

ナトリウム利尿ペプチドが変えた循環器診療

桑原 宏一郎

現在我が国においては高齢化社会の到来に伴い心不全をはじめとする循環器疾患による死亡者数およびその有病率の増加が問題となっている。特に高齢者心不全には収縮力の保たれた心不全（Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: EFpEF）が多く、従来の収縮力の低下した心不全（Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: EFrEF）のように心エコーでの心収縮力低下の指標がリスク層別化などに利用することができない。また EFrEF において生命予後を改善させることが知られている薬剤が、EFpEF においては今のところ同等の効果を発揮できるエビデンスを示せていない。こうした問題が、EFpEF の病勢把握、治療方針決定を困難なものとしている。一般に心不全の診断は、以前は病歴、身体所見、心電図および胸部X線写真から得られる臨床所見をもとにしていたが、これら診断法は精度が必ずしも高くなく、医師の経験や習熟度によるばらつきが多いことが問題であった。一方、心エコーや心臓カテーテル検査などの画像診断は、心臓の構造や機能に関して詳細な情報を得ることができ、心不全の診断やマネジメントにおける有用な情報を与えてくれるが、コストや時間の問題などから日常診療において頻回に行うことは困難である。こうしたことから、現在、心不全の診断、予後予測、治療方針決定などに有用なバイオマーカーの活用の重要性がますます認識されてきている。心不全診療においては、診断薬として心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）および脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の血中濃度測定が臨床応用されている。これらナトリウム利尿ペプチドは ANP が1984年、BNP が1988年に寒川らにより発見されたことはよく知られている。現在特に BNP は心不全の診断、予後予測のバイオマーカーとしてその地位を確立し、各国の心不全診療ガイドラインにてその利用が推奨されている。この間、様々な液性因子が新規の心不全バイオマーカー候補として研究されてきたが、現時点では心筋障害マーカーとしての CPK やトロポニンを除いては、心不全診療に有効なバイオマーカーとして確立しているのは ANP、BNP だけであろう。こうした診断、予後予測における有用性に加え、BNP をあらかじめ規定した値以下へ低下させることを治療目標に加える BNP-guided therapy に関しても、現時点でのメタ解析では少なくとも75歳未満の心不全患者では有効であることが示されている。裏を返せば、高齢者心不全では腎機能の低下など様々な合併症があり、単に BNP を低下させることだけを目指すとは併存症の悪化をきたすことがあることを示している。すなわち、BNP が高齢者では治療指針に役立たないわけではなく、併存する合併症と心不全とのバランスを見ながら個々の患者でベストな BNP の値を探る必要があるということであろう。

一方で、ナトリウム利尿ペプチドは心不全治療薬としても臨床応用されてい

る。ANP, BNP は, 利尿作用, 血管拡張作用を示すことから, その発見当初から生理的な血圧や体液量の調節に重要な役割を果たすことが想定されていた。実際 ANP ノックアウトマウスでは, 血圧が上昇し, また等張ブドウ糖液の静脈内輸液負荷に対する急性の利尿反応が消失していた。このことは ANP が血圧, 体液量の制御に重要な役割を果たしていることを明示する。さらに, その機能的な受容体である Guanylyl Cyclase-A (GC-A) のノックアウトマウスも高血圧を示し, また ANP ノックアウトマウスと同様にリンゲル液や生理食塩水液の静脈内輸液負荷に対する急性の利尿反応が顕著に減弱していた。これらのことから ANP, BNP が体液量, 血圧の調節に重要な役割を果たすことが明らかとなり, その作用から心不全治療薬としての可能性が期待されたわけである。現在, 我が国では ANP 製剤が, 海外では BNP 製剤もまた急性心不全の治療薬として使用され, その臨床的有効性が認められている。しかし, ナトリウム利尿ペプチド製剤は静注薬しかなく, 慢性心不全患者への長期投与が不可能であった。ANP, BNP は利尿作用, 血管拡張作用に加え, 心不全の発症・進展に関与するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制作用を有し, ナトリウム貯留, 血管収縮, アルドステロン分泌亢進に働くアンジオテンシン II とは機能的に拮抗する関係にある。こうした ANP, BNP の作用が慢性心不全に対して心保護的に働く可能性が考えられることから, 長期間経口投与可能で ANP, BNP の作用を増強させる薬剤の開発が長らく期待されていた。こうした中で, 最近, ナトリウム利尿ペプチドの分解に関与する中性エンドペプチダーゼである neprilysin の阻害作用とアンジオテンシン 1 型受容体阻害作用を併せ持つ angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) が開発され, 心機能の低下した慢性心不全患者 (HF_rEF) において ACE 阻害薬であるエナラプリルと比較して心血管死, 全死亡ともに有意に低下させ, 心不全入院も有意に減少させることが PARADIGM-HF という大規模臨床試験で示された。本薬剤の作用機序の少なくとも一部はナトリウム利尿ペプチドの分解抑制による作用増強によるものと考えられ, 動物実験等で示唆されていたナトリウム利尿ペプチドの心保護作用がようやく臨床試験において証明されたものと私は考えている。今後この薬剤の HF_pEF に対する予後改善効果や, ハイリスク高血圧患者の心血管イベント発症抑制効果に対する検証にも期待がもたれるところである。

このようにナトリウム利尿ペプチドの発見とその臨床応用が, 現在の循環器病診療にもたらした恩恵は大きく, またこの過程に多くの日本人研究者の努力が関与していることは忘れてはならない。さらに最近でもナトリウム利尿ペプチドの作用やその発現, 分泌機序をめぐって新しい知見が明らかとなってきている。今後もナトリウム利尿ペプチドに関連した新しい診断薬, 治療薬が開発され, 循環器病診療の進歩に貢献することを期待したい。

(信州大学医学部循環器内科学 (内科学第 5 教室) 教授)