

(質問) 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する ACE 阻害薬の役割をご教示ください

(回答) 谷口興一

急性心筋梗塞に伴う心不全の進行は、リモデリング (remodeling) と呼ばれる心室の構築の変化に起因する左室機能不全が、その要因であります。ACE 阻害薬はこのリモデリングの進展を抑制して左室機能障害の進行を防止し、ひいては心筋梗塞患者の予後を改善するといわれています。そこで、御質問の意向に沿って説明することいたします。

1) リモデリングとは

心筋梗塞が発症すると、壊死に陥った梗塞部心筋ばかりでなく、非梗塞部の正常心筋にも形態上の変化が起こり、さらに、このような構築の変化は左室の拡大と肥大を招来し、心室の収縮能と拡張能が障害され、梗塞前の心室とは全く異なる様相を示すようになります。この著しい変容は心不全進行の要因となり、このような一連の変化は心室のリモデリング¹⁾と呼ばれています。

心筋梗塞発症後の経過をみると、冠動脈が閉塞して血流が杜絶し、数時間に亘る重篤な虚血が持続すれば、その領域の心筋は不可逆的な壊死に陥って、心筋の収縮能は消失してしまいます。また、梗塞発症後数時間から数日経過すると、梗塞部が拡張し、壊死に陥った心筋組織は菲薄化し、かつ伸展が進み²⁾、さらに、梗塞後数日から数カ月にかけて、梗塞心筋は壊死組織から癒痕組織へと変化していきます。そして、心筋細胞の減少に伴い、線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などの非心筋細胞の増生と成長によって補充され、心室の構築の変化が生じます。その結果、心室収縮能の減退を招き、左室機能はさらに低下します。

また、非心筋細胞に置き換った癒痕組織は弾性がないため、左室拡張期圧が上昇し、梗塞部位はさらに引き伸ばされ、左室容積はますます拡大をきたし、ひいては左室瘤や心破裂を生じやすくなり³⁻⁵⁾、心機能の低下は一層進行していきます。

一方、梗塞部の壊死心筋だけでなく、非梗塞部の正常心筋においても重大な変化が生じることが知られています¹⁾。すなわち、心筋梗塞が発症すると、胸痛や心不全の合併などにより交感神経系の活性を招来し、 β 受容体刺激を介して非梗塞部の心筋収縮性が増強し、梗塞部は逆に bulging を示すようになります。心臓全体の心機能は、残存心筋によってある程度まで維持されますが、梗塞部癒痕組織のために心収縮力の低下が著しくなると、一回拍出量が減少し、心室腔内残流血液が増加して心室拡大を一層助長します。左室が拡大すると、拡張期の壁張力が増大し、また、左室壁内の心筋細胞数の減少により各細胞における収縮期張力の負担が増し、その結果、心筋の肥大も惹起されます。しかし、心筋細胞の肥大のみでは、梗塞によって消失した心筋細胞の機能を十分に補足する力がないので、心筋細胞の延長、slippage、肥大などの代償機転が働き、左室の再構築がなされ、一層の心拡大をきたすこととなります。

以上のごとく、梗塞部心筋および非梗塞部心筋の組織学的な再構築に伴ってみられる心室拡大や形状の変化が、リモデリングであります。

2) ACE 阻害薬の役割

ACE 阻害薬は、angiotensin I (A-I) から angiotensin II への変換酵素を阻害して、angiotensin II (A-II) の産生を抑制する薬物であります。一方、心不全において、左心機能が障害されると心拍出

量が低下しますが、心拍出量が低下すると、代償機転がはたらき、Renin-Angiotensin-Aldosterone系(RAA系)が重要な役割を演じ、神経・体液性反応の亢進が惹起されます。その結果、血圧の維持や重要臓器への血液配分のために、末梢血管の収縮がみられ、また、腎血流の減少により、水とナトリウムの体内貯留を生じ、循環血液量の増加をきたします。すなわち、後負荷と前負荷の増大を招くこととなります。心不全に対してACE阻害薬を投与すると、A-IIの産生を抑制することにより、末梢血管抵抗を下げ、後負荷を軽減し、また、aldosteronの産生を抑制して、水・ナトリウムの体内貯留を下げ、前負荷も軽減することは周知の事実であります。

Renin-Angiotensin系は心房や心室にも存在し、A-IからA-IIへの変換が行われ、また、梗塞部位における変換酵素(ACE)レベルが上昇していることも知られています。これらの事実を考えると、梗塞後のリモデリングに対するRAA系の関わりは、大きいだろうと予想されます。すなわち、(1)リモデリングの主体は梗塞心筋の収縮能消失と梗塞部の菲薄化・伸展による左室拡大であること、(2)梗塞後の心不全の進行はリモデリングが関与していること、(3)梗塞部位でのACEレベルが増加していること、(4)心房・心室内にもRAA系が存在していること、(5)梗塞後の遠隔期死亡の予測因子は左室拡大と心機低下であること、これらのことを総合的に考えると、急性心筋梗塞に伴う心不全に対してACE阻害薬の投与は有用と思われる。

多くの動物実験や臨床試験から、ACE阻害薬療法は、左室拡大や心不全の進行を抑制することが報告されています。1986年Braunwaldらはラットを用いた実験的心筋梗塞を作成し、captoprilを1年投与し、左室拡大の抑制と生存率の改善を認めています⁶⁾。1987年のCONSENSUS studyでは、左心不全の症例にenaraprilを投与し、生存率の改善を報告しています⁷⁾。また、SOLVD studyでは、心筋梗塞後の回復期の患者で、駆出分画(EF) $\leq 30\%$ で心不全症状のない症例を対象としてenaraprilを投与し、死亡率の低下と心不全進行の抑制を認めています⁸⁾。さらに、1992年のSAVES studyでは、心筋梗塞発症後3~16日に、EF $\leq 40\%$ で心不全症状のない症例を対象に二重盲検法でcaptoprilの投与を行ったところ、

全死亡率で17%、重症心不全発症率で36%、心筋梗塞再発率で24%の有意な減少という結果が示されています⁹⁾。

以上の様に、ACE阻害薬は、心筋梗塞後の心室リモデリングを抑制し、心不全の進行や死亡率の減少に重要な役割を演じています。

[投与量]

1) enarapril : 5~10mg/日 (1錠5mg)

1992年のCONSENSUS studyでは5mgで開始し、週単位で40mgまで増量しているが、日本人では多過ぎる。10mg以上は保険で認められてない。

2) Captopril : 37.5~150mg/日 (1錠12.5mg)

1991年のSAVE studyでは6.25mgから始めて150mgまでを目標としている。本邦でも150mgまで保険で認められている。

[時期]

心筋梗塞発症後 5~14日で開始する。

文 献

- 1) Braunwald E, Pfeffer MA : Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanism and management. *Am J Cardiol* 68 : ID-6D, 1991
- 2) Hutchins GM, Bulkley BH : Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 41 : 1127-1132, 1978
- 3) Weber KT, Anversa P, Armstrong PW et al : Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 20 : 3-16, 1992
- 4) Nolan SE, Mannisi JA, Bush DE et al : Increased afterload aggravates infarct expansion after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12 : 1318-1325, 1988
- 5) Jugdutt BI, Michorowski BL : Role of infarct expansion in reparation of the ventricular septum after acute myocardium infarction: a two-dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol* 10 : 641-652, 1987
- 6) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C et al : Survival following an experimental myocardial infarction: beneficial effects of chronic captopril therapy. *Circulation* 72 : 406-412, 1985
- 7) The CONSENSUS Trial Study Group : Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure : result of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316 : 1429-1435, 1987
- 8) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 : 293-302, 1991
- 9) Moye LA, Pfeffer MA, Braunwald E, for the SAVE Investigators : Rational, design, and bafeline characteristic of the survival and ventricular enlargement trial. *Am J Cardiol* 68 : 76D, 1991