



心不全基礎研究：今後の展開に期待

山野雅文(山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学)

「心不全患者の長期予後を改善するのが、速やかに血行動態の改善が得られる強心薬や利尿薬ではなく、 β 遮断薬やRAS系阻害薬である」という知見が多くのRCTにより明らかとなつてから久しい。20~30年前は心臓カテーテル検査による心機能評価が全盛の時代であり、強心薬による心収縮性の改善が肺うっ血を是正し低心拍出から脱却するのに大変効果的であることが左室圧-容積ループからもよく理解できた。このため、収縮性を長期にわたり“正常化”することこそが、心不全治療の真髄であると大多数の循環器専門医が当時信じて疑わなかった。しかし、この“正常化”が曲者であり、強心薬による慢性的な収縮性の改善は、過度な神経体液性因子の活性化を伴いかえって心筋を疲弊させ、予後を著しく不良にすることがRCTにより明らかになった。一方、 β 遮断薬は逆に心筋保護的に作用し、心不全患者の生命予後を改善することが判明した。ではなぜ血行動態的正常化が、予後改善につながらないのか？この理由を洞察する基礎研究が数多く行われ、血行動態上の正常化が必ずしも心筋細胞レベルの正常化を伴わないこともわかってきた。その一つにカルシウムハンドリング異常がある。不全心では、細胞内の“ Ca^{2+} 貯蔵器官”である筋小胞体(SR)の Ca^{2+} 取り込み能の低下に加えて Ca^{2+} 放出チャネルであるリアノジン受容体(RyR)から異常な Ca^{2+} 漏出が拡張期に生じており、その結果、収縮に必要な Ca^{2+} 貯蔵量が低下し収縮力の低下をきたす。強心薬は Ca^{2+} 取り込み能を高め Ca^{2+} 貯蔵量を増すことにより収縮力を強めるが、一方で Ca^{2+} 漏出も増大しその結果、遅延後脱分極を介して致死的不整脈の発症を促すことが判明している。

さて改めて心不全薬物療法を振り返ってみると、現在使用可能な心不全治療薬は心不全治療を初めか

ら“ねらって”開発されたものではなく、高血圧、狭心症、糖尿病の治療薬として開発され、後に心不全にも有効性がRCTにより確認されたものである。心不全治療をねらって開発されたほとんどの新規強心薬が残念ながら予想に反して心不全患者の死亡率を上げることが判明し開発中止に追い込まれたのとは対照的である。神経体液性因子の抑制が心筋保護、ひいては心不全患者の予後改善につながるという考え方が常識となった今こそ、「心筋保護を考慮した、“ねらった”新規心不全治療」、もっと言えば、心不全の枠を超えて、心不全という病態の改善をヒントにした広い疾患領域の治療薬を目指すことができれば診療面のみならず医療経済的にも大変有益と考えられる。例えば、RyRは心臓以外にも神経細胞や膵 β 細胞を始めとして広く臓器・組織に分布しており、最近、RyRに作用して Ca^{2+} 漏出を抑制する薬剤がアルツハイマー病や糖尿病にも有効であることが明らかになりつつある。このことは、 Ca^{2+} 漏出という共通の病態は異なる臓器・組織では異なる表現型・病型を呈しており、SR(または小胞体(ER))からの Ca^{2+} 漏出を抑制できれば、その細胞保護効果から広い疾患領域において新たな治療戦略となり得る可能性を示唆する。

現在、日本人を対象とした心不全に関する臨床試験(研究)が精力的に行われ、日本のガイドラインにも引用文献が増加してきたが、一方で基礎研究は総じて縮小気味である。臨床研究と基礎研究は車の両輪でありバランスを保つことが医学の発展に必須であることは言うまでもない。高齢化に伴い心不全パンデミックが叫ばれ始めた今こそ、「ストレス耐性細胞保護薬？」のような夢の新規薬剤の開発につながるようなさまざまな角度からの基礎研究の発展、およびその臨床応用を期待したい。