

循環器疾患治療薬の推移と将来

— 私の薬理学 —

遠藤 政夫*

私が循環薬理学の研究に足を踏み入れてから早くも四半世紀が過ぎた。1960年代の後半であった当時は、循環器疾患の治療薬として、カルシウム拮抗薬も β 遮断薬も、ましてやACE阻害薬も存在せず、レセプターは「実体はないが、薬理作用を説明するのに非常に有用な概念」であることにとどまり、ジギタリスは「例外的に、薬理学の基本原則である用量反応関係のないクスリ」であった。当然、遺伝子工学の進歩による「レセプター一次構造の決定」などということが起ころうとは全く予想もつかず、夢のまた夢であった。それほど年をとったと思ってはいないが、当時の薬理学を振り返ると、どうしても「はるか遠くに来つものかな」と思うってしまうというのが実感である。

二年間くらい薬理学を勉強して臨床にもどる予定であった。「胸部外科医にだって一人くらい薬理学のわかるスタッフがいてもよいのではないか」という軽い気持ちで循環薬理学の故橋本虎六教授の教室の門をたたき、研究のマネゴトを始めた。「腰掛けのつもり」の積み重ねで、いつも「まだ臨床にもどれる」と思いつつ、いつしか現在にいたってしまった。

しかし、そのおかげで現在循環器疾患治療薬として重要な地位を確立するに至っているカルシウム拮抗薬と β 遮断薬の開発を、初期から臨床使用に到るまで、その経過をつぶさに見る機会に恵まれた。

カルシウム拮抗薬には「心筋や平滑筋細胞の興奮収縮連関にキー・ロールを演じているカルシウムの動きを抑制してしまうような、そんな危険な

クスリを臨床医が使いこなせるか」という議論があった。しかし、このころから治療薬は明らかに“qualitative”の時代から“quantitative”の時代に入りつつあった。すなわち「大量に投与すれば危険かもしれない切れ味の鋭い薬物を、量を加減することによって上手に使いこなす」ということである。

ニフェジピンを、世界に先駆けて、今はなき橋本先生が入手して下さり、“サブスタンスX”という名前で、私の開発したイヌ血液灌流標本で実験した。当初、私にとって、ニフェジピンは「ただ心筋収縮張力を抑制する化合物」というだけで、サッパリ面白くなかったが、橋本先生が「コリヤースゴイクスリダ」と興奮され、大声で教室を歩き回っておられたのがつい昨日のような気がする。

膜電位依存性作用機序や、心筋細胞にくらべて血管平滑筋細胞に選択性を発揮する特有の性質によって、現在では、ニフェジピン・ニカルジピン・ニモジピンなどのジヒドロピリジン誘導体およびジルチアゼム・ベラパミルが、高血圧・心疾患・脳血管障害などで使い分けられるまでに臨床応用も進歩した。現在、興味の焦点はファルマコキネティクス、すなわち、長時間作用性薬物の開発に移ってきている。

さらに、ニフェジピンを基礎化合物として、ジヒドロピリジン結合から、L型カルシウムチャンネルの一次構造が決定されるまでになろうとはまったく予想もできず、「あまり面白くない」など思っていた不見識が残念であると共に、薬理学者のはしくれとして恥ずかしく思う。これを忘れずに「常に新しいことには、謙虚に対応して行かなければならないことを貴重な体験から学ばせても

*山形大学医学部薬理学教授

らった」と反省しつつ自分を慰めている。

β 遮断薬についても、私にとっては意外な展開があった。初期の段階で、世界各国から開発中の β 遮断薬を故橋本虎六先生が種々取り寄せてくださり、イヌ血液灌流標本で実験した。そこで判ったことは個々の化合物の効力に差があること、ISA (intrinsic sympathomimetic activity) をもつものもあるし、また直接的収縮抑制効果をもつものもあることであった。

実験は教授にいわれたのでやってはみたものの「 β ブロッカーが β レセプターを遮断することは当然のことで、あまり面白くないクスリだなあ」という程度であった。「早く、もう少しおもしろいことがやりたい」とアセリツツ実験したことはまだ記憶に新鮮である。狭心症や不整脈の治療に使用できるかもしれないということは予想できたが、高血圧の治療薬としてこのように使用されるようになろうとは夢にも思わなかった。つまり、 β ブロッカーも私に見識不足を反省する貴重なインパクトを与えてくれた。

心筋収縮といえば心不全であり、それが私の研究のメイン・テーマである。このような、ほかの分野での目覚ましい循環器疾患治療薬の進歩にくらべて、明らかにこの分野はおくれをとっている。サボッテイタわけではないが「問題は基本的なところにある」と私は思っている。ひとつは「寿命の延長の問題」ともう一つは「統計の問題」である。生命予後の改善はすべての薬物の基本であるが、客観的な把握ということになると、非常に困難な問題がある。それは統計の問題と不即不離の関係にあるのであるが、現在の薬物効果判定の盲点である。

すなわち、長い経過でダイナミックに病状の変化する慢性心不全という疾患の特徴からして、現在の「プラセボとの二重盲検試験というのは、最適の検定のやり方ではないのではないか」という

疑問が常に私の頭をかすめる。

Arnold Katz 先生の「慢性不全心筋は、重荷をひいて坂道を登っているウマと同じであり、ムチうてば早く歩くが、途中で力尽きてバッタリと倒れてしまう」「強心薬はこのムチと同じことである」という説は説得力があり、新しい強心薬の臨床における慢性投与の結果もそれを支持するものであったところから、強心薬そのものの意義が根本的に問われる事態が起り、このことが強心薬開発の大きなブレーキとなった。

しかし、幸いにしてそのような苦しい時代の中から曙光が見えて来つつあり、このところ少し明るい気持ちになっている。つい最近来日され、京都で講演された Katz 先生もベスナリノンの出現で大分軟化されたようであった。「馬車の登る坂道のスロープの急峻さに応じて投与量を増減する方法によらなければ、強心薬の寿命に対する効果は現われないのではないか？」という私の Katz 説に対する年来の疑問を直接問いかける機会がもてた。

動脈硬化の治療を含めて、循環器系疾患治療薬の開発には益々高度な質が要求されるようになり、その点では新しい薬物の開発は困難な時代を迎えつつある。そのような中で、新しい心不全治療薬の開発は私の研究における興味の中で大きな位置を占めている。

私の守備範囲は基礎薬理学であり、「化学的に合成された新化合物と臨床使用の橋渡し」というどちらかという地味なポジションである。しかし、科学の進歩は益々広範に、また益々マイクロな分子レベルにわたって来ており、この傾向は益々加速されることが予想される。「これらの個々の進歩をインテグレートして、疾患との関連性において全体的なビジョンを形成して行きうる可能性を秘めている」という点で、薬理学は依然として私にとって魅力のある研究分野である。