

# SGLT2 阻害薬の心保護作用とメカニズム

信州大学医学部 循環器内科学

桑原 宏一郎

## 要 約

ナトリウムグルコース共輸送体 2 (Sodium-Glucose Cotransporter-2 : SGLT2) 阻害薬は、腎臓近位尿細管に発現する SGLT2 を介した原尿からのグルコース再吸収を抑制し、血中グルコース濃度を低下させる。当初糖尿病治療薬として開発されたが、2 型糖尿病患者を対象にした心血管アウトカム試験 EMPA-REG OUTCOME 試験, CANVAS プログラム, DECLARE-TIMI58 試験において、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジンは一貫して心不全による入院リスクを低下させた。その後、左室駆出率が低下した心不全 (Heart Failure with reduced Ejection Fraction : HFrEF) 患者を対象に実施された DAPA-HF 試験および EMPEROR-Reduced 試験において、ダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンは、2 型糖尿病の有無にかかわらず心血管アウトカムを改善することが示された。現在、上記 2 つの薬剤は慢性心不全治療薬として承認され、国内外のガイドラインでクラス I に位置づけられている。これと並行して、さまざまな臨床および基礎研究を通じたメカニズム研究により、SGLT2 阻害薬の多面的な作用がその心不全発症・進展抑制、予後改善に関与することが示されている。特に重要な役割を果たしていると考えられるメカニズムは (1) 利尿作用、(2) 交感神経の調節作用、(3) 心筋エネルギー代謝改善作用、および (4) 腎保護作用であ

る。これらの複合的な作用により、心臓の負荷軽減、器質的/機能的改善が促され、臨床試験で認められたような早期からの心不全予後改善作用につながっていると考えられる。

## はじめに

わが国において心疾患は悪性新生物に次ぐ 2 番目の死因であり、心不全は心疾患の中で最も高い割合を占めている。心不全はさまざまな原因により心臓の器質的/機能的な障害が継続的に進行し (左室リモデリング、たとえば左室肥大・左室拡大・駆出率低下)、発症後は急性増悪を繰り返しながら身体機能が低下し、最終的には死に至る予後不良の臨床症候群である<sup>1)</sup>。現在、心不全は、その左室駆出率によって、駆出率が低下した心不全 (Heart Failure with reduced Ejection Fraction : HFrEF, 駆出率が 40% 未満)、駆出率が軽度低下した心不全 (Heart Failure with mildly reduced/mid-range Ejection Fraction : HFmrEF, 駆出率が 40% 以上 50% 未満)、駆出率が保持された心不全 (Heart Failure with preserved Ejection Fraction : HFpEF, 駆出率が 50% 以上) に分類される<sup>1)</sup>。

心不全は主要死因であるだけでなく、急性増悪の反復という特徴から入院を繰り返すということも患者の生活の質や医療費の観点で問題である。実際、近年わが国では心不全による入院患者が毎年 1 万人ずつ増加しているという報告も存在する<sup>2)</sup>。心不全の有病率は年齢に伴い上昇するため、平均寿命が男女ともに 80 歳を超

**Key words :** SGLT2 阻害薬, 心不全, 心筋逆リモデリング, 作用機序

える超高齢社会のわが国においては、高齢化率の上昇とともに「心不全パンデミック」のさらなる進行が危惧されている。このようなことから、発症予防、予後改善に向けた、予防法および治療法の開発は喫緊の課題である。

## I SGLT2 阻害薬の心保護作用

ナトリウムグルコース共輸送体 2 (Sodium-Glucose Cotransporter-2: SGLT2) は腎臓近位尿細管に発現し、尿原からのナトリウムとグルコースの再吸収を担っている。SGLT2 阻害薬は、尿中にグルコースを排出することによって血中グルコース濃度を低下させる作用を有し、糖尿病治療薬として開発されてきた。ところがその後、心血管疾患の既往あるいはそのリスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした複数の心血管リスク評価試験において、心臓および腎臓の保護作用が見出された。すなわち、EMPA-REG OUTCOME 試験において、エンパグリフロジンは主要複合評価項目である 3P-MACE (3-point Major Adverse Cardiovascular Events [心血管死, 非致死性脳卒中, 非致死性心筋梗塞]), 副次評価項目である心不全による入院および心血管死をプラセボと比較して有意に低下させた (それぞれのハザード比 0.86, 0.65, 0.62)<sup>3)</sup>。また CANVAS プログラム (CANVAS 試験および CANVAS-R 試験の統合解析) でも、カナグリフロジンは、3P-MACE (ハザード比 0.86), 心不全による入院 (ハザード比 0.67), および心血管死または心不全による入院 (ハザード比 0.78) を、プラセボと比較して有意に低下させた<sup>4)</sup>。さらに、DECLARE-TIMI58 試験においてダパグリフロジンは、プラセボと比較して有効性主要複合評価項目の 3P-MACE は有意に低下させなかったものの、もう一つの有効性主要複合評価項目である心血管死または心不全による入院を有意に低下させ (ハザード比 0.83), また心不全による入院も有意に低下させた (ハザード比 0.73)<sup>5)</sup>。これら心血管アウトカム試験の結果によって、SGLT2 阻害薬が薬剤クラスとして心血管保護作用をもつ可能性が示唆されるに至った。

上記の臨床試験はいずれも 2 型糖尿病患者を対象とした試験であり、心不全臨床転帰に対しては、心血管病高リスクの 2 型糖尿病患者における心不全発症・悪化の予防効果を示したという位置づけとなる。そこで次に糖尿病の有無にかかわらず心不全患者の予後を SGLT2 阻害薬が改善するかどうかに興味をもたれた。2 型糖尿病の有無を問わず HF<sub>r</sub>EF 患者を対象としたダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンの第 3 相臨床試験が実施された (それぞれ、DAPA-HF 試験, EMPEROR-Reduced 試験)。DAPA-HF 試験において、ダパグリフロジンはプラセボと比較して、主要複合評価項目の心不全による入院もしくは緊急受診、または心血管死 (ハザード比 0.74), 副次複合評価項目の心血管死または心不全による入院 (ハザード比 0.75), 心不全による入院および心血管死の総数 (ハザード比 0.75) をそれぞれ低下させた<sup>6)</sup>。EMPEROR-Reduced 試験においても、エンパグリフロジンはプラセボと比較して、主要複合評価項目である心不全による入院または心血管死を低下させ (ハザード比 0.75), 副次評価項目では心不全による入院総数を有意に減少させた (ハザード比 0.70)<sup>7)</sup>。これらの結果から 2 型糖尿病合併の有無によらない HF<sub>r</sub>EF 患者に対する SGLT2 阻害薬の予後改善効果が示され、ダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンは慢性心不全への適応を取得するに至っている。

さらに最近、HF<sub>p</sub>EF 患者と HF<sub>mr</sub>EF 患者を対象としたエンパグリフロジンの第 3 相臨床試験である EMPEROR-Preserved 試験の結果が発表された。主要複合評価項目である心不全による入院または心血管死 (ハザード比 0.79) および副次評価項目の心不全による入院総数 (ハザード比 0.73) の低下が示され<sup>8)</sup>、EMPEROR-Reduced 試験の結果と合わせると、エンパグリフロジンは左室駆出率によらず心不全予後改善作用を有することが示された。これまで大規模臨床試験において HF<sub>p</sub>EF 患者に対して予後改善作用を示した薬剤は存在せず、本結果は大きなインパクトをもって受け止められている。以

上の臨床試験の概要と結果を表 1<sup>3~10)</sup>に要約した。

SGLT2 阻害薬は当初糖尿病に対する薬剤として開発が進められ、臨床において初めて心保護効果が見出されたという経緯から、その心保護メカニズムにはいまだ不明な点が多い。心不全イベント抑制効果は血糖降下の程度とは相関しないこと<sup>11)</sup>、EMPEROR-Reduced 試験、EMPEROR-Preserved 試験および DAPA-HF 試験では 2 型糖尿病合併の有無にかかわらず心不全予後改善作用が認められていることから、この作用は血糖降下作用に基づくものではないと考えられる。また、SGLT2 阻害薬は、従来の心不全標準治療薬に上乘せすることで早期から心不全入院や心不全悪化イベントを有意に抑制し、その後長期にわたって予後改善効果を示していることから、従来の薬剤とは異なる作用機序も示唆される。さらに、SGLT2 は心臓に発現が認められておらず、心保護作用は、心臓以外の臓器を介した間接的なものであると考えられる。これらの事実を背景に、その作用メカニズムは複数の臓器が関係する複雑なものであることが推測され、様々な仮説が提唱されている。

本稿では、まず SGLT2 阻害薬で報告されている心不全予防・治療効果とそこにかかわる各種メカニズムの間をつなぐ効果として、SGLT2 阻害薬による心臓の器質的/機能的改善効果(逆リモデリング効果)についての知見を整理する。そして、早期の臨床転帰改善効果に関与すると考えられる利尿作用や交感神経の調節作用、また中長期的な予後改善に結びつく可能性のある心筋エネルギー代謝改善作用や腎保護作用について概説する (図 1)。

### 1 SGLT2 阻害薬による逆リモデリング効果

HFrEF 病態生理の基盤は、虚血性心疾患・心筋症・弁膜症などを起因とした血行力学的負荷に対する代償機転が長期化した結果、左室の容積増加と収縮力低下によって駆出が不十分になる「リモデリング」であると考えられている<sup>12,13)</sup>。心臓リモデリングの改善は、心不全患者の予後改善に重要であることが示唆されてお

り<sup>13,14)</sup>、左室駆出率の比較的短期間での改善が長期的な予後改善と関連することも示されている<sup>12)</sup>。

SGLT2 阻害薬の心不全予後改善効果に心筋逆リモデリングが関係しているかを検証する目的で、心臓の構造と機能に対する作用を主要評価項目とした試験が実施されている。EMPA-HEART CardioLink-6 試験は、2 型糖尿病と冠動脈疾患を有し左室駆出率が正常な非心不全患者を対象として実施され、エンパグリフロジンはプラセボに比して左室重量を有意に減少させた<sup>15)</sup>。また、2 型糖尿病または前糖尿病の HFrEF 患者を対象とした SUGAR-DM-HF 試験においては、エンパグリフロジンの 36 週間投与は、プラセボに比して左室収縮末期容積指数および左室拡張末期容積指数を有意に減少させた<sup>16)</sup>。さらに、非糖尿病 HFrEF 患者を対象とした EMPA-TROPISM 試験では、半年間のエンパグリフロジン投与により、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、および左室重量や左室駆出率が有意に改善した<sup>17)</sup>。ダパグリフロジンについては、2 型糖尿病かつ左室肥大を有する患者に対する DAPA-LVH 試験においてはプラセボに比して左室重量を有意に減少させたが<sup>18)</sup>、心不全と 2 型糖尿病を有する患者に対する REFORM 試験では、1 年間のダパグリフロジンの投与において、プラセボに比して左室収縮末期容積、左室拡張末期容積、および左室リモデリングに関するパラメータに有意な変化は認められなかった<sup>19)</sup>。このように個々の試験によって結果は一律ではないものの、心臓リモデリングを指標とした複数の臨床試験のメタ解析によると、SGLT2 阻害薬は、左室駆出率、左室重量、左室重量指数、左室収縮末期容積、左室収縮末期容積指数、等の器質的・機能的指標に有意な改善をもたらし、これらの効果は糖尿病の有無によらず、心不全患者、特に HFrEF 患者において有意であった<sup>20)</sup>。これらの結果から、SGLT2 阻害薬は心臓逆リモデリング作用を有する可能性があり、このことが少なくとも一部心不全の予後改善に関与しているものと考えら

表 1 SGLT2 阻害薬の主な大規模臨床試験 (1)

試験名	薬剤	概要	評価項目 (抜粋)	文献
EMPA-REG OUTCOME	エンパグリフロジン	対象：2型糖尿病患者 (18歳以上, 心血管疾患あり) 試験：心血管イベント評価 (腎臓アウトカムを含む)	主要複合評価項目： 3P-MACE HR 0.86 (95% CI 0.74~0.99) 副次評価項目： 心不全による入院 HR 0.65 (95% CI 0.50~0.85) 心血管死 HR 0.62 (95% CI 0.49~0.77) 腎複合評価項目： 顕性アルブミン尿への進展 [アルブミン・クレアチニン比>300 mg/gCr], 血清クレアチニン値の倍化 [eGFR≤45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> を伴う], 腎代替療法の開始, 腎疾患死のいずれかを有意に抑制 HR 0.61 (95% CI 0.53~0.70)	3, 9)
EMPEROR-Reduced	エンパグリフロジン	対象：左室駆出率 40%以下の慢性心不全患者 試験：心血管イベント評価 (腎臓アウトカムを含む)	主要複合評価項目： 心不全による入院または心血管死 HR 0.75 (95% CI 0.65~0.86) 副次評価項目： 心不全による入院総数 HR 0.70 (95% CI 0.58~0.85) eGFR 低下率の有意な抑制 群間差 1.73 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年 (95% CI 1.10~2.37) 慢性透析, 腎移植, eGFR の持続的減少のいずれかを有意に抑制 HR 0.50 (95% CI 0.32~0.77)	7)
EMPEROR-Preserved	エンパグリフロジン	対象：左室駆出率 40%超かつ NYHA 分類 (クラス II~IV) の慢性心不全患者 試験：心血管イベント評価 (腎臓アウトカムを含む)	主要複合評価項目： 心不全による入院または心血管死 HR 0.79 (95% CI 0.69~0.90) 副次評価項目： 心不全による入院総数 HR 0.73 (95% CI 0.61~0.88) eGFR の低下率を有意に抑制 群間差 1.36 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年 (95% CI 1.06~1.66)	8)
DECLARE-TIMI58	ダバグリフロジン	対象：2型糖尿病患者 (40歳以上, アテローム性動脈硬化を有するまたはリスクあり) 試験：心血管イベント評価 (腎臓アウトカムを含む)	有効性主要複合評価項目： 3P-MACE HR 0.93 (95% CI 0.84~1.03) 心血管死または心不全による入院 HR 0.83 (95% CI 0.73~0.95) 心不全による入院 HR 0.73 (95% CI 0.61~0.88) 副次複合評価項目： eGFR 40%以上の減少かつ<60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , 新規発症末期腎疾患, 腎/心血管死のいずれか HR 0.76 (95% CI 0.67~0.87)	5)
DAPA-HF	ダバグリフロジン	対象：左室駆出率 40%以下かつ NYHA 分類 (クラス II~IV) 試験：心血管イベント評価 (腎臓アウトカムを含む)	主要複合評価項目： 心不全による入院もしくは緊急受診, または心血管死 HR 0.74 (95% CI 0.65~0.85) 副次複合評価項目： 心血管死または心不全による入院 HR 0.75 (95% CI 0.65~0.85) 心不全による入院および心血管死の総数 HR 0.75 (95% CI 0.65~0.88) eGFR の低下率はプラセボ群と比べて有意に抑制 群間差 1.78 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年	6, 10)

HR：ハザード比, CI：信頼区間, NYHA：ニューヨーク心臓協会, eGFR：推算糸球体濾過量

表 1 SGLT2 阻害薬の主な大規模臨床試験 (2)

試験名	薬剤	概要	評価項目 (抜粋)	文献
CANVAS, CANVAS-R	カナグリフロジン	対象：2型糖尿病患者 (30歳以上でアテローム性動脈硬化の既往歴ありまたは50歳以上で2つ以上の心疾患リスク因子あり) 試験：心血管イベント評価 (腎臓アウトカムを含む)	主要複合評価項目： 3P-MACE HR 0.86 (95% CI 0.75~0.97) 副次評価項目： 心不全による入院 HR 0.67 (95% CI 0.52~0.87) 心血管死または心不全による入院 HR 0.78 (95% CI 0.67~0.91) 腎複合評価項目： eGFR の 40%以上の減少, 腎代替療法, 腎疾患死のいずれか HR 0.60 (95% CI 0.47~0.77)	4)

HR：ハザード比, CI：信頼区間, eGFR：推算糸球体濾過量

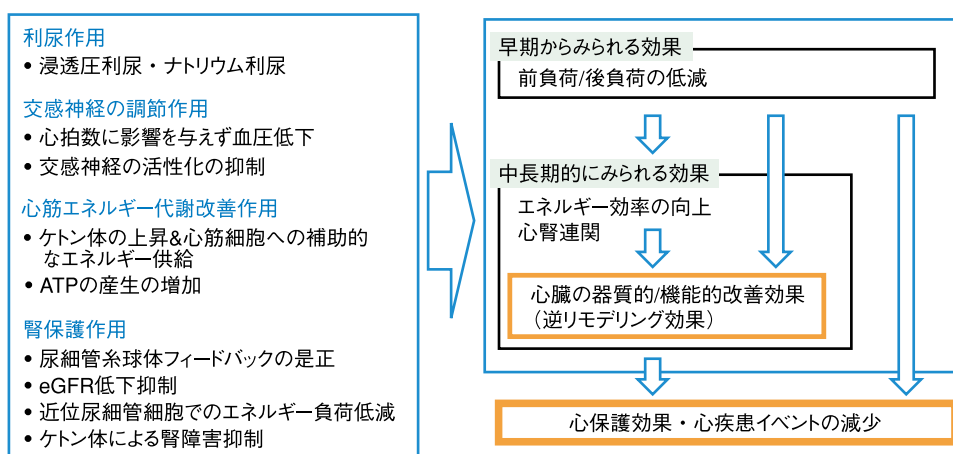


図 1 SGLT2 阻害薬による心保護効果のメカニズム

れる。

## 2 SGLT2 阻害薬の心保護作用のメカニズム

### 1) 利尿作用

上述のとおり, SGLT2 は主に腎臓近位尿細管で発現し, グルコースおよびナトリウムの再吸収に関与する。そのため, SGLT2 阻害薬は原尿中のグルコース濃度およびナトリウムイオン濃度を上昇させ, ナトリウム利尿と尿糖の浸透圧利尿による利尿作用を有する。

実際, 2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相臨床試験 (NCT00885118) においては, エンパグリフロジンの利尿効果は投与 1 日後からみられている。4 週間後に尿量は元に戻るが, その機序として腎髄質内層の尿素濃度増加による浸透圧リバランスの可能性が考えられている<sup>21)</sup>。ま

た, 心不全患者を対象とした EMBRACE-HF 試験において, エンパグリフロジンは投与 1 週間後から経時的に拡張期肺動脈圧を有意に低下させた<sup>22)</sup>。これらのことから, エンパグリフロジンによる短期的な利尿による体液量減少によって前負荷が低減し, うっ血に伴う症状を緩和することが示唆される。これは, EMPEROR-Reduced 試験や EMPEROR-Preserved 試験において, 投与開始後早期から (それぞれ 12 日<sup>23)</sup>, 18 日<sup>24)</sup>) 有意な心不全悪化の抑制効果が認められることの一因かもしれない。

ループ利尿薬など従来の利尿薬においても短期的な心不全の症状改善効果が知られている。サイアザイド系利尿薬についても, クロルタリドンは高血圧患者を対象とした臨床試験 (ALL-



HAT 試験)において、心血管疾患に対する予防作用を示し<sup>25)</sup>、インダパミドは PROGRESS 試験、ADVANCE 試験において、ACE 阻害薬ペリンドプリルとの併用により心血管リスクが低下するという報告もある<sup>26,27)</sup>。しかしながら、これらの利尿薬の心不全の長期の予後改善効果は証明されておらず、SGLT2 阻害薬の短期から長期にわたる心不全予後改善効果に利尿作用が関与しているとしても、その作用は従来のものとは質的に異なる可能性がある。

SGLT2 阻害薬の利尿作用について興味深いシミュレーションが実施されており、ループ利尿薬 (ブメタニド) による間質水分の減少は血液量の減少の 66%に過ぎないのに対して、ダバグリフロジンは血液と比べて間質の水分を 3 倍減少させると計算されている<sup>28)</sup>。もしこのシミュレーション結果が実際に起こるとすれば、SGLT2 阻害薬は利尿作用によるうっ血改善に加えて、従来の利尿薬でみられる有効循環血液量減少に伴う神経体液性因子の亢進を引き起こしにくいことが予想され、このことも心不全の予後改善に寄与している可能性がある。

## 2) 交感神経の調節作用

臨床試験結果を用いた 2 つのメタ解析により、SGLT2 阻害薬は緩やかながら有意な血圧低下作用を有することが示されており (収縮期血圧  $-3.76 \sim -2.46$  mmHg, 拡張期血圧  $-1.83 \sim -1.46$  mmHg)<sup>29,30)</sup>、この血圧低下作用による後負荷の低減も心不全の症状軽減に一部寄与している可能性がある。一般的に利尿薬による血圧低下は交感神経の活性化を伴うとされるが、SGLT2 阻害薬は血圧を低下させながらも心拍数を増加させない<sup>31)</sup> (あるいは下げる<sup>32)</sup>) ことから、交感神経の活性化が抑制されていることが示唆される。

このような SGLT2 阻害薬の降圧利尿作用があるにもかかわらず交感神経の活性化が抑制される機序に関して、いくつかの基礎研究を紹介する。糖尿病ウサギにおいてエンパグリフロジンは心臓の過剰な圧反射を正常化させ、心臓の交感神経活動を低下させた<sup>33)</sup>。また、ダバグリ

フロジンはブタ HFpEF モデルにおいて交感神経に特異的なチロシン水酸化酵素 (TH: tyrosine hydroxylase) の発現やノルエピネフリン濃度を低下させた<sup>34)</sup>。同様に、高脂肪食を与えたマウスにおいて、ダバグリフロジンは心臓および腎臓において TH 陽性細胞を減少させ、ノルアドレナリンを低下させた<sup>35)</sup>。加えて、腎臓に対するストレスを低減させることによる二次的な結果である可能性や<sup>36)</sup>、SGLT2 阻害に伴うケトン体の増加を介した作用の関与も指摘されている<sup>37)</sup>。心不全では交感神経活性化が増悪に関与することが知られており、SGLT2 阻害薬の交感神経活性化を伴わない軽度の降圧利尿作用が心保護作用に関与している可能性が考えられる。

## 3) 心筋エネルギー代謝改善作用

心筋エネルギーのおよそ 95%はミトコンドリアの酸化的リン酸化に由来し、残りは解糖系および TCA 回路に由来する<sup>38)</sup>。正常な状態においては、ミトコンドリアの酸化的リン酸化のエネルギー基質として、主に脂肪酸が利用され、次にグルコース、乳酸、そして量は少ないがケトン体、アミノ酸などが利用されている<sup>39)</sup>。不全心ではこれらの利用バランスが変化することで慢性的なエネルギー不足に陥っており、ヒト生検試料の解析により ATP 濃度が最大で 30%も低下することも報告されている<sup>40)</sup>。

SGLT2 阻害薬は、血中グルコース濃度の低下を介してインスリン濃度を低下させ、グルカゴン濃度を上昇させる。このことは、擬似的に空腹時の状態を作り出し、代償的なエネルギー源として脂肪組織から遊離脂肪酸が放出され、さらに遊離脂肪酸は肝臓においてケトン体に変換され循環血液中に放出される。実際、SGLT2 阻害薬によるケトン体上昇は多くのモデル動物において観察されており、2 型糖尿病患者および非糖尿病被験者を対象とした臨床試験においてもエンパグリフロジンの持続的な投与により、2 型糖尿病罹患の有無にかかわらず血中ケトン体濃度が有意に上昇することが報告されている<sup>41)</sup>。

ケトン体はグルコースよりも炭素 2 個あたり

のATP生産量が多く、脂肪酸よりもATP産生のための酸素消費量が少ないという特徴を有する優れたエネルギー源であり、空腹時にはグルコースに代わってエネルギー源になることで、糖新生のための過剰な骨格筋の異化を防ぐ役割もある<sup>42)</sup>。また、心臓におけるケトン体の利用は、循環血液中のケトン体濃度に比例することが知られている<sup>43,44)</sup>。これらを考え合わせると、SGLT2阻害薬により増加したケトン体が心臓の代替エネルギー源として利用されていることが考えられる。

動物実験では、エンパグリフロジンを投与したブタ心不全モデルにおいて、ケトン体（および遊離脂肪酸、分岐鎖アミノ酸）の利用が増加し、心筋のATPが増加することが報告されている<sup>45)</sup>。また、心不全モデルマウスとしても利用される *db/db* 2型糖尿病のモデルマウスの摘出心臓を用いた実験では、エンパグリフロジンはグルコースと遊離脂肪酸の利用増加を介して心臓のATP産生量を約30%増加させた<sup>46)</sup>。この報告では、エンパグリフロジンの効果にケトン体の寄与は少ないとされるものの、ケトン体(3-ヒドロキシ酪酸)を摘出心臓に直接添加すると、グルコースや脂肪酸の酸化を損なうことなく総ATP産生を増加させた<sup>46)</sup>。

SGLT2阻害薬により増加したケトン体の心機能に対する効果を、臨床で直接的に検証することは今後の課題だが、ケトン体そのものを用いた検討が実施されている。HF<sub>r</sub>EF患者に3-ヒドロキシ酪酸を点滴投与した臨床研究においては、血漿中3-ヒドロキシ酪酸の上昇に伴い、1回拍出量、心拍数、心拍出量が有意に増加し、左室駆出率も改善した<sup>47)</sup>。この試験でのケトン体は、SGLT2投与に伴う血中濃度(0.267~0.561 mmol/L<sup>41)</sup>) に対して、薬理量(0.4~3.3 mmol/L)ではあるものの、ケトン体の心機能や逆リモデリングに対する効果を示唆している。動物実験でもマウスおよびペーシング誘発心不全イヌに3-ヒドロキシ酪酸を投与すると、適応代謝応答として3-ヒドロキシ酪酸の利用が増加し、心臓のリモデリングおよび機能が改善した<sup>48)</sup>。

さらに心筋梗塞により心不全を惹起したラットモデルにおいて、ケトン体の原料(ヘキサノイル-ヘキシル-3-ヒドロキシ酪酸またはβ-ヒドロキシ酪酸-(R)-ブタンジオールモノエステル)を含む食事を与えた場合でも、心臓リモデリングや左室の機能不全を改善することが示されている<sup>49)</sup>。

以上の事実を考え合わせると、HF<sub>r</sub>EFにおいてSGLT2阻害薬によって血液中のグルコース量が減少し、擬似的な空腹状態(エネルギー欠乏)になり、高効率なエネルギーとして利用可能なケトン体の血中濃度が上昇し、心臓においてATP産生の不足を補うと同時に、逆リモデリングにも寄与している可能性が考えられる。なお、β-ヒドロキシ酪酸自体が、交感神経節に発現しているGPR41受容体を介して交感神経調節作用を有していることも指摘されている<sup>37)</sup>。一方で、HF<sub>p</sub>EFにおいてもSGLT2阻害薬によるケトン体濃度がその予後改善に関与しているかどうかなど、明らかにすべき課題もある。

#### 4) 腎保護作用

心臓と腎臓は機能的に密接に関係しており、腎機能の低下は心不全の病態を悪化させ、逆に心不全は腎機能の低下を伴う。このような関係は古くから知られており、心腎連関と呼ばれる。エンパグリフロジンは、EMPA-REG-OUTCOME試験において腎複合評価項目(顕性アルブミン尿への進展[アルブミン・クレアチニン比>300 mg/gCr]、血清クレアチニン値の倍化[eGFR≤45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>を伴う]、腎代替療法の開始、腎疾患死のいずれか)を有意に抑制した(ハザード比0.61)<sup>9)</sup>。EMPEROR-Reduced試験においても、エンパグリフロジンはプラセボに対してeGFR低下率の有意な抑制を認め(群間差1.73 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>/年)、腎複合評価項目(慢性透析、腎移植、eGFRの持続的減少のいずれか)のリスクも有意に低かった(ハザード比0.50)。HF<sub>p</sub>EF患者を対象としたEMPEROR-Preserved試験でもプラセボに比してeGFRの低下率を有意に抑制した(群間差1.36 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>/年)<sup>8)</sup>。同様に、ダバグリフロジンも

DECLARE-TIMI58 試験において腎複合評価項目 (eGFR 40%以上の減少かつ $<60$  mL/分/ $1.73$   $m^2$ , 新規発症末期腎疾患, 腎/心血管死のいずれか) をハザード比  $0.76$  で抑制し<sup>5)</sup>, DAPA-HF 試験において eGFR の低下率はプラセボ群と比べて有意に抑制されていた (群間差  $1.78$  mL/分/ $1.73$   $m^2$ /年)<sup>10)</sup>。カナグリフロジンの CANVAS プログラムでも, 腎複合評価項目 (eGFR の 40%以上の減少, 腎代替療法, 腎疾患死のいずれか) でハザード比  $0.60$  を示している<sup>4)</sup>。これらの結果は, 薬物クラスとして SGLT2 阻害薬が腎保護作用を有することを強く示唆している。

SGLT2 阻害薬による腎保護作用の分子の機序はいまだ不明な点も多いものの, いくつかの仮説が提唱されている。糸球体濾過量は, 遠位尿細管を通る原尿中の NaCl の量を尿細管起始部にあるマクラデンサが検知することによって適切なレベルに調節されている (「尿細管糸球体フィードバック」)。SGLT2 阻害薬は近位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制し, 遠位尿細管に到達するナトリウムイオンを増加させ, 尿細管糸球体フィードバックによって過剰濾過を正常化する<sup>50)</sup>。さらに近位尿細管細胞では, SGLT2 の阻害によりナトリウムイオンの再吸収が減少した結果, ナトリウムイオンを血管側に能動輸送する  $Na^+/K^+$ -ATPase による ATP 消費が減少し, 腎皮質の低酸素状態も緩和される<sup>36)</sup>。この他, 増加した血中のケトン体が, mTORC1 のシグナル伝達阻害を介して腎尿細管間質やポドサイトの障害を抑制することも動物モデルで示されている<sup>51)</sup>。

以上のように, SGLT2 阻害薬は腎機能の維持・改善を介して, 心腎連関による心不全悪化を抑制し, 心臓を保護している可能性も考えられる。

## ま と め

本稿では, SGLT2 阻害薬の心保護作用に関連して近年行われた大規模臨床試験の結果や逆リモデリング効果を紹介し, その主要メカニズムとして, 利尿作用, 交感神経の調節作用, ケト

ン体を中心とした心筋エネルギー代謝改善作用, および腎保護作用を取り上げた。HFrEF/HFmrEF/HFpEF といった病態区分や病期によってもその寄与度は変わると考えられるが, これらの作用が多面的・相乗的に働くことで心保護作用につながっていると考えられる。SGLT2 阻害薬は糖尿病の治療薬として当初承認されたが, 現在ダパグリフロジンとエンパグリフロジンは慢性心不全治療薬としても承認されており, 国内外で HFrEF における基本薬と認識されるに至っている。さらに SGLT2 阻害薬は腎保護効果を有することも明らかとなり, ダパグリフロジンは慢性腎臓病の適応を取得した。エンパグリフロジンも同疾患を対象とした第 3 相臨床試験が進行中である。近年, 心腎連関に代謝を加えた「心腎代謝連関」が注目されている。今後, SGLT2 阻害薬は心腎代謝連関に直接アプローチが可能な薬剤クラスとして臨床での使用がさらに進むと推察されることから, 本薬剤のメカニズム解明がさらに進むことを期待したい。

**【利益相反】** 本論文のメディカルライティング費用や掲載にかかわる費用は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が負担した。著者は, EP クルーズ株式会社, アストラゼネカ株式会社, 日本臨床研究フォーラム, 大塚製薬株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 武田薬品工業株式会社, 日本メドトロニック株式会社, 大正製薬株式会社, フクダ電子株式会社から研究助成を受け, アストラゼネカ株式会社, 大塚製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, 第一三共株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, バイエル薬品株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, ファイザー株式会社から講演料を受けている。また, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社からコンサルティング費用を受領し, アストラゼネカ株式会社, バイエル薬品株式会社, 第一三共株式会社のそれぞれでアドバイザー料を受けている。

## 文 献

- 1) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018.
- 2) Yasuda S, Miyamoto Y, Ogawa H. Current status of cardiovascular medicine in the aging society of



- Japan. *Circulation* 2018;138:965-7.
- 3) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
  - 4) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
  - 5) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
  - 6) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
  - 7) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal Outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
  - 8) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
  - 9) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
  - 10) Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink, HJL, Anand IS, Bohm M, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298-309.
  - 11) Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904-7.
  - 12) Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:392-406.
  - 13) Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
  - 14) Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular Remodeling in Heart Failure: Current Concepts in Clinical Significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:98-108.
  - 15) Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 Diabetes Mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019;140:1693-702.
  - 16) Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021;143:516-25.
  - 17) Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:243-55.
  - 18) Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J* 2020;41:3421-32.
  - 19) Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care* 2020;43:1356-9.
  - 20) Zhang N, Wang Y, Tse G, Korantzopoulos P, Letsas KP, Zhang Q, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2021 Nov 18; zwab173. doi: 10.1093/eurjpc/zwab173.
  - 21) Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:863-71.
  - 22) Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: Results from the EMBRACE-HF Trial. *Circulation* 2021;143:1673-86.
  - 23) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on the

- clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143:326-36.
- 24) Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021;144:1284-94.
  - 25) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
  - 26) PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24:475-84.
  - 27) Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-35.
  - 28) Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479-87.
  - 29) Mazidi M, Rezaie P, Gao H-K, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004007.
  - 30) Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005686.
  - 31) Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:632-44.
  - 32) Sano M, Chen S, Imazeki H, Ochiai H, Seino Y. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Sub-analysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig* 2018;9:638-41.
  - 33) Gueguen C, Burke SL, Barzel B, Eikelis N, Watson AMD, Jha JC, et al. Empagliflozin modulates renal sympathetic and heart rate baroreflexes in a rabbit model of diabetes. *Diabetologia* 2020;63:1424-34.
  - 34) Zhang N, Feng B, Ma X, Sun K, Xu G, Zhou Y. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:107.
  - 35) Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens* 2017;35:2059-68.
  - 36) Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol* 2018;71:471-6.
  - 37) Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:8030-5.
  - 38) Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093-129.
  - 39) Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-22.
  - 40) Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res* 2004;95:135-45.
  - 41) Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65:1190-5.
  - 42) Koutnik AP, D'Agostino DP, Egan B. Anticatabolic effects of ketone bodies in skeletal muscle. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30:227-9.
  - 43) Murashige D, Jang C, Neinast M, Edwards JJ, Cowan A, Hyman MC, et al. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart. *Science* 2020;370:364-8.
  - 44) Ho KL, Karwi QG, Wagg C, Zhang L, Vo K, Altamimi T, et al. Ketones can become the major fuel source for the heart but do not increase cardiac efficiency. *Cardiovasc Res* 2021;117:1178-87.
  - 45) Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular

- remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:1931-44.
- 46) Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: Novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC: Basic Transl Sci* 2018;3:575-87.
- 47) Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation* 2019;139: 2129-41.
- 48) Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight* 2019;4:e124079.
- 49) Yurista SR, Matsuura TR, Sillje HHW, Nijholt KT, McDaid KS, Shewale SV, et al. Ketone ester treatment improves cardiac function and reduces pathologic remodeling in preclinical models of heart failure. *Circ Heart Fail* 2021;14:e007684.
- 50) Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-97.
- 51) Tomita I, Kume S, Sugahara S, Osawa N, Yamahara K, Yasuda-Yamahara M, et al. SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition. *Cell Metab* 2020;32:404-19.

## Cardioprotective Effect of SGLT2 Inhibitors and its Mechanisms

Koichiro Kuwahara

*Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine*

Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors reduce blood glucose levels by inhibiting glucose reabsorption from primary urine via SGLT2, which is expressed in the proximal renal tubules. Although they were initially developed as a treatment for diabetes mellitus, cardiovascular outcome trials in patients with type 2 diabetes (the EMPA-REG OUTCOME trial, the CANVAS Program, and the DECLARE-TIMI58 trial) showed that SGLT2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin, respectively) reduced the risk of hospitalization after heart failure. Subsequently, the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trial in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) showed that SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin, respectively) improved cardiovascular outcomes regardless of type 2 diabetes status. Dapagliflozin and empagliflozin have been approved for the treatment of chronic heart failure; international and domestic guidelines provide a Class I recommendation. To date, various basic and clinical studies have investigated the action mechanisms and demonstrated the multifaceted effects of SGLT2 inhibitors on the suppression of heart failure and improved prognosis. The most important mechanisms underlying the action of SGLT2 inhibitors include (1) diuretic effect, (2) sympathetic regulation, (3) improved myocardial energy metabolism, and (4) renal protective effect. A combination of these effects may reduce the load on the heart and improve cardiac structure and function, leading to an improved prognosis of heart failure even from the early stage as demonstrated in the clinical studies.

<2022年3月10日 受稿>