

SGLT2阻害薬の 心血管イベント抑制に対する エビデンス

野見山 崇 Takashi Nomiyama (福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科准教授)

藤村 由貴 Yuki Fujimura (福岡大学病院内分泌・糖尿病内科)

高橋 弘幸 Hiroyuki Takahashi (福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科)

柳瀬 敏彦 Toshihiko Yanase (福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授)

● key words EMPA-REG OUTCOME / 浸透圧利尿 / メホルミン / tubuloglomerular feed back / HDLコレステロール

はじめに

糖尿病治療の目標は、血糖値を低下させることのみにとどまらず、最終的には患者が生活の質を保ち、健常人と変わらない寿命を全うしていただくことにある。かつての糖尿病診療はHbA1cを低下させることのみが患者の幸福であり、糖尿病診療の必要十分条件であると考えられていた。しかし、ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁾ やADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation)²⁾ といった厳格な血糖コントロールを行った大規模臨床試験では心血管イベントを抑制できず、むしろ心血管死を増やす危険性が示唆されたことにより、血糖は“どれだけ”低下させるかではなく“どのように”低下させるかが問われる段階に進化した。それを受けて、新たに市場に現れた糖尿病薬では、心血管イベントを少なくとも悪化させないことを検証する必要性が求められ、種々の大規模臨床試験が行われている (図1)³⁾。SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は、最も新しいクラスの糖尿病薬で、原尿中の糖の再吸収を抑制し、尿糖を増やすことで血糖値を低下せるという今までにないメカニズムを介している。血糖降下作用に加えて、体重減少も期待でき

る反面、感染症や脱水、ケトosisといった副作用も危惧されてきたが、SGLT2阻害薬エンパグリフロジンを用いたEMPA-REG OUTCOME⁴⁾の結果から、にわかに脚光を浴びるようになった。本稿ではEMPA-REG OUTCOMEの内容を中心に、SGLT2阻害薬の心血管イベント抑制に関するエビデンスと今後の可能性を考察する。

I. EMPA-REG OUTCOMEを深読みする

1 エンパグリフロジンは心血管イベントを抑制した

図2に示す通り、エンパグリフロジン投与によって心血管イベントの評価項目である3ポイントMACE [major adverse cardiovascular events (心血管死, 非致死性脳卒中, 非致死性心筋梗塞)] が有意に抑制された。図2の最上段のデータだけをみると、あたかもエンパグリフロジンが3ポイントMACEに含まれるすべてのイベントを抑制したかに思えるが、実際に有意に抑制したのは心血管死のみであり、3ポイントMACEを抑制したという表現はいささか過大評価といえる。しかし、心血管死の抑制が顕著であることは明確な事実であり、過去の糖尿病薬を用いたデータには類をみない。既報の、チアゾリジン誘導体ピオグリタゾンを用いて行われたPROactive (PROspective