

I-2

特集 糖尿病と心不全 ～病態・治療・予防～

I. 病態

糖尿病細小血管障害と心不全

佐野元昭

慶應義塾大学 医学部 循環器内科

2016年、我が国の透析導入患者の原疾患の実に43.2%をdiabetic kidney disease (DKD)が占めている。SGLT2阻害薬は、DKD合併糖尿病患者にとってのbreakthroughとなる薬である。なぜならば、SGLT2阻害薬は、腎臓と心臓という2つの臓器の保護作用を有する薬だからである。しかし、腎臓の近位尿細管上皮細胞に発現しているたった1種類のトランスポーターを抑制するだけで、population health managementに大きなインパクトを与えるほどの画期的な効果を発揮すると、いったい誰が想像しただろうか。SGLT2阻害薬を用いたさまざまな臨床試験の結果は、DKDの発症・進展、さらには、DKDによって増幅される心血管疾患、心不全の発症リスクのメカニズムについての考え方にもパラダイムシフトを起こしている。

糖尿病とDKD

糖尿病患者に合併する心血管疾患の罹患率は、1990年から2010年まで順調に減少傾向を示してきた¹⁾。とりわけ、急性心筋梗塞、脳血管障害、末梢動脈疾患の罹患率は経年的に減少してきた。この現象は、この間に糖尿病の臨床に携わってきた医師であれば、誰しもが実感してきたことである。一方で、残念な結果は、末期腎不全(透析医療や腎移植)に至る確率の減少傾向が、きわめてわずか、むしろ頭打ちであったという点である。その結果、糖尿病患者の増加に伴って、diabetic kidney disease (DKD)が原因の透析患者数は増加傾向を示している。

では、2010年以降はどうなってきたのか。Steno-2 Studyの結果、微量アルブミン尿を認める2型糖尿病患者

において、集中的多因子治療が、全死亡および心血管死に対して有効であることが示された。これを受けて、禁煙、血圧130/80未満、LDL-C 100 mg/dl未満、HbA1c 7%未満へコントロールされる糖尿病患者の割合は増加してきている²⁾。にもかかわらず、2010年以降、糖尿病患者に合併する心血管疾患の罹患率は、むしろ増加傾向に転じている³⁾。糖尿病患者の高齢化、2型糖尿病患者の比率の増加、肥満など新たな問題が加わり、糖尿病患者の心血管疾患・DKD合併症予防の戦略の見直しを迫られてきている。2型糖尿病患者のDKDの合併率は、欧米でも日本でも約40%である⁴⁾。DKDの合併は、心血管疾患や心不全の発症のリスクを増加させる。

心血管疾患・DKDの発症、進展予防に対して、厳格な血糖コントロールがどのくらい治療効果を発揮できるのか?この問いに対して、DCCT/EDIC、UKPDS、Kumamoto Studyは、糖尿病の発症早期の厳格な血糖

コントロールが、心血管疾患・DKD合併症予防に有効であることを示している。ただし、厳格な血糖コントロールの効果が発揮されるには10年かかる。この予防効果は、その後10年間継続する。一方で、罹病期間が長い心血管疾患発症ハイリスクの2型糖尿病患者に対する厳格な血糖コントロールの有効性は乏しく、むしろ、有害ですらありうることがACCORD、ADVANCE、VADT試験で示されている。ACCORDでは、DKD合併例においては、標準的治療に比べて、厳格な血糖コントロール治療によって、総死亡率が31%、心血管死が41%増加している⁵⁾。一方で、DKD非合併例においては、厳格な血糖コントロール治療による死亡率の増加は観察されなかった。重篤な低血糖の発症頻度も、DKD合併糖尿病患者に厳格な血糖コントロール治療を行うことで、標準的治療に比べて、顕著に増加していた。ACCORDでは、DKDといっても69%は微量アルブミン尿レベル、eGFRが60 ml/分/1.73m²未満はわずか22%と、ほとんどの患者は軽度のDKD合併例であった。にもかかわらず、DKDの合併は、厳格な血糖コントロール治療による重篤な有害事象を有意に増加させていた。以上の大規模臨床試験の結果から、以下のように結論づけられる。発症早期でDKDやcoronary artery disease (CAD)の合併もない2型糖尿病患者には、厳格な血糖コントロールは心血管疾患やDKDの発症予防に有効である。しかし、罹病期間が長く、ひとたびDKDやCADを併発した後は、厳格な血糖コントロールによるCADの二次予防やDKDの進展予防に対するメリットは乏しく、むしろ、重篤な医原性低血糖を引き起こし、死亡を増加させるという点において有害ですらあるということになる。

一方で、SGLT2阻害薬の臓器保護効果のエビデンスはどうか。EMPA-REG OUTCOME試験では、心血管疾患の既往がある2型糖尿病患者に対してSGLT2阻害薬empagliflozinを投与すると、3 point MACEを14%減少(38%の心血管疾患関連死の減少)、心不全入院を35%減少させている⁶⁾。しかも、この効果は、治療介入

前のHbA1cの値や、治療介入後のHbA1cの低下の有無や程度には依存しない⁷⁾。つまり、この結果をみると、HbA1cを7%未満にコントロールするという従来のHbA1c重視の治療目標設定の考え方を改める必要がある。なぜなら、HbA1cを7%未満であっても、SGLT2阻害薬empagliflozinの介入で心血管イベントを減少させることは可能であるし、反対に、HbA1cが9%以上であっても、SGLT2阻害薬empagliflozinの心血管イベント抑制効果は発揮されると考えられるからである。

以上の結果から、ひとたびDKDを発症、もしくは、CADの既往がある2型糖尿病患者においては、血糖コントロールが、DKDの進展やCADの二次予防に与える効果は限定的であり、血糖のコントロールとは非依存的に腎保護、心保護効果が証明されている治療薬を積極的に導入することをまずは考える、という結論に達する。『ADA/EASD 2018 Consensus Report』は、このパラダイムシフトの概念を的確に表現している⁸⁾。

DKDに対するSGLT2阻害薬の新たなエビデンス

DKD合併糖尿病患者に対して、腎ハードエンドポイント、すなわち、末期腎不全への進行、血清Creの2倍化、腎疾患による死亡、心血管死のいずれかの発生を抑制する効果がある薬は、レニン・アンジオテンシン系(RAS)の阻害薬である^{9,10)}。そのエビデンスは、実に20年ほど前に出されたものであり、その後、長らく新しい作用機序の治療薬は登場してこなかった。CREDESCENCE試験は、DKD合併2型糖尿病患者を対象としてSGLT2阻害薬canagliflozinの腎アウトカムに対する治療効果を検証した臨床試験で、30 ≤ eGFR < 90 ml/分/1.73m²で300 < 尿中アルブミン/クレアチニン比 ≤ 5,000 mg/gCrの2型糖尿病患者を対象となっている¹¹⁾。CREDESCENCE試験に参加した糖尿病患者は平均年齢63歳、平均のeGFRは