

インタビュー INTERVIEW



下川 宏明氏

東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学分野教授

心不全治療に期待される新薬

心不全は予後が悪く、癌と同じように進行性の疾患だ。

近年、心筋梗塞からの生還者が増え、日本人の心不全病態は急速に欧米化している。
現行薬による改善の余地が減ったことから、新規機序の薬剤への期待が高まっている。

——日本人の心不全疾患はどのように変化しているのでしょうか。

下川 日本人の死因の約3分の1は動脈硬化に基づく心臓病と脳卒中です。1つの臓器による死亡としては心臓病が第1位で、その半分が心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患、

残り半分は心不全です。

心不全の原因となる心臓病には、以前は拡張型心筋症を代表とする心筋症が多かったのですが、最近では心筋梗塞から生還した人々、すなわち虚血性の慢性心不全患者が増えています。

宮城県の心筋梗塞対策協議会ではこの30年間、県内で発生する心筋梗塞を全例登録してきましたが、この間、実数で5.5倍、年齢調整後でも3.5倍に増えました。ところが院内死亡率は男性が20%から5%に、女性が25%から約10%に激減しています。そう

すると何が起こるか。虚血性の慢性心不全患者さんの激増です。

米国には現在、約500万人の慢性心不全患者がいて、今後10年ごとに100万人ずつ増えるとされています。日本の心不全患者数は約150万人程度と推定され、今後、米国と同様のペースで増加すると考えられています。

米国心臓協会 (AHA) と米国心臓病学会 (ACC) は、2005年版の心不全ガイドラインで、A～Dの4ステージからなる心不全の病態と治療の流れを示しました。これまでは、心不全の発症以後を心不全と捉えていましたが、新たに発症前の時期をA・Bステージとして組み入れています。この段階できちんと治療しないと進行して心不全になるという考え方です。

——日本人の心不全の実態を把握する研究が進められていますね。

下川 東北大では、日本人における心不全の疫学データを構築するため、関連病院や全国の施設の協力を得て、3つの大規模臨床試験を実施しています。1つは私が班長を務める厚生労働省班研究で、慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義を研究しています。

2番目は、ステージB以降の慢性心不全患者を1万人連続登録するCHART-2研究。3番目はステージC・D患者で従来の治療にARBを上乗せし、予後改善をみるSUPPORT試験です。CHART-2研究は、今年の3月に患者登録1万人を達成し、現在、追跡期間に入っています。

日本人の心不全の変化を見るため、2000～2005年に我々が実施した

CHART-1研究と今回のCHART-2研究を比較すると、いわゆる陳旧性心筋梗塞が原因で心不全になった方が、約25%から約45%へと、わずか5年で約2倍になっています。欧米では60-70%なので、日本人の心不全の病態は急速に欧米化しつつあることが分かります (図1)。

AHA/ACC2005年版心不全ガイドラインではステージAの段階からACE阻害薬、ARBの使用を推奨しています。これは、メタボリックシンドロームなどの危険因子があると、レニン・アンジオテンシン系が活性化され、心不全に至るプロセスを加速することが分かってきたからです。治療についても、軽症から中等症の心不全治療を利尿薬とジギタリスだけで治療していた時代に比べて、ACE阻害薬を上乗せすると予後が改善し、β遮断薬、ARBを加えるとさらに改

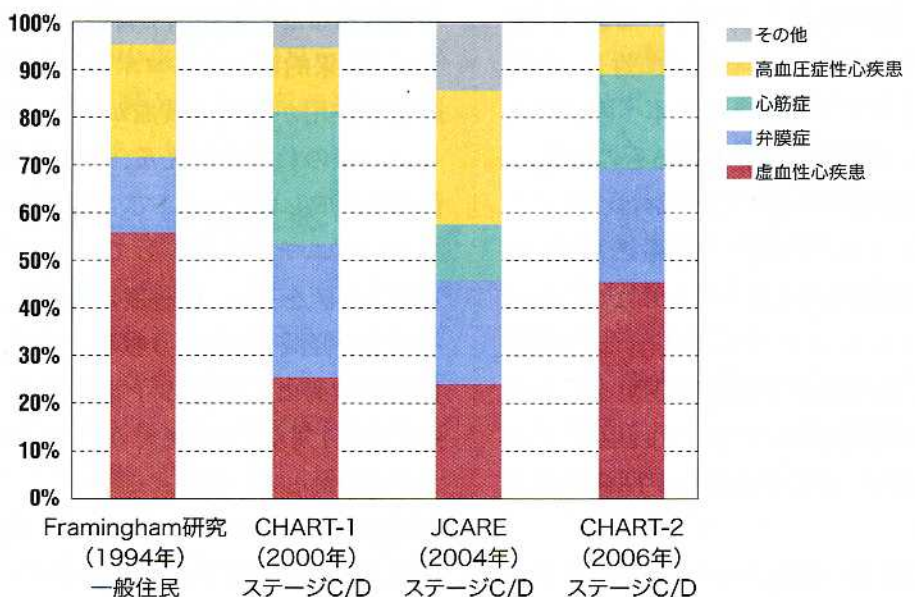
善することがこれまでの研究でわかってきました。しかし、これらの薬剤が広く使用されるようになった結果、次第に予後の改善余地が小さくなってきています。そこで、新薬の登場が待たれるわけです。

新たな6薬剤に注目

——今年10月に開催された第14回日本心不全学会では、「心不全に期待される新薬」と題したシンポジウムで座長を務められました。

下川 今回のシンポジウムでは、①直接的レニン阻害薬のアリスキレン、②バソプレシンV2の受容体拮抗薬のトルバプタン、③Rhoキナーゼ阻害薬のファスジル、④腎臓由来造血因子のエリスロポエチン、⑤グアニル酸シクラーゼ活性化薬のシナシグアト、⑥Ifカレント阻害薬のイブラジンの6剤を取り上げました。

図1 ●日本人の心不全の病態はわずか5年ほどで欧米型に近づいた



東北大学大学院医学系研究科循環器EBM開発学寄附講座中間報告書(2010年8月)から引用
出典: Br Heart J 1994;72:S3-S9, Circ J 2004;68:427-434, Circ J 2007;71:449-454



日本人の心不全の病態は急速に欧米化しつつあることが分かります

1番目のアリスキレンについては、ACE阻害薬やARBはレニン・アンジオテンシン系の下流を抑えるため、代償的に上流のレニン活性を高めます。アリスキレンの上乗せで、総合的にレニン・アンジオテンシン系を抑制できる可能性があります。

現在、日本も参加して進められている国際臨床試験のATMOSPHEREは、標準治療を受けている急性/慢性うっ血性心不全患者に対し、心血管イベント発症と死亡率へのアリスキレン投与の影響をみるものです。

2番目のトルバプタンは、バソプレシンV₂受容体拮抗薬です。この10月に国内承認されました。このバソプレシンV₂受容体を介した病態が、心不全の悪化に関与することがわかってきたので、それを阻害することで、心不全の改善が期待されます。

3番目のRhoキナーゼ阻害薬ファスジルは、私が約15年かけて開発してきました。Rhoキナーゼは血管平

滑筋の分子スイッチの役割を持っています。日本人に多い冠動脈スパズムの主な機序として我々が同定したもので、Rhoキナーゼ阻害薬はそれを抑える薬剤です。血管平滑筋の過収縮が原因になって起こる脳血管攣縮、冠動脈攣縮、あるいは肺高血圧などに非常によく効くことを明らかにしてきました。

心不全において特に期待されるのは、拡張不全型への適用です。心不全の半分は拡張不全であり、特に高血圧を有する高齢女性で多いことが知られています。しかし、拡張不全に効く薬はまだみつかりません。Rhoキナーゼが活性化すると平滑筋が強く縮み、戻りにくくなりますので、これが拡張不全の機序の1つと考えられます。現在、肺高血圧で臨床試験を進めており、次は心不全を対象にしたいと思っています。

4番目のエリスロポエチンは腎臓で産生される造血ホルモンです。心不全になると心腎連関で腎機能が悪化し、結果的にエリスロポエチンの産生や作用が落ちて貧血が生じ、さらに心臓の負担が増える、という悪循環を形成します。そこで、外因性エリスロポエチンを投与して、ヘモグロビンの値を11～13程度に改善し、心不全を軽減するという戦略ですが、貧血の改善と心不全の予後改善が、必ずしも1対1ではなさそうだとわかってきました。

5番目はシナシグアトです。一酸化窒素(NO)がグアニル酸シクラーゼに作用してcyclic-GMPを産生し、有益な作用をします。シナシグアト

は、グアニル酸シクラーゼの活性化薬です。心筋や血管平滑筋でcyclic-GMPの濃度が増加すると血管平滑筋は血管拡張に傾き、心臓にとっては負担軽減になります。

6番目のイブラジンは、心臓の中の刺激伝導系の洞結節に働きかけ、洞結節の自発能を下げることで心拍数を低下させる薬剤です。

今年9月にストックホルムで開催された欧州心臓病学会(ESC)で試験結果が報告されたSHIFT試験は、心拍数が70以上の心不全患者を対象に、イブラジンによる予後改善効果をみた研究で、きれいに有意差が出ました。すなわち、心拍数を抑えるということが、それだけでも非常にいいことだということが明らかになりました。

心拍数の低下と心不全の予後との詳細な関連はまだ十分に分かっていませんが、当科の研究では、心拍数が上がるだけで、交感神経系の活性化や副交感神経の抑制が起きることがわかってきました。

——これらの製剤の国内登場はいつ頃でしょうか。

下川 アリスキレンは発売されていますし、トルバプタンももうすぐ発売されます。エリスロポエチンは臨床に使われています。シナシグアトは現在、治験中です。イブラジンは、すぐに日本で治験が開始される予定はないようです。Rhoキナーゼ阻害薬のファスジルは、現在、肺高血圧症で治験をしています。それが終われば、心不全が非常にいいターゲットではないかと考えています。 