



中心血圧と SGLT2 阻害薬

国際医療福祉大学 医学部 腎臓内科

竹中恒夫

● 抄録

高血圧は心血管病の原因となり、死亡率を上げることが知られている。中心血圧は上腕血圧よりも鋭敏な心血管予後の指標とされる。また、新規血糖降下薬 SGLT2 阻害薬は心血管予後を改善することが報告されている。我々は SGLT2 阻害薬の中心血圧に対する効果を検討した。SGLT2 阻害薬の服用開始後 6 か月で、体重、上腕血圧、ヘモグロビン A1c、尿中アルブミンが有意に減少した。脈拍に変化はなかったが、中心血圧を約 5 mmHg 低下させた。この結果から、SGLT2 阻害薬の中心血圧低下作用は、同剤の心血管予後改善に関与していると考えられた。本稿では、中心血圧の心血管疾患に対する影響から治療戦略を再考する。

Key words : 高血圧, 中心血圧, SGLT2 阻害薬, 糖尿病, 無病生存率

はじめに

高血圧は脳血管障害や心疾患等の危険因子であり、降圧により心血管事故が減らせることも示されている。血圧は座位で安静の上、上腕で測定することが標準である。しかし、血圧は動脈の場所で異なる。いったい、どこの血圧が重要なのか？

高血圧の有病率

厚生労働省は 2010 年に全国的に日本人の健康状態について多面的な検討を行い、“NIPPON DATA 2010”として発表した(図 1)¹⁾。高血圧の有病率は四千万人を超え、特に 50 歳以上の男性と 60 歳以

上の女性で 6 割を超えていた。また、全年齢の女性と 50 歳未満の男性では高血圧の有病率が低下したが、50 歳以上の男性では高血圧の有病率に上昇傾向が認められた。

更に、60 歳以上の高血圧患者の内、半数以上が治療を受けていたが、治療を受けている若年高血圧患者は十分ではなかった。よって、全高血圧患者の内、多くても 3 割ほどしか十分な血圧のコントロールがなされていないことが判明した。

高血圧と心血管死

2008 年に 18 万人の日本人を対象としたメタアナリシスが発表された(表 1)²⁾。男女問わず 40 歳以上では、10 mmHg の血圧上昇が有意に死亡率の上昇を来すことが示された。この傾向は、60 歳未満の若年者、特に男性で著明だった。

血圧が高いと、なぜ死亡率が上がるのか？ 2002 年に発表されたメタアナリシスが、心血管死が増えるためであることを示した(図 2)³⁾。血圧が高い人と高くない人の間で心血管死を比較したとこ

〔連絡先〕

竹中恒夫

国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 山王病院
東京都港区赤坂 8-10-16

Tel : 03-3402-3301 FAX : 03-3404-3652

E-mail : takenaka@iuhw.ac.jp

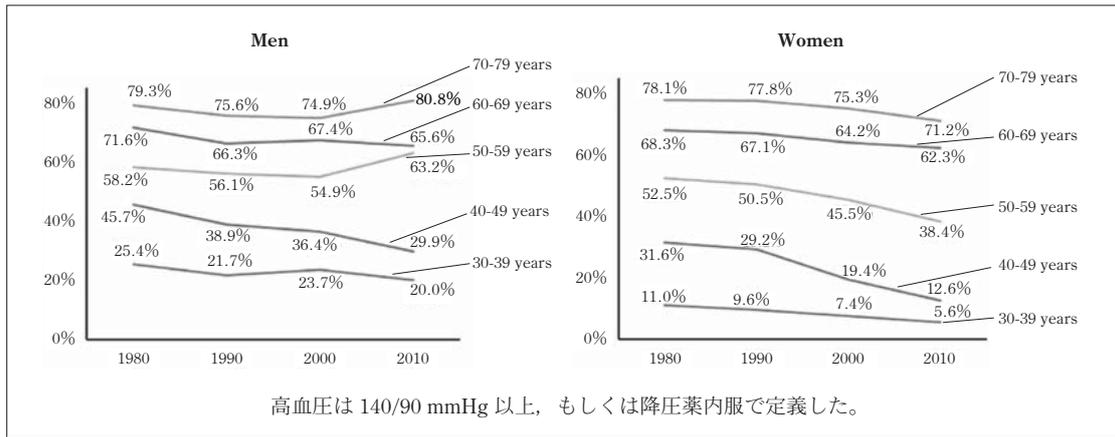


図 1 日本における 30 年間の高血圧有病率の推移¹⁾

表 1 日本人における全死亡に対する血圧の影響²⁾

(すべての年齢層で男女ともに、血圧が 10 mmHg 低くなると死亡率が低下した。)

Sex	Age Category, y	No. of Deaths	SBP Hazard Ratio (95% CI)	DBP Hazard Ratio (95% CI)
Men	40 to 49	137	1.37 (1.15 to 1.62)	1.46 (1.05 to 2.03)
	50 to 59	566	1.23 (1.14 to 1.33)	1.42 (1.21 to 1.65)
	60 to 69	1900	1.16 (1.11 to 1.21)	1.28 (1.17 to 1.40)
	70 to 79	3782	1.14 (1.11 to 1.17)	1.21 (1.13 to 1.29)
	80 to 89	2183	1.09 (1.05 to 1.13)	1.12 (1.03 to 1.22)
Women	40 to 49	128	1.19 (1.00 to 1.41)	1.40 (1.00 to 1.95)
	50 to 59	518	1.16 (1.07 to 1.26)	1.38 (1.17 to 1.64)
	60 to 69	1392	1.21 (1.15 to 1.27)	1.29 (1.16 to 1.44)
	70 to 79	2708	1.12 (1.08 to 1.16)	1.25 (1.15 to 1.35)
	80 to 89	2258	1.07 (1.03 to 1.11)	1.12 (1.03 to 1.22)
Men and women combined	40 to 49	265	1.27 (1.13 to 1.44)	1.42 (1.12 to 1.80)
	50 to 59	1084	1.20 (1.14 to 1.27)	1.40 (1.25 to 1.58)
	60 to 69	3292	1.18 (1.15 to 1.22)	1.29 (1.20 to 1.38)
	70 to 79	6490	1.13 (1.11 to 1.16)	1.22 (1.16 to 1.29)
	80 to 89	4441	1.08 (1.05 to 1.11)	1.12 (1.05 to 1.19)

Poisson regression models were used for estimating hazard ratio after adjusting for smoking, drinking and body mass index. To correct regression dilution bias, parameter estimates were multiplied by regression dilution factors (SBP: 0.59; DBP: 0.48). Unadjusted hazard ratios of SBP were as follows: men aged 40 to 49: 1.21 (1.09 to 1.34), 50 to 59: 1.14 (1.08 to 1.19), 60 to 69: 1.09 (1.07 to 1.12), 70 to 79: 1.08 (1.06 to 1.10), 80 to 89: 1.05 (1.03 to 1.08); women aged 40 to 49: 1.11 (1.00 to 1.23), 50 to 59: 1.10 (1.04 to 1.15), 60 to 69: 1.12 (1.09 to 1.15), 70 to 79: 1.07 (1.05 to 1.09), 80 to 89: 1.04 (1.02 to 1.07); men and women combined aged 40 to 49: 1.16 (1.08 to 1.25), 50 to 59: 1.12 (1.08 to 1.16), 60 to 69: 1.11 (1.09 to 1.13), 70 to 79: 1.08 (1.06 to 1.09), 80 to 89: 1.05 (1.03 to 1.06). Unadjusted hazard ratios of DBP were as follows: men aged 40 to 49: 1.20 (1.02 to 1.40), 50 to 59: 1.18 (1.10 to 1.27), 60 to 69: 1.13 (1.08 to 1.18), 70 to 79: 1.09 (1.06 to 1.13), 80 to 89: 1.06 (1.01 to 1.10); women aged 40 to 49: 1.17 (1.00 to 1.38), 50 to 59: 1.17 (1.08 to 1.27), 60 to 69: 1.13 (1.07 to 1.19), 70 to 79: 1.11 (1.07 to 1.15), 80 to 89: 1.06 (1.01 to 1.10); men and women combined aged 40 to 49: 1.18 (1.06 to 1.33), 50 to 59: 1.18 (1.11 to 1.24), 60 to 69: 1.13 (1.09 to 1.17), 70 to 79: 1.10 (1.08 to 1.13), 80 to 89: 1.06 (1.03 to 1.09).

ろ、やはり血圧が高くない人の方が脳血管障害や虚血性心疾患による死亡が少なかった。例えば、60歳から69歳では収縮期血圧が20 mmHg異なると、脳血管障害による死亡率、虚血性心疾患による死亡率、その他の血管疾患による死亡率が、いずれも約

2倍異なった。同じ20 mmHgの収縮期血圧差が心血管死亡率に与える影響は若年者で大きかったが、どの年齢層でも有意であった。拡張期血圧でも同様の傾向が認められた。

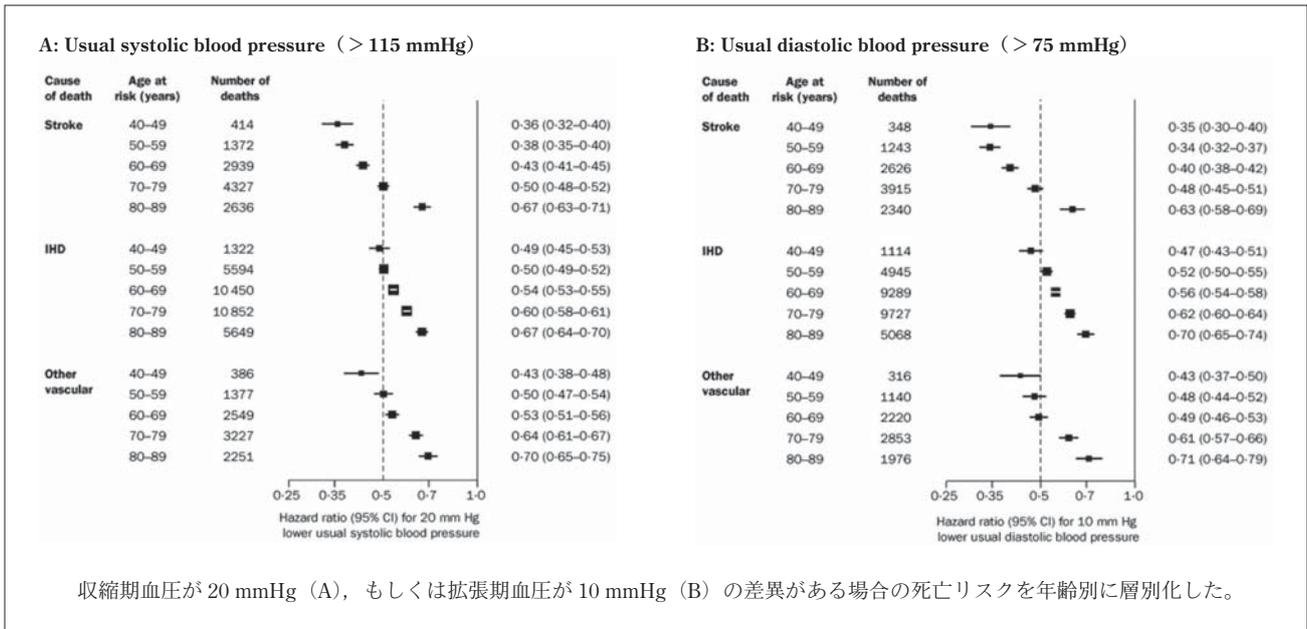


図2 脳血管障害, 虚血性心疾患, その他の血管疾患による死亡率³⁾

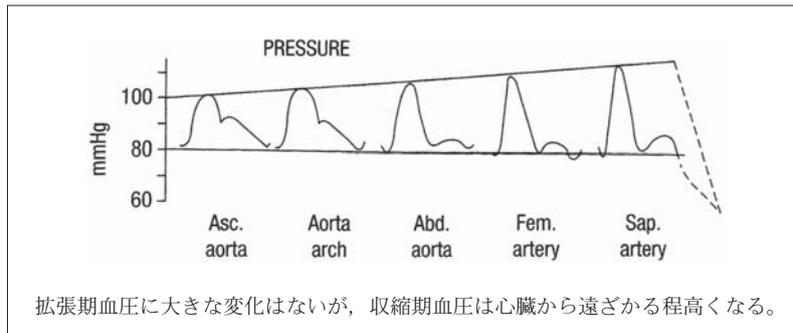


図3 上行大動脈から足背動脈までの血圧の推移⁴⁾

上腕血圧と中心血圧

血圧は同一の脈拍で測定しても動脈の位置により異なる (図3)⁴⁾。心臓から出たての上行大動脈で最も低く, 心臓から遠い足背動脈で最も高い。上腕血圧は両者の中間に当たる。中心血圧は大動脈弁直上の上行大動脈の血圧と同一である。中心血圧は従来, カテーテルを用いて侵襲的にのみ測定可能であったが, 最近の測定機器の進歩により非侵襲的に推定することが可能となった。心臓から出た血液は脈波となり, 大動脈を下降していく。ところが順行性脈波の一部は動脈の分岐点などで跳ね返され, 心臓へ戻ってくる逆行性脈波 (反射波) となる。順行性と逆行性脈波の合計が, その場所の動脈での血圧を決定する。心臓から近い上行大動脈では順行波は

心拍出に伴いすぐに到着するが, 反射波は遅れてくる。足背動脈では, 反射波はすぐに到着するが順行波は時間がかかる。このような差異が血圧差を生んでいる。

中心血圧は上腕血圧よりも鋭敏な心血管予後の指標

何故, 中心動脈圧を苦労して測る必要があるのか? 降圧薬の心血管事故や死亡に対する影響を比較した検討から興味深い知見が得られた⁵⁾。約2万人の高血圧患者をβ拮抗薬と利尿薬を用いて降圧した群と, カルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を使用して降圧した群に分けて, 2群間で予後を比較した (図4)。両群で到達した上腕血圧の降圧レベルは同様であったが, 脳血管障害の

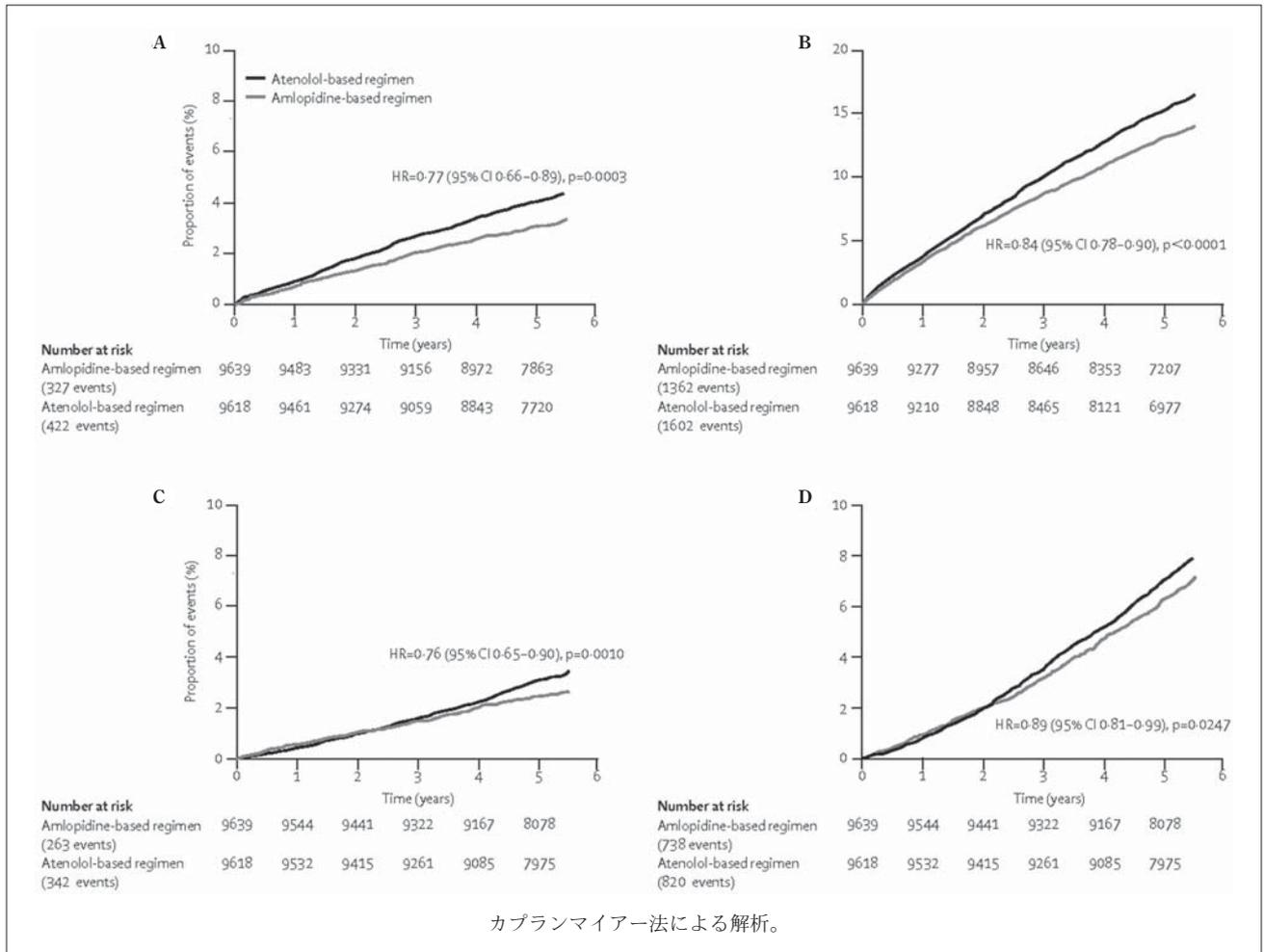


図4 脳血管障害の発生率 (A), すべての心血管事故 (B), 心血管死 (C), 全死亡 (D) に対する影響⁵⁾

発生, 心血管事故の発生, 心血管死, 全死亡, すべての評価でカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を使用した群が勝っていた。

確かに, 上腕収縮期血圧は両群で 133 mmHg と同様であったが, 中心血圧はカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を使用した群で 4.3 mmHg 有意に低かった (図5)⁶⁾。この差が心血管予後に影響を与えたと結論され, 上腕血圧よりも中心血圧が鋭敏な心血管予後の指標, 危険因子であることを示唆した。

SGLT2 阻害薬の心血管予後改善

最近の糖尿病治療薬の進歩も著しく, SGLT2 阻害薬に心血管予後改善効果があることが示されたことは記憶に新しい⁷⁾。エンパグリフロジンやカナグリフロジンを使用した介入試験, ダパグリフロジンなどを用いた観察試験などが報告され, いずれの試

験でも心不全を含む心血管事故や心血管死, 全死亡が SGLT2 阻害薬で低下した。SGLT2 阻害薬の心血管保護には, 色々の機序が考えられているが, 結論は出ていない (図6)。

ルセオグリフロジンの中心血圧降下作用

SGLT2 阻害薬は上腕血圧を低下させる。しかし, 上腕血圧は中心血圧よりも心血管危険因子として鋭敏でない。では, SGLT2 阻害薬の中心血圧に対する影響はどうか? 我々は 102 名の糖尿病性腎症の患者を対象にして中心血圧への影響を, ルセオグリフロジン, カナグリフロジン, エンパグリフロジンの 3 薬剤で比較検討した⁸⁾。いずれの薬剤でも中心血圧は約 5 mmHg 低下した (表2)。もちろん, SGLT2 阻害薬の中心血圧低下には, 上腕血圧を含めた全身血圧の低下作用が寄与していると思われる。その他の機序としては, SGLT2 阻害薬は酸

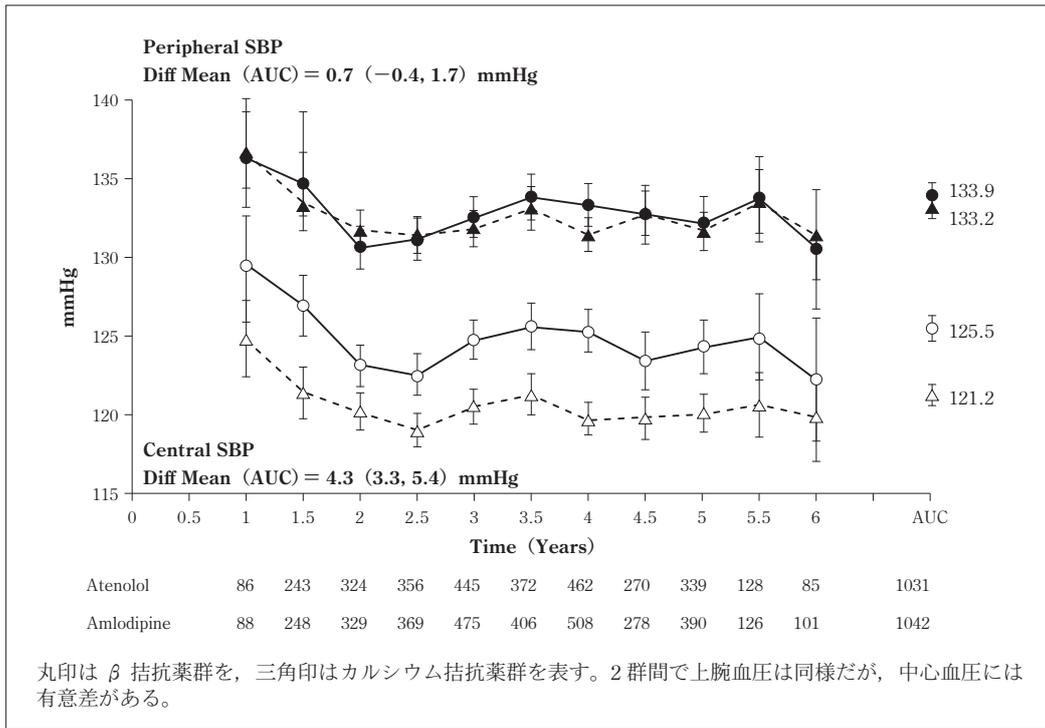


図5 上腕血圧 (●と▲) と中心血圧 (○と△) の推移⁶⁾

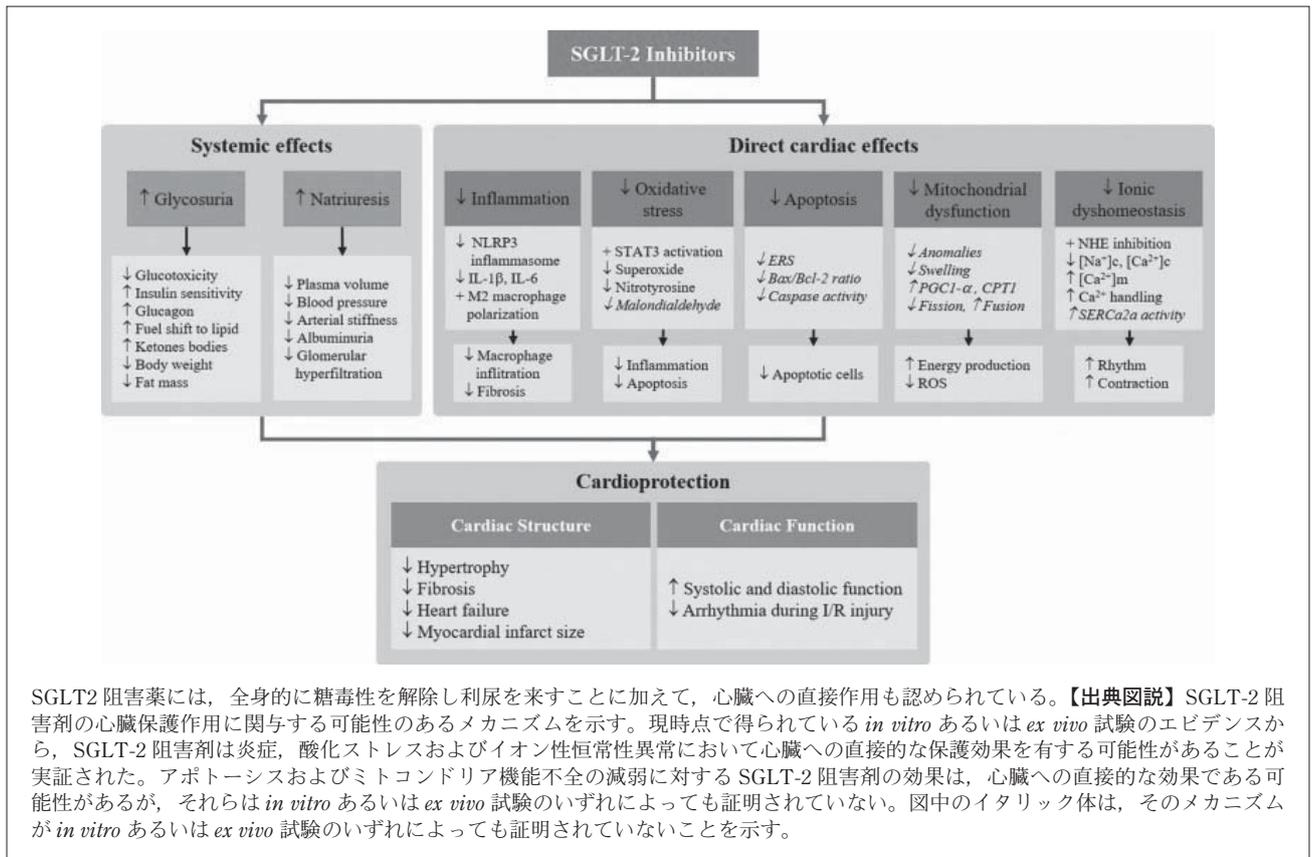


図6 SGLT2 阻害薬による心血管保護の機序 (仮説)⁷⁾

表2 SGLT2阻害薬の中心血圧に対する効果⁸⁾
(カナグリフロジン, エンパグリフロジン, ルセオグリフロジンともに中心血圧を同様に低下させた。)

	Canagliflozin	Empagliflozin	Luseogliflozin
Patient number	34	35	33
Age (years)	55 ± 10	56 ± 9	55 ± 9
Sex (male, %)	56	51	45
Height (cm)	170 ± 6	165 ± 10	165 ± 9
BW (kg)	85 ± 11	77 ± 14	78 ± 16
ΔBW (kg)	- 1.1 ± 1.0	- 1.3 ± 0.7	- 1.2 ± 0.8
Duration (years)	9 ± 5	10 ± 5	9 ± 4
Metformin (%)	71	74	70
DDP4I (%)	65	60	54
SU (%)	17	9	9
aGI (%)	12	11	18
glinide (%)	6	11	3
ARB (%)	61	75	67
CCB (%)	53	58	51
Diuretics (%)	12	11	9
Alpha blocker (%)	18	20	17
Beta blocker (%)	30	31	26
Statin (%)	54	49	41
Fibrate (%)	27	17	29
LDL-C (mg/dL)	115 ± 25	113 ± 22	119 ± 26
HDL-C (mg/dL)	49 ± 11	48 ± 10	48 ± 10
SBP (mmHg)	138 ± 13	139 ± 12	136 ± 11
ΔSBP (mmHg)	- 5 ± 7	- 5 ± 6	- 4 ± 4
DBP (mmHg)	84 ± 11	85 ± 11	83 ± 9
ΔDBP (mmHg)	- 2 ± 5	- 2 ± 5	- 3 ± 4
SBP2 (mmHg)	127 ± 11	128 ± 11	124 ± 11
ΔSBP2 (mmHg)	- 5 ± 6	- 5 ± 6	- 4 ± 4
Pulse rate (bpm)	74 ± 10	73 ± 9	75 ± 11
eGFR (mL/min/1.7 m ²)	68 ± 12	64 ± 15	67 ± 14
ΔeGFR (mL/min/1.7 m ²)	- 3 ± 4	- 2 ± 5	- 2 ± 5
BS (mg/dL)	166 ± 75	174 ± 53	173 ± 82
ΔBS (mg/dL)	- 10 ± 29	- 10 ± 37	- 11 ± 26
HbA1c (%)	7.9 ± 1.0	8.1 ± 0.7	8.0 ± 1.1
ΔHbA1c (%)	- 0.3 ± 0.2	- 0.5 ± 0.2	- 0.3 ± 0.2
Ualb (mg/gCr)	283 ± 278	286 ± 245	292 ± 290
ΔUalb (mg/gCr)	- 106 ± 127	- 116 ± 123	- 107 ± 131

BW: body weight; DDP4I: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SU: sulfonylurea; aGI: alpha-glucosidase inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; CCB: calcium channel blocker; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; SBP: brachial systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; SBP2: central systolic blood pressure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; BS: casual blood sugar; HbA1c: haemoglobin A1c; Ualb: urinary albumin excretion.

化ストレスを軽減し、一酸化窒素の生物学的活性を改善する。また、SGLT2阻害薬には炎症を抑える作用が報告されている⁷⁾。これらのSGLT2阻害薬の効果は、利尿効果とともに機能的または器質的に血管伸展性を改善させるので、反射波を減弱させ中心血圧を低下させることが示唆される。いずれにしても、SGLT2阻害薬の中心血圧低下作用は、心血管保護に有利に働くものと考えられた。

ルセオグリフロジンの安全性

糖尿病性腎症は、糖尿病患者の約3割に発症し進行性であるとされている。糖尿病患者の腎機能は動脈硬化症などの併存のため変化しやすい。夏場の発汗に伴う脱水、冬場のロタウイルスに代表される下痢に伴う脱水などで腎機能は容易に悪化する。もちろん、シックデイにはSGLT2阻害薬は中止するように説明しているが、シックデイは予測できず当日

表3 臓器障害を伴った患者におけるSGLT2阻害薬投与時の薬物動態⁹⁾
〔血漿中暴露 (AUC) で比較を行った。〕

	肝機能障害 (%)			腎機能障害 (%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
Luseogliflozin	- 6	0	-	5	5, 4 [†]	31
Dapagliflozin *	3	36	67	28	52	75
Empagliflozin *	23	47	75	18	20	66
Tofogliflozin	-	70	-	16	22	17
Ipragliflozin	-	25 *	-	- 6	21	47 *
Canagliflozin	10 *	11 *	-	15 *	26	53 *

血漿中暴露 (AUC₀₋₂₄) について、各薬剤のインタビューフォームまたは承認申請資料から引用 (Empagliflozin を除く)。

[†]: eGFR = 45 ~ 59 および 30 ~ 44 mL/min/1.73 mm² の結果。

*: 外国人におけるデータ, -: 当該データなし

朝までは内服されている例も少なくない。臓器障害を持った患者ではSGLT2阻害薬の薬物動態に差異がみられる (表3)⁹⁾。他のSGLT2阻害薬と異なり、ルセオグリフロジンは糸球体濾過率が30 mL/minまで低下しても血中濃度が著増しない唯一のSGLT2阻害薬である。この安全性のため、我々はルセオグリフロジンを糖尿病性腎症患者に対する研究において選択した。

糖尿病患者の寿命延伸

このように糖尿病治療の進歩は著しいが、未だ糖尿病患者の寿命は一般に比べて、男性で8年、女性では11年も短い。糖尿病患者の死因は悪性腫瘍 (38%)、心血管疾患 (24%)、感染症 (17%) が上位3位を占める¹⁰⁾。心血管疾患の内訳は、心不全が7%、脳血管障害が7%、心筋梗塞が5%、慢性腎不全が4%であった。また、脳梗塞が脳出血の1.7倍であった。ワーストスリーの内、血管障害は予防できる点の特徴である。前述したようにSGLT2阻害薬は心不全死や腎不全による透析導入を減らせることが証明されている。また、感染症の予防には肺炎球菌ワクチン等に加えて血糖のコントロールが挙げられる。悪性腫瘍の予防は難しいが、心臓や腎臓などの臓器障害を最小にすることで耐術能を保ち死亡率を減らすことはできる。SGLT2阻害薬は上記のすべてに良い効果が認められており、SGLT2阻害薬が心血管死だけでなく、全死亡を減らすことと関連するものと考えられる。

おわりに

SGLT2阻害薬は糖尿病薬である。糖尿病患者の健康寿命の延伸を考えると、治療早期から使用すべき薬剤と思われる。日本人は欧米人に比べて糸球体濾過率が低い。Life long therapyを考えると、やはり腎機能低下などの臓器障害例でも安全に使用できる薬剤を選択すべきであろう。

著者のCOI開示

〈講演料〉田辺三菱製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、中外製薬株式会社、トーアエイヨー株式会社、協和発酵キリン株式会社、株式会社三和化学研究所。

〈寄付金〉大塚製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、鳥居薬品株式会社、アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社、持田製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、バイエル薬品株式会社、MDS株式会社。

参考文献

- 1) Miura K, Nagai M, Ohkubo T: Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J* 2013; **77**: 2226-31.
- 2) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN): Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; **51**: 1483-91.
- 3) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective

- studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-13.
- 4) Contours of pressure and flow waves in arteries. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. Edited by Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. 2011; Hodder Arnold London UK.
 - 5) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 895-906.
 - 6) Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; **113**: 1213-25.
 - 7) Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N: Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol* 2018; **17**: 101.
 - 8) Takenaka T, Ohno Y, Suzuki H: Impacts of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors on central blood pressure. *Diab Vasc Dis Res* 2018; **15**: 154-7.
 - 9) 西山 成, 村尾孝児: SGLT2 阻害薬に違いはあるか? —薬物動態における特徴の比較—. *薬理と治療* 2015; **43**: 241-7.
 - 10) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計, 他: 糖尿病の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001～2010年の10年間, 45,708名での検討—. *糖尿病* 2016; **59**: 667-84.

Central Blood Pressure and Sodium-glucose Transporter Type2 Inhibitor

Tsuneo TAKENAKA

International University of Health and Welfare School of Medicine, Department of Nephrology

Abstract

Hypertension is a leading risk factor of cardiovascular disease, and increases the mortality of the patients. Central blood pressure is cardiovascular risk factor that is more sensitive than brachial blood pressure. New anti-diabetic medicine, SGLT2 inhibitors are reported to improve cardiovascular prognosis. We assessed the influences of SGLT2 inhibitors on central blood pressure in patients with diabetic nephropathy. In 6 months, SGLT2 inhibitors reduced body weight, brachial blood pressure, HbA1c, and urinary albumin excretion. Although SGLT2 inhibitors did not alter pulse rate, they decreased central blood pressure approximately by 5 mmHg. These findings suggest that central blood pressure lowering effects by SGLT2 inhibitors are involved in their ability to reduce cardiovascular events and death. We try to reconsider therapeutic strategy from the view of central blood pressure and cardiovascular disease.

Key words: blood pressure, reflection pressure, SGLT2 inhibitor, diabetes, disease-free survival