

## 特集 SGLT2阻害薬の光と影

### I. SGLT2阻害薬の臨床効果 “光の部分”

# ⑤ 心血管イベント抑制効果～最近の話題

—EMPA-REG OUTCOME試験をどのように評価するか—

田中 敦史 *Atsushi Tanaka* (佐賀大学医学部循環器内科)

野出 孝一 *Koichi Node* (佐賀大学医学部循環器内科教授)

● **key words** SGLT2阻害薬／エンバグリフロジン／ヘモダイナミック効果／2型糖尿病／心不全

#### はじめに

2型糖尿病患者は心血管病のハイリスク群であり、それらに対する発症予防のための治療介入が必要とされる。しかし、従来の糖尿病治療薬において、糖尿病患者の心血管予後を改善することができると証明された薬剤は少なく、血糖の管理と同時に血圧や脂質など複数の代謝因子や生活習慣などに対する包括的なリスク管理が求められている。

2015年に発表されたEMPA-REG OUTCOME試験の結果が、糖尿病/循環器領域のlandscapeを大きく変化させたことは記憶に新しい。本試験で示された糖尿病患者に対する心血管アウトカムの改善効果のメカニズムについてはいまだ多くの議論がなされており、十分な解明に至っていないものの、SGLT2阻害薬がもつ新たな可能性に大きな注目が集まっている。

本稿では、EMPA-REG OUTCOMEを中心に、心不全や腎症に関するサブスタディなどの結果も元に、それらに対する評価と現在考えられている作用機序について概説したい。

#### I. SGLT2阻害薬の作用機序

SGLT2阻害薬は腎近位尿細管における主要な糖再吸収機構であるSGLT2を選択的に阻害し、インスリン非依存的に尿糖排泄を増加させる血糖低下薬としてわが国では2014年より使用が可能となった。本剤には、糖毒性の解除やインスリン抵抗性の改善に加え、体重・血圧・内臓脂肪などの複数のメタボリック因子に対する多面的効果が期待されている(図1)<sup>1)</sup>。しかしわが国では上市当初より、脱水や尿路/性器感染症のリスクに対する懸念が高まった経緯があり、安全性への懸念が有効性に対する期待を上回っている側面が一部にあった。しかし、2015年に報告されたEMPA-REG OUTCOMEを境に、臨床家や研究者の同剤に対する評価に大きな変化が生じるきっかけとなった。

#### II. 心血管アウトカム試験

2007年に報告されたロシグリタゾンの心血管リスク増大の懸念を受け<sup>2)</sup>、欧米では新規の糖尿病治療薬の承認に際して心血管系への安全性を評価するアウトカム試験が義務づけられた。その勧告以降、DPP-4阻害薬、GLP-1アナログ、SGLT2阻害薬などを中心に大規模アウトカム試験が行われている。わが国で大きなシェアを占めるDPP-4阻害