

Impact of Body Mass Index, central Adiposity, and Weight Loss on the Benefits of

Trizepatide in HFpEF : The SUMMIT Trial

—チルゼパチドの HFpEF を有する肥満患者への有効性—

J Am Coll Cardiol. 2025; 86(4): 242-255.

《背景》

チルゼパチドは GIP および GLP-1 受容体への長時間作用型作動薬です。SUMMIT 試験は、肥満を伴う HFpEF 患者において、チルゼパチドが心血管死や心不全の悪化を減少することを明らかにしました。しかし、その効果はベースラインにおける肥満の重症度、脂肪分布、減量の程度によって異なる可能性があります。

《目的》

本研究では、ベースライン時の肥満の重症度および脂肪分布に応じて、チルゼパチドの主要評価項目およびその他の評価項目に対する影響とベースライン特性を比較し、達成された減量の程度と転帰との関連性を検討しました。

《方法》

SUMMIT 試験では、NYHA 機能分類 II~IV の HFpEF 患者で体格指数 (BMI) が 30 kg/m²以上の 731 名が、チルゼパチド群 (n = 364) またはプラセボ群 (n = 367) にランダムに割り当てられました。主要評価項目は、52 週時点での心血管死または心不全の悪化までの時間と、カンザスシティ心筋症質問票臨床要約スコア (KCCQ-CSS) の変化でした。主要な副次評価項目には、52 週時点での 6 分間歩行距離 (6MWD)、C 反応性タンパク質 (CRP)、および体重 (BW) の変化が含まれていました。この二次解析では、主要および副次エンドポイントは、肥満の重症度 (BMI) と分布 (腰高比 [WHR]) に基づいて分析されました。時間依存型エンドポイントはコックス回帰モデルを用いて分析され、連続型エンドポイントは反復測定用混合効果モデルを用いて評価されました。チルゼパチド投与による体重 (BW) と腰囲 (WC) の変化と、主要なエンドポイントの変化との関連性も評価されました。

《結果》

肥満による HFpEF 患者で BMI が高い群は、年齢が若く、女性比率が高く、より重度の HF 症状や身体的制限を呈し、利尿剤の使用量が多いにもかかわらず体液貯留がより著明で、ナトリウム利尿ペプチドのレベルが低く、BMI が低い群と比較してより重度の全身性炎症を呈していました。これらの所見は、ベースラインの WHR で患者を比較した場合にもほぼ同様でしたが、WHR が高い群では運動能力がより低下し、腎疾患がより重度でした。チルゼパチドの心不全悪化または心血管死リスクへの効果において、BMI または WHR の三分位数による異質性の証拠は認められませんでした。ただし、ベースライン BMI の三分位数が上昇するにつれ、6 分間歩行距離 (6MWD) の改善度 (推定治療差 [ETD] : 9.9 vs 26.3 vs 37.5 m ; P = 0.025) および体重 (BW) の減少度 (ETD : -10.7%

vs -11.8% vs -14.4%; $P = 0.006$)、収縮期血圧 (ETD: -1.00 vs -6.65 vs -6.62 mmHg; $P = 0.035$) の減少が認められ、KCCQ-CSS の改善傾向 ($P = 0.097$) も観察されました。チルゼパチド群にランダム化された患者において、52 週時点での体重減少が大きいほど、6MWD、KCCQ-CSS、CRP、血圧の改善がより大きく、ウエスト周囲径 (WC) の減少が大きいほど、6MWD と KCCQ-CSS でより大きな増加を認めました。WHR が高く BMI が低い患者は、WHR が低く BMI が高い患者と比較して、NYHA 機能分類と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) が高く、腎機能が悪く、6MWD が低い傾向がありました。

《結論》

肥満を伴う HFpEF 患者において、BMI が高いほど若年層、女性、体液過剰と炎症の程度がより重度で、心不全の重症度が高い傾向がみられ、WHR が高い患者では腎機能と運動能力の障害がより重度であることが示されました。チルゼパチドは、ベースライン時の BMI に関わらず、心不全または心血管死のリスクを一貫して低下させましたが、ベースライン時の BMI が高い患者では 6MWD の改善がより顕著であるという証拠が示されました。チルゼパチドによる治療でのより大きな体重減少は、6MWD と KCCQ のより大きな改善と関連していました。

《考察》

SUMMIT 試験は、HFpEF におけるチルゼパチドの効果が、ベースライン時の肥満の重症度 (BMI)、中心性肥満 (ウエスト対身長比)、および体重減少の程度によってどのように変化するかを評価した大規模試験です (N Engl J Med. 2025; 392(5): 427-437.)。SUMMIT 試験の結果は、AHA2024 において、「肥満を伴う HFpEF 患者の臨床アウトカム改善する、治療実験を変え得る試験 (practice-changing trial)」として高く評価されました。STEP-HFpEF 試験では、GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドが、プラセボと比較して症状および身体的制限を軽減し、運動機能の改善および体重減少をもたらすことが示されています (Lancet 2024; 403: 1635-1648.)。SUMMIT 試験の結果は、STEP-HFpEF 試験を含むセマグルチド関連研究とも整合しており、増加する HFpEF 患者に対する新たな治療選択肢として注目されています。

本研究は、SUMMIT 試験のサブ解析です。本研究により、チルゼパチドの効果は肥満度や脂肪分布にかかわらず安定して認められましたが、肥満が重度であるほど、体重減少や症状改善の恩恵がより大きいことが明らかになりました。また、体重および腹囲の減少が、心不全症状、運動機能、炎症マーカーの改善と密接に関係していることも示されました。今後、肥満を伴う HFpEF 患者に対して、「体重そのものを治療標的とする戦略」が確立していくと考えられます。本研究は、肥満度や脂肪分布を考慮した個別化心不全治療の道を切り開く、重要な試験と位置づけられます。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科
廣瀬 雅教