

AMCoR

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

血圧 (2000.09) 7巻9号:933～939.

【ACE阻害薬とA II受容体拮抗薬の比較】
心保護作用からみたACE阻害薬とA II受容体拮抗薬の違い

長谷部直幸, 菊池健次郎

心保護作用からみた ACE 阻害薬
と AII 受容体拮抗薬の違い

長谷部直幸 菊池健次郎

旭川医科大学 第1内科

ACE 阻害薬と AT_1 受容体拮抗薬の心保護作用について、肥好心、虚血心、不全心の三つの病態を中心に概説した。現状では、空咳による忍容性の問題以外に臨床的に両薬剤を選別する明らかな根拠はないといっても過言ではない。ACE 阻害薬の BK を介する付加的効果に対して、 AT_1 受容体拮抗薬の BK を介する効果の詳細とその臨床的力価、さらに AT_2 刺激を介する AT_1 受容体拮抗薬の付加的効果の臨床的な意義が明らかにされなければ、両薬剤の優劣を論じることはできない。今後両者の併用療法を含めて臨床的有用性の更なる検討が必要である。

キーワード

心室リモデリング、心肥大、心不全、心筋虚血、 AT_2 受容体

●はじめに

レニン・アンジオテンシン (RA) 系の活性物質であるアンジオテンシン II (AII) は、アルドステロン分泌促進や血管収縮作用に加え、各種成長因子や活性酸素産生促進作用などを併せもち、高血圧性心肥大、急性心筋梗塞後の心室リモデリング、さらには心不全の病態形成や進展に中心的な役割をになっている¹⁾。これには循環血中の RA 系のみならず、心筋や血管壁局所における組織 RA 系の活性亢進が重要であることが明らかにされている。多くの実験成績や大規模臨床試験において、RA 系の抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の高血圧および高血圧性心肥大、虚血性・非虚血性心不全などの病態、さらには生命予後の改善効果が明らかにされている^{2,3)}。一方、ヒトでは AII の産生経路として、キマーゼなど

ACE とは異なる系の存在が知られている。ACE および非 ACE 系由来の AII の作用を受容体レベルで特異的に阻害する AII 受容体拮抗薬には更なる有用性が期待される。

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) 系の増強作用を併せもっており、これも治療効果に寄与することが指摘されている⁴⁾。他方、AII タイプ 1 (AT_1) 受容体拮抗薬は、結果としてタイプ 2 (AT_2) 受容体の刺激増強をもたらし、これが心保護作用に貢献する可能性が指摘されている。さらに近年、 AT_1 受容体拮抗薬にも BK を介する機序の存在を指摘する報告が相次いでおり、現在その臨床的意義に関する研究が精力的におこなわれている。

本稿では、心保護効果作用における ACE 阻害薬と AT_1 受容体拮抗薬の違いについて概説する。

1 肥大心における効果

1) AIIと心肥大

左室心筋重量と心血管系合併症の発症頻度が正相関することは、Framingham 研究で明らかにされている。また本態性高血圧で求心性リモデリングを呈した患者は、心肥大のない患者群と比較して、心血管合併症の発症率が有意に高いことも知られている。現在、心肥大は、高血圧における心血管合併症発生の独立した危険因子として広く認められているのである。

AIIが心筋細胞の肥大をもたらすことは、よく知られた事実である。AIIは、培養心筋細胞においては細胞分裂を伴わない（DNA合成の亢進を伴わない）肥大をもたらすのに対して、線維芽細胞などの非心筋細胞では細胞分裂を伴う増殖をもたらす。そして、このAIIに対する心構成細胞の反応性の相違が心肥大や血管リモデリングに反映されることが知られている。

2) 心肥大退縮効果

a. 基礎研究における心肥大退縮効果

動物実験では、両薬剤ともに良好な心肥大退縮

効果が示されている。高血圧自然発症ラット（SHR）において、心肥大形成前からロサルタンとカプトプリル投与の効果と比較した成績では、両群とも同等の心肥大の抑制が認められ、投薬中止により血圧は再上昇するものの、心重量/体重比の抑制は両群とも持続することが報告されている⁵⁾。一方、LinzらはACE阻害薬の心肥大抑制効果は、AII産生抑制よりもBK分解抑制が大きく関与するとしており⁶⁾、大動脈絞扼術による左室圧負荷モデルなどでは、ACE阻害薬に比しAT₁受容体拮抗薬の心肥大退縮効果は小さい可能性を指摘している。これらの点に関しては、薬剤の投与期間、投与量の相違、対象動物種の相違など多くの疑問点が残されている。

b. 臨床研究における心肥大退縮効果

降圧療法による左室肥大の退縮は、臨床的な予後の改善をもたらす。しかしACE阻害薬に比し、AT₁受容体拮抗薬の心肥大退縮効果を臨床的に明らかにした報告はそれほど多くはない。バルサルタン（図1）⁷⁾やイルベサルタン（図2）⁸⁾の投与をβ遮断薬のアテノロールと比較した報告があり、いずれもAT₁受容体拮抗薬の心肥大退縮効果のほうが大きいことを報告している。ロサルタンおよ

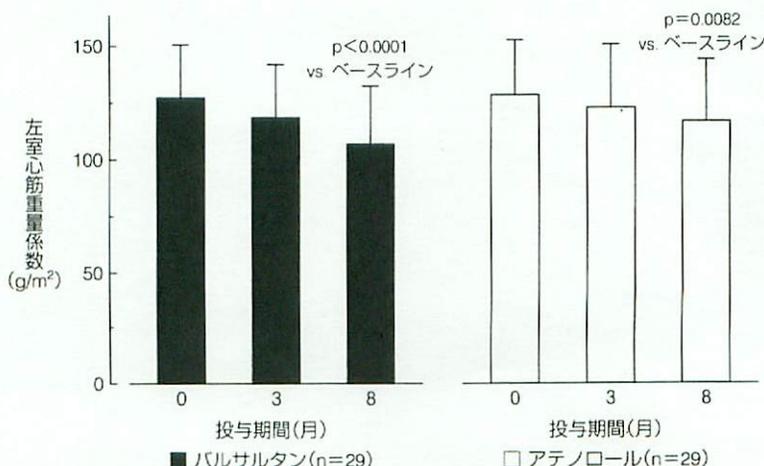


図1. バルサルタンあるいはアテノロール治療後3および8ヵ月後の左室心筋重量係数の変化 (Thurmann PA et al, 1998⁷⁾より改変引用)

ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬の比較

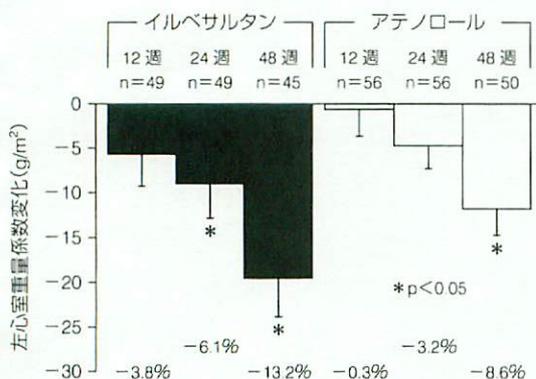


図 2. イルベサルタン (AII 受容体拮抗薬) とアテノロール (β 遮断薬) の心肥大退縮効果の比較 (Kahan T *et al*, 1998⁹⁾ より引用 改変)

びカンデサルタンでも、本態性高血圧患者における左室肥大の退縮効果が示されている。現在、左室肥大を伴う高血圧患者に対する AT₁ 受容体拮抗薬の心血管事故予防に関するいくつかの大規模臨床試験が進行中であり、その結果が注目される。

2 虚血心における効果

1) 心筋虚血軽減作用

両剤とも直接的な抗狭心症作用は期待できないが、心前後負荷の軽減、心肥大退縮、交感神経活性亢進の抑制などにより、心筋の酸素需要・供給バランスの改善を介して間接的な抗狭心症効果が期待される。冠灌流圧一定の実験条件下では、冠血流量を増加させるが、一般的にその作用は ACE 阻害薬が AT₁ 受容体拮抗薬より強いとされている。一方、AT₁ 受容体拮抗薬の虚血再灌流心筋の機能回復および心筋梗塞サイズの縮小効果は、心筋血流の改善効果には依存しないことを示す報告もある。

a. BK-NO 系を介する効果

ACE 阻害薬は、BK の増加作用およびこれを介する NO の産生増加作用を有しており、これが AT₁ 受容体拮抗薬との決定的な相違点とされている。虚血心では BK-NO 系の作用により、冠血管拡張作用、心筋収縮抑制・酸素消費量低下、嫌気

性代謝の改善、血小板凝集抑制、好中球活性化抑制、交感神経活性抑制など付加的效果を期待する。しかし最近、AT₁ 受容体拮抗薬も、AT₂ を介して BK-NO 系を賦活化することが示され、AT₁ 受容体拮抗薬が ACE 阻害薬と同様に BK-NO 系を介して虚血心筋の保護的作用を示す成績が相次いで報告されている。カンデサルタンの前投与で豚心臓の心筋梗塞サイズは縮小するが、この効果は AT₂ 受容体拮抗薬、B₂ 受容体拮抗薬、COX 阻害薬のいずれによっても抑制されることが示されている (図 3)⁹⁾。また、ラット摘出灌流心の 15 分虚血 30 分再灌流で、冠動脈血流、左室発生圧、エネルギー代謝のすべてに AT₁ 受容体拮抗薬で改善が得られるが、この効果は B₂ 受容体拮抗薬により消失することが報告されている¹⁰⁾。現在、AT₁ 受容体拮抗薬が BK-NO 系を介して虚血心筋の保護効果を示すことは広く認められつつあるが、その力価が問題であり、ACE 阻害薬との比較で BK-NO 系賦活作用が検討されつつある。

b. 抗動脈硬化作用

血管壁内での AII 合成は、主として内皮細胞でおこなわれ、成長因子の産生亢進、プロトオンコジンの誘導、細胞内 pH の低下など細胞レベルでの作用に加え、交感神経終末からのカテコールアミンの分泌促進、エンドセリン、PG など血管作動物質の遊離を介して中膜平滑筋細胞の増殖・肥大をもたらす。したがってこの機序を抑制する点から、ACE 阻害薬と同様に、AT₁ 受容体拮抗薬にも抗動脈硬化作用が期待されている。

冠動脈硬化の初期病変である血管内皮障害や内皮機能不全に対して、ACE 阻害薬は、AII 合成阻害作用に加え BK 分解抑制による NO や PGI₂ の産生促進などを介して保護的に作用することが知られている。ラット頸動脈のバルーン傷害後の内膜増殖に対して、ACE 阻害薬のみならず AT₁ 受容体拮抗薬も有効であることが知られている。ヒトでも、TREND 試験 (1996 年) においてキナプリルによる冠血管内皮機能の改善が報告されてい

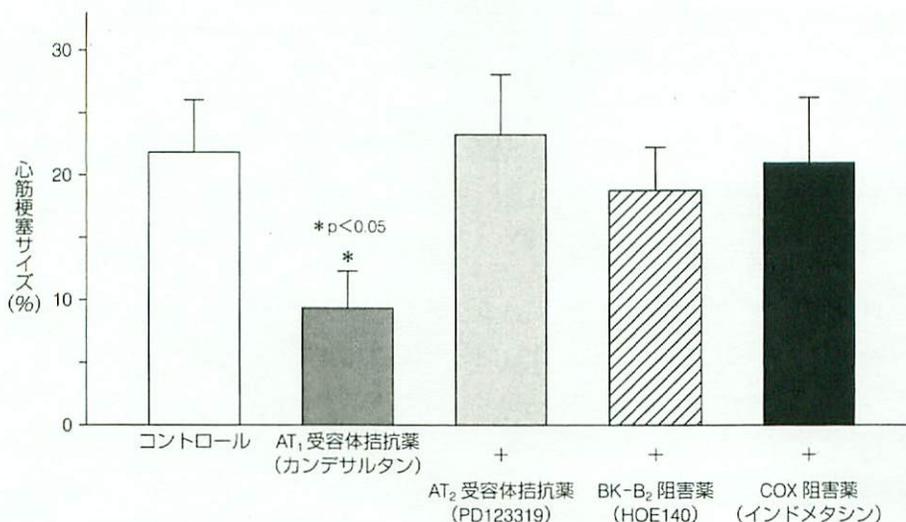


図 3. プタ心筋梗塞サイズに及ぼす AT₂-BK 系の関与 (Jalowy A *et al*, 1998⁹⁾より作成)

る。しかし、ヒトの PTCA 後の再狭窄予防に対してはシラザプリルを用いた MERCATOR (1992 年), MARCATOR (1995 年) の両試験で否定的な成績が示された。ラットの血管傷害モデルとヒト PTCA の成績が解離した原因の一つとして、非 ACE 系で産生された AII の関与が考えられる。AT₁受容体拮抗薬では、非 ACE 系で産生された AT₁の作用をも阻害できることに加え、AT₂刺激による細胞増殖抑制作用が期待されており、ACE とは異なる有効性が推測される。これに関しては、現在臨床的検討が進行中であり、その結果が期待される。

c) 梗塞後リモデリングに対する効果

ACE 阻害薬の急性心筋梗塞における有用性は、SAVE (カプトプリル：1992 年), AIRE (ラミプリル：1993 年), TRACE (トランドラプリル：1995 年), GISSI-3 (リシノプリル：1994 年), ISIS-4 (カプトプリル：1995 年) などの大規模臨床試験で十分証明されたといえる。

ラットの冠動脈結紮 30 分後からの投与により、ACE 阻害薬 (キナプリル) では BK を介してリモデリング抑制効果が認められたのに対し、AT₁受容体拮抗薬ではその効果が弱いことを指摘する報

告もある¹¹⁾。心筋細胞肥大に対する効果は両者同等であるが、非心筋細胞のリモデリングの抑制は ACE 阻害薬のほうが優ることを指摘する報告もある。他方、AT₁受容体拮抗薬のすぐれたリモデリング抑制効果と心機能の改善を指摘する報告も多い。ラットの梗塞後心の左室収縮・拡張能の改善はカンデサルタンとシラザプリルで同等であり、心肥大に伴う遺伝子発現変化も同様に抑制されることが示されている¹²⁾。また梗塞後心筋局所ではアルドステロン合成が亢進しているが、AT₁受容体拮抗薬の投与がこれを抑制し、心筋線維化を抑制することも明らかにされている。急性期からの AT₁受容体拮抗薬投与が真に有効であるか否かは、今後大規模臨床試験において明らかにされる必要がある。

3 不全心における効果

1) 心不全の病態形成と AII の作用

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 RA 系が活性化される。RA 系の活性化は、血圧上昇と水・Na 貯留をもたらす。その慢性的な賦活化は結果的に前後両負荷の増大から病態の悪

ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬の比較

循環をもたらし、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¹⁾。

これら循環中の RA 系に加え、病的状態では、各組織において局所レニン産生が亢進し、みずから AII 産生を促進する。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、線維芽細胞の増殖、コラーゲンの増生などの心・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。

2) 不全心に対する効果

a. 基礎研究における効果

ラットの梗塞心不全モデルにおいて、血行動態の改善効果は ACE 阻害薬と AT₁ 受容体拮抗薬でほぼ同等とする報告と、心機能の保持効果では ACE 阻害薬のほうがすぐれているとするものがある。SHR の心筋梗塞モデルでは、左室拡張の軽減や心機能保持効果は両薬剤で同等とされている。高心拍出性ラット心不全モデルを用いた検討でも、心血行動態、体液貯留、心肥大退縮のすべての点で、AT₁ 受容体拮抗薬と ACE 阻害薬は同様の効果をもつことが示されている¹³⁾。しかし、AII の産生がほぼすべて ACE を介するグッ菌類における ACE 阻害薬と AT₁ 受容体拮抗薬の有効性

の差異を、そのままヒトに適用するには問題が残る。

高頻度心室刺激によるヒツジ心不全モデルでは、心・腎血行動態改善効果は AT₁ 受容体拮抗薬と ACE 阻害薬で同等と報告されている¹⁴⁾。一方、ブタ高頻度刺激心不全モデルの検討では、心機能改善効果は ACE 阻害薬でのみ認められ、両者の併用効果は ACE 阻害薬単独投与時より有意にすぐれているものの、AT₁ 受容体拮抗薬単独では改善効果は認められなかったとする報告もあり¹⁵⁾、必ずしも成績は一定していない。

b. 臨床研究における効果

高齢者心不全患者 722 例を対象とした ELITE 研究では、AT₁ 受容体拮抗薬(ロサルタン)の ACE 阻害薬(カプトプリル)に優る効果、とくに突然死抑制効果が注目され、その機序として AT₁ 自体の阻害効果、AT₂ の刺激効果、さらに血漿ノルエピネフリン値の低下(カプトプリルは上昇)など神経体液性因子による間接的な効果など種々の原因が想定された。しかし、対象を 3,152 例に増やして引きつづき検討された ELITE II の結果、両者のあいだに全死亡、突然死、全入院などすべてにおいて相違はないことが明らかにされた(図 4)¹⁶⁾。咳が少ないことによるロサルタンの高い忍

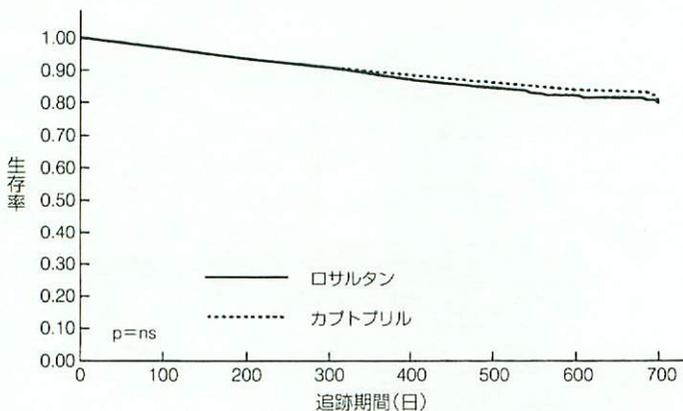


図 4. ELITE II 研究：全死亡率の比較 (Pitt B, 1999¹⁶⁾より改変引用)
全死亡率は、ロサルタン群とカプトプリル群で差はなかった。危険率 (95%信頼区間) = 0.88 (0.75, 1.05)

容性は、前試験同様に認められた。

カンデサルタンとエナラプリルを用いて心不全患者 768 例で運動耐容能、左室機能、quality of

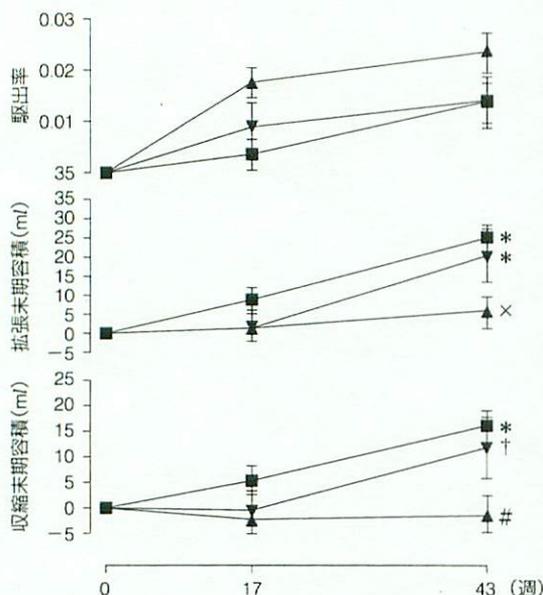


図 5. カンデサルタンの心機能に対する効果 (McKelvie RS *et al.*, 1999¹⁷⁾より改変引用) 駆出率, 拡張末期容積, 収縮末期容積の経時的変化, ■: カンデサルタン投与群, ▲: カンデサルタン+エナラプリル投与群, ▼: エナラプリル投与群, * $p < 0.01$, † $p < 0.05$ vs. 0 週, × $p < 0.05$, # $p < 0.01$ vs. エナラプリル群

life (QOL) を比較した RESOLVD 試験では、両者で同等の運動耐容能改善効果が示された。本研究では、いずれの単独療法よりも両者の併用療法が左室リモデリング抑制効果においてすぐれていることも指摘しており、ACE 阻害薬との併用で AT_1 受容体拮抗薬を用いることの妥当性が示された (図 5)¹⁷⁾。心不全治療における ACE 阻害薬と AT_1 受容体拮抗薬の効果の相違に関しては、ACE 阻害薬の組織親和性や作用持続時間による差異、 AT_1 受容体拮抗薬の種類による差異など、今後明らかにされるべき課題は多い。

現状では、心不全治療において ACE 阻害薬と AT_1 受容体拮抗薬を使い分ける明確な基準はなく、同等の臨床的効果を期待できるものと考えてよいであろう。ACE 阻害薬の最大の副作用である空咳が認められる場合には、 AT_1 受容体拮抗薬を選択することになる。

●おわりに

ACE 阻害薬と AT_1 受容体拮抗薬の心保護作用について、肥大心、虚血心、不全心の三つの視点から概説した。現状では、副作用（とくに空咳）以外に両薬剤を選別する明らかな根拠はないといっても過言ではない。ACE 阻害薬の BK を介す

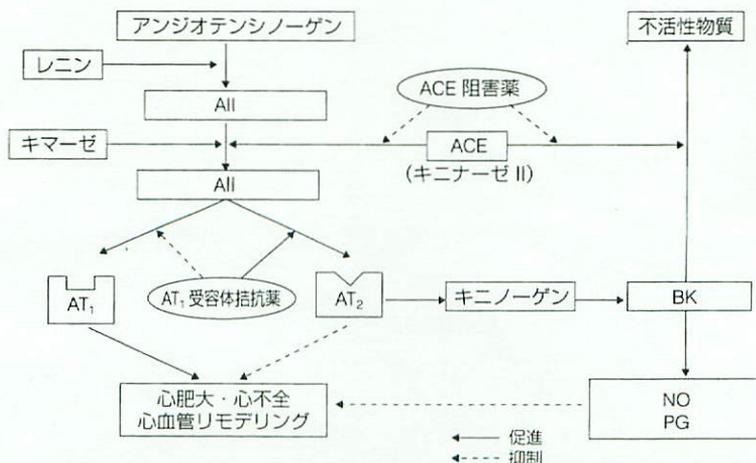


図 6. AT_1 受容体拮抗薬および ACE 阻害薬の効果 (BK-NO 系の関与)

ACE 阻害薬と A II 受容体拮抗薬の比較

る付加的効果との比較において、AT₁受容体拮抗薬のBKを介する効果の詳細とその臨床的力価、さらにAT₂刺激を介するAT₁受容体拮抗薬の付加的効果の臨床的な意義が明らかにされなければ、両薬剤の優劣を論じることはできない(図6)。今後、両者の併用療法を含めて臨床的有用性の更なる検討が必要である。



文 献

- 1) 長谷部直幸：A II受容体拮抗薬のすべて 第2版，先端医学社，東京，2000，pp 106
- 2) The CONSENSUS Trial Study Group： *N Engl J Med* **316**：1429, 1987
- 3) The SOLVD Investigators： *N Engl J Med* **325**：293, 1991
- 4) Van Gilst WH *et al*： *Circulation* **77**(suppl I)：I 24, 1988
- 5) Morton JJ *et al*： *J Vasc Res* **29**：264, 1992
- 6) Linz W *et al*： *Br J Pharmacol* **105**：771, 1991
- 7) Thurmann PA *et al*： *Circulation* **98**：2037, 1998
- 8) Kahan T *et al*： *J Am Coll Cardiol* **31**：212 A, 1998 (abstract)
- 9) Jalowy A *et al*： *J Am Coll Cardiol* **32**：1787, 1998
- 10) Zhu P *et al*： *J Cardiovasc Pharmacol* **33**：785, 1999
- 11) Hu K *et al*： *Cardiovasc Res* **39**：401, 1998
- 12) Yoshiyama M *et al*： *Hypertension* **33**：961, 1999
- 13) Quing G *et al*： *Am J Physiol* **263**：H 833, 1992
- 14) Fitzpatrick MA *et al*： *Am J Physiol* **263**：H 250, 1992
- 15) Spinale FG *et al*： *Circulation* **96**：2397, 1997
- 16) Pitt B *et al*： *Losartan heart failure survival study-ELITE II*, at 72 nd Scientific Sessions of American Heart Association, 1999
- 17) McKelvie RS *et al*： *Circulation* **100**：1056, 1999