

心不全に対する新薬

新潟大学循環器内科学主任教授

猪又孝元

(聞き手 池脇克則)

最近、心不全に対する新薬（Ifチャネル阻害薬、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬）が登場しました。作用機序と使い方についてご教示ください。

<東京都勤務医>

池脇 心不全は、高齢者の入院患者の大きな部分を占めており、心不全治療は非常に重要な循環器診療の一つです。まず今の心不全の標準的な治療から確認させてください。

猪又 ご指摘のように心不全は高齢者病です。超高齢社会が急速に進み、非常に患者さんが増えています。今、心血管病の入院患者で断トツの1位が心不全で、さらに右肩上がりが増えていくという現状です。ただし、幸いにもこの25年の間に、我々がトリプルセラピーと呼んでいる基本3剤、ACE阻害薬もしくはARB、そしてβ遮断薬と抗アルドステロン薬が大規模臨床試験で生命予後の改善が証明され、普及し、予後は改善してきました。全体のイメージとしては、この導入薬の登場以前

よりも死亡率が3割減っている。ただ、裏を返すと、まだ7割の余地があるというところに新薬の立ち位置があると思います。

池脇 今、先生のお話を聞いてちょっと思い出したのは、がんの治療を国が推進していましたが、今度は循環器と脳卒中について法制化して進めようという動きがあります。これは心疾患の中でも心不全が非常に大きな課題だからなのでしょうか。

猪又 先生がご指摘のとおり、2年前に循環器病対策基本法が施行され、この10月に推進基本計画が固まり、4月から各都道府県に実行が求められる現状にあります。その中の大きな対象が心不全ということです。しかも、予防という循環器の診療の中では今まで

あまりなかった部分も一部含まれており、いずれも心不全につながってくる流れだと思います。

池脇 臨床でも行政のレベルでも、この心不全を何とか抑えていこうという中で、新薬の意味合いもまたさらに重要だと思います。今回質問いただいた1つ目、これはIf (アイエフ) チャネル阻害薬と呼んでよいのでしょうか、どういう薬なのでしょう。

猪又 HCN 4 チャネルというチャネルは主に洞結節に存在していて、阻害をかけることでIfカレントという電流を抑制し、洞調律の患者さんを徐拍化する。心拍数を下げる。簡単にいうと、心拍数だけに効くという非常に特異的な興味深い薬です。

池脇 β 遮断薬が徐脈という意味では共通だけれども、 β 遮断薬、あるいは例えば一部のCa拮抗薬は脈は遅くするが、心機能が抑制的になる。その後の部分がない。純粹に心拍数だけ下げる。以前からそういった薬のコンセプトはあったのでしょうか。

猪又 心臓のチャネルに対してのいろいろなアクションは、不整脈領域も含めて歴史的に数多くあったと思うのですが、これが生命予後の改善につながるという例はあまり聞いたことがありませんし、今後どういう展開になるのか、期待をもって見守っています。

池脇 そういった新しい薬が出て、実際に日本でも臨床応用されています

が、臨床的なエビデンスも出てきているのでしょうか。

猪又 先ほど先生からご紹介があったように、実はこれから新薬は、今あるものも含めて5種類ぐらい立て続けに出てきます。しかも、全く機序も違う。その先頭を切ったのがこのイバブラジンという薬です。新薬が出た際に大事な点は共通して3つで、1つは心不全の何をよくするのかという点、2つ目は副作用対策、3つ目は診療の中の脚本にどうパズルとして組み込むかというポイントがあります。イバブラジンは、私は「目に見えない治療」と呼んでいるのですが、あくまでも大規模臨床試験によって初めて予後改善が証明される。逆にいうと、ある一個人では効果が実感し得ない世界の薬だということです。つまり、そのエビデンスの根拠となった治験設定の患者さんに使うのが大原則ということになります。イバブラジンの場合、収縮障害の患者さんで、洞調律、心拍数が75以上という設定の患者さんのみに、まずは使うという原則になります。

池脇 これを使う患者さんは心不全でしたら基本の3つの主薬の薬の中に β 遮断薬も入っていたので、 β 遮断薬を使ってもなかなか心拍数が下がってこない方にも、この薬は適応があると考えてよいですか。

猪又 そのとおりです。あくまでも旧来の治療の上乗せで使う。ただ、何

らかの理由でβ遮断薬が使えない、例えば喘息があるとか、そういう場合にはファーストチョイスとして使っていたでもいいのです。ただし、実は治験段階に私も携わったのですが、あくまでも従来の薬が入っている上乗せといいながら、従来の薬が十分入れきれなかった患者さんがけっこういたのです。日本の場合、圧倒的に多いのは血圧が低い人でした。ですので、最初に先生がご指摘されたように、ポンプ機能に影響を及ぼさないということは、β遮断薬が入れづらいう方に前倒しでこの薬を使う。そういう考え方も最近出てきています。実際、β遮断薬に特徴的な、悪くなった心臓がよく動いてくるようになる左室逆リモデリングという現象がこの薬でも非常によく認められ、診療シナリオの中にβ遮断薬との使う順番にも工夫の余地があるといわれてきています。

池脇 今先生がおっしゃったことは、上乗せ治療だけではなくて、先行して治療する薬として選択できるかもしれない、ということですね。

猪又 心拍数を落とすことでなぜ心臓の機能がよくなるかはまだよくわかっていない世界で、学術的にもとても興味があります。

池脇 もう一つ、ネプリライシン阻害薬はどういう薬なのでしょう。

猪又 ネプリライシンというのは内因性のナトリウム利尿ペプチドを分解

する物質ですが、それを抑制することで内因性のナトリウム利尿ペプチドの濃度を上げる。カルペリチドという薬がありますが、基本的にはそれと似た薬です。ただ、ナトリウム利尿ペプチドというのはペプチドなので、静注薬、点滴でしか使えない。それを慢性使用できるようにするために、分解する酵素をブロックすることで内因性のナトリウム利尿ペプチドを上げるというコンセプトで話を進めました。ただし、レニンアンジオテンシン系が活性化されてしまうということで、同時にブロックをかける。そのためにARBを重ねて合成し、その反応を抑えるかたちで、一種配合剤的な薬を作った。そういういきさつがあります。

池脇 いわゆる内因性のナトリウム利尿ペプチドというのは心保護的に、心不全に対してはいい働きをする。ネプリライシン阻害薬は、その分解を抑制することがメインのターゲットだけれども、副作用を抑えるというのでしょうか、アンジオテンシン受容体も一緒につけた配合剤みたいなものなのですね。

猪又 そうですね。もちろんARBは悪玉を抑える。それからナトリウム利尿ペプチドという善玉を増やす。ダブルアクションという意味があります。

池脇 これに関しても、もう臨床で使っていますが、大規模な介入試験などのエビデンスも出てきているのでし

ようか。

猪又 予後改善効果が実証され、ようやく日本の現場に登場して半年になります。ACE阻害薬もしくはARBを切り替えるという使い方をしていきます。

池脇 日本の場合には心不全の治療でもACE阻害薬よりもARBがおそらく多く使われています。こういう新しい薬が出てくると、ARBの部分はこの新薬に切り替える、そういうやり方もあっていいのでしょうか。

猪又 収縮障害の患者さんでいうならば、患者さんはこの薬に切り替えたほうが確率的には長生きします。ここに経済的な側面とかいろいろ課題があると思いますが、欧米ではこの薬を半ばファーストチョイスに使うべきではないかという意見も出始めています。

池脇 確かに新しい薬の臨床試験は単剤でやることは倫理的にも難しいので、どうしても上乗せのような臨床試験でエビデンスを出していきます。今、

先生が言われたような、実際にはもっと先行して使ってもいいのではないかとこの動きが欧米ではあるのですね。

猪又 あります。しかも、収縮障害のみならず、収縮は悪くないけれども拡張が悪いというタイプの心不全にも効果が認められるという意見もあり、心不全像の標的も広げていこうという流れが欧米にあります。多分、日本も間もなくそういう流れが出てくるかもしれません。

池脇 日本はまだ臨床に出てきたばかりですが、今後の方向性としたら、上乗せだけではない、いろいろな使い方が展開される可能性があるのですね。

猪又 今は切り替え期ですけども、基本剤になっていく可能性を持っている薬ではないかと思っています。

池脇 今後また心不全の治療が大きく変わりそうですね。

猪又 はい、そう思います。

池脇 どうもありがとうございました。