

## 高齢者慢性心不全 (HFrEF) に対する ダパグリフロジン 10mg 投与の臨床的 効果について

なが み はる ひこ 1) 田 ばら ひで き 1) さい とう ゆう へい 2)  
長 見 晴 彦 1) 田 原 英 樹 1) 齋 藤 雄 平 2)  
せ しも たつ ゆき 1) さ とう ひろし 1) こ だま わたる 1)  
瀬 下 達 之 1) 佐 藤 博 1) 児 玉 渉 1)  
あら がき まさ とし 1) ひろ せ まさ ひろ 1)  
新 垣 昌 利 1) 廣 瀬 昌 博 1)

キーワード：高齢者慢性心不全(HFrEF)，DAPA，心筋エネルギー代謝

### 要 旨

高齢者心不全患者は潜在的腎機能低下による投与薬剤の血中濃度上昇により副作用が出やすい特徴があり、治療薬もこれまで様々な薬剤が使用されてきたが2019年糖尿病合併の有無とは無関係に SGLT2 阻害薬の一つであるダパグリフロジン10mg（以下 DAPA）が左室機能の低下した慢性心不全患者（HFrEF）の心不全イベントを抑制する事が国際レベルの大規模ランダム化比較試験（RCT）：DAPA-HF 試験<sup>1)</sup>により初めて証明され、糖尿病と独立して DAPA が HFrEF 患者の心不全悪化及び心血管死イベントを抑制し心不全治療への新たな選択薬となり得た。今回、当院で経験した HFrEF 症例 5 例の臨床的検討を行うとともに、特に DAPA が極めて有効であった症例報告も含め文献的考察を加えて報告する。

### はじめに

著者は 2 型糖尿病を合併する高齢者心不全患者に対しダパグリフロジン 5 mg の投与時に心不全の指標である血中 BNP 値が経時的に低下していく事象を過去に報告し<sup>2-3)</sup>、ダパグリフロジンが心機能に対して何らかのベネフィットを有している

事を報告した。SGLT2 阻害薬は腎近位尿細管に発現する SGLT2 を介し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である EMPA-REG OUTCOME 試験、CANVAS 試験、DECLARE-TIMI58 試験においては SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジンそれぞれが一貫して心不全による入院リスクを低下させたと報じている<sup>4-6)</sup>。本稿では当院で経験した HFrEF 5 症例に対する

Haruhiko NAGAMI, et al.

1) 出雲徳洲会病院 総合診療科

2) 出雲徳洲会病院 心臓血管外科

連絡先：〒699-0631 島根県出雲市斐川町直江3964-1

出雲徳洲会病院 総合診療科

表 1：症例の詳細、検査結果などを示す

項目	平均±SD
年齢(歳)	75.4±3.4
性別(男/女)	3/2
体重(kg)	54.8±7.2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.5±2.41
併存疾患	高血圧症(n=4) 虚血性心疾患(n=2) 貧血(n=3) 慢性閉塞性肺疾患(n=2) 高脂血症(n=4) 慢性腎臓病(n=3)
収縮期血圧 / 拡張期血圧(mmHg)	143.3±3.0/72.9±1.4
空腹時血糖値(mg/dl)	115.7±3.1
e-GFR(ml/min/mm <sup>2</sup> )	46.6±3.4

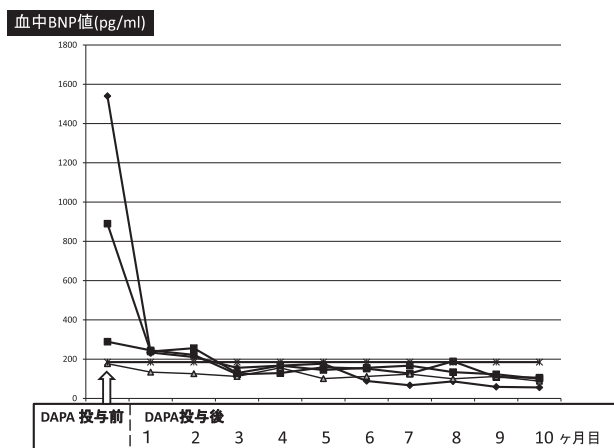


図 1：DAPA 投与後の血中 BNP 値の変動

DAPA 投与の臨床的効果の報告と DAPA 投与の有効症例の詳細について文献的考察を加えて報告する。

### 対象と方法

当院入院中の心不全患者において心臓超音波検査（UCG）にて左室収縮率（EF）が40%以下の慢性心不全（HFrEF）症例 5 例を対象とした。症例の詳細は表 1 に示す。年齢は平均75.4歳、e-GFR は平均46.6ml/min/mm<sup>2</sup> であり、また併存疾患は表 1 に示す如くであり、いずれも非 2 型糖尿病患者であり、5 例に対して心不全の治療目的に DAPA を投与し、投与前、投与後から 1 ヶ月ごとに血中 BNP 値を測定して心機能の推移と心不全の臨床症状を観察した。同様に入院時及び退院後 3 ヶ月ごとに UCG を行い EF の推移を測定した。また DAPA 投与期間中の有害事象についても観察した。

### 結 果

HFrEF 5 症例の DAPA 投与後10ヶ月までの経時的血中 BNP 値は高度低下例が 2 症例、中等度低下症例が 2 症例、変化を認めなかった症例が 1

例であった（図 1）。また UCG において 2 症例は退院後 6 ヶ月にて EF は 8 %以上改善し、他の 2 症例退院後 6 ヶ月目に 5 ~ 7 %程度改善、1 症例は退院後 1 年経過しても 0.8%の改善のみであった。なお DAPA 投与期間において脱水、尿路感染症などの高齢者に多く認められる有害事象は 5 例とも認めなかった。以下に症例を提示する。

症例：73歳，男性 身長：155.0cm，体重：32.1 kg，BMI 13.4

既往歴：冠動脈硬化症，下肢動脈硬化性閉塞症にて左下腿切断，慢性閉塞性肺疾患，鉄欠乏性貧血  
生活歴：喫煙歴：40本/日 40年間，飲酒歴 機会飲酒

現病歴：冠動脈硬化症や肺気腫のために心不全を繰り返し発症し総合病院に入退院を繰り返していた。当院受診日の早朝に自宅で呼吸困難を訴え当院へ救急搬送となった。

救急搬送時所見：

GCS：E3 V5 M4，体温：36.3℃，血圧：78/46 mmHg，脈拍：126回/分，整，呼吸数：32回/分，SpO<sub>2</sub> 89%（酸素10L/min 投与下），汎収縮期性心雑音を認め（Levine III 度），呼吸音は左右ともに非常に弱く，wheeze を認めた。両側下腿に中

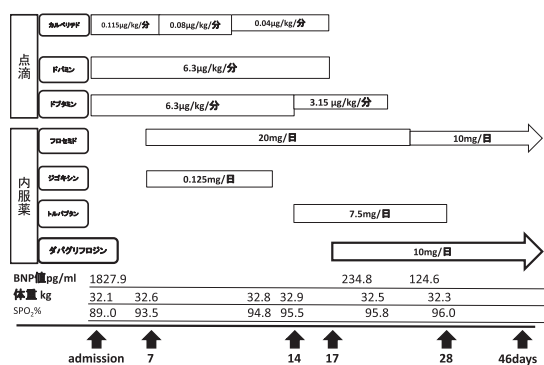


図2：入院後から退院日までの治療経過及び検査値、体重の変化

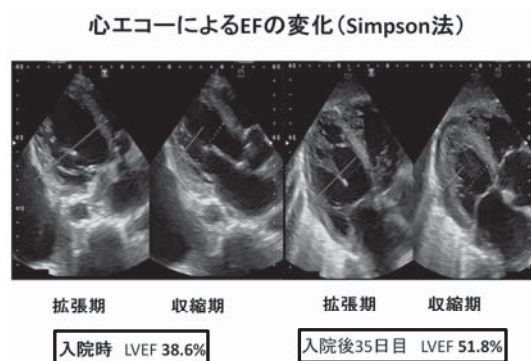


図3：心臓超音波検査における左室収縮能 (EF:%) の変化

等度浮腫があり、末梢循環不全にともなう四肢冷感、末梢性チアノーゼも認められた。入院時検査所見では低蛋白血症、高度貧血、腎機能障害を認め BNP は1827.9pg/ml と異常高値を示した。

緊急入院後治療

入院後の心エコー検査 (UCG) では左室駆出率 (EF) は38.6%と左室収縮能の著明な低下を認め、両側胸水貯留のため呼吸状態が悪く直ちに両側胸水ドレナージを行い、その後カルベリチド、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩の持続点滴を開始した。入院後3日目には呼吸苦は軽快し呼吸数も24回/分と改善した。入院後7日目よりフロセミド20mg、ハーフジゴキシン0.125mgの経口投与を開始し、その後血圧、呼吸状態、心不全状態が徐々に改善してきたため入院後2週間目より図2に示すようにトルバプタン7.5mg、フロセミド10mgに加えて新規にDAPA内服を開始し、最終的にDAPAを中心とした内服加療により心不全のコントロールは可能であった。治療開始後1ヶ月目の心エコーではEFは52.6%と改善したため(図3)入院後46日目に在宅生活に復帰した。その後約1年8ヶ月目の外来受診時にEFを測定しているが(48~51%)程度であり、胸部CTに

おいても胸水は殆ど消失していた(図4)。一方、心不全の指標である血中BNP値は入院後21日目に234.8pg/ml、入院後40日目に124.6pg/ml、退院後4ヶ月目にはそれぞれ78.6pg/mlと軽快し以後も改善した状態が持続した。なお本症例の詳細は他誌に報告した<sup>7)</sup>。この他の4症例についてUCGにてEFを3ヶ月毎に18ヶ月まで計測したが、図5に示す様にEFが改善した症例は3例であった一方(増加率:平均8.8%)、1症例で改善は認めなかった(増加率:0.6%)。この事はDAPAを中心とした治療によっても心不全症状が軽快しない症例もあり、HF<sub>r</sub>EF症例の全てにDAPAの効果があるとは言い難い。また5例とも全経過を通じてDAPA投与による尿中ケトン体の上昇、尿路感染、脱水症などの副作用は認めなかった。

4. 考 察

SGLT2阻害薬の心保護作用についてはEMPA-REG OUTCOME試験<sup>4)</sup>があり、エンパグリフロジンが主要複合評価項目である3P-MA CE (3-point Major Adverse Cardiovascular Events [心血管死、非致死性脳卒中、非致死性

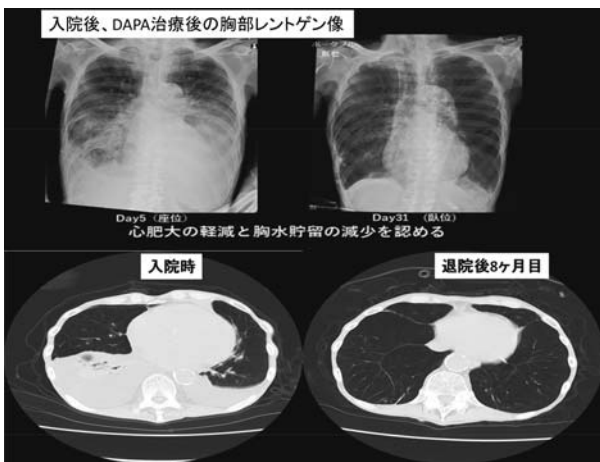


図4：入院時の胸部レントゲン像及び胸部CT像（左段）  
DAPA治療後の胸部レントゲン像及び胸部CT像（右段）

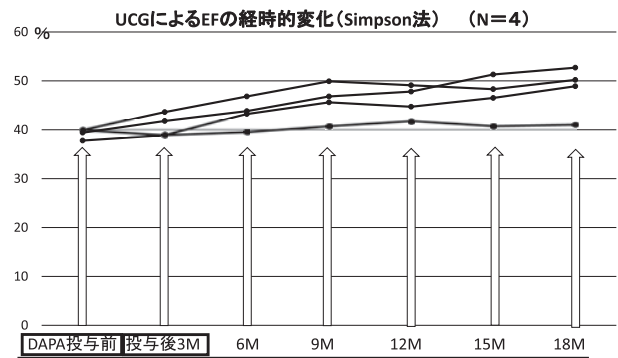


図5：DAPA投与前、投与後18MまでのEF (%)の経時的推移を示す

心筋梗塞]), 副次評価項目である心不全による入院, 心血管死を有意に低下させたとの報告があり, CANVAS試験<sup>5)</sup>でもカナグリフロジンにより3P-MACE, 心不全による入院や心血管死, 心不全による入院が有意に低下したと報告され, DECLARE-TIMI 58試験<sup>6)</sup>においてもダパグリフロジンにより心血管死または心不全による入院が減少したとされている。これらの臨床試験は全て2型糖尿病患者が対象であり, 心血管病の高リスク群である2型糖尿病患者に対しSGLT2阻害薬が心不全発症や悪化予防の点において有効であった事を示唆するものである。

一方, 2型糖尿病の有無を問わずHFrEF患者を対象としたDAPAおよびエンパグリフロジンの第3相臨床試験(それぞれDAPA-HF試験<sup>7)</sup>, EMPEROR-Reduced試験<sup>8)</sup>)が報告され, DAPAやエンパグリフロジンが非2型糖尿病患者の心血管アウトカムをも改善する点が報告された。特にDAPA-HF試験ではDAPAが心不全による入院, 緊急受診や心血管死を低下させ, HFrEF患者へのDAPA投与の有効性が強調さ

れている。

DAPAの心保護作用機序は2型糖尿病の合併の有無に関わらず心不全予後改善作用を認める事から, 血糖降下作用によるものでなく, またSGLT2自体は心臓に未発現であり, その心保護作用は心臓以外の臓器を介する間接的作用と推測される。一方ではDAPAの心保護作用機序は心臓への直接的な作用が有力とも言われている<sup>9)</sup>。DAPAも含めたSGLT2阻害薬には1)線維芽細胞の浸潤抑制作用, 2)細胞外マトリックス減少作用, 3)心繊維化抑制効果, 4)左室肥大合併2型糖尿病患者の左室重量の減少作用が報告されている。この他に心筋リモデリング面より有効とする報告もある(DAPA-LVH試験)<sup>10)</sup>。他方, 心筋エネルギー代謝面から不全心では脂肪酸, グルコース, 乳酸, ケトン体, アミノ酸の利用バランス変化により慢性的なエネルギー不足状態の結果, 心筋内ATP濃度は30%程度低下するとされるがブタ心不全モデルではエンパグリフロジン投与後に心筋内ATP濃度が上昇し心機能が改善したと報告されている<sup>11)</sup>。従ってエネルギー代謝面ではDAPA投与によるケトン体の血中濃度上昇により, 心筋内ATP濃度上昇が惹起され心機能改善が得られたと推測される。この他に腎臓を

介した浸透圧利尿作用, 腎阻血解除による交感神経の活性化抑制作用, 血行力学的に TGF (尿細管糸球体フィードバック機構) を介した糸球体濾過機能の正常化, 血管内皮機能改善機能, 動脈硬化改善機能なども DAPA の心不全改善作用の一因と考える。

高齢化社会においてサルコペニアを合併した難治性心不全症例を経験する事も多いが, 有害事象に注意しながら DAPA を慎重に投与する意義はあると考える。

利益相反 なし

## 文 献

- 1) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: DAPA-HF trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019, 381: 1995-2008
- 2) 長見晴彦: 高齢者 2 型糖尿病患者におけるダパフロジン投与の臨床的研究—その安全性, 副作用も含めて—*医学と薬学*. 2015;72:731-745
- 3) 長見晴彦, 田原英樹, 瀬下達之ほか, 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬投与の臨床的効果についての検討—特に心・腎の効果について—他: *日本病院総合診療学会誌*. 2020;15:473-480
- 4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128
- 5) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657
- 6) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al: DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019, 380: 347-357
- 7) 長見晴彦, 瀬下達之, 佐藤博ほか, ダパグリフロジン 10ml 投与が極めて有効であった再発性難治性慢性心不全の急性増悪の 1 例: *日本病院総合診療医学会*. 2023;19:184-189
- 8) Packer M, Anker SD, Butler J, et al: Cardiovascular and renal Outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020, 383:1413-1424
- 9) Verma S, Rawat S, Ho KL, 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;3:575-587
- 10) Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al: 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: 3421-3432
- 11) Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al: Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:243-255