

## 抗アルドステロン薬の有用性

薦本尚慶\*, 林前田圭子\*, 酒井和田厚幸\*, 堀江

優\*\*, 石川千登世\*  
宏\*, 大野慶人\*  
稔\*

### はじめに

最近、アルドステロンが注目されている。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系において、過去の多くの基礎研究、臨床研究ともにアンジオテンシン II に焦点をあてたものが多かった。この傾向は、高血圧、心筋梗塞、心不全などのいずれの病態においても認められる。アルドステロンが注目されるようになったのは、慢性心不全患者における抗アルドステロン薬の有用性 (RALES 試験) が報告されたことが大きい。

### アルドステロンの心筋線維作用

10年以上前に、Weber らはラットにおいてアルドステロンが心筋線維作用を有し、その作用は血圧と独立していると報告した<sup>1)</sup>。アルドステロンが腎血管性高血圧発症のラットにおいて、心筋線維化は高血圧性肥大を生じている左室に加えて、肥大を生じていない右室にも認められた。したがって、血行動態のみでは説明がつかず、内分泌的因子の関与が考えられた。さらに、両腎摘出ラットにアルドステロンとナトリウムを持続投与したところ、アンジオテンシン II はネガティブフィードバックによって抑制されているにもかかわらず、著明な心筋線維化が認められた。さらには、この心筋の線維化は抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンにより抑制された<sup>2)</sup>。これらの研究から、アルドステロンが心肥大の程度や血圧上昇度とは独立して心筋線維化作用を有することが明らかにな

った。心肥大や心筋線維化は心室リモデリングをきたし、最終的には収縮機能、拡張機能の低下をきたし心不全にいたる。

### 慢性心不全の病態とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

心不全の原因は、高血圧性心疾患、冠動脈疾患、心筋疾患など様々であるが、欧米の大規模研究の結果から、予後増悪因子として、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系などの Cardiotoxic と考えられる神経体液因子の関与を示唆している。慢性心不全の病態として、心筋収縮力低下に起因し生じる交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の亢進、さらにはこれらの神経体液因子による血管収縮による後負荷の増加による心筋障害の進展という悪循環サイクルをきたす治療戦略として、欧米の大規模研究において強心薬、血管拡張薬、神経体液因子阻害薬 (ACE 阻害薬、スピロノラクトン、 $\beta$ 遮断薬) が検討された結果、現時点では多くの報告で ACE 阻害薬、 $\beta$ 遮断薬などの神経体液因子阻害薬が予後を改善することは確立された。最近開発された、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬が期待された程には、予後を改善しなかった結果もあり、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の中で、抗アルドステロン薬が注目されている。

### 抗アルドステロン薬の有用性

一般的に、ACE 阻害薬投与下でも心不全患者の予後は悪く、さらなる改善が期待される。その原因の一つに初期には ACE 阻害薬でアルドステロンは抑制されるが、長期投与ではアルドステロンは

\*滋賀医科大学呼吸循環器内科

\*\*市立長浜病院循環器内科

その障害からのがれアルドステロンが上昇してくる、所謂、アルドステロン-エスケープ現象が認められること<sup>3)</sup>。この現象は、最近使用可能となったアンジオテンシン受容体拮抗薬でも認められることが報告されている。アルドステロンの分泌はアンジオテンシンII以外に、ACTH、血清カリウム濃度、ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリンなどによって調節されておりアルドステロン-エスケープ現象の機序の解明はまだ十分に明らかではないが、抗アルドステロン薬がACE阻害薬併用下でも心不全治療に有用である可能性がある。抗アルドステロン薬の期待される作用機序として、  
 1)慢性心不全の治療薬として用いられるループ利尿薬や心不全で増加するアルドステロンの作用によりK、Mgの喪失が起こり、ジギタリス中毒や突然死につながる心室性不整脈(心臓突然死)の予防。  
 2)Na貯留、心筋線維化、心室リモデリングの改善などが考えられる。

**RALES 試験**

Pittらは、RALES(Randomized Aldactone Evaluation Study)試験<sup>4)</sup>で、ACE阻害薬などの標準治療にアルドステロン受容体拮抗薬であるスピロノラクトンの併用により生命予後の改善が得られることを初めて報告した。この研究は、NYHA(New York Heart Association) III-IV度、左室駆出率35%以下の重症心不全患者でACE阻害薬、ループ利尿薬および必要に応じてジギタリスの投与による心不全治療を受けていた1663名を対象として、ランダムにスピロノラクトン群(822例投与量25mg/日)と、プラセボ群(841例)に割り付けられた。患者の除外基準は、手術可能な原発性心臓弁膜症(収縮期左室機能不全による症状を伴う僧帽弁又は三尖弁逆流を除く)、先天性心疾患、不安定狭心症、原発性肝不全、活動性悪性腫瘍、その他生命に関わる疾患(心不全を除く)のいずれかを有する患者であった。心臓移植実施又は待機患者も不適格例とした。このほか、血清クレアチニン値が2.5mg/dLを超える者及び血清カリウム値が5.0mmol/Lを超える患者も対象外とした。主要エンドポイントをあらゆる要因による死亡としたものであった。

中間解析の結果スピロノラクトンが有効であると確認されたため、平均24ヵ月間の観察後試験は

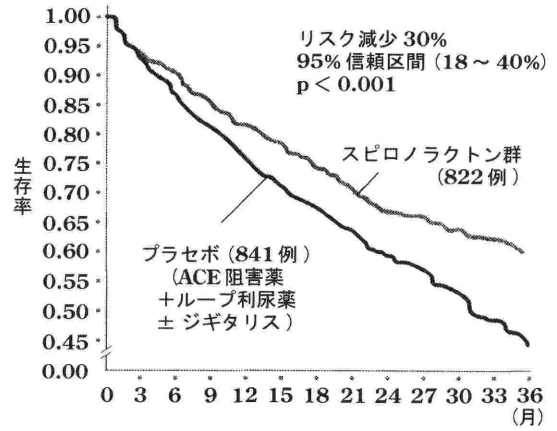


図1 RALES試験 (Pitt B, et al. 1999<sup>4)</sup>を改変引用)

予定より早く終了した。プラセボ群の死亡例は386例(46%)、スピロノラクトン群では284例(35%、相対死亡リスク0.70、95%信頼区間0.60~0.82、P<0.001)であった。スピロノラクトン群における死亡率の30%の減少は、進行性心不全による死及び心疾患による突然死の抑制によるものであった<sup>4)</sup>(図1)。スピロノラクトン群における心不全増悪による入院率はプラセボ群と比較して35%減少した(相対入院リスク0.65、95%信頼区間0.54~0.77、P<0.001)。さらにNYHA心機能分類においても、スピロノラクトン投与群の患者は心不全の症状が有意に改善していた(P<0.001)。女性化乳房ないしは乳房痛がスピロノラクトンの投与を受けた男性患者の10%に、プラセボ群では男性患者の1%に認められた(P<0.001)。重篤な高カリウム血症の発現は両群において稀であった。

RALESの結果より、スピロノラクトン(25mg/日)によるアルドステロン受容体の阻害を従来の治療法と併用することにより、重度心不全患者において症状の改善と死亡率は低下した。RALES試験は、NYHA(New York Heart Association) III-IV度、左室駆出率35%以下の重症心不全患者でACE阻害薬、ループ利尿薬および必要に応じてジギタリスの投与による心不全治療を受けていた患者を対象としたもので、NYHA I-IIの軽症心不全患者や、拡張機能による心不全患者での報告はないので今後の問題である。副作用として、重篤な高カリウム血症の発現はまれであったが女性化乳房ないしは乳房痛がスピロノラクトンの投与を受けた男性患

者の10%に認められ、現在、女性化乳房の少ないとされるアルドステロン受容体拮抗薬エプレレノンが、欧米、我が国で開発治験中でありその結果が期待される。

### スピロラク톤はなぜACE阻害薬との併用で有用であったのか？

アルドステロンは心筋および腎臓への作用を有し、左室リモデリングに深く関与すると考えられている<sup>12)</sup>。最近、アルドステロンの作用に介在するミネラルコルチコイド受容体がヒト心臓の心筋細胞、内皮細胞および線維芽細胞で発現することが報告された<sup>5)~7)</sup>。副腎から分泌されるアルドステロンは局所的なミネラルコルチコイド受容体の活性化を介して、あるいは未知の間接的な機序を介して、心臓のコラーゲン合成および線維芽細胞増殖を刺激することが示されている。しかし、アルドステロンの心作用とアルドステロンによる心筋線維化誘発の機序との関係は十分に解明されてはいない、そこで我々の成績からその機序についてコメントする。

### 心臓はアルドステロンの標的臓器である

最近、ラット心臓においてアルドステロンの産生が報告された<sup>8)</sup>、現時点でヒト心臓でのアルドステロン合成酵素の発現量については非常に少ないと報告されている<sup>9,10)</sup>。一方、ミネラルコルチコイド受容体発現は報告されていて<sup>9)</sup>、心不全などの病態下では増加する可能性もある<sup>11)</sup>。我々は、大動脈

(Ao)および冠静脈洞(CS)における血漿アルドステロン濃度を測定し、アルドステロンが健常者および心不全患者の心臓へ取り込まれるかどうかについて評価した。さらに、アルドステロンの心臓への取り込みに及ぼすスピロラク톤の影響を評価し、アルドステロンの心臓への取り込みと左室リモデリングとの関係について検討した<sup>12)</sup>。

対象は心臓カテーテル検査を受けた症候性左室機能不全(左室駆出率[LVEF] < 45%)患者連続113例。冠動脈狭窄(>70%)のある患者は除外した。対象患者は年齢17~79歳(平均58歳)の男性75例および女性38例であった(NYHA II度:84例, III度:25例, IV度:4例)。試験登録時に、患者76例はフロセミド、17例はスピロラク톤(25~50 mg/日)、79例はACE阻害薬、58例はジギタリス、37例は血管拡張薬、27例はβ遮断薬の投与を受け、大部分の薬剤は2ヵ月以上投与されていた。

その結果、年齢をマッチさせた健常者15例では、血漿アルドステロン濃度がCSでAoよりも有意に低かった(61.2±9.3対83.1±11.8 pg/mL, p<0.0001)。心不全患者連続113例においても、血漿アルドステロン濃度はCSでAoよりも有意に低かった(69.0±4.8対81.9±5.4 pg/mL, p<0.0001)<sup>12)</sup>。スピロラク톤を投与しなかった96例では、血漿アルドステロン濃度はCSでAoよりも有意に低かった(図2A; 59.3±3.9対73.8±4.9 pg/mL, p<0.0001)が、対照的にスピロラク톤を投与した17例では、AoとCSとの間で血漿アルドステロン濃度に有意差が認められなかった(図2B; 127.4±20対

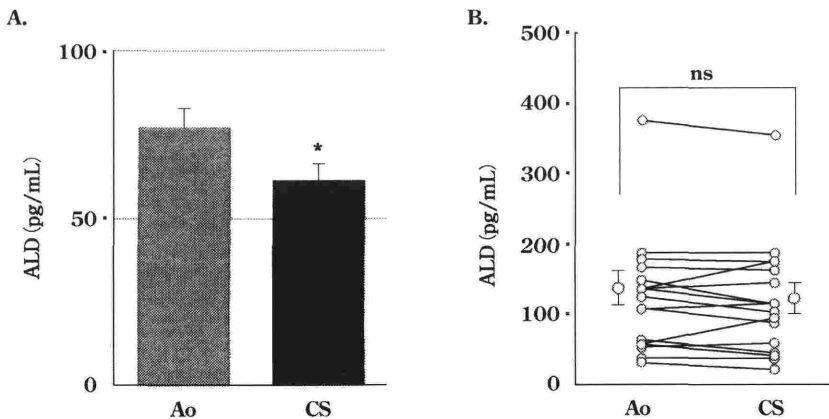
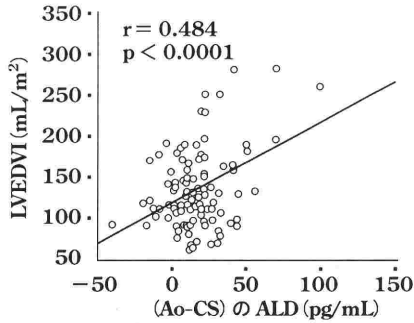


図2 心不全患者の大動脈基部(Ao)および冠静脈洞(CS)における血漿アルドステロン(ALD)濃度  
Aはスピロラク톤を投与しなかった96例のデータ。Bはスピロラク톤を投与した17例のデータ。  
\*p<0.001, 大動脈レベルに対して (Tsutamoto T, et al. 2000<sup>12)</sup>を改変引用)

A. LVEDVI



B. P III NP

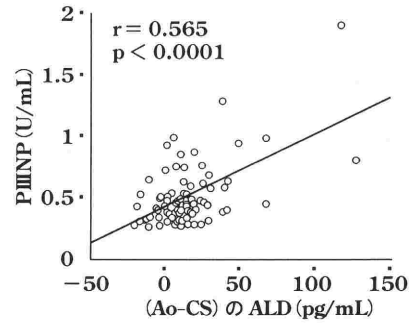


図3 心不全患者における血漿アルドステロン(ALD)の心臓への取り込みと左室拡張終期容積係数(LVEDVI)、血漿プロコラーゲンIII型アミノ末端ペプチド(P III NP)濃度の関係  
(Tsutamoto T, et al. 2000<sup>12)</sup>を改変引用)

124.0±19 pg/mL,  $p=0.50$ ). 血漿アルドステロン濃度は、スピロラク톤を投与しなかった患者よりもスピロラク톤を投与した患者で有意に高かった。

血漿アルドステロンの心臓への取り込みと、左室拡張終期容積係数(LVEDVI)は有意な正の相関性(図3;  $r=0.484$ ;  $p<0.0001$ )を認めた<sup>12)</sup>。また、血漿アルドステロンの心臓への取り込みと、CSにおける血漿プロコラーゲンIII型アミノ末端ペプチド(P III NP)濃度(心筋組織線維化の生化学的マーカーの一つ)との間には、有意な正の相関性(図3;  $r=0.565$ ;  $p<0.0001$ )が認められ、また、CSでの血漿P III NP濃度とLVEDVIとの間にも有意な相関性( $r=0.448$ ;  $p<0.0001$ )が認められた。

多変量解析によると、CHF患者のAoにおける高値の血漿アルドステロン濃度およびスピロラク톤投与が、血漿アルドステロンの心臓への取り込みに対する有意な独立予測因子であった<sup>12)</sup>。

図4にスピロラク톤を投与していない患者96例について、線形回帰分析によって得られたAoでの血漿アルドステロン濃度と血漿アルドステロンの心臓への取り込みとの間の有意な相関性( $r=0.759$ ;  $p<0.0001$ )を示す。スピロラク톤を投与した患者17例では、Aoでの血漿アルドステロン濃度と血漿アルドステロンの心臓への取り込みとの間に相関性はなく、また、スピロラク톤投与17例の大部分はスピロラク톤を投与しなかった96例で得られた1次回帰直線の右側に位置した。

この報告は、ワンポイントでの測定で、スピロ

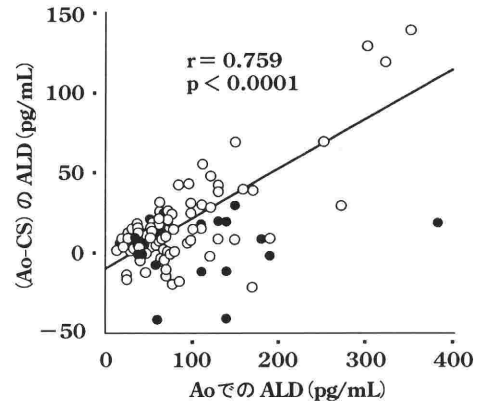


図4 スピロラク톤を投与しなかった96例における大動脈(Ao)での血漿アルドステロン(ALD)濃度とALDの心臓への取り込みの相関  
○:スピロラク톤(-) ●:スピロラク톤(+)  
(Tsutamoto T, et al. 2000<sup>12)</sup>を改変引用)

ラク톤の投与されていた患者と投与されていない患者についての比較研究であった。さらに因果関係をより明らかにする為に、8名の拡張型心筋症患者において、スピロラク톤投与前と投与後慢性期にAoとCSで血漿アルドステロン濃度を測定した結果、スピロラク톤投与により大動脈アルドステロンの心臓への取り込み率は27.6%から3.5%に有意に低下した<sup>13)</sup>(図5)。

この現象は、慢性心不全患者のみならず急性心筋梗塞患者においても認められた。心筋梗塞急性期に再灌流直後に採血した結果、血漿アルドステロン濃度がAoよりもCSで有意に低値で、急性期の心臓へのアルドステロンの取り込みと1ヵ月後

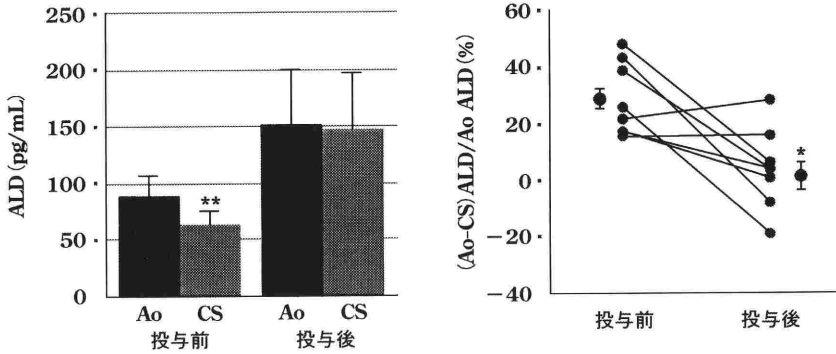


図5 拡張型心筋症による心不全患者に対して、スピロラクトン投与前と投与後の大動脈(Ao)、冠静脈洞(CS)におけるアルドステロン(ALD)濃度  
\* $p < 0.05$  vs 投与前, \*\* $p < 0.01$  vs AoのALD (Tsutamoto T, et al. 2002<sup>13</sup>)を改変引用)

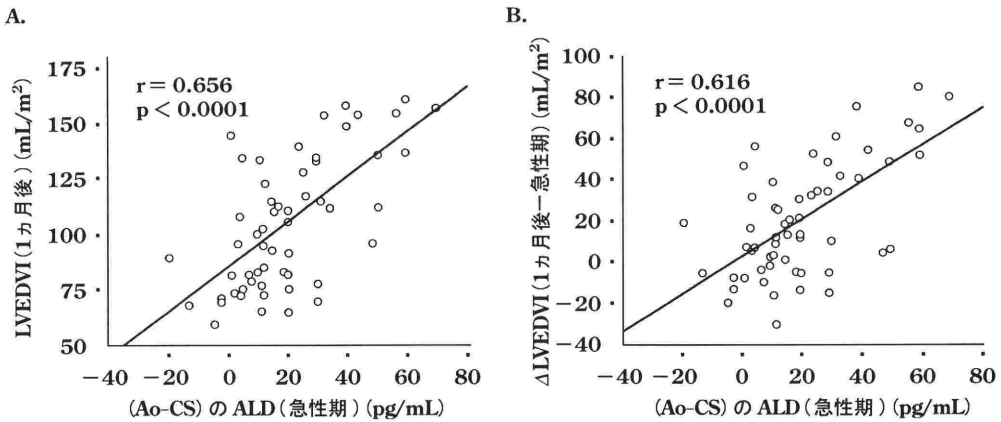


図6 心筋梗塞急性期におけるアルドステロン(ALD)の心臓への取り込みと1ヵ月後の左室拡張終期容積係数(LVEDVI)の関係(A), および1ヵ月後におけるLVEDVIの変化量との関係(B)  
(Hayashi M, et al. 2001<sup>14</sup>)を改変引用)

の左室リモデリングの間には有意な相関を認めた<sup>14)</sup>(図6)。この研究では、対象患者全例にACE阻害薬が投与されており急性心筋梗塞において、アルドステロンがACE阻害薬投与下において左室リモデリングに関与することを意味する。

これらの結果から、心疾患患者において循環中のアルドステロンは不全心で取り込まれ心室リモデリングに関与すること、また、血漿アルドステロンを減少させる治療<sup>15)</sup>および抗アルドステロン薬によって心不全患者の左室リモデリングのプロセスが抑制される可能性を示唆しており、RALES試験の結果は、アルドステロンの標的臓器としての心臓の重要性を示唆している可能性が考えられる。

### 抗アルドステロン薬は慢性心不全患者において左室リモデリングを改善する

ループ利尿薬、ACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬投与中の慢性心不全患者20名(NYHA II度:14, NYHA III度:6, LVEF=32%)で抗アルドステロン薬が左室リモデリングを改善するか否かを検討したところ、スピロラクトン25mg、4ヵ月投与で血圧には変化を認めなかったが、左室容積と左室心筋重量の有意な低下を認めた<sup>16)</sup>(図7)。さらには、予後の指標の一つであるBNP濃度<sup>17)</sup>と心筋線維化の指標とされるP III NP濃度の有意な低下を認めた(図8)。

我々の検討の結果より、心不全患者において不全心筋はアルドステロンの標的臓器として重要であること、ループ利尿薬やACE阻害薬などの心不

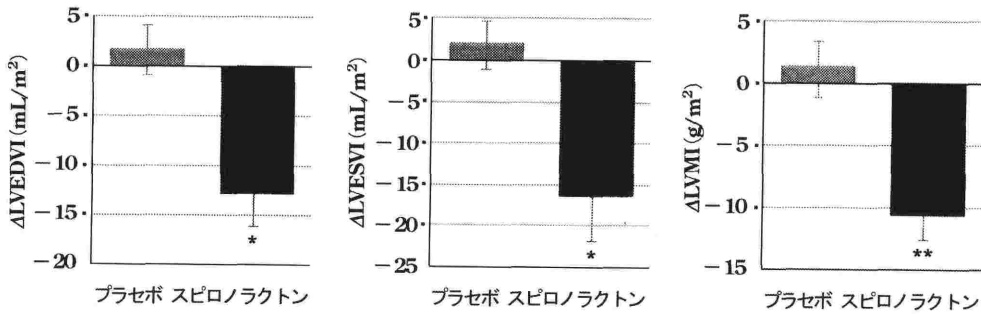


図7 スピロノラクトン慢性投与による，左室拡張終期容積係数 (LVEDVI)，左室収縮末期容積係数 (LVESVI)，左室心筋重量係数 (LVMI) の変化

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs プラセボ (Tsutamoto T, et al. 2001<sup>16</sup>) を改変引用)

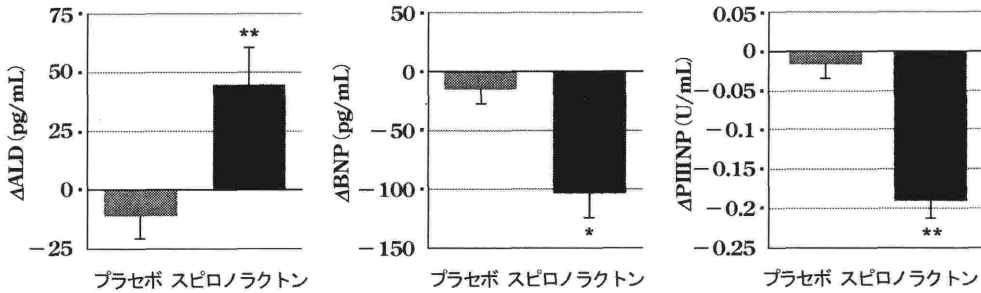


図8 スピロノラクトン慢性投与による，アルドステロン (ALD) 濃度，BNP 濃度，プロコラーゲン III 型アミノ末端ペプチド (P III NP) 濃度の変化

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs プラセボ (Tsutamoto T, et al. 2001<sup>16</sup>) を改変引用)

全治療薬に抗アルドステロン薬の併用が有用であることを示唆している。

#### 抗アルドステロン薬は急性心筋梗塞患者の予後を改善する

心筋梗塞後に早期より ACE 阻害薬を投与するとその後の心血管系事後が抑制されることなどから，左室収縮機能の低下した患者に対しては心不全症状の有無にかかわらず ACE 阻害薬を投与することが推奨されている。ACE 阻害薬やβ遮断薬などの二次予防が確立された薬剤に，さらに抗アルドステロン薬の併用が心筋梗塞患者の予後を改善するか否かについて，最近 EPHEBUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>18)</sup>の結果が発表され注目された。本研究は，心不全を伴った駆出率 40% 以下の急性心筋梗塞患者 6,632 名を対象に，心筋梗塞発症後 3~14 日に ACE 阻害薬やβ遮断薬などの標準治療を受けた患者を対象に，エプレレノン投与群とプラセボ投与群に割り付け，その後の死亡率や心臓血管事故に及ぼす効

果を調べた研究である。一次エンドポイントの全死亡でプラセボ群と比較して 15% のリスク減少を認めた (図9)。この研究の結果より，左室機能低下と心不全を合併する急性心筋梗塞患者では，標準的な心不全治療に抗アルドステロン薬であるエプレレノンを追加することで死亡率や心血管事故が減少することが明らかになった。その機序については，明らかではないが，抗アルドステロン薬が心筋梗塞後の左室リモデリングを改善することによる可能性が考えられる。我々は，134 名の急性心筋梗塞患者を対象に ACE 阻害薬などの標準治療群とスピロノラクトン併用群で一ヶ月後の左室機能を比較検討した<sup>19)</sup>。その結果，エントリー時に二群間に差異はなかったが，スピロノラクトン併用群で一ヶ月後の左室駆出率は保持され，左室拡張末期容積は小さく左室リモデリングが抑制された (図10)。エプレレノンはスピロノラクトンと比較して，女性化乳房などの副作用の少ないより選択的な抗アルドステロン薬として現在我が国でも高血圧および心不全を対象に開発治験中であり，そ

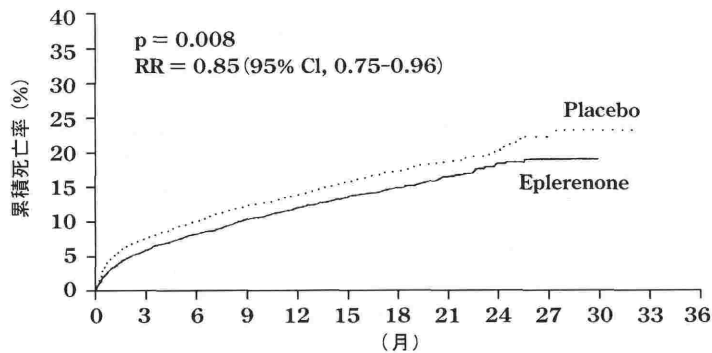


図9 EPHEsus 研究  
(Pitt B, et al. 2003<sup>18</sup>)を改変引用)

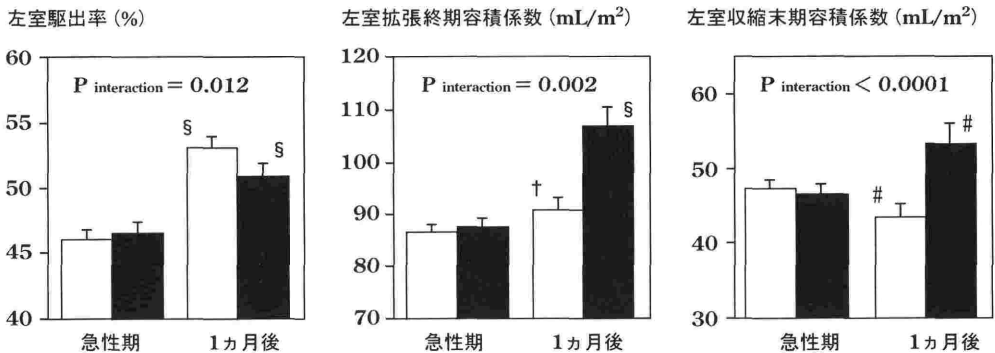


図10 急性心筋梗塞患者に対するスピロノラク톤の左室リモデリングに及ぼす影響

□ = 標準治療 + スピロノラク톤, ■ = 標準治療, † p < 0.05, # p < 0.01, § p < 0.01 vs 急性期)  
(文献19)より引用改変)

の結果の発表が期待される。

さいごに

RALES や EPHEsus などの臨床研究の結果は、心肥大、心筋線維化－左室リモデリング－心不全においてレニン－アンジオテンシン－アルドステロン系の重要性を特にアルドステロンの立場から見直すことの必要性和重要性を示唆している。さらには、収縮不全による心不全治療における抗アルドステロン薬の有用性が確立されたといっても過言ではない。

文献

- 1) Weber KT, et al: Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 1-7.
- 2) Weber KT, et al: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin angiotensin aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.

- 3) Struthers AD: Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl N: 103-7.
- 4) Pitt B, et al: for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on mortality and morbidity in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 5) Scoot BA, et al: Aldosterone and dexamethasone binding in human arterial smooth muscle cells. *J Hypertens* 1987; 5: 739-44.
- 6) Lombes M, et al: Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11β-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 175-82.
- 7) Zennaro MC, et al: Tissue-specific expression of α- and β-messenger ribonucleic acid isoforms of the human mineralocorticoid receptor in normal and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1345-52.
- 8) Silvestre JS, et al: Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *J Biol Chem* 1998; 273: 4883-91.
- 9) Kayes-Wandover KM, et al: Steroidogenic enzyme gene

- expression in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2519-25.
- 10) Yoshimura M, et al: Expression of aldosterone synthase gene in failing human heart: quantitative analysis using modified real-time polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3936-40.
  - 11) 宮森 勇: アルドステロンの産生調節: 心血管系. *血圧* 2002; 9: 23-6.
  - 12) Tsutamoto T, et al: Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 838-44.
  - 13) Tsutamoto T, et al: Transcardiac gradient of aldosterone before and after spironolactone in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 41 (Suppl.1): S19-S22.
  - 14) Hayashi M, et al: Relationship between tumor necrosis factor  $\alpha$  production and oxidative stress in the failing heart of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2086-92.
  - 15) Hayashi M, et al: Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1820-6.
  - 16) Tsutamoto T, et al: Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-33.
  - 17) Tsutamoto T, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
  - 18) Pitt B, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309-21.
  - 19) Hayashi M, et al: Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107: 2559-65.