

## 「慢性心不全×慢性腎臓病～SGLT2 阻害剤を用いた治療戦略～」

AISAN クリニック 副院長 愛知医科大学循環器内科客員教授

中野 裕介 先生

現代は、高齢化や生活習慣病の増加などの要因により、多くの方が心不全になる時代といえる。心不全患者が急激に増加を心不全パンデミックと呼ぶが、2011年頃、既にヨーロッパで、2019年頃には日本でも話題になっている。国内患者数は年1万人ずつ増え、2030年には130万人なるという推計がある。

まず、心不全の治療系譜が紹介いただいた。循環器の臨床試験では、3pointMACE(非致命的脳卒中・非致死的心筋梗塞・心血管死)で薬剤を評価をするが、心不全治療薬として1980年代後半にACE阻害剤の有効性が示された。1995~になると $\beta$ 遮断薬の有用性、2000年には抗アルドステロン拮抗薬、現在は第2世代のミネラルコルチコイド拮抗薬(MRA)有効性が示された。昨今は心不全の標準的治療薬として「ファンタスティック4」の投与が励行されている。RAS系阻害ではACE阻害薬/ARBからARNIへの変更、糖尿病治療薬SGLT-2阻害薬の使用である。

元々糖尿病薬治療薬として登場したSGLT-2阻害薬のダパグリフロジンは、循環器内科の立場から心不全治療薬として期待された。一つには利尿効果、SGLT2-阻害薬は近位尿細管のグルコース・ナトリウム共輸送体を阻害することで、グルコースとナトリウムを排泄し浸透圧のみならずナトリウム利尿の効果、さらには体重減少が期待できる。

2008年FDAガイダンスで、新規糖尿病薬にはランダム化比較試験での心血管アウトカム評価が義務付けられた。EMPA-REG試験では、血糖降下のみならず独立した心血管イベント抑制が示された。また、DAPA-HFでは2型糖尿病を問わない心不全患者(HFrEF:左室駆出率が低下した患者)を対象に試験が行われ、そこでも予後改善効果が示された。当時の心不全の治療ガイドラインには、まだHFpEF患者に有効な治療薬剤の記載は無く、うっ血に対し利尿薬・供存症に対する治療としか書かれていない状態であった。その後のEF $\geq$ 40のHFpEF患者を対象にしたDELIVER試験で、有用性が示されたことになり、HFrEFはもちろんHFpEF患者での効果が確認されたことになった。(この効果はSGLT-2阻害薬のクラスエフェクトと考えられるが、大規模臨床研究を実施し有効性示した薬剤は限定される)

新たにCKD診療ガイド2024で慢性腎臓病の治療目標が示された。それは1. 末期腎不全への進展阻止、2. 心血管疾患の発症予防、3. 死亡リスクの軽減であった。DAPA-CKD試験では心腎関連イベントの抑制、その優越性が示され、生命予後改善を認めた最初の慢性腎臓病治療薬と考えられる。SGLT-2阻害薬の腎保護メカニズムとして、尿細管糸球体フィードバックによる糸球体内圧の低下、利尿による血行動態の改善・電解質変化による腎虚血改善、炎症・線維化の抑制がある。腎保護・eGFR低下を抑制するために、ダパグリフロジンの早期からの使用を勧めている。

ダパグリフロジン効果は、①利尿効果 ②心不全の予後改善 ③腎機能悪化抑制であるが、心不全の各ステージごとに何が期待できるかを示された。心不全ステージ C/D では特に①②の効果が、また心不全ステージ A/B の段階でも糖尿病や慢性腎臓病の患者では①③(血糖降下効果)が期待できることから、早期からの導入の有効性が提案された。

最後に透析合併心不全例に対する自験症例の提示があった。末期腎不全透析症例については、糖尿病治療薬やCKD 治療薬としての適応は無く効果も期待できないが、心不全症例に関しては必要性を慎重に検討し判断するとの記載のみで制限が無い。慢性心不全治療効果目的に使用した透析合併心不全症例でも効果が認められたとが示された。ダパグリフロジンの更なる可能性が示された結果であった。

福井総合クリニック 佐竹 一夫