

AMCoR

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

治療学 (1999.01) 33巻1号:69～73.

【アンジオテンシン】

ACE阻害薬とAT1受容体拮抗薬
心不全・虚血性心疾患における位置づけと使用法

長谷部直幸, 菊池健次郎

ACE 阻害薬と AT₁ 受容体拮抗薬 5

心不全・虚血性心疾患における位置づけと使用法

長谷部直幸 菊池健次郎

Naoyuki Hasebe (講師), Kenjiro Kikuchi (教授) : 旭川医科大学第一内科

● はじめに

急性心筋梗塞後の心室リモデリングには、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) が重要な役割を果たしている。その後の心不全の病態形成と進展においても、交感神経系とならんで RAS は中心的役割を果たしている。これには、循環中の RAS のみならず、心筋や血管局所における組織 RAS の活性亢進が重要であり、過剰に亢進したこの RAS 活性を抑制することが、治療手段になりうることは容易に推察される。事実、多くの実験成績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) 阻害薬による心筋虚血の改善やリモデリングの抑制、さらに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おり³⁾、これら非 ACE 系由来の ANG II も含めて受容体レベルで特異的にその作用を阻害する ANG II 1 型 (AT₁) 受容体拮抗薬にはさらなる有効性が期待される。

しかし、ACE 阻害薬は RAS の抑制に加えてブラジキニン (BK) やプロスタグランジン (PG) 系の増強作用などを合わせ持っており、これが治療効果のうえで重要な役割を果たしていることが指摘されている⁴⁾。他方、AT₁ 受

容体拮抗薬は、結果として AT₂ 受容体の刺激をもたらし、これが心保護的に作用する可能性が指摘されている。したがって心不全あるいは虚血性心疾患の治療に際して、ACE 阻害薬と AT₁ 受容体拮抗薬の有効性を比較する場合、これら 2 つの機序の臨床的な意義と相違が明らかにされる必要がある。現在、この点に関する精力的な解明の努力がなされているが、本稿では、心不全および虚血性心疾患治療における両薬剤の有効性と臨床的位置づけについて概説したい。

● 心不全治療における ACE 阻害薬と AT₁ 受容体拮抗薬

1 心不全における RAS と ANG II 受容体

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 RAS が活性化される。RAS 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増加する。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。これら心の前・後両負荷の増加は病態の悪循環をもたらす、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⁹⁾。

これら循環中のRASに加え、心不全では組織RAS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レニン産生が亢進し、自らのANG II産生を促進する。組織RAS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。ANG IIによる心筋細胞および血管平滑筋細胞の肥大促進作用は、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、心筋細胞肥大のみならず、心筋間質の線維化を促進して心肥大と拡張能低下の両面から増悪因子として作用することが知られている。

特に心不全の代償期には循環RAS活性は低下しているのに対して、組織RAS活性は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。

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AT₁受容体を介している。一方、AT₂受容体を介する生理作用の詳細は情報伝達系を含めていまだ不明な点が多いが、AT₁との対照から血管平滑筋の増殖抑制作用やアポトーシス誘導作用が報告されている。

不全心筋におけるANG II情報伝達系の変化は重要な問題である。心筋梗塞モデルにおける検討では、梗塞部の線維化部においてAT₁受容体が著明な増加を示し、AT₂受容体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受容体の著明な増加が認められ、逆にAT₁受容体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受容体遺伝子発現は半分以下に減少しているのに対して、AT₂は不変であることが報告されている。この関係は、β受容体系においてβ₁受容体が選択的にダウンレギュレーションされているのに類似している。さらにAT₁受容体の減少は、拡張型心筋症のほう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。

2 ACE阻害薬とAT₁受容体拮抗薬

不全心における論議が残されているが、生理的条件下のヒト心臓における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。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ANG IIの阻害は、AT₁受容体拮抗薬によらなければならないことになるが、より完全な阻害がより望ましい臨床的効果をもたらすか否かは定かではない。また、AT₁受容体拮抗薬によって相対的に高まるAT₂受容体刺激により、肥厚内膜の増殖抑制、心筋線維化抑制、陰性変力作用などが付加的な心保護作用として指摘されており、これもAT₁受容体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受容体拮抗薬にも、AT₂受容体を介する間接的なNO合成亢進作用のあることが示唆されており、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。

多くの心不全動物モデルで、両薬剤の有用性の差異が検討されている。ラットの心筋梗塞や高心拍出性心不全モデルでは、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が多いが、ACE阻害薬のほうが優れる可能性を指摘したものもある。非ACE系のANG II産生経路を有する哺乳動物の心不全モデルでも、両者同等の効果を指摘するものと、ACE阻害薬の優位性を指摘するものがあ

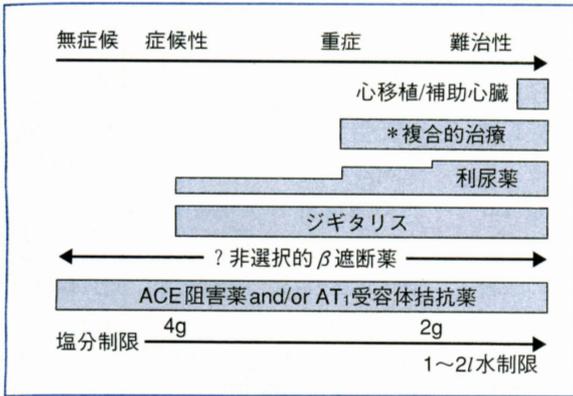


図1 心不全治療におけるACE阻害薬とAT₁受容体拮抗薬の位置づけ (Braunwald's Heart Disease 5th ed, 1997年より引用改変)

る。

臨床的には、AT₁受容体拮抗薬（ロサルタン）とACE阻害薬（カプトプリル）を比較したELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) 研究で、特に突然死の頻度において前者がより高い抑制効果を示して注目されている⁶⁾。しかし、他のAT₁受容体拮抗薬とACE阻害薬を用いた検討では、後者のほうに優れた予後改善効果も指摘されており、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。現状では、両者を使い分ける明確な基準はなく、心不全治療の中では同等の臨床的効果を期待できるものとして、自覚症状のない段階から使用するべき薬剤と考えてよいであろう(図1)。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、当然ながらAT₁受容体拮抗薬を選択することになる。

● 虚血性心疾患治療におけるACE阻害薬とAT₁受容体拮抗薬 (表1)

1 狭心症治療

両者ともいわゆる抗狭心症薬ではなく、直接的な抗狭心症作用は期待できない。しかし、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。両薬剤とも通常の

表1 虚血性心疾患におけるACE阻害薬とAT₁受容体拮抗薬の奏効機序

虚血心筋保護作用

- 1) 左室前・後負荷の軽減
- 2) 左室肥大の軽減
- 3) 心筋酸素需要・供給バランスの改善
- 4) 左室リモデリングの抑制
- 5) 交感神経系亢進の抑制
- 6) 再灌流障害の軽減

冠血管保護作用

- 1) 抗粥状硬化作用
- 2) 血管平滑筋細胞増殖の抑制
- 3) 血管内皮機能の改善
- 4) プラーク破裂の抑制
- 5) 抗血小板作用
- 6) 内因性線溶系の増強
- 7) 動脈コンプライアンスの改善

経口投与では冠血流量の増加は期待できない。BK および NO の付加的血管拡張作用を期待しうる ACE 阻害薬においても、活性体の冠動脈内投与では冠血流が増加するが、経口投与ではむしろ減少することが報告されている。これは本剤による後負荷軽減と交感神経系の抑制による心筋酸素消費量の減少が、冠循環の自動調節能を介して均衡を保つ結果と推測されている。

ACE 阻害薬および AT₁ 受容体拮抗薬に期待される重要な臨床効果の1つに、抗冠動脈硬化作用があげられる。血管壁内での ANG II 合成は、主として内皮細胞で行われ、成長因子の産生亢進、プロトンコジーンの誘導、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、PGI₂ など血管作動物質の遊離など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・AT₁ 受容体拮抗薬ともに抗動脈硬化的に作用することが考えられる。

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、ANG II 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。ラット頸動脈内膜のバルーン傷害後の内膜増殖に対しては、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 (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) 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 (Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis, 1992 年), MARCATOR (Multicenter American Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis, 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 の成績に相違がみられた原因として、いくつかの可能性が考えられる。ヒト PTCA 病変とラット頸動脈擦過病変とでは増殖内膜成分に相違がある可能性、用いられた ACE 阻害薬の投与量や期間の相対的な相違、さらには非 ACE 系で産生された ANG II の関与などである。一方、AT₁ 受容体拮抗薬では、これら非 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 の受容体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。

2 心筋梗塞治療

ACE 阻害薬の急性心筋梗塞における有用性は、SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Study, カプトプリル：1992 年), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Study, ラミプリル：1993 年), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation, トランドラプリル：1995 年), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico, リ

シノプリル：1994 年), ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival, 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。心筋梗塞後の局所の壁張力の増加は、局所心筋の伸展という機械的刺激を介して心組織の RAS を賦活化する。増加した ANG II は、先に心不全の項でも述べたように、心筋肥大、間質線維化を促進して心室リモデリングをもたらす。したがって、これを抑制する薬剤として ACE 阻害薬のみならず、AT₁ 受容体拮抗薬にも同等ないしそれ以上の効果が期待され、動物実験では先述のごとく同等の効果が明らかにされている。今後大規模臨床試験において心筋梗塞における AT₁ 受容体拮抗薬の有用性が確立されるであろう。

CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)-II では、急性期に ACE 阻害薬 (エナラプリラート) を静注で投与したために低血圧反応を呈した患者群で死亡率が上昇し、全死亡率の改善が認められなかった。当初、心筋梗塞発症早期からの ACE 阻害薬投与が、梗塞部心筋の治癒過程を障害する可能性も考えられたが、GISSI-3, ISIS-4 などの成績により、早期からの投与によって短期および長期予後は改善することが示された。適切な症例の選択と過度の低血圧に対する配慮により、本剤の有効性は確保されるものと思われる。

● おわりに

心不全および虚血性心疾患における ACE 阻害薬と AT₁ 受容体拮抗薬の有効性について概説した。現状では、副作用 (特に空咳) 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。BK を介する ACE 阻害薬の付加的効果と AT₂ 受容体刺激を介する AT₁ 受容体拮抗薬の付加的効果の臨床的な意義と相違の詳細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。さらに今後両者の併用療法の臨床的有用性に関しても検討される必要がある。

文 献

- 1) The CONSENSUS Trial Study Group : *N Engl J Med* **316** : 1429-1435, 1987
- 2) The SOLVD Investigators : *N Engl J Med* **325** : 293-302, 1991
- 3) Urata H *et al* : *J Biol Chem* **266** : 17173-17179, 1991
- 4) Van Gilst WH *et al* : *Circulation* **77** (Suppl I) : I 24- I 29, 1988
- 5) 長谷部直幸ほか：荻原俊男ほか編. アンジオテンシンII受容体拮抗薬のすべて；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. p 178-185, 先端医学社, 東京, 1997
- 6) Pitt B *et al* : *Lancet* **349** : 747-752, 1997