



糖尿病患者における心機能の分析、 およびルセオグリフロジン投与が 心機能に及ぼす影響

徳竹英一¹⁾／佐藤直樹²⁾／近藤一彦³⁾／増淵裕一⁴⁾

● 抄録

大規模臨床試験では、SGLT2 阻害薬は糖尿病患者の心血管疾患の発症を予防して生命予後を改善することが示されている。一方、有益な効果の根底にある機序についてはまだ十分に解明されていない。そこで、まず、2 型糖尿病患者 (T2DM) と非糖尿病患者 (Non-DM) における心機能の比較検討を行った。139 例に心臓超音波検査を実施し、左室駆出率、左室心筋重量係数、左房容積係数、 $e' \cdot E/e'$ を計測した。その結果、各指標の非糖尿病患者 150 例との比較において T2DM では左室肥大の増大および左室拡張機能の低下を認めた。さらに、SGLT2 阻害薬による心機能への効果を検証するために、ルセオグリフロジンを投与し、74 例について、投与前と投与後 24 週において各指標を比較した。その結果、投与後に血糖値の低下、体重減少、血圧および脈拍の低下を示し、左室収縮・拡張能の改善を認めた。

SGLT2 阻害薬の心機能改善機序として、ナトリウム利尿による前負荷の軽減、血圧低下に伴う後負荷の軽減、心腎連関の改善、交感神経活性の抑制など血行動態への作用が総合的に寄与し、心臓・腎臓・血管などに対する多面的効果によると考えられる。今回、ルセオグリフロジンの投与により左室拡張機能の改善が認められたことから、同薬剤が糖尿病を主因とした心機能障害の改善に有効である可能性が示された。これらの知見より心不全もしくは心不全高リスクを有する糖尿病患者では SGLT2 阻害薬により心機能が改善される可能性が示唆された。

Key words : 2 型糖尿病, 左室機能, 心不全, 心腎連関, SGLT2 阻害薬

はじめに

糖尿病治療の目標は、合併症の発症・進展を阻止し、健康な人と変わらない寿命の確保であるが¹⁾、糖尿病患者での心血管イベント発症リスクは心筋梗塞既往者と同等であることが示されており²⁾、糖尿病の前段階の耐糖能障害の段階から、大血管障害や拡張不全を含む心不全の合併率が高いことが報告されている。心不全患者の糖尿病の有病率は 20 ~ 30 % と報告されており、一般の有病率 4 ~ 6% より明らかに高率である³⁾。さらに、糖尿病での心不全の

合併頻度について検討した Framingham 研究では、非糖尿病患者と比較して男性で 2.4 倍、女性で 5.1 倍と、女性においてより高リスクであることが示されている⁴⁾。このように、糖尿病患者において心不全は生命予後を規定する主要因子であることが示されており、その診療においては心不全発症の可能性を見据えて治療を行うことが重要とされている⁵⁾。

近年、SGLT2 阻害薬の心血管アウトカムに関する大規模臨床試験の結果が次々に発表されており、同薬剤の投与は心不全や大血管疾患の発症を大きく抑制し、生命予後までも改善するとされている^{6)~10)}。しかし、こうした SGLT2 阻害薬の有益な効果の根底にある詳細な機序についてはまだ十分に解明されていない。そこで、糖尿病患者に心臓超音波検査を実施してルセオグリフロジンの投与が心機

1) 徳竹医院

2) かわぐち心臓呼吸器病院

3) こんどう内科

4) 増淵ファミリークリニック

能に及ぼす影響について検討を行い、今回の結果を踏まえてSGLT2阻害薬が心不全に対して予防効果を発揮する機序について考察した。

対象と方法

対象症例は、令和元年(2019年)11月1日から令和2年(2020年)12月30日までに徳竹医院を受診した2型糖尿病患者(以下、T2DM)のうち、経胸壁心臓超音波検査(UCG)を実施した139例について解析を行う前向き研究とした。139例のうち男性は77名、女性は62名であった。また、同様にUCGを実施した非糖尿病患者(以下、Non-DM; 高血圧120例および脂質異常症30例の合計150例)を、対照群とした。両群ともに心房細動患者および重症弁膜症患者は対象から除外した。

UCGはキヤノンメディカルシステムズ社製Aplio300を用いて3.0 MHzセクタ探触子にて測定を行った。超音波指標として、Mモード法においてTeichholz法により左室駆出率(LVEF)を計測した。左室心筋重量(LVM)はDevereuxらの式、左室心筋重量 = $0.8 [1.04 \{(\text{心室中隔壁厚} + \text{左室拡張末期径} + \text{左室後壁厚})^3 - (\text{左室拡張末期径})^3\}] + 0.6$ に従い計算し、体表面積で補正して左室心筋重量係数(LVMI)を求めた¹¹⁾。左房容積係数(LAVI)は、心尖部二腔断面および四腔断面(biplane Simpson法)より求めた左房容積を体表面積で補正し、LAVIとした。組織ドプラ法(TDI)の指標として、心室中隔・左室側壁の僧帽弁輪レベルにおいてROI(range of interest)を設定し、 $e' \cdot E/e'$ および平均値を計測した。他の指標として、血圧・脈拍数、空腹時血糖(FBS)、HbA1c、血清脂質、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)を測定した。

さらに、T2DMのうちルセオグリフロジンを投与した74例において、投与前および投与後24週における各指標を比較した。また、一部の症例では血清尿酸値および三尖弁逆流速度(TVmax)を計測した。

〈統計〉

検査所見の表示は平均値±標準誤差で行った。統計解析はエクセルを用いて、T2DMとNon-DMの2群間比較はウェルチのt検定を行い、ルセオグリフロジン投与前後の検査データについてpaired t検

定を用いた。危険率5%未満を有意差の判定基準とした。

本研究は、外部倫理委員会により承認されている。

結 果

1) T2DMとNon-DMの比較検討

Table 1にT2DMおよびNon-DMにおける患者背景と検査所見の比較を示す。

両群の平均年齢はともに71歳であった。T2DMおよびNon-DMの体重は各々 65 ± 14 , 57 ± 13 kg, BMIは 25.6 ± 4.1 , 23.1 ± 3.9 kg/m²であり、統計学的に有意差を認めた($P < 0.001$)。

心拍数については、T2DMおよびNon-DMで、各々 68 ± 10 bpm, 65 ± 10 bpmであり、統計学的に有意差を認めた($P < 0.05$)。血圧については、拡張期血圧はT2DMにおいて有意に高値を示したが($P < 0.05$)、収縮期血圧はT2DMにおいて高い傾向を示したものの、有意な差は認められなかった。

血液・UACR所見の比較では、T2DMではFBS 142 ± 62 mg/dL, HbA1c 7.1 ± 1.3 %, TG 149 ± 123 mg/dL, Cr 0.8 ± 0.3 mg/dLであり、Non-DMより有意に高値を示した($P < 0.001$)。一方、Non-DMでLDLコレステロール(LDL-C) 93 ± 28 mg/dL, HDLコレステロール(HDL-C) 63 ± 15 mg/dLであり、T2DMより有意に高値を示した(各々 $P = 0.01$, $P < 0.001$)。UACRは両群において有意差を認めなかった。

2) T2DMとNon-DMの心機能の比較

Table 2に各エコー検査値の比較を示す。

各超音波指標の比較では、LVEFは両群において有意な差が認められなかったが(Fig. 1a)、LVMIは、T2DMおよびNon-DMで、各々 101 ± 29 , 82 ± 20 g/m²を示し、T2DMでは左室心筋重量の有意な増加を認めた($P < 0.001$) (Fig. 1b)。LAVIの所見については、T2DMは 26 ± 9 mL/m²を示し、Non-DMの 20 ± 6 mL/m²と比較して有意な増加を認めた($P < 0.001$) (Fig. 1c)。T2DMにおいては、左房容積の拡大が示された。

TDI所見については、中隔、側壁および平均 E/e' は、T2DMで各々 14.5 ± 4.9 , 12.1 ± 4.4 および 12.7 ± 3.9 , Non-DMで各々 12.1 ± 3.5 , 10.1

Table 1 Baseline factors and laboratory findings of T2DM and Non-DM patients

	T2DM	Non-DM	P-Value
Number	139	150	
Age (years)	71 ± 10	71 ± 10	0.959
Sex (male : female)	78 : 61	89 : 61	
Body weight (kg)	65 ± 14	57 ± 13	< 0.001
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 4.1	23.1 ± 3.9	< 0.001
Heart rate (bpm)	68 ± 10	65 ± 10	0.036
Sys BP (mmHg)	132 ± 13	129 ± 13	0.107
Diast BP (mmHg)	71 ± 8	69 ± 7	0.028
FBS (mg/dL)	142 ± 62	93 ± 9	< 0.001
HbA1c (%)	7.1 ± 1.3	5.6 ± 0.3	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	85 ± 25	93 ± 28	0.010
HDL-C (mg/dL)	56 ± 17	63 ± 15	< 0.001
TG (mg/dL)	149 ± 123	102 ± 49	< 0.001
AST (IU/L)	27 ± 12	26 ± 8	0.197
ALT (IU/L)	26 ± 16	22 ± 14	0.040
Cr (mg/dL)	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.1	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68 ± 21	76 ± 77	0.243
UACR (mg/gCr)	103 ± 422	13 ± 26	0.117

Mean ± standard error

BMI, body mass index; Sys BP, systolic blood pressure; Diast BP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TG, triglyceride; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; Cr: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, UACR: urine albumin-to-creatinine ratio

P-Value: T2DM vs. Non-DM patients (Welch's t-test)

Table 2 Comparison of ultrasonic indices between T2DM and Non-DM patients

	T2DM	Non-DM	P-Value
Number	139	150	
M mode•Pulse Doppler			
LVEF (%)	68 ± 9	69 ± 8	0.221
LVMI (g/m ²)	101 ± 29	82 ± 20	< 0.001
LAVI (mL/m ²)	26 ± 9	20 ± 6	< 0.001
E/A ratio	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.036
DcT (msec)	226 ± 52	215 ± 47	0.075
TDI			
E/e' (septum)	14.5 ± 4.9	12.1 ± 3.5	< 0.001
E/e' (side wall)	12.1 ± 4.4	10.1 ± 3.1	< 0.001
E/e' (average)	12.7 ± 3.9	10.6 ± 2.8	< 0.001
e' (septum) (cm/sec)	5.0 ± 1.5	6.0 ± 1.6	< 0.001
e' (side wall) (cm/sec)	6.0 ± 2.2	7.3 ± 2.3	< 0.001
e' (average) (cm/sec)	5.5 ± 1.5	6.7 ± 1.7	< 0.001

Mean ± standard error

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrium volume index; DcT, E-wave deceleration time; DM, diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TDI, tissue Doppler imaging; E, maximum E wave velocity; e', pulse wave tissue Doppler imaging e' velocity; E/e' (average), average of E/e' (septum) and E/e' (side wall)

P-Value, T2DM vs. Non-DM (Welch's t-test)

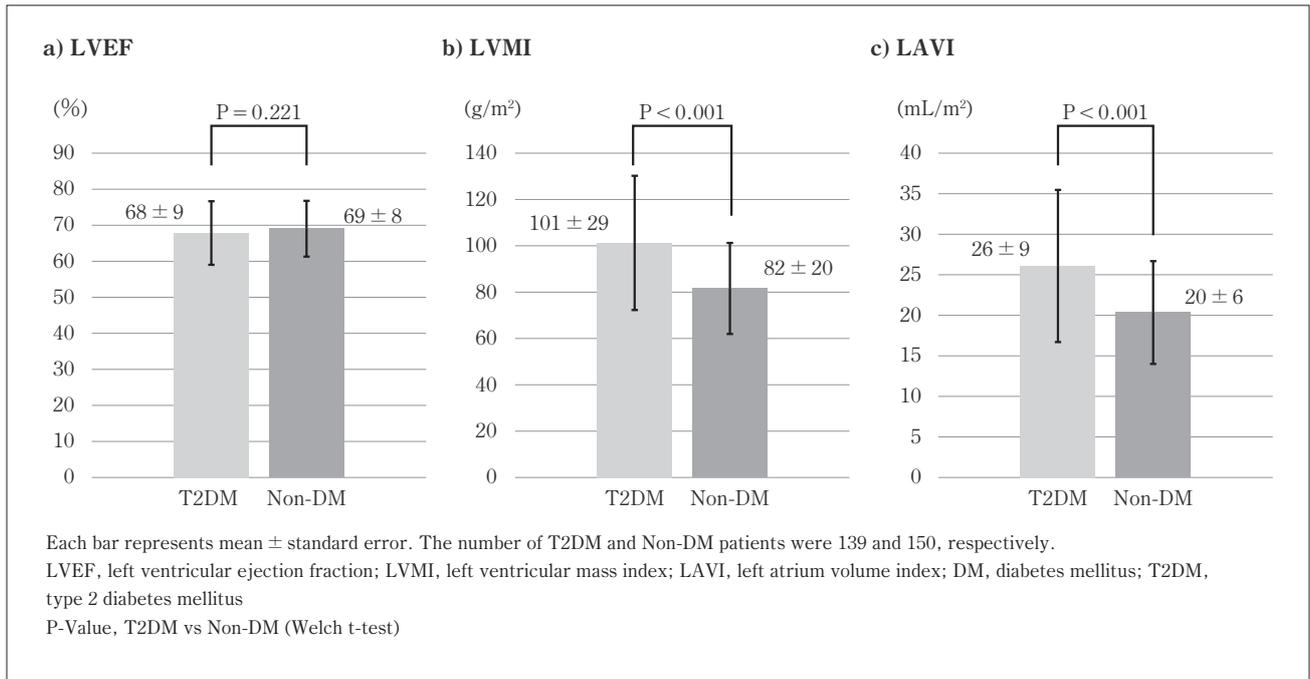


Fig. 1 Comparison of ultrasound indices, between T2DM and Non-DM patients

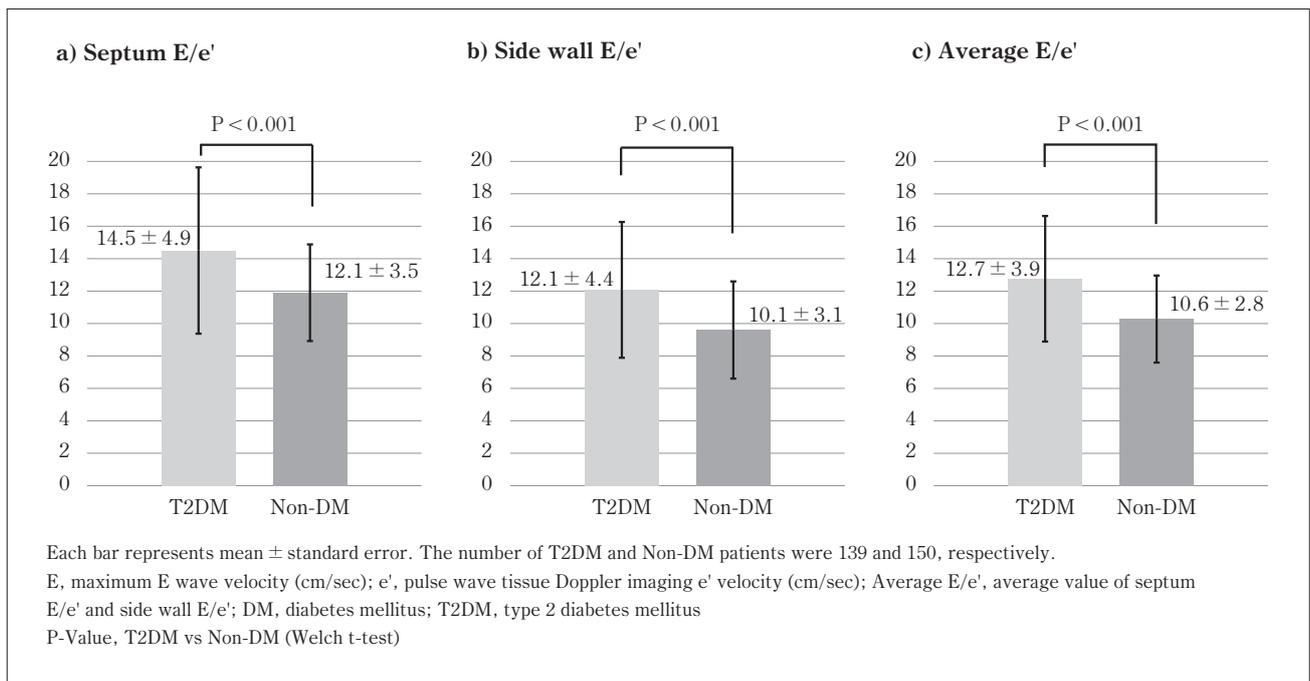


Fig. 2 Septum (a), side wall (b), and average (c) E/e' in T2DM and Non-DM patients

± 3.1 および 10.6 ± 2.8 を示し、T2DM は Non-DM と比較し有意な増加を認めた (P < 0.001) (Fig. 2)。T2DM の e' は、中隔、側壁、平均において Non-DM と比較して有意な低値を認めた。これらのことより T2DM において左室拡張機能の低下が示唆された。

Fig. 3 に LAVI および心拍数の HbA1c との相関

度を示す。2変数の相関は回帰直線解析で評価し、検定には重回帰分析を用いた。LAVI と HbA1c は相関係数 0.235 を示し、有意な正の相関を認めた。HbA1c の増加に伴い LAVI は拡大することが示唆された。心拍数についても相関係数 0.269 を示し有意な正の相関を認めた。HbA1c の増加に伴い心拍数が増加することが示唆された。

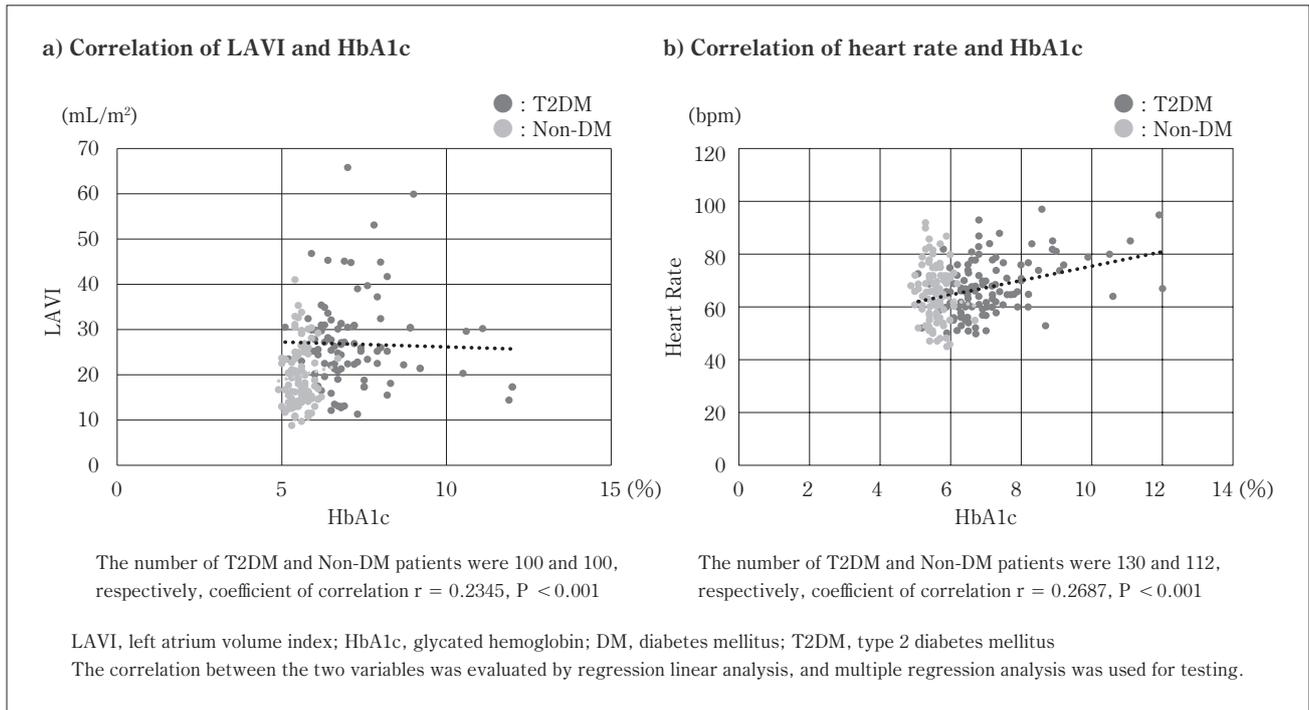


Fig. 3 Correlation of LAVI and heart rate with HbA1c

3) ルセオグリフロジンの心機能に及ぼす影響

ルセオグリフロジンの心機能に及ぼす影響について、ルセオグリフロジン 2.5 ~ 5.0 mg/日を投与した T2DM 74 症例 (男性 45 名, 女性 29 名) について検討した。平均年齢は 71.2 歳であった。投与前および投与後 24 週において超音波指標, 血液検査, UACR の測定を行った。

(1) 検査所見の推移

Table 3 に, ルセオグリフロジン投与前および投与後 24 週における体重・BMI, 心拍数, 血圧の変動および血液検査の推移を示す。また, リスクファクターとして, 82% に高血圧が認められており, 脂質異常症は 69%, 高尿酸血症 12%, 喫煙 14.8%, 肥満は 44% に認められた。

体重は投与前 64 ± 13 kg から投与後 62 ± 13 kg を示し, 2 kg 有意な減少を認めた ($P < 0.001$)。BMI についても投与前 25.3 ± 3.5 kg/m² から投与後 24.6 ± 3.3 kg/m² を示し, 投与により 0.7 kg/m² 有意な低下を認めた ($P < 0.001$)。

心拍数は投与前 66 ± 12 bpm から投与後 63 ± 10 bpm へ有意な低下を示した ($P < 0.05$)。収縮期血圧は投与前 133 ± 18 mmHg から投与後 126 ± 11 mmHg へ有意な低下を示した ($P < 0.001$)。拡張期血圧についても, 投与前 72 ± 12 mmHg から投

与後 68 ± 7 mmHg へ有意な低下を示した ($P < 0.001$)。

血液検査所見では, FBS は投与前 158 ± 80 mg/dL から投与後 117 ± 35 mg/dL へ有意な低下を示した ($P < 0.001$)。HbA1c も投与前 $7.3 \pm 1.7\%$ から投与後 $6.6 \pm 0.7\%$ へ有意な低下を示した ($P < 0.001$)。血清脂質の変化として LDL-C は投与前 88 ± 24 mg/dL から投与後 84 ± 23 mg/dL に低下傾向を示したが有意な低下は認められなかった。HDL-C は投与前 54 ± 14 mg/dL から投与後 57 ± 16 mg/dL へ有意な増加を示した ($P < 0.001$)。TG は投与前 141 ± 88 mg/dL から投与後 117 ± 67 mg/dL へ有意な減少を示した ($P < 0.05$)。Cr は投与前 0.8 ± 0.2 mg/dL から投与後 0.9 ± 0.3 mg/dL へ有意な変化は認められなかった。eGFR は 67 ± 16 mL/min/1.73 m² から投与後 65 ± 15 mL/min/1.73 m² へ有意な低下を示した ($P < 0.05$)。一般的に SGLT2 阻害薬投与による eGFR の初期低下が知られている。血中尿酸値は投与前 5.2 ± 1.4 mg/dL から投与後 4.8 ± 1.1 mg/dL へ有意な低下を認めた ($P < 0.05$)。UACR については, 投与前 178 ± 512 mg/g Cr から投与後 62 ± 120 mg/g Cr へ有意な低下を認めた ($P < 0.01$)。

Table 3 Comparison of body weight/BMI, heart rate, blood pressure fluctuation, and blood test before and after the administration of luseogliflozin

	Baseline	24 weeks	P-Value
Number	74	74	
Age (years)	71 ± 10	72 ± 10	< 0.001
Gender (male : female)	45 : 29	45 : 29	
Body weight (kg)	64 ± 13	62 ± 13	< 0.001
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.5	24.6 ± 3.3	< 0.001
Heart rate (bpm)	66 ± 12	63 ± 10	0.029
Sys BP (mmHg)	133 ± 18	126 ± 11	< 0.001
Diast BP (mmHg)	72 ± 12	68 ± 7	< 0.001
FBS (mg/dL)	158 ± 80	117 ± 35	< 0.001
HbA1c (%)	7.3 ± 1.7	6.6 ± 0.7	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	88 ± 24	84 ± 23	0.359
HDL-C (mg/dL)	54 ± 14	57 ± 16	< 0.001
TG (mg/dL)	141 ± 88	117 ± 67	0.018
AST (IU/L)	25 ± 11	25 ± 8	0.99
ALT (IU/L)	25 ± 18	21 ± 12	0.151
Cr (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.076
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	67 ± 16	65 ± 15	0.021
UA (mg/dL)	5.2 ± 1.4	4.8 ± 1.1	0.012*
UACR (mg/gCr)	173 ± 512	62 ± 120	0.006

Mean ± standard error

BMI, body mass index; Sys BP, systolic blood pressure; Diast BP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TG, triglyceride; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; Cr: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, UACR: urine albumin-to-creatinine ratio; UA, uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

P-Value, T2DM vs. Non-DM (Paired t-test), *n = 19

(2) 心機能の推移

Table 4 はルセオグリフロジン投与による超音波データ所見の変化を示す。

LVEF は投与前 66 ± 8% から投与後 67 ± 8% に増加を示した (**Fig. 4a**) (P = 0.283)。LVMI は投与前 100 ± 25 g/m² から投与後 84 ± 23 g/m² に有意な減少を示した (**Fig. 4b**) (P < 0.001)。LAVI は投与前 26 ± 8 mL/m² から投与後 24 ± 8 mL/m² へ有意な低下を認めた (**Fig. 4c**) (P = 0.012)。

パルスドプラー所見では、投与前後において E/A は変化を認めなかったが、DcT は投与後有意な短縮を認めた (P = 0.034)。TVmax は投与前 2.6 ± 0.2 m/sec から投与後 1.4 ± 0.6 m/sec を示した。

TDI については、中隔 e' は投与前 4.9 ± 1.6 cm/s から投与後 5.4 ± 1.5 cm/s へ有意な増加を認めた (P = 0.027)。側壁 e' においても投与前 6.0 ± 2.1 cm/s から投与後 6.5 ± 1.9 cm/s に有意な増加を認めた (P = 0.033)。中隔 E/e' は投与前 15.3 ± 5.4

から投与後 12.5 ± 3.7 へ有意な改善を認めた (P < 0.001) (**Fig. 5a**)。側壁 (**Fig. 5b**)、平均 (**Fig. 5c**) においても E/e' は同様に有意な改善を示した (ともに P < 0.001)。

(3) 症例提示

ルセオグリフロジンを投与した 50 代男性 (高血圧・T2DM) 症例について、**Fig. 6** に投与前・投与後 24 week の組織ドプラー所見を示す。

既往歴として、50 歳時より中心性漿液性脈絡網膜症にて加療中であった。家族歴として、母に高血圧・胃がん、父に十二指腸がんを認めた。生活歴では喫煙はなく、飲酒は焼酎 2 合 / 日であった。現病歴としては、202X 年 9 月に実施した職場健診にて高血圧を指摘された。202X 年 10 月初診時の血圧は 190/114 mmHg を示した。降圧薬は ARB とカルシウム拮抗薬の 2 剤内服にて血圧は 160/90 mmHg を示した。経過中の 75 g 糖負荷試験で 2 時間血糖値が 247 mg/dL を示し、T2DM と診断してルセオグ

Table 4 Comparison of ultrasonic indices before and after the administration of luseogliflozin

	Baseline	24-weeks	P-Value
Number	74	74	
M mode • Pulse Doppler			
LVEF (%)	66 ± 8	67 ± 8	0.283
LVMI (g/m ²)	100 ± 25	84 ± 23	< 0.001
LAVI (mL/m ²)	26 ± 8	24 ± 8	0.012
E/A ratio	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.705
DcT (msec)	221 ± 61	206 ± 49	0.034
TVmax (m/sec)	2.6 ± 0.2	1.4 ± 0.6	0.300*
TDI			
E/e' (septum)	15.3 ± 5.4	12.5 ± 3.7	< 0.001
E/e' (side wall)	12.6 ± 4.3	10.4 ± 3.7	< 0.001
E/e' (average)	13.4 ± 4.0	11.0 ± 3.1	< 0.001
e' (septum) (cm/sec)	4.9 ± 1.6	5.4 ± 1.5	0.027
e' (side wall) (cm/sec)	6.0 ± 2.1	6.5 ± 1.9	0.033
e' (average) (cm/sec)	5.5 ± 1.5	6.0 ± 1.4	0.008

Mean ± standard error

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrium volume index; DcT, E-wave deceleration time; TDI, tissue Doppler imaging; E, maximum E wave velocity; e', pulse wave tissue Doppler imaging e' velocity; E/e' (average), average of E/e' (septum) and E/e' (side wall)

P-Value, T2DM vs. Non-DM patients (Paired t-test), * n = 4

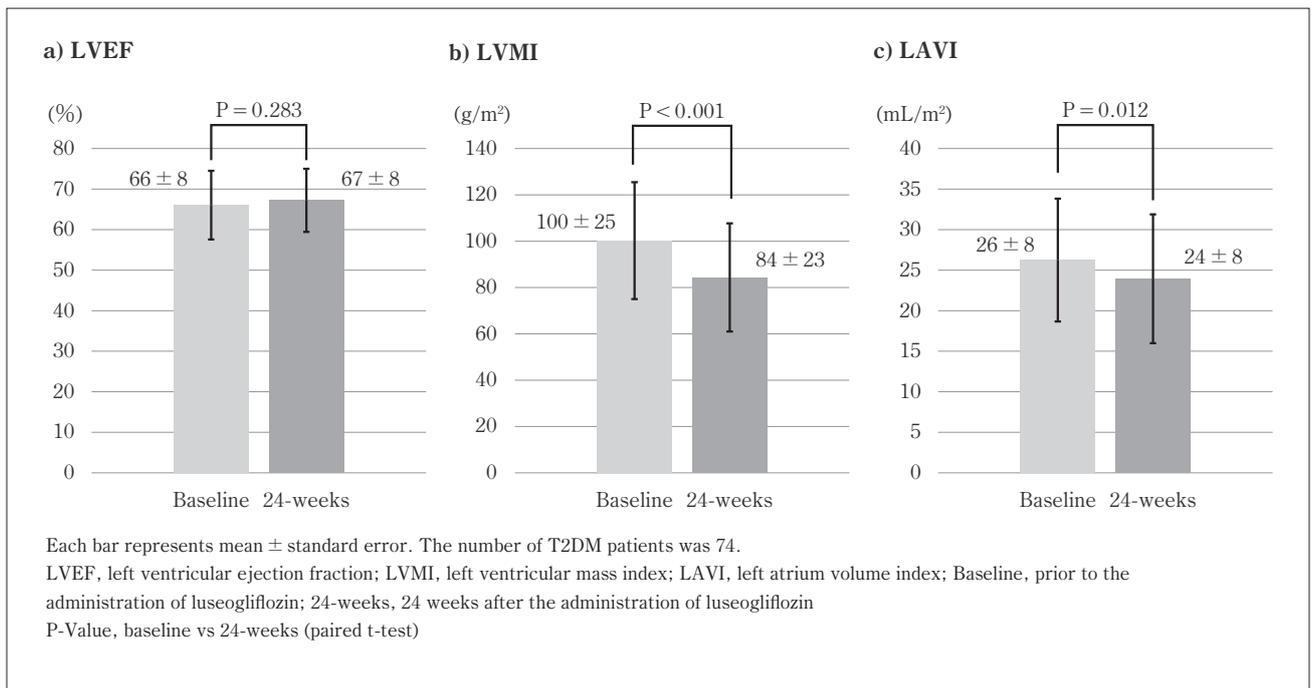


Fig. 4 Changes in each ultrasonic index after the administration of luseogliflozin

リフロジン 2.5 mg/ 日を投与した。空腹時血糖は投与前 140 mg/dL から、投与後 95 mg/dL に低下を示した。

組織ドプラー所見では、e' は投与前 3.6 cm/sec

から投与後 4.5 cm/sec に増加し、E/e' は投与前 21.4 から投与後 14.9 に低下を示した。血圧はルセオグリフロジン投与後 120/70 mmHg に降圧を認めた。LVEF は 62.8% から 78.4% に、LVMI は 55.9

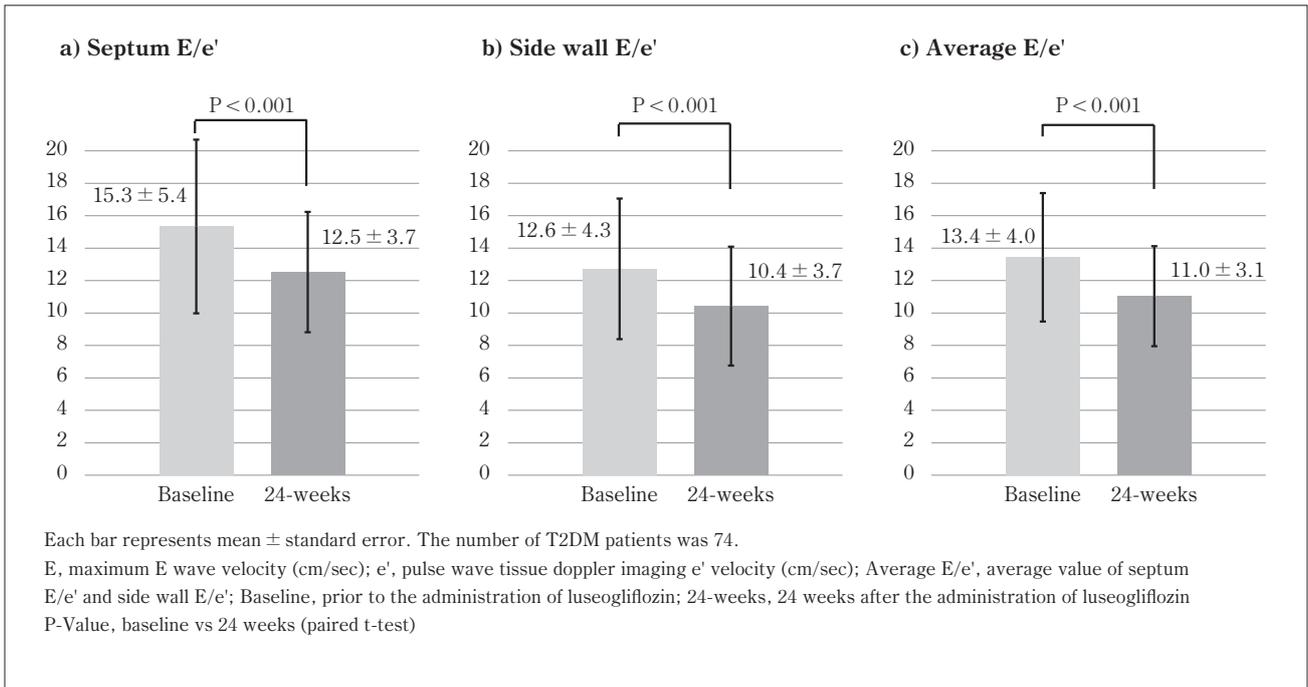


Fig. 5 Septum (a), side wall (b), and average (c) E/e' changes after the administration of luseogliflozin

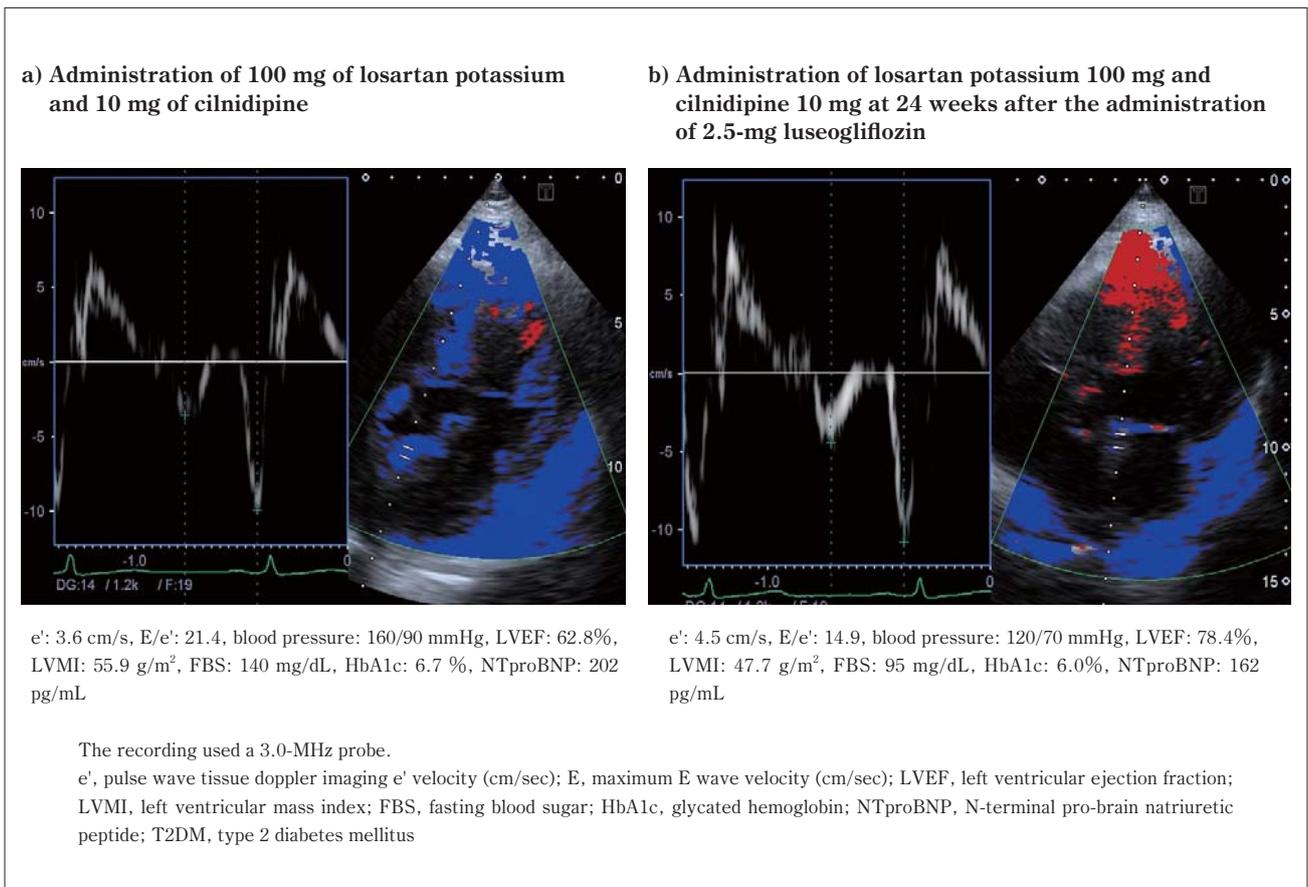


Fig. 6 Tissue Doppler findings of a 58-year-old man with hypertension and T2DM

g/m² から 47.7 g/m² に退縮を示した。

本症例において、ルセオグリフロジンが難治性高血圧を示す 2 型糖尿病患者に対して、左室拡張能の改善とともに良好な降圧効果を有することが示された。

考 察

1) 糖尿病と心疾患

2019 年の報告において世界の糖尿病有病者数は 4 億 6,300 万人に達しており、1980 年からほぼ倍増している。2030 年には 5 億 8,000 万人、2045 年には 7 億人に及ぶと予想されている¹²⁾。わが国においても「糖尿病の可能性を否定できない者」の推計人数は 2,000 万人に達している¹³⁾。一方、糖尿病患者における心不全罹患率は 11.8% であり、非糖尿病患者の 4.5% よりも高頻度であるとして、糖尿病は心不全発症の重要なリスクであることが示されている¹⁴⁾。糖尿病性心不全では、耐糖能異常の段階において既に心不全の発症リスクが 1.7 倍増加していると報告されている¹⁵⁾。しかも、糖尿病患者の最初の入院は心不全によるものが最も多いという報告もある¹⁶⁾。また、糖尿病患者のなかでも高齢・罹病期間・インスリン治療・冠動脈疾患の既往・慢性腎臓病そして血糖コントロール不良は、心不全発症の独立した危険因子とされている^{14)17)~19)}。注目すべき点は、心腎連関症候群がある。糖尿病患者では多くの糖の再吸収を継続して近位尿細管上皮細胞に代謝ストレスを与えている。近位尿細管上皮細胞の酸素消費量の亢進は、周囲間質に低酸素、炎症、酸化ストレスを引き起こす。腎臓に負荷されたストレス情報により延髄の交感神経中枢は興奮して、心血管系への交感神経の遠心性経路の活性が亢進する。腎臓への交感神経の活性化は、レニン・アンジオテンシン、アルドステロン系を活性化し、Na の再吸収を亢進させる。このように健常人には認められない病的な心腎連関が駆動する結果、糖尿病患者では高血圧、頻脈傾向、体液貯留傾向、血管抵抗の増加などを生じる。この状態は中長期的に心臓にも腎臓にも障害が生じる²⁰⁾²¹⁾。

さらに、糖尿病患者では早期より、収縮能が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) を惹起しやすいとされている。HFpEF 発症の機序として、心筋細胞への糖化産物

の蓄積・間質性壊死とコラーゲン過剰形成・カルシウムホメオスタシスの障害・心筋微小循環障害・高インスリン血症による心筋肥大・心筋インスリンシグナル伝達の障害の関与が指摘されている^{22)~25)}。このような機序を有する HFpEF が進行して心肥大を呈することで、糖尿病を背景に持つ心筋症という病態になる^{26)~29)}。

本研究においても T2DM 患者の LVMI は非 DM 患者と比較すると左室重量の有意な増加を認めており、T2DM 患者では左室機能障害をより招来しやすい可能性が示唆された。また、左室拡張能指標について、T2DM 患者の LAVI, E/e' の有意な増加および e' の有意な減少を認めたことより、多くの T2DM 患者では潜在的に左室拡張機能障害を合併している可能性が示された。T2DM 患者における左室拡張機能障害の頻度について、おおよそ 40% から 60% に合併することが報告されている^{30)~33)}。

2) SGLT2 阻害薬と心機能

SGLT2 阻害薬と心血管アウトカム試験について、Zinman らは、EMPA-REG OUTCOME 試験を 2015 年に報告した⁶⁾。心血管疾患の既往を有するハイリスク T2DM 患者にエンパグリフロジンを投与した結果、3P-MACE (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞) が 14% 有意に減少した。また、心不全による入院も 35% 減少する驚くべき結果であった。さらに、同様にハイリスク T2DM 患者を対象にした CANVAS Program⁷⁾、DECLARE-TIMI58⁸⁾、CKD 合併 T2DM 患者を対象とした CREDENCE 試験⁹⁾、および心不全患者を対象とした DAPA-HF 試験¹⁰⁾ について各 SGLT2 阻害薬の投与により注目すべき結果が示されている。

さて、SGLT2 阻害薬投与による心機能改善の機序は SGLT2 阻害薬の直接的な効果なのか、降圧作用や血糖改善作用に伴うものなのか？ 血糖降下作用のある薬剤は過去にいくつも存在したが、血糖を低下させただけでは十分に心機能改善さらには心血管系イベントの抑制を示すことができていない。本研究においてルセオグリフロジンは血糖値および HbA1c の確実な低下を示すとともに、血清脂質の改善、血清尿酸値の減少および体重の減少など、代謝面・体重減少に対する有効性が認められた。そして、同薬剤の心機能改善機序として、ナトリウム利尿により循環血漿量が減少して、前負荷が軽減する

ことが考えられる。また、有意な降圧効果により心臓の後負荷も軽減する。さらに、心腎連関の改善、交感神経活性の抑制など血行動態への作用が連鎖的にもたらされ、心臓・腎臓・血管などに多面的効果が包括的な形で得られたものと考えられる。

一方、今回の結果で左室機能の有意な改善を認めたことより、ルセオグリフロジンの投与がHFpEFの改善に有効である可能性が示唆された。これまで、SGLT2阻害薬の投与により左室機能改善について、既に複数の報告が示されている^{34)~37)}。2021年に発表されたEMPEROR-Preserved試験では、HFpEF患者において2型糖尿病の有無にかかわらず、エンパグリフロジンの投与により心血管死および心不全による入院のリスクを有意に抑制することが示された³⁸⁾。

さらに、SGLT2阻害薬の作用として、心臓組織に対する直接的な抗炎症効果や、心不全において活性が上昇し心臓の組織障害に関与するとされているNa⁺/H⁺交換輸送体を阻害することによる心筋内イオン環境の改善、ミトコンドリア機能の改善に伴う心筋エネルギー代謝の改善など、幅広い代謝経路を介した心保護効果なども推定されている³⁹⁾⁴⁰⁾。佐野は血行力学的効果として、血圧低下、心拍数の抑制、体液バランスの最適化について報告している⁴¹⁾。SGLT2阻害薬は、第一義的には、高血糖に暴露された腎臓のストレスを減らす薬剤であり、腎臓のストレス解消が、糖尿病で駆動された心腎連関を鎮める結果、血圧、心拍数、体液量などのセットポイントを正常のレベルまで下げることにより心不全の予防効果を発揮するとされている⁴²⁾。

3) ルセオグリフロジンの薬理学特性、安全性、および今後の展望

SGLT2阻害薬は、本邦において2014年に6成分7剤が発売された。ルセオグリフロジンについては2014年5月より販売されており、臨床および基礎におけるエビデンスの集積が進められている⁴³⁾。本研究においてルセオグリフロジンを投与した74症例においては、副作用および臓器障害等は認められなかった。同薬剤は、肝臓および小腸においてグルクロン酸転移酵素によりグルクロン酸抱合体(M8)に代謝される。一方、肝臓および腎臓においては、チトクロム450(CYP)のうち3A4/5によりO-脱エチル体(M2)に代謝され、さらにグルクロン酸代謝

を受けてM2のグルクロン酸抱合体(M12)に代謝される⁴⁴⁾。また、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3Bの酸化代謝によりエチル基末端の水酸化体(M3)はADH/ALDHによりカルボン酸体(M17)に代謝される⁴⁵⁾⁴⁶⁾。このようにルセオグリフロジンはグルクロン酸抱合経路、酸化代謝経路など多代謝経路を有しているため、いずれかの代謝経路が阻害されても別経路からの代謝が期待される。実際、中等度の腎機能障害や中等度の肝障害においても、血漿中の薬物濃度は健常者と比較して大きな変動がないことが確認されているため、中等度腎機能障害や中等度肝機能障害がある患者においても投与しやすい薬剤であると考えられている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。すなわち、臓器機能の低下が想定される高齢者においてもフレイル等に留意して投与可能な薬剤であると考えられる⁴⁹⁾。

今後、高齢者の増加に伴い心不全パンデミックが見込まれている。今回の解析では糖尿病患者においてHFpEFを高頻度に合併しており、その治療ではHFpEF患者の管理が重要となっている。ルセオグリフロジンのHFpEFに対する有用性を示唆する結果が得られたことは、今後の心不全治療の明るい兆しであると期待される。一方、実臨床における同薬剤の長期的な有用性や安全性についても検証していくことが重要であると思われる。

結 語

1) 糖尿病患者では左室肥大の増加および左室拡張機能低下を認めており、糖尿病患者における心筋障害の診断には左室機能の評価が重要である。

2) 心不全もしくは心不全高リスクを示す糖尿病患者において、SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジンの投与は心機能改善効果があることが示唆された。

3) SGLT2阻害薬の投与により、確実な血糖値の低下・体重減少に加え、ナトリウム利尿による前負荷の軽減、血圧低下に伴う後負荷の軽減、心腎連関の改善、交感神経活性の抑制などの多面的効果もたらされ、心機能の改善に寄与すると思われる。

本内容は令和3年5月22日に開催された日本超音波医学会第94回学術集会において一般演題にて発表を行った。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2020-2021，文光堂。
- 2) Haffner SM, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 229-34.
- 3) 筒井裕之：疫学からみた糖尿病合併心不全。糖尿病。2016; **59**: 550-3.
- 4) Kannel WB, et al: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; **34**: 29-34.
- 5) 日本循環器学会，日本糖尿病学会監修：糖代謝異常における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント 2020。
- 6) Zinman B, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; **373**: 2117-28.
- 7) Neal B, et al; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; **377**: 644-57.
- 8) Wiviott SD, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; **380**: 347-57.
- 9) Perkovic V, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; **380**: 2295-306.
- 10) McMurray JJV, 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.
- 11) Devereux RB, et al: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; **57**: 450-8.
- 12) IDF (国際糖尿病連盟)：Diabetes Atlas, 9th edition, 2019.
- 13) 厚生労働省：平成 28 年国民健康・栄養調査報告書。
- 14) Nichols GA, et al: Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001; **24**: 1614-9.
- 15) Thrainsdottir IS, et al: The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* 2005; **28**: 612-6.
- 16) Shah AD, et al: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; **3**: 105-13.
- 17) Bertoni AG, et al: Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; **27**: 699-703.
- 18) Iribarren C, et al: Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation.* 2001; **103**: 2668-73.
- 19) Barzilay JI, et al: The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or =65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; **43**: 2236-41.
- 20) Ronco C: Cardio-renal syndromes: from foggy bottoms to sunny hills. *Heart Fail Rev.* 2011; **16**: 509-17.
- 21) Zannad F, et al: Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018; **138**: 929-44.
- 22) Falcão-Pires I, et al: Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation.* 2011; **124**: 1151-9.
- 23) Wong TC, et al: Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J.* 2014; **35**: 657-64.
- 24) Shimizu I, et al: Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest.* 2010; **120**: 1506-14.
- 25) Levelt E, et al: Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2016; **37**: 3461-9.
- 26) Rubler S, et al: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972; **30**: 595-602.
- 27) Murtaza G, et al: Diabetic cardiomyopathy - A comprehensive updated review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019; **62**: 315-26.
- 28) Gopal K, et al: The Impact of Antidiabetic Therapies on Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2020; **11**: 603247.
- 29) Ritchie RH, et al: Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020; **126**: 1501-25.
- 30) 川野真代，他：2型糖尿病患者における左室拡張機能障害一類度，背景的特徴と寄与因子に関する検討一。糖尿病。2010; **53**: 476-82.
- 31) Poirier P, et al: Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2001; **24**: 5-10.
- 32) Redfield MM, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; **289**: 194-202.
- 33) 安部 崇，他：糖尿病患者における左室拡張機能障害と高血圧の影響—Valsalva 法における拡張機能の検討より一。糖尿病。2008; **51**: 213-7.
- 34) Verma S, et al: Effect of Empagliflozin on Left

- Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care*. 2016; **39**: e212-3.
- 35) Soga F, et al: Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; **17**: 132.
- 36) Verma S, et al: Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019; **140**: 1693-702.
- 37) Sezai A, et al: Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; **18**: 76.
- 38) Anker SD, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; **385**: 1451-61.
- 39) Joshi SS, et al: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart*. 2021; **107**: 1032-8.
- 40) Lopaschuk GD, et al: Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020; **5**: 632-44.
- 41) Sano M: Hemodynamic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Clin Med Res*. 2017; **9**: 457-60.
- 42) 佐野元昭: 糖尿病と心不全～病態・治療・予防～. 心臓. 2020; **52**: 8-13.
- 43) 内田さえこ, 他: SGLT2 阻害薬の最新情報. *BIO Clinica*. 2020; **35**: 60-9.
- 44) Miyata A, et al: Metabolite profiling and enzyme reaction phenotyping of luseogliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in humans. *Xenobiotica*. 2017; **47**: 332-45.
- 45) Chino Y, et al: In vitro evaluation of potential drug interactions mediated by cytochrome P450 and transporters for luseogliflozin, an SGLT2 inhibitor. *Xenobiotica*. 2017; **47**: 314-23.
- 46) Sasaki T, et al: Absence of Drug-Drug Interactions Between Luseogliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitor, and Various Oral Antidiabetic Drugs in Healthy Japanese Males. *Adv Ther*. 2015; **32**: 404-17.
- 47) Samukawa Y, et al: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Luseogliflozin, a Selective SGLT2 Inhibitor, in Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Mild to Severe Renal Impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018; **7**: 820-8.
- 48) Samukawa Y, et al: Luseogliflozin, an SGLT2 Inhibitor, in Japanese Patients With Mild/Moderate Hepatic Impairment: A Pharmacokinetic Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; **6**: 439-47.
- 49) Sasaki T, et al: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple luseogliflozin dosing in healthy Japanese males: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2014; **31**: 345-61.

The Assessment of Cardiac Function of Type 2 Diabetes and the Impact of Luseogliflozin Hydrate on Cardiac Function of Type 2 Diabetes

Eiichi TOKUTAKE¹⁾ / Naoki SATO²⁾ / Kazuhiko KONDOU³⁾ / Yuichi MASUBUCHI⁴⁾

1) Tokutake Clinic, Kawaguchi, Saitama, Japan

2) Kawaguchi Cardiovascular and Respiratory Hospital, Kawaguchi, Saitama, Japan

3) Kondou Internal Medicine Clinic, Kawaguchi, Saitama, Japan

4) Masubuchi Family Clinic, Kawaguchi, Saitama, Japan

Abstract

Purpose: Large-scale clinical trials have shown that sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors prevent the development of cardiovascular disease in diabetic patients and improve their prognosis. However, the mechanisms underlying these beneficial effects have not yet been fully elucidated.

Methods: We performed echocardiography on 139 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The left ventricular ejection fraction was measured as an indicator of left ventricular contraction function. We also performed echocardiography to investigate the effect of luseogliflozin on cardiac function in diabetic patients.

Results: In comparison to non-diabetic patients, an increase in left ventricular hypertrophy and a decrease in the left ventricular diastolic function index were observed in T2DM patients. Events such as a decrease in blood glucose level, weight loss, decreased blood pressure and pulse rate, left ventricular remodeling regression, and improvement of left ventricular diastolic function index were observed after 24 weeks of luseogliflozin administration. We propose that SGLT2 inhibitors exert linked effects on hemodynamics that eventually brings about multifaceted effects on the heart, kidneys, and blood vessels.

Conclusion: Administration of luseogliflozin showed improvement in the left ventricular diastolic function index, suggesting that the drug may be effective in improving heart failure with preserved ejection fraction. Based on these findings, SGLT2 inhibitors are recommended for diabetic patients with heart failure or high risk of heart failure.

Key words: type 2 diabetes mellitus, left ventricular diastolic function, heart failure, cardiorenal association, SGLT2 inhibitor
