

心不全における体液恒常性維持に果たす 心房性ナトリウム利尿ペプチド及びエンドセリンの役割

滋賀医科大学 第一内科

和田厚幸、蔦本尚慶、大西正人、澤木政英、
藤井心理、松本武洋、山本孝、木之下正彦

要旨:【目的】心不全で賦活化したレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系、エンドセリン(ET)等の神経体液因子は、体液を貯留させ病態を悪化させるが、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は拮抗的に作用する。心不全下でのこれら各因子の体液恒常性維持へ果たす意義を検討する。

【方法、結果】(実験1)心不全イヌへのANP受容体拮抗薬投与にて、血漿レニン活性、アルドステロン(ALDO)濃度の増加がみられた。軽症群では糸球体濾過値(GFR)、腎血漿流量(RPF)の低下を伴って尿量、Na排泄量は減少したが、重症群では腎血行動態に変化が無かった。

(実験2)ET-A受容体拮抗薬にてANP値は減少したが、GFR、RPFは増加し、水ナトリウム(Na)排出量は増加した。ET-B受容体拮抗薬ではRPFの減少したがALDO値の低下をみた。

【結論】ANP、ET、RAA系は、腎血行動態、神経体液因子分泌調節を通して、心不全病態形成に重要な働きを果たしている。

キーワード:心不全、心房性ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリン、腎機能

1. はじめに

心不全は心機能低下の終末的病態でその予後は不良であるが、生体の心不全への代償機序の一つとして、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系、エンドセリン(ET)、交感神経系等の神経体液性因子の賦活化が起こる。しかしそれらは水、ナトリウム(Na)を貯留させ体液量増加から心負荷を増大させ心不全を悪化させる結果となる。それに拮抗して心臓から心房性及び脳性ナトリウム利尿ペプチド(ANP、BNP)のナトリウム利尿ペプチド系が分泌され水、Na利尿に働く。しかし慢性心不全の悪化に伴いANPが増加しても心内圧は上昇し、体液貯留は進行、RAA系、交感神経系の賦活化が進む。ANPが高値にも拘らず、その細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリックGMP(cGMP)値の増加が慢性心不全においては低下しており、グアニル酸シクラーゼ(GC)共役型ANP受容体のダウンレギュレーションの可能性が示唆され、ANPによる代償作用の減弱が心不全を増悪させる原因の一つになっている可能性がある^{1,2)}。一方血管内皮由来の強力な血管収縮物質であるET-1は、単に

ET-A受容体を介して血管平滑筋に作用する血管収縮物質ではなく、ET-B受容体を介して一酸化窒素(NO)やプロスタサイクリンの血管弛緩物質の遊離、水-Na代謝を調節する体液調節作用を有している³⁾。心不全において血中ET-1濃度が健常者の数倍に、しかも心不全重症度に従って増加し⁴⁾、それは血管床のみならず心筋や腎実質からも産生される。心不全の生命予後が神経体液因子調節によって規定されるという事実から考えて、今回心不全において増加し、体液恒常性維持の中心的役割を果たしているANPとET及びRAA系の各体液性因子が血行動態、腎機能、神経体液因子の相互の分泌調節を通して心不全の病態形成に如何に関与しているかを心不全イヌを用いて検討した。

2. 対象及び方法

(実験1)ビーグルイヌの右心室を高頻度ペーシングし、心機能は軽度低下したがRAA系の賦活化や体液貯留の見られない軽症心不全と、腹水貯留を来し神経体液性因子が活性化した重症低心拍出量性心不全イヌを作製した。具体的にはペントバルビタールNa(25mg/kg)

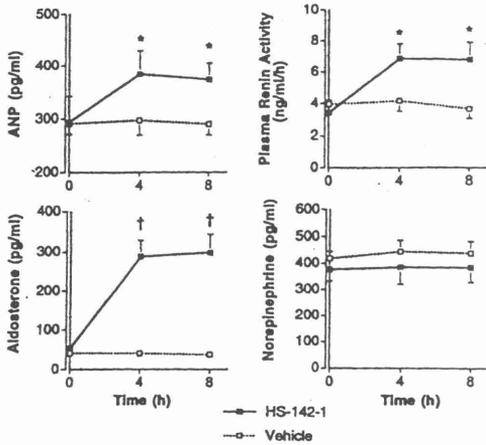


図1 軽症心不全における ANP 受容体拮抗薬、HS-142-1 の持続投与が血漿 ANP、レニン活性、アルドステロン、ノルエピネフリン濃度に及ぼす効果

* P<0.05 † P<0.01 vs baseline

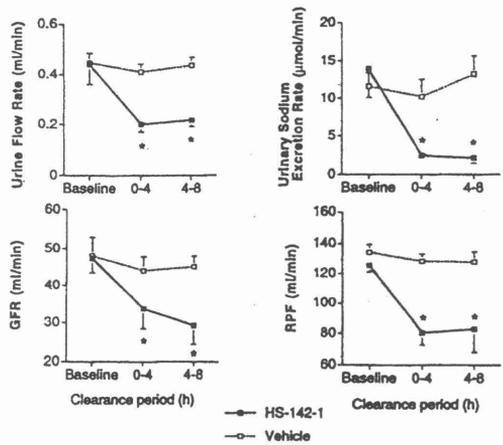


図2 軽症心不全における ANP 受容体拮抗薬、HS-142-1 の持続投与が尿量、尿中ナトリウム排泄量、糸球体濾過率(GFR)、腎血漿流量(RPF)に及ぼす効果

* P<0.05 vs baseline

麻酔後、人工呼吸下に左開胸し右心室心尖部にペースングリード植え込み術を施行。圧測定のために内頸動脈よりタイゴンカテーテルを胸部大動脈まで、大腿静脈よりサーモダイリュションカテーテルを肺動脈まで挿入留置する。薬剤投与ラインとして頸静脈より同じくタイゴンカテーテルを上大静脈に挿入留置した²⁾。術後2週間の安静回復後、270rate/min の高頻度右室ペースングを8日及び22日間行ない軽症及び慢性重症心不全イヌを作製した。各群をチオペンタールNa 麻酔下に尿道バルーン留置後、クレアチニン (Cre, 1mg・kg⁻¹・min⁻¹) 及びパラアミノ馬尿酸 (PAH, 0.3mg・kg⁻¹・min⁻¹) を持続投与した。60分の定常状態後に、30分間の採尿を2回行ない安定した心内圧値測定後に、以下二つの実験を行った。

(実験1-1) 軽症群にグアニル酸シクラーゼ(GC)共役型ナトリウム利尿ペプチド受容体拮抗薬HS-142-1 (HS) を1mg・kg⁻¹・h⁻¹で8時間持続投与し、4時間毎に血行動態変化、採血、採尿、腎クリアランス測定を行なった。血行動態指標として平均動脈圧 (MAP)、肺動脈、肺動脈楔入圧 (PCWP)、右房圧 (RAP)、心拍出量 (CO) を測定した。神経体液因子として血漿 ANP、cGMP、レニン活性(PRA)、アルドステロン(ALDO)、ノルエピネフリン(NE)値を測定した。腎機能として分時尿量、尿中Na排泄

量を測定した。糸球体濾過率(GFR)、腎血漿流量(RPF)をCre及びPAHクリアランス値として算出した。

(実験1-2) 一方重症心不全群にはHSを0.3、1及び3mg/kg静脈内に30分毎に投与した。10分毎に血行動態変化、30分毎に採血を、また各30分間の採尿を行なった。

(実験2) 上記と同様にして作製した心不全イヌに、ETの2つの受容体であるET-A及びET-B受容体の選択的拮抗薬、FR139317(FR)とRES-701-1(RES)をそれぞれ1及び10mg/kg、0.2及び1.5mg/kgを静脈内に30分毎に投与し用量依存性にET活性を抑制し、各受容体を介した内因性ETの血行動態、腎機能、他の神経体液因子に及ぼす影響を検討した。

3. 結果

(実験1-1) 高頻度右室ペースングにより血漿 ANP値は、正常の4倍に増加したが、PRA、ALDO値に有意な増加は認めなかった。予備的に行なったHS3mg/kgの急性静脈内投与の30分間の観察では、血漿cGMP値の65%低下に伴いPCWP、RAPの有意な上昇を認めた。しかし神経体液因子、尿量、尿中Na排泄量の各値に有意な変化を認めなかった。8時間のHS投与では、PCWP、RAPが同様に有意に上昇し

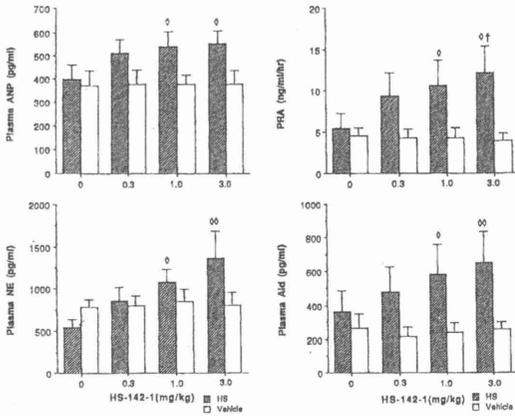


図3 重症心不全におけるANP受容体拮抗薬、HS-142-1の急性投与が血漿ANP、レニン活性(PRA)、アルドステロン(Ald)、ノルエピネフリン(NE)濃度に及ぼす効果

◇ P<0.05 ◇◇ P<0.01 vs baseline, † P<0.05 vs vehicle

たが、図1に示すように正常値であったPRAは2倍に、ALDOは6倍に増加し、RAA系の賦活化をきたした。さらに図2に示すように尿量、尿中Na排泄量、GFR、RPFの有意な低下をきたした。

(実験1-2) 重症心不全群の血漿ANP値は、正常の6倍に増加したが、軽症群との間にcGMP値の差はなかった。またPRA、ALDO、NEは有意に増加し各神経体液因子が賦活化した状態にあった。HS投与は血漿及び尿中cGMP値を用量依存性に各々最大68、63%低下させ、ほぼ正常の値まで減少させた。その時軽症群と異なりPCWP、RAP、MAP、COのすべての血行動態指標に有意な変化を認めなかった。しかし図3に示すように、神経体液因子ではPRA、ALDO値は各々最大226%、179%増加した。NE値も最大252%増加した。尿量、尿中Na排泄量は、図4に示すように、HS投与により用量依存性に各々最大48、56%低下した。しかしGFR、RPFに有意な変化は無かった。

(実験2) 高頻度ペースングにより血漿ET-1値は、正常の2倍に増加し、心不全下で内因性ET系の活性化をきたしたが、図5に示すように、FRは容量依存性にMAP、PCWPを低下させ、肺、全身血管抵抗の低下を伴ってCOを増加さ

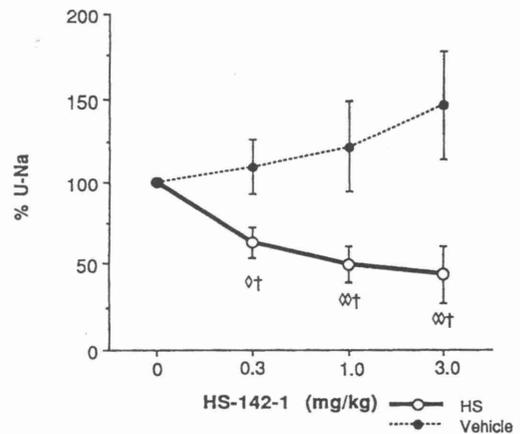
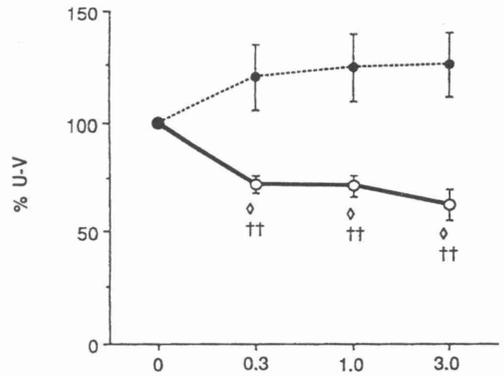


図4 重症心不全におけるANP受容体拮抗薬、HS-142-1の急性投与による尿量(U-V)、尿中ナトリウム排泄量(U-Na)の%変化率

◇ P<0.05, ◇◇ P<0.01 vs baseline, † P<0.05, † † P<0.01 vs vehicle

せた。一方RESはそれとは逆に心内圧を増加させ、COを低下させた。神経体液因子に関して図6に示すように、FRは血漿ANP値を減少させ、RESはALDO分泌を低下させた。体液量調節への影響を検討したところ、表1に示すように、FRはGFR、RPFを増加させ、水一Na排出量の増加がみられた。RESではGFRは不変であったが、RPFの減少がみられた。

4. 考察

1. 内因性ANPの神経体液因子調節と体液量調節—軽症及び重症心不全における比較—

HSは軽症及び重症心不全両群において、増加した内因性ANPの生理活性指標である血漿cGMP値を約70%抑制し、正常コントロール

表1 心不全イヌにおけるET-A及びET-B受容体を介したエンドセリンの機能に及ぼす効果の比較

	FR139317 (n=8)			RES-701-1 (n=8)			Vehicle (n=5)		
	Baseline	1mg/kg	10mg/kg	Baseline	0.2mg/kg	1.5 mg/kg	Baseline	Clearance period 1	Clearance period 2
U-V (mL/min)	0.84±0.08	1.02±0.16	1.10±0.13 #	0.66±0.12	0.83±0.14	1.13±0.26 #	0.62±0.08	0.68±0.15	0.72±0.12
U-Na (μEq/min)	29.7±10.9	54.8±24.8	75.9±27.4 #	33.0±12.2	31.9±10.4	26.0±9.9	26.6±12.8	29.0±13.3	33.1±15.6
FE-Na	0.67±0.23	0.85±0.44	1.10±0.53	0.47±0.12	0.60±0.15	0.47±0.13	0.64±0.29	0.61±0.24	0.57±0.25
GFR (mL/min)	31.0±3.7	43.8±5.4 #	45.3±3.9 †	37.9±6.7	34.6±5.5	33.8±5.8	33.6±7.9	32.8±8.6	35.7±8.2
RPF (mL/min)	130.9±16.9	175.1±20.3	188.0±14.6 #	135.7±26.1	121.4±22.4	86.3±16.9 #	110.2±7.6	106.5±11.8	103.0±10.0
FF	0.24±0.01	0.25±0.02	0.25±0.02	0.31±0.03	0.30±0.02	0.40±0.03 #	0.30±0.06	0.30±0.08	0.33±0.06

U-V, urinary flow rate; U-Na, urinary sodium excretion; FE-Na, fractional excretion of sodium; GFR, glomerular filtration rate; RPF, renal plasma flow; and FF, filtration fraction. #p<0.05, † p<0.01 vs baseline

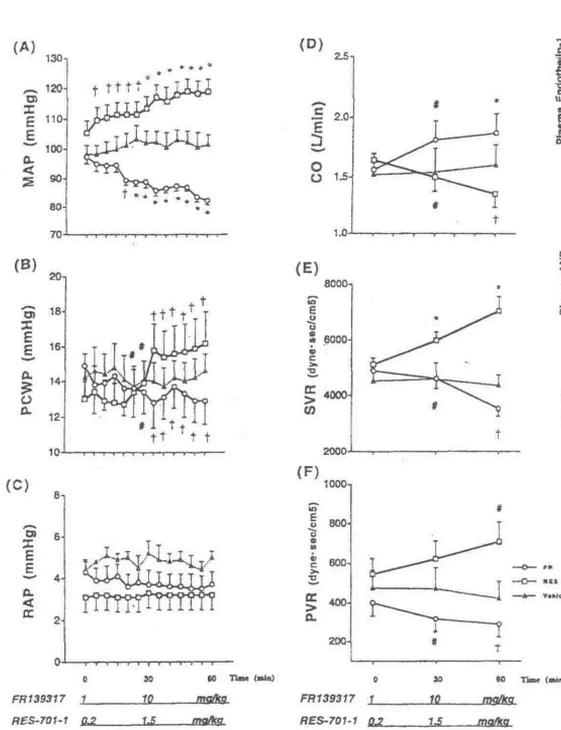


図5 心不全におけるエンドセリンET-A受容体拮抗薬、FR139317及びET-B受容体拮抗薬RES-701-1、の急性投与が平均動脈圧(MAP)、肺動脈楔入圧(PCWP)、右房圧(RA)、心拍出量(CO)、体及び肺血管抵抗(SVR、PVR)に及ぼす効果
† P<0.0, * P<0.01, # P<0.05vs baseline

値まで低下させた。HSは受容体レベルで内因性ANP活性を十分抑制したと考えられたが、血行動上、心不全軽症群のみ心内圧の上昇をみると、ANPが特に静脈系に対して血管拡張作用を発揮し、血行動態的負荷に対して代償的に作用していることが明らかになった⁶⁾。しかし

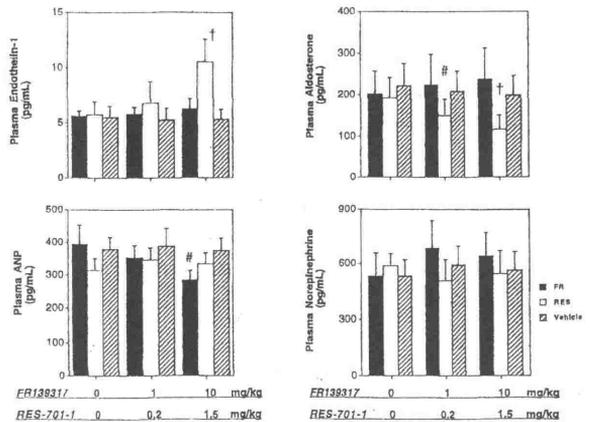


図6 心不全におけるエンドセリンET-A受容体拮抗薬、FR139317及びET-B受容体拮抗薬RES-701-1、の急性投与が血漿エンドセリン、ANP、アルドステロン、ノルエピネフリン濃度に及ぼす効果
P<0.05, † P<0.01vs baseline

重症心不全下においては内因性ANPの血管拡張作用は減弱し、血圧調節因子としての働きを十分発揮していない事が示唆された²⁾。血管床におけるANP受容体のダウンレギュレーションに加えて^{1,7)}、cGMPの細胞内分解亢進も関与していると考えられた。実際cGMPの分解を司るホスフォジエステラーゼ5型阻害薬の投与で心不全でのANPの血管拡張作用が回復することを報告している⁸⁾。HSによりPRAが有意に増加したが、内因性ANPはマクラデンサへのNaCl輸送量を増加させたり、レニン受容体への直接作用にてレニン分泌を阻害していると考えられた⁹⁾。ALDOに関しても、ANPが副腎球状層でのALDOの分泌を直接阻害している結果と考えられた¹⁰⁾。特に循環レベルでRAA系

の賦活化していない早期心不全において、ANPの長時間阻害でRAA系が著明に活性化してくる事実は、ANPがその賦活化を抑えて体液貯留、心不全の進展を防止していたことを意味する。また浮腫を来した重症心不全においてもなおRAA系を抑制し心不全の増悪を抑制していることが示唆された。ANPの腎への直接作用は、軽症心不全にあってはGFR、RPFを増加させ尿、Na排泄量を促進させるが、重症になると血管拡張作用の減弱から腎血行動態調節は機能しなくなり、尿細管、特に髄質内層集合管に存在するANP受容体を介した水、Na再吸収抑制効果が主作用となる¹¹⁾。また一部近位尿細管でのアンジオテンシンIIによるNa再吸収を抑制して体液貯留に拮抗している可能性もある。現在臨床の心不全治療薬としてhuman ANP(hANP)の静脈内投与がなされ、心不全下での過度の血圧低下を避ける意味から低用量投与が主流となってきた¹²⁾。軽症心不全においてはGFR、RPFの増加による水-Na利尿が期待できる。しかし重症では集合管への作用とRAA、交感神経系の抑制作用を介した体液量調節にとどまる可能性がある。

2. 内因性ETの神経体液因子調節と体液量調節

ET-1はバラクリン、オートクリンの局所にて作用し心不全の病態形成に作用していると考えられているが、実際心不全でET-1分泌は亢進しその濃度は心不全重症度及び心不全患者の生命予後と相関する⁴⁾。ET-1はET-A及びET-Bの二つの受容体を介してその生理作用を発揮するが、血行動態調節に関して血管床にはET-A受容体が血管平滑筋層に分布し血管収縮作用を、またET-B受容体が血管内皮細胞に分布しNOやプロスタサイクリン分泌を介して弛緩作用を調節している³⁾。しかし一部の血管床にあっては平滑筋層にも分布し収縮作用を発揮する¹²⁾。よって内因性ET-1がいかに受容体を介して心不全の血行動態調節に関与しているかは明らかでなかった。ET-A受容体拮抗薬投与は血管抵抗の低下を伴って、心内圧を低下させ、COを増加させたが、一方ET-B受容体拮抗薬はET-A受容体拮抗薬と反対に作用した。よってET-1は心不全下においてET-A受容体を介して血管収縮、ET-B受容体を介して血管

弛緩作用を司っているが¹³⁾、その前駆体であるBig ET-1からET-1の産生を阻害するET変換酵素阻害薬を用いても、ET-A受容体拮抗薬同様に血管拡張がみられることから¹⁴⁾、心不全におけるET-1による血管トーン調節は主に血管収縮性に傾いていると言える。ホルモン調節に関して、ET-A受容体拮抗薬は血圧の低下にもかかわらず、交感神経活性の指標であるNE分泌を亢進させず、ANP分泌を低下させた¹⁵⁾。一方ET-B受容体拮抗薬はALDO濃度を低下させた¹⁶⁾。ET-1が単なる血管調節因子ではなく体液因子の分泌調節作用を有していることを示唆する。この時ET-A受容体拮抗薬は腎血漿流量、腎糸球体濾過率の増加を伴って、尿量、尿中Na排泄量を増加させたが、ET-B受容体拮抗薬は逆に腎血漿流量を低下させた。ET-1はET-B受容体を介して尿細管でのNa再吸収を阻害しているとの報告があるが¹⁷⁾、心不全ではその作用はわずかであると考えられた。よってET-1は主に腎血行動態を調節し、体液量調節に重要な影響を及ぼしていると考えられた。現在、心不全患者においてET受容体拮抗薬投与がALDO分泌を低下させることが報告されており¹⁸⁾、今後、神経体液因子、体液量バランスの調節を目的としてET受容体拮抗薬が臨床の場に用いられることが期待される。

5. まとめ

内因性ANPは、腎血行動態調節、尿細管での水-Na再吸収調節作用を通して、またRAA系、交感神経系の亢進を抑制し体液貯留に代償的に作用している。しかしその血管拡張作用は重症心不全では減弱して、血管床でのANP受容体のダウンレギュレーションを生じている可能性が示唆された。また内因性ETは腎での受容体を介して直接的に、またANPやALDO分泌量を調節して間接的にも体液バランス調節に働いていることが示唆された。臨床において心不全の病態にあわせて、hANPが、また将来ET受容体拮抗薬が神経体液因子分泌調節や体液量バランスの改善を目的として使用されていくことが期待される。

参考文献

1. Tsutamoto T, Kanamori T, Wada A, et.al.: Uncoupling of atrial natriuretic peptide extraction and cyclic guanosine monophosphate production in the pulmonary circulation in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:541-546
2. Wada A, Tsutamoto T, Kinoshita M, et.al.: Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptides in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase coupled receptor. *Circulation* 1994;89:2232-2240
3. DeNucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, et. al.: Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9797-9800
4. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et.al.: Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:803-808
5. Fukai D, Wada A, Tsutamoto T, et.al.: Short-term and long-term inhibition of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with early-stage heart failure. *Jpn Circ J* 1998;62:604-610
6. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, et.al.: Vasorelaxing effects of atrial and brain natriuretic peptides on coronary circulation in heart failure. *Am J Physiol* 1999;276:H1935-H1942
7. Fujii M, Wada A, Ohnishi M, et.al.: Prevention of cyclic GMP breakdown can enhance the effects of endogenous natriuretic peptides in heart failure. *Circulation* 1999;100:I-439
8. Kurtz A, Bruna RD, Pfeilschifter J, et.al.: Atrial natriuretic peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4769-4773
9. Brands MW, Freeman RH: Aldosterone and renin inhibition by physiological levels of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988;254:R1011-R1016
10. Nonoguchi H, Knepper MA, Manganiello VC: Effects of atrial natriuretic factor on cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine monophosphate accumulation in microdissected nephron segments from rats. *J Clin Invest* 1987;79:500-507
11. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et.al.: Low dose synthetic human atrial natriuretic peptide infusion in a patient with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Jap Circ J* 1999; 63:816-818
12. Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, et.al.: Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994;89:1203-1208
13. Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, et.al.: Comparison of the effects of selective endothelin ETA and ETB receptor antagonists in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1385-1392
14. Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, et.al.: Effects of a specific endothelin-converting enzyme inhibitor on cardiac, renal, and neurohumoral functions in congestive heart failure. comparison of effects with those of endothelin A receptor antagonism. *Circulation* 1999;99:570-577
15. Thibault G, Doubell AF, Garcia R, et.al.: Endothelin-stimulated secretion of natriuretic peptides by rat atrial myocytes is mediated by endothelin A receptors. *Circ Res* 1994;74:460-470
16. Belloni AS, Rossi GP, Andreis PG, et.al.: Endothelin adrenocortical secretagogue effect is mediated by the B receptor in rats. *Hypertension* 1996;27:1153-1159
17. Brooks DP, DePalma PD, Pullen M, et.al.: Characterization of canine renal endothelin receptor subtypes and their function. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1091-1097
18. Süttsch G, Bertel O, Kiowsk W, et.al.: Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelins. *Am J Cardiol* 2000; 85:973-976