

IV-2

特集 糖尿病性合併症を考慮した高血圧治療

IV. 降圧薬の選択

RA系の dual blockの功罪

森本 聡¹⁾, 市原淳弘²⁾

1) 東京女子医科大学 内科学(第二)講座 講師
2) 東京女子医科大学 内科学(第二)講座 主任教授

レニン・アンジオテンシン (RA) 系は、種々の心血管疾患・腎疾患の病態に関与している。そのため、RA系を抑制するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、および直接的レニン阻害薬 (DRI) は臨床の場において広く使用されており、いずれも降圧効果を超えた優れた臓器保護作用が示されている。これらの薬剤はそれぞれ作用機序が異なるため、併用による有用性が期待され、その効果がこれまで数多くの臨床試験により検討されてきた。

本稿では、ACE阻害薬とARBの併用、およびACE阻害薬またはARBとDRIの併用の有効性・安全性に関するエビデンスを、心保護効果と腎保護効果に分けて概説する。

ACE阻害薬, ARB, DRIの相違

ACE阻害薬, ARB, DRIは、それぞれ異なる作用機序によりRA系を阻害し、アンジオテンシン (Ang) IIがAng I型 (AT-1) 受容体を刺激することでもたらされる血管収縮、アルドステロン分泌、Na⁺再吸収、交感神経活動の亢進、細胞増殖を抑制する (図1)。

ACE阻害薬は、Ang IからAng IIへの変換を阻害するが、キマーゼなどの非ACE経路は阻害しないため、Ang IIの産生を完全に抑制することはできない。一方、ACEはキニン分解酵素としての働きを有するため、ACE阻害薬はブラジキニンの分解を抑制し、ブラジキニンによるキニンB₂受容体刺激を増強させる。その結果、一酸化窒素やプロスタグランジンの産生亢進をもたらすため、血管拡張や抗炎症作用を併せ持つとされる。

Ang IIの受容体にはAT-1受容体およびAng2型 (AT-2) 受容体が存在し、Ang IIの主たる作用はAT-1受容体を介する。ARBはこのAT-1受容体を特異的に阻害する。AT-2受容体は血管障害や心筋梗塞後の障害時に発現が増加し、血管拡張作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用といった、AT-1受容体に拮抗する作用を示すと考えられている。ARBは血中や組織中のAng II濃度を上昇させ、AT-2受容体に結合してその作用を発揮する。

ACE阻害薬, ARBはRA系のネガティブフィードバックにより、血漿レニン活性 (PRA) とAng I濃度を上昇させる (図2)。これらの薬剤の問題点として、PRA上昇と心筋梗塞リスクとの関連性が指摘されてきた。それに対してDRIは、RA系の最初の段階であるアンジオテンシノーゲンからAng Iへの変換を触媒するレニンの活性を阻害するため、PRAだけでなくAng IおよびIIの濃度を低下させることができる。さらに、レニンのみならず、

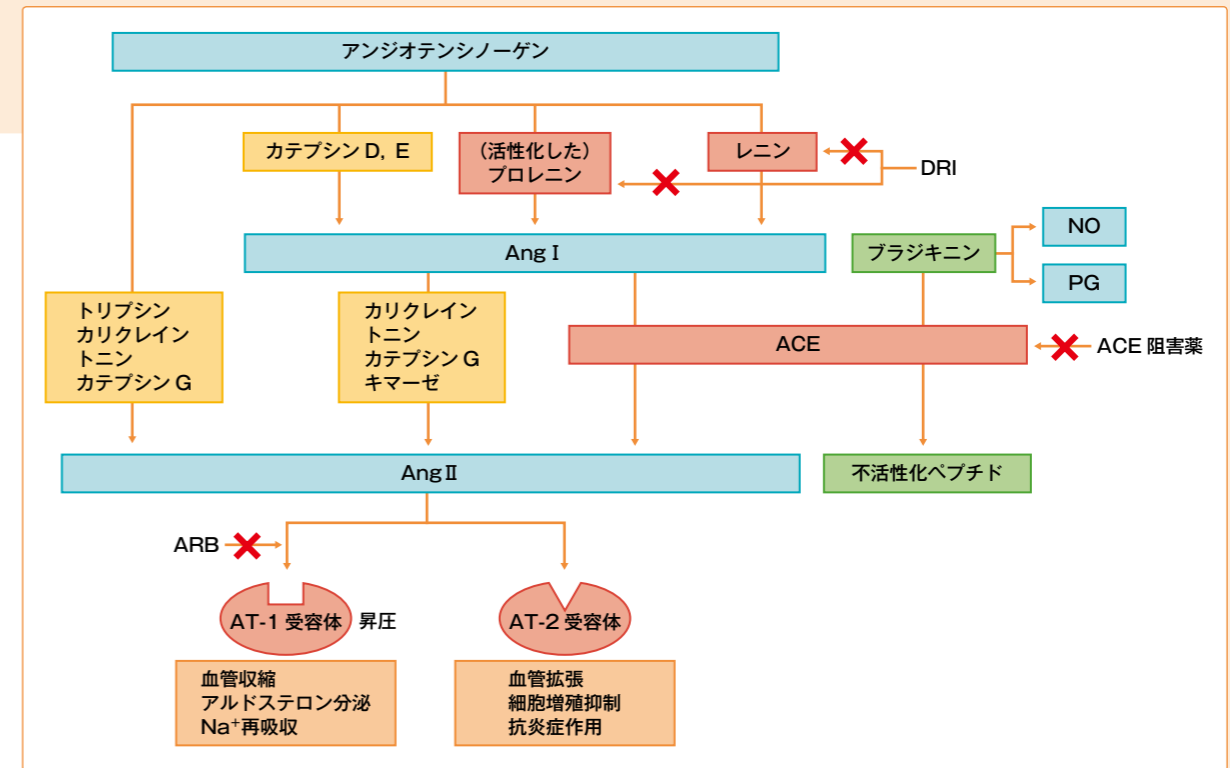


図1 RA系阻害薬がRA系に及ぼす影響
NO: 一酸化窒素, PG: プロスタグランジン

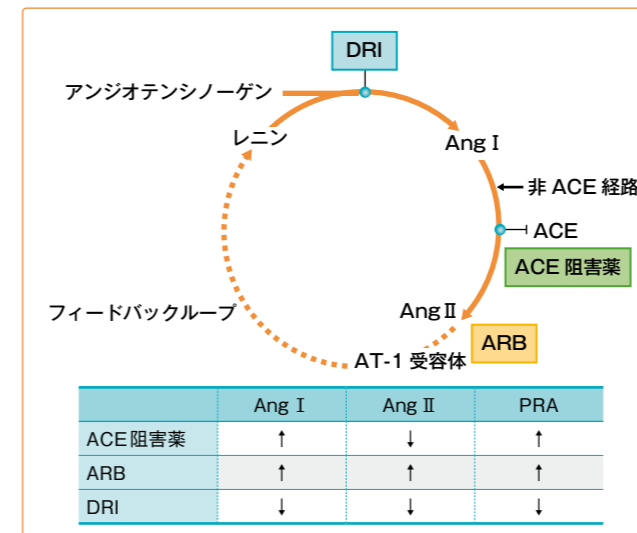


図2 RA系阻害薬がPRA, Ang I, Ang IIに及ぼす影響(文献1, 2改変)

	Ang I	Ang II	PRA
ACE阻害薬	↑	↓	↑
ARB	↑	↑	↑
DRI	↓	↓	↓

(プロ)レニン受容体に結合したプロレニン活性の阻害や、(プロ)レニン受容体発現そのものの抑制効果が期待できる。

以下にACE阻害薬とARB, ACE阻害薬/ARBとDRIの併用効果について述べる。

ACE阻害薬とARBの併用

心保護効果に関するエビデンス

Leeら³⁾は、左室機能障害を有する心筋梗塞患者もしくは心不全患者を対象とした臨床試験を用いてメタ解析を行った。その結果、ACE阻害薬とARBの併用は、ACE阻害薬単剤と比べて心不全による入院を減少させるものの、総死亡の改善は認められないことを報告した (図3)。また、このメタ解析に含まれていないValsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT)⁴⁾でも、左室機能障害を有する急性心筋梗塞後の患者を対象として、ACE阻害薬 (カプトプリル) とARB (バルサルタン) との併用では、単剤治療に比べて心不全による入院は減少したものの、総死亡のさらなる抑制効果は認められなかった。

その後Phillipsら⁵⁾は、左室機能障害を有する心筋梗塞患者もしくは心不全患者を対象とした4つの大規模臨