

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1999.01) 19巻1号:62～66.

【アンジオテンシンII受容体拮抗薬による高血圧治療の新たな展望】
アンジオテンシンII受容体拮抗薬の臨床
心不全治療薬としてのアンジオテンシンII受容体拮抗薬の位置づけ

長谷部直幸, 菊池健次郎

特集：アンジオテンシンII受容体拮抗薬による高血圧治療の新たな展望

アンジオテンシンII受容体拮抗薬の臨床
2. 心不全治療薬としてのアン
ジオテンシンII受容体拮抗
薬の位置づけ



長谷部直幸



菊池健次郎

Hasebe Naoyuki
長谷部直幸¹⁾*

Kikuchi Kenjiro
菊池健次郎²⁾*

*旭川医科大学第一内科 ¹⁾講師 ²⁾教授

はじめに

心不全の病態形成やその進展に、レニン・アンジオテンシン(RA)系が中心的な役割を果たしているのは周知の事実である。さらにこの際、循環血中のRA系のみならず心筋や血管局所におけるRA(組織RA)系の活性亢進が重要視されている。持続的かつ過度に亢進したRA系の活性を抑制することが、心不全の治療に有用であることは容易に理解される。事実、心不全に関する多くの動物実験や大規模臨床試験において、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬による心機能の改善やリモデリングの抑制、さらには生命予後の改善効果が明らかにされている^{1,2)}。一方、ヒトではアンジオテンシン(ANG)IIの産生経路として、ACEとは別にキマーゼ系の存在が知られている³⁾。近年、これらACEおよび非ACE双方由来のANG IIの作用を受容体レベルで特異的に阻害するANG II 1型受容体(AT₁)拮抗薬が登場した。本邦でもようやく臨床使用が可能となり、その有用性に期待が集まっている。

ACE阻害薬はRA系の抑制に加えてブラジキニン(BK)・一酸化窒素(NO)系やプロスタグランジン(PG)系の増強作用を合わせもち、これが治療効果の上

で重要な役割を担うことが明らかにされている⁴⁾。他方、AT₁拮抗薬は、結果としてANG II 2型受容体(AT₂)の刺激増加をもたらし、これがAT₁拮抗による心保護作用を増幅する可能性が指摘されている。したがって今後、高血圧、虚血性心疾患、心不全などの治療におけるACE阻害薬とAT₁拮抗薬の有用性の差異を検討する際には、これら2つの機序の臨床的な意義と相違に注目する必要がある。本稿では、心不全治療におけるAT₁拮抗薬の有効性と臨床的位置づけの現状について概説する。

心不全におけるRA系とANG II受容体

1. 循環血中RA系と組織RA系

心不全では、心拍出量の低下による腎血流量の低下と圧受容体反射を介する交感神経活性の亢進により循環血中RA系が活性化される。循環血中RA系の活性は、腎の傍糸球体細胞から分泌されるレニンを律速段階として制御されており、心不全では一般的にレニン分泌が亢進する。ANG IIは、血管平滑筋の収縮に加え中枢や末梢の交感神経刺激、アルドステロン分泌、腎血行動態および尿細管への直接作用を介する水・Na再吸収亢進、さらに渴中枢刺激に由来する飲水行動の

促進などにより、血圧上昇と水・Na貯留をもたらす。

心不全の病初期における循環血中RA系は、循環動態維持のために不可欠な代償機転として機能している。しかしこのRA系の亢進が慢性的に持続すると心臓の前後両負荷が増大し、病態の悪循環が形成される。これら前後負荷の増大は、間接的に心肥大や血管系のリモデリングを促進する要因となる⁵⁾。心不全患者では、血漿ノルエピネフリン濃度や血漿レニン活性は臨床的重症度と相関して上昇し、これらの液性因子が高値の例ほど生命予後が不良であることが知られている。しかし、心不全患者のすべてに血漿レニン活性やANG II値の上昇は認められず、また、これらの著明な上昇のない例でもACE阻害薬の有用性が示されている。この現象の少なくとも一部には、次に述べる心・血管系の組織RA系の活性亢進が関与しているものと考えられる。

心不全では循環血中のRA系に加え、組織RA系の重要性が指摘されている。病的状態では、各組織において局所のレニン産生やANG II産生が亢進することが明らかにされている。組織RA系の持続的活性亢進は、心筋細胞の肥大、血管内皮や平滑筋、線維芽細胞、腎系球体メサングリウム細胞の増殖、コラーゲンや細胞外基質の増生などの心血管系のリモデリングを促進し、心不全の病態を悪化させる。ANG IIによる心筋細胞の肥大や血管平滑筋細胞の増殖促進は、結果的には心筋細胞への絶対的・相対的な酸素供給の減少をもたらす。心筋間質の線維化は、心室コンプライアンスを低下させて拡張能障害を助長する。さらに、ANG IIによって分泌されるアルドステロンは、腎でのNa⁺再吸収亢進、K⁺、Mg²⁺排泄増大作用のみならず、心筋細胞肥大、心筋間質の線維化促進を介してANG IIの作用を増幅し、心不全の病態を増悪させる。

循環血中RA系と組織RA系の相互関連の詳細は未だ明らかではない。特に心不全の代償期には循環血中RA系の活性は低下しているのに対して、組織RA系の活性はむしろ亢進することが推定されており、両者の活性変動の時間経過は異なるものと考えられている(図1)。組織RA系は心血管系リモデリングを促進する重要な因子であり、過剰な組織RA系の活性亢進が認められる時期にこれを抑制することの意義は大きい。このような視点から、ACE阻害薬の中ではいわゆる組織親和性の高いものを使用することがより有用と推察されるが、この点は未だ臨床的には確立されていない。一方、現在開発中のものを含めて10数種ある

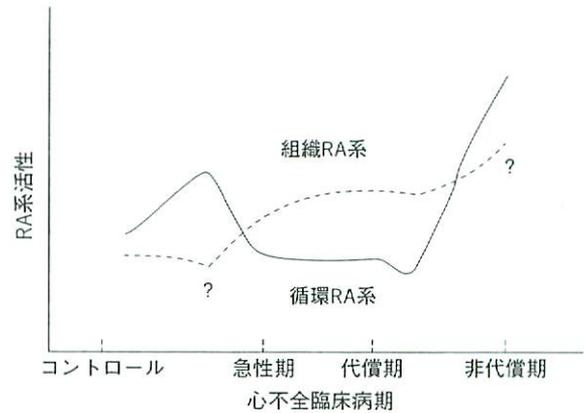


図1 心不全の病期による循環および組織RA系の相対的活性変化

(Dzau, V.J., Arch. Intern. Med. 153:937, 1993より引用)

AT₁拮抗薬の個々の生体内動態や組織移行性、さらに受容体への結合性や選択性などの薬理学的特性やそれぞれの差異に関しては十分に明らかにされておらず、ACE阻害薬との有用性の差異を含めて今後検討されるべき重要な課題と考えられる。

2. ANG II受容体

従来から知られているANG IIの心血管系に対する作用や水電解質代謝の調節、さらには細胞増殖などの作用はすべてAT₁を介すると考えられている。一方、AT₂を介する生理作用の詳細は情報伝達系を含めて未だ不明な点が少ないが、AT₁への拮抗的作用(特に血管平滑筋の増殖抑制作用)やアポトーシスの誘導作用などが報告されている。

不全心筋におけるANG II受容体の細胞内情報伝達系の変化は極めて重要な問題である。心筋梗塞モデルにおける検討では、梗塞心筋の線維化部においてAT₁が著明な増加を示し、AT₂の発現は少ないとされている。一方、右室肥大モデルでは、右室でAT₂は著明な発現増加を、逆にAT₁は著明な減少を示すことが報告されており、病型や病期、重症度などによる相違が示唆されている。ヒト不全心筋では、AT₁遺伝子発現は半分以上に減少しているのに対して、AT₂は不変と報告されている。この関係は、β受容体系においてβ₁受容体が選択的にdown-regulationされているのに類似している(図2)。さらにAT₁のdown-regulationは、拡張型心筋症の方が虚血性心不全よりも著明であることも報告されている。

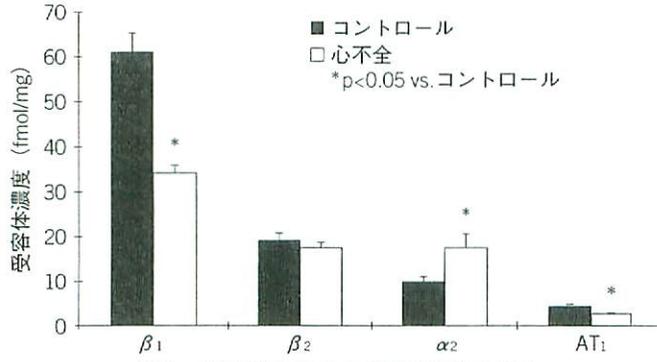


図2 心不全における各種受容体の変化

(Abraham, W.T. et al.: Heart Failure, pp.127, 1997より引用)

AT₁拮抗薬の効果

1. 心不全動物モデルにおける効果

AT₁受容体が過剰発現している心筋症ハムスターでは、AT₁拮抗薬の長期投与が心機能を改善させることが報告されている⁶⁾。多くの心不全動物モデルで、AT₁拮抗薬の有効性が示されているが、本剤とACE阻害薬との間に有用性の差異があるか否かに大きな関心が集まっている。ラットの心筋梗塞心不全モデルでは、両薬剤にほぼ同等の血行動態の改善効果を認めたとする報告と、ACE阻害薬の方が心機能の保持に優れる可能性を指摘したものがあるが、これらの報告では梗塞サイズなどに相違があり、単純には比較できない。高血圧自然発症ラットの心筋梗塞モデルでは、左室拡張の軽減や心機能保持の面で両薬剤に同等の効果が指摘されている⁷⁾。高心拍出性ラット心不全モデルでは、心血行動態、体液貯留、心肥大退縮のすべての点で、両薬剤は同様の効果をもつことが示されている。また高頻度心室刺激によるヒツジ心不全モデルにおいても、血行動態、腎血行動態の両面でAT₁拮抗薬とACE阻害薬の同等の効果が報告されている⁸⁾。

2. 心不全における臨床的効果

心不全患者66人を対象としたAT₁拮抗薬ロサルタンの急性効果を検討した予備試験では⁹⁾、平均血圧、全末梢血管抵抗はロサルタン5~25mgで用量依存的に減少したが、75,150mg投与ではそれ以上の効果を認めず、肺動脈楔入圧の低下や心拍出量の増加は25mg投与時に最大であった。このとき、神経・内分泌学的には、血漿ノルエピネフリン、アルドステロン濃度の低下とともに、negative feedbackによる用量依存的な血漿レニン活性、ANG II濃度の増加が示されている(図3)。降圧効果の面でも、ロサルタンの効果は一般

的に10mg以上で用量依存的に発現し、50mg以上でプラトーに達するとするものが多い。心不全患者(n=134, NYHA II~IV度, 左室駆出率 \geq 40%, 肺動脈楔入圧 \geq 13mmHg)にロサルタン2.5~50mgまでを12週間投与した臨床成績¹⁰⁾でも、肺動脈楔入圧の低下、心拍出量の増加、心拍数の減少などの血行動態の効果は、急性期および12週間後の慢性期においても持続し、50mg投与で最も顕著であった。投与期間中の心不全の悪化は、プラセボ群で24%、ロサルタン2.5mg群で13%、10mg群で21.1%であるのに対し、25mg群では3%、50mg群で4%と後2群での悪化が低率であった。比較的重症の心不全患者(n=166, NYHA III, IV度, 左室駆出率 \geq 35%)で、ロサルタン(25, 50mg)およびエナラプリル(20mg)の8週間投与の効果を比較した検討¹¹⁾では、運動耐容能上は両群とも有意な変化をみなかったが、呼吸困難・倦怠感指数では、特にロサルタン25mg、エナラプリル20mg群で有意な改善が認められた。血漿ノルエピネフリン、心房性Na利尿ペプチド値は両群間で有意差は認められなかったという。

一方、65歳以上の高齢者心不全患者722例を対象としたELITE研究では、ロサルタンとカプトプリルの効果が比較された。心機能改善、心不全による入院率は両薬剤で同等であったが、総死亡はロサルタン群で46%の有意な減少(4.8% vs. 8.7%)を示した(図4)。特に突然死の頻度はロサルタン群(5例, 1.4%)が、カプトプリル群(14例, 8.7%)に比し有意に低率であることが示され注目された¹²⁾。しかし、カンデサルタンとエナラプリルを用いたRESOLVD研究では、後者の予後改善効果が優る可能性が示されている。突然死の抑制効果は、ACE阻害薬を用いた過去の大規模臨床試験においても、一部に認められているのみであり、この点に関しては、用いるACE阻害薬の組織親和性や作用持続時間、AT₁拮抗薬の種類や投与量、試験対象の背

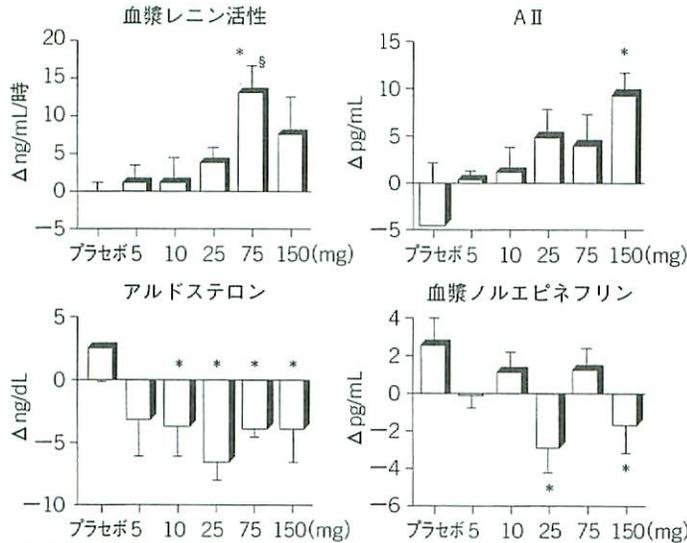


図3 プラセボあるいは5濃度のロサルタンによる神経体液性反応

*: プラセボに比べて有意な変化(p<0.05), §: ロサルタン5 mg投与に比べて有意な変化(p<0.05)
(文献9より引用)

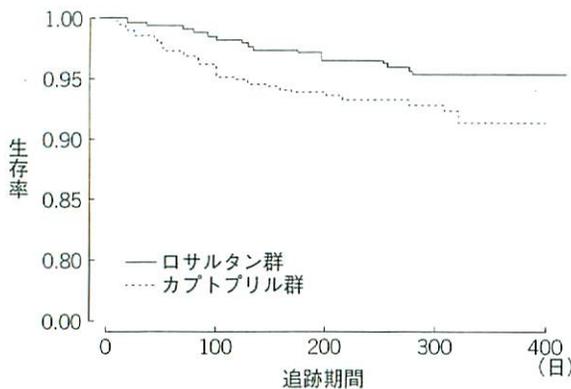


図4 慢性心不全患者におけるロサルタン群とカプトプリル群の生存曲線

ロサルタン群ではカプトプリル群より46%死亡率が低かった(p=0.035)。追跡期間は48週であった。

(文献12より引用)

景などの相違を含めて、今後明らかにされるべき課題は多い。これらの結論は現在進行中のいくつかの大規模臨床試験の結果を待たなければならない。

ヒト心臓における生理的条件下のANG II産生は、ACEよりも主にキマーゼ由来であるとして、非ACE系のANG II産生経路の重要性が指摘されている。また、ACE阻害薬の長期投与時には、初期に低下していた血漿ANG IIやアルドステロン値が再上昇し、前値より高くなる“エスケープ現象”を示すことが知られている。この観点からすれば、ACE阻害薬には限界があり、より完全なRA系の阻害は、AT₁拮抗薬によらなければならないことになる。また、AT₁拮抗薬投与後の血中ANG IIの上昇を介するAT₂刺激の増大による、肥厚血管内膜の増殖抑制、心筋線維化抑制、陰性

変力作用などの付加的な心保護作用が指摘されており、これもAT₁拮抗薬の利点となる。一方、ACE阻害薬はBKの分解を抑制してNO産生を促進させる作用があり、これがACE阻害薬の特徴的な利点と考えられている。しかし近年、AT₁拮抗薬にも、AT₂刺激の増大を介する間接的なNO合成促進作用のあることが示され、少なくともその一部はBKを介するものと考えられている。これらの機序が臨床的にどの程度の力価と意義を有するかが明らかにされなければ、両者の優劣を述べることはできない。

AT₁拮抗薬の位置づけ

これまで述べてきたように、心不全治療薬として、AT₁拮抗薬はACE阻害薬とほぼ同等の効果が期待できる。したがって現状では、心不全治療においてACE阻害薬とAT₁拮抗薬を使い分ける明確な基準はないと言える。ACE阻害薬と同様にAT₁拮抗薬も、明らかな心不全症状のない心機能障害の段階から使用可能な薬剤と考えられることがHurstの最新版テキストに記載されているが、これに従ってBraunwaldの心不全治療ダイアグラムを改変すると図5のようになる。しかし、SOLVD予防試験によってACE阻害薬の有効性が確立したように、早期からAT₁拮抗薬を使用することの妥当性に関しては、同様の大規模臨床試験によって検証される必要がある。

ACE阻害薬投与時7~25%の患者に認められる空咳は、患者のQOLを妨げる同剤の最大の副作用であ

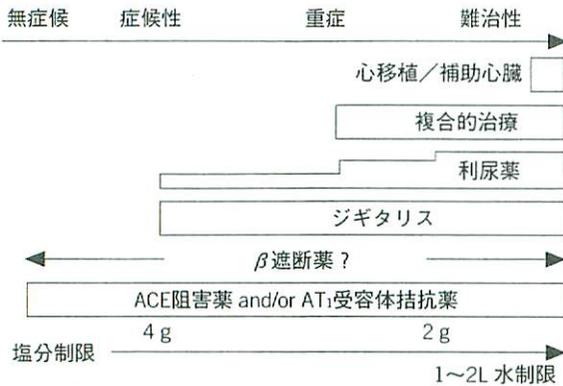


図5 心不全治療における AT₁ 受容体拮抗薬
(本文説明参照)

る。この場合には積極的に AT₁ 拮抗薬を選択することによりこれを回避することができる。またロサルタンには、尿中への特異的な尿酸排泄促進作用があり、副次的作用として尿酸代謝改善効果も期待される。現在のところ、ロサルタンの使用からみた AT₁ 拮抗薬の副作用は、ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬など他の降圧薬と比較しても少ないとされており、臨床的には使用しやすい薬剤と考えられる。ただし、現在本邦で臨床使用可能な唯一の AT₁ 拮抗薬であるロサルタンにしても、保険適応症は高血圧症のみである。心不全に関しては現在第 III 相臨床試験が進行中の段階であり、その臨床適応の承認はさらに先になることを認識しておく必要がある。

おわりに

心不全における AT₁ 拮抗薬の有効性について概説した。心不全治療において、現状では副作用(特に空咳)以外に ACE 阻害薬と AT₁ 拮抗薬を選択する明らかな基準はない。今後、BK を介する ACE 阻害薬の付加的効果と非 ACE 由来の ANG II 作用の抑制および AT₂ 刺激増大を介する AT₁ 拮抗薬の付加的効果の臨床的な意義と相違の詳細が明らかにされれば、両薬剤の選択基準と用法がより明確になるものと期待される。さらに両者の併用に関しても、良好な成績を示す多くの基礎研究があり、今後心不全を対象とした前向き大規模臨床試験によって、ACE 阻害薬と AT₁ 拮抗薬の併用療法の臨床的有用性が明らかにされる必要がある。

文献

1) The CONSENSUS Trial Study Group : Effects of

enalapril on mortality in severe congestive heart failure ; Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* **316** : 1429-1435, 1987

2) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **325** : 293-302, 1991

3) Urata, H., Kinoshita, A., Porez, D.M. et al. : Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J. Biol. Chem.* **266** : 17173-17179, 1991

4) Van Gilst, W.H., Scholtens, E., de Graeff, P.A. et al. : Differential influence of angiotensin converting enzyme inhibitors on the coronary circulation. *Circulation* **77**(Suppl. I) : I24-I29, 1988

5) 長谷部直幸, 藤野貴行, 菊池健次郎 : 心不全治療薬としてのアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の位置付け. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のすべて(萩原俊男ほか編), pp.178-185, 先端医学社, 東京, 1997

6) Lambert, C., Massillon, Y. and Meloche, S. : Upregulation of cardiac angiotensin II AT₁ receptors in congenital cardiomyopathic hamsters. *Circ. Res.* **77** : 1001-1007, 1995

7) Nishikimi, T., Yamagishi, H., Takeuchi, K. et al. : An angiotensin II receptor antagonist attenuates left ventricular dilatation after myocardial infarction in the hypertensive rat. *Cardiovasc. Res.* **29** : 856-861, 1995

8) Fitzpatrick, M.A., Rademaker, M.T., Charles, C. J. et al. : Angiotensin II receptor antagonism in ovine heart failure : acute hemodynamic, hormonal, and renal effects. *Am. J. Physiol.* **263** : H250-H256, 1992

9) Gottlieb, S. S., Dickstein, K., Fleck, E. et al. : Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* **88** : 1602-1609, 1993

10) Crozier, I., Ikarm, H., Awan, N. et al. : Losartan in heart failure—Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* **91** : 691-697, 1995

11) Dickstein, K., Chang, P., Willenheimer, R. et al. : Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **26** : 438-445, 1995

12) Pitt, B., Segal, R., Martinez, F. A. et al. : Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly, ELITE). *Lancet* **349** : 747-752, 1997