

Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Cardiac Outcomes Among Patients Treated With Anthracyclines

アントラサイクリン系薬剤治療患者における SGLT2 阻害薬使用と心血管アウトカムとの関連について

Gongora, C. A., Drobni, Z. D., et Al. JACC Heart Fail. 2022 Aug;10(8):559-567

背景：ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害剤は、心不全を発症した患者の予後を改善する (ことが報告されている)。これまで基礎研究における指示的なデータはあったが、アントラサイクリン系薬剤治療患者における SGLT2 阻害剤の有効性に関するデータはなかった。

目的：本研究は、アントラサイクリン系薬剤治療患者における SGLT2 阻害剤の心臓への有効性と全体的な安全性を検証することを目的とした。

方法：本研究では、アントラサイクリン系薬剤による治療を受けた糖尿病を持つがん患者 3,033 例が対象となった。がんと糖尿病の両方を持ちアントラサイクリン治療中に患者 SGLT2 阻害剤治療を受けた患者は 32 人であった。対照例は、同じくアントラサイクリン系薬剤による治療を受けたがんと糖尿病を両方持つ患者だが、SGLT2 阻害剤による治療を受けていない患者 96 人であった。心臓に関する主要評価項目は、心イベント (心不全発生、心不全入院、新たな心筋症の発生 (駆出率が 10%以上減少して 53%未満)、臨床的に意義のある不整脈の発生) の複合とした。安全性の主要評価項目は総死亡率とした。

結果：年齢、性別、民族、がんの種類、がんの病期、その他の心臓の危険因子は両群間で同様であった。中央値 1.5 年の追跡期間中に 20 件の心イベントが発生した。心イベントの発生率は、対照群に比べ SGLT2 阻害薬使用群で低かった (3% vs 20%; $P=0.025$)。

SGLT2 阻害薬使用では、対照群と比較して総死亡率も低く (9% vs 43%, $P<0.001$)、敗血症と好中球減少熱の複合イベント発生率も低かった (16% vs 40%, $P=0.013$)。

結論：SGLT2 阻害剤は、アントラサイクリン系薬剤による治療を受けたがん患者および DM 患者において、心イベントの発生率の低さと関連していた。さらに、(訳注：本研究の対象となった患者群への) SGLT2 阻害剤の使用は安全であると考えられた。これらのデータは (今後) アントラサイクリン系薬剤による治療を受けた心リスクの高い患者において、SGLT2 阻害剤の有効性を検証するランダム化臨床試験を実施すること (の有用性) を支持するものである。

コメント：アントラサイクリン系薬剤は依然として抗がん剤として広く使用されているが、トポイソメラーゼへの影響や酸化ストレスなど多様なメカニズムを介して、用量依存的・蓄積性に心毒性を持つことが古くから知られている。いったん心機能障害が発生してしまうと非可逆的なこと経過をたどることが多いため、早期発見とともに予防のための併用薬に関する臨床試験が行われてきた。通常的心不全治療にも使用される β 遮断薬やアン

ギオテン変換酵素（ACE）阻害薬 ACE/アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の併用による予後改善効果が検討されてきたが、他の抗がん剤の併用の有無やドキソルビシンの使用量など背景の違いもあり **Controversial** な結果となっている（Kenigsber, et al. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:87-95）。一方 SGLT2 阻害剤は近年複数の大規模臨床試験で、心血管イベントの抑制効果が認められるようになってきており、糖尿病患者で心血管リスクの高い患者の一次予防効果が認められている薬剤である。しかし、これらの試験の多くは、アントラサイクリン系薬剤の使用患者を含んでいない。これまで、基礎研究では SGLT2 阻害薬がアントラサイクリン関連の心障害に対して、線維化抑制や炎症性サイトカイン抑制などを介して心保護効果を持つことが報告されてきた。ただ、人を対象とした臨床試験での報告はなかったため、本研究は糖尿病をもちアントラサイクリン系薬剤を使用する患者における、SGLT2 阻害薬の心血管イベント予防効果・および安全性検証について初めての報告となっている。

今回は後ろ向きの研究であり、比較的少数の症例であるが、あきらかな予後の差が出たことは興味深い。ただ、本雑誌の Editorial にもあるように（Khouri, et al. *JACC: Heart Failure* Volume 10, Issue 8, August 2022, Pages 568-570）、データの解釈には注意すべき点がある。対照群と使用群では年齢、性とアントラサイクリン系薬剤の開始時期で背景が調整されているが、ヘマトクリットレベルが対照群では 5%も低くなっており、対象群で癌の進行がより進んでいた可能性がある。また心エコーのフォローアップが十分でないため、心筋症の新規発生が十分評価できていない。ドキソルビシン換算での総投与量の平均が 200mg/m²以下となっており、通常の上限量が 500mg/m²となっていることを考えると、もともと心血管イベントに関わるほどの心機能障害は発症していない症例も多かった可能性がある。本研究では ARB や ACE 阻害薬が 45%程度、β遮断薬が 30%前後使用されている。これらの薬剤の非使用例と使用例での違いも気になるところだが、いずれにしろ SGLT2 阻害薬の全死亡の 80%削減効果は、これまでの SGLT2 阻害薬の試験と比べても高すぎるともいえる。さらには SGLT2 阻害薬使用群で 60%もの感染の削減がみられているが、もともと SGLT2 阻害薬の副作用（尿路・性器感染）等を見込んでの評価項目と考えられ、劇的に減少していることが、SGLT2 単独の効果とは説明できない点が多い。むしろ考えやすいのは、SGLT2 阻害薬使用群で癌治療の重要なアントラサイクリン系薬剤の使用を継続できたために、予後が改善されたということである。

本研究の解釈として **Limitation** にもあるように SGLT2 阻害薬を使用する患者とそうでない患者に関する選択バイアスのうち、補正されていないものがあることは完全には否定できず、結論にあるように前向きのランダム化試験での検証が望まれる。同時に糖尿病なしで、アントラサイクリン系薬剤使用患者へ投与した場合の、SGLT2 阻害薬の心機能保護効果についても今後検討が期待される。