

心不全とネプリライシン阻害薬

昨年の2024年の調剤報酬改定の調剤後薬剤管理指導料の対象疾患患者が糖尿病患者の他に慢性心不全患者が追加されました。どのようなフォローが必要かの成本や雑誌記事も出ていますし、各薬局での指針も出ているかと思います。近年、慢性心不全の治療薬に利用されるようになってきたのがネプリライシン阻害薬です。ネプリライシン阻害薬(サクビトリル)は単剤製品ではなくアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)のバルサルタンとの複合製剤としてエンレスト®の名前で2020年8月にノバルティス社から発売されました。一般名はサクビトリルバルサルタンでアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)と分類され投与後すぐにサクビトリルとバルサルタンに解離して、サクビトリルはさらに活性体の **sucubitrilat** となってネプリライシン(NEP)を強力かつ選択的に阻害するとされ、適応症は心不全と高血圧になります。心室収縮不全型の慢性心不全(HFrEF:ヘフレフ)での治療法はARB、アンジオテンシン変換阻害薬(ACEI)、ARIを含むレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)阻害薬とβ遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)の3分野の薬が推奨されています。さらに近年では一部のSGLT2阻害薬がHFrEFとこれまで予後改善効果の無かった左心室拡張不全型心不全(HFpEF:ヘフペフ)にも予後改善がしめされています。今回はネプリライシン関連のお話になります。

1) ネプリライシン(NEP)とは

心不全解説書やPubMedで「neprilysin AND substrate」と検索すると結構な数の文献がヒットしてきます。全部見る気は無かったので抽出してみたところ、概ね次のような共通項が見えてきました。

- ・体内の様々な場所に存在する膜結合型の亜鉛メタロエンドペプチダーゼ(亜鉛を活性中心にもつペプチド分解酵素)。
- ・基質特異性は比較的低い、つまり以下に示す体内の種々のペプチドを分解します。

Na利尿ペプチド(ANP、BNP)、アンジオテンシンⅡ、インスリン、エンケファリン、サブスタンスP、ブラジキニン、エンドセリン、ニューロテンシン、アミロイドβ、GLP-1 などなど。

- ・RAAS阻害薬、β遮断薬、MRAを併用すると予後改善が認められたもののまだ不十分で、より高い改善が求めるためにネプリライシン阻害薬を利用した治療が考えられた。

2) サクビトリルバルサルタン(エンレスト®錠)

復習の意味で話を進めていきますが、

- ・心不全時には心臓のポンプ機能が低下して低血圧傾向となっています。その状態を改善するために体は**交感神経**を高め心臓の収縮能力や心拍数を上げます。さらに**RAAS**を活発化させアンジオテンシンⅡの作用で血管収縮し血圧を上げ、さらにRAAS系の最終産物である**アルドステロン**の腎臓への作用でNaと水の再吸収を促して血管内容量を増加させ血圧を上げます。このようにして心不全状態を改善しようと体は反応しますが、この反応が強すぎると反って心臓に負担をかけてしまいます。さらにアルドステロンの受容体は心臓や血管にも存在しておりアルドステロンの過剰な反応は心肥大につながり、これも心不全に悪影響を与えます。

☛従って慢性心不全(特にHFrEF)に対する治療薬として交感神経亢進に対して**β遮断薬**、RAA

S 亢進に対して**RAAS 阻害薬**、アルドステロンの過剰反応に対して**MRA**が利用されます。

- ・心機能が弱った状態では静脈側から戻ってきた血液を効率よく動脈側に流すことができず、また動脈側の流れも滞るため逆流圧が生じて、心臓内に血液が貯留して圧がかかります。心臓内の圧を軽減するために心室からはナトリウム利尿ペプチドの**BNP**や心房からはナトリウム利尿ペプチドの**ANP**を分泌してNa 利尿の促進や血管を拡張して心臓への負担を軽くします。

☛体内にあるネプリライシンは心臓が自らを守るために分泌したBNPやANPを分解してしまいます。前記の3分野の薬を併用しても効果に限界があるのはBNP等が十分に作用しないためとされ、ここでネプリライシン阻害薬の登場となるわけです。

- ・ネプリライシン阻害薬によってBNP等の利尿効果や血管拡張効果が温存され心不全に良い効果を示すわけですが、1) で示したようにネプリライシンの基質特異性は非常に低く色々なペプチドを分解してしまいます。その中にアンジオテンシンⅡがありました。ネプリライシン阻害薬を投与すると分解されていたはずの一定量のアンジオテンシンⅡが温存されて、その受容体(AT1)に作用する量が増えて血管収縮、血圧上昇、心肥大、副腎皮質でのアルドステロン合成促進など心不全には良くない方向に作用してしまいます。そこでAT1を直接阻害するARBと一緒に投与することでネプリライシン阻害薬によるデメリットを解消しているわけです。

4) 複合製剤の相手薬にACEIではなく何故ARBが選ばれたのか？

ネプリライシンの基質特異性の低さは2) 項のようにブラジキニンも含みます。ネプリライシンによってある程度の量に抑えられていたブラジキニンがネプリライシン阻害薬によって分解されずに残存します。本成分は血圧降下作用やインスリン抵抗性改善作用もあり、決して悪くはない成分なのですが、一方で空咳、味覚障害、血管浮腫などの悪影響も知られています。そのような状態の時にACEIを投与するとどうなるか？ACEはアンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの変換酵素でしたが、ブラジキニンを不活性化する酵素でもありましたからACEIによってブラジキニンが増加します。ネプリライシン阻害薬とACEIの組み合わせ製剤は体内のブラジキニン量を増やして、リスクも増大する可能性が高いということになります。その点ARBは元々ブラジキニンを増やさないはずなので安全と言えるでしょう。

☛添付文書では特にACEIからARNIへ切り替える際には36時間の休薬期間を設けることになっている根拠にもなります。

5) 他の体内ペプチドへの影響はあるのでしょうか？

影響があるとすれば添付文書の副作用に反映していると思われるのでそこを見てみましょう。

インスリン、GLP-1：分解されなくなるので低血糖方向に作用するはず。重大な副作用に低血糖があるもののバルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定したとあるので本阻害薬とは無関係か？低血糖の頻度は増えるか少し注目か？

エンケファリン：分解されないので鎮静、多幸福感がやすいか？関係ありそうな眠気、不眠があるがこれもバルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定したとある。

サブスタンスP：痛覚の神経伝達物質が分解されなくなる。関節・腰背部・筋肉痛があるがこれもバルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定したとあるので今後注目か？

エンドセリン：血管収縮作用があり、拮抗薬が肺動脈性高血圧症治療薬となる。分解されないエンドセリンの血管収縮作用は心不全状態には良くないがそれに関する副作用はない。

ニューロテンシン：肥満に関与する脂肪酸の吸収促進するペプチドだが特に肥満の記載はない。

アミロイドβ：認知症に関与するペプチド。認知機能への悪影響に関する記載は特にない。

以上のペプチドへの影響は今後長期間様子を観察していないと出てこないかもしれません。(終わり)