

図1 アルドステロンの産生部位

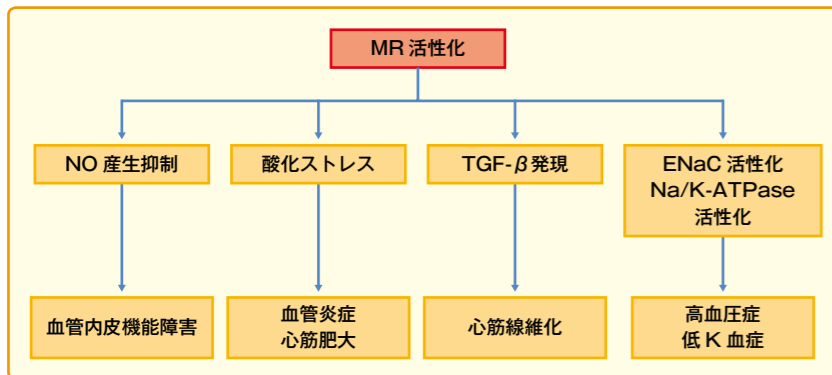


図2 MR活性化による心血管系への作用
NO：一酸化窒素, ENaC：上皮性Naチャンネル

よって抑制されることも示された。これらの実験結果から、心筋線維化の促進には神経体液性因子、とくにアルドステロンが深く寄与していることが示唆された^{3,7,8)}。

アルドステロンはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の最終産物に位置付けられ、MRの活性化を介して昇圧などのさまざまな作用をもたらす (図2)。コルチゾールを含むグルココルチコイドも、MRに対してアルドステロンと同等の親和性を有し、MRを活性化することが知られている。ヒトの血中濃度は、グルココルチコイドがアルドステロンの100～1000倍とはるかに高いため、アルドステロンがMRに結合してこれを活性化するためには、コルチゾールが

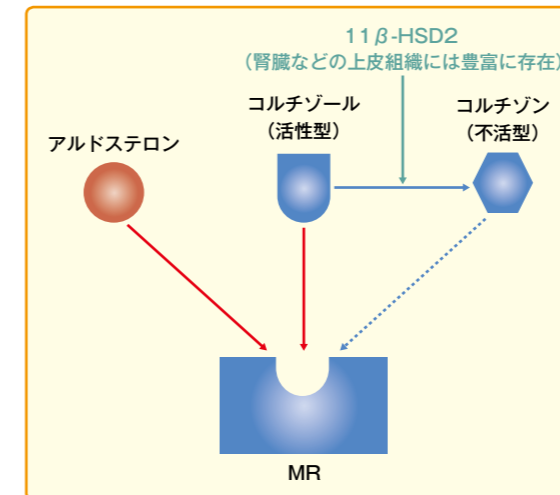


図3 MRへの親和性
アルドステロン、コルチゾールともにMRに同等の親和性を示し、11β-HSD2によるコルチゾールのコルチゾンへの変換によりMRに対するアルドステロンの選択性が保持されている。

MRに親和性を有さないコルチゾンに不活性化されなければならない。腎臓の遠位尿細管など、上皮組織に発現する11β-HSD2がこのようなコルチゾールの不活化を司るため、同酵素の存在は、アルドステロンが組織においてMRを介して作用を発現するために重要であると考えられてきた (図3)。

腎臓のみならず、心臓・血管壁・脳組織にもMRは存在しているが、11β-HSD2は心筋組織などの非上皮組織ではほとんど存在しないため、心筋組織ではグルココルチコイドがMRの主たるリガンドとなる可能性も考えられている。グルココルチコイドは、通常状態での心筋細胞に対し、グルココルチコイド受容体を介して心筋細胞肥大を促進する。その効果は、カテコラミンによる肥大作用に対して相加であるが、通常状態ではMRを活性化して心筋細胞の肥大を招くものではないと考えられる⁹⁾。一方で、病的状態ではグルココルチコイドがMRを活性するとされており¹⁰⁾、今後のグルココルチコイドによるMRの活性化機序の解明が待たれる。

また、Shibataらは低分子量G蛋白Rac1がMRの活性化に重要な役割を担っていることを見出した。持続的にRac1を活性化すると、アルドステロンが存在しない状態においてもMRが活性化することを報告しており¹¹⁾、他の臨床研究や動物実験の結果からも、血中ア

ルドステロン濃度に左右されない機序によるMR活性化に基づく臓器障害という現象が示されている。

これらの知見を総合的に勘案すると、いわゆる「アルドステロン拮抗薬」として使用されているスピロノラクトンやエプレレノンは、ともに心不全治療においてはアルドステロンの作用を阻害するというよりは、心筋MRの活性化を抑制することにより、主たる役割を果たしていると考えられるべきだろう。アルドステロンがMRを介さず心臓に作用している可能性が議論されていることなども考慮し、本章においては「アルドステロン拮抗薬」ではなく「MR拮抗薬」と表現する。

心不全治療におけるエビデンス

前述したように、1990年頃から心臓の線維化の原因として、血行力学的要因と神経体液性因子のどちらが寄与するかという議論が繰り返され、アルドステロン/MR系の重要性が再認識されるようになった。また、ACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) 投与により一時的に血中アルドステロン濃度は低下するが、6～12ヵ月で血中濃度が投薬以前のレベルに復してしまう、あるいは上回ってしまう“アルドステロンブレイクスルー現象”が明らかとされ、この現象が左室肥大に対するこれら薬剤の効果を規定していることも報告された。

このような結果を受けて、アルドステロン/MR系に対する治療介入の有用性を臨床において実証したのが、RALES試験である¹²⁾。標準治療が行われている左室収縮機能障害を有する重症心不全患者において、スピロノラクトン群では、プラセボ群に対して総死亡の相対リスク低減効果が30%あることが、平均24ヵ月の追跡で得られた中間解析において明らかとなり、途中で試験が終了となったことは、それまでの心不全治療に多大な影響を与えた (図4)。

「MR拮抗薬」とグルココルチコイド

1990年にBrillaらは腎血管性高血圧発症モデルのラットにおいて、圧負荷による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心筋線維化が認められたことを報告した。さらに、両腎摘出ラットにアルドステロンとナトリウム (Na) 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るにもかかわらず、著明な心筋線維化が認められた。またこの心筋線維化は、スピロノラクトン投与に