

あなたも名医!

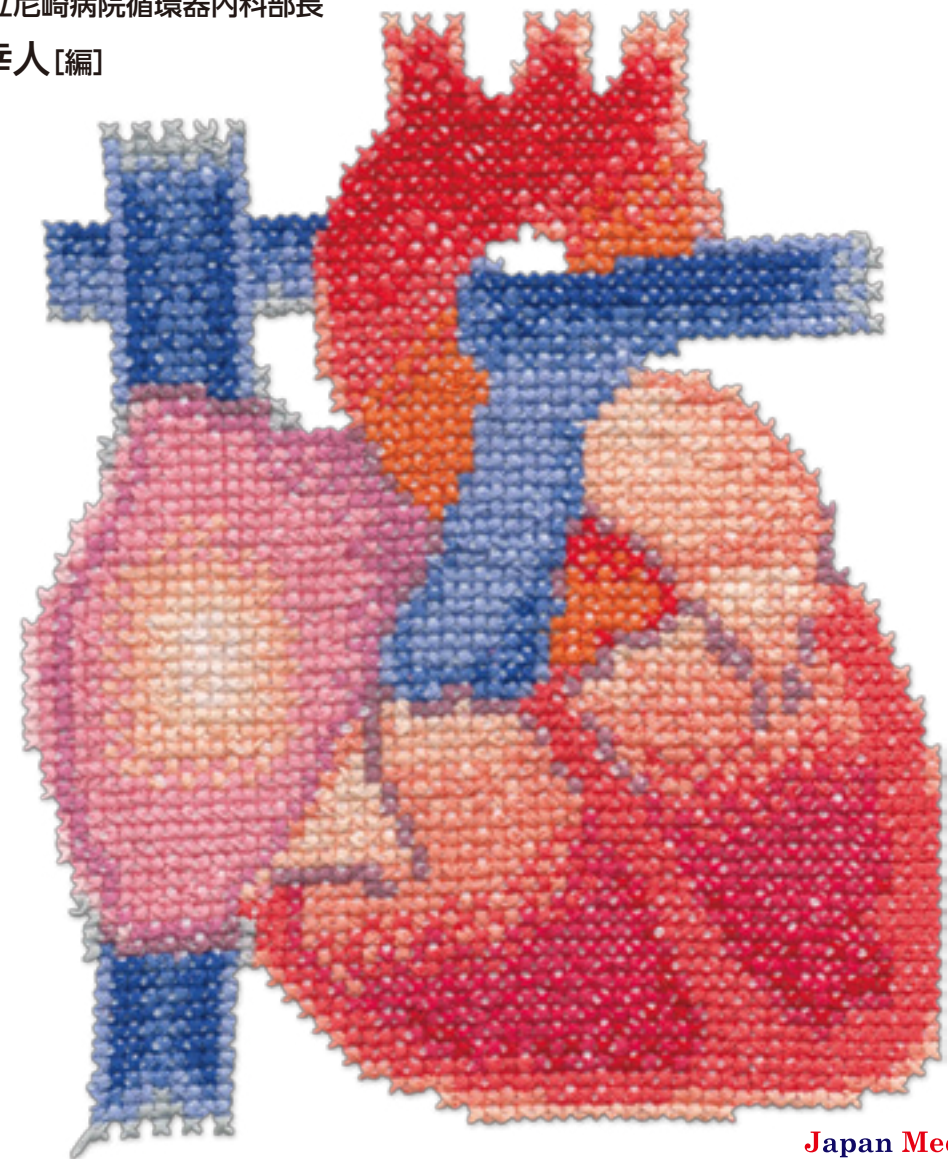
ジェイメド  
jmed

30

# 答えがみつかる ゼツタイ 心不全

一人でGo! チームでGo!

兵庫県立尼崎病院循環器内科部長  
佐藤幸人[編]



Japan Medical Journal  
日本医事新報社

# 5

## ナトリウム利尿ペプチド系はレニン・アンジオテンシン系，交感神経系に拮抗する

安齊俊久

ここがポイント！

- ナトリウム利尿ペプチド系は，心不全における体液貯留に対して，利尿作用，血管拡張作用により拮抗するための代償機構である。
- 水分・塩分を体内に過剰に貯留しようとするレニン・アンジオテンシン系に対して，ナトリウム利尿ペプチドはバランスを保つ働きをしている。
- 交感神経系の活性化はレニン・アンジオテンシン系を活性化し，ナトリウム利尿ペプチド系に拮抗する。
- ナトリウム利尿ペプチドの投与は，神経体液性因子を抑制しつつ，血行動態を改善する。

### 1 ナトリウム利尿ペプチド系の種類と作用

□ ナトリウム利尿ペプチド系は，大きくA，B，C，Dの4種類に分けられていますが，いずれも17個のアミノ酸からなる環状構造を有し，主に心臓から心内圧の上昇や心筋(心房・心室)の伸展刺激によって分泌されるホルモンです(表1)。ナトリウム利尿

表1 ▶ ナトリウム利尿ペプチド系の種類とその作用など

種類	作用など
心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4つのうち最初に発見されたペプチドである</li> <li>• 心房の貯蔵顆粒から分泌され，心房圧の上昇に対して速やかに反応する</li> <li>• 半減期が短い</li> </ul>
脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心室内圧・壁応力の上昇，左室伸展刺激などにより，主に心室から生成・分泌される</li> </ul>
C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 神経ペプチドとしての作用を有し，脳内に存在する</li> <li>• 血管内皮やマクロファージからも分泌され，血管拡張作用を有する</li> <li>• 新しい心不全治療薬の候補として期待されている</li> </ul>
Dendroaspisナトリウム利尿ペプチド(DNP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 元々蛇毒から単離されたが，ヒトの血清，心房中にも存在することが確認されている</li> <li>• 新しい心不全治療薬の候補として期待されている</li> </ul>

ANP : atrial natriuretic peptide, BNP : brain (B-type) natriuretic peptide, CNP : C-type natriuretic peptide, DNP : Dendroaspis natriuretic peptide

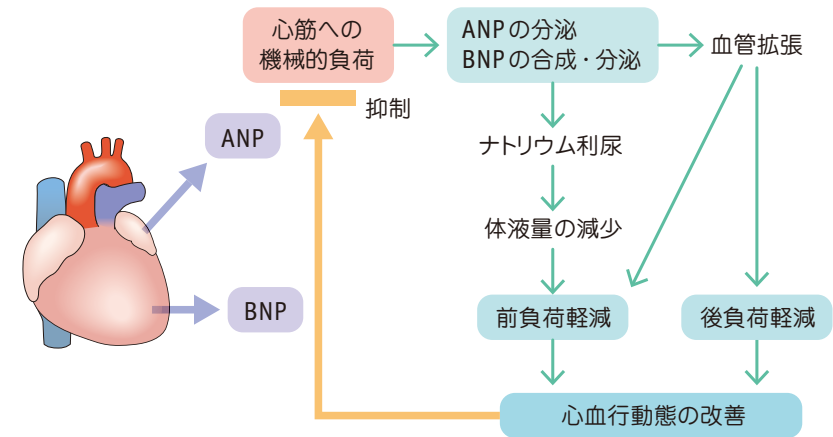


図1 ▶ ナトリウム利尿ペプチドの心行動態への効果

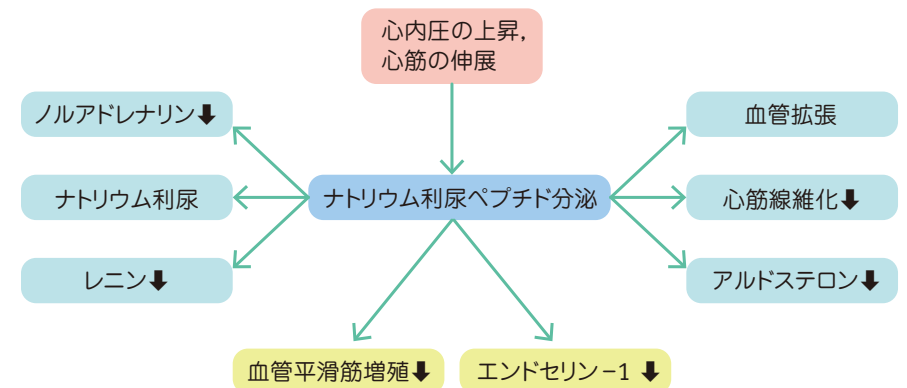


図2 ▶ ナトリウム利尿ペプチドの多面的作用

(文献1より引用)

作用と血管拡張作用を持ち，心血管系の恒常性維持に重要な役割を果たしています(図1)。

□ ナトリウム利尿ペプチドは，血管拡張作用，利尿作用に加え，神経体液性因子を抑制し，血中のノルアドレナリン，レニン，アルドステロン，エンドセリン-1の濃度を低下させるとともに，心筋の線維化，血管平滑筋の増殖を抑制する効果を持っています(図2)<sup>1)</sup>。

### 2 ナトリウム利尿ペプチドの体内動態

□ ナトリウム利尿ペプチドは，A，B，Cの3種類の受容体(ナトリウム利尿ペプチド受容体，natriuretic peptide receptor; NPR)に結合します。そのうち，NPR-A，NPR-Bに結合すると，細胞内のcGMP(cyclic guanosine monophosphate)；



cGMP, 環状グアノシンーリン酸)が上昇し, ナトリウム利尿, 血管拡張に加え, レニン・アンジオテンシン系と交感神経系を抑制する作用を發揮します。NPR-Cに結合したナトリウム利尿ペプチドは, 細胞内に取り込まれたあと, ライソゾームにより分解されます。

- ナトリウム利尿ペプチドは, NPR-Cに結合して血中から除去されるほか, 血液中存在する中性エンドペプチダーゼによって分解されることでその活性を失います。

### 3 レニン・アンジオテンシン系との関係

- 生命体が海から陸上で生活するようになった進化の過程で, 体内に海と同様の成分を内包するために発達してきたのがレニン・アンジオテンシン系であり, 本来, 少量の塩分摂取で生存を可能にするための機構でした。
- しかし, ナトリウム摂取が必要以上に多くなると, 体内への過剰な水分・塩分の貯留をきたすとともに, 血圧の上昇をまねき, 心不全の病態を悪化させてしまいます。これに拮抗する内因性物質がナトリウム利尿ペプチドです。
- 心不全の病態において, レニン・アンジオテンシン系は血中だけでなく組織レベルでも活性化され, 心筋の肥大・線維化を促進しますが, ナトリウム利尿ペプチドはこれに対しても拮抗する作用を有します。
- 心不全患者に対して, ACE阻害薬<sup>2, 3)</sup>, アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)<sup>4)</sup>あるいはアルドステロン拮抗薬(スピロノラクトン)<sup>5)</sup>を投与すると, 血漿BNP値が低下することが知られています。このことから, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系とナトリウム利尿ペプチドはお互いに拮抗してバランスを保っていることがわかります。

### 4 交感神経系との関係

- 交感神経系の活性化はレニンの分泌を促進し, アンジオテンシンは交感神経終末からのノルアドレナリン放出を促進します。したがって, 交感神経系とレニン・アンジオテンシン系はお互いに活性化し合うことで, 相乗効果を有しています。
- 心不全の病態では, 心拍出量低下に対する代償機構として交感神経系が活性化されますが, 慢性的な交感神経系の活性化は, 前負荷・後負荷を増加させると同時に, 心筋の肥大・線維化をもたらす, 悪循環の病態を形成します(図3)。

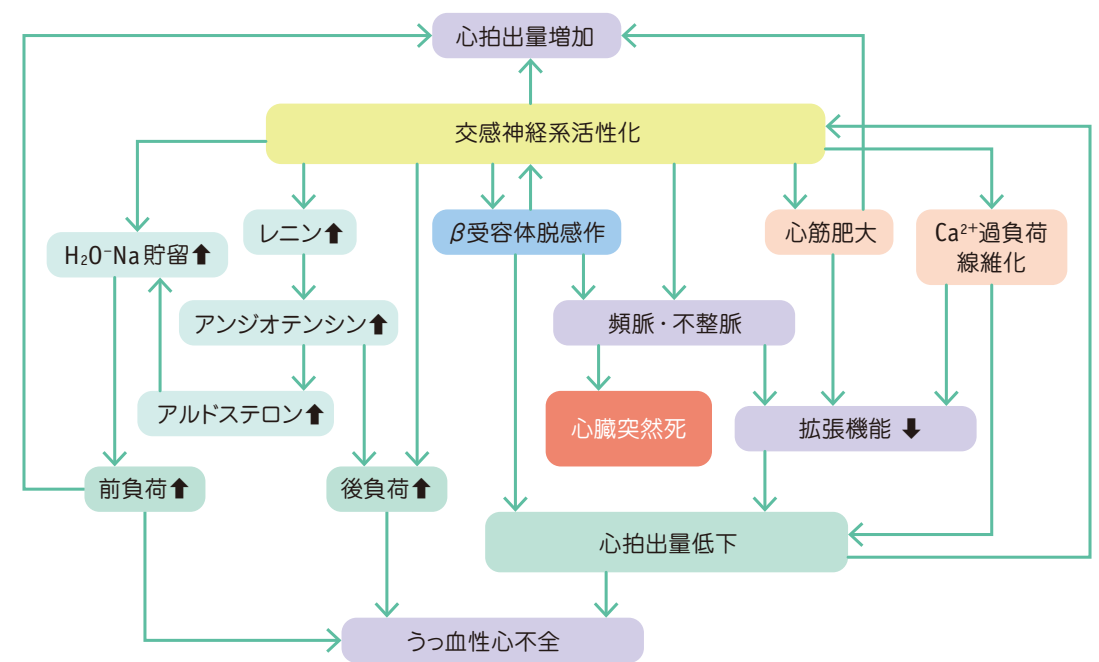


図3 ▶ 交感神経系活性化と心不全における悪循環

このβ受容体の脱感作には, 交感神経系活性化が関与している。交感神経の活性化は, やはり低下した心拍出量に対する代償機構として生じるものであるが, それが長期に及ぶとここに示したように, 種々の変化をもたらす, 代償機構の破綻から心拍出量は逆に低下してしまい, 慢性心不全へと移行していく。この中でもβ受容体の脱感作は, さらなる交感神経系の賦活化をもたらす重要な因子と考えられる。

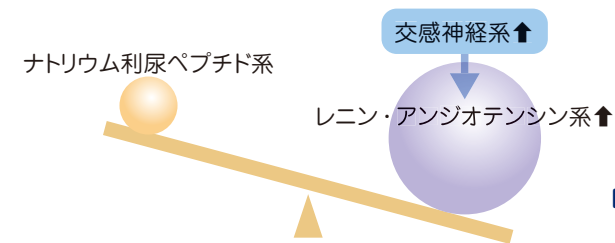


図4 ▶ 心不全における神経体液性因子とナトリウム利尿ペプチド系の不均衡

- 心不全における交感神経系の活性化は, レニン・アンジオテンシン系を活性化させ, ナトリウム利尿ペプチドとレニン・アンジオテンシン系のバランスを崩してしまう結果となります(図4)。
- 交感神経刺激により, ナトリウム利尿ペプチドの分泌が低下することが動物実験において報告されています<sup>6)</sup>。また, 心不全患者にβ遮断薬を導入すると一時的に血漿BNP値の上昇を認めることが報告されています<sup>7, 8)</sup>, β遮断薬を長期に投与すると心機能・血行動態の改善が生じ, 結果としてBNP値は低下することが知られています<sup>9, 10)</sup>。

A2

まずは薬物治療を！  
アルドステロン拮抗薬はどのようなときに追加するか？

笠間 周

ここがポイント！

- アルドステロンには心筋線維化作用やリモデリング亢進作用などの心毒性があること、アルドステロン拮抗薬には心筋保護効果があり、心臓死や突然死を抑制することが知られている。
- ACE阻害薬などの標準治療に、アルドステロン拮抗薬を併用することによって、より効果の高い治療をめざすことができる。
- アルドステロン拮抗薬は副作用として腎機能障害と高カリウム血症を引き起こすことがあるため、腎機能とK値に注意しながら用量設定をすることが大切である。

1 はじめに

- レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系における研究テーマは、多くの基礎研究・臨床研究ともに古くからアンジオテンシンⅡに焦点を当てたものがメインでした。この傾向は、高血圧、心筋梗塞、心不全などのいずれの疾患・病態においても同様です。
- 1999年、RALES試験において慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬(スピロラクトン)の有用性(図1)<sup>1)</sup>が示されたことから、アルドステロンが注目される

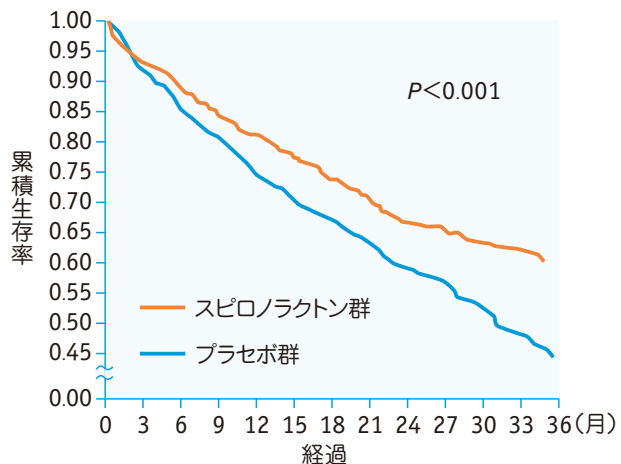


図1 ▶ プラセボ群とスピロラクトン群におけるカプランマイヤー生存曲線  
プラセボ群と比較し、スピロラクトン群では30%の死亡リスクを低下させた。  
(文献1より引用)

ようになりました。

- この試験では、ACE阻害薬などの標準治療にスピロラクトンを併用することにより、生命予後の改善が得られることが報告されました。
- また、2003年には、心不全を伴った低心機能の心筋梗塞患者を対象に、アルドステロン拮抗薬のエプレレノンを追加することにより死亡率や心血管イベントが減少することが明らかになりました(EPHESUS試験)(図2)<sup>2)</sup>。

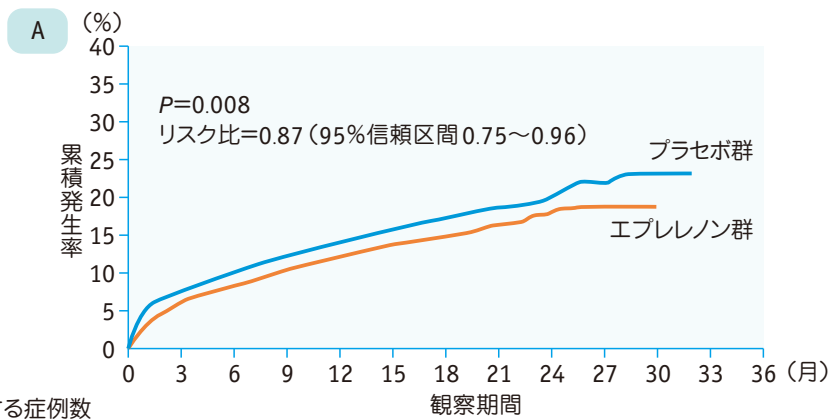
2 アルドステロンの心毒性とアルドステロン拮抗薬

- アルドステロンは心筋線維化作用を有し、その作用は血圧と独立していると動物実験にて報告されています<sup>3)</sup>。この心筋線維化はスピロラクトンにより抑制されることがわかりました<sup>4)</sup>。
- また、アルドステロンの活性化により低カリウム血症をきたし、重症の不整脈が誘発され、さらに心筋リモデリングが亢進して重症化すると考えられています。
- 2006年には、アルドステロンがノルアドレナリンの神経終末への取り込みを抑制すると報告され<sup>5)</sup>、アルドステロンと心臓の交感神経活性は密接に関連していることもわかりました。
- 以上のようなアルドステロンの心毒性を抑制するために、心不全におけるアルドステロン拮抗薬による治療は理にかなっています。
- ヒト心不全における検討でも、標準治療にアルドステロン拮抗薬を追加することにより心筋リモデリングの抑制作用<sup>6, 7)</sup>、心臓の交感神経機能の改善作用<sup>8)</sup>がみられることから、心臓死や突然死を抑制する<sup>9)</sup>と報告されています。

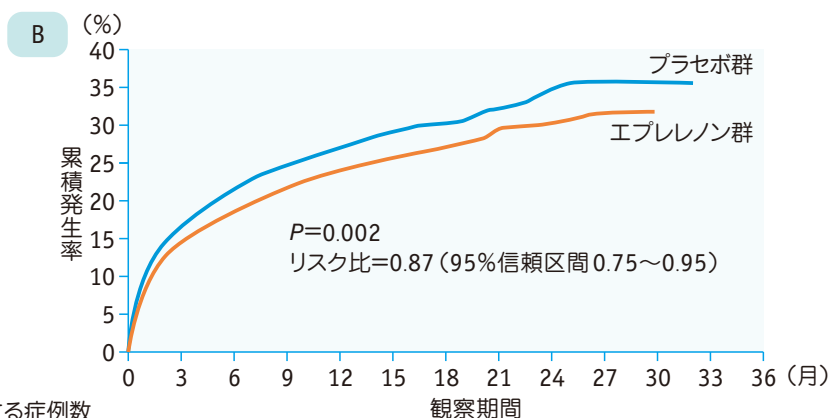
3 ガイドラインでの位置づけ

- 『慢性心不全治療ガイドライン』<sup>10)</sup>において、アルドステロン拮抗薬は「ループ利尿薬、ACE阻害薬が既に投与されているNYHAⅢ以上の重症患者に対する投与(ClassⅠ, エビデンスレベルA)」とされており、標準治療の1つに含まれています。
- RALES試験、EPHESUS試験の報告以降、様々な臨床的検討が行われて有用性が報告されるようになり、一般的な概念として「K保持性利尿薬」から「アルドステロン拮抗薬」へと変わり、心不全治療の重要な選択肢の1つになりました。

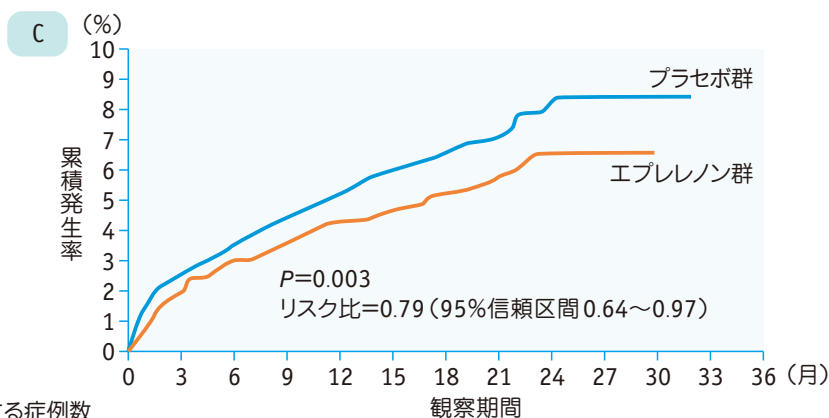




リスクを有する症例数	観察期間												
プラセボ群	3,313	3,064	2,983	2,830	2,418	1,801	1,213	709	323	99	2	0	0
エプレレノン群	3,319	3,125	3,044	2,896	2,463	1,857	1,260	728	336	110	0	0	0



リスクを有する症例数	観察期間												
プラセボ群	3,313	2,754	2,580	2,388	2,013	1,494	995	558	247	77	2	0	0
エプレレノン群	3,319	2,816	2,680	2,504	2,096	1,564	1,061	594	273	91	0	0	0



リスクを有する症例数	観察期間												
プラセボ群	3,313	3,064	2,983	2,830	2,418	1,801	1,213	709	323	99	2	0	0
エプレレノン群	3,319	3,125	3,044	2,896	2,463	1,857	1,260	728	336	110	0	0	0

図2 ▶ プラセボ群とエプレレノン群における全死亡(A), 心血管イベントによる死亡もしくは入院(B), 心臓突然死(C)のカプランマイヤー生存曲線

プラセボ群と比較し, エプレレノン群ではすべての指標において有意にイベントを低下させた。  
(文献2より引用)

## 4 アルドステロン拮抗薬の作用機序(図3)

- 心不全治療での利尿薬投与において注意すべき点として低カリウム血症があります。これは, 利尿薬によって多量のKが尿中に排泄されるために起こります。
- これに対し, アルドステロン拮抗薬はKを保持しながら利尿効果を認め, Kを排泄することなく低カリウム血症を抑制する働きがあります。アルドステロンは体内の水分を増やす作用があり, この作用によって悪循環をきたすため, アルドステロン拮抗薬によってアルドステロンの作用を阻害すれば, 水分とNaがより多く尿中に排泄されます。

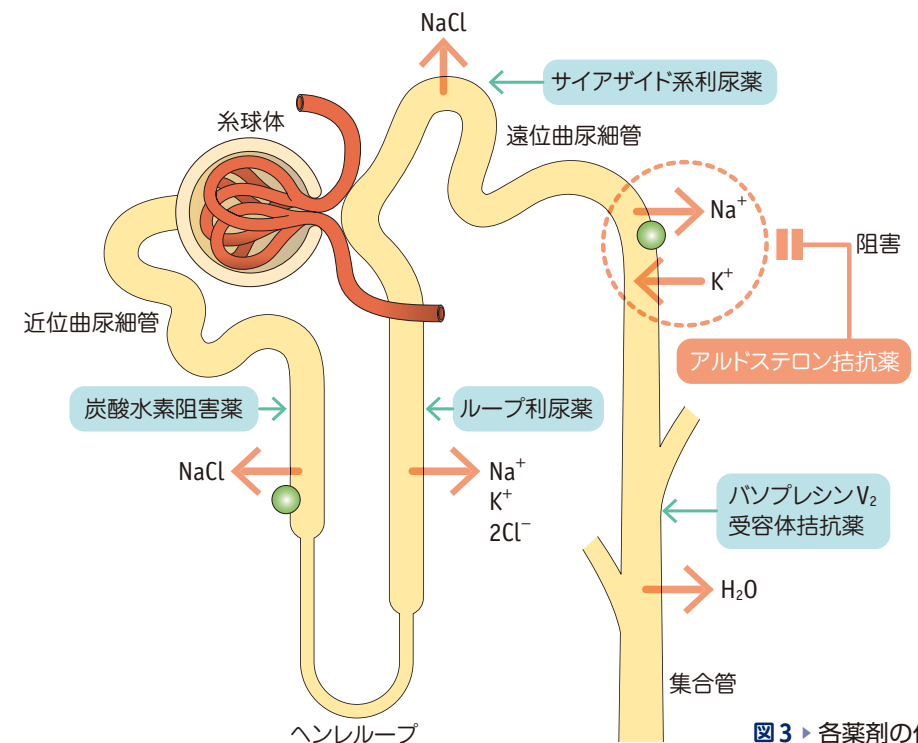


図3 ▶ 各薬剤の作用機序

## 5 アルドステロン拮抗薬の使用法

- 臨床的に使用可能なアルドステロン拮抗薬には, 既述の通りスピロノラクトンとエプレレノンがあります。身体機能分類(NYHA) III以上でACE阻害薬や利尿薬を十分投与されている重症心不全患者に対して追加投与することにより, 全死亡, 心臓突然死, 心不全による入院などを抑制する効果が確認されています。
- スピロノラクトンについてはRALES試験<sup>1)</sup>, エプレレノンについてはEPHESUS試験