トピックス ▶▶▶▶▶▶▶▶▶▶ II. 生活習慣病治療による心血管病予防（循環器）

生活習慣病治療による
心血管病予防（循環器）

要 旨

心血管イベント抑制効果を有する最近話題の代謝内分泌疾患治療薬として、糖尿病治療薬のインクレチン関連薬やSGLT2（sodium glucose cotransporter 2）阻害薬、高コレステロール血症治療薬のPCSK9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9）阻害薬がある。さらに、今後のエビデンスの蓄積や臨床応用を期待されているものとして、高中性脂肪治療薬である選択的PPAR α （peroxisome proliferator-activated receptor α ）阻害薬のペマフィブラートや抗炎症効果を期待できる選択的IL-1 β （interleukin-1 β ）阻害薬のカナキヌマブ等がある。

〔日内会誌 108：673～680，2019〕

Key words インクレチン関連薬，SGLT2阻害薬，PCSK9阻害薬，SPPARM α ，カナキヌマブ諸岡 俊文¹⁾ 野出 孝一²⁾

はじめに

心血管病の危険因子が集積した状態をメタボリックシンドロームと呼び、なかでも高血圧症、脂質異常症ならびに糖尿病の三大因子は厳格な管理を要し、これらのリスク因子に関しては、ガイドラインによる管理目標値が明確に示されている。しかし、実地医療において、この管理目標値になかなか到達できない症例に遭遇することは少なくない。本稿では、糖尿病と高脂血症に代表される代謝内分泌異常症における心血管イベント抑制を考慮した治療法の選択について、循環器内科医の立場から、そのエビデンスを踏まえて説明する。さらに、我々が提唱している「血管不全」という概念は、血管内皮

機能、血管平滑筋機能ならびに血管代謝機能の低下を意味しており、心血管イベント発生の要因・予防・治療を考えるうえで非常に大切なことである。この血管不全を評価するにあたり、耐糖能異常や脂質異常症の存在は最も考慮すべき因子であるが、血管炎症の存在も重要であることがわかっている。最近、この炎症を抑制するための介入研究が進んできており、選択的IL-1 β （interleukin-1 β ）阻害薬の話題も含めて紹介する。

1. HbA1c管理基準

「糖尿病治療ガイド2018—2019」¹⁾（日本糖尿病学会，2018年）における、有害事象の発症予

¹⁾社会医療法人謙仁会山元記念病院循環器内科，²⁾佐賀大学循環器内科

Multidisciplinary Aspect of Metabo-endocrine Disorders. Topics：II. Prevention of cardiac-events by treatments of lifestyle diseases.

Toshifumi Morooka¹⁾ and Koichi Noe²⁾：¹⁾Cardiovascular Internal Medicine, Social Medical Corporation Kenjinkai Yamamoto Memorial Hospital, Japan and ²⁾Department of Cardio-vascular Internal Medicine, Saga University, Japan.

II. 生活習慣病治療による心血管病予防（循環器）

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}		カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
		①認知機能正常 かつ ②ADL自立	①軽度認知障害～ 軽度認知症 または ②手段的ADL低下、 基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や 機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

65歳未満の若年者の場合、合併症予防のための目標として7.0%未満、血糖正常化を目指す際は6.0%未満を目標とする。65歳以上の患者では、個人の健康状態によりカテゴリーを分け、重症低血糖を引き起こす恐れのある薬剤の使用の有無により、管理基準を分けている。

防を考慮したHbA1c管理目標値を図1に示す。このように、カテゴリーIに属する患者のHbA1c目標は7.0%未満と定められた。一方で、複合リスク因子を有する65歳未満のHbA1c管理目標は、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) の結果²⁾から、喫煙等の因子で調整後であれば、6.2%未満を目標にする強化療法群の方が主要心血管イベント発生率を有意に24%低下させた。従って、高齢者は低血糖発作を予防した質的管理を、若年者は量的にHbA1cをしっかりと下げる管理をしていくことが

望まれる。特に、インクレチン関連薬とSGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は、低血糖及び体重増加を誘発しにくいと、主要心血管イベント抑制を示したエビデンスが存在し、質的血糖管理に大きく貢献できると思われる。

1) DPP-4阻害薬

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬による
心血管イベント抑制を調査したサキサグリプチ
ン（オングリザ®）を用いたSAVOR-TIMI
(Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes
Recorded in Patients with Diabetes Melli-

tus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) 53, アログリプチン (ネシーナ®) を用いたEXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) ならびにシタグリプチン (ジャヌビア®, グラクティブ®) を用いたTECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) の3試験において, プラセボと比較して心血管イベントを増加させないことが確認されているが, 優越性は認められなかった. 最近, 結果報告されたCARMELINA (Cardiovascular Safety and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin) 試験³⁾においては, eGFR (estimated glomerular filtration rate) 60 ml/分/1.73 m²未満を6割以上含む心血管イベントハイリスクグループに対するリナグリプチン (トラゼンタ®) の投与は, 主要心血管イベントをプラセボと比較して増加させないことが証明された. やはり, プラセボに対する優越性は証明できなかったが, 一部で懸念された心不全リスクや腎アウトカムのリスク増大に関しては, 非劣性が証明された. HbA1cの低下に関しては, プラセボよりも重篤な低血糖発作を増加させることなく, 良好であり, さらなる血糖降下薬の追加やアルブミン尿の進行に関しては, 有意に少なかった. 以上より, 糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬の使用に関して, 心血管イベントを増加させることなく, 安全に使用できると言える.

2) GLP-1 (glucagon-like peptide-1)

受容体作動薬

リラグルチド (ビクトーザ®) を用いたLEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 試験⁴⁾において, リラグルチド群は, 標準糖尿病治療群と比較し, 複合心血管イベントにおいて有意な17%のリスクリダクションがみられた. さ

に, 週1回の皮下注射製剤で開発されたセマグルチド (オゼンピック®: 日本では薬価未収載) を使用したSUSTAIN6 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes-6) 試験において, セマグルチド群は, プラセボ群と比較して有意な26%の主要心血管イベントのリスクリダクションがみられた. また, ベースラインからの体重変化率が-4.88 kgであり, プラセボ群より有意な体重減少を示しており, これが代謝系に好影響を与え, 心血管イベント抑制効果の一因となった可能性がある.

3) SGLT2阻害薬

心血管病の既往のある2型糖尿病患者に対しエンパグリフロジン (ジャディアンス®) を用いたEMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) 試験⁵⁾において, エンパグリフロジン群は, 標準的治療群と比較し, 心血管死の有意な38%のリスクリダクションがみられた. また, サブ解析においては, 心不全による入院の有意な35%のリスクリダクションがみられ, 腎症の発症・悪化率も38%減少した (図2). また, ダパグリフロジン (フォシーガ®) は, DECLARE-TIMI58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) 試験⁶⁾において, 心不全による入院または心血管死の複合評価項目において, 標準治療群と比較し, 有意な17%のリスクリダクションがみられた. EMPA-REG OUTCOME試験が二次予防評価であったのに対し, この試験では, 登録患者の6割以上が心血管病に既往のない患者であり, SGLT2阻害薬は心血管イベントの一次予防でも有用性を示せたと言える. これらの臨床試験結果から, SGLT2阻害薬は, 心血管イベントの抑制のみならず, 心不全リスクの軽減にも貢献できると言え, 「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)」(日本循環器学会・

Primary Outcome

Empagliflozin	4,687	4,580	4,455	4,328	3,851	2,821	2,359	1,534	370
Placebo	2,333	2,256	2,194	2,112	1,875	1,380	1,161	741	166

Hospitalization for Heart Failure

Empagliflozin	4,687	4,614	4,523	4,427	3,988	2,950	2,487	1,634	395
Placebo	2,333	2,271	2,226	2,173	1,932	1,424	1,202	775	168

図2 エンパグリフロジンによる心血管イベント及び心不全抑制 (文献5より転載)

心血管イベントのリスクが高く、且つ標準治療を受けている2型糖尿病患者において、追跡期間中の一次エンドポイント（心血管死・心筋梗塞・脳卒中）の発症率は、プラセボ群（282/2,333例 [12.1%]）よりもempagliflozin群（490/4,687例 [10.5%]）の方が有意に低かった（ハザード比 [HR] 0.86, 95%信頼区間 [CI] 0.74~0.99, 非劣性の $P<0.001$, 優越性の $P=0.04$ ）。また、心不全による入院率も低かった（4.1%, 2.7%, HR 0.65, 95%CI 0.50~0.85, $P=0.002$ ）。

他, 2018年) のclass IIa, エビデンスレベルAを獲得した。また, HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction, LVEFの保たれた心不全) の患者に対しても有効性を示せる可能性が高く, 今後到来が予想される心不全パンデミックに対して非常に有望な薬剤と言える。

2. 脂質異常症における動脈硬化予防管理基準

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」(日本動脈硬化化学会)が2017年に改訂⁷⁾され、冠動脈疾患の発症をアウトカムとした「吹田研究」⁸⁾(1989~1994年)に基づく絶対リスクの算出が導入され、一次予防においては、リスク管理区分により管理目標値が設定された。特に二次予防においては、LDL (low density lipoprotein) コレステロールを100 mg/dl未満に下げることがを目標とするが、家族性高コレステロール血症や急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) の患者、糖尿病に複数の危険因子や末梢動脈病変等を有する場合は、管理目標値をより厳格な70 mg/dl未満に設定するよう提唱された(図

3). これまでストロングスタチンとエゼチミブの併用等を駆使しても、70 mg/dl未満へのLDLコレステロール低下はなかなか達成できないことがしばしばであり、筋肉痛や横紋筋融解症の懸念等から、スタチンの忍容性は不十分であった。そこで登場してきたのがPCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 阻害薬であり、これはLDLレセプターとPCSK9の結合を阻止することで、LDLレセプターのリソソームへの取り込みと分解を抑制し、肝細胞表面上のLDLレセプター数の減少を防ぐことで、血中のLDLコレステロール濃度を下げることができると考えられている。現在、エボロクマブ（レパシーサ®）とアリロクマブ（プラルエンツ®）が使用可能である。

1) PCSK9阻害薬

エボロクマブ（レパサー[®]）を用いたFOURIER（Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk）試験⁹⁾においては、プラセボと比較し、主要心血管イベントを20%有意に減少させた。この試験において、LDLコレステロール値は、ベース

図3 冠動脈疾患予防からみたLDLコレステロール管理目標 (文献7より転載)

冠動脈疾患の既往のある患者は、二次予防のため、LDLコレステロールの目標値は100 mg/dl未満と設定されており、さらに、家族性高コレステロール血症や急性冠症候群の患者、重複リスク因子保有の糖尿病患者においては、70 mg/dl未満というさらに低い目標値が設定されている。

ラインで92 mg/dlから48週目で30 mg/dlまで低下し、有害事象を増加させなかった。また、アリロクマブ (プラルエント®) を用いたODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) 試験¹⁰⁾では、ACS発症1年以内の患者で、最大用量のスタ

チン併用下でLDLコレステロール100 mg/dl未満を達成できないハイリスク患者をプラセボと比較した結果、主要複合心血管イベントリスクを有意に15%低下させ、全死亡率も15%低下させた。

Primary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo

図4 動脈硬化性疾患に対するカナキヌマブの抗炎症効果と心血管イベント抑制 (文献11より転載)

心筋梗塞の既往のある患者で、高感度CRP値が0.2 mg/dl以上ある患者に対し、選択的IL-1 β 阻害薬の投与を行ったところ、150 mg投与群で基礎値より37%低下した。また、プライマリ・エンドポイント（非致死性心筋梗塞及び脳卒中、心血管死）を15%有意に低下させた。

のコレステロール値は有意な低下効果はなく、CRP値と同様にIL-6値も低下したという結果より、カナキヌマブは、炎症の抑制効果を介して主要心血管イベントを抑制したと言え、今後、さらなる追加試験により、臨床応用への期待が高まっている。

おわりに

厚生労働省の統計によると、メタボリックシンドロームの該当者または予備群は40～74歳の男性で2人に1人、女性で5人に1人の約2,000万人近く存在すると推定されており、その半数

の1,000万人は糖尿病罹患率との推計が出ている。今後、ますます社会の高齢化が進み、介護者不足や医療資源の限界等が叫ばれているなか、健康寿命の延伸を図るためには、脳・心血管疾患及びそのリスク関連疾患の適切な予防と治療をどのように実現していくかがキーとなっている。現在、臓器別死因における循環器疾患はわずかに頭打ちではあるが、心不全死はむしろ著しく増加してきており、心不全要因としての虚血性心疾患、心房細動に対しては、より早期の治療介入が必要である。従って、血管不全のリスク段階で介入することが重要ということであり、耐糖能異常、脂質異常症ならびに肥満

の是正が必要ということである。本稿で紹介した薬剤は、心血管イベント抑制のための有望なエビデンスを持っているため、各疾患でのガイドラインの改訂と共に、最適な薬物治療方針の策定が幅広く進んでいくことに期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：野出孝一；講演料（アステラス製薬，アストラゼネカ，MSD，小野薬品工業，サノフィ，第一三共，武田薬品工業，田辺三菱製薬，帝人ファーマ，日本イーライリリー，日本ベーリンガーインゲルハイム，バイエル薬品），研究費・助成金（旭化成，アステラス製薬，田辺三菱製薬，帝人ファーマ，日本ベーリンガーインゲルハイム），寄附金（アステラス製薬，アストラゼネカ，第一三共，武田薬品工業，ノバルティス ファーマ，プリストル・マイヤーズスクイブ）

文献

- 1) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂，2018, 23, 103.
- 2) Ueki K, et al : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5 : 951-964, 2017.
- 3) Rosenstock J, et al : Effect of linagliptin vs placebo on major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk : The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018. Published online November 9, 2018.
- 4) Marso SP, et al : Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375 : 311-322, 2016.
- 5) Zinman B, et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373 : 2117-2128, 2015.
- 6) Wiviott SD, et al : Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018. doi : 10.1056/NEJMoa1812389.
- 7) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 2017, 26.
- 8) Nishimura K, et al : Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score : the suita study. *J Atheroscler Thromb* 21 : 784-798, 2014.
- 9) Marc S, et al : Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376 : 1713-1722, 2017.
- 10) Schwartz GG, et al : Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes : Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *Am Heart J* 168 : 682-689, 2014.
- 11) Ridker PM, et al : Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 377 : 1119-1131, 2017.