

犬の心不全に対する新しい治療薬

— 抗アルドステロン薬 エプレレノンについて —

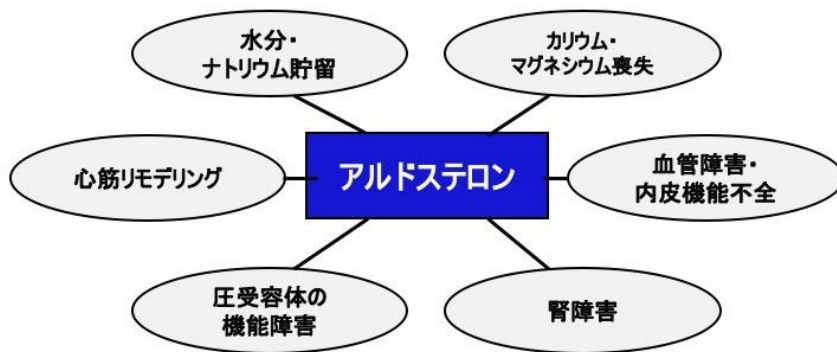
鳥取大学獣医内科学教育研究分野 教授 日笠 喜朗

エプレレノンは、抗アルドステロン薬または選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬であり、ミネラルコルチコイド受容体と結合し、アルドステロンの結合を直接的に阻害することにより、アルドステロンの有害作用を抑制します。エプレレノンは腎臓保護、心筋保護、心筋繊維化の改善、心肥大の抑制、血管内皮傷害改善などの心血管疾患に対する様々な作用が報告されています。日本ではヒトの高血圧治療薬として、アメリカでは心不全治療薬として認可されています。エプレレノンはスピロラクトン非感受性である血管におけるアルドステロンの非ゲノム効果を阻害することから、スピロラクトンとは異なる心血管系への効果が期待されています。獣医学領域ではエプレレノンの効果に関する詳しい循環動態の報告はありませんでした。今回のトピックスでは、エプレレノンの特徴と犬におけるエプレレノンの各種循環パラメータに及ぼす影響を我々の研究報告の一部を抜粋して解説します。

【Arita S, Arita N and Hikasa Y: Effects of eplerenone on blood pressure and echocardiographic and serum biochemical variables in five healthy dogs: a pilot study. *Vet. Med. Int.*, Volume 2020, Article ID 5193856, 10 pages より一部抜粋】

【心不全とアルドステロン】

アルドステロンはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RASS)の最下流に位置し、腎臓のミネラルコルチコイド受容体を介する水やナトリウムの再吸収により体液貯留を起こし、カリウムとマグネシウムを喪失させます。アルドステロンは心血管系に直接的に影響を及ぼし、心筋線維化、血管内皮障害、腎障害、圧受容体機能障害などを引き起こします(図1)。ミネラルコルチコイド受容体は腎臓だけでなく、心筋細胞や血管内皮細胞にも存在し、心不全ではミネラルコルチコイド受容体の活性化が起こります。血中アルドステロン濃度が低くてもその受容体の活性化により臓器障害が起こることも報告されています。したがって、RASSの亢進による心不全ではこのアルドステロンの作用とミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することが重要です。



アルドステロンの有害作用

Struthers et al : Cardiovasc Res, 61, 663-70, 2004

図1. アルドステロンの有害作用

【エプレレノンの特徴】

エプレレノンは、抗アルドステロン薬または選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬であり、ミネラルコルチコイド受容体と結合し、アルドステロンの結合を直接ブロックすることによりアルドステロンの有害作用を抑制します。エプレレノンには腎臓と心筋保護、心筋繊維化の改善、心肥大の抑制、血管内皮傷害改善などの各種作用が報告されています。日本ではヒトの高血圧治療薬として、アメリカでは心不全治療薬として認可されています。人医領域では、エプレレノンが心房細動発生率を低下されたとの報告があります。また、エプレレノンはNYHA III～IVの重症心不全患者のみならず、NYHA IIの軽症心不全患者においても、心血管傷害による死亡や心不全による入院日数を減少し、予後を改善します。イヌでは虚血性心不全モデルにエプレレノンを使用し、心筋線維化の抑制と血管新生の促進を示したとの報告があります。エプレレノンはスピロラクトン非感受性である血管におけるアルドステロンの非ゲノム効果を阻害することから、スピロラクトンとは異なる心血管系への効果が期待されています。

【犬におけるエプレレノンの血圧および心エコー循環パラメータに及ぼす影響】

エプレレノン2.5、5および10 mg/kgを24時間毎、4週間、健康犬に経口投与し、身体検査、血液生化学検査、非観血的血圧測定および心エコー検査をエプレレノン投与前、投与1、2および4週間後に実施しました。心エコー検査ではパルスドプラ法、連続波ドプラ法および組織ドプラ法を用い、各種循環パラメータを計測しました。結果の概略は以下です。

- ① 収縮期血圧(SAP)、平均血圧(MAP)または拡張期血圧は、エプレレノン5または10 mg/kgで投与後1週～4週の間で有意に低下します。エプレレノン2.5 mg/kg投与でも低下傾向を示します。
- ② 左心房大動脈径比(LA/Ao) (図2)、左室内径短縮率(FS) (図2)、左室流入拡張早期波(E波)、E波と左室流入心房収縮期波の比(E/A)、E波と僧帽弁輪運動速拡張早期波の比(E/Em)、左室と右室Tei index (図3)、心拍出量(CO)、1回拍出量(SV)および収縮中期心筋速度勾配(MVGs)は有意に低下もしくは低下傾向を示します。心拍数には有意な変化はありません(図2)。

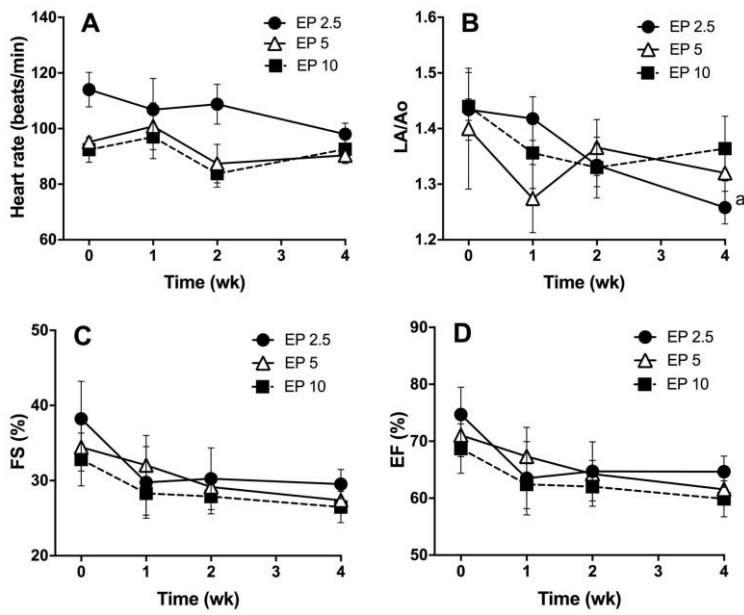


図2. 心拍数(A)、左心房大動脈径比(LA/Ao ; B)、左室内径短縮率(FS ; C) および左室駆出率(EF ; D) の変化

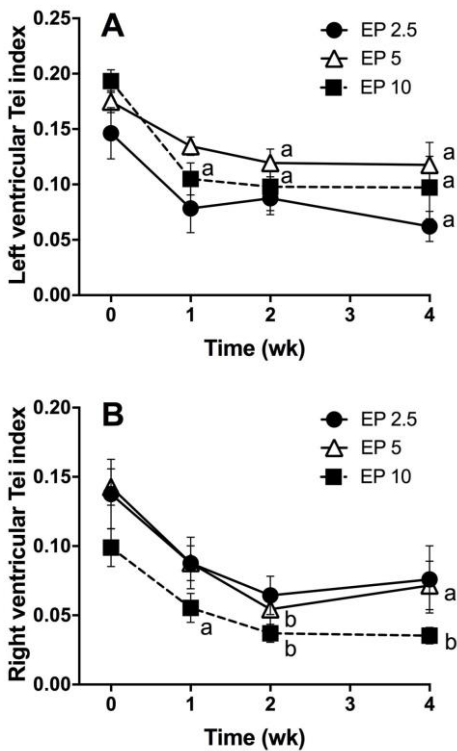


図3. 左室 Tei index (A) および右室 Tei index (B) の変化

- ③ E 波減速時間(DecT)、Em および拡張早期心筋速度勾配(MVGe)は有意に増加または増加傾向を示します。
- ④ 一般血液生化学検査では有意な変化はなく、今回の投与量の範囲内ではエプレレノン投与中に特筆すべき副作用はみられません。

【まとめ】

犬へのエプレレノン 2.5~10 mg/kg は抗高血圧薬として有効であり、本投与量の範囲内であれば安全性は高いと考えられます。エプレレノン投与後にみられた LA/Ao、E 波および E/Em の低下もしくは低下傾向は左房圧の低下を示唆します。また、E/Em の低下、DecT、Em および MVGe の増加もしくは増加傾向は左室拡張能亢進作用を示唆します。したがって、エプレレノンは、抗高血圧薬としての有用性に加えて、僧帽弁閉鎖不全症のような左室拡張不全や左房圧上昇した心不全犬への治療効果が期待されます。