

図2 ONTARGET試験(文献⁹⁾より引用改変) 1次エンドポイント(心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, うっ血性心不全による入院)の累積発生率はACE阻害薬とARBで有意差がなかった。

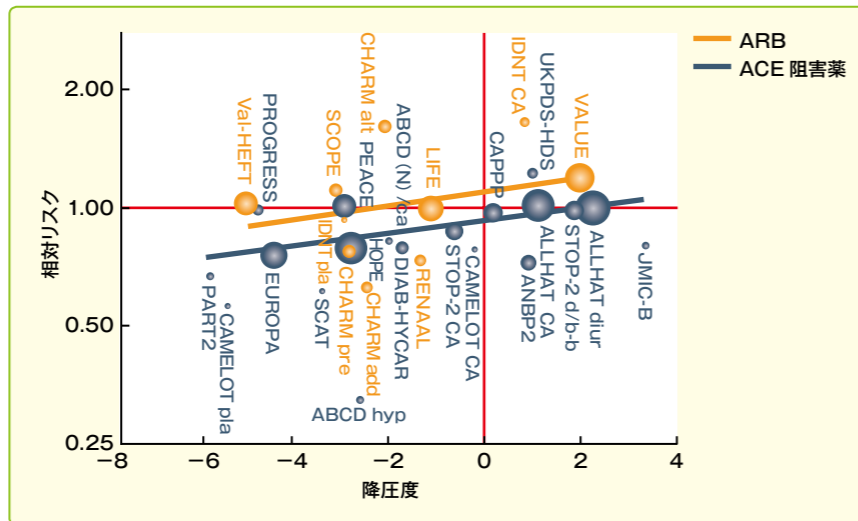


図3 ACE阻害薬・ARBによる降圧度と冠動脈疾患抑制効果(文献⁹⁾より引用改変) メタ解析の結果, 降圧を超えた冠動脈疾患の抑制効果は, ACE阻害薬のほうがARBよりも大きかった。

に心不全や脳卒中の発症リスクの差はなかったものの, ACE阻害薬のほうがARBよりも, 降圧を超えた冠動脈疾患の抑制効果が大きかった(図3)。

DRIはまだ歴史が浅いが, ACE阻害薬やARBと同じように, 降圧効果と臓器保護効果を示す臨床研究結果が報告されている。2型糖尿病で腎障害を伴った599名の高血圧患者を対象に, ロサルタンで治療後, DRI(アリスキレン)追加投与群とプラセボ追加投与群に分けて尿中アルブミン/クレアチニン比(urinary albumin-to-creatinine ratio; UACR)を比較したAliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes(AVOID)試験⁷⁾では, 試験終了時の血圧はアリスキレン群が収縮期血圧2 mmHg (p = 0.07), 拡張期血圧1 mmHg (p = 0.08)とわずかに低だけで有意差はなかった。降圧度がほぼ同じであったにもかかわらず, UACRはアリスキレン群で20%低下(p < 0.001)し, アリスキレンに降圧効果と独立した腎保護効果が認められた。しかし, 腎機能障害を伴った2型糖尿患者で, ACE阻害薬やARBを含む適切な降圧療法をされている患者にアリスキレンを上乗せした群と, プラセボを追加した群の心血管イベントや腎イベントの発症を比較したAliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Disease Endpoints(ALTITUDE)試験⁸⁾では, アリスキレン群で非致死性脳卒中, 腎合併症, 高カリウム血症, 低血圧が増加したため試験中止された。この結果を受けて, 糖尿病患者

では, ACE阻害薬またはARBとアリスキレンの併用が禁忌になった。しかし, DRIは他のRAS阻害薬と併用しなければ, 安全性の高い薬と考えられている。安定心不全患者に対するアリスキレン追加投与の安全性をプラセボと比較したAliskiren Observation of Heart Failure Treatment(ALOFT)試験⁹⁾では, アリスキレンの安全性がプラセボと同等であり, 副次的評価項目の脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)はアリスキレン群で有意に低下しており, アリスキレンの心保護効果が示唆された。

RAS阻害薬の24時間降圧特性

降圧薬の血圧日内変動への影響は, 薬剤の作用時間, 作用機転, 服用時刻, 患者の病態によって異なる。RAS阻害薬の24時間降圧特性を考えるうえで, 一番重要なのは降圧効果の持続時間の長さである。降圧薬の持続性は血中半減期, 組織移行性, 受容体からの解離しにくさなどさまざまな要素で決まり, 血圧のT/P比や薬剤の血中半減期が目安になる。一口にACE阻害薬, ARBといっても, 表2のように血中半減期には大きな差がある。

長時間作用型のACE阻害薬は朝1回の服用で高いT/P比が得られ, 翌朝まで降圧効果が持続する。

表2 RA系阻害薬の血中半減期

	一般名	商品名	血中半減期(用量)
ACE阻害薬	長時間作用型カプトプリル	カプトリル [®] R	2.1時間(25mg)
	エナラプリル	レニベース [®]	14時間(10mg)
	ペリンドプリル	コバシル [®]	57時間(4mg)
	リシノプリル	ロンゲス [®]	7.6時間(10mg)
	ベナゼプリル	チバセン [®]	添付文書に半減期の記載なし
	イミダプリル	タナトリル [®]	8時間(10mg)
	テモカプリル	エースコール [®]	6.7時間(2.5mg)
	キナプリル	コナン [®]	18.8~22.5時間(5~20mg)
	トランドラプリル	オドリック, プレラン [®]	18.0時間(1mg)
	ARB	ロサルタン	ニューロタン [®]
カンデサルタン		プロプレス [®]	11.2時間(4mg)
バルサルタン		ディオバン [®]	3.9時間(80mg)
テルミサルタン		ミカルディス [®]	20.3時間(40mg)
オルメサルタン		オルメテック [®]	6.3時間(20mg)
イルベサルタン		アバプロ [®] , イルベタン [®]	13.6時間(100mg)
アジルサルタン		アジルバ [®]	13.2時間(20mg)
DRI	アリスキレン	ラジレス [®]	35時間(150mg)

ARBは血中半減期, AT₁受容体の選択性や親和性の高さ, AT₁受容体からの解離しにくさなどが降圧の強さと持続時間に反映される。ARB各薬剤の服用量と拡張期血圧のトラフ値(図4)¹⁰⁾や, 24時間平均収縮期血圧と翌朝内服前4時間の平均収縮期血圧の比較(表3)¹¹⁾は, 薬剤の持続時間の差を示している。持続時間が短いタイプのARBを朝1回だけ服用する弊害は, 心血管疾患や臓器障害と深くかかわる夜間高血圧や血圧モーニングサージを十分に治療できないことである。夜間血圧は24時間自由行動下血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring; ABPM)や, 夜間血圧測定機能付きの家庭血圧計を使わなければわからない。持続時間が短いタイプのARBを単剤で用いるなら, 朝夕の分割処方望ましい。最も新しいARBであるアジルサルタンはAT₁受容体から解離しにくく, 高い降圧効果と長い持続時間を兼ね備えている(図5)¹²⁾。また non-dipper, riser, extreme dipperなどの異常な夜間血圧を正常なdipper型に改善することが報告されており, 非常に優れた24時間降圧特性を有する。

DRIのアリスキレンは, 血漿レニン活性, アンジオテ

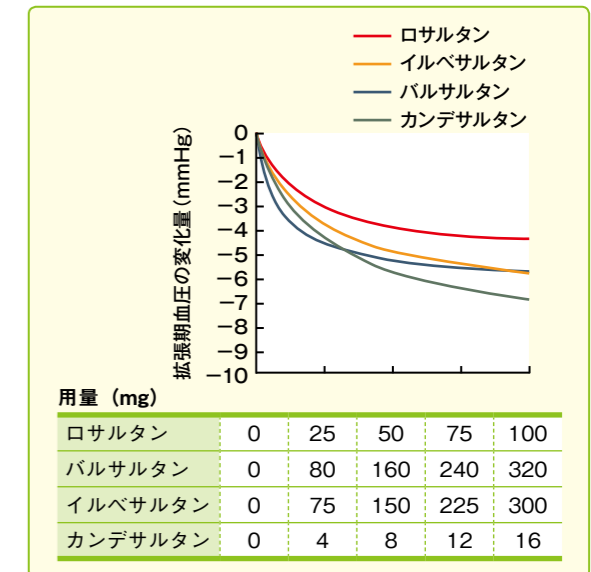


図4 ARB各薬剤の用量と拡張期血圧のトラフ値(文献¹⁰⁾より引用改変)

ンシンII, アルドステロン濃度などRAS全体を抑制できる。さらにアリスキレンは血中半減期が33.5~37.0時間と非常に長く, 1日1回の服用でも24時間にわたり降圧効果が持続する(図6)¹³⁾ため, 夜間も翌朝も十分に降圧効果を発揮する。薬を1日飲み忘れても血圧のリバウンドを小さく抑えられる¹⁴⁾ため, 服薬コンプライアンスの悪い患者にも有効である。

ACE阻害薬とARBの時間降圧療法

RAS活性が上昇する夜間から早朝の時間帯にRAS阻害薬を効かせることで, 薬の効果を最大限に引き出そうとする治療を時間降圧療法という。ACE阻害薬やARBを, 朝1回服用群と, 夕または就寝前1回服用群に分けて降圧効果を比較した試験が報告されている。

ACE阻害薬の時間降圧療法

高血圧患者10名に対するベナゼプリル(チバセン[®])のクロスオーバー試験¹⁵⁾では, ベナゼプリル10mgの9:00服用群と21:00服用群の比較で, 朝服用群のほうが夜服用群よりも降圧効果が長く持続した。しかし, この試験は症例数が少ないという問題がある。カプトプリル