません。ところが狭心症が起こると平均生存期間は 5 年、失神が起こると 3 年、心不全が始まると 2 年で死亡するというのです。これらの症状が出るまでは手術をしても利益があまりないのでそうです。

SGLT2 阻害薬の心臓への作用のメカニズムはまだはっきりしませんが下記のようにいくつかの説があります。

- 心不全ではミトコンドリアのブドウ糖酸化減少のため ATP 産生が減少している。
SGLT2 阻害により循環ケトンが増しミトコンドリア機能が改善、ATP 産生が増え心室収縮機能が増す。
- 心不全では心筋 Na 濃度が増加することが多いが、これが SGLT2 阻害により減少
- SGLT2 阻害で心不全で炎症を起こす nucleotide-binding domain -like protein 3 を減弱。
SGLT2 阻害薬を投与した患者の頸動脈プラークでは炎症が減少しコラーゲン量が増加。
- 酸化ストレスにより心筋と内皮細胞のミトコンドリア機能が障害され細胞内 Na が蓄積する。
SGLT2 阻害薬はヒト心筋細胞のフリーラジカル生成を阻害し収縮、拡張作用を改善。
- 2 型糖尿病では大動脈、冠動脈、寝室は過剰の脂肪に囲まれている。SGLT2 阻害薬はこの脂肪組織を減少させ体重減少、腹囲減少、内臓や中心脂肪を減らす。

9. 副作用:陰部真菌, UTI, 腎盂腎炎, 血糖正常ケトアシドーシス, カナグルで足趾切断?

SGLT2 の最も多い副作用は陰部真菌感染であり糖尿によります。女性より男性で多いそうです。それより頻度は少ないですが尿路感染、腎盂腎炎があります。

糖尿病性ケトアシドーシスは体液減少した老人で稀に起こります。特に hydroxybutyric acid 蓄積によります。

へーと思うのは SGLT2 阻害薬で血糖正常のケトアシドーシス (euglycemic ketoacidosis) が起こることがあります。

なぜかわかりませんが canagliflozin (カナグル、CANVAS program、NEJM2017) で下肢切断 (基本的に足趾、中足骨レベルの切断、6.3 対 3.4 人/1000 人年、HR1.97;95%CI, 1.41-2.75) が増加したという報告があります。

しかし同じ canagliflozin を用いた CREDENCE trial ではこれは見られず、また他の SGLT2 阻害薬でも見られませんでした。

10. SGLT2 阻害で Af, AF, 心室性不整脈, 心臓死いずれも減少。

DECLARE-TIMI 58 trial では dapagliflozin(フォシーガ)で心房細動または心房粗動が減少しました。HR 0.81; 95%CI, 0.68-0.95。

DAPA-HF trial では dapagliflozin は心室性不整脈減少、心停止、突然死を減少させました。HR0.73; 95%CI, 0.63-0.99。

34 の RCT の meta-analysis で SGLT2 阻害薬は心房不整脈減少(OR 0.81; 95% CI, 0.69-0.95)。
突然の心臓死減少が見られました(OR, 0.72; 95%CI, 0.54-0.97)。

43 の RCT で 22,528 人の 2 型糖尿病で SGLT2 により動脈血圧は平均 2.5 から 1.5mmHg 低下し心拍数増加は見られませんでした。また erythropoiesis 刺激による貧血の改善がみられました。

11. SGLT2 阻害薬と GLP1 促進薬併用は相乗効果あるが価格が高すぎる。

GLP-1 (Glucagon-like peptide 1 receptor agonists) 受容体作動薬の 5 RCT の Meta-analysis で動脈硬化性心血管疾患患者での心血管死亡死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合アウトカムは HR0.88; 95%CI, 0.84-0.94)でしたが、心不全による入院は減らしませんでした。

SGTL2 と GLP-1 の併用は安全であり A1c 減少とその他のエンドポイントを改善する相乗作用があるかもしれませんが、その高価格が使用を妨げています。

DAPA-HF と EMPEROR-Reduced trial で SGLT2 と sacubitril-valsartan (エンレスト) 併用は相乗効果があり副作用は許容範囲かもしれません。

それでは NEJM 総説、「心血管疾患治療での SGLT2 阻害薬 (Gliflozins)」要点 11 の怒涛の反復です。

- ① Phlorizin はリンゴ樹皮抽出物, 尿細管で SGLT2 阻害→ブドウ糖再吸収阻害→尿糖排出。
- ② 経口 SGLT2 阻害薬は田辺が開発、RCT で心血管リスク確認→心・腎保護作用判明。
- ③ ジャディアンス(EMPA-REG,2015)で心血管疾患 14%減, 2-3 週で効果! 心不全入院 35%減。
- ④ SGLT2 阻害(カナグル,フォシーガ)で心血管イベント低下, 心不全入院は全ての trial で減少。
- ⑤ SGLT2 阻害の心・腎保護作用は血糖と無関係。HFPEF にも有効 (EF25-65%)!!
- ⑥ SGLT2 阻害は腎機能無関係に透析, 腎移植, 腎死減少(RR0.67)。初期 eGFR dip あり。
- ⑦ SGLT2 阻害→尿細管 Na ↑ →緻密斑が輸入細動脈縮小→過剰濾過 ↓ →腎改善。
- ⑧ 心臓への作用機序は不明。AS 生存期間; 狭心症後 5 年, 失神後 3 年, 心不全後 2 年。
- ⑨ 副作用:陰部真菌, UTI, 腎盂腎炎, 血糖正常ケトアシドーシス, カナグルで足趾切断?
- ⑩ SGLT2 阻害で Af, AF, 心室性不整脈, 心臓死いずれも減少。
- ⑪ SGLT2 阻害と GLP1 作動薬併用は相乗効果あるが価格が高すぎる。