

柳澤輝行：薬理的視点から見た各種強心薬の特徴 [著者原稿]

東北大学大学院 医学系研究科 分子薬理学分野 教授
現在 東北福祉大学健康科学部 保健看護学科（教授）
東北大学名誉教授

in 『強心薬のさじ加減』 北風政史(監修), 中外医学社, 東京, pp. 73-84, 2016

年 3 月 18 日, ISBN: 978-4-498-13642

急性心不全治療薬と慢性心不全（特に急性増悪時）に対して主に心筋に対する効果により治療に有益と考えられる薬物をその最前線まで薬理的に概観する。

【take home message】

- 心筋の興奮収縮連関とサイクリック AMP・A キナーゼの影響を理解しよう。
- カテコールアミンは原則静注で用いられる。
- β 受容体刺激薬と PDE-3 阻害薬との併用は不整脈の可能性がある。
- 経口強心薬はたとい延命効果はなくとも、やはり QOL 向上の有益面がある。
- 開発中の新薬と利用できるハイブリッド薬に関心を持ってほしい。

著者略歴、写真

1. カテコールアミンと類縁強心薬
 - a) カテコールアミンとその受容体
 - b) アドレナリン, ドパミン, ドブタミン
 - c) 経口部分アゴニスト
2. ホスホジエステラーゼ-3 (PDE-3) 阻害薬
3. Ca 感受性増強薬 (Ca sensitizers)
4. 新規作用機序をもつ心不全治療薬
 - a) istaroxime (PST-2744) (出版物と順番が異なる)
 - b) 心筋ミオシン活性化薬
 - c) ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
5. おわりに

参考文献

補図。 3 種のバイオマーカーによる慢性心不全（急性増悪）のリスク階層化
参考サイト（東北大学機関リポジトリ TOUR）

柳澤輝行：薬理学的視点から見た各種強心薬の特徴

著者略歴

柳澤 輝行（やなぎさわ てるゆき）Teruyuki Yanagisawa, MD, PhD

昭和 25 年 9 月 27 日 新潟県北魚沼郡小出町（現魚沼市）に生まれる。

昭和 44 年 3 月 県立小千谷高校卒業

昭和 45 年 4 月 東北大学医学部医学進学課程入学

昭和 51 年 3 月 東北大学医学部卒業

昭和 55 年 3 月 東北大学大学院医学研究科博士課程修了

4 月 東北大学医学部助手（薬理学第二講座）

7 月 ペンシルベニア大学医学部生理学 PD Fellow

平成 2 年 8 月 東北大学医学部講師

平成 4 年 10 月 東北大学医学部助教授

平成 7 年 10 月 東北大学医学部教授

平成 9 年 4 月 生体機能制御学講座（分子薬理学分野）

平成 16 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科教授

平成 19 年 12 月 東北大学附属図書館医学分館長

平成 21 年 10 月 東北大学附属図書館副館長

平成 28 年 3 月 退職（東北大学名誉教授）

平成 28 年 4 月 東北福祉大学健康科学部 保健看護学科（教授）

受賞

昭和 58 年 1 月 東北大学医学部奨学賞銀賞受賞

平成 3 年 1 月 東北大学医学部奨学賞銀賞受賞

平成 16 年 3 月 上原記念生命科学財団奨学賞



1. カテコールアミンと類縁強心薬

a) カテコールアミンとその受容体

カテコール基にアミンを含む側鎖が付いた化合物（生体内での生成順にドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン）をカテコールアミンと呼び、これらの受容体をカテコールアミン受容体（ドパミン受容体、アドレナリン受容体サブクラス）と呼ぶ。すべて細胞膜に存在するGタンパク共役型受容体（GPCRスーパーファミリー）で、ロドプシン様アミン受容体クラスに属す。交感神経系や副腎髄質より分泌されたカテコールアミンは、多くの生理的機能調整に関与しており、恒常性を乱す様々なストレスに対する統合反応の中心的役割を演じている。図1に示すようにアドレナリン受容体は、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β の3受容体タイプに分類され、それぞれには3つのサブタイプが存在する。ドパミン受容体は、2タイプと5サブタイプ、すなわちD1様受容体（D1、D5）とD2様受容体（D2、D3、D4）とが同定されており、その染色体上の位置も明らかにされている¹⁾。系統発生的関係から共役するGタンパクが推定でき、生物学における進化論的視点の有用性を改めて教えてくれる。

9種のアドレナリン受容体の情報伝達と関連薬物を図2に²⁾、心筋の興奮収縮連関の概念図を図3に示す。活動電位、それに伴う一過性の細胞内Ca濃度の上昇（Caトランジェント）、心筋収縮・弛緩の分子機序とそれらの機能に対するサイクリックAMP（cAMP）とAキナーゼの影響を示している^{3,4)}。

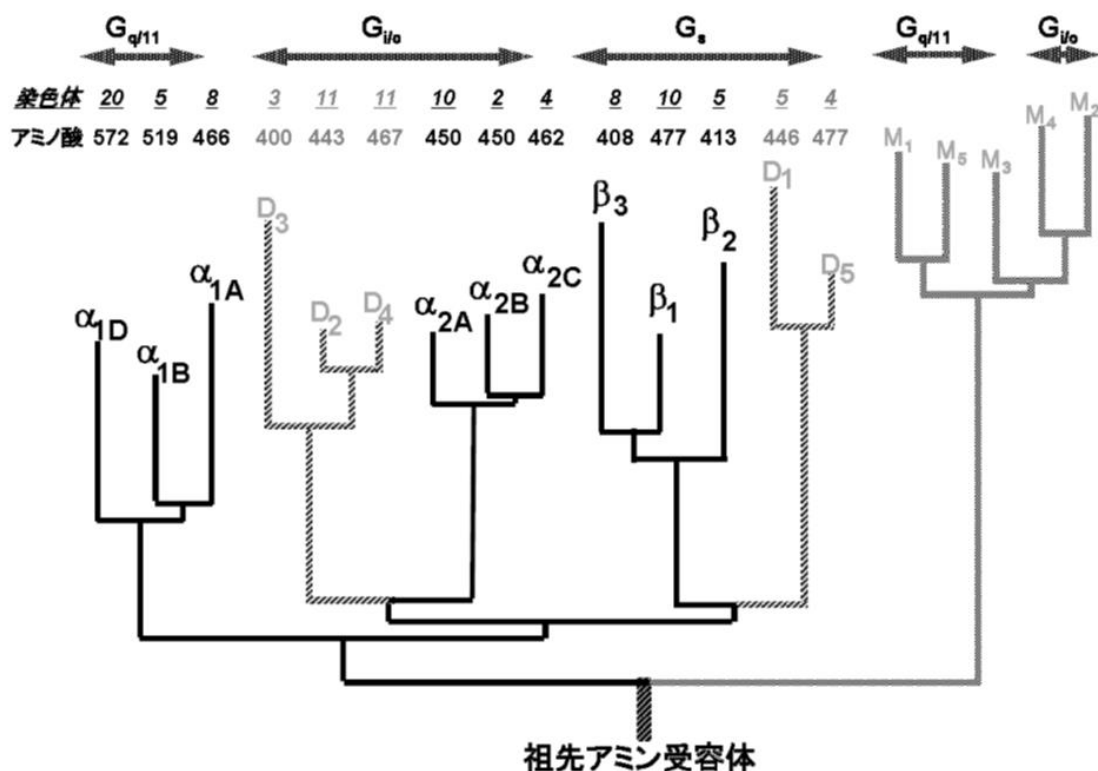


図1 アミノ酸・塩基配列より得られるカテコールアミン受容体系統樹

β とD1様受容体タイプと $\alpha 2$ とD2様受容体タイプとがそれぞれ近接関係にあり、共役するGタンパク質も似ていることが読みとれる。比較のためにアセチルコリンのムスカリン受容体サブタイプとの関係を示す。（文献1より改変）

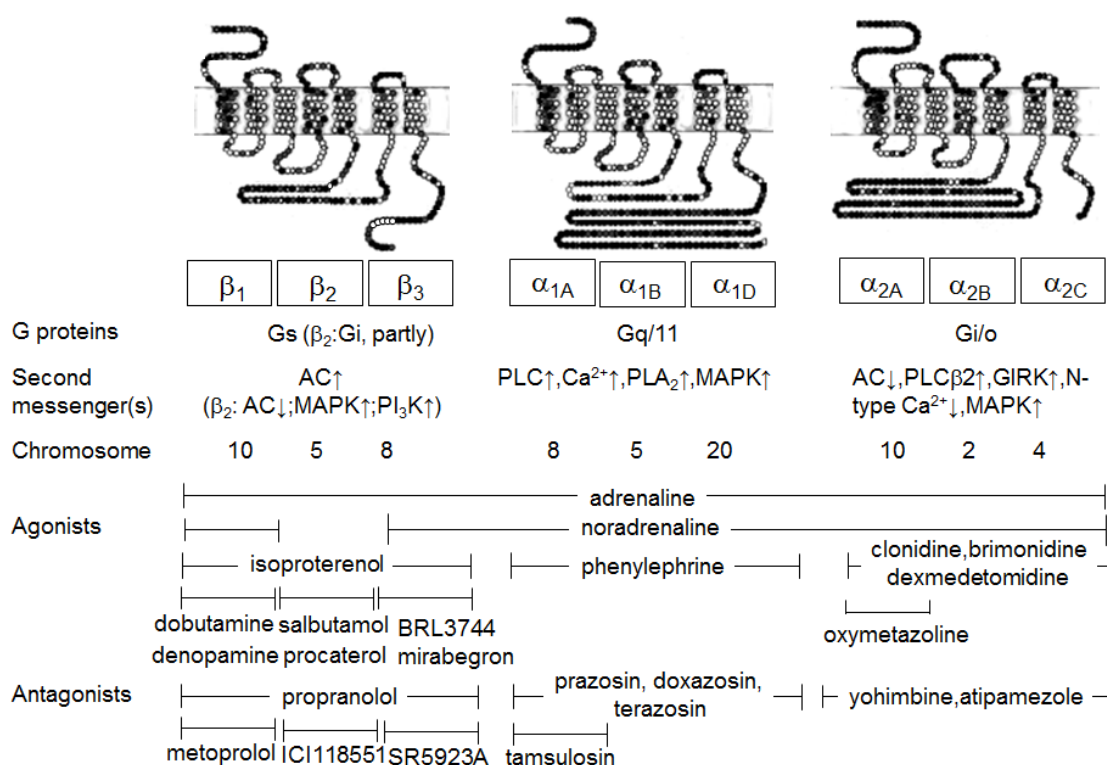


図2 アドレナリン受容体の9サブタイプ (文献2より改変)

AC: adenylyl cyclase

AR: adrenergic receptor

CA: catecholamine

GIRK: G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel

GPCR: G-protein-coupled receptor

MAPK: mitogen-activated protein kinase

N-type Ca $^{2+}$ \downarrow : N-type Ca $^{2+}$ channel 抑制

PLA2, PLC, phospholipases A2, C

b) アドレナリン, ドパミン, ドブタミン (図4)

カテコールアミンは経口投与ではバイオアベイラビリティが低いために静注で用いられる。金属イオンの存在やアルカリ性溶液で酸化されやすくキノン体 (溶液がピンク色に変色する) となって不活化されるため、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ溶液を混注してはならない。

アドレナリンは β および α 受容体完全アゴニストである³⁾。心停止時、アナフィラキシーショック、他のカテコールアミンに抵抗性の敗血症性ショックに対して使用される。なおノルアドレナリンは β_1 受容体を介する強心作用も生じるが α 受容体刺激作用が前面に出る昇圧薬と考えるべきである。

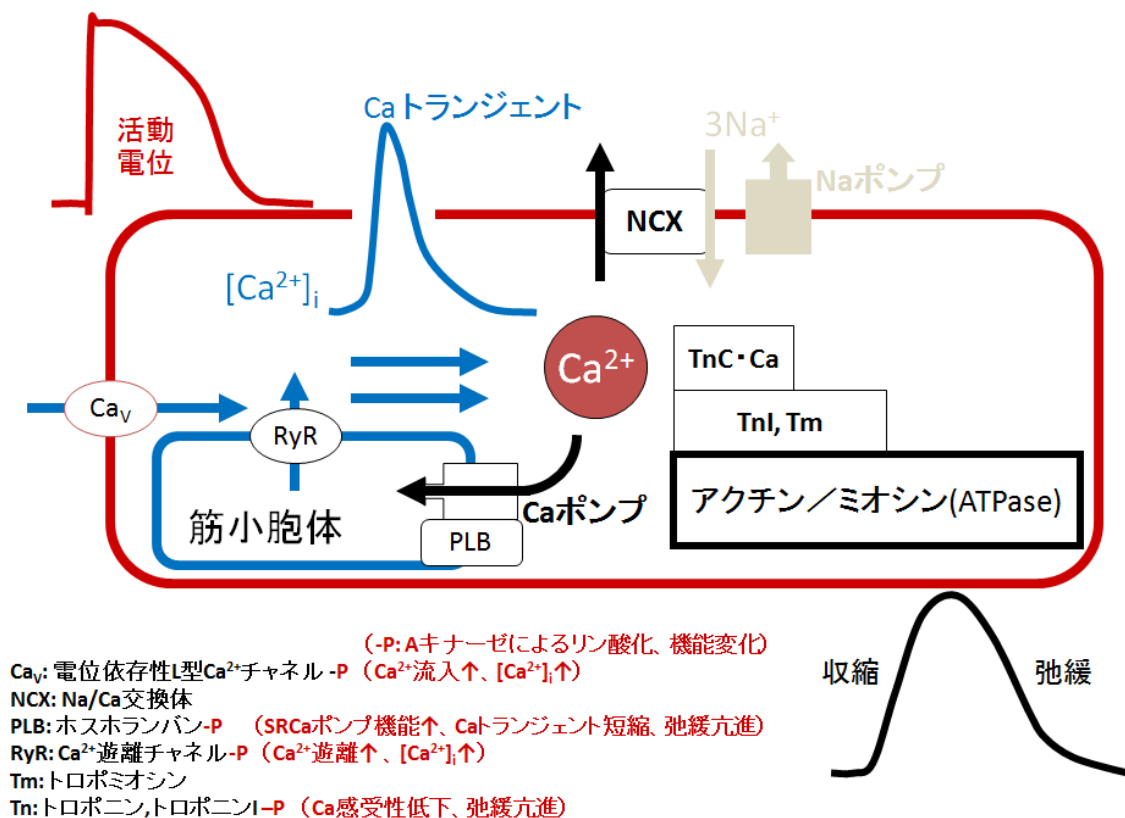


図3 心筋の収縮・弛緩機序とAキナーゼ (文献4から改変)

活動電位によりL型Ca²⁺チャネルを通じてのCa²⁺流入とリアノジン受容体からのCaによるCa遊離(CICR)の増幅系がある。ヒト心室筋では流入1に対し遊離3と推定される3)。Caトランジェントという情報を受け止めるのは、アクチン上にあるCa結合タンパク質のトロポニンCである。心筋では拡張期にアクチンactinとミオシンmyosinの相互作用にトロポミオシンtropomyosin(Tm)が抑制をかけている。その抑制をトロポニンtroponin(Tn)がCa依存的にはずし(脱抑制)、アクチンとミオシンの相互相互作用(クロスブリッジと滑り現象)がATPのエネルギーを使って生じ、収縮が起きる(図8)。 $[Ca^{2+}]_i$ の低下はSRCaポンプ(放出分と同等)とNa/Ca交換体(流入分と同等)によりもたらされる。 β 受容体刺激、PDE3阻害によりcAMP濃度が高まり、Aキナーゼが活性化される。種々の機能タンパク質が可逆的にリン酸化され、図5に示すような興奮収縮連関の機能変化が生じる。

アドレナリンの副作用には、頻拍、不整脈、末梢冷感、脳出血、肺水腫などがある。 α 遮断作用を持つ薬物(典型抗精神病薬や3環系抗うつ薬など)が用いられている場合には、 β 2受容体を介する有名なアドレナリン逆転現象の血圧低下に注意する。 β 遮断薬が投与されている例では、 α 1受容体を介した血管収縮が増強し、急激な血圧上昇や脳出血のリスクがさらに高まる。

内因性のドパミンは、神経伝達物質として働き、ノルアドレナリンとアドレナリンの前駆物質でもある。静注されたドパミンは低い用量から、ドパミン受容体、 β 1受容体、 α 1受容体をそれぞれ順番に刺激する。ドパミン治療ではD1受容体刺激作用による腎血流増加、尿量増加が重要である1,3)。

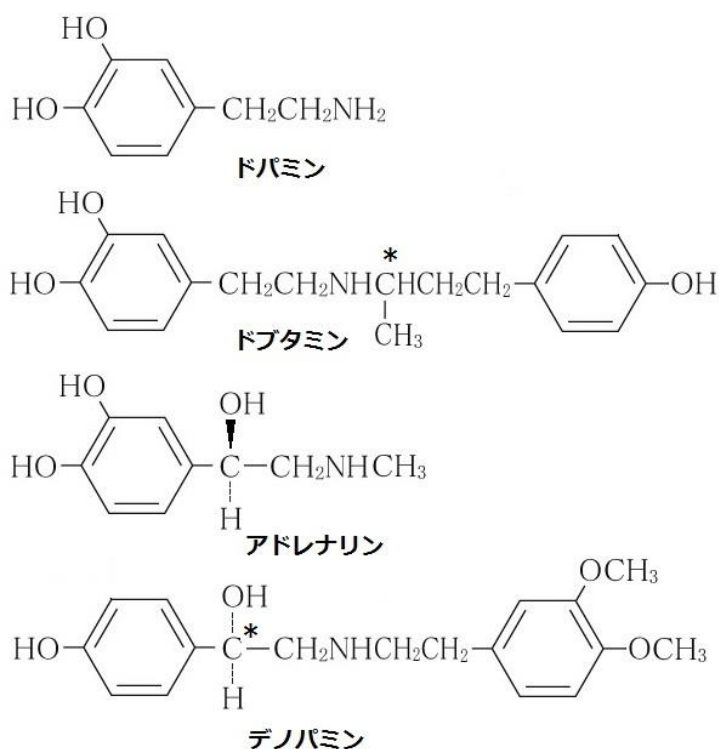


図4 カテコールアミンと類縁強心薬の化学構造

*:不斉炭素で光学異性体の存在を示す。市販の薬物はラセミ体である。

ドパミンによる利尿， Na^+ 排出促進作用は，以下の機序による。(1) D1 受容体を刺激して cAMP を生成し，腎近位尿細管の刷子縁膜での Na^+/H^+ 交換機構を抑制する。また A キナーゼ による DARPP-32 のリン酸化を介してヘンレ係蹄の上行脚 Na^+/K^+ - ATPase (Na ポンプ) を抑制する。(2) 腎近位尿細管において， D1 受容体に共役した $\text{PLC-}\beta$ の活性により， C キナーゼを活性化し， Na^+/K^+ - ATPase のリン酸化で活性を阻害する。(3)ドパミンはプロスタグランジン E2 の産生を促し，利尿， Na^+ 排出を促す。なお，**ドカルパミン**はドパミンのプロドラックで，経口投与後体内でドパミンを生じる。**ドブタミン**の化学構造はドパミンを2つつないだような構造をしているが，ドパミン受容体を刺激する作用はない。 $\beta 1$ ， $\beta 2$ ， $\alpha 1$ 受容体刺激作用をもつ。血管平滑筋に対する $\alpha 1$ と $\beta 2$ 作用が相殺されるため， $\beta 1$ 受容体刺激作用が主体となり，強心薬として使用される 3,5)。 $\beta 1$ 受容体刺激作用の興奮収縮連関への影響を図5に示す 3-5)。ドブタミンによる強心作用は心仕事量と心筋酸素消費量の増加を伴い，アドレナリンのような悪影響をおよぼす可能性が高い。

c) 経口部分アゴニスト

カテコールアミンではない**デノパミン**は $\beta 1$ 受容体の部分アゴニストであり，経口投与で用いられる。アドレナリンやドブタミンを心不全治療薬として用いた場合の心拍数増加，心筋酸素需要増加，不整脈誘発，耐性発現などの好ましくない作用の原因となっているのはそれらが非選択的な完全アゴニストであるためと考えられる 5)。デノパミンの様な $\beta 1$ 部分アゴニストを慢性心不全の患者に投与した場合には，交感神経から遊離されるノルアドレナリンの $\beta 1$ 受容体刺激作用を遮断しながら，部分アゴニストとして cAMP の過剰な生成をとまわずに陽性変力作用をもたらす治療に益すると考えられる 3,5)。

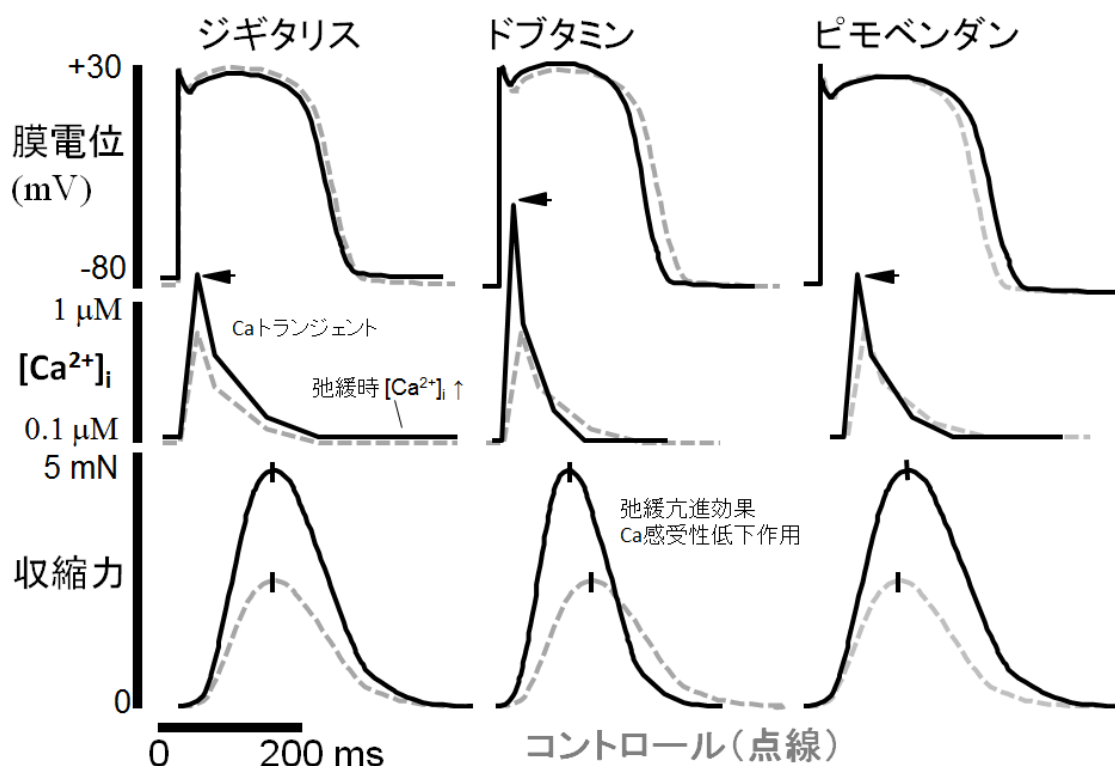


図5 摘出心筋の興奮収縮連関に対する3種の強心薬の効果（文献3,4から改変）

心筋の興奮収縮連関のキー事象はCaトランジェントである。ジギタリス作用の特徴は静止時（拡張期）の細胞内Ca濃度の上昇で、高じると遅延抗脱分極DADから不整脈が生じる（Ca過負荷→CICRによるCa遊離→Caオシレーション→内向き電流の発生→DAD→PVC→VT）。同様に、 $\beta 1$ 刺激薬とPDE3阻害薬との併用は、高用量の場合過剰なcAMPの生成とCa過負荷から不整脈の可能性が高まる。ジギタリスに比較してドブタミンは活動電位の短縮（カリウムチャネル活性化）、Caトランジェントのピーク増加と短縮が著しく、弛緩亢進効果もはっきりしている。ピモベンダンは活動電位持続時間の延長と、Caトランジェントのピーク増加と短縮、収縮力増加はあるが、ドブタミンやPDE3阻害薬のような顕著な弛緩亢進効果がないのが特徴である。摘出心筋で顕著な弛緩亢進効果がないのは、AキナーゼによるCaトランジェントの短縮（ホスホランバンのリン酸化により、脱抑制的なCaポンプの活性化）とTnIのリン酸化はあるが、弛緩遅延をもたらすCa感受性増強作用が同時に生じているためと考えられる。このように、ピモベンダンはCa感受性増強とPDE3阻害作用がハイブリッドされた薬物と考えることができる。一方純粋なCa感受性増強薬と後述するミオシン活性化薬は、Caトランジェントに影響せず収縮力の増加と収縮の持続時間を延長させる。摘出心筋の張力曲線に比較して、生体内の左心室圧—容積関係ではピモベンダンは左室拡張末期を低下させ現象的には拡張不全をきたさない。3種類の薬物で、心筋酸素消費量は、積分張力が2倍の時には、それぞれ1.5, 3.9, 1.6倍となる。

2. ホスホジエステラーゼ-3 (PDE-3) 阻害薬 (図6)

cAMPやサイクリック GMP (cGMP) が細胞内情報伝達の担い手として確立され、その不活化酵素である PDE の実体も解明されてきた³⁾。その成果が 11 種のアイソザイムの同定 (表 1) と選択的アイソザイム阻害薬の開発である⁶⁾。PDE-3 は心筋、平滑筋、血小板で cAMP を分解する酵素で強心薬のターゲット分子である⁶⁾。血管拡張作用で後負荷を軽減しβ遮断薬存在下でも心収縮力増強作用を発揮する PDE-3 阻害薬の原型薬はアムリノンであった³⁾。現在用いられているミルリノンはアムリノンよりも 10 倍強力である。次いでオルプリノンも開発されて、これらは経口投与可能である。しかしながら重症心不全患者に経口投与でミルリノンをういた場合長期予後が必ずしも良くないために⁷⁾、両薬物とも静注として用いられている。血管平滑筋での PDE-3 阻害作用のため末梢血管拡張作用がしっかりとあり、後負荷を軽減でき、また冠血管拡張作用がある。経口投与可能なベスナリノンは PDE-3 阻害作用とカリウムチャネル遮断作用をあわせ持つハイブリッド薬であり、血管拡張作用はあまりなく、さらに抗頻拍作用がある³⁾。

3. Ca 感受性増強薬 (Ca sensitizers)

心筋の興奮にともなう Ca トランジェントが同じでも効率良く心筋収縮力を高める Ca 感受性増強作用を持つ強心薬ピモベンダンが用いられている (図 5, 6)⁴⁾。心不全は必ずしも Ca トランジェントが不十分なために生じるわけではないので、Ca トランジェントを増加させて強心作用を得る他の強心薬よりも、心筋酸素消費量が少なくすみ、また不整脈の発生が少ないであろうと期待できる。ピモベンダンの Ca 感受性を増強する作用機序は troponin C に対する Ca²⁺の親和性を高めて結合を促進する点にあると考えられる。

慢性心不全治療でβ遮断薬を導入する際の支援的な強心作用が有用である。ただ、ピモベンダンの脱メチル化された代謝産物は Ca 感受性増強作用を持たずにピモベンダンよりも 10 倍も強力な PDE-3 の阻害薬である。代謝産物も考慮すると、生体位で用いた場合には PDE-3 阻害と Ca 感受性増強の 2 つの作用がハイブリット効果を示す⁴⁾。

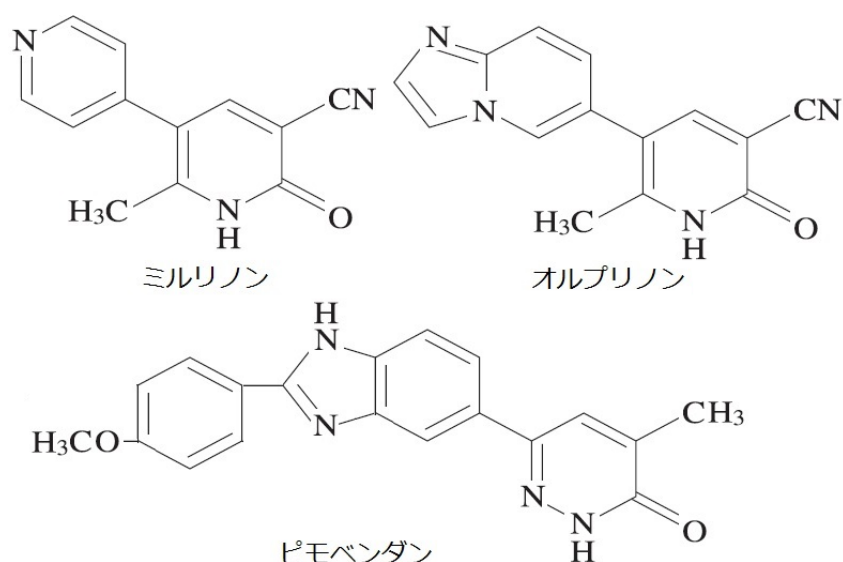


図6 PDE-3 阻害薬とピモベンダン

表 1 PDE ファミリーの特徴

PDE	基質	Km(μ M)		発現部位
		cAMP	cGMP	
1	cAMP < cGMP*	70-120	0.6-6.0	心臓, 脳, 肺, 平滑筋, T細胞, 精子
2	cAMP = cGMP	30	10-24	副腎, 心臓, 肺, 肝臓, 血小板
3	cAMP > cGMP**	0.2-0.4	0.02-0.2	心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 卵母細胞, 脂肪細胞, T細胞, 血小板, 炎症細胞
4	cAMP	1.5-10	—	腎臓, 脳, 肝臓, 肺, 平滑筋, 心臓, 血管, セルトリ細胞, 炎症細胞
5	cGMP	290	2.9-6.2	肺, 血小板, 血管, 平滑筋
6	cGMP	610-700	15-17	光受容器
7	cAMP	0.03-0.2	—	骨格筋, 心臓, 腎臓, 脳, 脾臓, T細胞, 好酸球, 好中球
8	cAMP	0.06	—	睾丸, 眼, 肝臓, 骨格筋, 心臓, 腎臓, 卵巣, 脳, T細胞
9	cGMP	230	0.2-0.7	腎臓, 肝臓, 肺, 脳, 脾臓, 小腸
10	cAMP < cGMP	0.2-1.0	13-14	睾丸, 脳
11	cAMP = cGMP	2.0-3.2	0.95-21	骨格筋, 前立腺, 腎臓, 肝臓, 脳下垂体, 睾丸, 唾液腺

*: Ca²⁺/Calmodulin- stimulated. **: inhibited by cGMP.

4. 新規作用機序をもつ心不全治療薬

a) istaroxime (PST-2744)

この薬物はジギタリスに似たステロイド構造をもち (図7), 分子全体でジギタリス様作用 (Na ポンプ阻害) と心筋 SRCa ポンプ (SERCA2a) 活性化のハイブリッド薬である 8,10)。ジギタリスで問題となる弛緩期の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇をもたらさずに, Ca トランジェントの増加と陽性変力作用を示す。Ca トランジェントの増加作用は, Na ポンプ阻害 → 細胞内 Na^+ 濃度上昇 → Na/Ca 交換体による Ca の細胞外へのくみ出し抑制 → $[Ca^{2+}]_i$ 上昇, という一連の機構が働くためである。弛緩期の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を防いでいるのは, cAMP, A キナーゼ系を介さずに心筋 SRCa ポンプにかかっているホスホランバンのブレーキを外すこと (脱抑制) による SR 内への Ca の取り込みの亢進のためである 8)。もともとジギタリスは心筋酸素消費を過剰に高めず, β 遮断薬存在下でも心収縮力を増す薬物であったが, Ca 過負荷から, DAD, 不整脈発生の有害作用が問題であった。ことに心不全時の動物やヒトの心筋 SRCa ポンプは機能不全となっているが, この状態でも istaroxime はポンプ機能を高めることが示されている。すなわち, 有害作用が生じにくいジギタリスといえるのではないか。さらに弛緩亢進効果ももつので弛緩・収縮改善薬 (luso-inotropic agent) ともいわれている 10)。

b) 心筋ミオシン活性化薬

omecamtiv mecarbil (図7) は心筋のミオシンに特異的に結合し, 強固なアクチン・ミオシン結合と増強された収縮力を発生する (図8) 9,10)。骨格筋や平滑筋そして非筋肉系のミオシンには結合しない特異性を持つ。そのために骨格筋や平滑筋などへの影響はなく, ほかのミオシン活性化に伴う副作用の可能性は低い。PDE-3 阻害作用をもたず, Ca トランジェントや弛緩時の $[Ca^{2+}]_i$ には影響しない。この効果は cAMP 上昇の機序を持つほかの強心薬でみられる催不整脈作用が少ないと考えられる。

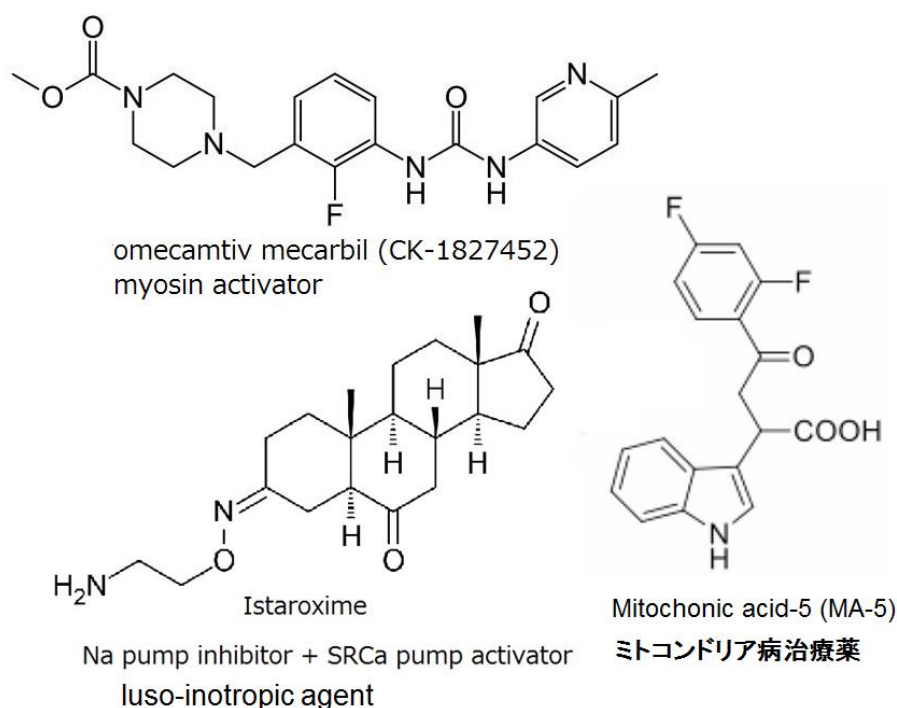


図7. 新規作用機序をもつ心不全治療薬

c) ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ

ミトコンドリア病は、ミトコンドリア機能が障害され、心不全も含む多彩な臨床症状が出現する病態の総称である。ミトコンドリアはエネルギー産生に加えて、活性酸素産生、アポトーシス、細胞内 Ca^{2+} のバッファ機能³⁾、感染防御などの生物学的機能に参与している。植物ホルモンのオーキシン関連化合物から *mitochonic acid-5* (MA-5) が開発され、ミトコンドリア病マウスでの生存改善とヒトミトコンドリア病由来の細胞での ATP 産生改善と活性酸素抑制そして細胞生存率の改善が報告されている¹¹⁾。薬剤（抗がん薬、抗ウイルス薬など）で誘発されたりや加齢に伴うミトコンドリア障害や品質管理機構低下により生じる慢性心不全の治療薬にもなりうる。

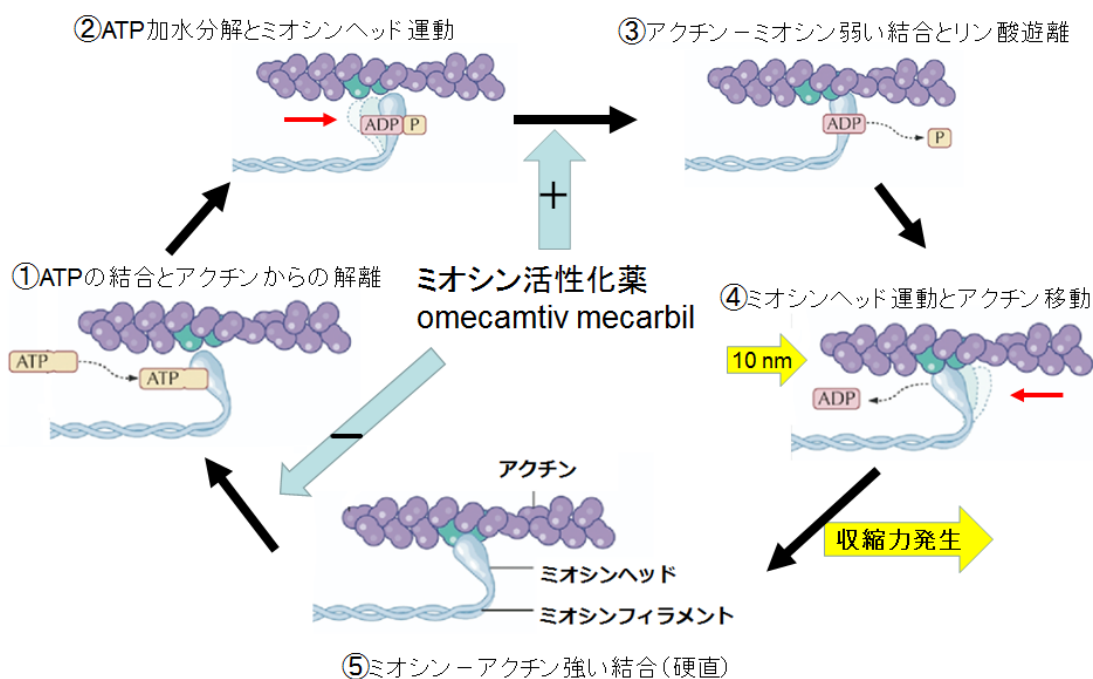


図8. アクチン・ミオシン相互作用のサイクルとミオシン活性化薬の作用機序 (文献9,10より改変)

アクチン・ミオシン相互作用は図のような各ステップを高速で回り、ADP結合型ミオシン(④)がADPを解離する段階(④→⑤と⑤の状態)で強固なアクチン・ミオシン結合と収縮力が発生する。サイクルが回るにはATPがミオシンヘッドに結合し、強固な結合から解離せねばならない。結合したATPを加水分解し、ADPとリン酸(Pi)とを結合しているミオシンヘッドはアクチン上の高親和性の結合部位に結合はしているが(②→③)、弱い結合状態である。強い結合状態への移行とアクチンの移動(10 nm)とがなければ、収縮は生じない。ミオシン活性化薬が結合していると、ミオシンヘッドからのリン酸の解離(③→④)が亢進する。それに加えて、アクチンからのミオシンヘッドの解離を促すATP結合(⑤→①)を抑制することで、収縮力を生じる強固な結合時間を延長させる。総和として単位ATP消費に対して単位収縮力を高め、心筋の酸素消費の著しい上昇はない。

5. おわりに

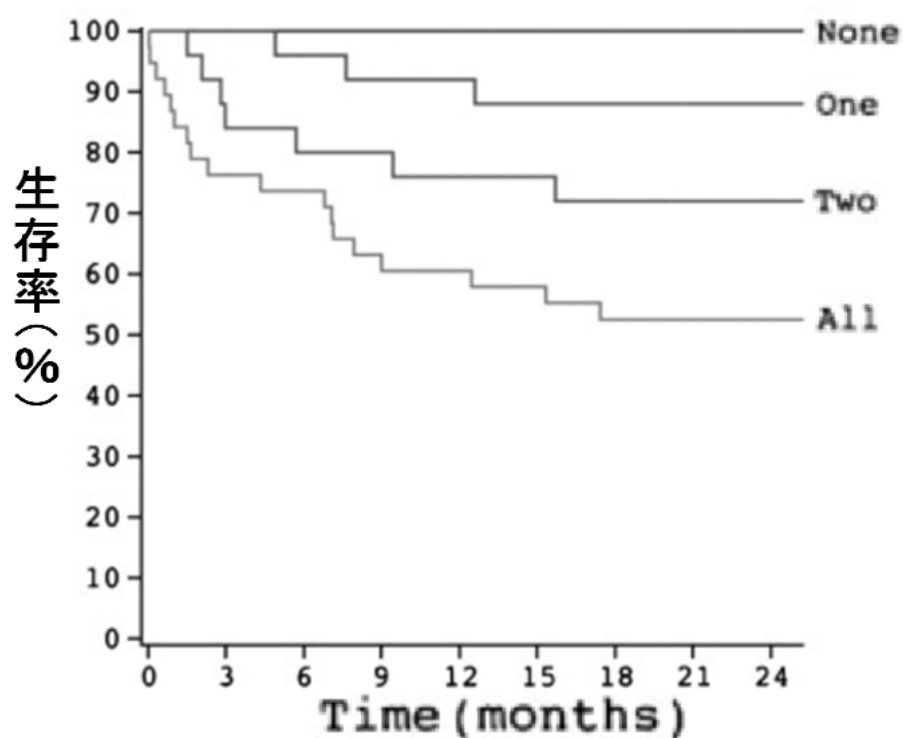
心不全の治療薬としてジギタリスに代わる新規強心薬の研究に没頭したのは自分が三十歳代前半の時であった。薬物開発がある程度成功し、臨床の場面に登場してきたのは1980年代末であった。しかしながら、「たしかに心不全の症状は軽くなり QOL は向上し患者は大いに歓迎するが、残念ながら延命効果がない」と、一部を除いて顧みられなくなった。ところが現在では、超高齢の慢性心不全患者数が爆発的に増加して社会と臨床医の意識が変化してきた。新規経口強心薬のニーズが高まり、その上に検査・診断法などが進歩して患者状態や病状の趨勢の把握が簡便化、適切化してきた中で、かつては評価の低かった薬物が見直されているようである。慢性心不全の患者に対する採血で継時的に非侵襲的な検査として、血中BNP値の測定はすでに定着している。病態の重症化、急性増悪化を予測するために、今後導入が期待される検査法として、①sST2: soluble ST2 (心臓リモデリングを反映する炎症ストレス; encoded by the IL1RL1 gene)、②hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T (心を筋壊死)、③NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (心筋伸展負荷)がある(12)。<出版物にはない文献と補図>病態を見極めて強心薬を低用量で用いることで患者のQOLを改善できる。

でも、自分が関与した強心薬はもはや新薬とはいえず、自分としては30年以上も待たされた感がある。ありがたいことに、細胞内情報伝達系や小器官の機能と病態に関する研究の進展とともに、新機序を有する有望な薬が特徴的なハイブリッド薬として登場してきている(13)。<出版物にはない文献>

【参考文献】

- 1) 柳澤輝行：カテコールアミン受容体。In：安藤譲二他編。Vascular Biology ナビゲーター。1版。東京：メディカルレビュー社；2001。 p.136-9.
- 2) 柳澤輝行，助川 淳：カテコールアミン受容体。In：浅田祐士郎他編。心臓ナビゲーター。1版。東京：メディカルレビュー社；2004。 p.68-9.
- 3) 柳澤輝行：Ca シグナリングと薬物作用機序；交感神経に作用する薬物；心不全治療薬と強心薬。In：柳澤輝行編。新薬理学入門。3版。東京：南山堂；2008。 p41-52；p.63-70；p.140-50.
- 4) 柳澤輝行：ハイブリッド薬ピモベンダンの薬理学。臨床医のための循環器診療 2009;11:36-42.
- 5) 柳澤輝行： β 受容体サブタイプと陽性変力作用。日薬理誌。1991;100:193-204.
- 6) Bender AT, Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular regulation to clinical use. Pharmacol Rev. 2006;58:488-520.
- 7) Paker M et al: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1991;325:1468-75.

- 8) Ferrandi M, Barassi P, Tadini-Buoninsegni F et al. Istaroxime stimulates SERCA2a and accelerates calcium cycling in heart failure by relieving phospholamban inhibition. *Brit J Pharmacol.* 2013;169 : 1849-61.
- 9) deGoma, EM, Vagelos, RH, Fowler, MB et al. Emerging therapies for the management of decompensated heart Failure. From bench to bedside. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 : 2397-409.
- 10) Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science.* 2011; 331: 1439-43.
- 11) Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M et al. Mitochondrial acid MA-5 binds to mitochondria and ameliorates renal tubular and cardiac myocyte damages. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 25. pii: ASN.2015060623. [Epub ahead of print]
- 12) Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat T et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:718-25.
- 13) 柳澤輝行：新薬開発は社会とともに. 東北医学雑誌 (印刷中)



補図. 3種のバイオマーカーによる慢性心不全（急性増悪）のリスク階層化

心不全の増悪には種々の因子が関与しているため、患者に合わせた個別治療にはバイオマーカーを用いる。；各指標でハザード比は2.64の増加となる。

sST2: soluble ST2 (心臓リモデリングを反映する炎症ストレス; encoded by the IL1RL1 gene)、hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T (心筋壊死)、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (心筋伸展負荷)。

(Pascual-Figal, DA et al. Eur J Heart Fail. 2011;13:718-25.より)

参考サイト（東北大学機関リポジトリ TOUR）：

ハイブリッド薬ピモベンダンの薬理学

<http://ir.library.tohoku.ac.jp/re/handle/10097/40206>

Ca センシタイザー

<http://ir.library.tohoku.ac.jp/re/handle/10097/46067>

新薬開発は社会とともに

<http://ir.library.tohoku.ac.jp/re/handle/10097/62970>