

< Editorial Comment >

小児の心不全でのアンギオテンシン変換酵素・阻害薬の使用について

大津赤十字病院小児科 西岡 研哉

寺口先生が、エナラピリル長期投与の貴重な興味深い症例を呈示されたので、若干のコメントを加えさせていただきます。12カ月時の心外膜炎を契機として2カ月後には大動脈弁逆流は高度となり、16カ月時の心カテーテル検査でLVEDVは224% of normalに拡大した。4歳時に高血圧が発現したためエナラピリルが開始された。6歳時にLVEDVは395% of normalにさらに拡大したが、手術後の心エコーでは左室拡張末期径が45mmと正常上限値にドラマチックに回復していることが興味深く思われる。9歳時に一時的に低下したLVEFが、3カ月後の手術の後には正常化しているのは、エナラピリルの心筋保護作用によると推察される。

心不全時には、交感神経系およびレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系などの体液性因子が活性化される。血中のレニン・アンギオテンシン系だけでなく、心筋や血管局所の組織レニン・アンギオテンシン系も重要な役割を担っていることが判明しつつある。アンギオテンシンIIは、血管平滑筋収縮・末梢の交感神経刺激・アルドステロン分泌亢進などの作用を有し、血圧上昇やナトリウム貯留をさらに悪化させることとなる(図1・2)。なお、アンギオテンシンIIは、心筋細胞の蛋白合成増加・肥大促進作用や心筋間質の繊維化促進作用があり、心室リモデリングの促進や心不全の増悪に関与しているとされている。

近年、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンギオテンシンII受容体拮抗薬の前負荷・後負荷を軽減する効果(図3)に加えて、両薬の心・血管保護作用(心肥大退縮効果・血管平滑筋細胞の増殖の抑制など)が注目され、成人では大規模臨床試験が多く施行されている。CONSENSUS¹⁾・SOLVD治療試験(寺口引用論文19)・SOLVD予防試験²⁾において、ACE阻害薬・エナラピリルが成人心不全患者における死亡率などを有意に低下させたと報告された。ELITE IIにおいて³⁾、死亡率や心不全悪化に関して、アンギオテンシンII受容体拮抗薬・ロサルタン群とACE阻害薬カプトリル群との間に有意の差を認めなかった。アンギオテンシンII受容体拮抗薬・カンデサルタンとエナラピリルおよび両者併用群を比較したRESOLVD⁴⁾においては、運動耐容能・心不全による入院率・死亡率などに関して、3群間に有意差を認めなかった。両薬併用群において、それぞれの単独投与群より左室の拡張が有意に抑制されたことは、ACEとは別の系であるキマーゼにより産生されたアンギオテンシンIIによるアンギオテンシンII受容体刺激を抑制(カンデサルタン)し、その上にブラジキニン分解抑制 NO・PGI₂(エナラピリル)を介した心筋保護も確保出来る可能性があり(図1)、興味深い。現時点ではアンギオテンシンII受容体拮抗薬がACE阻害薬に比してより有効な心不全の治療薬とは考えにくい。しかし、両薬併用については、今後の更なる検討が期待される。

大動脈弁逆流に対して、小規模臨床試験であるがエナラピリル、ヒドララジンあるいはニフェジピンの長期投与が、LV volumeを有意に減少させLVEFを有意に増加させたとの報告がある⁵⁾(寺口引用論文20)。しかし、Linら⁶⁾の大動脈弁逆流に対するエナラピリルとヒドララジンの長期投与の比較試験によると、両群においてLV wall stressが同程度に有意に低下したにも拘わらず、エナラピリル群においてのみLV volumeやLV massが低下したという。大動脈弁逆流症例についてのみの大規模試験は現在みられないが、ACE阻害薬の心・血管保護作用を考えると、大動脈弁逆流に対してACE阻害薬が第一選択の薬剤と思われる。ただ、大動脈弁逆流のどの早期より使用すれば、大動脈弁逆流の進行がよりの確に抑制できるのか、或いは手術の時期を遅らせる事が可能なのかは不明である。

小児においても、心不全におけるACE阻害薬の有効性が評価されている^{7,8)}(寺口引用論文17)。大動脈弁逆流(リウマチ性)、僧帽弁逆流(リウマチ性、僧帽弁逸脱)、根治手術後の大動脈弁・僧帽弁逆流、拡張型心筋症などにおいて、カプトリルやエナラピリルが投与され、心エコー・パラメーターや症状での改善が認められた。残念ながら、成人のような大規模臨床試験は見られない。ACE阻害薬としては、エナラピリルが1日2回投与で最もよく使用されているが、より作用持続時間が長いリシノプリルの小児期心不全にたいする有効性はどうか。

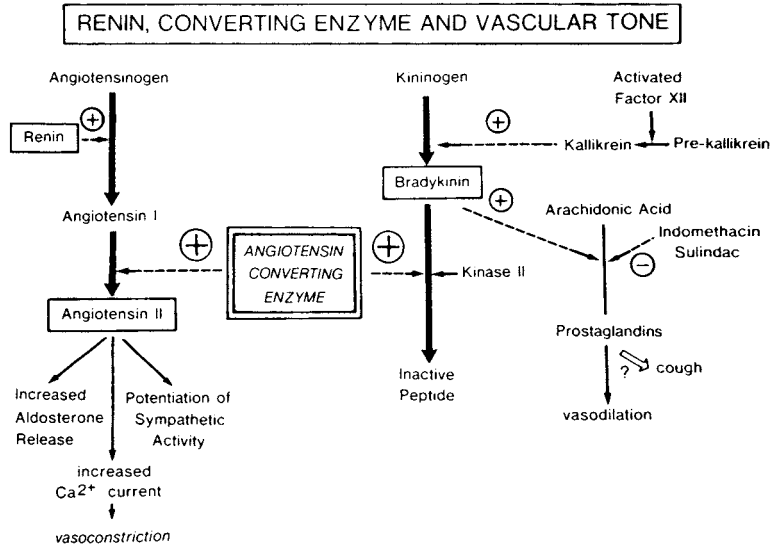


図1 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
(Opie L. H. : Drugs for the Heart. 3 rd ed, Saunders, 1991)

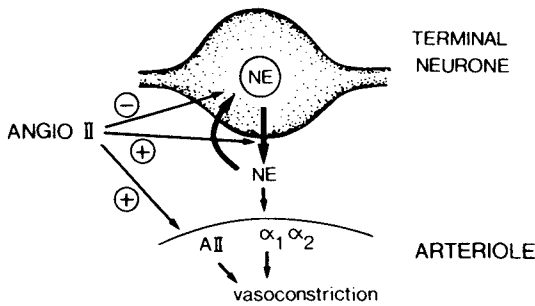


図2 アンジオテンシン II と交感神経系
(Opie L.H. : The Heart Physiology, from Cell to Cir-
culation. 3 rd ed, Lippincott-Raven, 1998)

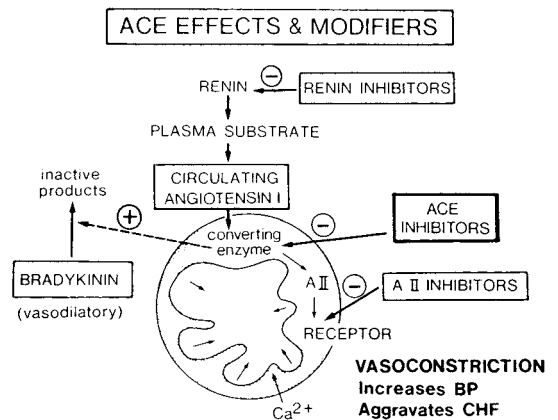


図3 ACE 阻害薬の作用部位
(Opie L.H. : Drugs for the Heart. 3 rd ed, Saunders, 1991)

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬あるいは同薬と ACE 阻害薬との併用について、小児での有効性について今後の検討が待たれる所である。

文 献

- 1) The CONSENSUS Trial Study Group : Effects of enalapril on mortality in severe heart failure. N Engl J Med 1987 ; 316 : 1429 1435
- 2) The SOLVD investigators : Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions N Engl J Med 1992 ; 327 : 685 691

- 3) Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al : Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITEII Lancet 2000 ; 355 : 1582 87
 - 4) Mckelvie R S, Yusuf S, Pericak D, et al : Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. Circulation 1999 ; 100 : 1056 1064
 - 5) Levine HJ, Gaasch WH : Vasoactive Drugs in Chronic Regurgitant Lesions of the Mitral and Aortic Valves. J Am Coll Cardiol 1996 ; 28 : 1083 91
 - 6) Lin M, Chiang H-T, Lin S-L, et al : Vasodilator Therapy in Chronic Asymptomatic Aortic Regurgitation : Enalapril versus Hydralazine Therapy. J Am Coll Cardiol 1994 ; 24 : 1046 53
 - 7) Eronen M, Pesonen E, Wallgren EI : Enalapril in Children with Congestive Heart Failure. Acta Paediatr Scand 1991 ; 80 : 555 558
 - 8) Seguti M, Nakazawa M, Momma K : Effect of enalapril on infants and children with congestive heart failure. Cadiol Young 1992 ; 2 : 14 19
 - 9) Calabro R, Pisacane C, Pacileo G, et al : Hemodynamic effects of a single oral enalapril among children with asymptomatic chronic mitral regurgitation. Am Heart J 1999 ; 138 : 955 61
-