

## 第80回日本内分泌学会総会

### クリニカルアワー

#### 「ACE 阻害薬と ARB の心血管イベント抑制効果」

#### ACE 阻害薬の脳保護効果

九州大学循環器内科 廣岡 良隆

脳血管障害の発症・再発予防において最も重要なのは降圧療法である。ACE 阻害薬は、高血圧治療ガイドライン 2004 において高血圧治療薬の第一選択薬のひとつとして挙げられており、脳血管障害慢性期にも推奨されている。これは、ramipril を用いた HOPE 試験や perindopril を用いた PROGRESS 試験を主とする大規模臨床試験の成績による影響が大きい。特に後者では、1) 我が国を含めたアジア諸国が参加していること、2) サブ解析のデータにより認知機能改善効果などが認められていること、3) 正常血圧者であっても効果が認められたこと、など、大きなインパクトがあった。また、ACE 阻害薬は高血圧における脳血流自動調節能を改善することも知られている。高血圧治療として脳保護という観点からは確実な降圧が最も重要であるが、beyond blood pressure-lowering という観点からレニン-アンジオテンシン系抑制薬は有用性であると考えられる。しかし、ARB が ACE 阻害薬より優れているというエビデンスはない。おそらくは ARB の降圧効果が ACE 阻害薬より強い印象があることと、副作用としてみられる咳のために ARB が勝っていると捉えられがちである。しかし、組織親和性の強い ACE 阻害薬が開発されてからすぐに ARB が出てきたためその評価が十分なされていない。脳保護という観点からみると、作用機序の違いからや最終的な生体における薬効の確実性において ACE 阻害薬は ARB に決して劣らないものと考えられる。ACE 阻害薬によるキニン系の増加は内皮機能改善や肺炎の合併を抑制する効果にも関与している可能性が示唆されている。直接、両者を比較した大規模臨床試験がないので、ONTARGET 試験の結果が出れば何らかのことがわかるであろう。

## ACE 阻害薬と ARB の心血管イベント抑制効果：腎保護：ARB の立場から

慶應義塾大学医学部内科、林 晃一

これまでの多くの臨床ならびに基礎研究により、慢性腎臓病 (CKD) の進展にレニン - アンジオテンシン経路が関与することが確立している。ACE 阻害薬はアンジオテンシンの産生抑制とともにブラディキニン分解抑制によるキニン活性の上昇をもたらす、相加的作用を示すことが全身血圧ならびに腎微小循環レベルなどで報告されている。さらに近年 ACE2 により産生される angiotensin-(1-7) が MAS 受容体と結合し一酸化窒素 (NO) を介して血管拡張性に作用するが、ACE2 は ACE 阻害薬で誘導を受けることが明らかとなった。これに対して、ARB でもキニン - NO を介する機序が報告されており、さらに ARB でも ACE2 が誘導されることが血管レベルで報告されている。

アンジオテンシン からアンジオテンシン への変換には種々の酵素が行いことが知られている。正常では主として ACE が行うが、腎炎や腎動脈狭窄ではキマーゼなどの酵素が腎内で増加し、この役割の一端を担うことが報告されている。したがって、このような病態では、ACE 阻害薬はアンジオテンシン 産生を十分に抑制できないが、ARB ではアンジオテンシン 受容体をブロックし作用抑制を行うことができると考えられる。

ヒトの腎障害の進行に対して、両薬剤ともに抑制効果を示すことが知られている。ELITE では高齢者心不全患者における腎機能への影響を比較したが、ACE 阻害薬と ARB 間に差異が見られなかった。IgA 腎症に対する ACE 阻害薬・ARB の尿蛋白抑制作用を見た Russo の研究でも両薬剤間で差異を認めず、効果面で明らかな優劣はつけ難い。一方、忍容性では ACE 阻害薬は明らかに劣っており、継続性による治療効果を考慮すると ARB が優れていると推察される。

## クリニカルアワー15

### 「ACE 阻害薬と ARB の心血管イベント抑制効果」

腎保護の立場から - ACE 阻害薬は ARB より有用か -

京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科 向山 政志、中尾 一和

慢性腎臓病の発症・進展機序にはその原因のいかんを問わず、レニン・アンジオテンシン (RA) 系が重要な役割を演じることは基礎・臨床両面から多く示されているところであり、腎障害を伴う高血圧治療における RA 系抑制薬の第一選択薬としての有用性は論をまたない。特に、Lewis study、AIPRI study、AASK study に代表される大規模臨床試験において、ACE 阻害薬の糖尿病性・非糖尿病性腎障害いずれにおいても明らかな腎保護作用が証明され、また RENAAL study をはじめとする ARB を用いた種々の試験において、糖尿病性腎症での各病期における進展抑制が示された。

現在のところ、ACE 阻害薬、ARB の両群薬剤の腎保護効果については、ほぼ同等と考えられる。しかし、作用機序には異なる点があり、その臨床的意義付けが注目される。すなわち、ACE 阻害薬によるブラジキニン-NO 系賦活化作用を介した効果と、ARB による AT<sub>2</sub> 受容体刺激あるいは ACE 非依存性経路抑制作用を介した効果の差である。しかしこれらの存在の意義を臨床的に証明した成績はなく、今後の課題である。

最近、糖尿病性腎症に関するメタアナリシスにおいて、腎保護作用は ACE 阻害薬、ARB とも同等であるが、死亡率改善効果については ACE 阻害薬がより優れている可能性が指摘された。また、わが国の非糖尿病性腎障害に関する検討にて、透析移行率の点で両薬剤群に差がある可能性も指摘されたが、より多くの症例数での成績を待つ必要がある。今後、このような知見と両薬剤群間の作用機序の差との関連、さらには両者併用群を含めた腎保護効果の差の有無に関する検討について、さらに進めていく必要がある。

## ARB の心保護作用

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓内科学

田村 功一

国内外の高血圧治療ガイドラインにおいて、レニン-アンジオテンシン系をブロックする降圧薬であるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の高血圧治療における重要性は確立されている。また、ACE阻害薬は、多くの大規模臨床試験から心保護作用を有することが明らかにされており、心不全治療において重要な位置を占めている。一方、ARBは、ACE阻害薬と同様にレニン-アンジオテンシン系をブロックする降圧薬であるが、AT1受容体系をより特異的に遮断するという特徴をもち、今世紀に入って大規模臨床試験の成績が相次いで発表された。その結果、ARBはACE阻害薬と同等の心保護作用を有し、また従来 of 心不全治療薬(ACE阻害薬、遮断薬など)への追加投与によってもさらなる心保護作用を発揮することが明らかになった。また、ARBの大規模臨床試験では糖尿病の発症抑制も認められており、ARBのAT1受容体系遮断による病的な心血管系リモデリング抑制作用およびインスリン抵抗性改善作用によって長期的な心血管病の発症・進展抑制効果もたらされると考えられる。また、同じレニン-アンジオテンシン系をブロックする降圧薬ながら、ARBはACEIとは異なる作用も有している。近年の研究により、AT1受容体はアンジオテンシン II非依存性に心筋細胞への伸展刺激にともなう立体構造変化によっても活性化されることが明らかにされたが、ARBはこの伸展刺激によるアンジオテンシン II非依存性のAT1受容体活性化も抑制しうる(inverse agonist作用)ことが明らかにされ、心不全治療におけるARBの有効性の作用機序として注目される。さらに、ARBの作用にはAT2受容体刺激作用、アンジオテンシン-(1-7)/ACE2系活性化作用なども指摘されており、これらの作用が複合的にARBの心保護作用に関与していると考えられる。

## ACE 阻害薬による MMP 阻害効果の重要性

大阪医科大学・薬理学

高井 真司、山本大助、金徳男、宮崎瑞夫

臨床試験の解析結果より、ACE 阻害薬は ARB を上回る虚血性心疾患による死亡率の軽減が指摘されている。ご存じの通り、ACE 阻害薬はアンジオテンシン II の産生抑制に加え、ブラジキニンの分解抑制を介した作用が期待される。しかし、それ以外の作用として、ACE 阻害薬は、ACE の活性中心に存在する亜鉛を認識するだけでなく、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -2 および MMP-9 の活性中心に存在する亜鉛をも認識し直接阻害する可能性がある (Yamamoto et al. *Biochemical Biophys Res Commun*, in press)。

MMP-2 および MMP-9 は、心血管リモデリングに重要な役割を担っていると考えられている。特に、MMP-9 はマクロファージ、好中球などで発現し、冠動脈プラークの線維性被膜を脆弱化させ、プラークの不安定化を促進すると考えられている。さらに、心筋梗塞直後に MMP-9 の急激な上昇が臨床および動物実験から報告されており、これらの MMP を阻害することで心筋梗塞後の心リモデリング

が有意に抑制されることも報告されている。つまり、MMP-9 は心筋梗塞の発症およびその予後に深く関与する。

心筋梗塞患者の血清を用いた ACE 阻害薬による MMP-9 に対する阻害作用は ACE を抑制するのと同程度であった。ハムスター心筋梗塞モデルでは、心筋梗塞直後に MMP-9 活性の上昇が見られたが、この MMP-9 活性の上昇は、ACE 阻害薬では抑制されたが、ARB では抑制されなかった。つまり、ACE 阻害薬は、*in vivo* においてもアンジオテンシン II の産生抑制とは独立して MMP 活性を直接抑制する可能性が高い。ACE 阻害薬による MMP 阻害効果が ARB を上回る虚血性心疾患予防および死亡率の軽減に寄与する機序の一つと考える。

## ARB による脳保護作用

愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学

堀内正嗣、茂木正樹、岩井将

降圧により脳卒中の発症が抑制されることは多くの臨床試験、疫学試験より明らかであるが、ARB による降圧を超えた脳卒中発症抑制作用の可能性が LIFE、MOSES 等の臨床試験より示された。ARB には糖尿病新規発症抑制、心房細動抑制効果も臨床試験より報告されており、ARB による脳卒中の一時予防、二次予防に貢献していると考えられる。さらに、ACCESS 試験では、脳卒中急性期に ARB を投与することが、心血管イベント発症率を減少することも報告されている。加えて SCOPE 試験では ARB による認知機能低下抑制も報告されている。ARB の薬理作用として、AT1 受容体ブロックとともに、ブロックされていない AT2 受容体がアンジオテンシン II によって刺激されることも重要であると推測される。我々は、AT1A 受容体欠損マウス、AT2 受容体欠損マウスに中大脳動脈閉塞モデルを作成し、両受容体の機能を調べたところ、脳梗塞のサイズ、梗塞周辺部の血流、酸化ストレスの調節などに、両受容体が拮抗して作用すること、ARB 投与により脳梗塞のサイズ現象、梗塞周辺部の血流増加、酸化ストレス減少作用を示すこと、更に ARB 投与により認知機能が改善することも報告している。分子機構として AT2 受容体からのシグナルの下流には DNA 修復に関与するユビキチン系酵素のバリエーションである MMS2 が増加することも報告しているが、ARB 投与による AT2 受容体の相対的活性化が直接神経保護に働いている可能性も示唆される。