

II-3

特集 糖尿病と心不全 ～病態・治療・予防～

II. 治療

血糖降下薬と心不全②： DPP-4阻害薬，GLP-1受容体作動薬

坂東泰子

名古屋大学医学部附属病院 循環器内科

DPP-4阻害薬には、本来の血糖降下作用とは独立した心血管保護作用を有する可能性が動物実験や臨床第Ⅱ～Ⅲ相レベル研究とそのメタ解析結果により示されてきた。心不全に対しても、拡張不全，心臓リモデリングに対してインクレチン関連薬は改善作用を呈することが示されており，その心不全へのベネフィットは大いに期待されていた。しかしながら，2013年に発表されたSAVOR-TIMI 53試験によってその期待は裏切られた。驚くことに，副次エンドポイントとして，うっ血性心不全の悪化を示すという予想外の結果が発表され議論を呼んだ。同時期に発表されたEXAMINE試験においては，心不全発症について統計学的有意差は認められなかった。その後のTECOS試験においても，心不全発症を増やすという傾向はまったく認められず，DPP-4阻害薬はクラス効果として心不全を増やすことへの懸念は払拭されたと言っても過言ではない。本年発表されたCARMELINA試験においてもまた，心不全リスクを上昇させなかった。サブ解析の結果では，インスリン治療開始前の糖尿病患者において統計学的に有意に心不全発症頻度を低減させたことも報告された。

一方，GLP-1受容体作動薬については，とくに血管イベント抑制における優位性と，循環器疾患合併患者への使用の有用性が証明され，ADAやEASDのガイドラインにもその早期からの使用が推奨されている。一方，心不全については，非劣性は証明されたもののCVOTで優越性は証明されなかった。さらに，NYHAⅡ度以上の進行したHFrEF患者における臨床試験では，むしろ心不全症状を悪化させることが報告されており，今後，その使用や心不全を合併する糖尿病患者への使用についてさらなるエビデンスが待たれる。

本稿では，インクレチン関連薬による心血管保護作用の基礎および臨床エビデンスを解説し，糖尿病患者の心血管に対して期待されるDPP-4阻害薬のベネフィットとリスクについて解説する。

存在する可溶型がある。その発現は血管内皮や線維芽細胞，さらには免疫細胞やがん細胞表面にみられる。DPP-4は，標的蛋白のN末端第2位にアラニンあるいはプロリンが存在する配列を認識して，N末端の2アミノ酸を切断し，標的蛋白の活性調節に関与する。

糖尿病治療薬DPP-4阻害薬は，DPP-4により数分内に分解されてしまう血糖調節ホルモン glucagon-like

DPP-4阻害薬

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) はセリンプロテアーゼに分類される蛋白分解酵素で，細胞膜に存在する膜型と，膜型の細胞外ドメインが切断され流血中に放出され

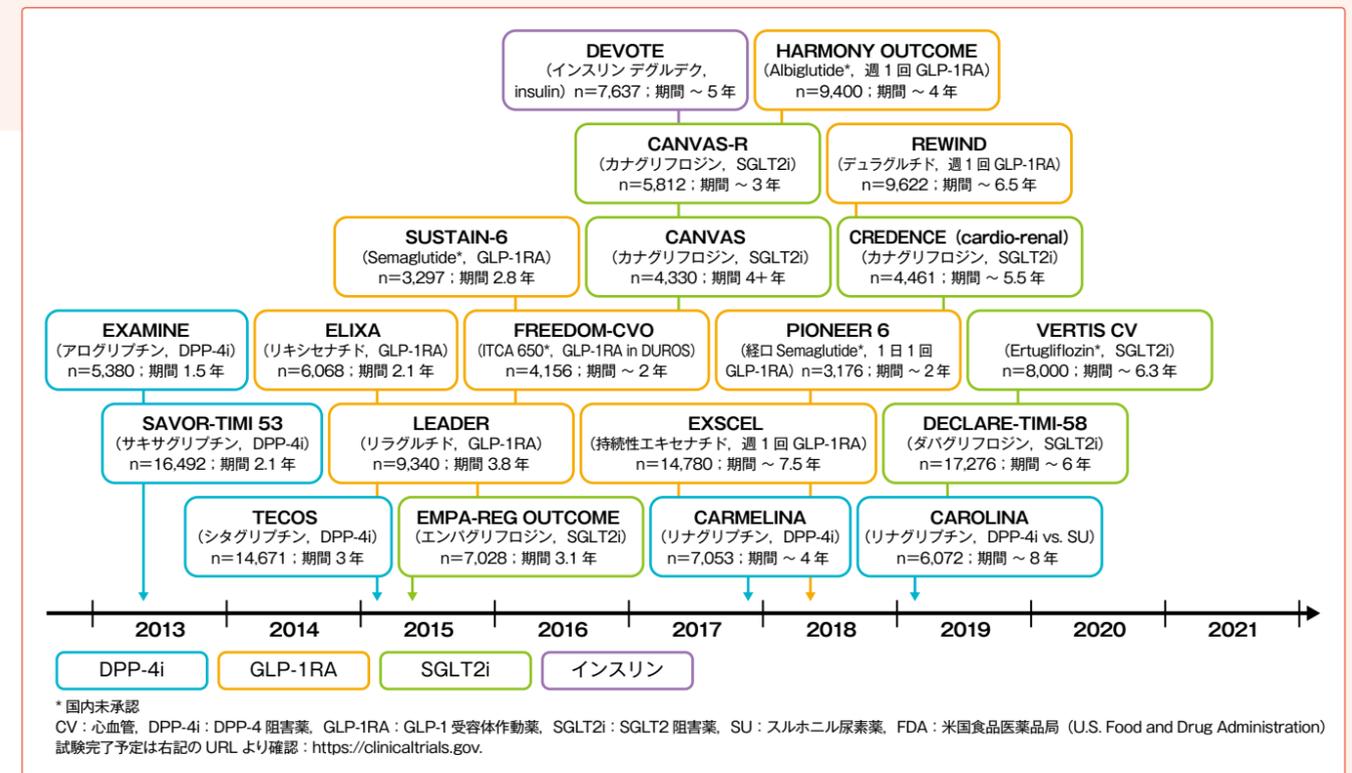


図1 糖尿病領域におけるCVアウトカム試験

peptide-1 (GLP-1) の分解を抑制することによって，間接的にGLP-1の血中濃度上昇を介したインスリン分泌促進により，血糖を降下させる糖尿病治療薬である。このように糖代謝制御ホルモンであるインクレチンGLP-1アナログ製剤，あるいは，GLP-1を分解・不活性化する酵素DPP-4の活性阻害薬はインクレチン関連薬と総称され，糖尿病治療薬として広く使用されているが，DPP-4の基質はGLP-1のみならずさまざまな生理活性物質を分解制御する。上述のインクレチン以外には，SDF-1やRANTESなどの炎症関連ケモカイン，サブスタンスPやneuropeptide Yなどの神経調節ペプチドもDPP-4の基質である。興味深いことに，糖尿病にも代表される酸化ストレス亢進状態は，DPP-4活性・発現を増強するという報告や，DPP-4活性が免疫細胞やがん細胞，線維芽細胞の表面抗原として，転移促進性を示すことや線維化促進性のサロゲートマーカーであることも報告されている。心臓血管組織においても，DPP-4の血管内皮や心臓毛細血管内皮における特異的発現から心臓微小循環改善を介して，あるいはDPP-4がコラーゲン代謝を制御することから心臓線維化抑制を介して，DPP-4阻害が心拡張機能を改善する可能性が示唆

され，日本人心不全患者のエビデンスでも，HFpEF患者におけるDPP-4阻害薬使用の生命予後・心不全発症低減への可能性が報告されている。

DPP-4阻害薬の糖尿病治療薬としての特徴

DPP-4阻害薬の最大の特徴は安全性であろう。具体的には，低血糖をきたしにくく，血糖変動を抑制し，副作用をきたしにくい，という点である。薬剤特異的副作用として発売当時懸念されていた膵がん発症の増加や類天疱瘡への懸念も，一連の大規模臨床試験（図1，SAVOR-TIMI 53¹⁾，EXAMINE²⁾，TECOS³⁾，CARMELINA⁴⁾）のサブ解析結果をみても，その懸念は実臨床において頻度は低く，血糖管理上の安全性と天秤にかければ，処方を控える根拠として不可避とはいえないであろう。低血糖は，不整脈や虚血性心イベントの高リスクとなることが知られ，また血糖変動は，血管内皮障害を介した心血管イ