

## 綜 説

## 心不全薬物治療の最前線

桑 原 宏一郎

信州大学医学部循環器内科学教室

## Current Status of Heart Failure Drug Treatment

Koichiro KUWAHARA

Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** heart failure, drug treatment, ARNI, SGLT2 inhibitor, ivabradine

心不全, 神経体液性因子, 薬物治療

## I はじめに

近年, 高齢化社会の到来とともに我が国における心不全患者の増加が指摘されている。心不全は様々な循環器疾患の終末像であり, いまだその予後も悪性腫瘍と匹敵するくらい不良である。心不全の薬物治療に関しては, 有症状の収縮力の低下した心不全 (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: HFrEF) においては, アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) あるいは認容性がなければアンジオテンシン II type 1 受容体阻害薬 (ARB),  $\beta$  遮断薬, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) が予後改善効果を有することから, これら3つのクラスの薬剤が日本を含む各国のガイドラインにおいて使用が推奨されている。これら薬剤は HFrEF 患者の予後を改善したものの, その改善はいまだ不十分であり, 新たな心不全治療薬の登場強く望まれている。近年新規作用機序を有する心不全治療薬として, アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 (angiotensin receptor blocker/neprylsyn inhibitor: ARNI) や Ivabradine が開発され, 慢性心不全患者に対する予後改善効果が示され, 各国のガイドラインでもその使用が推奨されるようになった。また, 2型糖尿病に対する血糖降下薬として既に使用されている sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) 阻害薬が心不全治療薬としても有効であることが示され, MRA に関しても新世代の薬剤が開発

されてきている。加えて, 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬・活性化薬や心筋ミオシン活性化薬である omecamtiv mecarbil などの新規作用を有する薬剤の心不全治療効果にも期待がもたれており, 本稿ではこうした新しい心不全治療薬について述べる。

## II アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 (angiotensin receptor blocker/neprylsyn inhibitor: ARNI)

慢性心不全の病態形成には神経体液性因子活性化が重要な役割を果たすことが広く認められており, 中でも, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) と交感神経系 (SNS) の活性化はよく知られている。一方で, 心不全においてはこれら RAAS や SNS の活性化に拮抗する液性因子の活性化もおこる。心臓から分泌され, ナトリウム利尿作用, 利尿作用, 血管拡張作用を有するナトリウム利尿ペプチドは, まさにこうした“心保護”的な因子の代表である。心不全においては不全心の心筋細胞から心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP および BNP) の分泌が亢進し, RAAS や SNS などの病的経路の活性化に対して抑制的に働くが, 相対的なその“心保護”作用の不足が, 心不全の病態悪化をきたす原因の一つと考えられる。こうしたことから, ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強する治療が RAAS や SNS の阻害に続く次なるアプローチとして期待されてきた。実際, 急性心不全に対しては ANP, BNP そのものである carperitide や nesiritide が使用されているが, いずれも持続的な経静脈投与が必要な静注薬であることから

別刷請求先: 桑原宏一郎 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第五教室

E-mail: kkuwah@shinshu-u.ac.jp

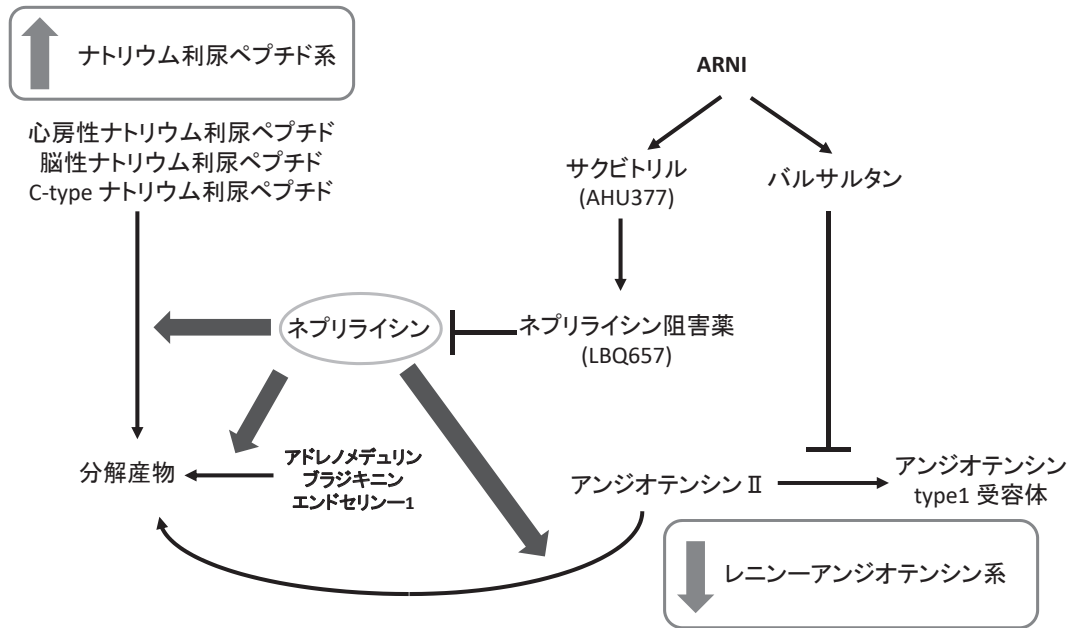


図1 ARNIの作用機序

慢性心不全に対して長期間使用することは不可能であった。

そのため、ANP、BNPの受容体に対するアゴニスト作用を有する低分子化合物の探索が進められてきたが、残念ながら現時点では臨床応用可能な薬物は開発されていない。そこで、ANP、BNPの分解経路を抑制することにより内因性のANP、BNPの血中濃度を上昇させ、作用を増強する薬剤の開発が進められてきた。ANP、BNPは血中や組織においてネプリライシンという酵素により分解されることが知られている。中性エンドペプチダーゼであるネプリライシンは、腎臓に特に強く発現するが血管平滑筋、肺、心筋などその他多くの組織でも発現が認められ、心血管系を標的とする複数の液性因子の分解に重要な役割を持つ分子であり、ナトリウム利尿ペプチドを始め、アドレノメデュリン、ブラディキニンなどの血管拡張作用を有するホルモンの分解に関わる(図1)。また同時に、ネプリライシンはエンドセリン-1やアンジオテンシンIIなどの血管収縮作用を有するホルモンの分解にも関わる。したがってネプリライシンのみの阻害では心保護的に働きうるANP、BNPなどの因子の増加に加えて、心負荷に働きうる因子をも活性化することが考えられる。実際ネプリライシンの選択的阻害薬のみの投与では、ヒトにおいて有意な血圧低下は認められなかった。一方で、ネプリライシンは心不全で上昇していることも報告されており、ネプリライシン阻害によ

るナトリウム利尿ペプチドの作用増強が、心血管病の新規治療法となりうる可能性に期待が持たれていた。そこでネプリライシン阻害作用を持つ sacubitril (AHU377) と ARB であるバルサルタンとを一つの分子として結合した ARNI が開発された(図1)。慢性心不全治療薬のゴールドスタンダードである ACEI エナラプリルと ARNI との収縮力の低下した心不全 (HFrEF) に対する効果を比較した PARADIGM-HF 研究では、ARNI はエナラプリルに対し心血管死、全死亡ともに有意に低下させ、心不全入院も有意に減少させた<sup>1)</sup>。PARADIGM-HF の結果により、欧米の心不全ガイドラインでは ARNI は HFrEF に対する治療薬として推奨されるに至っている<sup>2)3)</sup>。最近本邦でも慢性心不全(ただし慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る)に対し承認された。

### Ⅲ HCN チャネル阻害薬

虚血性心疾患においては、心拍数の上昇が、虚血イベントのトリガーであることのみならず、独立した予後の予知因子であることが知られていた。そのために心拍数を下げる薬剤としてβ遮断薬あるいは一部のカルシウムチャネルブロッカーが、従来より虚血性心疾患に使用されてきた。しかしこれら薬剤は心拍数低下以外に心収縮力抑制作用などのその他の作用も持ち合わせており、これら作用が場合によっては副作用となり、その薬剤の使用を制限する結果となることがあ

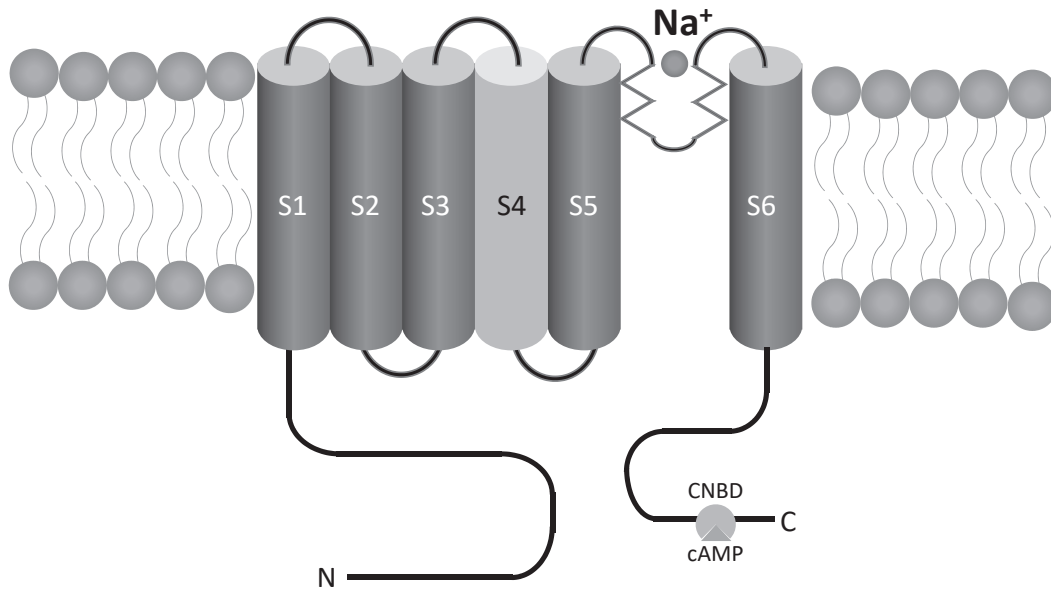


図2 HCN チャネルの構造

た。そこで、純粋に心拍数を低下させる薬剤の開発に期待が持たれた。一方で慢性心不全においても、心拍数の増加が予後の悪化と相関すること、 $\beta$ 遮断薬の心不全患者の予後改善効果が心拍数低下と相関することなどが示され、特異的に心拍数を下げる薬剤の効果に期待が持たれていた。一般的に心拍数は洞結節の自発的な活動電位により規定され、洞結節の拡張期における緩徐な脱分極がこの自発的な活動電位の生成に重要な役割を果たす。この洞結節での拡張期における緩徐な脱分極には If として知られるイオン電流が関与し、この If を担うイオンチャネルが HCN4 チャネルである(図2)。HCN チャネル阻害薬 ivabradine は、HCN4 を含む HCN チャネルを選択的に阻害し、洞結節における If を抑制することで、心収縮能には直接影響を与えず心拍数を減少させる作用を有する薬剤として開発された。

まずヨーロッパにおいて Ivabradine は冠動脈疾患における狭心症発作予防薬として2005年に承認された。次に左室機能障害を有する安定冠動脈疾患患者において標準治療への ivabradine 追加投与による心拍数低下が心血管死および合併症を抑制するかどうかを検討する目的で BEAUTIFUL 試験がおこなわれた。本試験では一次エンドポイントである心血管死、急性心筋梗塞による入院、心不全の新規発症および悪化による入院の複合エンドポイントにおいては ivabradine と placebo との間で有意な差は認められなかった。しかし、心拍数が70 bpm 以上の患者においては、2次エ

ンドポイントである、致命的・非致命的心筋梗塞による入院、血行再建術の有意な減少が ivabradine 群において認められ、ivabradine が心拍数の多い心機能低下群の心血管イベントを抑制する可能性が示唆された。

そこで次に、標準的治療を受けている心拍数70 bpm 以上で洞調律、かつ駆出率35%以下の症候性心不全患者に対する ivabradine の効果を検討する SHIFT 試験が行われた。本試験では、一次エンドポイントである心血管死、心不全悪化による入院の複合エンドポイントが ivabradine 群で有意に低下していた<sup>4)</sup>。さらに本試験の心エコーデータに基づくサブ解析において、ivabradine 投与群で有意な LVSVI および LVEF の改善が認められ、ivabradine による心機能改善および左室リモデリング改善効果が示され、またその LVEF の改善効果は心拍数低下と相関していた。本試験のように、ACEI/ARB や  $\beta$  遮断薬などによる十分な標準治療がなされている重症度の高い心不全患者において ivabradine 追加投与の有効性が認められたインパクトは大きく、これらの結果により、2016ESC 心不全診療ガイドラインでは  $\beta$  遮断薬、ACE 阻害薬 / ARB、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与されてもなお症状を有する LVEF35%以下の慢性心不全患者において洞調律で心拍数が70 / 分以上であれば ivabradine 投与を考慮することが推奨されている<sup>2)</sup>。また米国の2016ACC/AHA/HSFA による心不全診療ガイドラインの改訂版でも同様の推奨がなされており、本邦でも最近、洞調律かつ投与開始

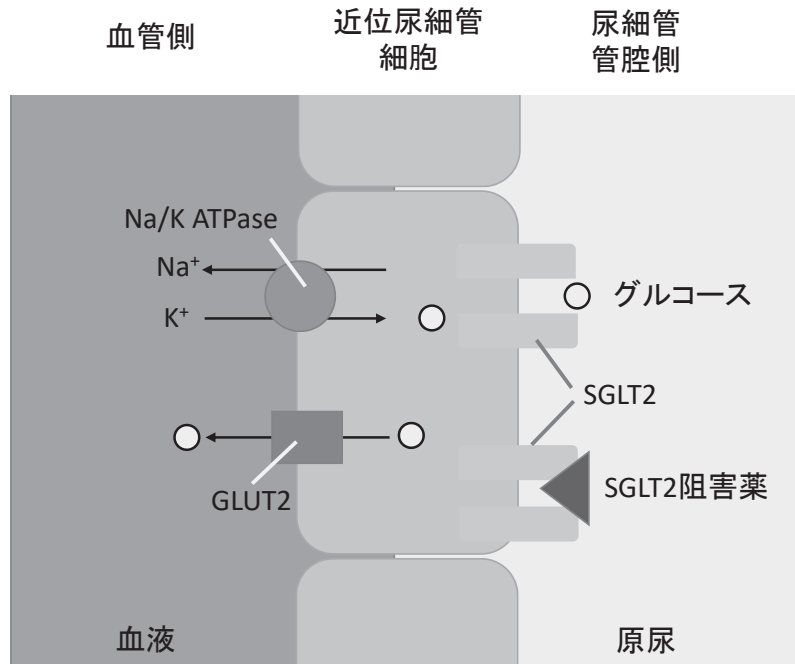


図3 SGLT2阻害薬の作用機序

時の安静時心拍数75回/分以上の慢性心不全（ただし、 $\beta$ 遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る）に対して承認された<sup>3)</sup>。

#### IV Sodium-glucose co-transporter (SGLT2) 阻害薬

SGLT2は腎臓の近位尿細管に特異的に発現し、グルコースの再吸収に重要な役割を果たすトランスポーターであり、2型糖尿病患者ではその発現が亢進していることが知られる。したがってSGLT2阻害薬は尿におけるグルコースの排泄を促し、血糖を下げる作用を有する。こうした作用からSGLT2阻害薬は糖尿病患者に対する血糖降下薬として臨床応用された（図3）。一方でSGLT2はグルコースと同時にナトリウム再吸収を担うことから、SGLT2阻害薬は少なくとも一時的にはナトリウム排泄を増加させナトリウム利尿効果を有する。加えて尿へのグルコース排泄増加により浸透圧利尿作用が発揮され、こうした比較的軽度な利尿作用により体液量の減少効果と軽度の血圧低下作用を発揮する。SGLT2阻害薬は心血管病リスクを有する2型糖尿病患者に対する効果を検討する3つの大規模臨床試験、EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI58において幅広い2型糖尿病患者群において心不全入院を抑制することが明らかとなった<sup>5)</sup>。その心不全予防効果の詳細な機序はま

だ議論のあるところであるが、少なくともその一部は利尿効果による体液量減少を介したものであると考えられている。こうしたことからSGLT2阻害薬を新しいタイプの心不全治療薬として捉え、心不全患者に対する予後改善効果を検証する臨床試験が現在行われており、その結果に興味もたれている。そうした臨床試験の一つであるDapagliflozin And Prevention of Adverse-outcome in Heart Failure (DAPA-HF)ではすでにACEI/ARBや $\beta$ 遮断薬、MRAなどの標準的治療を受けているHFrEFに対しDapagliflozinの上乗せが有意に心不全入院および心血管死からなる1次エンドポイントを減少させ、また全死亡も減少していた<sup>6)</sup>。こうしたSGLT2阻害薬の心不全予後改善効果は糖尿病の有無にかかわらず認められており、今後SGLT2阻害薬は糖尿病の有無によらないHFrEFの治療薬としても使用されていくことが考えられる。

#### V 新世代ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA)

近年、様々な心血管疾患においてMR活性化が起こっていることと、その阻害の治療的效果が明らかとなってきている。従来治療を既に受けている重症心不全患者に対して、MRAであるスピロノラクトンの上乗せ効果の有効性を検討したRALES試験では、MRA追加により死亡や突然死が有意に抑制されるこ

とが示された<sup>7)</sup>。こうしたことから、選択性が低いためにプロラクチン受容体 (PR) やアンドロゲン受容体 (AR) にも作用し、男性の女性化乳房や性欲減退が副作用としてあったスピロラクトンに代わり、より MR 選択性の高い MRA の開発が望まれ、MR 選択性の高い MRA であるエプレレノンが開発された。エプレレノンも心筋梗塞後の心機能低下患者などを対象とした EPHEsus 研究および比較的軽症～中等症の心不全患者を対象とした EMPHASIS 研究においてやはり従来治療に上乘せすることにより有意な死亡率の抑制などの予後改善効果を示すことがあきらかとなった<sup>8)9)</sup>。これらの臨床試験により MRA には慢性心不全患者、特に HFrEF 患者の死亡抑制および心不全入院抑制効果があることが示された。

一方で、エプレレノンはスピロラクトンに比し、選択性は優れるものの、MR 阻害活性が比較的弱く、また半減期がより短かった。また両者ともステロイド骨格を有し、腎臓細管に対する作用による高K血症の副作用が懸念された。こうしたことからステロイド骨格を有しない、新世代の選択的 MRA の開発がすすめられている。これら新世代 MRA は、ステロイド骨格を有せず、MR への阻害活性および選択性共に従来の MRA と比較して高いことが期待され、また体内分布も従来の MRA が心臓より腎臓に集積しやすいのに対し、心臓、腎臓両者に同等に分布することが期待でき、より少ない副作用で心保護作用が発揮できる可能性に期待が持たれている。本邦では最近こうした新世代 MRA の特徴を有するエセキサレノンが高血圧症に対する治療薬として承認された。この他、現在複数の新世代 MRA の開発が進行しており、今後こうした新世代 MRA の心不全に対する効果を含め、さらなる臨床展開に興味をもたれるところである。

## Ⅵ 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬・活性化薬

NO は血管内皮細胞から放出される平滑筋弛緩因子として1980年代に同定され、その後 NO をシグナル分子とする情報伝達系が、cGMP を介して血圧制御、血小板凝集阻害など様々な生理作用を引き起こすことが明らかとなった。この細胞内情報伝達系の最上位に位置する細胞内受容体が可溶性グアニルシクラーゼ (sGC) であり、NO と結合することにより cGMP を産生する。

心不全においては、NO-sGC-cGMP 系の活性が低

下することが知られており、さらに sGC 活性の低下が cGMP のエフェクターであるプロテインキナーゼ G (PKG) 活性を低下させる。血管拡張作用に加え、PKG は心筋肥大抑制にも働きうるため、PKG 活性低下が心不全の進展、悪化に関与していると考えられている。このような悪循環を断ち切るために sGC 活性を直接刺激する薬剤あるいは sGC を直接活性化させる薬剤が開発された。Riociguat (リオシグアト) は NO と sGC の結合を安定化させ NO に対する sGC の感受性を高める作用と、NO 非依存的に直接 sGC を刺激する作用を有する、直接的 sGC 刺激薬 (sGC stimulator) として肺高血圧領域においてすでに本邦も含め使用されている。Riociguat は濃度依存的に sGC を刺激し cGMP の産生を促進することで血管緊張、細胞増殖、線維化、炎症などの細胞機能の調節に影響する。また、riociguat と同様の構造活性を有し作用時間の長い sGC stimulator である vericiguat (ベリシグアト) が心不全に対して症状改善効果を示す臨床試験の結果が報告され、その心不全に対する効果にも期待がもたれた。加えて、NO やヘム非依存性に cGMP 産生効果を発揮する sGC activator である cinaciguat (シナシグアト) も開発されている。sGC activator は、sGC が酸化修飾を受けヘムが遊離した状態、すなわち NO への反応性が低下もしくは消失した状態の sGC に対しても有効に作用し、cGMP 濃度を上昇させることが可能で、障害血管に対する血管拡張や抗炎症効果、病的心筋リモデリングの改善効果を発揮することなどが期待されている。

ベリシグアトを用いた SOCRATES-REDUCED 試験では、収縮率の低下した慢性心不全患者において容量依存性の NT-proBNP の変化が認められた<sup>10)</sup>。この結果を受けて、3か月以内に入院歴があるか、利尿剤の静注薬の投与を受けたことがある収縮率の低下した慢性心不全患者 (HFrEF) に対するベリシグアトの心血管死および心不全入院に対する有効性と安全性を検証する Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) 試験が行われ、有意に心不全入院および心血管死の複合エンドポイントからなる1次エンドポイントを減少させた<sup>11)</sup>。

## Ⅶ 心筋ミオシン活性化薬：omecamtiv mecarbil

心収縮能低下を伴う心不全に対し、強心薬は一見理にかなった治療薬に思われる。しかし、これまで多数

の大規模介入臨床試験やレジストリー研究では、強心薬使用は生命予後を改善するどころか寧ろ悪化させることが示唆されている。その一方で実臨床現場、特に重症心不全患者の治療において強心薬を使用しなければ、循環動態維持、生命維持が困難な症例が数多く存在するのも事実である。このため、生命予後改善につながる、あるいは少なくとも悪影響を与えずに血行動態を改善する強心薬の開発が望まれている。従来強心薬であるカテコラミンやホスホジエステラーゼ (PDE) III 阻害薬は心筋細胞内の  $Ca^{2+}$  濃度上昇を介してアクチンとミオシンの結合を増強し心筋収縮力を増強させるため、結果として心筋酸素消費量を増加させることや不整脈増加につながるものが問題視されてきた。これに対し、心筋ミオシン活性化薬である omecamtiv mecarbil は心筋収縮過程の最終段階であるアクチン-ミオシン結合を直接増強するため、心筋細胞への  $Ca^{2+}$  流入量や  $Ca^{2+}$  感受性を増加させることなく強心作用を発揮し、心筋酸素消費量を増加させないことが期待される強心薬として開発された。

急性非代償性心不全に対する omecamtiv mecarbil の効果を検証した ATOMIC-AHF 試験では、主要評価項目である呼吸困難改善の指標は達成されなかったが、用量依存性に改善傾向がみられ、また副作用、忍容性は omecamtiv mecarbil 群とプラセボ群で同等であった。収縮率の低下した慢性心不全に対する omecamtiv mecarbil の効果を検証した COSMIC-HF 試験ではプラセボ群と比較し、omecmtiv mecarbil 50 mg 群では、左室収縮時間の延長、1 回心拍

出量の増加、左室収縮末期径の短縮、左室拡張末期径の短縮、心拍数の減少、NT pro BNP の減少を認めた<sup>12)</sup>。副作用に関しては、omecmtiv mecarbil 群とプラセボ群で有意差はみられなかったが、omecmtiv mecarbil 群で血中トロポニン I 濃度のベースラインからの上昇がみられた。現在 omecmtiv mecarbil の心収縮力の低下した慢性心不全患者 (HFrEF) に対する安全性と有効性を検証する Global Approach to Lowering Adverse outcomes through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF) 試験が行われており、その結果に興味もたれている<sup>13)</sup>。

## Ⅷ おわりに

心不全はその治療の進歩にもかかわらずいまだ予後不良の疾患症候群である。長い間、ACEI (認容性がなければ ARB)、 $\beta$  遮断薬、MRA の 3 クラスの薬剤による治療が中心となっていたが、最近になり、新規の作用機序を有する薬剤が複数開発され、これらの薬剤の心不全治療への貢献が期待される状況になってきた。事実、現在までに ARNI、HCN チャネル阻害薬、SGLT2 阻害薬、sGC 刺激薬の心不全患者に対する従来治療へのさらなる上乗せ効果が明らかとなり、このうち ARNI と HCN チャネル阻害薬は本邦でも心不全の治療薬として承認された。我が国では高齢化に伴う心不全患者の激増が問題となっており、こうした新規作用機序の心不全治療薬の登場が我が国の心不全診療により良い影響を及ぼすことを期待したい。

## 文 献

- 1) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371: 993-1004, 2014
- 2) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37: 2129-2200, 2016
- 3) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 68: 1476-1488, 2016
- 4) Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376: 875-885, 2010
- 5) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*

393 : 31-39, 2019

- 6) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al : Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381 : 1995-2008, 2019
- 7) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341 : 709-717, 1999
- 8) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al : Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348 : 1309-1321, 2003
- 9) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al : Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364 : 11-21, 2011
- 10) Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al : Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction : The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 314 : 2251-2262, 2015
- 11) Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al : Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 382 : 1883-1893, 2020
- 12) Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al : Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF) : a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 388 : 2895-2903, 2016
- 13) Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al : Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail* 8 : 329-340, 2020

(R 2. 8. 6 受稿)