アルドステロンと心室リモデリング

薦本 尚慶

要約：RALES 試験や EPESUS 試験の結果，慢性心不全や急性心筋梗塞患者において ACE 阻害薬などの標準治療薬に抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながることを証明された．しかし，その機序は十分明きらかにされていない．そこで，抗アルドステロン薬の左室リモデリング抑制効果を慢性心不全患者，急性心筋梗塞患者で検討した．すでにスピロノラクトン (Spi) 以外の標準治療を受けている心不全患者を対象に，無作為に Spi 投与群，非投与群に割り付け 4 カ月観察した．4 カ月後に，Spi 投与群においてのみ左室駆出率の改善，左室拡張末期容積の減少，BNP 濃度の低下，III 型プロコラーゲン濃度の低下を認めた．従って，抗アルドステロン薬以外の心不全治療薬投与下での左室拡大は Spi 投与で改善する可能性があり RALES 試験の予後改善効果に左室リモデリング改善作用が示唆される．次に，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 Spi 併用群で急性期と，1 カ月後の左室機能を比較検討した．その結果，エントリー時に 2 群間に差異はなかったが，Spi 併用群で 1 カ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．急性期に測定した大動脈 (Ao) - 冠状静脈 (CS) 間アルドステロン (ALD) 濃度較差は，2 群で差異はなく流血中の ALD の約 20% が心臓に取り込まれた．1 カ月後において，Spi 併用群では，(Ao-CS) ALD 濃度は非併用群に比して有意に低く Spi が心筋梗塞後の心臓におけるミネラルコルチコイド受容体を阻害していると考えられた．また Spi 併用群では心筋線維化の生化学的指標とされる III 型プロコラーゲン濃度も有意に低下していた．従って，急性心筋梗塞後の左室リモデリングは従来の ACE 阻害薬などの標準治療に Spi を併用

することで改善する可能性があり EPESUS 試験の予後改善効果に左室リモデリング抑制作用が示唆された．

1. 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．

2. 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(1)．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．従って，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(2)．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．

3. 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

キーワード：アルドステロン，スピロノラクトン，
左室リモデリング，エブレノン
滋賀医科大学 呼吸循環器内科
(〒520-2192 大津市瀬田月輪町)
e-mail: tutamoto@belle.shiga-med.ac.jp
原稿受領日：2004 年 4 月 15 日，編集委員会依頼総説

Fig. 1 Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group. The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group ($P < 0.001$). Reproduced with permission from ref. 4.

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の中における治療戦略として、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、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、ベータ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が確立された。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。

4. 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その阻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れること(3)。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 の喪失がおり、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。

5. RALES 試験

Pitt らは、RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 試験(4)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

Fig. 2 Plasma aldosterone (ALD) concentrations in the aortic root (AO) and coronary sinus (CS) in patients with congestive heart failure (CHF). Left panel shows data of ALD in 96 CHF patients who did not receive spironolactone; right panel shows data of ALD in 17 CHF patients who received spironolactone. * $P < 0.0001$ vs. the value of AO. Reproduced with permission from ref. 12.

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 25 mg/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 2.5 mg/dL を超える者および血清カリウム値が 5.0 mmol/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 か月間の観察後試験は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および心疾患による突然死の抑制によるものであった (4) (Fig. 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 (25 mg/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。

6. スピロノラクトンはなぜ 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

Fig. 3 Correlation between left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) and the plasma levels of aldosterone (ALD) in the aortic root (AO) and the transcardiac gradient of plasma ALD in patients with congestive heart failure. AO = aortic root, CS = coronary sinus. Reproduced with permission from ref. 12.

Fig. 4 Correlation between the plasma aldosterone (ALD) level in the aortic root (AO) and the transcardiac gradient of plasma ALD in 96 patients with congestive heart failure (CHF) who did not receive spironolactone. AO = aortic root, CS = coronary sinus. Open circles represent 96 CHF patients who did not receive spironolactone and closed circles represent 17 CHF patients who received spironolactone. Reproduced with permission from ref. 12.

リモデリングに深く関与すると考えられている(12). 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(5-7). 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。

7. 心臓はアルドステロンの標的臓器である

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(8)、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(9,10). 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(9)、心不全などの病態下では増加する可能性もある(11). 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(12).

Fig. 5 Plasma aldosterone (ALD) concentrations in the aortic root (AO) and coronary sinus (CS) before and after spironolactone treatment in patients with congestive heart failure. ** $P < 0.01$ vs. the value of AO. Reproduced with permission from ref. 13.

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 例はスピロノラクトン (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 例は遮断薬の投与を受け, 大部分の薬剤は 2 カ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, $P < 0.0001$) (12)。スピロノラクトンを投与しなかった 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 (Fig. 2 左; 59.3 ± 3.9 対 73.8 ± 4.9 pg/mL, $P < 0.0001$) が, 対照的にスピロノラクトンを投与した 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 2 右; 127.4 ± 20 対 124.0 ± 19 pg/mL, $P = 0.50$)。血漿アルドステロン濃度は, スピロノラクトンを投与しなかった患者よりもスピロノラクトン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

ALD of all patients at acute (pg/mL)

Fig. 6 Plasma aldosterone (ALD) concentrations at the acute phase in the aortic root (Ao) and coronary sinus (CS) in patients with acute myocardial infarction (AMI). Reproduced with permission from ref. 14.

期容積係数 (LVEDVI) は有意な正の相関性 (Fig. 3; $r = 0.484$; $P < 0.0001$) を認めた (12)。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 (PIIINP) 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 ($r = 0.565$; $P < 0.0001$) が認められ, また, CS での血漿 PIIINP 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ノラクトン投与が, 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 (12)。Fig. 4 にスピロノラクトン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。スピロノラクトンを投与した患者 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, スピロノラクトン投与 17 例の大部分はスピロノラクトンを投与しなかった 96 例で得られた 1 次回帰直線の

Fig. 7 (Left) The correlation between the transcatheter gradient of aldosterone (ALD) at the acute phase and the left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) one month after onset in patients with acute myocardial infarction. (Right) The correlation between the transcatheter gradient of ALD at the acute phase and the difference in LVEDVI between one month and the acute phase (absolute change). Ao = aortic root, CS = coronary sinus. Reproduced with permission from ref. 14.

右側に位置した。

この報告は、ワンポイントでの測定で、スピロノラクトンの投与されていた患者と投与されていなかった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、スピロノラクトン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、スピロノラクトン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(13)(Fig. 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循環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(Fig. 6)、急性期の心臓へのアルドステロンの取り込みと1カ月後の左室リモデリングの間には有意な相関を認めた(14)(Fig. 7)。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(15)および坑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。

8. 坑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、ベータ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%)で坑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、スピロノラクトン25mg、4カ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(16)(Fig. 8)。さらには、予後の指標の一つであるBNP濃度(17)と心筋線維化の指標とされるPIIINP濃度の有意な低下を認めた(Fig. 9)。

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阻害薬などの心不全治療薬に坑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。

9. 坑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

Fig. 8 Absolute changes from the baseline in left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI), left ventricular end-systolic volume index (LVESVI), and left ventricular mass index (LVMI) before and after treatment with placebo or spironolactone for four months in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus placebo. Reproduced with permission from ref. 16.

Fig. 9 Absolute changes from the baseline in plasma level of aldosterone (ALD), brain natriuretic peptide (BNP), and procollagen type III aminoterminal peptide (PIIINP) before and after treatment with placebo or spironolactone for four months in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus placebo. Reproduced with permission from ref. 16.

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 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 EPHEsus (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) (18) 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 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 (Fig. 10)。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。

Fig. 10 Kaplan-Meier estimates of the rate of death from any cause (Panel A), the rate of death from cardiovascular causes or hospitalization for cardiovascular events (Panel B), and the rate of sudden death from cardiac causes (Panel C). RR denotes relative risk and CI confidence interval. Reproduced with permission from ref. 18.

Fig. 11 Top: changes in the LVEF, LVEDVI, and LVESVI in the two randomized treatment groups from baseline to 1 month later. Bottom: absolute change (value at 1 month-baseline) in LVEF, LVEDVI, and LVESVI. * $P < 0.05$, $P < 0.01$, § $P < 0.0001$: difference between baseline and 1-month values (within each group). Reproduced with permission from ref. 11.

Fig. 12 Left: correlation between the transcatheter gradient of ALD at the acute phase and that 1 month after onset in the MRA group. Middle: correlation in the non-MRA group. Right: changes in the transcatheter extraction of ALD in the two groups from baseline to 1 month after onset. White bar indicates the MRA group, and the black bar, the non-MRA group. * $P < 0.001$, § $P < 0.0001$: difference between baseline and 1-month values (within each group). Reproduced with permission from ref. 19.

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1カ月後の左室機能を比較検討した(19)。その結果、エントリー時に2群間に差異はなかったが、スピロノラクトン併用群で1カ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(Fig. 11)。急性期に測定した大動脈(Ao)-冠状静脈(CS)間アルドステロン(ALD)濃度較差は、2群で差異はなく流血中のALDの約20%が心臓に取り込まれた。1カ月後において、スピロノラクトン併用群では、(Ao-CS)ALD濃度は非併用群に比して有意に低くスピロノラクトンが心筋梗塞後の心臓におけるミネラルコルチコイド受容体を阻害していると考えられた(Fig. 12)。またスピロノラクトン併用群では心筋線維化の生化学的指標とされるIII型プロコラーゲン濃度も有意に低下していた。従って、急性心筋梗塞後の左室リモデリングは従来のACE阻害薬などの標準治療にスピロノラクトンを併用することで改善する可能性がありEPESUS試験の予後改善効果に左室リモデリング抑制作用が示唆される。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、その結果の発表が期待される。

10. 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。今後、抗アルドステロン薬の作用機序の解明が期待される。

文 献

- 1) Weber KT, Janicki JS, Pick R, Capasso J, Anversa P. Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol.* 1990;65:1G-7G.
- 2) Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83:1849-1865.
- 3) Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl N:103-107.
- 4) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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;341:709-717.
- 5) Scott BA, Lawrence B, Nguyen HH, Meyer WJ 3rd. Aldosterone and dexamethasone binding in human arterial smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1987;5:739-744.
- 6) Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation.* 1995;92:175-182.
- 7) Zennaro MC, Farman N, Bonvalet JP, Lombes M. 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;82:1345-1352.
- 8) Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *J Biol Chem.* 1998;273:4883-4891.
- 9) Kayes-Wandover KM, White PC. Steroidogenic enzyme gene expression in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2519-2525.
- 10) Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Nakayama M, Harada E, Mizuno Y, 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;87:3936-3940.
- 11) 宮森勇. アルドステロンの産生調節: 心血管系・血圧. 2002;9:23-26.
- 12) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:838-844.
- 13) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, et al. Transcardiac gradient of aldosterone before and after spironolactone in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;34(Suppl.1):S19-S22.
- 14) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, et al. Relationship between tumor necrosis factor α production and oxidative stress in the failing heart of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2086-2092.
- 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;37:1820-1826.
- 16) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui 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;37:1228-1233.
- 17) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukui D, 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;96:509-516.

- 18) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.
- 19) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, 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: 2559-2565.

Abstract - Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone improves left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and acute myocardial infarction. Takayoshi TSUTAMOTO (Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Seta-Tsukinowa, Otsu 520-2192, Japan). *Folia Pharmacol. Jpn.* (Nippon Yakurigaku Zasshi) **124**, 90 ~ 100 (2004)

Randomized aldosterone evolution study (RALES) and eplerenone post-AMI heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) had shown that aldosterone blockade (AB) with standard therapy resulted in a reduction in mortality in patients with congestive heart failure (CHF) and acute myocardial infarction (AMI). However, the mechanism for the beneficial effect of AB remains unknown. To evaluate the effect of spironolactone (Spi) on left ventricular (LV) remodeling, 34 CHF patients with DCM were randomly divided into the Spi(+) or Spi(-) groups. Four months of treatment with Spi improved the LV volume and mass. To evaluate the effect of Spi on post-infarct LV remodeling, 134 patients with first anterior AMI were randomly divided into the Spi(+) or Spi(-) groups after revascularization. LV ejection fraction was significantly improved after 1 month in the Spi(+) group compared with that in the Spi(-) group. LV end-diastolic volume index was significantly suppressed in the Spi(+) group compared with that in the Spi(-) group. Transcardiac extraction of aldosterone through the heart was significantly suppressed in the Spi(+) group and was significantly lower in the Spi(+) group compared with the Spi(-) group. These findings indicate that AB combined with standard therapy can prevent LV remodeling in patients with CHF and AMI, suggesting that the failing heart is the target organ of the aldosterone.

Keywords: aldosterone; spironolactone; left ventricular remodeling; congestive heart failure

著者プロフィール

薦本 尚慶 (つたもと たかよし)

滋賀医科大学 呼吸循環器内科 講師, 医学博士.

1982年滋賀医科大学 卒業, '83年社会保険滋賀病院勤務(医員), '86年滋賀医科大学 第一内科(医員), '87年滋賀医科大学 第一内科 助手, '91年滋賀医科大学(医学博士), '95年滋賀医科大学 第一内科 学内講師, '03年滋賀医科大学 呼吸循環器内科 講師.

研究テーマ: 心不全の病態生理. 神経体液因子, 免疫性因子, 酸化的ストレスの心不全進展過程における基礎的臨床的研究. 趣味: 野球観戦. 主な著書: BNPと日常診療(南江堂).