

表1 GC-Aと高血圧との関係 (KOマウスからの考察)

	文献番号	血圧	ANP に対する 血圧変化	ANP に対する 血管透過性
GC-A floxed (control)	6	→	↓	あり
全身 GC-A KO	2	↑	→	なし
血管平滑特異的 GC-A KO	5	→	→	-
血管内皮細胞特異的 GC-A KO	6	↑	↓	なし

護作用があることが示唆された。

GC-A KO マウスにおいて血圧が上昇する機序は、組織特異的 KO マウスを用いて検討されてきた (表1)。血管平滑筋特異的 GC-A KO マウスでは、外因性の ANP に対する血管拡張反応が欠如しているものの、血圧の上昇は認められなかった<sup>5)</sup>。一方、血管内皮細胞特異的 GC-A KO マウスでは、全身性 GC-A KO マウスと同程度まで血圧が上昇しており、ANP の血管内皮を介する血管の透過性の欠如のために血管内容量が増加し、血圧が上昇したと考えられている。しかし、この血管内皮細胞特異的 GC-A KO マウスでも、外因性の ANP に対する降圧反応は認められた<sup>6)</sup> (表1)。

血中 ANP 濃度は約 1 nM 付近まで上昇し、*in vitro* の研究の結果から、血管平滑筋が弛緩し始める濃度とほぼ同等になることから、短期の投与で血行動態を改善させるためにはこの程度の投与量が必要と考えたからである。

これらの結果をもとに、臨床試験を 1~2 時間の投与時間で計画し、1995 年には発見後わずか 12 年で薬価収載された。発売直後から現在に至るまで、ヒト ANP (ANP) の医薬品情報では、効果・効能は急性心不全 (慢性心不全の急性増悪を含む) となっており、用法・用量は初期用量が 0.1 μg/kg/分 で、血圧をモニターしながら 0.2 μg/kg/分まで増量することができるとなっている。

## ANP 系の治療薬としての有用性

### 初期の成績

ANP はその作用から、発見当初より心不全治療への有効性が期待されていた。ANP の投与により心機能が改善することは、ANP 発見から 2~3 年後に著者らを含めた研究者によって、ほぼ同時にヒトで確認された。

著者らは<sup>11)</sup> NYHA III あるいは IV の症例に ANP を 0.1 μg/kg/分 で 30 分間投与したところ、投与後速やかに肺毛細血管楔入圧 (PCWP) が低下し、CO が上昇し、Frank-Starling の機能曲線が左上方に移動することを明らかにし、心機能が改善することを示した (図1)。ANP には陽性変力作用がないことから、これは血管拡張作用で、後負荷と前負荷がともに減少したことによる効果であると考えられる。このとき、0.1 μg/kg/分の投与量を選んだ根拠は、この濃度で ANP を投与すると、

### 市販後調査

ANP 発売直後、心不全症例を ANP で治療する際の関心事は、臨床治験のときに 8.6% の症例で観察された過度の降圧であった。

この事実を受けて、発売直後から 6 年間、全国の 584 施設にて ANP を投与された 4105 例を対象に、安全性解析が実施された。投与対象は、急性心不全が 56.4%、慢性心不全の急性増悪が 35.6% で、NYHA 分類では IV 度が 42.9%、III 度が 29.5%、II 度が 21.5%、I 度が 6.1% であった。投与速度は図2のとおりである。このような条件における過度な降圧の出現頻度は、4105 例中 382 例、9.3% であり、治験時に観察された頻度と有意な差は認められなかった。血圧低下がどのような症例、あるいは投与条件で生じているかを解析したところ、65 歳以上の症例、急性心筋梗塞を基礎疾患に有する症例、左室駆出率 (LVEF) が 35% 未満の症例、心不全の重症度が NYHA IV 度の症例において多くみられる傾向が

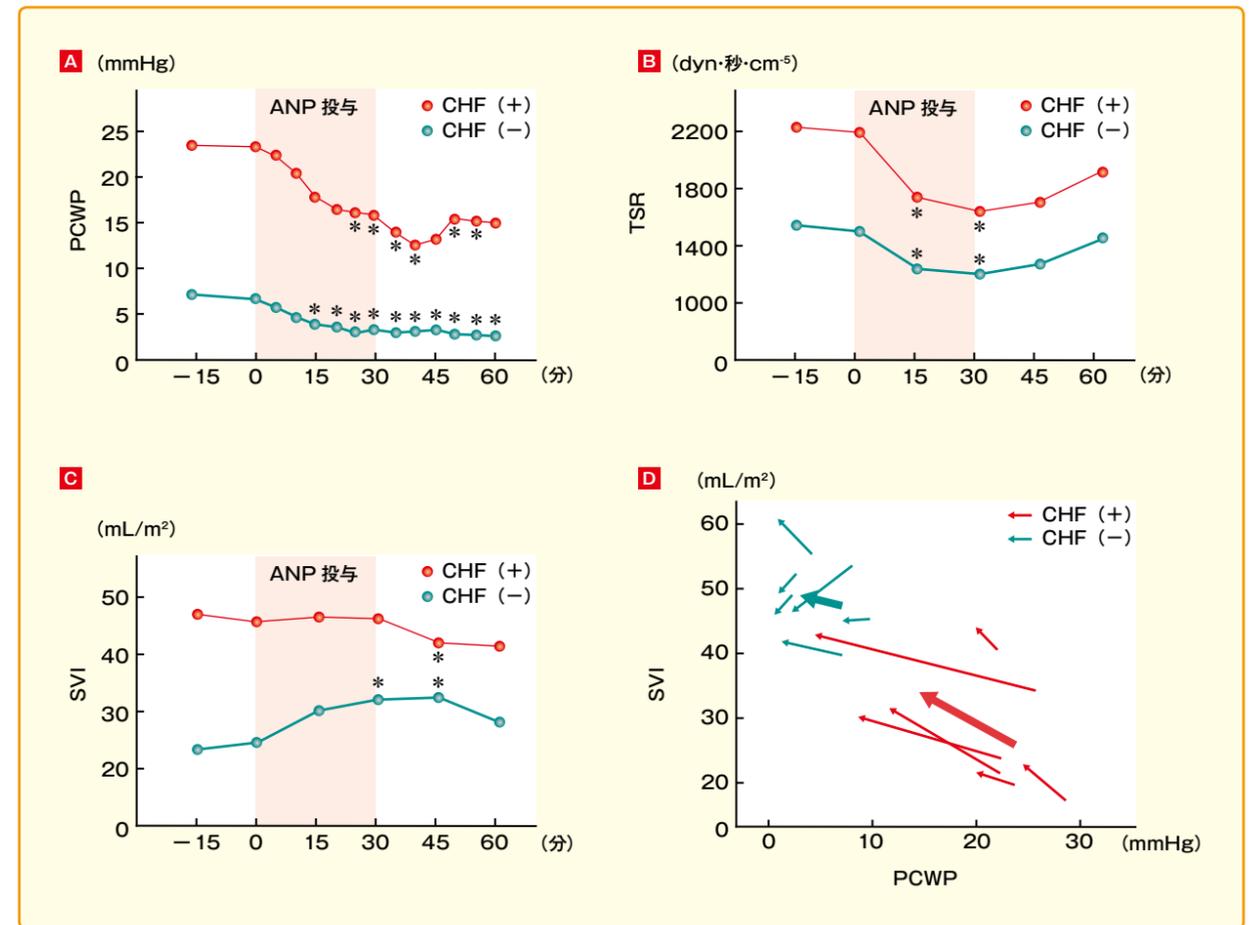


図1 心不全性症例への ANP の臨床応用 (文献<sup>11)</sup> より引用改変)  
CHF; うっ血心不全, PCWP; 肺毛細血管楔入圧, TSR; 全体血管抵抗, SVI; 1 回拍出量係数 (\*p vs 0 分)

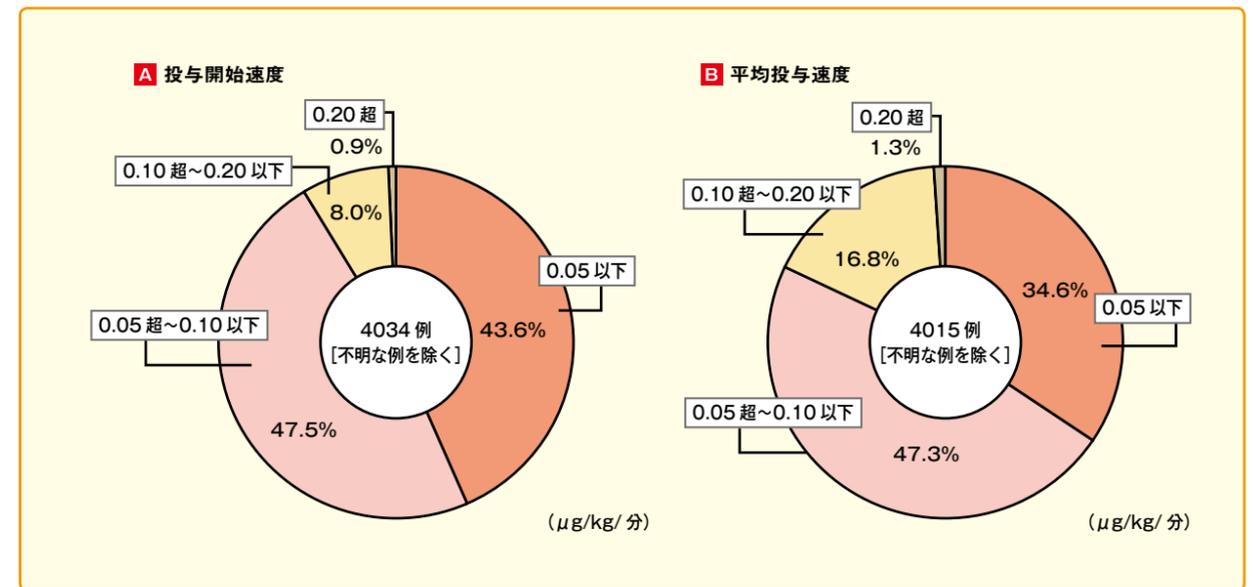


図2 患者背景 (投与速度)