

Efficacy and Safety of Digitalis Glycosides in Heart Failure: A Meta-Analysis

心不全におけるジギタリス製剤の有効性と安全性：メタ解析

— 心不全治療におけるジギタリス製剤の復権 —

Kevin Damman. et al. JAMA. 2026 Jun 16;335(23):2029-2037. doi: 10.1001/jama.2026.7886.

背景： 1997 年に発表された大規模ランダム化比較試験（DIG 試験）において、ジゴキシンは心不全増悪による入院を有意に減少させたものの、全死亡率の改善を示すことができず、結果として、実臨床におけるジゴキシンの使用が減ることとなった。しかし、現在の心不全治療においては心不全増悪による入院を減らすことも重視されており、その観点からすると、ジゴキシンは左室駆出率が軽度低下または低下した心不全（HFmrEF/HFrEF）の治療の一翼を担うことができるのではないかと考えられた。そこで、現代の標準的薬物治療（GDMT）下において、低用量ジギタリス製剤の臨床的有用性を再検証する 2 つの臨床試験（DIGIT-HF 試験、DECISION 試験）が相次いで実施されたが、結論は得られていない。本メタ解析は、これらの大規模臨床試験のデータを統合し、心血管死や心不全悪化イベントに対するジギタリス製剤の効果を評価することを目的に行われた。

方法： PubMed を用いて、1000 例以上の患者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）を包括的に検索した。選択基準を満たした臨床試験として、DIG 試験（1997 年）と、DIGIT-HF 試験（2025 年）、DECISION 試験（2026 年）の 3 試験（計 9,013 例）が抽出された。主要評価項目は、多くの現代的薬物治療の臨床試験に整合するよう調整され、心血管死または初回心不全悪化事象（心不全入院、または静脈内利尿薬治療を必要とする緊急受診）の複合エンドポイントに設定された。

結果： 対象患者は計 9,013 例（平均年齢 64.5 歳、女性 22%）であった。主要評価項目である「心血管死または初回心不全悪化事象」は、ジギタリス製剤群で 15%の有意なリスク低減が認められた（HR 0.85 [95% CI, 0.80-0.90]; $P < 0.001$ ）。この効果は、主に初回心不全悪化事象における 25%のリスク低減（ジギタリス製剤群 26% vs プラセボ群 33%、HR 0.75 [95% CI, 0.69-0.81]; $P < 0.001$ ）に起因していた。一方で、心血管死（27% vs 27%、HR 0.99; $P = 0.81$ ）や全死亡（32% vs 33%、HR 0.97; $P = 0.41$ ）については、いずれも単独では有意な改善効果は確認されなかった。なお、DIG 試験の時代と現代の背景治療の違い、また製剤の種類（ジゴキシンかジギトキシンか）による有意な効果の異質性は認められず、結果は一貫していた。

結論： HFmrEF/HFrEF において、追加治療としてのジギタリス製剤は、死亡リスクそのものは改善しないものの、心血管死または心不全悪化事象の複合リスクを有意に低減させ、特に心不全の悪化・入院の抑制に寄与することが示された。このベネフィットは、現代の GDMT 下でも維持されており、安価で、かつ低用量管理のもとで良好な認容性が確認されているジギタリス製剤は、症状および再入院の抑制を目指す追加薬物治療（第 5 の柱候補）として十分に臨床的意義を有している。

コメント：

本試験は HFmrEF/HFrEF 患者におけるジギタリス製剤の有効性を検証した DIG 試験、DIGIT-HF 試験、DECISION 試験の Meta 解析であり、2026 年 5 月に行われた ESC Heart Failure 2026 において DECISION 試験とともに発表された。DECISION 試験では心房細動患者を含む症候性の HFmrEF/HFrEF 患者において低用量ジゴキシンが心不全入院、心血管死の複合エンドポイントの改善を示すことができなかったが、本試験によりジギタリス製剤の心不全悪化を予防する効果が一貫していることが改めて確認されることとなった。

ジギタリス製剤は 1785 年に William Withering が初めて心不全治療薬として報告してから長らく心不全治療の主役であったが、DIG 試験の結果から、予後を改善させないといった印象や中毒リスクが忌避され、その処方率は 20%を下回るようになった。しかし、DIG 試験の事後解析から、血清ジゴキシン濃度 (SDC) を 0.5~0.9 ng/ml の低値にコントロールした場合、心不全入院の減少 (HR 0.62) のみならず、全死亡リスクをも有意に低減 (HR 0.77, 95% CI 0.67-0.89) させることが明らかにされ、その有効性について再度関心がもたれるようになった。

ただし、同試験は現代の GDMT が普及する前に行われており、その効果が GDMT 下でも保たれているかという点でも再検証が必要であった。そこで行われたのが DIGIT-HF 試験である。この試験は肝排泄であり血中濃度が安定しているジギトキシンを使用し、ICD、CRT といったデバイス治療、ARNI、SGLT2 阻害薬を含む十分な GDMT 使用下においても HFrEF 患者の心不全悪化による入院を抑制できることが示された。DIGIT-HF 試験では登録患者の 70%が NYHA III-IV と高リスクな心不全患者を対象としていたが、次に行われた DECISION 試験では 88%が NYHA II であり、HFmrEF も含めるなど、より軽症な心不全患者を対象とした。また高齢かつ女性の割合も多く、これまでの試験で十分検証されていなかった患

者群が包含された。同試験では心不全入院、心血管死の複合エンドポイントの改善傾向は見られたが、有意差には至らなかった。その背景としては 20%を超える治療中断により検出力が低下したことが挙げられ、COVID-19 の影響が考慮された。また参考とはなるが、事後に行われた On-treatment 解析では主要評価項目の有意な減少が示されている(RR 0.66; 95% CI 0.47-0.92)。また試験終了時に無作為盲検下に長期間低用量ジゴキシン（平均 SDC 0.6 ng/mL）で安定していた患者からジゴキシンを中止したところ、わずか 6 週間で心不全悪化イベントリスクが約 7.4 倍に増加し（RR 7.37, P=0.012）、血圧低下、心拍数増加、NT-proBNP の再上昇が認められた。これにより GDMT 下においても、ジギタリス製剤が血行動態の安定や心拍数コントロール、神経体液性因子の調整に貢献し続けていることが示された興味深い結果であった。今回、これらの試験データの統合により、現代の GDMT 下においても、患者背景、薬剤の種類によらず低用量ジギタリス製剤が HFmrEF/HFrEF 患者の心不全悪化・入院リスクを約 15%程度低減させるということが明らかとなった。死亡リスク低減効果は示されていないがこれは SGLT2 阻害薬やイバブラジン、フィネレノンといった現代の薬物治療も同様である。2026 年 8 月に改訂された ESC のガイドラインでもジギタリス製剤の推奨度が Class IIa に格上げされており、安価で確実な心不全入院抑制効果を持つジギタリス製剤は、今まさに新たな転換点を迎えつつある。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

加藤 央隼