

# AMCoR

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

治療学 (2006.01) 40巻1号:50～54.

【レニン・アンジオテンシン 基礎と臨床の相互作用による研究成果に期待】  
レニン・アンジオテンシン系阻害薬の臨床知見  
冠疾患ハイリスク

竹内利治, 長谷部直幸, 菊池健次郎

# レニン・アンジオテンシン系阻害薬の臨床知見 2

## 冠疾患ハイリスク

竹内利治 長谷部直幸 菊池健次郎

たけうち としはる, はせべ なおゆき, さくち けんじろう: 旭川医科大学第一内科

### ● はじめに

高血圧は冠動脈疾患発症の重要な危険因子の一つであり, 近年の大規模臨床試験の結果から, 厳格な血圧管理の重要性が明示されている。高血圧に加え糖尿病, 高脂血症, 喫煙, 肥満といった他の危険因子の重積は相乗的にリスクを増大させるため, 個々の危険因子の管理が重要となる。2004年に日本高血圧学会より発表された「高血圧治療ガイドライン2004年版(JSH2004)」<sup>1)</sup>では, 高血圧患者のリスクの層別化を行い, 治療方針に反映させることを勧めている。それによると高血圧以外に糖尿病, 臓器障害, 心血管病, 3個以上の危険因子のいずれかが存在すればハイリスク群と規定している。ハイリスクであれば, 直ちに生活習慣の修正と降圧薬の開始が必要であり, とくに糖尿病や慢性腎疾患合併例では降圧目標を130/80 mmHg未満とさらに厳格な降圧管理が要求される。薬物治療については, 第一選択薬として長時間作用型Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARBがあげられ, これらの併用の有用性と3剤目には少量の利尿薬の使用が勧められている。

近年, ARBの使用頻度が急速に増加している。ARBはアンジオテンシンII 1型(AT<sub>1</sub>)受容体を選択的に抑制することから, 血中および組織のレニン・アンジオテンシン系が活性化されている病態, すなわち心不全の予後改善や糖尿病性および非糖尿病性腎症の進展抑制などで

の有用性が確立している。またARBの心不全, 心筋梗塞後における心保護効果はACE阻害薬とほぼ同等で, かつ忍容性に優れることも多くのエビデンスより示されている。しかし, 最近ハイリスク患者における心筋梗塞の一次ないし二次予防効果のARBとACE阻害薬の同等性, 非劣勢性についての問題点が提起され議論されている<sup>2)</sup>。そこで本稿では, 冠疾患ハイリスク高血圧患者に対するレニン・アンジオテンシン系抑制薬のイベント抑制効果に関する問題点について, 最近の大規模臨床試験の成績を中心に概説する。

### ● レニン・アンジオテンシン系の冠動脈硬化に及ぼす影響

高血圧により生じる血管のshear stressは組織でのアンジオテンシンII(AII)の産生を増加させ, これはAT<sub>1</sub>刺激増強によるNADPHオキシダーゼ活性の亢進を介して, 活性酸素種(ROS)の産生増加をもたらす<sup>3)</sup>。これによりLDLコレステロールの酸化が促進され, 酸化LDLが増加する。同時に一酸化窒素(NO)の産生は低下し, 血管内皮機能を傷害する。さらに傷害を受けた血管内皮への接着分子の接着増加, 内皮下への単球侵入促進が生ずる。内皮下に侵入した単球はマクロファージに分化し, ROSにより増加した酸化LDLを取り込んで泡沫細胞を形成する。酸化LDLの取込みに関与す

る受容体の発現と、平滑筋細胞の分裂・増殖、内皮下への遊走による新生内膜の増成、細胞外基質の産生増加などによりプラークは増大する。AIIはメタロプロテアーゼなどの蛋白分解酵素を増加させ<sup>4)</sup>、細胞外基質を分解しプラークを脆弱化させる一方、強力な血管収縮作用から機械的に血管内皮細胞を傷害させ、プラークの破綻を促進する。また間接的には交感神経刺激作用や、インスリン抵抗性の増悪などを介して動脈硬化を促進すると考えられる。

最近、アルドステロンはAIIを介さずにNADPHオキシダーゼ活性を高め、ROS産生を増加させることが指摘されている<sup>5)</sup>。このようにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は動脈硬化の発生と進展に関与しており、これらを抑制するACE阻害薬、ARBいずれも動物実験での抗動脈硬化作用はほぼ証明されている。

## ● 冠疾患ハイリスク患者を対象とした大規模臨床試験

### 1 HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)<sup>6)</sup>

55歳以上で、心血管合併症(冠動脈疾患、脳卒中、末梢血管疾患)あるいは糖尿病の既往に加え、1つ以上の心血管リスクファクターを有するハイリスク患者9,297人を対象に、ACE阻害薬ラミプリルがプラセボと比較して心血管イベントを抑制できるか否か検討された(平均追跡期間5年)。ラミプリルの降圧作用はプラセボに比し、軽度(-3/-2 mmHg)であったにもかかわらず、一次エンドポイントの心筋梗塞、脳卒中発症、心血管系合併症による死亡患者数は、ラミプリル群651例(14.0%)、プラセボ群826例(17.8%)と有意にラミプリル群が少なかった(相対リスク0.78,  $p < 0.001$ )。心血管イベントの種類別の抑制効果(相対リスク)は、ラミプリル群はプラセボ群に比し心血管死0.74 ( $p < 0.001$ )、心筋梗塞0.80 ( $p < 0.001$ )、脳卒中0.68 ( $p < 0.001$ )とそれぞれ有意に低下した。さらに一次エンドポイント以外でも相対リスクは低下し、血行再建術の施行0.85 ( $p =$

0.002)、狭心症の増悪0.89 ( $p = 0.004$ )、心不全0.77 ( $p < 0.001$ )、糖尿病新規発症0.66 ( $p < 0.001$ )、糖尿病合併症0.84 ( $p = 0.03$ )とラミプリルによりこれらのイベントは減少した。ハイリスク症例に対するACE阻害薬ラミプリルの投与は、心筋虚血イベントの発生および糖尿病の進展に対し抑制効果を示すことが明らかになった。そしてこれらは降圧を超えた効果(beyond blood pressure lowering effect)と考えられたが、2001年にStaessenらにより行われたメタ解析<sup>7)</sup>により、これらの効果は前述した降圧差(SBP -3 mmHg)でほとんどが説明できることが示され、降圧の重要性があらためて強調されている。

### 2 ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)<sup>8)</sup>

冠動脈リスク因子を一つ以上有する高血圧患者42,418人を対象として、ACE阻害薬リシノプリル、Ca拮抗薬アムロジピンがサイアザイド系利尿薬クロルタリドンに比し、冠動脈疾患や他の心血管疾患の発症率を低下させるか否かが検討された(平均追跡期間4.9年)。本試験の特筆すべき点として、到達降圧値がこれまでの大規模試験では到達し得なかった135/75 mmHgまで降圧していることがあげられる。一次エンドポイントの致死性冠動脈疾患と非致死性心筋梗塞は、クロルタリドン群、アムロジピン群、リシノプリル群の3群間で有意差はみられなかった。しかし、二次エンドポイントの複合心血管疾患、脳卒中、心不全に関しては、クロルタリドン群に比しリシノプリル群で高い発生率を示した。本試験ではアフリカ系米国人が36%を占め、低レニンの患者が多く、収縮期血圧はクロルタリドン群に比しリシノプリル群で2 mmHg高値と、降圧効果はクロルタリドン群で最も大きかった。血圧値による補正は行われているが、この降圧差がエンドポイントに影響を与えた可能性も議論された。一方、リシノプリル群ではクロルタリドン群に比し耐糖能障害、低カリウム血症、新規糖尿病、高尿酸血症などの発現率が有意に低いにもかかわらず、一次・

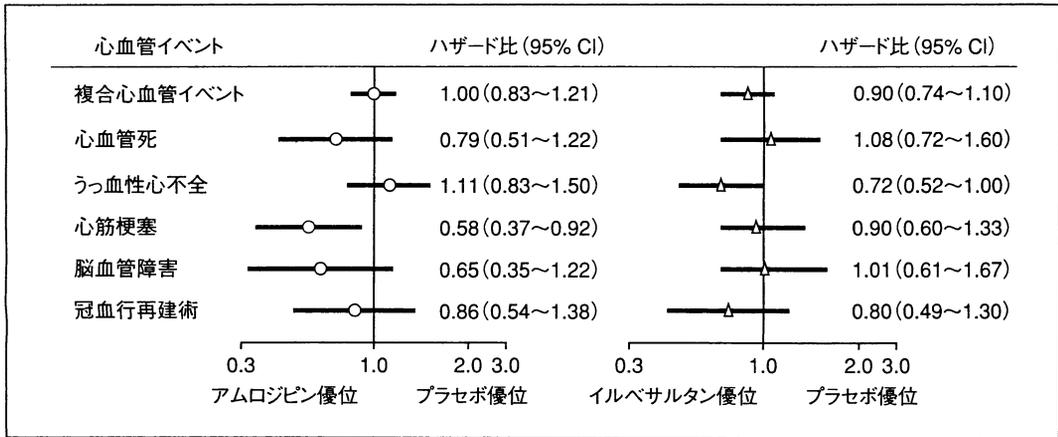


図 1 IDNT サブ解析における各心血管イベントのハザード比

二次エンドポイント発生抑制効果に優れなかった点も注目された。つまり本試験により、厳格な降圧がきわめて重要かつ有用であり、十分な降圧下における利尿薬の有用性が再確認された。

### 3 LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)<sup>9)</sup>

55~80歳の心電図上左室肥大を伴った高血圧患者 9,193 例を対象に、β遮断薬アテノロールと ARB ロサルタンの心血管イベント抑制効果について比較検討がなされた (平均追跡期間 4.8 年)。両群で追加薬剤に差はなく、降圧効果はそれぞれロサルタン群で 30.2/16.9 mmHg, アテノロール群で 29.1/16.8 mmHg とほぼ同等であった。一次エンドポイントである心血管疾患の発症と死亡は、アテノロール群に比しロサルタン群で有意に低かった (相対リスク 0.75,  $p=0.021$ )。脳卒中の発症はアテノロール群に比しロサルタン群で有意に低率であったが (相対リスク 0.87,  $p=0.001$ )、致死性/非致死性心筋梗塞は両群間に差は認められなかった。また全死亡および非心血管死がロサルタン群で少ない傾向がみられた。二次評価項目では、糖尿病の新規発症は ARB が β 遮断薬に比べ 25% 少なくし ( $p=0.001$ )、さらに心電図上の左室肥大退縮効果も ARB で有意に優れていた。これらの成績から、降圧効果は ARB と β 遮断薬で同等であるにもかかわらず、致死性/非致死性心筋梗塞を

除く心血管系疾患の発症抑制において、ARB は β 遮断薬より優れた臓器保護効果を発揮する可能性が示唆された。

### 4 IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) サブ解析<sup>10)</sup>

30~70歳のII型糖尿病性腎症と診断されている高血圧患者 9,193 例を対象に、ARB イルベサルタンが Ca 拮抗薬アムロジピン、プラセボと比較して腎不全を抑制するかどうか検討がなされた (平均追跡期間 2.6 年)。そのサブ解析では心血管イベントの抑制効果について検討されたが、複合心血管イベントは 3 群間に有意差は認められなかった。しかし、アムロジピン群はプラセボ群に比し降圧効果は大きく (-3/-3 mmHg)、心筋梗塞の発症を有意に抑制した (ハザード比 0.58, 95%CI 0.37~0.92;  $p=0.021$ )。一方、イルベサルタン群ではプラセボ群に比べ降圧効果は有意に大きい (-4/-3 mmHg) にもかかわらず心筋梗塞の抑制効果を認めず、Ca 拮抗薬との比較でも心筋梗塞抑制効果は Ca 拮抗薬が優れる傾向を示した (ハザード比 0.58, 95%CI 0.97~2.45;  $p=0.068$ )。しかしうっ血性心不全の発症抑制効果はイルベサルタン群がプラセボ群 (ハザード比 0.72, 95%CI 0.52~1.00;  $p=0.048$ )、アムロジピン群 (ハザード比 0.65, 95%CI 0.48~0.87;  $p=0.004$ ) に比し有意に優れていた (図 1)。

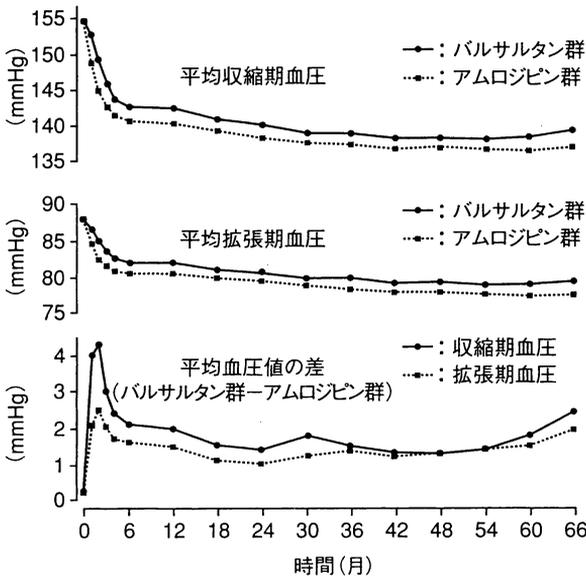
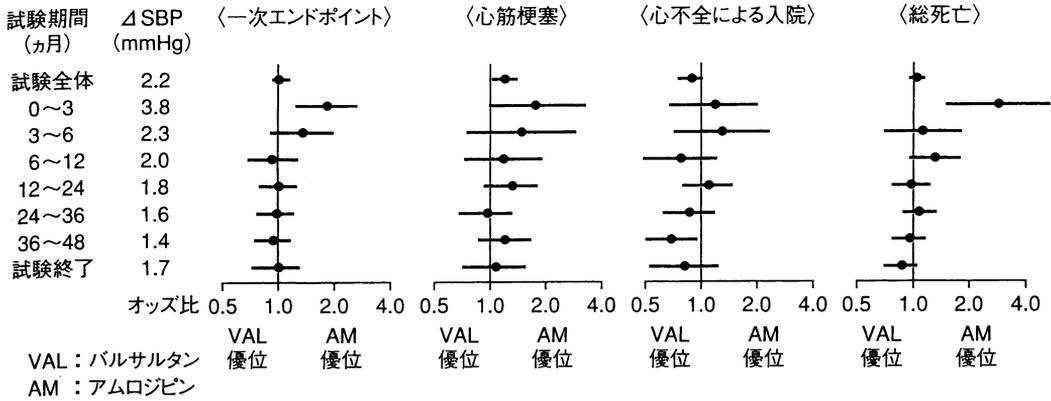


図 2 VALUE における一次・二次エンドポイント発生オッズ比および各群の血圧値の推移

### 5 VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)<sup>11)</sup>

本研究は、心血管疾患のハイリスク高血圧患者 15,245 例を対象に、現在最も広く用いられている長時間作用型 Ca 拮抗薬アムロジピンと ARB バルサルタンで同等の降圧下で心血管イベント抑制効果を比較検討すべく計画された (平均追跡期間 4.2 年)。これまでの臨床試験のなかでも最も厳格な血圧コントロールが行われたが、降圧効果は予期に反して試験開始 1 ヶ月後 (-4.0/-2.1 mmHg)、6 ヶ月後 (-2.1/-1.6

mmHg) といずれも Ca 拮抗薬が ARB に比し有意に大きかった。その結果、試験開始 3 ヶ月以内の一次エンドポイントである心イベントのオッズ比は、アムロジピン群がバルサルタン群に比し約 2 倍有意に優れていた。二次エンドポイントの非致死性心筋梗塞の発症もアムロジピン群で少なく、全体を通してバルサルタン群で 19% 有意に高かった ( $p=0.02$ ) (図 2)。以上より、ハイリスク高血圧患者の心筋梗塞発症の予防には、速やかにかつ十分な降圧が最も重要と考えられ、この点でアムロジピンが優れるこ

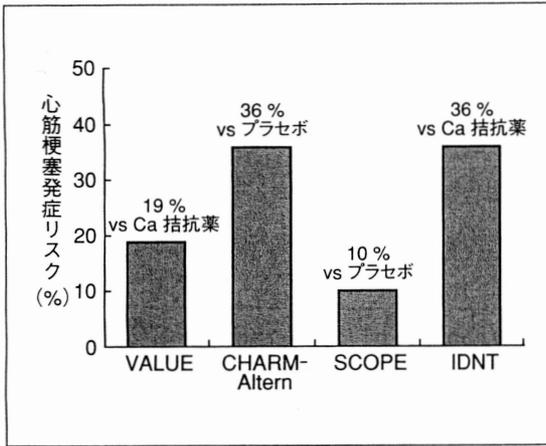


図3 ARBを用いた大規模試験における心筋梗塞発症リスクの比較 (文献2より引用)

とが示唆された。これらの結果を受けて、2004年にARBを用いた大規模臨床試験における心筋梗塞発症リスクに関するエディトリアルが発表され<sup>2)</sup>、ARBは心筋梗塞のリスクを高める可能性も指摘された(図3)。

### ● おわりに

これまでの大規模臨床試験での成績から、心血管イベントの発生抑制に対し、厳格な血圧コントロールの重要性が認識され、現時点ではハイリスク高血圧患者に対して、長時間作用型Ca拮抗薬などで積極的に降圧を図ることは有益であることに異論はない。しかし、そのことがレニン・アンジオテンシン系阻害薬の降圧以外の効果の有益性を否定するものでもない。動脈硬化の進展や急性冠症候群の発症にレニン・

アンジオテンシン系が深く関与することは確かであり、冠疾患ハイリスク患者に対し、副作用発現率が低く、安全性および忍容性が高いARBの使用は有益であることが多い。とくに長期予後を考慮した場合、糖尿病の新規発症、腎機能障害の進行などは心血管イベントのリスクマーカーであるが、ARBの有用性を示すエビデンスは多数存在する。よって厳格な降圧管理を行いつつ、個々の症例に応じてARBを積極的に使用していくことが肝要と考えられる。

### 文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. In: 高血圧治療ガイドライン 2004. ライフサイエンス出版; 2004.
- 2) Verma S, Strauss M. BMJ 2004; 329: 1248-9.
- 3) Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. J Clin Invest 1996; 97: 1916-23.
- 4) Takagishi T, Murahashi N, Azagami S, Morimatsu M, Sasaguri Y. Biochem Mol Biol Int 1995; 35: 265-73.
- 5) Young M, Funder JW. Endocrinology 2004; 145: 3153-7.
- 6) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
- 7) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Lancet 2001; 358: 1305-15.
- 8) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981-97.
- 9) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Lancet 2002; 359: 995-1003.
- 10) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Ann Intern Med 2003; 138: 542-9.
- 11) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Lancet 2004; 363: 2022-31.