

氏名(本籍)	石川千登世(愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第518号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位論文題目	Inhibition of Aldosterone and Endothelin-1 by Carperitide Was Attenuated With More Than 1 Week of Infusion in Patients With Congestive Heart Failure  (うっ血性心不全患者へのカルペリチド長期投与によるアルドステロン、エンドセリン-1抑制効果に対する検討)
審査委員	主査 教授 松浦 博 副査 教授 岡村 富夫 副査 教授 山路 昭

## 論文内容要旨

*整理番号	523	(ふりがな) 氏名	いしかわ ちとせ 石川 千登世
学位論文題目	Inhibition of Aldosterone and Endothelin-1 by Carperitide Was Attenuated With More Than 1 Week of Infusion in Patients With Congestive Heart Failure (うっ血性心不全患者へのカルペリチド長期投与によるアルドステロン、エンドセリン-1抑制効果に対する検討)		
<p>【目的】合成ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドは、心不全急性期に投与すると利尿作用や血管拡張作用のほかに、亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系などの神経体液性因子を抑制し心不全の進展を抑える作用も有することがすでに報告されている。心不全急性期だけでなく、重症慢性心不全患者ではカルペリチドが長期投与されることがあるが、薬剤耐性の有無はいまだ明らかでない。今回我々は慢性心不全の増悪した患者にカルペリチドを長期間投与し、血圧、脈拍、神経体液性因子の変化を測定することでカルペリチド長期投与による薬剤耐性の有無を検討した。【方法】慢性心不全増悪のため入院し、カルペリチドの持続点滴を行った患者 42 名（男性 35 名、平均年齢 <math>58 \pm 2.0</math> 歳、平均左室駆出率 <math>29.7 \pm 1.4\%</math>）に対し、カルペリチド投与開始前、投与中止直前、カルペリチドが wash out される投与中止 1 時間後に採血および血圧、脈拍の測定を実施した。カルペリチドの投与は 2 日以上とし、New York Heart Association 心機能分類 II 度の状態に心不全が改善するまで投与を継続した。他の内服薬や強心剤、利尿剤などの点滴薬の併用は可とした。カルペリチドは初期量 <math>0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math> から開始し、収縮時血圧が <math>90\text{mmHg}</math> 以上を保つように調節した。採血 24 時間前は他の薬剤の変更は行わないこととし、採血は 30 分の安静臥床後に行った。【結果】カルペリチド投与中止直前と投与中止 1 時間後で神経体液性因子を比較すると投与中止後、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP) (<math>572 \pm 100 \rightarrow 166 \pm 23 \text{ pg/mL}</math>, <math>p &lt; 0.0001</math>)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) (<math>376 \pm 39 \rightarrow 320 \pm 33 \text{ pg/mL}</math>, <math>p &lt; 0.0001</math>) 及び ANP と BNP の second messenger である cyclic guanosine monophosphate (cGMP) (<math>15.2 \pm 0.9 \rightarrow 8.7 \pm 0.6 \text{ pmol/mL}</math>, <math>p &lt; 0.0001</math>) は有意に減少した。ノルエピネフリン、アンジオテンシン II、活性型レニン濃度は投与中止前後で変化しなかった。アルドステロン (<math>178 \pm 23 \rightarrow 220 \pm 30 \text{ pg/mL}</math>, <math>p = 0.0063</math>)、エンドセリン-1 (<math>2.77 \pm 0.13 \rightarrow 3.05 \pm 0.16 \text{ pg/mL}</math>, <math>p = 0.0089</math>) は投与中止後、有意に増加した。また、カルペリチド投与中止前後で血圧と脈拍に変化はなかった（平均血圧 <math>72 \pm 2.0 \rightarrow 71 \pm 1.8\text{mmHg}</math>、脈拍 <math>76 \pm 2.2 \rightarrow 78 \pm 2.4</math> 拍/分）。カルペリチドの投与期間は 2～28 日で、中央値は 7.5 日であった。患者を投与期間中央値により 2 群に分けて検討したところ、投与 7 日未満の群（平均 5 日）</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

ではアルドステロン ( $135 \pm 28 \rightarrow 172 \pm 33$  pg/mL,  $p=0.0076$ ) とエンドセリン-1 ( $2.78 \pm 0.18 \rightarrow 3.27 \pm 0.26$  pg/mL,  $p=0.0075$ ) はカルペリチド投与中止後有意に増加したが、投与7日以上の群 (平均12日) ではアルドステロン ( $220 \pm 35 \rightarrow 266 \pm 49$  pg/mL,  $p=0.09$ ) とエンドセリン-1 ( $2.75 \pm 0.35 \rightarrow 2.82 \pm 0.16$  pg/mL,  $p=0.50$ ) に有意な変化は見られなかった。またカルペリチド中止直前の ANP に対する cGMP のモル比 (cGMP/ANP) を検討すると、投与7日未満群に比べ、投与7日以上群ではこの比が有意に低くなっていた ( $181 \pm 28$  対  $97.8 \pm 12$ ,  $p=0.01$ )。2群間の患者背景や投薬内容、カルペリチド投与量に差はなかった。【考察】カルペリチド投与中止前後では脈拍、血圧に変化はなかったが、心不全の進展に関与するアルドステロンとエンドセリン-1は投与中、有意に抑制されていた。このことより、カルペリチドには血行動態を介さない神経体液性因子抑制効果があることが示された。投与期間が7日以上になるとこの抑制効果が減弱することも示唆された。ANP に対する cGMP のモル比が、7日以上投与群では7日未満投与群に比べて低かったことより、カルペリチドの1週間以上投与によりナトリウム利尿ペプチド受容体の down regulation が起こったため cGMP の産生が低下した可能性が示唆された。このことがカルペリチドの7日以上長期投与によるアルドステロン、エンドセリン-1抑制効果減弱の原因と考えられた。【結論】カルペリチドの神経体液性因子に対する抑制効果は投与7日頃までは持続するが、それ以上では減弱する可能性が示唆された。今後、カルペリチドの耐性を生じさせないような投与方法の検討が必要と考えられる。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	523	氏名	石川 千登世
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系やエンドセリン-1(ET-1)などの神経体液性因子は心不全の病態進展に密接に関与することが知られている。本研究では、カルペリチド(合成ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド)を慢性心不全の増悪した患者に長期間(2~28日)投与して、その神経体液性因子におよぼす効果を検討した。対象は慢性心不全増悪のため滋賀医科大学医学部附属病院に入院しカルペリチドの持続点滴により心不全が改善した42名の患者とし、カルペリチド投与開始前、投与中止直前、投与中止1時間後に採血し、神経体液性因子の測定を実施した。</p> <p>患者をカルペリチド投与期間中央値である7日により2群に分けて解析を行ったところ、投与7日未満の群ではアルドステロンとET-1はカルペリチド投与中止後に有意に増加したが、投与7日以上群では変化が見られなかった。すなわち、投与7日未満の群では、カルペリチドによりこれらの因子が抑制されていたことが示唆された。カルペリチド投与中止直前の心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)に対するcGMPのモル比(cGMP/ANP)が、投与7日以上群では投与7日未満群に比べ有意に低くなっていたため、投与期間が7日以上になるとカルペリチドを介したcGMPの産生が低下し、アルドステロンおよびET-1におよぼす抑制効果が減弱していることが示唆された。</p> <p>本研究は、心不全患者においてカルペリチドのアルドステロンおよびET-1におよぼす抑制効果を明らかにしたもので、博士(医学)の授与に値するものと判定された。</p> <p style="text-align: right;">(平成18年 2月10日)</p>			