

## 第8回 日本心不全学会・学会賞受賞に際して

百村 伸一

自治医科大学名誉教授、日本心不全学会名誉会員  
(社会医療法人 さいたま市民医療センター 院長)

このたびは、日本心不全学会、学会賞を授与いただいたことは大変光栄で過大なことと受け止めている。

私がこのような栄誉ある賞を授与いただくことができたのも東大関係では故村尾覚先生、杉本恒明先生、故飯塚昌彦先生、学外では篠山重威先生、堀 正二先生、松崎益徳先生、和泉 徹先生をはじめとし多くの諸先輩方のご指導ご鞭撻、そして小室一成先生のご支援によるものであり改めてこの場をお借りして心より感謝申し上げたい。

さて、ここでは今案での心不全薬物治療の変遷についてHFrEFを中心に振り返ってみたい。

まず私が大学医学部を卒業した1976年は心不全治療薬として利尿薬とジギタリスがある程度であった。もちろんその頃は我が国の心不全のガイドラインもない時代であった。その一年前の1975年にはWaagsteinらが少数の心不全患者を対象とした研究において $\beta$ 遮断薬が有効であることを発表していたが当時の常識を覆すこの論文は驚きと多少の疑いの目をもって受け止められていた。その後 $\beta$ 遮断薬の心不全の予後改善効果に関する研究は進み四半世紀を経た2000年前後に一連の大規模臨床試験が発表され(US Carvedilol HF 1996, CIBIS II 1999, MERIT-HF 1999, COPERNICUS 2001) $\beta$ 遮断薬のHFrEF治療薬としての地位が確立された。一方のレニン・アンジオテンシン系を阻害するACE阻害薬については左心機能低下を伴う心筋梗塞後患者を対象としたSAVE試験(1992)や慢性心不全を対象としたSOLVD試験(1991)によって左室収縮不全の患者の予後を改善することが明らかになった。ARBについても2003年にCHARM-Alternative試験においてACE阻害薬が使えない心不全患者においてカンデサルタンが予後を改善することが方向された。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

(MRA)については1999年のRALES試験においてスピロノラクトンがNYHA III度以上のHFrEF患者の死亡率を30%抑制することが明らかになり、その後2011年にはより選択性の強いエプレレノンがNYHA II度以上のHFrEF患者の予後を改善することがEMPHASISによって試験によって明らかになった。このようなエビデンスに基づいて予後改善のために神経内分泌系阻害薬を用いるアルゴリズムが確立され、ガイドラインでも推奨されることとなった。一方その間に期待されながら消えていった薬剤もあり、その代表は経口強心薬であった。そしてその後しばらく心不全の新規薬物の開発は停滞し、breakthroughが求められていた。

そこに登場してきたのが、ivabradineである。2010年に発表されたSHIFT試験では $\beta$ 遮断薬を含む基本的治療が投与されていても心拍数が70以上の洞調律のHFrEF患者の予後を改善することが明らかになり、欧米ではいち早く承認された。ただしわが国でこの薬剤が使用できるようになるには2019年に日本人におけるivabradineの効果を検証したJ-SHIFT試験の結果が発表されるまで待つ必要があった。次に登場したのがsacubitril/valsartanで2015年に発表されたPRADIGM-HFではHFrEF患者の心血管死亡または心不全入院を有意に改善することが明らかになり、これも欧米では間を置かずして使用できるようになったが、SHIFT試験と同様、日本人の患者がエントリーされていなかったため改めて少数例の日本人を対象としたPARALLEL-HFが行われようやく2020年にわが国でも承認されるに至った。これら2つの薬剤はいまだにdrug lagのために有効な治療薬が我が国では迅速に承認されないという悪例の典型と言えるのではないだろうか。一方、SGLT2阻害薬についてはdapagliflozinのDAPA-HFが2019年に発

表され、HFrEF患者の予後を大幅に改善することが明らかとなり、わが国では翌年に承認された。この試験には我が国からも多くの患者がエントリーされていたため国内での臨床試験はスキップすることができ早期に使えるようになった。Empagliflozinについても日本も参加したEMPEROR-Reducedの結果が2020年に発表され現在わが国でも承認申請がなされている段階である。糖尿病治療薬であったはずのSGLT2阻害薬が実は心不全に有効であったということは瓢箪から駒と言ってしまうと糖尿病専門の先生に失礼かもしれないが循環器医にとっては大きな驚きであった。

ご存じのように2021年に発表された我が国の心不全治療ガイドラインのフォーカス・アップデートではivabradineは“併用薬”として、ARNIとSGLT2阻害薬は“基本薬”として位置づけられた。

一方、ガイドラインのなかで今後期待される薬剤として挙げられているものにvericiguwatとomecamtiv meecarbil(OM)がある。OMは予後を悪化させない収縮力増強薬として期待されており、大規模臨床試験(GALACTIC-HF, 2020)ではわずかながら主要評価項目である心血管死亡または心不全による入院または救急受診は有意に改善した。ただし心拍出量を増やすというこの薬剤の性質上、QOLを大幅に改善するのではないかと期待されていたが、実際に蓋を開けてみるとQOLは有意に改善されず上記のように予後改善効果も極めて控えめであった。これらの結果をみて我が国での開発を手掛けていた企業が手を引いてしまい、世界初の予後改善効果を有する収縮力増強薬が日の目を見ることなく終わりそうであり極めて残念である。一方のsGC刺激薬であるvericiguatはVICTORIAという大規模臨床試験でこれも、顕著ではなかったが心不全の予後改善効果が確認された。つい最近わが国でも承認されたが、SGLT2阻害薬やARNIのような基本薬に位置付けられるのは難しいかもしれない。ただ患者背景をみるとPARADIGM-HFやDAPA-HFとはかなり異なっている。つまり、6カ月以内の死因不全入院の既往のなる患者の割合が多く、NYHA III度の患者の占める割合も高くNT-proBNPの値も高い、より重症の心不全患者がエントリーされている。SGLT2阻害薬やsacubitril/valsartanを使っても心不全の入院を繰り返すような症例には期待できるように思われる。

一方、フォーカス・アップデートでは利尿薬の位置づけに大きな変化があった。利尿薬は心不全治療において

うっ血に基づく症状を軽減するために欠かせない薬剤で長年基本的な治療薬として位置づけられてきた。ところが2021年フォーカス・アップデートでは基本治療薬から併用薬に“格下げ”された(クラス分けについては記載なし)。つまり、うっ血があればその程度に応じて投与すべきであるが、なければ敢えて使用する必要はないという位置づけである。そもそもループ利尿薬を中心とする利尿薬は予後を改善する作用については明らかではなく、むしろ観察研究ではループ利尿薬の量が多いほど予後が悪化するという報告も見られ、そのような経緯が反映されたものと思われる。

HFpEFの薬物治療については紙面の都合で詳細は割愛せざるを得ないが、今まで予後を改善する薬剤が見つかっていなかったところに8月のESCで発表されたEMPEROR-Preserved試験においてSGLT2阻害薬であるempagliflozinが予後を改善することが初めて明らかとなり光明が見えてきた。Dapagliflozinを試験薬とした同様のDELIVER試験が現在進行中でその結果が待たれる。

これからも心不全に関する新しい治療が次々と登場するものと思われ、期待をもって見守りたい。